



**Universidad de Concepción
Dirección de Postgrado
Facultad de Medicina
Programa de Doctorado en Salud Mental**

**EFFECTO DEL ESTRÉS ACADÉMICO SOBRE LOS NIVELES
PLASMÁTICOS DE BDNF Y EL PORCENTAJE DE METILACIÓN
GLOBAL DEL ADN. ESTUDIO PILOTO.**



**Tesis presentada a la Facultad de Medicina
para optar al grado de Doctor en Salud Mental**

Juan Luis Castillo Navarrete

Agosto 2020

Concepción - Chile

**Profesor Guía: Dr. Benjamín Vicente Parada
Dpto. Psiquiatría y Salud Mental
Facultad de Medicina
Universidad de Concepción**

Se autoriza la reproducción total o parcial, con fines académicos, por cualquier medio o procedimiento, incluyendo la cita bibliográfica del documento.



Dedicatoria



A mi Padre

Para ti Atima Ela

Agradecimientos

Realmente es difícil agradecer en la justa medida a todos los que de alguna manera han contribuido al desarrollo de este trabajo. Han sido años de trabajo y desafíos constantes, no exentos de vicisitudes, incluso partidas.

En primer lugar, quiero agradecer a mi tutor, el Dr. Benjamín Vicente, su clara orientación y apoyo permitieron llevar a buen puerto este ambicioso trabajo, ya que creyó en él, aceptándome bajo su dirección.

También agradezco a la Dra. Romina Rojas, por sus consejos y experiencia relacionados con el desarrollo de algunas técnicas de biología molecular.

Sin duda, uno de los grandes artífices del análisis este trabajo, es el Dr. Claudio Bustos, quién con su paciencia me introdujo en los análisis psicométricos y el arte de analizar datos mediante extensas jornadas de trabajo, mostrándome un abanico de posibilidades a desarrollar, además de brindarme su amistad.

De igual forma agradezco a los diferentes profesores del programa, quienes siempre estaban dispuesto a concederme unos minutos de su tiempo para mis consultas.

Agradezco a mi querida Universidad de Concepción, a la Facultad de Medicina por su apoyo, en especial al Departamento de Tecnología Médica por sus facilidades para avanzar en este trabajo y en especial a su directora, Mónica Troncoso, por sus palabras de aliento, apoyo y amistad.

No puedo dejar de agradecer a mis alumnos, sin los cuales este trabajo no se podría haber desarrollado, en especial aquellos que me colaboraron no sólo como voluntarios, sino que

también me ayudaron con la logística en la aplicación de instrumentos, así como en la toma de muestras de muestras de sangre periférica.

Un especial agradecimiento para Walter Zavala, Fonoaudiólogo de la Universidad del Desarrollo sede Concepción, quien me ayudó en todo el proceso de aplicación del instrumento para estrés académico, además de brindarme su sincera amistad, gracias, Walter y también gracias a ti “Pushin”.

También agradezco a la profesora Alejandra Guzmán Castillo, por su apoyo en la aplicación del instrumento para estrés académico en la Universidad Católica de la Santísima Concepción y posteriormente cuando ingresó al programa de Doctorado en Salud Mental, me ayudó, en maratónicas jornadas, con la realización de las pruebas de ELISA desarrolladas en este trabajo.

Hay muchas personas que de una u otra manera contribuyeron a este proceso, son muchos, en distintos ámbitos, a todos ustedes que siempre han estado atentos al desarrollo de este trabajo y que fueron un impulso, incentivo y apoyo, gracias a todos ellas.

Una mención aparte, para mi familia y su apoyo que nunca me ha faltado. A mi hermano y colega Marcelo, por reemplazarme en diversas actividades docentes y por su permanente apoyo. Gracias también Carolina por tus palabras de aliento...y a ti Maximiliano por “nuestras peleas”.

A mis “niños” (siempre serán mis “niños), por sus palabras de aliento, en especial sus mensajes de “WhatsApp” de ánimo...y también bromas, muchas gracias, Cristina, Loreto y Francisco, siempre me reconforta saber de ustedes.

Mi madre, esa incasable luchadora, gracias por todo tu apoyo y por soportar mi constante impaciencia.

Finalmente, me es complicado poder expresar toda mi gratitud a mi esposa Ale, muchas gracias por tu apoyo, por tus consejos, por tu análisis crítico y objetivo, además de tu paciencia y amor, lo que sin duda me hace un hombre tremendamente afortunado.

Una mención aparte para mi Padre, aquel hombre que me inculcó el amor por la academia, por el hacer y ser universidad, que fue un gran apoyo durante toda mi vida, ese hombre que siempre me motivó a perfeccionarme y que me acompañó al inicio de esta aventura pero que no pudo verla terminada en vida, a ti, muchas gracias “papito”.....



TABLA DE CONTENIDO

TABLA DE CONTENIDO	VII
ÍNDICE DE TABLAS	XII
ÍNDICE DE FIGURAS	XVIII
INDICE DE ANEXOS	XXII
RESUMEN	XXIII
I. MARCO TEORICO	1
<i>I.1 Estrés académico</i>	<i>1</i>
<i>I.2 BDNF: Factor neurotrófico derivado del cerebro</i>	<i>7</i>
<i>I.3 Rol del BDNF en el organismo</i>	<i>8</i>
<i>I.4 BDNF como neurotrofina</i>	<i>9</i>
<i>I.5 Importancia fisiológica del BDNF</i>	<i>11</i>
<i>I.6 Niveles circulantes de BDNF</i>	<i>15</i>
<i>I.7 Determinación de niveles de BDNF circulante</i>	<i>16</i>
<i>I.8 Consideraciones analíticas de la determinación de BDNF circulante</i>	<i>17</i>
<i>I.9 Disminución de la Expresión de BDNF y Enfermedades psiquiátricas y neurodegenerativas</i>	<i>25</i>
<i>I.10 Aumento de la Expresión de BDNF y Enfermedades psiquiátricas y neurodegenerativas</i>	<i>29</i>
<i>I.11 Pro- BDNF y Enfermedades psiquiátricas y neurodegenerativas</i>	<i>31</i>
<i>I.12 Estrés y BDNF</i>	<i>32</i>
<i>I.13 Modulación de la expresión génica del BDNF</i>	<i>33</i>
<i>I.14 Epigenética, BDNF y Enfermedades psiquiátricas y neurodegenerativas</i>	<i>37</i>
<i>I.15 Metilación global de ADN</i>	<i>39</i>
II. FORMULACIÓN DEL PROBLEMA	44



III: HIPÓTESIS	46
IV. OBJETIVOS	47
IV.1 <i>Objetivo General</i>	47
IV.2 <i>Objetivos Especificos</i>	47
V. METODOLOGÍA	48
V.1 <i>Diseño del estudio</i>	48
V.1.1 Primera etapa	48
V.1.2 Segunda etapa	48
V.2 <i>Universo y muestra</i>	49
V.3 <i>Criterios de Inclusión</i>	50
V.4 <i>Variables</i>	50
V.5 <i>Instrumentos</i>	51
V.5.1 Inventario SISCO del estrés académico	51
V.5.2 Inventario SISCO-II del estrés académico	52
V.5.3 Inventario de depresión de Beck-II	53
V.5.4 Prueba de Identificación de Trastornos debido al Consumo de Alcohol (AUDIT)	54
V.5.5 Uso de Drogas (Inventario Multifactorial de Riesgo)	54
V.5.6. Cuestionario de Auto-reporte de Síntomas (SRQ 20)	55
V.6 <i>Extracción de muestras de sangre periférica</i>	55
V.7 <i>Centrifugación, separación y almacenamiento de las muestras</i>	55
V.8. <i>Extracción de ADN</i>	56
V.9 <i>Evaluación de la calidad del ADN extraído</i>	58
V.10 <i>Determinación de BDNF plasmático</i>	59
V.12 <i>Procedimiento</i>	60
V.12.1 Etapa de Análisis psicométrico del inventario SISCO y SISCO-II del estrés académico	60
V.12.2 Etapa de Determinación de niveles plasmáticos de BDNF y porcentaje de metilación global de ADN en estudiantes universitarios	62
V.13 <i>Eliminación de desechos biológicos</i>	63
V.14 <i>Bases de datos y programas para análisis estadístico</i>	63

V.15	<i>Plan de análisis de la primera etapa</i>	64
V.15.1	Análisis Psicométricos	64
V.16	<i>Plan de análisis de la segunda etapa</i>	65
V.16.1	Análisis descriptivo	65
V.16.2	Análisis bivariado	65
V.16.3	Análisis multivariado	66
V.17	<i>Consideraciones éticas</i>	71
V.18	<i>Financiamiento</i>	71
VI.	RESULTADOS	72
VI.1	<i>Estructura, evidencia de validez de constructo y confiabilidad del inventario SISCO del estrés académico en estudiantes universitarios</i>	72
VI.1.1	Caracterización de la muestra en estudio	72
VI.1.2	Descripción de la muestra	72
VI.1.3	Análisis psicométrico de inventario SISCO-I en su forma original	73
VI.1.4	Inventario SISCO-I versión original eliminando dimensión de afrontamiento	85
VI.1.5	Análisis psicométrico inventario SISCO-II del estrés académico	89
VI.2	<i>Determinación del efecto del estrés académico sobre los niveles plasmáticos de BDNF y el porcentaje de metilación global de ADN en estudiantes universitarios</i>	103
VI.2.1	Caracterización de la muestra en estudio	103
VI.2.2	Descripción de la muestra	103
VI.2.3	Estadísticas descriptivas instrumentos	106
VI.2.4	Estadísticas descriptivas evaluaciones de laboratorio	120
VI.2.5	Variables para considerar en análisis bivariado y multivariado	124
VII.	ANÁLISIS MULTIVARIADO	126
VII.1	<i>Predicción cambio en niveles plasmáticos de BDNF</i>	126
VII.1.1	Variable Reacciones físicas y psicológicas SISCO-II evaluación basal	134
VII.1.2	Variable Reacciones del comportamiento social SISCO-II evaluación basal	137
VII.1.3	Variable Estrategias de afrontamiento SISCO-II evaluación basal	139
VII.1.4	Variable Reacciones físicas y psicológicas SISCO-II evaluación final	142
VII.1.5	Variable Reacciones del comportamiento social SISCO-II evaluación final	144
VII.1.6	Variable Estrategias de afrontamiento SISCO-II evaluación final	147
VII.1.7	Variable cuestionario SRQ evaluación final	148

VII.1.8.	Variable porcentaje de metilación global de ADN evaluación basal	152
VII.1.9.	Variable porcentaje de metilación global de ADN evaluación fina	154
VII.2	<i>Predicción cambio en porcentaje de metilación global de ADN</i>	160
VII.2.1	Variable estresores SISCO-II evaluación basal	167
VII.2.2	Variable reacciones físicas y psicológicas SISCO-II evaluación basal	169
VII.2.3	Variable reacciones del comportamiento social SISCO-II evaluación basal	172
VII.2.4	Variable estrategias de afrontamiento SISCO-II evaluación basal	175
VII.2.5	Variable reacciones del comportamiento social SISCO-II evaluación final	177
VII.2.6	Variable estrategias de afrontamiento SISCO-II evaluación final	180
VII.2.7	Variable puntaje total consumo alcohol evaluación final	182
VII.2.8	Variable cuestionario SRQ evaluación final	185
VII.2.9	Variable concentración plasmática de BDNF (pg/ml) evaluación basal	187
VII.2.10	Variable concentración plasmática de BDNF (pg/ml) evaluación final	189
VIII	DISCUSION	195
VIII.1	<i>Estructura, evidencia de validez de constructo y confiabilidad del inventario SISCO del estrés académico en estudiantes universitarios</i>	196
VIII.1.2	Caracterización de la muestra usada para el análisis psicométrico	196
VIII.1.2	Modificación del instrumento	197
VIII.1.4	Inventario SISCO-I versión original eliminando dimensión de afrontamiento	202
VIII.1.5	Inventario SISCO-II del estrés académico	204
VIII.2	<i>Cambios en niveles plasmáticos de BDNF</i>	212
VIII.2.1	Variables con nivel de cambio leve	221
VIII.2.2	Variables con nivel de cambio moderado	223
VIII.2.3	Variables con nivel de cambio fuerte	225
VIII.2	<i>Cambios en porcentaje de metilación global de ADN</i>	231
VIII.2.1	Variables con cambio leve	237
VIII.2.2	Variables con cambio moderado	238
VIII.2.3	Variables con cambio fuerte	241
IX	LIMITACIONES DE ESTE ESTUDIO	245
IX.1	<i>Proyecciones de estudios futuros</i>	246
X	CONCLUSIONES	248

XI	APENDICE	254
XI.1	<i>Consideraciones teóricas para el desarrollo de un modelo predictivo</i>	254
XII	BIBLIOGRAFIA	261
XII	ANEXOS	299
	<i>Anexo 1: Inventario SISCO del estrés académico en su forma original.</i>	299
	<i>Anexo 2: Inventario SISCO del estrés académico en su forma modificada.</i>	302
	<i>Anexo 3: Inventario de Depresión de Beck-II.</i>	306
	<i>Anexo 4: Prueba de Identificación de Trastornos debido al Consumo de Alcohol (AUDIT).</i>	309
	<i>Anexo 5: Preguntas sobre uso de Drogas derivadas de Inventario Multifactorial de Riesgo.</i>	312
	<i>Anexo 6: Cuestionario de Auto-reporte de Síntomas (SRQ 20).</i>	314
	<i>Anexo 7: Autorización Comité ético científico Facultad de Medicina, Universidad de Concepción.</i>	316
	<i>Anexo 8: Hoja informativa y consentimiento informado fase análisis psicométrico.</i>	318
	<i>Anexo 9: Hoja informativa y consentimiento informado fase toma de muestras y ensayos de laboratorio.</i>	322



ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1: Estudios que determinaron niveles de BDNF (en suero y/o plasma) en pacientes con trastornos depresivos y sus respectivos grupos de referencia.	17
Tabla 2: Estudios que determinaron niveles de BDNF (en suero y/o plasma) en pacientes con trastornos depresivos antes y después de terapia antidepressiva.	18
Tabla 3: Estudios que determinaron niveles de BDNF (en suero y/o plasma) en pacientes con trastornos depresivos antes y después de terapia antidepressiva.	21
Tabla 4: Protocolo de extracción de ADN, original y modificado, usando ensayo comercial “Blood DNA Preparation Kit” (Jena Bioscience, PP205S).	57
Tabla 5: Criterios de calidad de métodos de validación de modelo predictivo, jerarquizado en orden de calidad.	68
Tabla 6: Distribución de participantes por edad y por sexo, universidad y semestre cursado.	73
Tabla 7: Estadísticos descriptivos de los ítems de la dimensión de estresores del inventario SISCO del estrés académico en su versión original.	74
Tabla 8: Matriz de cargas factoriales por ítem dimensión estresores del inventario SISCO del estrés académico en su versión original.	75
Tabla 9: Estadísticos descriptivos y confiabilidad del factor identificado dimensión estresores del inventario SISCO del estrés académico en su versión original.	76
Tabla 10: Correlaciones entre los ítems dimensión estresores del inventario SISCO del estrés académico en su versión original.	76

Tabla 11:	Indicadores de ajuste del análisis Factorial Confirmatorio dimensión estresores del inventario SISCO del estrés académico en su versión original.	77
Tabla 12:	Estadísticos descriptivos de los ítems de sintomatología del inventario SISCO del estrés académico en su versión original.	78
Tabla 13:	Matriz de cargas factoriales por ítem dimensión de sintomatología del inventario SISCO del estrés académico en su versión original.	80
Tabla 14:	Estadísticos descriptivos y confiabilidad de los factores identificados en dimensión de sintomatología del Inventario SISCO del estrés académico en su versión original.	80
Tabla 15:	Correlaciones entre los ítems dimensión de sintomatología del Inventario SISCO del estrés académico en su versión original.	80
Tabla 16:	Indicadores de ajuste del análisis Factorial Confirmatorio dimensión sintomatología del Inventario SISCO del estrés académico en su versión original.	81
Tabla 17:	Estadísticos descriptivos de los ítems de estrategias de afrontamiento del inventario SISCO del estrés académico en su versión original.	83
Tabla 18:	Matriz de cargas factoriales por ítem dimensión afrontamiento del inventario SISCO del estrés académico en su versión original.	84
Tabla 19:	Estadísticos descriptivos y confiabilidad de los factores identificados dimensión afrontamiento del inventario SISCO del estrés académico en su versión original.	84
Tabla 20:	Correlaciones entre los ítems dimensión afrontamiento del inventario SISCO del estrés académico en su versión original.	84
Tabla 21:	Estadísticos descriptivos de todos los ítems de del Inventario SISCO del estrés académico en su forma original sin la dimensión de afrontamiento.	86

Tabla 22:	Matriz de cargas factoriales por ítem inventario SISCO del estrés académico en su forma original sin la dimensión de afrontamiento.	87
Tabla 23:	Estadísticos descriptivos y confiabilidad de los factores identificados inventario SISCO del estrés académico en su forma original sin la dimensión de afrontamiento.	87
Tabla 24:	Correlaciones entre los factores inventario SISCO del estrés académico en su forma original sin la dimensión de afrontamiento.	88
Tabla 25:	Indicadores de ajuste del análisis Factorial Confirmatorio Inventario SISCO del estrés académico en su forma original, sin dimensión de afrontamiento.	89
Tabla 26:	Estadísticos descriptivos de todos los ítems de la versión mejorada del Inventario SISCO del estrés académico.	93
Tabla 27:	Matriz de cargas factoriales por ítem obtenida en base a solución de 3 factores. Versión mejorada del Inventario SISCO del estrés académico.	94
Tabla 28:	Correlaciones entre los factores obtenidos en base a solución de 3 factores. Versión mejorada del Inventario SISCO del estrés académico.	95
Tabla 29:	Estadísticos descriptivos y confiabilidad de los factores identificados con solución de 3 factores. Versión mejorada del Inventario SISCO del estrés académico.	95
Tabla 30:	Indicadores de ajuste del análisis Factorial Confirmatorio identificando 3 factores. Versión mejorada del Inventario SISCO del estrés académico.	95
Tabla 31:	Matriz de cargas factoriales por ítem en base a solución de 4 factores. Versión mejorada del Inventario SISCO del estrés académico.	98

Tabla 32: Estadísticos descriptivos y confiabilidad de los factores identificados en base a solución de 4 factores. Versión mejorada del Inventario SISCO del estrés académico.	98
Tabla 33: Correlaciones entre los factores en base a solución de 4 factores. Versión mejorada del Inventario SISCO del estrés académico.	99
Tabla 34: Indicadores de ajuste del análisis Factorial Confirmatorio solución 4 factores. Versión mejorada del Inventario SISCO del estrés académico.	100
Tabla 35: Inventario SISCO-II del estrés académico.	102
Tabla 36: Distribución de participantes por mención de la carrera de Tecnología Médica y por sexo.	104
Tabla 37: Distribución de participantes por edad, mención de la carrera de Tecnología Médica y por sexo.	104
Tabla 38: Resumen distribución de participantes por sexo según inventario SISCO-II del estrés académico y sus componentes. Carrera de Tecnología Médica. Evaluación basal y final.	107
Tabla 39: Resumen distribución de participantes según dimensión estresores de inventario SISCO-II del estrés académico y sus componentes. Especialidades carrera Tecnología Médica. Evaluación basal y final.	108
Tabla 40: Resumen de Prueba de múltiples comparaciones no paramétricas para el contraste de efectos relativos de Tukey.	108
Tabla 41: Resumen de Prueba de múltiples comparaciones no paramétricas para el contraste de efectos relativos de Tukey para variables significativas según prueba de Kruskal-Wallis.	116
Tabla 42: Resumen distribución de participantes por sexo según inventario Beck-II. Carrera de Tecnología Médica. Evaluación basal y final.	117
Tabla 43: Resumen distribución de participantes según inventario BECK-II. Especialidades carrera Tecnología Médica. Evaluación basal y final.	118

Tabla 44:	Resumen distribución de participantes por sexo según FSRQ, ETOH y Drogas. Carrera de Tecnología Médica. Evaluación basal y final.	118
Tabla 45:	Resumen distribución de participantes según FSRQ, ETOH y Drogas. Especialidades carrera Tecnología Médica. Evaluación basal y final.	119
Tabla 46:	Expresión de BDNF plasmático (pg/ml) y porcentaje de metilación global de ADN, por sexo. Evaluación basal y final.	121
Tabla 47:	Resumen distribución de participantes según niveles plasmáticos de BDNF y porcentaje de metilación global de ADN. Especialidades carrera Tecnología Médica. Evaluación basal y final.	123
Tabla 48:	Detalle de variables utilizadas los análisis bivariado y multivariado.	125
Tabla 49:	Modelo lineal sencillo con todas las variables. Predicción cambio niveles plasmáticos de BDNF.	126
Tabla 50:	Modelo preliminar enriquecido con “splines” restringidas (7 modelos anidados simplificados derivados secuencialmente). Predicción cambio niveles plasmáticos de BDNF.	129
Tabla 51:	Modelo preliminar enriquecido con “splines” restringidas, eliminando componentes no lineales. (2 simplificaciones). Predicción cambio niveles plasmáticos de BDNF.	130
Tabla 52:	Modelo enriquecido con “splines” restringidas, eliminando componentes no lineales y reduciendo puntos de complejidad para componente no lineal. (3 simplificaciones). Predicción cambio niveles plasmáticos de BDNF.	131
Tabla 53:	Interacciones entre variables del modelo enriquecido con “splines” restringidas, eliminando componentes no lineales y reduciendo puntos de complejidad para componente no lineal. Predicción cambio niveles plasmáticos de BDNF.	133
Tabla 54:	Punto de referencia del modelo BDNF-12 con variables fijadas a su mediana. Predicción cambio niveles plasmáticos de BDNF.	134

Tabla 55: Promedio porcentual de cambio en los niveles de BDNF plasmático en la evaluación final respecto de la evaluación inicial, en función de una variable determinada y con las demás controladas. Predicción cambio niveles plasmáticos de BDNF.	158
Tabla 56: Modelo lineal sencillo con todas las variables. Predicción cambio porcentaje metilación global de ADN.	160
Tabla 57: Modelo preliminar enriquecido con “splines” restringidas (5 modelos anidados simplificados derivados secuencialmente). Predicción cambio porcentaje metilación global de ADN.	161
Tabla 58: Modelo preliminar enriquecido con “splines” restringidas, eliminando componentes no lineales. (2 modelos anidados simplificados derivados secuencialmente). Predicción cambio porcentaje metilación global de ADN.I de ADN.	162
Tabla 59: Modelo enriquecido con “splines” restringidas, eliminando componentes no lineales y reduciendo puntos de complejidad para componente no lineal. (2 modelos anidados simplificados derivados secuencialmente). Predicción cambio porcentaje metilación global de ADN.	163
Tabla 60: Interacciones entre variables del modelo enriquecido con “splines” restringidas, eliminando componentes no lineales y reduciendo puntos de complejidad para componente no lineal. Predicción cambio porcentaje metilación global de ADN.	165
Tabla 61: Punto de referencia del modelo MET-8 con variables fijadas a su mediana. Predicción cambio porcentaje metilación global de ADN.	166
Tabla 62: Promedio porcentual de cambio en los niveles de porcentaje de metilación global en la evaluación final respecto de la evaluación inicial, en función de una variable determinada y con las demás controladas. Predicción cambio porcentaje metilación global de ADN.	193

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1:	BDNF: Síntesis, secreción y señalizaciones que activa.	11
Figura 2:	Modulación epigenética del gen BDNF	36
Figura 3:	Esquema de procesos de centrifugación, separación, alicuotamiento y almacenamiento de las muestras.	56
Figura 4:	Gráfico de estimadores de los parámetros del modelo dimensión estresores inventario SISCO del estrés académico en su versión original.	77
Figura 5:	Gráfico de estimadores de los parámetros del modelo dimensión sintomatología inventario SISCO del estrés académico en su versión original.	82
Figura 6:	Gráfico de estimadores de los parámetros del modelo inventario SISCO del estrés académico en su versión original, sin dimensión de afrontamiento.	90
Figura 7:	Gráfico de estimadores de los parámetros del modelo en base a solución de 3 factores. Versión mejorada del Inventario SISCO del estrés académico.	96
Figura 8:	Gráfico de estimadores de los parámetros del modelo en base a solución de 4 factores. Versión mejorada del Inventario SISCO del estrés académico.	101
Figura 9:	Verificación de supuestos modelo enriquecido con “splines” restringidas, eliminando componentes no lineales y reduciendo puntos de complejidad para componente no lineal. predicción cambio niveles plasmáticos de BDNF.	132
Figura 10:	Variable reacciones físicas y psicológicas SISCO-II evaluación basal: No controlada para todos los participantes (a) y por sexo (b); Controlada para todos los participantes (c) por sexo (d). Predicción cambio niveles plasmáticos de BDNF.	136

- Figura 11:** Variable reacciones del comportamiento social SISCO-II evaluación basal: No controlada para todos los participantes (a) y por sexo (b); Controlada para todos los participantes (c) y por sexo (d). Predicción cambio niveles plasmáticos de BDNF. 138
- Figura 12:** Variable estrategias de afrontamiento SISCO-II evaluación basal: No controlada para todos los participantes (a) y por sexo (b); Controlada para todos los participantes (c) y por sexo (d). Predicción cambio niveles plasmáticos de BDNF. 141
- Figura 13:** Variable reacciones físicas y psicológicas SISCO-II evaluación final: No controlada para todos los participantes (a) y por sexo (b); Controlada para todos los participantes (c) y por sexo (d). Predicción cambio niveles plasmáticos de BDNF. 143
- Figura 14:** Variable reacciones del comportamiento social SISCO-II evaluación final: No controlada para todos los participantes (a) y por sexo (b); Controlada para todos los participantes (c) y por sexo (d). Predicción cambio niveles plasmáticos de BDNF. 146
- Figura 15:** Variable estrategias de afrontamiento SISCO-II evaluación final: No controlada para todos los participantes (a) y por sexo (b); Controlada para todos los participantes (c) y por sexo (d). Predicción cambio niveles plasmáticos de BDNF. 149
- Figura 16:** Variable cuestionario SRQ evaluación final: No controlada para todos los participantes (a) y por sexo (b); Controlada para todos los participantes (c) y por sexo (d). Predicción cambio niveles plasmáticos de BDNF. 151
- Figura 17:** Variable porcentaje de metilación global de ADN evaluación basal: No controlada para todos los participantes(a) y por sexo (b); Controlada para todos los participantes (c) y por sexo (d). Predicción cambio niveles plasmáticos de BDNF. 153

- Figura 18:** Variable porcentaje de metilación global de ADN evaluación final: No controlada para todos los participantes (a) y por sexo (b); Controlada para todos los participantes (c) por sexo (d). Predicción cambio niveles plasmáticos de BDNF. 155
- Figura 19:** Verificación de supuestos modelo enriquecido con “splines” restringidas, eliminando componentes no lineales y reduciendo puntos de complejidad para componente no lineal. Predicción cambio porcentaje metilación global de ADN. 164
- Figura 20:** Variable estresores SISCO-II evaluación basal: No controlada para todos los participantes (a) y por sexo (b); Controlada para todos los participantes (c) y por sexo (d). Predicción cambio porcentaje metilación global de ADN. 168
- Figura 21:** Variable reacciones físicas y psicológicas SISCO-II evaluación basal: No controlada para todos los participantes (a) y por sexo (b); Controlada para todos los participantes (c) y por sexo (d). Predicción cambio porcentaje metilación global de ADN. 171
- Figura 22:** Variable reacciones del comportamiento social SISCO-II evaluación basal: No controlada para todos los participantes (a) y por sexo (b); Controlada para todos los participantes (c) y por sexo (d). Predicción cambio porcentaje metilación global de ADN. 173
- Figura 23:** Variable afrontamiento SISCO-II evaluación basal: No controlada para todos los participantes (a) y por sexo (b); Controlada para todos los participantes (a) y por sexo (d). Predicción cambio porcentaje metilación global de ADN. 176
- Figura 24:** Variable reacciones del comportamiento social SISCO-II evaluación final: No controlada para todos los participantes (a) y por sexo (b); Controlada para todos los participantes (c) y por

- sexo (d). Predicción cambio porcentaje metilación global de ADN. 179
- Figura 25:** Variable estrategias de afrontamiento SISCO-II evaluación final: No controlada para todos los participantes (a) y por sexo (b); Controlada para todos los participantes (c) y por sexo (d). Predicción cambio porcentaje metilación global de ADN. 181
- Figura 26:** Variable consumo alcohol evaluación fina: No controlada para todos los participantes (a) y por sexo (b); Controlada para todos los participantes (c) y por sexo (d). Predicción cambio porcentaje metilación global de ADN. 184
- Figura 27:** Variable cuestionario SRQ evaluación final: No controlada para todos los participantes (a) y por sexo (b); Controlada para todos los participantes (c) y por sexo (d). Predicción cambio porcentaje metilación global de ADN. 186
- Figura 28:** Variable concentración plasmática de BDNF (pg/ml) evaluación basal: No controlada para todos los participantes (a) y por sexo (b); Controlada para todos los participantes (a) y por sexo (d). Predicción cambio porcentaje metilación global de ADN. 188
- Figura 29:** Variable concentración plasmática de BDNF (pg/ml) evaluación final: No controlada para todos los participantes (a) y por sexo (b); Controlada para todos los participantes (c) y por sexo (d). Predicción cambio porcentaje metilación global de ADN. 191

INDICE DE ANEXOS

Anexo 1:	Inventario SISCO del estrés académico en su forma original.	299
Anexo 2:	Inventario SISCO del estrés académico en su forma modificada.	302
Anexo 3:	Inventario de Depresión de Beck-II.	306
Anexo 4:	Prueba de Identificación de Trastornos debido al Consumo de Alcohol (AUDIT).	309
Anexo 5:	Preguntas sobre uso de Drogas derivadas de Inventario Multifactorial de Riesgo.	312
Anexo 6:	Cuestionario de Auto-reporte de Síntomas (SRQ 20).	314
Anexo 7:	Autorización Comité ético científico Facultad de Medicina, Universidad de Concepción.	316
Anexo 8:	Hoja informativa y consentimiento informado fase análisis psicométrico.	318
Anexo 9:	Hoja informativa y consentimiento informado fase toma de muestras y ensayos de laboratorio.	322

RESUMEN

Título: Efecto del estrés académico sobre los niveles plasmáticos de BDNF y el porcentaje de Metilación global del ADN. Estudio piloto.

Introducción: El estrés es un proceso multifactorial, con una expresión somática amplia y variada y cuando esto se origina en el contexto de un proceso educativo, se habla de estrés académico, el cual se puede evaluar con el inventario SISCO del estrés académico, instrumento auto descriptivo de 31 ítems con algunas propiedades psicométricas ya estudiadas previamente. El factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF), es esencial para procesos fisiológicos cerebrales, la memoria y el aprendizaje. El BDNF se concentra en el tejido cerebral y está presente en el torrente sanguíneo, donde deriva tanto de las plaquetas como del cerebro y puede cruzar la barrera hematoencefálica. Esta es la razón de por qué los niveles de BDNF periféricos reflejan los niveles de BDNF en el cerebro, así como también la integridad cortical ya que se correlacionan positivamente. Diversos factores influyen la expresión génica (metilación del ADN, modificación de histonas y ARN no codificantes) traduciéndose en represión o promoción de la transcripción génica. La metilación global del ADN es uno de los cambios epigenéticos que han sido identificados en una serie de trastornos cognitivos y mentales, como depresión, trastornos psicóticos, trastorno de estrés postraumático y pérdida de aprendizaje y memoria.

Hipótesis: El estrés académico se asocia a cambios en los niveles plasmáticos de BDNF y en el porcentaje de metilación global del ADN en una muestra de estudiantes universitarios.

Objetivo general: Determinar si el estrés académico se asocia a cambios en los niveles plasmáticos de BDNF y en el porcentaje de metilación global del ADN en una muestra de estudiantes universitarios.

Objetivo Específicos: (i) Obtener información relativa a la estructura, evidencia de validez de constructo y confiabilidad del inventario SISCO del estrés académico en estudiantes universitarios. (ii) Establecer, si el estrés académico se asocia a cambios en los niveles plasmáticos de BDNF en una muestra de estudiantes universitarios. (iii) Establecer, si el estrés académico se asocia a cambios en el porcentaje de metilación global de ADN en una muestra de estudiantes universitarios.

Método: En una primera etapa, para tener un instrumento válido que determine la presencia y grado del estrés académico en estudiantes universitarios, se realiza un estudio psicométrico de una forma modificada del inventario SISCO del estrés académico, derivándose de ello el inventario SISCO-II del estrés académico. En una segunda etapa, se determinaron los niveles plasmáticos de BDNF y el porcentaje de metilación global del ADN en estudiantes de Tecnología Médica de la UdeC, al inicio y termino del año académico 2018.



Diseño: investigación cuantitativa, con un diseño no experimental y longitudinal en panel, con una evaluación inicial y otra final.

Procedimiento y análisis: (i) Análisis psicométrico y obtención de inventario SISCO-II del estrés académico. (ii) Obtención de muestras de sangre periférica (previa firma de consentimiento informado) a estudiantes universitarios, a comienzos del I semestre 2018 (estrés basal) y a fines del II semestre 2018 (estrés final). (iii) Determinación de niveles plasmáticos de BDNF y el porcentaje de metilación global del ADN en muestras de sangre periférica de estudiantes universitarios. (iv) Se consideró como variable dependiente a los niveles plasmáticos de BDNF y al porcentaje de metilación global del ADN. (v) Se desarrollaron modelos multivariados predictivos en forma empírica a fin de predecir cambios tanto en los niveles plasmáticos de BDNF como en el porcentaje de metilación global de ADN en la evaluación final respecto de la inicial.

Resultados: (i) Se obtiene el inventario SISCO-II del estrés académico y se evalúan sus propiedades psicométricas. (ii) Al realizar pruebas de contraste no paramétricos se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre la evaluación basal y la final, para todos de los componentes del inventario SISCO y también en su forma completa (prueba de Wilcoxon; $p < 0.001$), lo que indica que en la evaluación final sí estaba presente el fenómeno de estrés académico. (iii) No se encuentran diferencias estadísticamente significativas entre evaluación basal y final para niveles plasmáticos de BDNF (prueba de Wilcoxon; $p = 0.258$) y para porcentaje de metilación global de ADN (prueba de Wilcoxon; $p = 0.759$). (iv) Se desarrolla y valida un modelo multivariado predictivo para predecir en las variables derivadas del inventario SISCO-II del estrés académico, cambios en los niveles plasmáticos de BDNF y en el porcentaje de metilación global de ADN en la evaluación final, respecto de la basal.

Conclusiones: (i) El inventario SISCO-II del estrés académico tiene un adecuado funcionamiento y es un instrumento válido y confiable, siendo necesario manejar con cautela la información proveniente de la dimensión de estrategias de afrontamiento. (ii) En base a este instrumento, se logró identificar el fenómeno de estrés académico en la evaluación final. (iii) Cuando las variables se fijan al valor de su mediana, el modelo predictivo desarrollado es capaz de predecir en la población un leve aumento en el promedio porcentual de los niveles plasmáticos de BDNF finales, respecto de los iniciales, tanto en mujeres como en hombres. (iv) Cuando las variables se fijan al valor de su mediana el modelo predictivo desarrollado es capaz de predecir en el caso del grupo de mujeres, una leve disminución en el promedio porcentual de cambio en el porcentaje de metilación global de ADN en la evaluación final mientras que en los hombres predice un leve aumento. Cuando las variables se fijan al valor de su mediana el modelo predictivo desarrollado es capaz de predecir en la población un leve aumento de los niveles plasmáticos de BDNF finales, respecto de los iniciales, tanto en mujeres como en hombres. (v) se comprueba la hipótesis planteada, es decir “El estrés académico se asocia a cambios en los niveles

plasmáticos de BDNF y en el porcentaje de metilación global del ADN en una muestra de estudiantes universitarios.”





I. MARCO TEORICO

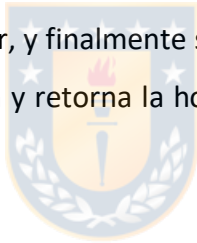
I.1 Estrés académico

Ante la presencia de un estímulo ambiental, todo organismo produce una respuesta, la cual puede ser definida como estrés. El estímulo, denominado estresor, según su naturaleza puede ser bio ecológico o bien psicosocial (Tafet, G. 2008). Se considera como estresor bio ecológico aquellos relacionados con fenómenos naturales y si el estresor surge de la interacción de las personas en un entorno social, ya a sea nivel individual u organizacional, se considera un estresor psicosocial (Tafet, G. 2008). Independiente del tipo de estímulo estresor que impacte en un organismo, éste lo percibe a través de diferentes modalidades sensoriales que conducen la información ambiental, para que sea procesada por el sistema nervioso central (SNC) con el propósito de generar una respuesta adaptativa, orientada a proteger o recuperar el equilibrio. Para ello, se activan sucesivamente una serie de sistemas, incluido el sistema nervioso autónomo, con la activación primaria de su rama simpática, y el sistema neuroendocrino con la activación secundaria del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal (HHA), los cuales forman parte de una compleja red de mecanismos regulatorios, conformada por los sistemas psicológicos, neurológicos, inmunológicos y endocrinológicos (Tafet y Nemeroff 2016). Esta red es armónica y se comporta como un todo, en permanente interconexión con el medio que lo rodea. Cualquier alteración en alguno de estos mecanismos se traducirá en la activación de mecanismos de adaptación, por lo que cuando se sobrepasa la capacidad adaptativa a lo largo de esta red, se comienzan a producir alteraciones que pueden traducirse en enfermedad (Tafet, G. 2008; Tafet y Nemeroff 2016).

En 1956 Hans Selye definió el “estrés” como una respuesta neuroendocrina, inmunológica y conductual del organismo a cualquier demanda que se le imponga, y que, a su vez, surge como producto de una interpretación de amenaza o peligro, por lo que permite la adaptación y supervivencia de un ser vivo (Selye, H 1973). El estrés puede ser un fenómeno

adaptativo beneficioso (eustrés) o nocivo (distrés). El eustrés corresponde a las respuestas fisiológicas frente a demandas del entorno que se traducen en una adaptación beneficiosa y necesaria para el funcionamiento diario del individuo. El distrés corresponde al conjunto de procesos y respuestas neuroendocrinas, inmunológicas, emocionales y conductuales ante situaciones que significan una demanda de adaptación mayor que lo habitual para el organismo, y que son percibidas por el individuo como amenaza o peligro (Testa et al. 2013). El estresor gatillante de esta respuesta adaptativa según su duración, dará origen a una respuesta de estrés agudo o una respuesta de estrés crónico (Selye, H. 1956; Tafet, G. 2008).

El estrés de tipo agudo se relaciona con un estado de alerta que se traducirá en un aumento de la frecuencia cardíaca, presión arterial y frecuencia respiratoria, así como también aumento de la glicemia, factores de coagulación, etc. (Tafet y Nemeroff 2016). Esta fase es seguida por una etapa de acción (afrontamiento), en la que el individuo ejecuta las acciones necesarias para el control del estresor, y finalmente se da paso a la etapa de relajación, en la que bajan los niveles de activación y retorna la homeostasia fisiológica (Tafet, G. 2008; Tafet y Nemeroff 2016).



En el caso del estrés crónico, existe también una fase de alerta, seguida por una etapa de resistencia que se caracteriza por presencia de síntomas y signos y en la que el organismo trata de adaptarse al estrés continuo que lo afecta, finalmente se presenta una fase de desgaste o deterioro ante la incapacidad de afrontar el estresor por más tiempo, ocurriendo en el cuerpo, un desbalance homeostático. Esto se traduce en una serie de fenómenos fisiopatológicos, tales como aumento de citoquinas proinflamatorias y proteínas de fase aguda, cambios estructurales en el hipocampo, que afectan principalmente la memoria, alteraciones hormonales relacionadas, por ejemplo, con fertilidad (Conrad 2010; Hänsel et al. 2010; Nargund 2015; Sribanditmongkol et al. 2014). Así mismo el estrés crónico se ha asociado al desarrollo y/o mal pronóstico de patologías altamente prevalentes como enfermedades cardiovasculares y cáncer (DeSteno, Gross, y Kubzansky 2013; Dhabhar 2014; Steptoe y Kivimäki 2012; Tian et al. 2014).

Neurológicamente, a nivel celular, la experiencia estresora (eustrés y/o distrés), se traduce en estímulos micro ambientales mediados por neurotransmisores y hormonas. Lo anterior trae como resultado respuestas celulares que implican una expresión génica cuyos productos pueden dar lugar a cambios permanentes o estructurales asociables a la sensibilización, aprendizaje, memoria y la diferenciación neuronal. Cuando esta experiencia estresora se origina en el contexto de un proceso educativo, se habla de estrés académico (Putwain 2007).

Diversas investigaciones han mostrado que el estrés académico ocurre ya en estudiantes de nivel primario y aumenta conforme el estudiante progresa el nivel de estudios (Putwain 2007), y llega a sus grados más altos en la universidad (Dyson y Renk 2006). Los estudios superiores representan, el punto culminante del estrés académico por las altas cargas de trabajo, pero también porque coincide, muchas veces, con el proceso de separación de la familia, la incorporación al mercado laboral y la adaptación a un medio poco habitual (Barraza-Macías, Arturo 2007a; Putwain 2007). La población estudiantil universitaria es un grupo de individuos sometidos a una actividad con periodos particularmente estresantes, que exigen a los estudiantes, grandes esfuerzos adaptativos, haciéndolos experimentar agotamiento, poco interés frente al estudio e incluso presentar dificultades al enfrentar desafíos propios del entorno.

El uso del término **estrés académico** suele hacerse con relativa facilidad, aunque sus verdaderos alcances y limitaciones sean desconocidos, situación que se complejiza al enfrentarse a una multiplicidad de términos (por ejemplo estrés estudiantil, estrés universitario, “*burn out*”, estrés escolar y estrés de examen) sin una conceptualización clara, con enfoques centrándose en estresores y síntomas (bidimensional), incluso entrecruzándose con otros constructos multidimensionales (ansiedad, vulnerabilidad psicológica, etc.) y además con multiplicidad de instrumentos de evaluación (Barraza-

Macías, Arturo 2007a, 2007b). En este sentido, se han diseñado muchos instrumentos para evaluar estrés académico.

En general, hay que señalar que para la medida de la percepción de estrés en el contexto académico universitario se han usado mayoritariamente instrumentos que permiten obtener medidas del estrés relativamente simples y escasamente contextualizadas, como es el caso de la escala de estrés percibido ("*Perceived Stress Scale*") (Cohen, Kamarck, y Mermelstein 1983). Otros instrumentos utilizados están adecuadamente adaptados al contexto universitario, pero, sin embargo, ofrecen una medida unidimensional, aludiendo básicamente a características como la frecuencia o la intensidad. Consecuentemente, no aportan información significativa sobre las diferentes condiciones que potencialmente generan estrés.

También se han empleado instrumentos que apuntan a medir situaciones estresantes no sólo relacionadas con las condiciones académicas de los estudiantes universitarios, sino que también familiares o las económicas. Entre estos se pueden destacar el "*Student-Life Stress Inventory*" (Gadzella 1994), el "*Undergraduate Sources of Stress Questionnaire*" (Blackmore, Tucker, y Jones 2005), el "*Academic Expectation Stress Inventory*" (Ang y Huan 2006) y el "*College Student Stress Scale*" (Feldt 2008). Solo algunos instrumentos apuntan a medir el potencial estresante de las diferentes condiciones del contexto académico entre los que destacan la escala de estresores académicos del cuestionario de estrés académico (ECEA) (Cabanach et al. 2010; Cabanach, Souto-Gestal, y Franco 2016; González-Cabanach et al. 2010) y la escala de estrés percibido (Arribas Marín 2011) o la "*Perception of Academic Stress Scale*" (Bedewy y Gabriel 2015)

Otra forma de abordar el estrés académico es profundizar tanto las situaciones estresantes, la respuesta psicofisiológica y las estrategias de afrontamiento propiamente tal. En este contexto, en 2007, Arturo Barraza Macías (Barraza-Macías, Arturo 2007b) aborda esta problemática conceptual y se refiere al estrés académico como "*un proceso sistémico de*

carácter adaptativo y esencialmente psicológico, que se presenta de manera descriptiva en tres momentos, primero: el alumno se ve sometido, en contextos escolares, a una serie de demandas que, bajo la valoración del propio alumno son consideradas estresores. Segundo: esos estresores provocan un desequilibrio sistémico (situación estresante), que se manifiesta en una serie de síntomas (indicadores del desequilibrio). Tercero: ese desequilibrio sistémico obliga al alumno a realizar acciones de afrontamiento para restaurar el equilibrio sistémico". A partir de esta conceptualización, Barraza reconoce la existencia de "tres componentes sistémico-procesuales del estrés académico: (i) Estímulos estresores (input), (ii) síntomas indicadores del desequilibrio sistémico y (iii) Estrategias de afrontamiento (output)" (Barraza-Macías, Arturo 2006a, 2007a, 2007b).

En base a este modelo teórico, Barraza desarrolló, en México, un instrumento psicométrico auto descriptivo, el inventario SISCO del estrés académico (Anexo 1), el cual fue estudiado psicométricamente con buenos resultados en población universitaria en México, en base a una estructura de 3 factores con confiabilidades en base a alfa de Cronbach de 0.85, 0.91, 0.69 y 0.90 para las dimensiones de estresores, sintomatología, afrontamiento e instrumento completo, respectivamente (Barraza-Macías, 2007b). En Colombia, Malo y colaboradores describen una buena confiabilidad para el instrumento completo (alfa de Cronbach de 0.87) y en base a la estructura de tres factores describen confiabilidad por mitades de 0.76, 0.87 y 0.70 para la dimensión de estresores, sintomatología y afrontamiento, respectivamente (Malo, Cáceres, & Peña, 2010). En Perú, Manrique y colaboradores reportan confiabilidad en base a 3 factores con Omega (Rho de Jöreskog) de 0.82, 0.88 y 0.69 para las dimensiones de estresores, sintomatología y afrontamiento, respectivamente. Además, reportan un análisis confirmatorio en base a 3 y 5 factores con indicadores de ajuste adecuados para solución tanto en base a 3 factores (CFI=0.95, RMSA = 0.050) como a 5 factores (CFI=0.96, RMSA = 0.047) (Manrique-Millones, Millones-Rivalles, & Manrique-Pino, 2019).

El inventario SISCO del estrés académico (Barraza-Macías, 2007b; Jaimes, 2008), en idioma español, contiene 31 ítems, siendo el primero de ellos, una parte inicial de filtro, en términos dicotómicos (si - no) que permiten determinar si el encuestado continúa o no respondiendo el inventario. Una segunda parte con una única pregunta que apunta a identificar el nivel de autopercepción global del nivel de estrés académico. La tercera parte apunta a identificar la frecuencia en que las demandas del entorno son valoradas como estímulos estresores y está compuesta por 08 ítems, denominándose dimensión de estresores. Una cuarta parte permite identificar la frecuencia de síntomas o reacciones frente al estímulo estresor está compuesta por 15 ítems y corresponde a la dimensión de sintomatología o somatización. Finalmente, una quinta parte apunta a identificar la frecuencia con que el individuo usa estrategias de afrontamiento y está constituida por 06 ítems y se denomina dimensión de afrontamiento. Desde la segunda a la quinta parte se emplea una escala tipo Likert de cinco valores numéricos que da cuenta de la frecuencia de cada situación o conducta (1: nunca; 2: rara vez; 3: algunas veces, 4: casi siempre; 5: siempre). (Barraza-Macías, Arturo 2007b; Jaimes 2008).

El inventario SISCO del estrés académico se ha usado en diversas instancias (Correo-Prieto, 2015; Espinel, Robles & Álvarez, 2015; Guzmán-Castillo, Sáez, Pérez, & Castillo-Navarrete, 2018; de La Rosa-Rojas et al., 2015; Macías & Gandara, 2017; Mejía-Rubalcava et al., 2012; Oliván, Boira, & López del Hoyo, 2011), mostrando buena confiabilidad con alfas de Cronbach que varían entre 0.86 y 0.9; sin embargo, aún son pocos los reportes de análisis de propiedades psicométricas, especialmente en Latinoamérica. Lo anterior es importante, ya que la validación de una escala, inventario o cuestionario implica el análisis de las propiedades psicométricas del mismo (Martínez, Hernández & Hernández, 2006; Nunnally & Bernstein, 1994). Para ello, un instrumento debe someterse, tanto a un análisis de fiabilidad que evalúa el grado de consistencia interna en que un instrumento mide lo que debe medir como también a un análisis de validez, que explora en qué grado un instrumento mide el fenómeno para el cual fue diseñado (Buja & Eyuboglu, 1992; Hair et al., 2010; Nunnally & Bernstein, 1994; Tabachnick & Fidell, 2006). En nuestro país aún no se han

estudiado completamente las propiedades psicométricas del inventario SISCO del estrés académico. Al respecto, en un trabajo previo a este estudio, en la Universidad de Concepción, se estudiaron algunas propiedades psicométricas del inventario SISCO del estrés académico en estudiantes de la Facultad de Medicina, encontrando buenos indicadores de fiabilidad (alfa de Cronbach de 0.86) faltando aún corroborar el análisis psicométrico realizado (Guzmán-Castillo, Sáez, Pérez, & Castillo-Navarrete, 2018).

I.2 BDNF: Factor neurotrófico derivado del cerebro

Se han descrito aproximadamente 50 factores de crecimiento del sistema nervioso, los cuales se agrupan en familias, como por ejemplo la familia de las citoquinas, la familia del factor de crecimiento transformante β (TGF- β), la familia del factor de crecimiento insulínico (IGF), la familia del factor de crecimiento fibroblástico y la familia de las neurotrofinas (Nagahara y Tuszynski 2011). La familia de las neurotrofinas comprende moléculas de señalización importantes para el desarrollo y mantenimiento de las neuronas e incluye una serie de proteínas homodiméricas entre ellas al factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF), pero también al factor de crecimiento nervioso (NGF) y a la neurotrófina 3 y 4 (NT3 y NT4) (Gomez-Palacio Schjetnan y Escobar-Rodriguez 2007; Hashimoto 2010; Nagahara y Tuszynski 2011).

El factor neurotrófico derivado del cerebro fue descrito por primera vez por Yves Barde y Hans Thoenen, en 1982 (Barde, Edgar, y Thoenen 1982; Nagahara y Tuszynski 2011). Es una proteína que se sintetiza en una forma pre-pro. La molécula de pro-BDNF constituida por de 247 aminoácidos, se empaqueta en vesículas secretoras para posteriormente ser liberada vía neuronal, ya sea por secreción constitutiva o por liberación activa (Nagahara y Tuszynski 2011). Una vez que el BDNF es liberado de la neurona, el dominio pro del pro-BDNF es escindido proteolíticamente por plasmina o metaloproteinasas, dando lugar al BDNF maduro, una molécula de 199 aminoácidos con un peso molecular de 14 kDa (Nagahara y Tuszynski 2011). La forma madura del BDNF predomina y es de gran

importancia fisiológica en el sistema nervioso central adulto, distribuyéndose ampliamente en el cerebro adulto, en casi todas las áreas corticales, así como en varias regiones subcorticales y regiones de la medula espinal. Normalmente en un adulto, el BDNF se produce en la corteza entorrinal y en el hipocampo, donde la liberación de BDNF puede tener un papel cooperativo clave en la función electrofisiológica de los circuitos de memoria (Nagahara y Tuszynski 2011).

I.3 Rol del BDNF en el organismo

El BDNF es esencial para mantener procesos fisiológicos en el cerebro adulto normal, participa en la modulación de las ramificaciones dendríticas, la morfología de las espinas dendríticas, así como también en la plasticidad sináptica y la potenciación a largo plazo (LTP), influenciando de esta manera, tanto a la memoria como al aprendizaje, además del apetito y el sueño (Karege, Perret, et al. 2002; Lommatzsch et al. 2005; Nagahara y Tuszynski 2011; Pan et al. 1998) (Nagahara 2011). El BDNF estimula genes que promueven la LTP (Tian, Ann M. Marini, y Lipsky 2010), la cual es un incremento prolongado de la eficiencia y fuerza de la sinapsis excitatoria debido a la estimulación de alta frecuencia de las fibras aferentes a un área determinada del sistema nervioso (Gómez-Palacio Schjetnan y Escobar-Rodríguez 2007).

En el cerebro adulto, el BDNF además de producirse en el hipocampo, también se produce en la corteza entorrinal desde donde es transportado hacia el hipocampo donde ejerce su función trófica y electrofisiológica en los circuitos de memoria (Altar C.A. et al. 1997; Yan et al. 1997). Desde la corteza, también se transporta BDNF al cuerpo estriado, el principal componente de los ganglios basales, con múltiples funciones que incluyen el control de movimientos, recompensa y adicción. A nivel del cuerpo estriado, el BDNF promueve la sobrevivencia y adecuado funcionamiento neuronal (Altar C.A. et al. 1997; Baydyuk y Xu 2014).

I.4 BDNF como neurotrofina

El BDNF se une con diferente especificidad a dos receptores distintos: Por un lado se une con una alta especificidad al receptor de tirosina quinasa (TrkB: "*Tropomyosin related kinase receptor type B*"), también conocidos como Ntrk2, que es miembro de la familia de quinasas relacionadas con la tropo miosina (TRK: "*Tropomyosin related kinase*") y por otro lado, se une con baja afinidad al receptor p75, el cual es miembro de la familia de receptores del factor de necrosis tumoral (TNF) (**Figura 1**) (Nagahara y Tuszynski 2011; Nakagomi, A et al. 2015). El NGF se une a TrkA, la NT-4 también se une a TrkB y NT-3 se une a TrkC (Hashimoto 2010; Leal et al. 2015). La unión a TrkA y TrkC induce la muerte de neuronas que están en desarrollo (no así la unión TrkB), comportándose de esta manera, como receptores de dependencia, lo que explica porque neuronas sinápticas y sensoriales en desarrollo son dependientes de estas neurotrófinas para su sobrevivencia (Nikoletopoulou et al. 2010).



Tanto el BDNF como el TrkB se expresan ampliamente en todo el cerebro adulto, incluyendo la corteza, hipocampo, centros de homeostasis energética dentro del hipotálamo (Nakagomi, A et al. 2015) y múltiples núcleos tanto en la medula espinal como en el tronco cerebral. Además, estos receptores se encuentran expresados en tejidos no neurales como corazón, pulmón, riñones, tejido adiposo (Bernhard et al. 2013), plaquetas y en circulación (Tian, Ann M. Marini, et al. 2010). Por contraste, la expresión de p75, se restringe a neuronas colinérgicas basales del pro encéfalo y a unas pocas neuronas corticales (Nagahara y Tuszynski 2011).

La unión de BDNF a TrkB produce la activación de segundos mensajeros y por consecuencia la activación de genes (Tian, Ann M. Marini, et al. 2010). La dimerización y la autofosforilación de los sitios de tirosina adyacentes al dominio carboxi-terminal citoplasmático activa a varias proteínas adaptadoras, incluyendo la proteína PTB ("*polypyrimidine tract-binding protein*") y el dominio 2 de homología Src (SH2: "*Src homology domain 2*")

(Nagahara y Tuszynski 2011). La activación de PTB y SH2 conduce a la fosforilación de PI3K (“*phosphoinositide 3-kinase*”), MEK-ERK, fosfolipasa Cg1 (PLCg1) y de CREB (“*cAMP response element binding protein*”) (Nagahara y Tuszynski 2011). La vía MEK-ERK está implicada en el mantenimiento del crecimiento de neuritas, la diferenciación celular y la supervivencia neuronal durante el desarrollo (**Figura 1**). Además, estas señales participan favoreciendo la plasticidad sináptica y la función y estructura neuronal en el cerebro adulto (Nagahara y Tuszynski 2011). A su vez, la activación de PI3K estimula a AKT, mejorando así la supervivencia celular y la activación de la PLCg1 produce la generación de inositol-1,4,5-trifosfato (IP3) y diacilglicerol (DAG), lo cual a su vez se traduce en la movilización de las reservas de calcio y la activación de proteínas quinasas dependientes de calcio, las que influyen en la plasticidad sináptica (Nagahara y Tuszynski 2011).

Es importante la gran afinidad con la que se une el BDNF maduro al TrkB, lo cual es importante ya que el TrkB apoya la supervivencia neuronal y la expresión de varios genes funcionales dentro de los cuales se encuentran quinasas reguladoras (“*ERKs: extracellular signal regulated kinases*”), proteína cinasa de quinasas activadas por mitógenos (“*MEKs: mitogen activated protein kinase kinases*”), AKT y CREB (Nagahara y Tuszynski 2011). A su vez, la unión de BDNF a TrkA o TrkC (pero no a TrkB) puede promover la muerte neuronal bajo ciertas circunstancias (Nagahara y Tuszynski 2011; Nikolettou et al. 2010). Por su parte el pro-BDNF se une con alta afinidad a p75 y la activación por separado de esta vía se traduce en señales pro apoptóticas (**Figura 1**) (Nagahara y Tuszynski 2011).

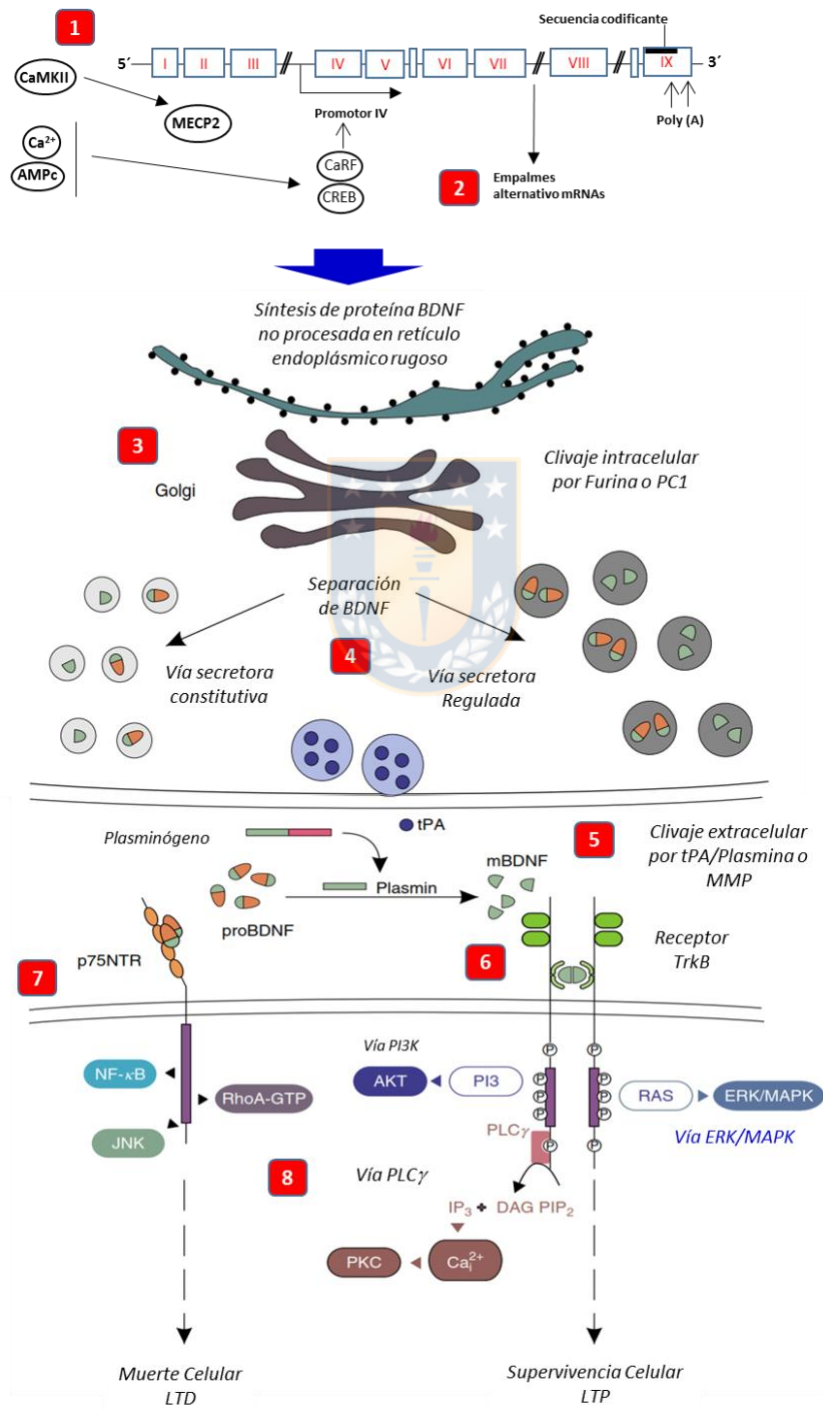
También se ha descrito otro mecanismo de señalización, vía la unión a receptores Trk seguido de la posterior endocitosis de este complejo neurotrófica Trk mediada por clatrina, proteína que forma el recubrimiento de las micro cavidades de membranas celulares donde se sitúan receptores de lipoproteínas (Twyman 2009), generándose un endosoma de señalización. Este endosoma de señalización contiene el receptor fosforilado y moléculas de señal accesorias, y es transportado al soma donde puede afectar en procesos como el ensamblaje de sinapsis (Nagahara y Tuszynski 2011).

I.5 Importancia fisiológica del BDNF

El BDNF es esencial para mantener procesos fisiológicos en el cerebro adulto normal, modula las ramificaciones dendríticas, la morfología de las espinas dendríticas, así como la plasticidad sináptica y la potenciación a largo plazo (LTP), influenciando de esta manera, tanto a la memoria como al aprendizaje (Nagahara y Tuszynski 2011). El BDNF estimula genes que promueven la LTP (Tian, Ann M. Marini, et al. 2010), la cual es un incremento persistente en la fuerza de la sinapsis excitatoria que sigue a una estimulación de elevada frecuencia de una sinapsis química. Desde su descubrimiento, la LTP se ha propuesto como el principal candidato para ser el correlato celular del aprendizaje y la memoria (Leal et al. 2015). La LTP hipocampal se divide en al menos tres etapas secuenciales diferentes: potenciación de corto plazo, LTP temprana (E-LTP) y LTP tardía (L-LTP). La potenciación de corto plazo y la E-LTP son transitorias duran desde minutos hasta 2 a 3 horas, requiere de una secreción de BDNF breve (aproximadamente de 1 min) e involucra la modificación de proteínas preexistentes (Aicardi et al. 2004; Almaguer-Melian y Bergado-Rosado 2002; Conrad 2010; Cordoba-Montoya, Albert, y Lopez-Martin 2010; Gomez-Palacio Schjetnan y Escobar-Rodriguez 2007; Hartmann, Heumann, y Lessmann 2001; Leal et al. 2015; Lynch 2004).

Figura 1 BDNF: Síntesis, secreción y señalizaciones que activa (Anastasia y Hempstead 2013; Woo y Lu 2009): (1) El *BDNF* tiene nueve exones (cajas blancas numeradas I-IX) y en roedores y seres humanos, también tiene de nueve promotores (no mostrado). El promotor IV puede ser inducido por la actividad neuronal, activación y despolarización de la membrana asociada al receptor NMDA (no mostrado), influjo de calcio y proteína CREB. Los promotores de *BDNF* también son regulados epigenéticamente por acetilación y metilación de histonas y reprimidos por la proteína metil-CpG vinculante 2 (MECP2), que puede ser liberada a partir del promotor por actividad de CaMKII. (2) Los nueve exones del gen *BDNF* (cajas blancas) pueden ser empalmados alternativamente para producir transcripciones con diferentes regiones no traducidas 5' y 3' que comparten la misma región de codificación común (parte del exón IX). El RNAm de *BDNF* puede ser distribuido diferencialmente a los compartimentos neuronales, incluyendo dendritas, donde puede ser traducido localmente. (3) ProBDNF se sintetiza en el retículo endoplásmico. Después de pasar a través del aparato de Golgi, se empaqueta en vesículas para luego continuar, ya sea a través de la vía secretora regulada o vía secretora constitutiva. (4) La molécula de ProBDNF puede ser escindida por furina o proteínas convertasas en el aparato de Golgi o en las vesículas secretoras, para liberar BDNF maduro. El ProBDNF y el BDNF maduro ya pueden ser secretados por la neurona. (5) La molécula de proBDNF también puede ser secretada y ser escindida extracelularmente por plasmina/tPA o metaloproteinasas para producir BDNF maduro. (6) Las formas del BDNF desencadenan funciones

celulares distintas en función de la expresión diferencial de los receptores a los cuales se unen. El receptor TrkB pre o postsináptico al cual se une el BDNF maduro, permite promover la supervivencia neuronal, diferenciación, plasticidad sináptica y memoria (vía LTP). (7) La molécula de ProBDNF se une al receptor de neurotrófina p75 (p75NTR) provocando retracción del crecimiento dendrítico y apoptosis (vía LDP: depresión a largo plazo). (8) En consecuencia, tres principales cascadas de señalización pueden ser activados por BDNF-TrkB, incluyendo la vía PI3K, vía ERK / MAPK, y la vía PLC γ . En contraste, la unión de proBDNF a p75NTR, resulta en la activación de varias moléculas de señalización, incluyendo NF- κ B, JNK y RhoA. (Elaboración propia).



La L-LTP requiere la secreción prolongada de BDNF (5-12 min) involucrando cambios en la expresión génica y la síntesis de novo de proteínas, teniendo una duración de varias horas, días, incluso meses e involucra la modificación de proteína existentes (Gomez-Palacio Schjetnan y Escobar-Rodriguez 2007; Leal et al. 2015; Lynch 2004).

La información disponible indica que el BDNF es el mayor regulador de la LTP a nivel hipocampal y también en otras regiones del cerebro (Edelmann, Leßmann, y Brigadski 2014; Leal et al. 2015), por lo que es interesante considerar que en la enfermedad de Alzheimer hay una deficiencia de BDNF en la corteza entorrinal y en el hipocampo (Nagahara y Tuszynski 2011). A su vez, en la enfermedad de Huntington, los niveles de BDNF declinan en el estriatum y en la corteza cerebral. Es más, el transporte de BDNF desde la corteza al estriatum está alterado en estos pacientes, ya que hay pequeñas cantidades de RNAm para BDNF en el estriatum, pero hay cantidades detectables de la proteína BDNF que es anterio transportada desde la corteza (Nagahara y Tuszynski 2011).

En pacientes con depresión mayor se ha descrito una reducción en el volumen del hipocampo, así como niveles séricos e hipocámpales de BDNF disminuidos (Molendijk et al. 2014; Sen, Duman, y Sanacora 2008). El uso de terapias antidepresivas, incluyendo antidepresivos tricíclicos, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y terapia electroconvulsiva, normalizan los niveles séricos de BDNF, así como también revierte la disminución del volumen del hipocampo (Archer 2012a; Bocchio-Chiavetto et al. 2010; Krogh et al. 2014; Sen et al. 2008). También se han descrito niveles significativamente disminuidos de BDNF en pacientes con esquizofrenia, trastornos bipolares (Fernandes et al. 2011; Green et al. 2011) y trastornos del espectro autista (Hashimoto et al. 2006; Katoh-Semba et al. 2007).

El gen del BDNF, situado en 11p13, tiene un polimorfismo de un solo nucleótido (SNP) exónico no conservativo en el nucleótido 196 (dbSNP número rs6265, G/A), lo que resulta en la sustitución de una valina (Val) por metionina (Met) dentro la proteína proBDNF 5' en

el codón 66 (Val66Met), lo cual se traduce en una alteración del empaquetamiento del BDNF en los gránulos secretorios, implicando una disminución de la actividad dependiente de la liberación de BDNF (Nagahara y Tuszynski 2011; Vyas, Nora y Puri, Basant 2012). Otro polimorfismo, el rs12273363, produce el cambio de una timina por una citosina y diversos estudios sugieren que el alelo C suprimiría la expresión de BDNF a nivel del exón IV (Dunham et al. 2009; Hing et al. 2012; Hing, Sathyaputri, y Potash 2018; Ropret et al. 2015).

La variante Val/Met ha sido asociada con alteraciones cognitivas, incluyendo alteraciones de la memoria episódica, así como con una disminución de la actividad hipocampal. Cuando se compara a los individuos Val/Val con individuos Val/Met, estos últimos muestran una disminución del volumen del hipocampo, como consecuencia del descenso del nivel de BDNF, el cual regula la proliferación y supervivencia de las neuronas a nivel del hipocampo (Egan et al. 2003; Molendijk et al. 2011, 2012). Se ha planteado que el menor volumen del hipocampo en portadores del alelo Met, podría ser mediado por un soporte trófico inadecuado por parte del BDNF (Keller et al. 2010; McGowan et al. 2008; Molendijk et al. 2012). Por otro lado, es interesante considerar que la disminución en los niveles séricos de BDNF asociados a la edad, se han relacionado con la disminución del volumen del hipocampo y de la memoria espacial (Nagahara y Tuszynski 2011).

Si se considera la amplia distribución de poblaciones neuronales a nivel cerebral que expresan TrkB, es posible que diversos grupos neuronales sean sensibles a fluctuaciones en los niveles de BDNF o en su señalización (Nagahara y Tuszynski 2011). Se ha sugerido que el BDNF también regula la ingesta alimentaria ya que se puede encontrar en niveles considerables a nivel del hipotálamo ventromedial, el cual regula el apetito. La privación alimenticia reduce la expresión de BDNF hipotalámico y en ratas, la infusión intraventricular de BDNF suprime el apetito, lo que se traduce en un aumento de peso moderado o en pérdida de peso (Pelleymounter, M., Cullen, M., y Wellman, C. 1995). En oposición a esto, también en ratas, la delección heterocigota del gen del BDNF se traduce en hiperfagia crónica produciéndose obesidad dependiente de la edad, hiperinsulinemia e hiperglicemia. De esta

forma, el BDNF influenciaría el riesgo de desarrollar obesidad, diabetes y enfermedad cardiovascular, además de ser importante en la regulación de la glucosa y de la diabetes, por lo que no es de extrañar que los niveles séricos de BDNF sean más bajos en individuos con diabetes tipo 2, en comparación con individuos no diabéticos (Nagahara y Tuszynski 2011), lo que ha llevado a plantear la existencia de una asociación entre los niveles circulantes de BDNF con obesidad y diabetes mellitus (Suwa et al. 2006).

I.6 Niveles circulantes de BDNF

El BDNF se concentra en el tejido cerebral y está presente en el torrente sanguíneo, donde deriva tanto de las plaquetas como del cerebro (Lommatzsch et al. 2005; Suliman, Hemmings, y Seedat 2013). Se ha descrito que el BDNF puede cruzar la barrera hematoencefálica (Pan et al. 1998; Suliman et al. 2013), lo que se correlacionaría tanto con los niveles sanguíneos como cerebrales, esta es la razón de por qué los niveles de BDNF periféricos pueden reflejar los niveles de BDNF en el cerebro así como también la integridad cortical (Karege, Perret, et al. 2002; Lang et al. 2007; Suliman et al. 2013), es más los niveles de BDNF, tanto séricos como corticales, se correlacionan positivamente (Karege, Schwald, y Cisse, Mbaye 2002). Tanto los niveles séricos de BDNF como los niveles cerebrales cambian en paralelo durante la maduración y envejecimiento cerebral (Karege, Schwald, et al. 2002). En individuos adultos saludables, se demostró una asociación positiva entre los niveles séricos de BDNF y la integridad neuronal, lo cual se objetivó mediante la cuantificación no invasiva de N-acetylaspartato (NAA) por espectroscopia por resonancia magnética (ERM) (Lang et al. 2007). El NAA es un marcador bioquímico de integridad neuronal y la demostración, mediante ERM, de su disminución en etapas agudas de daño tisular cerebral indica el grado de pérdida neuronal (Lang et al. 2007).

I.7 Determinación de niveles de BDNF circulante

En sangre periférica, la determinación de niveles de BDNF se puede realizar a partir de suero, plasma o plaquetas, no existiendo aún una metodología estándar para la medición de BDNF en el plasma y las plaquetas, por lo que los niveles de BDNF varían dependiendo de la fuente de la medición (Teche et al. 2013; Trajkovska et al. 2007). Un problema adicional está dado por el hecho que los niveles de BDNF varían de acuerdo con muchas condiciones tales como el ciclo menstrual, la edad, el peso, los niveles de colesterol y por la severidad de patologías, entre ellas, la depresión (Teche et al. 2013; Trajkovska et al. 2007).

La cuantificación de BDNF se puede realizar mediante ELISA (enzimoinmunoanálisis de absorción), existiendo en el mercado diferentes opciones, sin embargo, sólo recientemente se han abordado diversos aspectos metodológicos con relación a la medición de las concentraciones de BDNF, en especial en lo que refiere a reproducibilidad, precisión e influencia del material a partir del cual se hacen las mediciones y la manipulación de éste (sangre, tejido). Lo anterior ha permitido explicar las discrepancias de reportes con resultados desiguales, en seres humanos, dependiendo si determinan los niveles de BDNF en sangre total, en suero o en plasma (Elfving, Plougmann, y Wegener 2010a; Karege et al. 2005).

La manipulación de la muestra a partir de la cual se determinará BDNF, es un aspecto crítico que podría explicar la gran variación encontrada en diversos estudios del tipo metaanálisis sobre depresión y niveles de BDNF, donde hay una mayor desviación estándar en los valores de BDNF plasmático en comparación con los valores de BDNF séricos (Brunoni, Lopes, y Fregni 2008; Elfving et al. 2010a).

Como ya se ha mencionado, diversas publicaciones, incluyendo, artículos de investigación, revisiones y metaanálisis, han descrito niveles significativamente disminuidos de BDNF en pacientes con depresión mayor (Molendijk et al. 2014; Sen et al. 2008) (Tabla 1),

esquizofrenia, trastornos bipolares (Fernandes et al. 2011; Green et al. 2011) o trastornos del espectro autista (Hashimoto et al. 2006; Katoh-Semba et al. 2007). A lo ya mencionado, podemos agregar el incremento de niveles séricos y plasmáticos de BDNF en pacientes en tratamiento con antidepresivos (Archer 2012a; Bocchio-Chiavetto et al. 2010; Krogh et al. 2014; Sen et al. 2008) (Tabla 2) y también en estudios relacionados con neurorehabilitación en pacientes esquizofrénicos (Vinogradov et al. 2009) y también en estudios sobre el efecto del ejercicio aeróbico en pacientes con accidentes vasculares (Brunoni et al. 2008). Sin embargo, estos reportes evidencian graves discrepancias entre ellos, al punto de llegar a mostrar resultados opuestos (Tabla 1 y Tabla 2).

Tabla 1 Estudios que determinaron niveles de BDNF (en suero y/o plasma) en pacientes con trastornos depresivos y sus respectivos grupos de referencia ^(a).

Autor (año)	Muestra	Pacientes			Controles		
		n	[BDNF]	± ds	n	[BDNF]	± ds
Bocchio-Chiavetto, 2010 ¹	Suero	25	29.6 ng/ml	12.4	59	40.7 ng/ml (*)	11.3
Başterzi, 2009 ²	Suero	43	42.0 ng/ml	12.6	15	47.7 ng/ml	7.7
Matrisciano, 2008 ³	Suero	21	35.4 ng/ml	14.3	20	64.1 ng/ml (*)	13.1
Monteleone, 2008 ⁴	Suero	35	29.3 ng/ml	13.2	22	42.5 ng/ml (*)	12.5
Piccinni, 2008 ⁵	Suero	15	19.3 ng/ml	8.80	15	33.6 ng/ml (*)	8.6
Yoshimura, 2007 ⁶	Suero	42	9.60 ng/ml	7.70	30	23.4 ng/ml	10.01
Aydemir, 2007 ⁷	Suero	24	21.2 ng/ml	11.3	26	31.4 ng/ml (*)	8.8
Bocchio-Chiavetto, 2010 ⁸	Plasma	25	3224 pg/ml	3184	59	3233 pg/ml	3040
Piccinni, 2008 ⁹	Plasma	15	2900 pg/ml	1900	15	5400 pg/ml (*)	2300
Lee, 2007 ¹⁰	Plasma	77	579.5 pg/ml	414.2	95	819.2 pg/ml (*)	345.0
Kim, 2007 ¹¹	Plasma	32	875.8 pg/ml	663.0	30	889.4 pg/ml	611.3

(a)= Selección aleatoria; n= N° de participantes; [BDNF] = Concentración de BDNF; ds = Desviación estándar; (*) p<0.05; (1) (Bocchio-Chiavetto et al. 2010); (2) (Başterzi et al. 2009); (3) (Matrisciano et al. 2009); (4) (Monteleone et al. 2008); (5) (Piccinni et al. 2008); (6) (Yoshimura et al. 2007); (7) (Aydemir et al. 2006); (8) (Bocchio-Chiavetto et al. 2010); (9) (Piccinni et al. 2008); (10) (Lee et al. 2007); (11) (Kim et al. 2007).

I.8 Consideraciones analíticas de la determinación de BDNF circulante

Es interesante considerar, que además de las variables conocidas que pueden afectar los niveles de BDNF (drogas, tabaco, índice de masa corporal) (Molendijk et al. 2011), se han encontrado diferencias en la forma de obtención de la muestra a analizar, lo que agrega

una nueva variable a considerar como fuente de variación (Polacchini et al. 2015) y que obviamente es una dificultad adicional al momento de evaluar los niveles de BDNF en relación con una determinada condición, patología o tratamiento.

Tabla 2 Estudios que determinaron niveles de BDNF (en suero y/o plasma) en pacientes con trastornos depresivos antes y después de terapia antidepresiva ^(a).

Autor (año)	Muestra	Pre-Tratamiento			Post Tratamiento		
		n	[BDNF]	± ds	n	[BDNF]	± ds
Bot, 2010 ¹	Suero	13	33.7 ng/ml	7.6	12	33.5 ng/ml	7.2
Huang, 2008 ²	Suero	79	10.7 ng/ml	7.3	79	12.0 ng/ml (*)	8.9
Gorgulu, 2009 ³	Suero	22	19.54 ng/ml	4.26	22	52.3 ng/ml (*)	---
Matrisciano, 2009 ⁴	Suero	7	29.4 ng/ml	12.6	7	50.6 ng/ml (*)	14.2
Serra-Millás, 2011 ⁵	Plasma	18	468.8 pg/ml	132.3	14	369.9 pg/ml	151.5
Kang, 2010 ⁶	Plasma	243	~ 650 pg/ml	---	197	~ 1000 pg/ml	---
Shi, 2010 ⁷	Plasma	25	859.83 pg/ml	211.36	24	906.94 pg/ml	145.44

(a)= Selección aleatoria; n= N° de participantes; [BDNF] = Concentración de BDNF; ds = Desviación estándar; (*) p<0.05; (1) (Bot et al. 2011); (2) (T.-L. Huang, Lee, y Liu 2008); (3) (Gorgulu y Caliyurt 2009); (4) (Matrisciano et al. 2009); (5) (Serra-Millàs et al. 2011); (6) (Kang et al. 2010); (7) (Shi et al. 2010).

En la actualidad se carece de una metodología consensuada que sea uniforme y menos la existencia de un consenso con relación a las consideraciones analíticas que permitan comparar niveles de BDNF. Desafortunadamente, la poca reproducibilidad en la medición de BDNF ha impedido hasta la fecha su validación concreta para fines clínicos, más aún cuando se carece de valores de referencia claramente establecidos (Nuernberg et al. 2016; Polacchini et al. 2018). Se ha reportado que muchos estudios sobre BDNF carecen de reproducibilidad, entre otras cosas, por algunos factores que no siempre se tienen en cuenta, como, por ejemplo, el tratamiento preanalítico de las muestras y la reproducibilidad del método analítico (Polacchini et al. 2018; Polyakova et al. 2017; Tsuchimine et al. 2014).

Al respecto, durante la fase preanalítica, adquieren gran importancia, variaciones circadianas, el proceso de toma de muestra, la preparación de esta y su almacenamiento (Elfving et al. 2010a; Polacchini et al. 2015). En adultos sanos, entre las características individuales que tienen un impacto específico en los niveles de BDNF almacenados (plaquetas) y circulantes (plasma) se encuentran parámetros como la edad, peso, sexo, ciclo

menstrual, ejercicio, ayuno, tabaquismo consumo de alcohol y vida en un entorno urbano, así como también el momento del muestreo (Balietti, Giuli, y Conti 2018; Bus et al. 2011; Elfving et al. 2010a; Lommatzsch et al. 2005; Maffioletti et al. 2019).

La evidencia disponible sobre el efecto del tabaquismo es limitada y apunta a concentraciones (tanto plasmáticas como séricas) más bajas en fumadores (Balietti et al. 2018; Bus et al. 2011; Kim et al. 2017). En estudios en animales se ha descrito que la nicotina regula negativamente los niveles de BDNF en el cuerpo estriado y positivamente a nivel de la corteza, hipocampo y en la sustancia negra, el área tegmental ventral y el núcleo accumbens (Balietti et al. 2018). Si bien las diferencias en el efecto de la nicotina están relacionadas con la duración de la exposición, la modulación del BDNF periférico puede reflejar fenómenos cerebrales, no se pueden dejar considerar la influencia de fuentes periféricas (plaquetas). Además, se debiera considerar el número de cigarrillos fumados y edad de adquisición del hábito, dado que se han descrito correlaciones significativas y positiva entre el BDNF sérico y los años de tabaquismo, así como la intensidad de este (Balietti et al. 2018; Bus et al. 2011; Zhang et al. 2016).

La dependencia del alcohol ha mostrado que una disminución o ausencia de cambios en los niveles de BDFN sérico, mientras que en plasma están sin cambios, aumentados o disminuidos (Chul et al. 2009; M.-C. Huang et al. 2008). Un estudio describió que en pacientes con trastorno depresivo con dependencia alcohólica asociada, así como también en los con trastorno depresivo sin dependencia alcohólica, tenían niveles séricos disminuidos (comparado con un grupo de sujetos sanos) (Umene-Nakano et al. 2009). Si bien ya se había descrito hace unos años, recientemente se describió que los niveles séricos de BDNF aumentan a los 14 días de suspender el consumo de alcohol, pero sin alcanzar los niveles de sujetos saludables a los 6 meses de abstinencia (Girard et al. 2020; Heberlein et al. 2016). También recientemente se describió en adolescentes el seguimiento al consumo de alcohol y los niveles plasmáticos de BDNF, encontrándose una disminución el grupo de adolescentes consumidores (Miguez et al. 2020).

Ahora desde el punto de vista de la muestra, en periferia, el BDNF se puede encontrar circulante en el plasma y en las plaquetas. Durante el proceso de coagulación de la sangre, se activan plaquetas y liberan su contenido de BDNF, por lo que las concentraciones séricas de BDNF reflejan tanto el BDNF humoral o plasmático, así como también el BDNF producto de la degranulación plaquetaria, razón por la cual las concentraciones plasmáticas de BDNF (medido en pg/L) son menores que las séricas (medido en ng/mL) (Polacchini et al. 2018; Polyakova et al. 2017; Rahmani et al. 2019). En la Tabla 3 se presenta un resumen de las consideraciones constitutivas, preanalíticas y analíticas que inciden en la determinación de BDNF circulante.

En función de lo anterior, antes de considerar el uso de BDNF como un indicador que refleje condiciones, una determinada patología o el manejo terapéutico, es necesario comprender mejor si es posible medir de manera confiable las concentraciones séricas o plasmáticas de BDNF (Naegelin et al. 2018), ya que esto influye sobre la fase analítica.

En el caso de las concentraciones plasmáticas de BDNF, estas se pueden incrementar hasta siete veces en función del retraso en la centrifugación de las muestras posterior a la obtención de estas (Polyakova et al. 2017; Tsuchimine et al. 2014). Si bien el EDTA previene la coagulación, se ha visto que no detiene completamente la degranulación plaquetaria, lo que implica que a medida que se retrasa la centrifugación de la muestra, se produce un aumento en las concentraciones plasmáticas de BDNF (Elfving, Plougmann, y Wegener 2010b; Polyakova et al. 2017).

Tabla 3 Tabla resumen de consideraciones constitutivas, preanalíticas y analíticas que inciden en la determinación de BDNF circulante.

Constitutivas	Preanalíticas	Analíticas
<ul style="list-style-type: none"> _ SNP (Val66Met) _ Edad _ IMC- peso _ Colesterol _ Ciclo menstrual _ Ejercicio _ Tabaco <p>Patologías:</p> <ul style="list-style-type: none"> _ Depresión _ Esquizofrenia _ Trastornos bipolares _ Autismo _ Drogas 	<ul style="list-style-type: none"> _ Ciclo circadiano – Ayuno _ Tipo de muestra (Suero, plasma, sangre total, tejido) _ Preparación de la muestra <p>Plasma:</p> <ul style="list-style-type: none"> _ Punción traumática _ Degranulación plaquetaria durante toma de muestra _ Tipo de anticoagulante _ Tiempo que transcurre antes de separación del plasma _ Procedimiento de separación del plasma: <ul style="list-style-type: none"> _ Tiempo de centrifugación _ Velocidad de centrifugación _ Temperatura a la cual se hace la separación _ Presencia de plaquetas: <ul style="list-style-type: none"> _ Vida media plaquetaria _ Edad _ Fármacos _ Patologías _ Preservación del plasma (4°C, >-20°C, -80°C) <p>Suero:</p> <ul style="list-style-type: none"> _ Punción traumática _ Tiempo de retracción del coagulo _ Uso de tubos con activadores de la coagulación) _ Procedimiento de separación del plasma <ul style="list-style-type: none"> _ Tiempo de centrifugación _ Velocidad de centrifugación _ Preservación del suero (4°C, >-20°C, -80°C) 	<p>Tipo de muestra:</p> <p>Concentraciones séricas son muy superiores (ng/ml) a plasmáticas (pg/ml)</p> <p>Dilución de suero:</p> <ul style="list-style-type: none"> _ Necesaria _ Recomendada por fabricante <p>Variaciones operador dependiente</p> <p>Preparación de reactivos accesorios</p> <p>Técnica y fabricante:</p> <ul style="list-style-type: none"> _ Rango detección _ Sensibilidad _ Especificidad <ul style="list-style-type: none"> _ BDNF maduro _ proBDNF _ Tiempo de procesamiento

Por otro lado, las concentraciones séricas de BDNF aumentan durante los primeros 30 minutos después de la extracción de sangre, mientras se produce el proceso de la coagulación, para aparentemente después mantenerse estables (Maffioletti et al. 2014; Polyakova et al. 2017; Tsuchimine et al. 2014). Factores altamente variables entre diferentes estudios (y no siempre reportados) se refieren a las condiciones de la duración y temperatura de la coagulación, además de la duración y velocidad de la centrifugación de las muestras (Maffioletti et al. 2014; Polyakova et al. 2017). Lo anterior es directa consecuencia del BDNF plaquetario y su consecuente liberación debido al proceso de degranulación de la plaqueta, así como al estrés físico que son sometidas (temperatura y centrifugación) (Maffioletti et al. 2014). Por otro lado, la degranulación plaquetaria (pero

no su agregación) sería el paso crítico en este proceso, ya que el BDNF principalmente liberado por las plaquetas sería posible encontrarlo en suero obtenido ya sea a 37°C durante 10 minutos o a temperatura ambiente durante 30 minutos y a su vez, los niveles de BDNF en suero que podrían reflejar la liberación durante la formación del trombo se obtendrían con un tiempo de coagulación más prolongado, mayor a una hora a 37°C o mayor a dos horas a temperatura ambiente (Amadio et al. 2017).

Un punto menor de la fase analítica en la determinación de BDNF es la forma en que esta se realizará. Se ha descrito que un factor fundamental a considerar es la elección del “kit” o ensayo comercial a usar ya que dependiendo del fabricante habrá diferencias en la forma que reaccionan a las proteínas pro-BDNF y BDNF maduro, lo cual es necesario considerar al momento de evaluar la capacidad para detectar y diferenciar con precisión ambas formas (Amadio et al. 2017; Rahmani et al. 2019), además de existir variaciones en la ejecución del análisis, ya sea en la preparación de reactivos y variaciones operador dependiente, entre otras) (Polacchini et al. 2015).



Según el ensayo comercial, las mediciones se pueden ver influidas por la muestra usada, ya sea plasma o suero, no existiendo recomendaciones internacionales o procedimientos operativos estándar referente a esto (Küster et al. 2017). Polacchini y colaboradores encontraron que 4 de 5 ensayos comerciales de ELISA estudiados, tenían una reproducibilidad inter-ensayos baja y un solo ensayo comercial mostró bajo coeficiente de variación intra-ensayo (Polacchini et al. 2015; Rahmani et al. 2019).

Considerando por un lado lo anterior y por otro que el BDNF en el plasma generalmente se detecta en el intervalo de pg/ml, mientras que el suero se mide por lo general en el orden de ng/ml (Teche et al. 2013; Trajkovska et al. 2007), surge una pregunta recurrente entre los investigadores: ¿Dónde medir los niveles de BDNF? ¿En plasma? ¿En sangre total? ¿En suero? Al respecto, lentamente se ha configurado un consenso tácito que apoyan la elección de plasma como la fuente más característica y estable para medir niveles de BDNF,

así como la más representativa de la totalidad de BDNF circulante (Polacchini et al. 2015). Lo anterior no ha obedecido a ningún acuerdo y sólo ha sido consecuencia de diversas observaciones. En primer lugar, la concentración sérica de BDNF es aproximadamente 100 veces mayor que los niveles plasmáticos (Polacchini et al. 2015). En segundo lugar, la concentración de BDNF en plasma se ve afectada por la manipulación de la muestra de sangre debido a la presencia de plaquetas, las cuales contiene BDNF y durante sus procesos degranulativos, pueden secretar BDNF (Fujimura et al. 2002; Karege et al. 2005; Polacchini et al. 2015). Durante la extracción de sangre, fuerzas simples de aspirado producidas por la aguja, pueden causar degranulación plaquetaria. Incluso cambios en la temperatura ambiental, así como el tiempo que se tarda el laboratorio en separar el plasma, pueden causar una liberación de BDNF (Elfving et al. 2010a; Polacchini et al. 2015). Además, las plaquetas tienen una vida media en circulación que varía entre 8 y 12 días, mientras que el BDNF circula en el plasma durante menos de una hora (Kishino et al. 2001; Polacchini et al. 2015). Es más, las concentraciones séricas de BDNF son casi idénticas a las obtenidas a partir de lisados de plaquetas lavadas (Fujimura et al. 2002; Lommatzsch et al. 2005; Polacchini et al. 2015). No menor es el hecho de que la liberación de BDNF por parte de las plaquetas puede estar influenciada por diversas condiciones difíciles de controlar como edad, patologías específicas y farmacoterapia (Lommatzsch et al. 2005). A su vez, la determinación de BDNF a partir de sangre total, a pesar de que los resultados reportados son similares a los obtenidos en suero, involucra un paso metodológico de lisis celular, el cual puede añadir una variabilidad adicional (Elfving et al. 2010b).

De lo anterior se desprende un punto importante desde el punto de vista analítico y que fue demostrado recientemente (Polacchini et al. 2015): Si bien la mayoría de los ensayos comerciales de ELISA disponibles son capaces de detectar BDNF dentro de la gama de concentraciones que se encuentran en una población caucásica saludable, esto no siempre es posible, en especial cuando se evalúan pacientes. Es por esta razón, que los fabricantes recomiendan trabajar con muestras de suero diluidas, no existiendo un valor único para

ello, por lo que las recomendaciones de los fabricantes fluctúan entre una dilución 1:2 hasta diluciones 1:200 o mayores de ser necesario (Polacchini et al. 2015).

Otro factor que se puede transformar en un problema crítico al momento de considerar aplicaciones clínicas específicas de la determinación sérica de BDNF, y que ya se mencionó, es la capacidad que tiene los ensayos comerciales disponibles para poder distinguir entre pro BDNF y BDNF maduro (Polacchini et al. 2015). Lo anterior se vuelve aún más interesante, cuando se considera que se ha descrito que la biosíntesis alterada de las diferentes formas proteolíticas del BDNF pueden representar una característica común de enfermedades neurológicas con disfunciones cognitivas (Carlino et al. 2011; Carlino, De Vanna, y Tongiorgi 2013; Polacchini et al. 2015).

Es importante profundizar en el respaldo de este concepto, derivado de estudios en modelos animales, como también en estudios con cerebros humanos post mortem. A nivel hipocampal y de la corteza prefrontal la disminución de la síntesis de BDNF maduro se asocia con la pérdida de memoria y deterioro en el aprendizaje, mientras que en la amígdala la disminución en la producción de pro BDNF se asocia con disfunciones en el control emocional. De esta manera, alteraciones ya sea a nivel del BDNF maduro como del pro BDNF pueden afectar varias funciones cognitivas al mismo tiempo, y lo que es más destacable, diferentes formas de aprendizaje y memoria requieren ya sea de la proteína precursora o de la proteína madura (Carlino et al. 2013; Polacchini et al. 2015).

Si bien el BDNF es un importante candidato a biomarcador medible en alteraciones neuropsiquiátricas, discrepancias relacionadas entre otras cosas con la reproducibilidad de las metodologías existentes han impedido su validación exitosa. A lo anterior se debe sumar otras fuentes de variación ya mencionadas como lo son determinantes socios demográficos, género, edad, IMC, urbanidad, tabaquismo, consumo de alcohol, entre otras. Un punto no menor es el posible efecto que puede ejercer la presencia del polimorfismo Val66Met sobre los niveles séricos de BDNF.

Los factores antes mencionados, junto con las diversas variables pre analíticas relacionadas con la toma de muestra de sangre periférica, su manejo, separación de componentes y su correcta preservación, así como variables analíticas propiamente tales (dilución de las muestras, variaciones producto del operador, ensayos comerciales disponibles, etc.), necesariamente deberán ser considerados al momento de estudiar los niveles circulantes de BDNF en diversas muestras poblacionales con determinadas características patológicas y no patológicas. Producto de lo anterior se hace pertinente una adecuada estandarización de referencia o consenso metodológico analítico a fin de asegurar la reproducibilidad y así la comparación entre los diversos estudios. Sin duda, el hecho de que la determinación de BDNF en plasma se haya posicionado lentamente como la fuente más representativa y estable para medir niveles de BDNF, así como la más representativa de la totalidad de BDNF circulante, es un paso importante, pero aún faltan muchos factores a considerar: *(i)* Constitutivos: Presencia del polimorfismo Val66Met, patologías y adicciones, edad, sexo, ejercicio e IMC. *(ii)* Preanalíticos: Tanto variaciones circadianas y ayuno, así como también la estandarización de la obtención de la muestra con énfasis no sólo en la punción propiamente tal, sino que también en el tiempo y condiciones de retracción del coagulo (uso o no de activadores de la coagulación), tiempo y velocidad de centrifugación, así como las condiciones de preservación del suero. *(iii)* Analíticos: La estandarización de la dilución de la muestra y el diluyente usado, la preparación de reactivos accesorios y la calidad de los ensayos comerciales disponibles (sensibilidad y especificidad).

I.9 Disminución de la Expresión de BDNF y Enfermedades psiquiátricas y neurodegenerativas

Los niveles séricos de BDNF se han correlacionado con la eficacia de la terapia antidepresiva y en base a estos niveles, se ha planteado que es posible predecir la respuesta individual al tratamiento antidepresivo (Suliman et al. 2013; Tian, Ann M Marini, y Lipsky 2010). Se ha demostrado que los niveles de BDNF son significativamente más bajos en pacientes

deprimidos, en comparación a los controles sanos, normalizándose dichos niveles luego de un tratamiento exitoso (Aldoghachi et al. 2019; Bocchio-Chiavetto et al. 2010; Brunoni et al. 2008; Sen et al. 2008; Suliman et al. 2013).

También se ha postulado que la esquizofrenia, en parte estaría relacionada con la disminución de la función normal del BDNF, encontrándose, en estudios post mortem, bajas concentraciones de BDNF en áreas corticales e hipotálamo (Vinogradov et al. 2009). En pacientes esquizofrénicos adultos, los niveles séricos de BDNF generalmente se encuentran disminuidos, sin embargo, los resultados al respecto son inconsistentes (Grillo et al. 2007; Vinogradov et al. 2009), ante lo cual se ha sugerido que, en la esquizofrenia, una disminución en la señalización asociada al BDNF, posiblemente afectaría la plasticidad cerebral y la cognición (Vinogradov et al. 2009). Al respecto son interesantes los resultados obtenidos por Sophia Vinogradov y colaboradores, en 2009, quienes reportaron que los niveles séricos de BDNF en esquizofrénicos se encontraban considerablemente disminuidos en comparación a individuos sanos y que frente a un entrenamiento cognitivo, estos niveles séricos aumentaban, también significativamente, lo cual sería indicativo que los procesos relacionados con demandas específicas de la condición de entrenamiento cognitivo, inducen un aumento de los niveles séricos de BDNF, pero no un incremento de la capacidad cognitiva (Vinogradov et al. 2009). En consecuencia, estos autores sugieren que los niveles de BDNF sérico podrían servir como un biomarcador periférico para los efectos específicos del entrenamiento cognitivo (Vinogradov et al. 2009). También en pacientes esquizofrénicos, se han estudiado los niveles séricos de BDNF en función de la dieta, encontrándose que en pacientes con dietas hipocalóricas se produce un aumento de los niveles séricos de BDNF (Guimarães et al. 2008).

En el caso de niñas con estrés postraumático debido a un abuso sexual se encontraron niveles séricos disminuidos tanto de BDNF como de pro BDNF (Aksu et al. 2018). Individuos con obesidad mórbida también se han descrito niveles plasmáticos disminuidos de BDNF (Zamani et al. 2019). La misma situación ha sido reportada en mujeres con historia de

intentos suicidas, diferencias que se mantuvieron después de controlar estadísticamente la influencia de otros potenciales factores psiquiátricos y sociodemográficos (Kudinova et al. 2019). Un reciente metaanálisis mostró que en el caso el trastorno depresivo mayor, los niveles tanto de BDNF plasmático y sérico se encontraban disminuidos y que tanto el tratamiento antidepresivo como la terapia electroconvulsiva aumentaban dichos niveles (Kishino et al. 2001; Vanicek et al. 2019). A su vez, hay otros estudios que no han encontrado evidencia de que la terapia electroconvulsiva aumente los niveles de BDNF (Maffioletti et al. 2019; Ryan, Dunne, y McLoughlin 2018; Sorri et al. 2018).

Se ha observado que, en varias enfermedades neurodegenerativas como esclerosis lateral amiotrófica, enfermedad de Parkinson y la enfermedad de Alzheimer, los niveles de BDNF se encuentran reducidos, contribuyendo significativamente a la fisiopatología de la enfermedad, así como también al deterioro cognitivo, estrés fatiga y depresión (Khosla et al. 2019).

En pacientes con enfermedad de Parkinson se ha descrito una disminución sustancial en los niveles séricos de BDNF, independiente de un cuadro depresivo concomitante (Rahmani et al. 2019). También se ha descrito que los niveles periféricos de BDNF disminuyen en los pacientes con enfermedad de Parkinson en especial en las primeras etapas de la enfermedad, mientras que en etapas avanzadas se observa un aumento que se ha asociado con el L-DOPA y con una respuesta compensatoria para retrasar la progresión continua de la enfermedad y el daño cerebral (Huang et al. 2018; Jiang et al. 2019; Nasrolahi et al. 2018; Teixeira et al. 2010; Tome et al. 2017).

La disfunción motora puede estar asociada a la reducción de los niveles séricos de BDNF (Nasrolahi et al. 2018; Ziebell et al. 2012). En conjunto, estos hallazgos indican que el BDNF es un factor neuroprotector que eventualmente, se puede usar para detener o revertir la progresión de la enfermedad de Parkinson, por lo que la búsqueda de estrategias

terapéuticas para mejorar los niveles de BDNF son de creciente interés (Angelucci et al. 2016; Nasrolahi et al. 2018).

Varios estudios han demostrado que tanto la expresión de BDNF como la señalización TrkB disminuyen en las neuronas dopaminérgicas nigroestriadas en pacientes con enfermedad de Parkinson, lo cual contribuiría directamente a la muerte neuronal y al desarrollo de la patología (Baydyuk, Nguyen, y Xu 2011; Huang, Huang, y Yun 2019). Al estudiar la expresión de BDNF y el estado de fosforilación de TrkB en linfocitos de sangre periférica, se encontró que está significativamente reducida en pacientes con enfermedad de Parkinson, lo que estaría directamente relacionado con la neurodegeneración de las neuronas dopaminérgicas (Huang et al. 2019).

Estudios recientes han demostrado el efecto terapéutico de técnicas de estimulación cerebral no invasivas, como la “*transcranial direct current stimulation*” (tDCS). Aparte de los beneficios encontrados que se relacionan con la seguridad, facilidad de uso, que es indoloro, mejora de las funciones motoras, sensoriales, cognitivas y emocionales, se ha evidenciado un aumento significativo de los niveles séricos de BDNF mientras que los niveles de dopamina se mantienen sin cambios (Hadoush et al. 2018). Diferentes metaanálisis coinciden en que los pacientes con enfermedad de Alzheimer tienen niveles de BDNF sérico significativamente más bajos en comparación con los controles sanos, no así otras neurotrófinas (NGF, IGF y VEGF), además esta disminución también está presente en LCR, incluso en el cerebro (estudios post mortem) (Du et al. 2018; Ng et al. 2019; Qin et al. 2017). También se ha descrito que en LCR de pacientes con enfermedad de Alzheimer un aumento significativo de proBDNF y de sortilina (correceptor de p75, el receptor para proBDNF) junto con un aumento significativo de la relación proBDNF / BDNF en comparación con los controles (Fleitas et al. 2018).

También se ha descrito y se ha postulado que niveles elevados de cortisol en pacientes con enfermedad de Alzheimer podrían ser los responsables de la disminución de los niveles periféricos de BDNF (Curto et al. 2017). En la enfermedad de Alzheimer, el SNP Val66Met

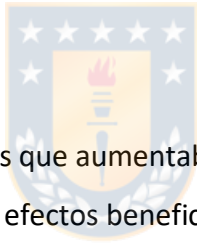
ha sido asociado como un factor importante en el deterioro cognitivo dependiente de la función hipocampal y por ende de la memoria, especialmente en aquellos que son portadores del alelo Met (Lim et al. 2018; Rodríguez-Rojo et al. 2018), no sólo en lo que se refiere a los niveles periféricos de BDNF, sino que también a nivel de las conexiones neuronales. En otro estudio se evaluó mediante FMRI en estado de rasposo, el efecto de SNP Val66Met en las redes funcionales que contribuyen a la cognición y memoria, encontrando que la conectividad hipocampo-medial-frontal inferior se asoció con un rendimiento cognitivo global más bajo, lo que sugiere que el SNP Val66Met se asocia selectivamente con una mayor vulnerabilidad de la conectividad hipocampo-frontal lo que resulta en un mayor deterioro cognitivo (Franzmeier et al. 2019).

La enfermedad de Huntington (HD) es una patología neurodegenerativa, donde fragmentos de una proteína mutada, PolyQ-HTT se agrega conduciendo a la neurodegeneración principalmente del estriatum y otras áreas lo que se traduce en una pérdida de volumen cerebral y agrandamientos de los ventrículos (Couly et al. 2018). Además de los síntomas motores, se producen síntomas cognitivos y psiquiátricos, donde la pérdida de BDNF desempeña un importante rol, contribuyendo a la neurodegeneración (Couly et al. 2018; Samadi et al. 2013). Además de detectarse una disminución del RNAm como la proteína BDNF en la corteza cerebral de paciente con enfermedad de Huntington, se ha visto una disminución no sólo de la expresión de BDNF, sino que también del transporte vesicular en el estriatum e hipocampo (Couly et al. 2018; Simmons, Longo, y Massa 2017; Zuccato et al. 2008). Esta disminución también se manifiesta en periferia, tanto en plasma como en suero (Illarioshkin et al. 2018; Zuccato et al. 2008).

I.10 Aumento de la Expresión de BDNF y Enfermedades psiquiátricas y neurodegenerativas

Se han descrito niveles aumentados de BDNF en el caso mujeres embarazadas al momento del parto mediante cesárea, que bajo anestesia general con propofol intravenoso, tuvieron

niveles séricos más elevados que grupo de mujeres que recibieron anestesia espinal (“*hyperbaric bupivacaine*” 0.5%). Igual situación ocurrió al medir los niveles de BDNF en sangre de cordón (Aksoy et al. 2018). También se ha encontrado evidencia de que la meditación aumenta los niveles de BDNF, así como una mejora en parámetros asociados al estrés, como, por ejemplo, una disminución de los niveles de cortisol (Gagrani et al. 2018) Un reciente artículo encontró que los niveles de BDNF sérico aumentaron significativamente con la terapia, en mujeres polacas con esquizofrenia, y este aumento no cambió posterior a ocho semanas de tratamiento de antipsicótico (Skibinska et al. 2019). Se ha descrito que un estresor físico como la hipertermia inducida (20min en baño a 42°C) aumenta los niveles séricos de BDNF, aparentemente por un incremento de la producción, más que de un paso de la barrera hematoencefálica (Kojima et al. 2018). Incluso en varios tipos de cáncer se han encontrado niveles elevados de BDNF periférico, los cuales influenciarían oncogénicamente a células cancerosas para acelerar el crecimiento tumoral y la metástasis (Khosla et al. 2019).



Uno de los primeros factores descritos que aumentaban los niveles de BDNF es el ejercicio. Cada vez hay más evidencia sobre los efectos beneficiosos del ejercicio en la promoción de la salud cerebral y en la disminución del deterioro cognitivo (Jahangiri, Gholamnezhad, y Hosseini 2019). En un metaanálisis, se mostró que, en modelos animales, el ejercicio incrementó significativamente los niveles de BDNF y mejoró la memoria, con evidencia razonable para sugerir que el BDNF puede mediar la interacción ejercicio-memoria. Sin embargo, estas interrelaciones son menos claras en humanos (Loprinzi 2019). Sin embargo, otro estudio mostró que tanto el entrenamiento físico como cognitivo, incrementaban los niveles plasmáticos de BDNF, pero no la combinación de ellos (Miyamoto et al. 2018). Lo que sí es claro, es que el ejercicio físico incrementa los niveles periféricos de BDNF, tantos sujetos normales como en sujetos con trastorno depresivo mayor (Kallies et al. 2019).

La evidencia sugiere que los individuos que hacen ejercicio con regularidad tienen un riesgo reducido de desarrollar enfermedad de Alzheimer y que el BDNF media los efectos

beneficiosos del ejercicio sobre la neuroplasticidad y la resistencia al estrés celular. Usando un modelo de ratón transgénico de enfermedad de Alzheimer y células neurales humanas cultivadas, un estudio demostró que el ejercicio y el BDNF reducen la producción de péptidos A β tóxicos a través de un mecanismo que involucra el procesamiento de la α -secretasa de proteína precursora amiloide (APP) (Coulson y Bartlett 2017). Este procesamiento de APP anti-amiloidogénico implica la redistribución subcelular de la α -secretasa y un aumento en los péptidos de la APP neuroprotectora intracelular capaces de unirse e inhibir la β -secretasa. Considerando lo anterior, el ejercicio y otros factores que mejoran la señalización de BDNF pueden tener tanto valor terapéutico como profiláctico en la batalla contra la EA (Coulson y Bartlett 2017). Resultados similares fueron obtenidos por Nigam et al. (Nigam 2017).

Se ha visto que el hipocampo humano contiene células progenitoras neurales (NPC, por sus siglas en inglés) que continúan generando nuevas neuronas, proceso llamado neurogénesis hipocampal en adultos (AHN), la cual se altera antes de la aparición de la enfermedad de Alzheimer (Choi et al. 2018; Mu y Gage 2011). En otro estudio se replicaron los efectos beneficiosos del ejercicio en ratones con enfermedad de Alzheimer mediante la inducción genética y farmacológica de AHN en combinación con la elevación de los niveles de BDNF, encontrando que sólo la combinación de ejercicio, la mejora de la AHN y la elevación de los niveles de BDNF mejoraron la cognición en este modelo de la enfermedad de Alzheimer (Choi et al. 2018).

I.11 Pro- BDNF y Enfermedades psiquiátricas y neurodegenerativas

A lo anterior, podemos agregar el creciente interés por la molécula de pro BDNF, así como el uso de la razón BDNF/proBDNF. Se ha visto en ratones con enfermedad de Alzheimer que el proBDNF podría inhibir la viabilidad neuronal y el crecimiento de neuritas in vitro, incrementar los niveles de β amiloide (β A) y acelerar su depósito en el cerebro lo que es consistente con el deterioro de la memoria y el aprendizaje de los ratones (Chen et al.

2017). Estos hallazgos sugieren que proBDNF puede ejercer un efecto negativo crucial durante la patogénesis y la progresión de la enfermedad de Alzheimer (Chen et al. 2017).

Sin embargo, cuando consideramos los estudios que relacionan ya sea BDNF maduro y/o proBDNF, se debe tener cautela en su interpretación debido a la especificidad limitada de los anticuerpos usados en la determinación de este último. Si bien BDNF maduro y proBDNF son altamente expresados en el suero humano, la concentración de este último es aproximadamente tres veces menor que la del BDNF maduro (Hing et al. 2018; Yoshida et al. 2012). Un estudio usando análisis multivariado discriminó entre pacientes con desorden bipolar y controles usando la razón BDNF/proBDNF, siendo un predictor significativo en dos cohortes diferentes; Shlgrenska con una sensibilidad y especificidad de 89% y 77% respectivamente y Karolinska con una sensibilidad y especificidad de 74% y 64% (Hing et al. 2018; Södersten et al. 2014). A su vez otros estudios han distinguido entre fase depresiva del trastorno bipolar y el trastorno depresivo mayor (Chiou y Huang 2019; Hing et al. 2018; Uint et al. 2019; Zhao et al. 2017) (Zhao 2017, Hing 2018, Yu-Jie 2019, Uint 2019).



I.12 Estrés y BDNF

El estrés puede tener efectos potentes sobre la expresión de neurotrofinas, en particular sobre el BDNF y que estos efectos son altamente sensibles a la forma, duración y momento del estrés, así como al sexo del sujeto que recibe el estrés (Bath, Schilit, y Lee 2013). Desde el punto de vista laboral, se ha descrito que los niveles séricos junto con el estrés laboral interactúan para producir agotamiento laboral y precisamente quienes experimentan este agotamiento son los con menores niveles séricos de BDNF (He et al. 2020).

El sistema simpático suprarrenal junto con el eje hipotalámico hipófisis adrenal son activados por el estrés psicológico aumentando la expresión de cortisol y citoquinas neuroinflamatorias y disminuyendo los niveles de BDNF (Brunoni et al. 2015). Se ha

sugerido medir los niveles periféricos de BDNF durante el estrés agudo a fin de objetivar el funcionamiento del eje hipotálamo hipófisis adrenal dada la interacción recíproca de las vías de BDNF y cortisol, es decir, cuando se producen disminución en los niveles periféricos de BDNF hay aumento de los niveles de cortisol (Linz et al. 2019). A esto se debe agregar que el estrés crónico conduce a una desregulación el eje hipotálamo hipófisis adrenal, produciendo disminución de los niveles de BDNF (Miller, Chen, y Zhou 2007; Schmitt, Holsboer-Trachsler, y Eckert 2016; Schulte-Herbrüggen et al. 2006), lo que ha sido descrito tanto en estudios animales (Murakami et al. 2005; Schmitt et al. 2016) como también en diversos estudios relacionados con trastornos del ánimo asociados a estrés (Diniz et al. 2010; Karege, Perret, et al. 2002; Schmitt et al. 2016).

El estrés se ha asociado con la activación del eje hipotálamo hipófisis adrenal que ha sido implicado tanto en la regulación del estado de ánimo (particularmente la depresión) como en el funcionamiento cognitivo. El eje hipotálamo hipófisis adrenal tiene vías estimulantes, así como circuitos de retroalimentación que, juntos regulan la producción de hormonal frente al estrés, incluido el cortisol. Además, algo no menor es que el estrés altera el ciclo del sueño y la pérdida parcial o total de este, altera la respuesta hipotalámica hipofisaria-adrenal produciendo aumento de cortisol (Han, Kim, y Shim 2012; Leproult et al. 1997; Meerlo et al. 2002; Schmitt et al. 2016). Se considera que la falta de sueño parcial o total es un estresor agudo para el cerebro y conduce a un rápido aumento (en horas) de los niveles de BDNF (Elliott et al. 2014; Grønli, Soulé, y Bramham 2014; Schmitt et al. 2016).

I.13 Modulación de la expresión génica del BDNF

De los diferentes procesos que modulan la expresión génica en el sistema nervioso central, los fenómenos epigenéticos representan el nexo entre alteraciones de la expresión génica y factores ambientales, contribuyendo a efectos fenotípicos (Dell'Osso et al. 2014). La modulación epigenética se produce por diversos mecanismos, dentro los que se incluyen la metilación directa del ADN, modificación de histonas y procesos mediados por ARN no

codificantes, lo que se traduce ya sea en una represión o en una promoción de la transcripción génica (Nagahara y Tuszynski 2011).

La epigenética es el mecanismo que permite a las células cambiar su expresión génica en respuesta a señales ambientales sin ningún cambio en la secuencia del DNA. Los dos procesos que están mejor descritos en la regulación de la expresión génica a nivel transcripcional son la metilación del DNA y la modificación de histonas. La metilación del DNA es la transferencia de un grupo metilo a los nucleótidos del ADN por la acción de DNA metiltransferasas (DNMT). La metilación del DNA en las células de mamíferos ocurre predominantemente en las citosinas, en lo que se conoce como contexto CpG, es decir en regiones ricas en citosina guanina, los islotes CpG. Cambios en los patrones de metilación del ADN en un contexto CpG, se puede traducir en cambios en la expresión génica, inhibiendo la interacción de factores de transcripción con sus elementos reguladores lo que se traduce en una disminución de la transcripción. A su vez, una disminución en la metilación del ADN se traduce en una disociación del complejo represivo, con lo cual aumenta la transcripción. Si bien son muchos los estudios que han explorado el patrón de metilación el locus BDNF en pacientes con trastornos psiquiátricos, los estudios “*genome wide DNA methylation*” han reportado un grado sustancial de correlación en el patrón de metilación del DNA entre tejidos periféricos y el cerebro (Hing et al. 2015, 2018; Smith et al. 2015; Stenz et al. 2015), es más, se ha demostrado que los cambios en la metilación de los promotores de los exones I y IV de gen BDNF son consistentes en todos los tejidos, incluidos cerebro y sangre periférica, lo que respalda la utilidad de estudiar los niveles de metilación de estos promotores en sangre periférica (Carlberg et al. 2014; Ikegame et al. 2013) (Calberg 2014, Ikegame 2013).

El perfil adecuado de metilación del ADN en el gen del BDNF es probablemente indispensable para la plasticidad sináptica normal, el aprendizaje y la consolidación de la memoria, por lo que no es de extrañar que el gen del BDNF este bajo una extensa regulación epigenética, que permite modular el cuándo las experiencias ambientales se codifican

dentro de las neuronas y circuitos neuronales, produciendo posibles cambios de larga duración en la expresión del gen del BDNF, afectando la disponibilidad y la función de la proteína BDNF (Yamamoto et al. 2014).

La asociación entre la regulación epigenética y la función neuronal ha sido demostrada por múltiples investigaciones sobre el aprendizaje y la memoria. Por ejemplo, la regulación epigenética parece modular la actividad sináptica y memoria mediante la alteración de la expresión de genes relacionados con la plasticidad sináptica y memoria (LTP). El estado de metilación de ADN en la región promotora del gen del BDNF puede regular su transcripción, lo que afecta la plasticidad sináptica y a la LTP y así a la memoria (Day y Sweatt 2010; Yamamoto et al. 2014). El gen del BDNF humano tiene una compleja arquitectura, que incluye varios exones con promotores independientes. Las islas CpG en promotor del exón I se describen como el promotor inducible específico del cerebro y las islas CpG en el promotor del exón IV como sensibles a factores ambientales (Murgatroyd 2014; Perroud et al. 2013).

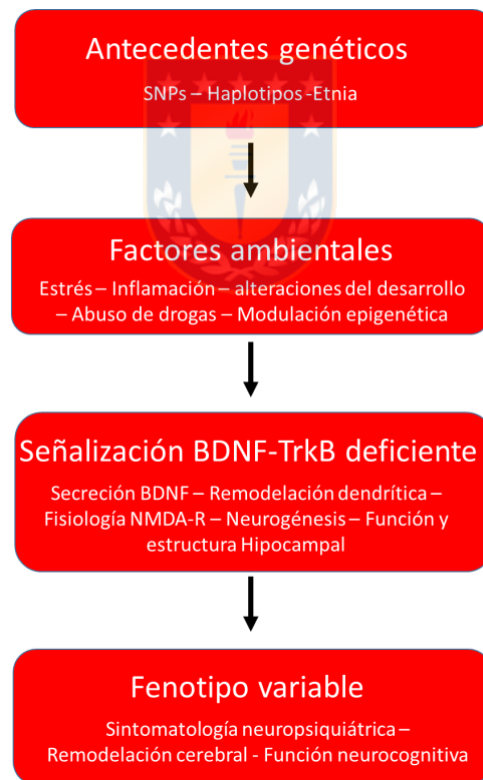


Estudios en roedores, han sugerido que es posible conseguir cambios a largo plazo en la expresión de BDNF vía mecanismos epigenéticos (Nagahara y Tuszynski 2011). En ratas enfrentadas a experiencias estresoras en etapas tempranas, se pueden producir cambios a largo plazo en la expresión de BDNF mediante metilación del ADN (Roth et al. 2009). El miedo condicionado puede regular diferencialmente la expresión de RNAm del gen del BDNF (*Bdnf*) en exones específicos luego de la metilación de ADN del *Bdnf* (Lubin, Roth, y Sweatt 2008). **(Figura 2)**.

Los cambios epigenéticos proporcionan una ruta a través del cual las experiencias traumáticas pueden moderar los efectos de los genes y hacer a un individuo susceptible a los trastornos relacionados con el estrés. Las primeras evidencias provinieron de estudios sobre metilación del ADN en el hipocampo de los hombres que se habían suicidado y que tenían un historial de abuso de menores; en estos estudios, los investigadores encontraron

un aumento de la metilación del gen de receptor de glucocorticoides (Nr3c1) (Matt, Roth, y Roth 2014; McGowan et al. 2008, 2009). En un trabajo post-mortem que involucró individuos que se habían suicidado y/o habían sido diagnosticados con depresión mayor, se encontró que tenían alteraciones significativas en los niveles de ARNm de DNA metiltransferasas (Matt et al. 2014; Poulter et al. 2008), así como un aumento en la metilación del gen del BDNF (Keller et al. 2010; Matt et al. 2014).

Figura 2 Modulación epigenética del gen BDNF. Si consideramos los antecedentes genéticos individuales, junto con diversos factores ambientales a los cuales se enfrenta un individuo, fenómenos epigenéticos producirán una modulación genética del BDNF (aumento o disminución de la producción de BDNF). El compromiso de la señalización vía TrkB tendrá consecuencias diversas desde el punto de vista molecular, fisiológico y anatómico estructural, que se traducirán en la expresión fenotípica de las mismas, tanto en lo que se refiere a funciones cognitivas y neuroplasticidad como en la presencia de alteraciones neuropsiquiátricas. (Elaboración propia).



También se han demostrado alteraciones en la metilación de numerosos genes involucrados en el crecimiento neuronal, aprendizaje, memoria, desarrollo y la transmisión

colinérgica, entre otros procesos (Matt et al. 2014; Sabunciyan et al. 2012). Los estudios también han demostrado una fuerte correlación entre el abuso infantil, eventos estresores, el estado de metilación de genes relacionados con plasticidad, aprendizaje y memoria y el diagnóstico de trastorno de estrés postraumático (TEPT) (Matt et al. 2014; Smith et al. 2011a; Uddin et al. 2011). Incluso, recientemente se ha sugerido que el patrón epigenético de un individuo se puede cambiar (modular) a través de enfoques psicoterapéuticos, con consecuencias para la función cognitiva, aprendizaje y memoria (Matt et al. 2014; Perroud et al. 2013).

El correlato inmediato de esta modulación epigenética del Bdnf se evidencia por estudios en animales, donde los niveles de BDNF tanto en la corteza como en el hipocampo, aumentan producto del ejercicio físico, lo que aumentaría el aprendizaje, la plasticidad sináptica y la neurogénesis (Nagahara y Tuszynski 2011). La modulación epigenética, mediante la actividad física podría compensar un rendimiento cognitivo deficiente asociado con el alelo Met (se asocia con disminución de los niveles de secreción y distribución de la proteína junto con un déficit en la función de la memoria episódica y de trabajo), al incrementar este rendimiento cognitivo a niveles semejantes a los observados en individuos homocigotos para el alelo Val (Figura 2) (Erickson et al. 2013). De la misma forma, efectos adversos pueden derivar de cambios en el patrón epigenético de un individuo producto de la interacción con el ambiente, como por ejemplo una situación estresante.

I.14 Epigenética, BDNF y Enfermedades psiquiátricas y neurodegenerativas

En ratones, condiciones estresantes tanto prenatales, neonatales y del adulto pueden causar un aumento en la metilación del gen BDNF, con la consiguiente disminución en expresión de la proteína (Hing et al. 2018; Roth et al. 2011). Otros estudios que evaluaron la acción de antidepresivos sobre el patrón de metilación inducida por estrés en otros genes encontraron una disminución de la metilación por acción de estos fármacos (Hing et al. 2018; Le François et al. 2015; Melas et al. 2012). La evidencia es creciente en relación con

que el uso de antidepresivos puede disminuir la metilación de DNA en el locus BDNF, en el caso del trastorno depresivo mayor (Carlberg et al. 2014; D'Addario et al. 2013, 2019; Dell'Osso et al. 2014; Hing et al. 2018; Roy, Shelton, y Dwivedi 2017).

La metilación del ADN es factible de cambiar por factores estresantes negativos en diferentes puntos temporales durante la vida de un organismo, así como también estos patrones de metilación del ADN inducidos por estrés pueden revertirse con agentes farmacológicos tanto inhibidores de la metilación del ADN como antidepresivos (Hing et al. 2018). El uso de zebularine, un inhibidor de la metilación de ADN se ha visto que disminuye la metilación del ADN a nivel del exón IV, con el consiguiente aumento de la expresión de BDNF (Hing et al. 2018; Roth et al. 2011). Litio (un estabilizador del ánimo) no disminuye la metilación en el locus BDNF a diferencia de la paroxetina (antidepresivo inhibidor de la recaptación de serotonina), que sí la disminuye, aumentando así la transcripción y expresión (Dwivedi y Zhang 2015; Gassen et al. 2015; Hing et al. 2018).

En la enfermedad de Alzheimer, la citotoxicidad del β amiloide ($A\beta$) es un importante contribuyente a la patogénesis de la enfermedad. En cultivos de neuronas y astrocitos hipocampales y de la corteza de ratas se ha visto que el $A\beta$ causa la desacetilación de la histona H3 al promover la acumulación de histona desacetilasa (HDAC) 2 y HDAC5 en el núcleo celular, lo que resulta en la producción reducida de BDNF. La dexmedetomidina, un agente anestésico clínico, revirtió la desacetilación inducida por $A\beta$ de la histona H3 y, por lo tanto, aumentó la producción de BDNF (Wang, Jia, y Ma 2018). Otro estudio en ratones evidenció la acetilación de H4K12 en la región promotora del exón IV de *Bdnf*, lo que lleva a una mayor expresión de BDNF hipocampal y a una mejora en la memoria (Hsiao et al. 2017).

En un estudio longitudinal de 5 años, la metilación de ADN a nivel del *bdnf* fue evaluada en 458 individuos con deterioro cognitivo leve del tipo amnésico (aIMC), los cuales se separaron en un grupo que se mantuvo estable (330 individuos) y en un grupo que avanzó

a enfermedad de Alzheimer (128 individuos). Al inicio del estudio, la metilación de los exones I y IV fue significativamente más alta en el grupo aIMC que en el grupo control y a los 5 años de seguimiento, aumentó aún más en el grupo que desarrolló enfermedad de Alzheimer, siendo el aumento de la metilación en el exón IV, un factor predictivo independiente significativo para el desarrollo de enfermedad de Alzheimer (Xie et al. 2017). Además, la presencia de los SNP rs2030324 y rs6265 se asociaron con aMCI y sólo la presencia de rs6265 se asoció con la conversión de enfermedad de Alzheimer, por lo que la interacción entre el aumento en la metilación del exón IV y la presencia del SNP rs6265 desempeñaría funciones importantes en la etiología de aMCI y su conversión a enfermedad de Alzheimer (Xie et al. 2017).

Son muchos los estudios sobre cómo la exposición a factores ambientales, en especial, situaciones estresantes en etapas tempranas de la vida, influyen la expresión de los exones I y IV del gen BDNF. Además, estos estudios han intentado relacionar patologías psiquiátricas, ya sea con el patrón de metilación del gen BDNF, así como también con los niveles periféricos de esta neurotrófica, tanto plasma como suero, como una forma de evaluar integralmente la expresión propiamente tal de la proteína.

I.15 Metilación global de ADN

Como ya se mencionó, la modulación epigenética se produce por diversos mecanismos, entre los que se incluyen la metilación directa del ADN, modificación de histonas y procesos mediados por ARN no codificantes, lo que se traduce ya sea en una represión o en una promoción de la transcripción génica (Nagahara y Tuszynski 2011).

El epigenoma, incluido el metiloma de ADN, es el marco regulador dinámico que controla el uso de información genómica para ayudar a definir la identidad celular y gobernar la respuesta de las células, tejidos, órganos e individuos a su entorno. Los investigadores han demostrado que los patrones epigenéticos individuales son modificados por el medio

ambiente, heredables y contribuyen al crecimiento, el desarrollo y el riesgo de enfermedades (Sant y Goodrich 2019).

La metilación del ADN ocurre cuando las metiltransferasas de ADN unen covalentemente un grupo metilo a la posición de carbono 5 de las bases de citosina, produciendo 5-metilcitosina (5 mC). La metilación global del ADN se refiere al nivel total de contenido de 5 mC en una muestra en relación con el contenido total de citosina (Dean et al. 2001; Murgatroyd 2014; Paul y Tollefsbol 2014; Yamamoto et al. 2014).

Las células leucocitarias periféricas ofrecen la ventaja de estudiar diversos eventos moleculares asociados con diversos trastornos y alteraciones neuropsiquiátricas, respuestas neuroendocrinas a diversos desafíos ambientales, ya sea eustrés, distrés agudo y crónico, estrés post traumático, entre otros, en especial si se considera las enormes dificultades de hacer estudios en el cerebro propiamente dónde el tejido postmortem sólo ofrece una imagen de los resultados finales de diversos procesos. Además, los estudios en sangre periférica permiten estudios de cohortes y el examen de las correlaciones con diversos marcadores y parámetros asociados al trastornos o respuesta en estudio

La metilación del ADN es uno de los cambios epigenéticos que han sido identificados en una serie de trastornos cognitivos y mentales, como depresión, trastornos psicóticos, trastorno de estrés postraumático, autismo, trastornos alimentarios, dependencia de sustancias y pérdida de aprendizaje y memoria. Si bien la gran mayoría de los estudios epigenéticos se centran en genes específicos a fin de entender la fisiopatología de una enfermedad, una lectura del estado de metilación del genoma general puede ser igualmente importante, en especial al considerar que la metilación del ADN ocurre tanto en las regiones codificantes como no codificantes del genoma, por lo que se ha propuesto que los datos sobre el estado de metilación de todo el genoma son igualmente significativos, y que podría contribuir al diagnóstico y control de enfermedades crónicas (Makhathini et al. 2017).

En relación con el trastorno depresivo mayor, un estudio en población china describió una tendencia a niveles más bajos de 5-mC en estos pacientes en comparación con el grupo de controles sanos. Además, reportaron, por un lado, una correlación negativa significativa entre el nivel de 5mC y la gravedad de la depresión y, por otro lado, en individuos mayores de 50 años, diferencias significativas en el nivel de 5mC en comparación con controles sanos. Si se considera que los niveles de metilación se incrementan con la edad, los autores sugieren la posibilidad que el trastorno depresivo mayor disminuiría el aumento de los niveles de metilación característicos del proceso de envejecimiento (Lin et al. 2014). En un estudio australiano de 24 pares de gemelos monocigóticos discordantes para depresión, se reportaron niveles más bajos de metilación global en mujeres (Byrne et al. 2013).

Un estudio irlandés reportó que pacientes psiquiátricos con antecedentes de intento de suicidio tenían niveles significativamente más altos de metilación global de ADN en comparación con los controles (Murphy et al. 2013). Al controlar posibles factores confundentes (edad, sexo y tabaquismo), el porcentaje de 5mC fue un predictor significativo de intento de suicidio (OR=2.1; IC del 95%: 1.01–4.24, P = 0.05), clasificando correctamente el 68.7% de los casos, con una sensibilidad del 67.6% y una especificidad del 69.8% (Murphy et al. 2013).

En un estudio sueco con pacientes con esquizofrenia se reportó una hipometilación en comparación con controles, además de niveles similares a los controles en el caso de pacientes tratados con haloperidol. De estos datos se desprende la noción de una alteración en la regulación epigenética de la esquizofrenia que puede ser modificada con terapia farmacológica (Melas et al. 2012).

En pacientes alcohólicos, un grupo alemán describió un aumento de la metilación global del ADN en pacientes alcohólicos, lo que es consistente con la observación de la hipermetilación específica del promotor del gen de la α -sinucleína, un importante regulador de la función de la dopamina y el ansia de alcohol (Bonsch et al. 2004).

En cuanto a enfermedades neurodegenerativas, se ha descrito que los niveles de metilación global de ADN en paciente con enfermedad de Alzheimer de inicio tardío son significativamente más altos en comparación con voluntarios sanos. Además de correlacionarse negativamente con el rendimiento cognitivo medido como puntaje MMSE (*“Mini-Mental State Examination”*) y con un aumento en la expresión del gen DNMT1 (DNA metiltransferasa 1) (Di Francesco et al. 2015).

Si se considera que el rol que juega la 5mC en el cerebro aún no se comprende completamente, pero que la evidencia sugiere que importantes mecanismos (plasticidad sináptica, el aprendizaje y la memoria), al menos en parte están regulados por la 5mC, es importante considerar que existe un aumento de la evidencia que demuestra que diferentes factores estresantes ambientales pueden cambiar de manera persistente la transcripción de genes reguladores importantes a través de alteraciones en su estado de metilación del ADN (McGowan y Szyf 2010). En este sentido, la comprensión de cómo el estrés afecta la metilación global del genoma no solo puede ser valioso para comprender la etiología de las enfermedades relacionadas con el estrés, sino que también puede ser clave en el diseño de intervenciones destinadas ya sea a prevenir el desarrollo de la enfermedad, así como también la modulación del curso de esta (Makhathini et al. 2017).

Estudios en ratas sometidas a estrés repetitivo han mostrado que un deterioro cognitivo y un comportamiento similar a la ansiedad con un eje hipotálamo hipófisis adrenal desregulado y alteraciones en los niveles de neurotrófinas, se correlaciona positivamente con el estado de metilación global (Makhathini et al. 2017).

En línea con esto, un estudio norteamericano en población afroamericana mostró un aumento significativo en los niveles de metilación global en individuos con estrés post traumático en comparación con los controles (Smith et al. 2011a). Lo anterior proporciona evidencia que sugiere que el estrés psicosocial puede alterar los patrones de metilación

global de ADN y de genes específicos relacionados tanto con las condicionantes de la percepción de estresores por parte del individuo, como de la respuesta fisiológica del mismo.

En resumen, por un lado, el estrés es un proceso multifactorial complejo en su génesis fisiopatológica y por otro lado la población estudiantil universitaria es un grupo de individuos sometidos a una actividad homogénea con periodos particularmente estresantes, que exigen a los estudiantes, grandes esfuerzos adaptativos, haciéndolos experimentar agotamiento, poco interés frente al estudio e incluso presentar dificultades al enfrentar desafíos propios del entorno. Además, los cambios epigenéticos proporcionan una ruta a través de la cual las experiencias estresoras pueden modular la expresión génica, ya sea para bien o para mal, pudiendo hacer al individuo más susceptible a los trastornos relacionados con el estrés y en el caso puntual de BDNF, neurotrófina con un papel clave en el aprendizaje y la memoria, frente a condiciones de estrés académico, modular la expresión de gen BDNF y en consecuencia sus niveles en sangre periférica.



II. FORMULACIÓN DEL PROBLEMA

El estrés es complejo en su génesis fisiopatológica ya que es un proceso multifactorial con una expresión somática con un espectro amplio de manifestaciones como trastornos gastrointestinales, insomnio y alteraciones de la memoria, resistencia a la insulina, obesidad, trastornos adaptativos y depresión, entre otras.

La población estudiantil universitaria se puede considerar como un grupo de individuos sometidos a una actividad homogénea con periodos particularmente estresantes, que exigen a los estudiantes, grandes esfuerzos adaptativos, haciéndolos experimentar agotamiento, poco interés frente al estudio e incluso presentar dificultades al enfrentar desafíos propios del entorno.

Los cambios epigenéticos proporcionan una ruta a través de la cual las experiencias estresoras pueden modular la expresión génica, ya sea para bien o para mal, pudiendo hacer al individuo más susceptible a los trastornos relacionados con el estrés y en el caso puntual de BDNF, neurotrófina con un papel clave en el aprendizaje y la memoria, frente a condiciones de estrés académico, producir cambio en los niveles periféricos de BDNF.

En este contexto, el estrés académico es una realidad a nivel estudiantil, no siempre objetivada, que repercute no sólo en el rendimiento académico de los estudiantes, sino que también en los indicadores educacionales de la institución educadora. Hasta el momento no hay estudios que hayan indagado específicamente en el efecto que el estrés académico puede tener sobre la modulación epigenética, puntualmente sobre los niveles periféricos de BDNF y sobre el porcentaje de metilación global del ADN y cómo estos podrían variar con el estrés académico, ya sea aumentando o disminuyendo en relación con los niveles de estrés académico.

En consecuencia, si se considera que el BDNF tiene un rol clave en la memoria y aprendizaje y que cursar estudios universitarios produce una exigencia adicional al individuo, el cual debe adaptarse no sólo fisiológicamente, sino que también psicológicamente a este nuevo entorno, traduciéndose en lo que se conoce como estrés académico y que éste desencadena respuestas por parte del individuo (tanto psicológicas como fisiológicas) se deriva como pregunta de investigación ***¿El estrés académico producirá cambios en los niveles plasmáticos de BDNF y cambios en porcentaje de metilación global del ADN?***

Este proyecto se transforma en una oportunidad de obtener información científica que relacione, en la población estudiantil, cambios en los niveles plasmáticos de BDNF y en el porcentaje de metilación global con la presencia de estrés académico, información que puede ser pertinente de considerar no sólo en los modelos educativos institucionales y en los programas de apoyo al estudiante, sino que también comprensión del fenómeno de estrés académico desde una mirada integral de la red mecanismos regulatorios conformadas por los sistemas psicológico, neurológico, inmunológico y endocrinológico.

III: HIPÓTESIS

Considerando, por un lado, que los estudiantes universitarios están sometidos a una actividad particularmente estresante, realidad no siempre objetivada y que repercute en el rendimiento académico y en los indicadores educacionales y, por otro lado, que los cambios epigenéticos proporcionan una ruta a través de la cual las experiencias estresoras pueden modular la expresión génica, ya sea para bien o para mal, pudiendo hacer al individuo más susceptible a los trastornos relacionados con el estrés y en el caso puntual de BDNF, neurotrófica con un papel clave en el aprendizaje y la memoria, frente a condiciones de estrés académico, modular la expresión de gen BDNF y en consecuencia sus niveles en sangre periférica, se plantea como hipótesis de trabajo:

“El estrés académico se asocia a cambios en los niveles plasmáticos de BDNF y en el porcentaje de metilación global del ADN en una muestra de estudiantes universitarios.”



IV. OBJETIVOS

IV.1 Objetivo General

De la hipótesis planteada se desprende el siguiente objetivo general:

“Determinar si el estrés académico se asocia a cambios en los niveles plasmáticos de BDNF y en el porcentaje de metilación global del ADN en una muestra de estudiantes universitarios”

IV.2 Objetivos Específicos



En concordancia con lo anterior, se plantean los siguientes objetivos específicos:

- 1. Obtener información relativa la estructura, evidencia de validez de constructo y confiabilidad del inventario SISCO del estrés académico en estudiantes universitarios.***
- 2. Establecer, si el estrés académico se asocia a cambios en los niveles plasmáticos de BDNF en una muestra de estudiantes universitarios.***
- 3. Establecer, si el estrés académico se asocia a cambios en el porcentaje de metilación global de ADN en una muestra de estudiantes universitarios.***

V. METODOLOGÍA

V.1 Diseño del estudio

Considerando la población a estudiar, las hipótesis y los objetivos planteados, en este estudio se consideraron dos etapas:

V.1.1 Primera etapa

Con el objetivo de tener un instrumento válido que determine la presencia y grado del estrés académico, fue necesario obtener información relativa a la estructura, evidencia de confiabilidad y validez de constructo y criterio del inventario SISCO del estrés académico en estudiantes universitarios chilenos. Para ello se planteó un estudio a partir de un abordaje cuantitativo dado que se obtienen los datos en base a la aplicación de cuestionarios y escalas a una muestra de sujetos. El diseño empleado es de tipo no experimental porque se realiza sin manipular deliberadamente las variables, sino que se observan y se miden los fenómenos tal como se dan en el contexto natural, por lo cual sólo se realiza la medición de las variables de interés sin modificar su expresión.

V.1.2 Segunda etapa

A fin de determinar las concentraciones plasmáticas de BDNF y el porcentaje de metilación global de ADN, se planteó una investigación cuantitativa, tipo piloto, con un diseño no experimental y longitudinal en panel, con una evaluación inicial y otra final. La investigación es no experimental, ya que se realizó sin manipular deliberadamente las variables,

observando los fenómenos tal y como se presentan en su contexto natural, para después analizarlos; longitudinal, porque los datos se recolectaron a través del tiempo, en un seguimiento de dos semestres académicos, en dos puntos diferentes. Se trata de un estudio en panel ya que el mismo grupo de personas fue estudiado en todos los momentos (Hernández Sampieri, Fernández Collado, y Baptista Lucio 2010).

V.2 Universo y muestra

En la primera etapa de este estudio (Análisis psicométrico del inventario SISCO del estrés académico), el universo estuvo constituido por estudiantes de pregrado de segundo y tercer año de la Universidad de Concepción (campus Concepción), Universidad Católica de la Santísima Concepción (Campus San Andrés) y Universidad del Desarrollo (campus Concepción). La literatura recomienda un mínimo de 10 encuestas por cada ítem del instrumento, con un ideal de 20 a 30 encuestas por cada ítem (Fasce et al. 2011; Martínez, R., Hernández, M., y Hernández, M.J. 2006; Nunnally y Bernstein 1994). El inventario SISCO del estrés académico consta de 31 ítems, por lo que a fin de obtener evidencia confiabilidad y validez de constructo y criterio del instrumento, en este proyecto se consideró 20 encuestas por cada ítem, por lo que se planificó recolectar un número no inferior a 620 encuestas respondidas completamente. De esta forma, la muestra estuvo conformada por 1.126 estudiantes de segundo y tercer año pertenecientes a la Universidad de Concepción (UdeC), Universidad Católica de la Santísima Concepción (UCSC) y Universidad del Desarrollo campus Concepción (UDD), Chile.

Para la segunda etapa de este estudio, que es determinar en estudiantes universitarios, el efecto que el estrés académico ejerce sobre los niveles plasmáticos de BDNF y sobre el porcentaje de metilación global de ADN, el universo estuvo dado por la totalidad de estudiantes de la carrera de Tecnología Médica de la Universidad de Concepción (UdeC), los cuales el año 2017 corresponden a 370. En la fase basal de estrés académico, a principios del I semestre académico 2018, se reclutó a 91 estudiantes, a los cuales, junto con

responder los instrumentos psicométricos, se les extrajo en forma exitosa, una muestra de sangre periférica. El segundo muestreo, correspondiente a la etapa de seguimiento de los individuos ya muestreados y que corresponde al periodo de sobrecarga académica, se realizó a finales del II semestre académico 2018, logrando completar el seguimiento a 65 individuos. De esta forma la muestra quedó conformada por 65 estudiantes que respondieron los instrumentos psicométricos y se les extrajo una muestra de sangre periférica tanto en la fase basal de estrés académico como también en la etapa final.

V.3 Criterios de Inclusión

Estudiantes que manifestaron libremente su voluntad de participar, firmando formulario de consentimiento informado, respondiendo las pruebas psicométricas y que, además, se les extrajo exitosamente la muestra de sangre periférica, tanto en su evaluación basal, como en la evaluación final.



V.4 Variables

Se consideraron como variables dependientes, la ocurrencia de cambios en porcentaje de metilación global de ADN y/o en los niveles de BDNF plasmático expresados en pg/ml, en la evaluación final respecto de la evaluación basal.

Como variables predictoras se consideró a:

- Inventario SISCO-II del estrés académico, tanto en su forma completa, como en sus componentes (estresores, reacciones físicas y psicológicas, reacciones del comportamiento social y estrategias de afrontamiento).
- Inventario de depresión de Beck-II.
- Consumo problemático de alcohol (Audit).

- Consumo problemático de drogas mediante preguntas extraídas de Inventario Multifactorial de Riesgo de Depresión
- Cuestionario de auto reportaje de síntomas psiquiátricos (SRQ: self Reporting Questionnaire) a fin de identificar síntomas ansiosos y depresivos) (Illanes V et al. 2007).

V.5 Instrumentos

V.5.1 Inventario SISCO del estrés académico

Arturo Barraza desarrolló, en México, un instrumento psicométrico auto descriptivo, el inventario SISCO del estrés académico (**Anexo 1**), y el cual fue validado en población universitaria mexicana (Barraza-Macías, Arturo 2007b) y en Colombia (Barraza-Macías, Arturo 2011; Malo, Cáceres, y Peña 2010). Este instrumento, en idioma español, contiene 31 ítems, siendo el primero de ellos, una parte inicial de filtro, en términos dicotómicos (si - no) que permiten determinar si el encuestado continúa o no respondiendo el inventario. Una segunda parte con una única pregunta que apunta a identificar el nivel de autopercepción global del nivel de estrés académico. Una tercera parte apunta a identificar la frecuencia en que las demandas del entorno son valoradas como estímulos estresores. Una cuarta parte permite identificar la frecuencia de síntomas o reacciones frente al estímulo estresor. Finalmente, una quinta parte apunta a identificar la frecuencia con que el individuo usa estrategias de afrontamiento. Desde la segunda a la quinta parte se emplea una escala tipo Likert de cinco valores numéricos (del 1 al 5, 1: nunca; 2: rara vez; 3: algunas veces, 4: casi siempre; 5: siempre) (Barraza-Macías, Arturo 2007b; Jaimes 2008).

El inventario SISCO del estrés académico se ha usado en diversas instancias (Correo-Prieto 2015; Guadalupe, Amaya, y Condo 2015; de La Rosa-Rojas et al. 2015; Macías y Gandara 2017; Mejía-Rubalcava et al. 2012; Oliván Blázquez, Boira Sarto, y López del Hoyo 2011),

mostrando una buena fiabilidad, con alfas de Cronbach que varían entre 0,861 y 0,90; sin embargo, aún son pocos los resultados de validación obtenidos de este instrumento, especialmente en Latinoamérica. Lo anterior es importante, ya que la validación de una escala, un inventario o un cuestionario implica el análisis de las propiedades psicométricas del mismo, siendo un tema crucial en la construcción de dicho instrumento, verificar el significado de las puntuaciones obtenidas (Martínez, R. et al. 2006; Nunnally y Bernstein 1994). En nuestro país, y en un trabajo previo a este proyecto, se estudiaron algunas propiedades psicométricas del inventario SISCO del estrés académico (Guzmán-Castillo et al. 2018).

V.5.2 Inventario SISCO-II del estrés académico

Como ya se mencionó, en un estudio anterior se analizó la estructura factorial así como la confiabilidad de cada una de las dimensiones del inventario SISCO del estrés académico y se planteó la posibilidad de prescindir de la dimensión de afrontamiento (Guzmán-Castillo et al. 2018), por lo que pensando en modificar el instrumento, se reunió a un grupo de estudiantes universitarios de tercer año a fin de preguntarles si los ítems que componen cada una de las dimensiones, representan la forma en que perciben el estrés académico. De igual forma se les solicitó identificar situaciones estresoras, de somatización y afrontamiento que no estuvieran consideradas en el instrumento. De esta forma se agregaron un total de 8 ítems (01 ítems a la dimensión de estresores, 03 ítems a la dimensión de somatización y 04 ítems a la dimensión de afrontamiento). La versión modificada del inventario SISCO-EA quedó compuesta por un total de 38 ítems distribuidos en 02 preguntas iniciales, 09 ítems en la dimensión de estresores, 17 ítems en la dimensión de somatización y 10 en la dimensión de afrontamiento. Esta versión modificada (**Anexo 2**), incluía íntegramente al inventario SISCO del estrés académico en su versión original.

V.5.3 Inventario de depresión de Beck-II

En 2011 se publicó la primera adaptación española del Inventario de Depresión de Beck-II, internacionalmente conocido por el acrónimo de su nombre original en inglés: BDI-II (*“Beck Depression Inventory-Second Edition”*) (Sanz 2013). Es un instrumento de autoaplicación de 21 ítems (**Anexo 3**). Ha sido diseñado para evaluar la gravedad de sintomatología depresiva en adultos y adolescentes con una edad mínima de 13 años. En cada uno de los ítems, la persona tiene que elegir, entre un conjunto de cuatro alternativas ordenadas de menor a mayor gravedad, la frase que mejor describe su estado durante las últimas dos semanas, incluyendo el día en que completa el instrumento. En cuanto a la corrección, cada ítem se valora de 0 a 3 puntos en función de la alternativa escogida y, tras sumar directamente la puntuación de cada ítem, se puede obtener una puntuación total que varía de 0 a 63 (Melipillán Araneda et al. 2008). Las instrucciones del BDI-II evalúan la presencia de sintomatología depresiva durante el período mínimo necesario para el diagnóstico de un episodio depresivo mayor según el DSM-IV (Melipillán Araneda et al. 2008; Sanz 2013). En diversas muestras se ha evidenciado que la adaptación española del BDI-II muestra buenos índices psicométricos para medir la presencia y gravedad de sintomatología depresiva, índices similares a los de la versión original o de las adaptaciones realizadas en otros países (Melipillán Araneda et al. 2008; Sanz 2013).

Respecto al puntaje de corte, debe considerarse que, para un instrumento de estas características, no es posible estimar un punto de corte absoluto, sin considerar el propósito y población específica en que será utilizado. Tanto Beck como Dozois fijan en 19 el punto de corte del BDI-II para discriminar presencia de sintomatología depresiva clínicamente significativa (Dozois, Dobson, y Ahnberg 1998) (los puntos de corte establecidos para el BDI-I por Beck son: 0 - 13 =mínimo; 14 - 19 =leve; 20 - 28 =moderado y 29 - 63 =severo, (Beck, A., Steer, R., y Brown. G. 1996). Sin embargo, otros autores señalan que para fines de tamizaje el valor debe ser mucho más bajo. Jesús Sanz en 2013 destaca que la capacidad de discriminación diagnóstica de cualquier instrumento depende de las características de la

población en la que se utilice, por lo cual destaca que, en una muestra de estudiantes universitarios, con una puntuación de 12 en Beck-II se logra una sensibilidad de 92,94% y una especificidad de 84,15%, mientras que con un punto de corte en 19 se logra un 57.14% de sensibilidad y 96,72% de especificidad (Sanz 2013).

V.5.4 Prueba de Identificación de Trastornos debido al Consumo de Alcohol (AUDIT)

La prueba de Identificación de Trastornos debido al Consumo de Alcohol (AUDIT, por sus siglas en inglés), fue desarrollado por la Organización Mundial de la Salud (OMS) como un método de tamizaje del consumo excesivo de alcohol y como un instrumento de apoyo en la intervención breve (Donoso, M. 2015). En nuestro país, un estudio concluyó que AUDIT es un instrumento válido y confiable, en población adulta chilena, para el tamizaje de las distintas categorías de consumo de alcohol (Alvarado et al. 2009). Es un cuestionario de 10 ítems (con un máximo posible de 40 puntos), separados en tres dominios, el primero sobre consumo de riesgo de alcohol, el segundo sobre síntomas de dependencia y el tercero sobre consumo perjudicial (**Anexo 4**). La categoría de consumo de alcohol en la que se encuentre cada individuo va a estar determinada por el puntaje total obtenido en el instrumento. En base a la sensibilidad y especificidad para cada categoría diagnóstica, se establecieron los siguientes puntos de corte en la escala: (i) Entre 6 y 8 puntos: consumo de riesgo y (ii) 9 puntos o más, consumo perjudicial o dependencia (Alvarado et al. 2009; Donoso, M. 2015).

V.5.5 Uso de Drogas (Inventario Multifactorial de Riesgo)

A partir del Inventario multifactorial de riesgo (FONDEF DO2I-1140), se seleccionó un grupo de preguntas que indagan, en forma dicotómica (Sí - No), sobre el uso de diferentes drogas, como marihuana, estimulantes, sedantes, cocaína, entre otros (Vicente, B. 2006) (**Anexo 5**).

V.5.6. Cuestionario de Auto-reporte de Síntomas (SRQ 20)

El Cuestionario de Auto-reporte de Síntomas (SRQ 20) es una escala inespecífica sobre molestias somáticas y nivel de funcionamiento global, evaluando síntomas ansiosos y depresivos, teniendo un puntaje máximo posible de 20 puntos (**Anexo 6**). Este cuestionario sólo discrimina entre dos categorías: presente o ausente. Si bien puede ser un buen instrumento de tamizaje para estudios epidemiológicos, no parece poseer una clara capacidad discriminante para diferenciar grupos de pacientes (Heerlein, A. et al. 2000; Vicente, B. et al. 1994). En Chile ha sido validado con puntos de corte de 8 puntos y más, valores con los cuales al individuo se le puede considerar como un caso probable de alto riesgo de estar sufriendo un trastorno mental (Illanes V et al. 2007; Vicente, B. et al. 1994).

V.6 Extracción de muestras de sangre periférica

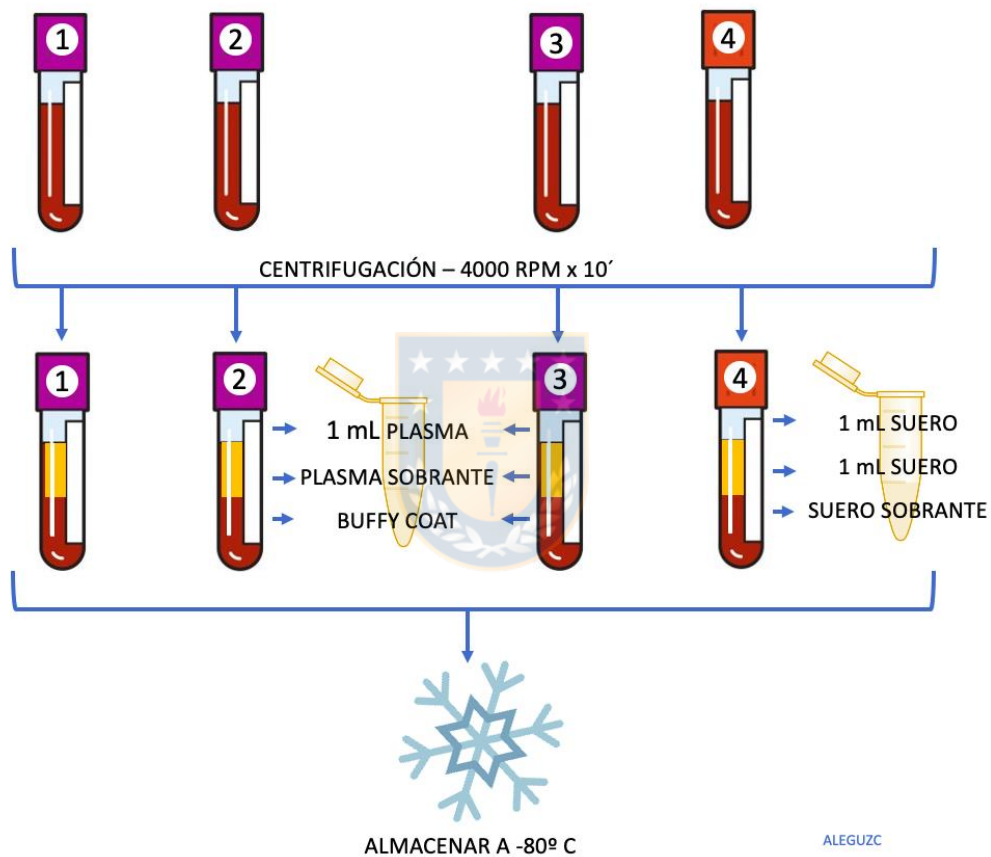
A cada participante, tanto en la etapa de estrés basal como en la etapa de estrés final, se le extrajeron 12 ml sangre periférica (04 tubos) obtenida por punción limpia usando 03 tubos con EDTA K3 como anticoagulante y 01 tubo sin ningún aditivo (a fin de obtener suero). Inmediatamente los tubos fueron centrifugados y a partir de ellos, se separaron los componentes a utilizar. Esta recolección se realizó en dependencias del Laboratorio Docente de Tecnología Médica de la Universidad de Concepción.

V.7 Centrifugación, separación y almacenamiento de las muestras

Una vez que a cada voluntario se le extrajo la muestra de sangre (tanto en la etapa de estrés basal como en la etapa de estrés final), se procedió a centrifugar los tubos a 500g por 10 minutos. Luego a partir del tubo sin aditivo se procedió a separar y alicuotar el suero (sobrenadante). A partir de los tubos con EDTA K3, se separó y alicuotó el plasma

(sobrenadante), para finalmente, también alicuotar el “*buffy coat*” (porción sedimentada de leucocitos). Finalmente, todas estas alícuotas (suero, plasma y “*buffy coat*”), fueron almacenadas a -80°C hasta su utilización. En la **Figura 3** se puede ver un resumen del proceso descrito.

Figura 3: Esquema de procesos de centrifugación, separación, alicuotamiento y almacenamiento de las muestras (Elaboración propia)



V.8. Extracción de ADN

La extracción de ADN a partir de las alícuotas de “*buffy coat*” se realizó utilizando el ensayo comercial “*Blood DNA Preparation Kit*” (Jena Bioscience, PP205S) el cual se basa en un paso de lisis celular para posteriormente precipitar proteínas, con la hidratación posterior del ADN obtenido (Jena Bioscience). Como para los ensayos de metilación global de ADN se

necesita contar con ADN libre, en buenas condiciones y una concentración adecuada, se procedió a modificar levemente el protocolo indicado por el fabricante a fin de aumentar el rendimiento de ADN (mejorar la concentración final). El recuento normal de leucocitos en un humano es entre 4.000 y 10.000 células por μl , entonces, la recuperación teórica de ADN de sangre es de aproximadamente 30 a 60 $\text{ng}/\mu\text{l}$. En la **Tabla 4**, se muestra comparativamente la técnica con y sin las modificaciones realizadas. Finalmente, al ADN obtenido se le evaluó su concentración y pureza para luego ser almacenado a -80°C hasta su utilización.

Tabla 4: **Protocolo de extracción de ADN, original y modificado, usando ensayo comercial “Blood DNA Preparation Kit” (Jena Bioscience, PP205S).**

Etapa	Paso	Protocolo original	Protocolo modificado
Lisis celular	“RBC lysis solution”	900 μl	1000 μl *
	“buffy coat”	300 μl	500 μl *
	Incubación T ^o ambiente	3 minutos	7 minutos*
	Centrifugación 15.000 g	30 segundos	30 segundos
	Remover sobrenadante	SI	SI
	Vórtex vigoroso	10 segundos	10 segundos
	“Cell lysis solution”	300 μl	300 μl
Precipitación de proteínas	“Protein precipitation solution”	100 μl	100 μl
	Vórtex vigoroso	20 segundos	20 segundos
	Centrifugación 15.000 g	60 segundos	60 segundos
	Remover sobrenadante	SI	SI
Precipitación de ADN	Isopropanol	300 μl	300 μl
	Adicionar sobrenadante	SI	SI
	Invertir suavemente	60 segundos	60 segundos
	Centrifugación 15.000 g	60 segundos	60 segundos
	Descartar sobrenadante	SI	SI
	“Washing Buffer”	500 μl	500 μl
	Centrifugación 15.000 g	60 segundos	60 segundos
Descartar sobrenadante	SI	SI	
Hidratación de ADN	“DNA hydratation solution”	50 - 100 μl	60 μl
	Incubar a 65°C	SI	SI
Almacenamiento	Cuantificar concentración	SI	SI
	Almacenar a -80°C	SI	SI

(*) Modificaciones realizadas al protocolo original; “RBC Lysis solution”: Solución lizante de eritrocitos; “buffy coat”: porción sedimentada de leucocitos; “Cell lysis solution”: solución de lisis celular; “Protein precipitation solution”: solución de precipitación celular; “Washing buffer”: solución de lavado; “DNA hydratation solution”: solución de hidratación celular.

V.9 Evaluación de la calidad del ADN extraído

Los ácidos nucleicos se pueden medir en una solución acuosa, diluida o no diluida, determinando finalmente la absorbancia (**A**) a la luz ultravioleta, empleando la espectrofotometría. Al obtener muestras en buen estado y libres de impurezas, tales como proteínas e hidratos de carbono, entre otras, la luz absorbida por la muestra de ADN es exacta y estable. Sin embargo, la presencia de otras moléculas interfiere con esta lectura, ya que varían los niveles de absorbancia de la solución. La concentración, es determinada por medición a una longitud de onda de 260 nm, expresando la cantidad de moléculas de ADN que hay presente en un volumen determinado, mediante cuantificación matemática, considerando que 1 DO equivale a 50 µg/ml de ADN de doble cadena. La absorbancia de las proteínas es medida a 280 nm, con esto, se puede realizar un cociente entre las absorbancias de ADN y proteínas (A_{260}/A_{280}), que facilita la determinación de la presencia de impurezas en la muestra, resultando ser un valor óptimo de pureza para ADN, 1,8. Al presentar valores menores a estos, se indica contaminación proteica, debido a los residuos no eliminados, según la calidad de la técnica y su ejecución, mientras que un valor demasiado elevado, es indicador de contaminación con material genético del tipo ARN (Dhaliwal 2013).

La concentración de ADN obtenido se determinó midiendo la absorbancia en el equipo Infinite® 200 PRO NanoQuant, a una longitud de onda de 260 nm, utilizándose la siguiente fórmula establecida: $[DNA] = DO_{260} \times F$. “ DO_{260} ” es la densidad óptica a 260 nm. “ F ” es una constante igual a 50 (50 µg de DNA = 1 DO a 260 nm). Este cálculo fue entregado por el mismo equipo de lectura. En el mismo equipo se determinó la pureza del ADN obtenido mediante la relación de absorbancia a 260 nm y a 280 nm (A_{260}/A_{280}), a partir de la cual llegar a un valor de pureza estimado. El ADN puro tiene una relación de 1,7 – 1,9 (Dhaliwal 2013).

V.10 Determinación de BDNF plasmático

En periferia, el BDNF se puede encontrar circulante en el plasma y en las plaquetas. Durante el proceso de coagulación de la sangre, se activan plaquetas y liberan su contenido de BDNF, por lo que las concentraciones séricas de BDNF reflejan tanto el BDNF humoral o plasmático, así como también el BDNF producto de la degranulación plaquetaria, razón por la cual las concentraciones plasmáticas de BDNF (medido en pg/ml) son menores que las séricas (medido en ng/ml) (Polacchini et al. 2018; Polyakova et al. 2017; Rahmani et al. 2019). Considerando lo anterior, junto con minimizar la variación analítica que se produce al realizar el proceso de dilución de muestras de suero necesario para medir BDNF en suero, se decidió realizar las determinaciones en plasma, asumiendo la obtención de concentraciones menores al suero.

Para determinar el BDNF plasmático mediante ELISA (*“Enzyme-Linked Immunosorbent Assay”*), se utilizó el ensayo comercial *“Human BDNF PicoKine™ ELISA Kit”*, Boster (EK0307), inmunoensayo en fase sólida especialmente diseñado para medir BDNF humano con una placa de tira de 96 pocillos que está recubierta previamente con un anticuerpo específico para BDNF. Luego de producida la unión de la molécula de BDNF presente en el plasma, se agrega un segundo anticuerpo biotinilado específico para BDNF, para luego agregar un complejo de avidina-biotina-peroxidasa (ABC-HRP) y TMB (3, 3', 5, 5'-tetrametilbencidina) el cual es un sustrato comúnmente utilizado para la enzima peroxidasa de rábano picante (HRP). TMB al ser el sustrato de HRP, producirá una reacción colorimétrica cuya densidad óptica es linealmente proporcional a la concentración de BDNF, la cual se determinó midiendo la absorbancia en el equipo Infinite® 200 PRO NanoQuant, a una longitud de onda de 450 nm. En la misma placa se incluye la curva de calibración con un rango de 0.025 pg/ml a 2.116 pg/ml. Todas las determinaciones se realizaron en duplicado y las concentraciones se reportaron en pg/ml (Bosterbio.com 2019).

V.11 Determinación de Metilación Global

A partir del ADN ya extraído se procedió a determinar el porcentaje de metilación global del ADN usando el ensayo comercial “*MethyFlash™ Global DNA Methylation (5-mC) ELISA Easy Colorimetric*” (Epigentek, P-1030), de acuerdo con las indicaciones del fabricante. En este ensayo, el ADN se une con alta afinidad a los pocillos de la placa. Luego se adiciona un anticuerpo anti-ADN metilado junto con un complejo de detección. Finalmente se cuantificó la absorbancia en el equipo Infinite® 200 PRO NanoQuant, a una longitud de onda de 450 nm. Todas las determinaciones se realizaron en duplicado y con un mínimo de 100 ng de ADN por pocillo.

Para calcular el porcentaje de ADN metilado, en la misma placa se incluyó la curva de calibración con un rango de 0 a 5% de metilación global. A continuación, se determinó la pendiente de la curva de calibración utilizando regresión lineal. Luego para cada punto de la curva, se consideró la información de la concentración de ADN en el pocillo, la absorbancia de la muestra y la del control negativo según la siguiente fórmula (Epigentek.com):

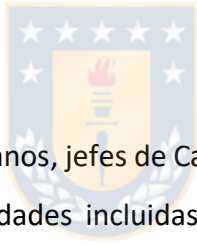
$$5mc\% = \frac{(\text{Absorbancia muestra}) - (\text{Absorbancia control negativo})}{(\text{Pendiente}) \times (\text{Concentración ADN pocillo})} \times 100$$

V.12 Procedimiento

V.12.1 Etapa de Análisis psicométrico del inventario SISCO y SISCO-II del estrés académico

Ya se mencionó que en un estudio anterior dónde se analizó la estructura factorial, así como la confiabilidad de cada una de las dimensiones del inventario SISCO del estrés académico

planteándose la posibilidad de prescindir de la dimensión de afrontamiento (Guzmán-Castillo et al. 2018), y que con el objetivo de modificar el instrumento, se reunió a un grupo de estudiantes universitarios de tercer año a fin indagar si los ítems que componen cada una de las dimensiones, representan la forma en que perciben el estrés académico. Además, se les solicitó identificar situaciones estresoras, de somatización y afrontamiento abordadas en el instrumento. De esta forma se agregaron un total de 8 ítems (01 ítems a la dimensión de estresores, 03 ítems a la dimensión de somatización y 04 ítems a la dimensión de afrontamiento). La versión modificada del inventario SISCO del estrés académico quedó compuesta por un total de 38 ítems distribuidos en 02 preguntas iniciales, 09 ítems en la dimensión de estresores, 17 ítems en la dimensión de somatización y 10 en la dimensión de afrontamiento. Esta versión modificada, incluía íntegramente al inventario SISCO del estrés académico en su versión original, por lo que fue posible realizar el análisis psicométrico tanto del inventario SISCO del estrés académico en su forma original, así como también en su forma modificada.



Para su aplicación, se contactó a Decanos, jefes de Carrera, encargados de nivel y docentes de diversas carreras de las Universidades incluidas en este estudio, con el objetivo de conseguir la autorización para aplicar el instrumento. La aplicación del inventario en su forma modificada (inventario SISCO del estrés académico original más los nuevos ítems) fue conducida por profesionales del equipo investigador al inicio de una clase (previa autorización y coordinación de las autoridades y docentes correspondientes) de segundo o tercer año de las carreras Tecnología Médica, Obstetricia y Puericultura, Kinesiología, Fonoaudiología, Química y Farmacia, Nutrición y Dietética, Psicología, Bachillerato en Humanidades, Traducción e Interpretación y Licenciatura en artes visuales de la UdeC, Tecnología Médica y Enfermería de la UCSC y Fonoaudiología, Kinesiología, Enfermería, Nutrición y Dietética y Odontología de la UDD. La aplicación del instrumento tomó un tiempo de 10 minutos aproximadamente. Los participantes que respondieron el instrumento fueron voluntarios y daban fe de ello firmando un consentimiento informado, el cual fue revisado y aprobado por el Comité Ético Científico de la Facultad de Medicina de

la UdeC. La aplicación del instrumento se realizó durante el periodo comprendido entre junio y noviembre de 2017.

V.12.2 Etapa de Determinación de niveles plasmáticos de BDNF y porcentaje de metilación global de ADN en estudiantes universitarios

Mediante breves charlas informativas, a comienzo del primer semestre 2018 se invitó a alumnos de II, a V año de la Carrera de Tecnología Médica del UdeC a participar en este estudio. A quienes se interesaron participar, se les explicó el contexto del proyecto y cuál sería su participación, así como los riesgos de este, que eran los inherentes a una flebotomía rutinaria.

En la etapa estrés basal, durante los 10 primeros días del primer semestre académico 2018, se programó la toma de muestra de sangre periférica y la aplicación instrumentos, en las dependencias del Laboratorio Docente de la Carrera de Tecnología Médica de la UdeC.

El segundo muestreo, correspondiente a la etapa de seguimiento de los individuos ya muestreados y que corresponde al periodo de sobrecarga académica y que por consiguiente involucra un aumento del estrés académico debería haberse realizado a fines del mes de junio, pero debido a movilizaciones estudiantiles, que involucraron tanto paro de actividades por parte de los alumnos, como también toma de facultades, no fue posible hacerlo, ya que los estudiantes al estar sin clases, no se presenta el fenómeno de estrés académico (La carrera de Tecnología Médica de la Universidad de Concepción producto de las movilizaciones estudiantiles mencionadas inició su segundo semestre académico 2018, el día 08 de octubre). Es por esta razón que se pospuso este segundo muestreo para los meses de diciembre 2018 y enero 2019 (el semestre académico para la carrera de Tecnología Médica cerró en el mes de marzo 2019), ocasión en que nuevamente se les extrajo una muestra de sangre periférica y se aplicaron los instrumentos correspondientes. Se estimó una tasa de pérdida de participantes de un 10%.

Como ya se mencionó, los tubos en los que se obtuvo la muestra de sangre periférica fueron inmediatamente centrifugados y a partir de ellos, por un lado, se separó y alicuotó el suero, plasma y por otro lado el “*buffy coat*”. Finalmente, estas alícuotas (suero, plasma y “*buffy coat*”), se almacenaron a -80°C hasta su utilización (**Figura 3**). El siguiente paso, fue la extracción de ADN a partir del “*buffy coat*”, obteniéndose, para cada muestra, una cantidad suficiente de ADN para los ensayos de metilación global, almacenándose a 80°C hasta su utilización. Finalmente se desarrollaron los ELISA correspondiente a niveles plasmáticos de BDNF y a porcentaje de metilación global de ADN. Todas estas determinaciones se realizaron en las dependencias del Laboratorio de Psiquiatría Molecular y Genética, ambos pertenecientes a la Facultad de Medicina, UdeC.

V.13 Eliminación de desechos biológicos

Los desechos biológicos generados durante la realización de este proyecto se eliminaron de acuerdo con las normativas establecidas por el Plan de manejo de Sustancias y residuos Peligrosos (MATPEL, UdeC), actualmente vigentes en el Laboratorio Docente de Tecnología Médica y Laboratorio de Psiquiatría Molecular y Genética, ambos pertenecientes a la Facultad de Medicina, UdeC.

V.14 Bases de datos y programas para análisis estadístico

En todos los análisis se consideró un nivel de significación del $\alpha=0,05$. Se utilizó programa Microsoft Excel 365 para generar las bases de datos correspondientes. Para el análisis estadístico se utilizó el programa RStudio versión 1.1.463 (2009-2018 RStudio, Inc.).

V.15 Plan de análisis de la primera etapa

V.15.1 Análisis Psicométricos

Para evaluar la estructura factorial, tanto del inventario SISCO del estrés académico en su forma original como en su forma modificada, se separó la muestra total en dos partes, la primera submuestra se utilizó para el análisis factorial exploratorio (AFE), cuya solución fue probada mediante un análisis factorial confirmatorio (AFC) sobre la segunda submuestra (Ledesma, Ferrando, y Tosi 2019).

Para analizar la adecuación del análisis factorial exploratorio a los datos recolectados, se empleó la prueba de esfericidad de Bartlett y la prueba de adecuación muestral de Kaiser Meyer Olkin (KMO) (Kaiser 1974; Ledesma et al. 2019).

Para determinar el número de factores, se empleó el Análisis Paralelo de Horn, basado en un remuestreo no paramétrico de 10.000 muestras "*bootstrapping*" (Horn 1965; Ledesma et al. 2019).

Una vez determinado el número de factores, se generó una solución utilizando como método de extracción de factores, el método de mínimos cuadrados con rotación Oblimin.

A partir de la solución factorial inicial, se buscó obtener una estructura simple, donde cada ítem tuviese una carga factorial importante sólo en un factor. Se consideró como carga factorial mínima un valor de 0.3 (Bruna et al. 2017; Fasce et al. 2011; Guzmán-Castillo et al. 2018; Hair, J. et al. 2010; Martínez, R. et al. 2006; Pérez C. et al. 2015). Si las cargas factoriales de un ítem eran menores a 0.3 en todos los factores, o superior a 0.3 en dos o más factores, se procedió a evaluar la pertinencia conceptual de eliminarlo, y de ser así, proceder a una nueva solución factorial (Guzmán-Castillo et al. 2018).

Ya estando identificados los factores, se calculó la confiabilidad, mediante alfa de Cronbach (α) y Omega, para cada uno de ellos a fin de estimar su consistencia interna (Trizano-Hermosilla y Alvarado 2016).

Una vez realizado el análisis factorial exploratorio con la primera submuestra, con la otra submuestra se realizó un análisis factorial confirmatorio con estimación WLSMV, apta para ítems a nivel ordinal (Bruna et al. 2017; Cova et al. 2019). Finalmente, se evaluó la correlación entre los factores aplicando el coeficiente de Pearson.

V.16 Plan de análisis de la segunda etapa

V.16.1 Análisis descriptivo



Se realizó en una primera instancia un análisis descriptivo de las variables, a través de medidas de tendencia central y de dispersión para las variables numéricas y para las variables categóricas a través de su frecuencia y su porcentaje.

V.16.2 Análisis bivariado

Luego se realizó un análisis bivariado considerando cada una de las variables independientes por separado, con el objetivo de establecer si se relacionaban con cambios ya sea en los niveles plasmáticos de BDNF o en el porcentaje de metilación global del ADN (ambas variables dependientes).

V.16.3 Análisis multivariado

Para dar respuesta a la hipótesis respecto a cambios en los niveles plasmáticos de BDNF y/o en el porcentaje de metilación global en la evaluación final, se usó análisis multivariado, para lo cual se procedió a desarrollar empíricamente un modelo predictivo. El objetivo al plantear este modelo de análisis fue el desarrollo del modelo predictivo más preciso y confiable o el mejor modelo en el que basar la estimación o la prueba de hipótesis. Luego el modelo se sometió a validación a fin de determinar si los valores pronosticados por modelo pueden predecir con precisión las respuestas sobre sujetos futuros o sujetos no utilizados para desarrollar nuestro modelo.

En este estudio, en primer lugar, para las variables numéricas, se procedió a elaborar gráficos de ellas a fin de evaluar las características de la curva de datos en su forma no controlada para la muestra completa y por sexo. En consecuencia, la exploración gráfica (visual) permitió evidenciar que las relaciones entre las variables predictivas mencionadas (cambio en los niveles de BDNF plasmático final y en el porcentaje de metilación global de ADN) no se comportan de forma lineal

Una vez que se estableció que las relaciones entre las variables predictivas consideradas en este estudio (cambio en los niveles de BDNF plasmático final y en el porcentaje de metilación global de ADN) no se comportan de forma lineal, se procedió a desarrollar empíricamente un modelo predictivo enriquecido con “*splines*” restringidas. (Gauthier, Wu, y Gooley 2020; Harrell, F. 2015).

Las “*splines*” restringidas son una forma de resumir una relación que es no lineal de manera útil mediante una relación lineal, siendo solo una transformación de una variable independiente. El rango de valores de la variable independiente se dividió, con "nudos" (puntos de complejidad) que definen el final de un segmento y el comienzo del siguiente. De esta forma las “*splines*” se definen de modo que la curva ajustada resultante sea suave

y continua, lo que reduce la especificación errónea del modelo y proporciona información sobre la relación entre el predictor y el resultado (Gauthier et al. 2020).

A fin de obtener un modelo que permitiera predecir cambios (en el nivel plasmático de BDNF o en el porcentaje de metilación global de ADN en la evaluación final) sobre sujetos futuros o sujetos no utilizados, se procedió a buscar la combinación de variables que mejor se ajuste al objetivo de predecir resultados futuros, en base al mejor poder predictivo y en base a Anova sobre un modelo se planteó un siguiente modelo eliminando conceptualmente variables no relevantes e identificando aquellas variables en las que sus componentes tanto lineales como no lineales no fueran significativos y comparándose el nuevo modelo con el anterior, en base a pruebas de razón de probabilidad para dos modelos anidados, a fin de determinar si ambos difieren significativamente. De ser así, la variable eliminada es significativa para el modelo, razón por la cual no se debe eliminar y se debe probar eliminando otra variable.

Una vez obtenido (empíricamente) el modelo preliminar mas adecuado, fue necesario establecer la capacidad predictiva del modelo final, para lo cual el modelo se debió someter a validación en base criterios de validación de modelo predictivo y eventualmente considerar opciones para su optimización.

Frank Harrell plantea una serie jerarquizada de criterios de calidad para métodos de validación de un modelo predictivo (**Tabla 5**) (Harrell, F. 2015), dónde la validación interna usando "*bootstrapping*", repitiendo todos los pasos de análisis, correspondió al mejor criterio aplicable al presente estudio. Más información acerca de el proceso de desarrollo de un modelo predictivo y sus consideraciones teóricas se encuentra disponible en el APENDICE.

Tabla 5 Criterios de calidad de métodos de validación de modelo predictivo, jerarquizado en orden de calidad (Harrell, F. 2015). Se destaca criterio utilizado en este estudio.

Jerarquía	Criterio de calidad
1	Validación externa usando nuevos datos de prueba generados usando diferentes instrumentos y/o tecnología, realizados por un equipo de investigación independiente.
2	Validación externa utilizando nuevos datos de prueba, realizados por un equipo de investigación independiente.
3	Nuevo análisis por un equipo de investigación independiente utilizando una fuerte validación interna del conjunto de datos original.
4	Validación externa en una muestra de prueba grande, realizada por el equipo de investigación original.
5	Validación interna utilizando “bootstrapping”, repitiendo todos los pasos de análisis.
6	Validación interna mediante la división de datos donde al menos una de las muestras de entrenamiento y prueba no es enorme y el investigador no es consciente de la arbitrariedad de la selección de variables realizada en una sola muestra.
7	Informe de precisión predictiva en una muestra de prueba independiente de tamaño insuficiente.
8	Informar el rendimiento aparente en el conjunto de datos de entrenamiento (sin validación).
9	Intentar varias validaciones (internas o externas) e informar solo la que “funcionó”.

El R^2 ajustado que se obtiene a partir de la muestra no es correcto, ya que se realiza una búsqueda del mejor modelo posible, lo que se conoce como R^2 ajustado por fórmula (estadística o analíticamente) (Cattin 1980; Prairie 1996). Para establecer la capacidad predictiva del modelo final, se recomienda calcular el R^2 que se obtendría, teóricamente, al realizar el procedimiento de muestrear y tratar de obtener el valor R^2 para la población. Para esto se trata de generar “bootstrap” del proceso que se está siguiendo, es decir hay una serie de variables y se quiere ver como eso se va a extrapolar a la población, para lo cual se repite miles de veces el proceso de la población a la muestra de la remuestras de la muestra (Efron 1979; Ledesma 2008).

Cuando se desarrolló el modelo preliminar, se hizo considerando el poder predictivo calculado por fórmula, es decir el R^2 ajustado calculado (R^2_{aj}). La validación interna usando bootstrapping entregó información sobre el poder predictivo del modelo, calculando el R^2 que se obtendría, en teoría, al efectuar el procedimiento de muestrear y tratar de obtener el R^2 para la población. Esta inferencia sobre la población a partir de datos de la muestra se

logró mediante un nuevo muestreo de los datos de la muestra y realizando la inferencia sobre una muestra a partir de datos remuestreados y lo que fue representado por el poder predictivo empírico (R^2_e). Cuando se tienen muestras mayores generalmente los remuestreo se vuelven más estables; con muestras pequeñas, no se puede asegurar que el modelo se va a mantener, produciéndose una disminución en el R^2 . De esta forma al obtener el R^2 empírico, se tuvo una medida más objetiva de la capacidad predictiva del modelo, es decir, al obtenerse un R^2 adecuado, éste será muy replicable, indicando que el modelo es adecuado y va a funcionar a futuro.

Cuando el ajuste realizado a un modelo es adecuado, al probar en la siguiente muestra, se debiera algo muy similar a lo encontrado en el modelo, lográndose un equilibrio entre lo sencillo y lo complejo, entregando un punto medio de predicción (Altman y Royston 2000; Harrell, F. 2015; Laupacis, Sekar, y Stiell 1997; Lehmann 1990). La información relativa al sobre ajuste se obtuvo a partir del R^2 de validación o empírico, junto con un parámetro derivado “el optimismo” de la validación del modelo, el cual debe ser lo menor posible, pero positivo, siendo una medida de como el proceso funcionará en términos de la población así R^2 será replicable y el modelo predictivo funcionará a futuro (Reilly y Evans 2006).

En consecuencia, con lo anterior y con el objetivo de simplificar el modelo (disminuir el sobreajuste) y considerando que las variables al ser complejas tienen tanto componentes lineales como componentes no lineales, se procedió a eliminar secuencialmente del modelo aquellos componentes no lineales que no fueran significativos.

De la misma forma usada para obtener el modelo preliminar, una vez eliminado el componente no lineal de una determinada variable, este nuevo modelo se comparó con el anterior a fin de determinar si ambos difieren significativamente. De ser así, el componente no lineal eliminado es significativo para el modelo, razón por la cual no se debe eliminar y se debe probar eliminando otro componente no lineal de otra variable.

A continuación, con el objetivo de simplificar aún más el modelo, se procedió a reducir la complejidad de la no linealidad de las variables en las que aún se mantenía el componente no lineal. Al definir el modelo inicial, a partir del cual se comenzó a depurar la predicción, a cada componente no lineal se le definió una complejidad de 4 puntos, por lo que ensayó, cuando era posible, disminuir esta complejidad a 3 puntos.

Nuevamente se procedió a comparar esta nueva versión del modelo, con la anterior a fin de determinar si ambos difieren significativamente. De ser así, la simplificación de la complejidad del componente no lineal eliminado es significativo para el modelo, razón por la cual no se debe eliminar y se debe probar con otra variable. Una vez establecido el modelo predictivo más simple posible se procedió a la verificación de supuestos (linealidad, normalidad, varianza y casos extremos).

Finalmente, como el modelo obtenido al estar compuesto por diversas variables numéricas presenta el inconveniente que se pueden producir interacciones azarosas entre las variables, es decir, que una interacción con otra afectando la relación entre una variable dependiente y la independiente, se procedió a evaluar la interacción con posibles combinaciones entre la “familia” de variables que componen el modelo en estudio. Al evaluar interacciones, se están evaluando posibles combinaciones entre la “familia” de variables que componen el modelo. Estas combinaciones por simple estadística pueden entregar cruces significativos. Para abordar este problema, se usó la corrección de Bonferroni para familia de hipótesis, la cual se basa en la probabilidad obtenida del cociente entre una probabilidad de referencia de 0.05 y el número de cruces, planteando como hipótesis nula, que las interacciones encontradas son significativas (Goeman y Solari 2014).

Finalmente se procedió a predecir para un individuo promedio, en función de una variable independiente determinada y con las demás controladas, si aumentaba o disminuía en la

evaluación final respecto de la inicial, ya sea los niveles plasmáticos de BDNF o el porcentaje de metilación global de ADN.

Esta estructura de análisis se aplicó para los modelos predictivos para cambios en los niveles plasmáticos de BDNF y porcentaje de metilación global de ADN en la evaluación final (estrés final).

V.17 Consideraciones éticas

Este proyecto cuenta con la aprobación comité de ético científico de la Facultad de Medicina de la Universidad de Concepción (**Anexo 7**) y cada uno de los participantes leyó una hoja informativa (**Anexo 8**) y luego firmó un consentimiento informado (**Anexo 9**). Por lo tanto, en este estudio se garantiza, según lo establece la ley N° 19628 sobre "**Protección de datos de carácter personal**" que el nombre, identidad, antecedentes clínicos y personales de cada participante serán mantenidos en secreto y que la información obtenida de este estudio puede ser publicada en revistas científicas o presentada en congresos científicos, con los resguardos antes mencionados.

V.18 Financiamiento

Este trabajo fue financiado por los proyectos: Beca Saval (OT:2016-6 Facultad de Medicina UDEC), Gastos operacionales Beca de Doctorado en Chile Conicyt N° 21160620. Además, se contó con un aporte económico del Doctorado en Salud Mental UdeC.

VI. RESULTADOS

VI.1 Estructura, evidencia de validez de constructo y confiabilidad del inventario SISCO del estrés académico en estudiantes universitarios

VI.1.1 Caracterización de la muestra en estudio

La muestra estuvo conformada por 1.126 estudiantes de segundo y tercer año pertenecientes a la Universidad de Concepción (UdeC), Universidad Católica de la Santísima Concepción (UCSC) y Universidad del Desarrollo campus Concepción (UDD), Chile. Los estudiantes que respondieron el inventario SISCO del estrés académico en su versión mejorada (incluye completamente a inventario SISCO del estrés académico en su versión original), firmaron un formulario de consentimiento informado.



VI.1.2 Descripción de la muestra

La distribución de mujeres y hombres fue de 74.51% (839) y 25.49% (287) respectivamente. La proporción de participantes de acuerdo con la universidad de la cual provenían fue de 52.75% (594) para la UdeC, 11.72% (132) para la UCSC y 35.52% (400) para la UDD. La media de edad fue de 21.34 años (18.84-50.4) para la muestra total y una media de edad por sexo de 21.24 años (18.84-50.4) para mujeres y 21.62 años (18.97-34.85) para hombres (Tabla 6).

VI.1.3 Análisis psicométrico de inventario SISCO-I en su forma original

Si bien en un trabajo previo se abordaron algunas de las propiedades psicométricas de este instrumento, planteándose la eliminación de la dimensión de afrontamiento, en esa ocasión, por lo limitado de la muestra, no fue posible ser concluyente y tampoco fue posible realizar un análisis factorial confirmatorio (Guzmán-Castillo et al. 2018).

Tabla 6: Distribución de participantes por edad y por sexo, universidad y semestre cursado.

Variable	Hombres		Mujeres		Total	
	n	%	n	%	n	%
Nº Participantes	287	25.49	839	74.51	1126	100
UDEC	153	13.59	441	39.17	594	52.75
UCSC	29	2.58	103	9.15	132	11.72
UDD	105	9.33	295	26.2	400	35.52
III-IV semestre	146	12.97	393	34.9	539	47.87
V-VI semestre	130	11.55	417	37.02	547	48.57
VII-X semestre	11	0.98	24	2.18	35	3.11
No declara semestre	0	0	5	0.44	5	0.44

Edades participantes	Hombres		Mujeres		Total	
	Media	Rango	Media	Rango	Media	Rango
UDEC	21.69	19.03-34.85	21.15	18.98-50.40	21.29	18.98-50.40
UCSC	20.92	18.97-26.70	20.98	18.98-29.03	20.97	18.97-29.03
UDD	21.72	19.52-28.43	21.48	18.84-33.30	21.54	18.84-33.30
Total	21.62	19.97-34.85	21.24	18.84-50.40	21.34	18.84-50.40

UDEC: Universidad de Concepción. UCSC: Universidad Católica de la Santísima Concepción. UDD: Universidad del Desarrollo Concepción.

Con el objetivo de obtener evidencia de validez asociada al constructo del inventario SISCO del estrés académico, se decidió analizar y comprobar la estructura factorial de cada una de sus partes separadamente (estresores, somatización y estrategias de afrontamiento), pues tributan a variables diferentes y en la práctica pueden ser usadas como instrumentos independientes.

En el trabajo anterior, se consideró una carga factorial mínima de 0.3, pero en esta ocasión se procedió a considerar una carga factorial mínima de 0.4 (Bruna et al. 2017; Fasce et al. 2011; Guzmán-Castillo et al. 2018; Hair, J. et al. 2010; Martínez, R. et al. 2006; Pérez C. et al. 2015), por lo que si las cargas factoriales de un ítem eran menores a 0.4 en todos los factores, se procedió a evaluar la pertinencia conceptual de eliminarlo, y de ser así, proceder a una nueva solución factorial.

VI.1.3.1 Resultados psicométricos inventario SISCO-I del estrés académico

Siguiendo la estructura del trabajo anterior ya mencionado, a continuación, se presentan los resultados de los análisis factoriales aplicados a cada parte del inventario SISCO del estrés académico en su forma original, así como también al instrumento completo:

VI.1.3.2 Dimensión de estresores

En la Tabla 7 se muestran los estadísticos descriptivos para todos los ítems de la dimensión de estresores del inventario SISCO del estrés académico, a fin de establecer si existe alguno con asimetría o curtosis muy grande que deba ser eliminado. Considerando que ninguno de los ítems presentó una asimetría y una curtosis menor a -1 y mayor 1, se procede a trabajar con la matriz de correlaciones de Pearson.

Tabla 7: Estadísticos descriptivos de los ítems de la dimensión de estresores del inventario SISCO del estrés académico en su versión original.

Ítems	Análisis Factorial Exploratorio				Análisis Factorial Confirmatorio			
	Media	DS	Simetría	Kurtosis	Media	DS	Simetría	Kurtosis
3.1 La competencia con los compañeros del grupo	2.42	1.01	0.36	-0.31	2.52	1.08	0.40	-0.37
3.2 Sobrecarga de tareas y trabajos académicos	3.84	0.84	-0.41	0.10	3.89	0.84	-0.24	-0.53
3.3 La personalidad y carácter de los profesores	2.78	0.95	0.32	-0.05	2.76	0.98	0.27	-0.10
3.4 Las evaluaciones de los profesores (exámenes, ensayos, trabajos de investigación, etc.)	3.88	0.90	-0.48	-0.15	3.91	0.86	-0.38	-0.21
3.5 El tipo de trabajo que te piden los profesores (consulta de mapas, fichas de trabajo, ensayos, mapas conceptuales, etc.)	3.19	0.99	0.03	-0.42	3.30	0.98	0.01	-0.43
3.6 No entender los temas que se abordan en la clase	3.01	1.02	0.21	-0.34	3.11	1.08	0.17	-0.55
3.7 Participación en clase (responder a preguntas, exposiciones, etc.)	2.75	1.07	0.29	-0.44	2.78	1.13	0.27	-0.57
3.8 Tiempo limitado para hacer el trabajo	3.53	1.00	-0.20	-0.58	3.57	1.03	-0.27	-0.54

DS: Desviación estándar

Para el análisis factorial exploratorio, primero se procedió a evaluar la pertinencia de este, analizando la matriz de correlaciones policóricas sobre la mitad de la muestra seleccionada para este proceso. El estadístico de adecuación muestral de Kaiser-Myer-Olkin (KMO) fue de 0.83, “meritorio” para el análisis factorial (Kaiser 1974). A su vez, la prueba de esfericidad

de Bartlett fue significativa ($\chi^2 (28) = 1043.751, p < 0.001$), indicando que hay correlaciones entre los ítems en la población. El análisis paralelo de Horn entregó una solución factorial inicial de 1 factor y explicó un 23.89% de varianza. Al analizar las cargas factoriales de los ítems, cuando estas eran menores a 0.4, se procedió a eliminar el ítem con menor carga factorial y repetir la solución factorial. Bajo este criterio, se repitió el mismo procedimiento hasta encontrar una solución estable, que explicó el 36% de la varianza. De esta forma se eliminó los ítems 3.1 (la competencia con los compañeros de grupo). Las cargas factoriales exhibidas en la Tabla 8 muestran que todos los ítems poseen un coeficiente de configuración mayor a 0.4. Así, el factor quedó conformado por 7 de los 8 ítems definidos por Barraza para la dimensión de estresores. La dimensión de estresores presentó una buena confiabilidad (alfa de Cronbach = 0.784 y Omega = 0.786) (Tabla 9) lo cual concuerda con lo reportado previamente (alfa de Cronbach = 0.76) (Guzmán-Castillo et al. 2018). Además, se presentaron correlaciones entre los ítems desde $r=0.2$ a $r=0.55$ (Tabla 10).

Tabla 8: Matriz de cargas factoriales por ítem dimensión estresores del inventario SISCO del estrés académico en su versión original.

Dimensión Estresores		Factor
	Ítem	
3.2	Sobrecarga de tareas y trabajos académicos	0.45
3.3	La personalidad y carácter de los profesores	0.46
3.4	Las evaluaciones de los profesores (exámenes, ensayos, trabajos de investigación, etc.)	0.70
3.5	El tipo de trabajo que te piden los profesores (consulta de mapas, fichas de trabajo, ensayos, mapas conceptuales, etc.)	0.72
3.6	No entender los temas que se abordan en la clase	0.51
3.7	Participación en clases (responder a preguntas, exposiciones, etc.)	0.41
3.8	Tiempo limitado para hacer el trabajo	0.68
% Varianza total explicada		36.0

Tabla 9: Estadísticos descriptivos y confiabilidad del factor identificado dimensión estresores del inventario SISCO del estrés académico en su versión original.

	n	Media	SD	Sesgo	Curtosis	α Cronbach	Omega
Estresores	554	3.28	0.64	-0.12	0.33	0.784	0.786

Tabla 10: Correlaciones entre los ítems dimensión estresores del inventario SISCO del estrés académico en su versión original.

	P3.2	P3.3	P3.4	P3.5	P3.6	P3.7	P3.8
P3.2	1	0.35	0.43	0.46	0.26	0.23	0.49
P3.3		1	0.35	0.31	0.20	0.23	0.28
P3.4			1	0.55	0.41	0.21	0.45
P3.5				1	0.36	0.25	0.50
P3.6					1	0.35	0.30
P3.7						1	0.31
P3.8							1

Al realizar el análisis factorial confirmatorio en la submuestra respectiva, el primer modelo, que proviene del AFE, presenta indicadores de ajuste no adecuados, aunque CFI y TLI fueron menores al 0.95 esperado, por lo que se realiza la búsqueda de especificación. En la primera búsqueda, se encontró una relación de los residuos entre P3.6 (no entender los temas que se abordan en clases) y P3.7 (participación en clases (responder a preguntas, exposiciones, etc.)), que teóricamente es adecuado. El segundo paso implicó una relación de los residuos entre P3.4 (las evaluaciones de los profesores (exámenes, ensayos, trabajos de investigación, etc.) y P3.5 (el tipo de trabajo que te piden los profesores (consulta de mapas, fichas de trabajo, ensayos, mapas conceptuales, etc.)), que también es teóricamente adecuado. Con esta última solución, se tiene un modelo que cumple con todos los parámetros esperados: $\chi^2(12) = 35.38$, $P < 0.001$; RMSEA=0.059, $p=0.210$; CFI=0.965; TLI=0.938 con diferencias estadísticamente significativas ($\chi^2(1) = 5.20$, $p=0.023$) con el modelo sin búsqueda de especificaciones (Tabla 11).

Tabla 11: Indicadores de ajuste del análisis Factorial Confirmatorio dimensión estresores del inventario SISCO del estrés académico en su versión original.

Modelo	χ^2	χ^2/gf	CFI	TLI	SRMR	RMSEA	Diff CFI	Diff χ^2
Exploratorio inicial	$\chi^2(14)=59.81, p<0.001$	4.272	0.93	0.896	0.049	0.077 [0.059, 0.096], $p=0.008$	NA	NA
+ relación P3.6 y P3.7	$\chi^2(13)=40.69, p<0.001$	3.13	0.958	0.932	0.038	0.062 [0.043, 0.082], $p=0.145$	0.027	$\chi^2(1)=21.65, p<0.001$
+ relación P3.4 y P3_.	$\chi^2(12)=35.38, p<0.001$	2.948	0.965	0.938	0.036	0.059 [0.039, 0.080], $p=0.210$	0.007	$\chi^2(1)=5.20, p=0.023$

Nota: Los modelos se encuentran anidados entre sí. El intervalo de confianza de RMSEA es al 10%.

En la Figura 4 se presentan los estimadores para los parámetros del modelo dónde se puede apreciar la presencia de altas cargas factoriales a excepción del residuo P3.7 (Participación en clases (responder a preguntas, exposiciones, etc.)), lo cual debería ser corroborado con una nueva muestra. Además, este residuo se correlaciona ($r=0.20$) con el residuo P3.6 (No entender los temas que se abordan en la clase). Además, el residuo P3.4 (las evaluaciones de los profesores (exámenes, ensayos, trabajos de investigación, etc.)) se correlaciona ($r=0.159$) con el residuo P3.5 (el tipo de trabajo que te piden los profesores (consulta de mapas, fichas de trabajo, ensayos, mapas conceptuales, etc.)).

VI.1.3.3 Dimensión sintomatología

En la Tabla 12 se muestran los estadísticos descriptivos para todos los ítems de la dimensión de somatización del inventario SISCO del estrés académico, a fin de establecer si existe alguno con asimetría o curtosis muy grande que deba ser eliminado. El ítem P4.5 presentó una curtosis menor a -1, pero considerando su desviación estándar y que teóricamente es importante, no se elimina y se procede a trabajar con la matriz de correlaciones de Pearson.

Figura 4: Gráfico de estimadores de los parámetros del modelo dimensión estresores inventario SISCO del estrés académico en su versión original.

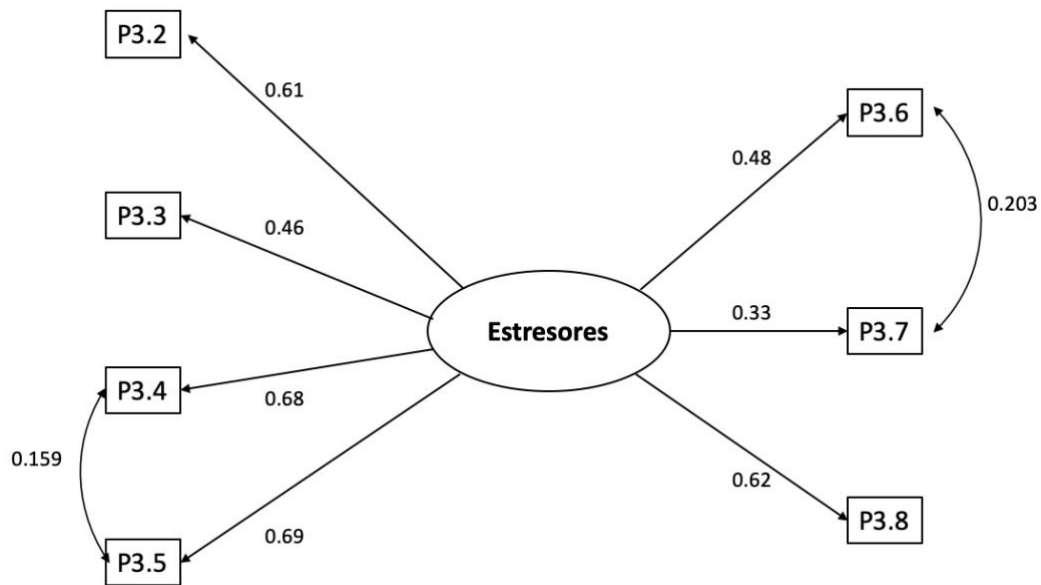


Tabla 12: Estadísticos descriptivos de los ítems de sintomatología del inventario SISCO del estrés académico en su versión original.

Ítems	Análisis Factorial Exploratorio				Análisis Factorial Confirmatorio			
	Media	DS	Simetría	Kurtosis	Media	DS	Simetría	Kurtosis
4.1 Trastornos del sueño (insomnio o pesadillas)	2.99	1.09	-0.06	-0.48	2.96	1.14	-0.04	-0.70
4.2 Fatiga crónica (cansancio permanente)	3.39	1.11	-0.34	-0.55	3.44	1.11	-0.35	-0.53
4.3 Dolores de cabeza o migrañas	3.02	1.12	-0.05	-0.71	3.05	1.13	-0.02	-0.66
4.4 Problemas de digestión, dolor abdominal o diarrea	2.76	1.22	0.17	-0.89	2.79	1.21	0.22	-0.89
4.5 Rascarse, morderse las uñas, frotarse, etc.	3.05	1.43	-0.08	-1.32	3.07	1.41	-0.09	-1.28
4.6 Somnolencia o mayor necesidad de dormir.	3.74	1.06	-0.52	-0.53	3.78	1.12	-0.70	-0.28
4.7 Inquietud (incapacidad de relajarse y estar tranquilo)	3.36	1.05	-0.12	-0.69	3.53	1.02	-0.32	-0.35
4.8 Sentimientos de depresión y tristeza (decaído)	2.97	1.16	0.07	-0.77	3.07	1.18	-0.06	-0.85
4.9 Ansiedad, angustia o desesperación	3.28	1.12	-0.11	-0.75	3.38	1.11	-0.22	-0.68
4.10 Sentimiento de agresividad o aumento de irritabilidad	2.65	1.19	0.30	-0.76	2.78	1.21	0.18	-0.88
4.11 Conflictos o tendencia por polemizar o discutir	2.28	1.05	0.62	-0.19	2.30	1.09	0.65	-0.20
4.12 Aislamiento de los demás	2.43	1.16	0.49	-0.59	2.45	1.15	0.39	-0.69
4.13 Desgano para realizar tus labores de estudiante	3.16	1.00	-0.10	-0.25	3.22	1.05	-0.02	-0.50
4.14 Aumento o reducción del consumo de alimentos	3.37	1.17	-0.32	-0.73	3.35	1.24	-0.36	-0.85

DS: Desviación estándar

Nuevamente, para el análisis factorial exploratorio, primero se procedió a evaluar la pertinencia de este, analizando la matriz de correlaciones policóricas sobre la mitad de la muestra seleccionada para este proceso. En este caso, el estadístico de adecuación muestral de Kaiser-Myer-Olkin (KMO) fue de 0.91, “maravilloso” para el análisis factorial

(Kaiser 1974). A su vez, la prueba de esfericidad de Bartlett fue significativa ($X^2(91) = 2617.912, p < 0.001$), indicando que hay correlaciones entre los ítems en la población. El análisis paralelo de Horn entregó una solución factorial inicial de 2 factores y explicó un 25.34% de varianza. En el análisis de las cargas factoriales de los ítems, al presentarse cargas factoriales menores a 0.4, se procedió a eliminar el ítem con menor carga factorial y repetir la solución factorial. Bajo este criterio, se repitió el mismo procedimiento hasta encontrar una solución estable, que explicó el 41% de la varianza. De esta forma se eliminaron los ítems P4.5 (Rascarse, morderse las uñas, frotarse, etc.), P4.4 (Aumento o reducción del consumo de alimentos), P4.13 (Desgano para realizar tus labores de estudiante) y P4.7 (Inquietud (incapacidad para relajarse y estar tranquilo)).

Considerando la solución factorial obtenida, se definen 2 factores a considerar (Tabla 3S1), Factor 1 que corresponde a Reacciones físicas y psicológicas que incluye a los ítems 4.1, 4.2, 4.3, 4.5, 4.6, 4.8 y 4.9, Factor 2 que corresponde a reacciones del comportamiento social que incluye los ítems 4.10, 4.11 y 4.12.

Al analizar las cargas factoriales de los ítems (Tabla 13), todas eran superiores a 0.4, por lo que el factor quedó conformado por 10 de los 14 ítems definidos por Barraza para la dimensión de somatización. El factor correspondiente a Reacciones físicas y psicológicas presentó una buena confiabilidad (alfa de Cronbach = 0.820 y Omega = 0.820) (Tabla 14), el factor correspondiente a Reacciones del comportamiento social presentó una buena confiabilidad (alfa de Cronbach = 0.720 y Omega = 0.730), además, la dimensión de sintomatología, en su forma completa, también presentó una buena confiabilidad (alfa de Cronbach = 0.840 y Omega = 0.860), lo cual concuerda con lo reportado previamente (alfa de Cronbach = 0.860) (Guzmán-Castillo et al. 2018). Además, se presentaron correlaciones entre los ítems desde $r=0.17$ a $r=0.64$ (Tabla 15) y de $r=0.719$ entre ambos factores.

Al realizar el análisis factorial confirmatorio en la submuestra respectiva, el primer modelo, que proviene del AFE, presenta indicadores de ajuste no muy buenos, aunque CFI y TLI fueron menores al 0.95 esperado, por lo que se realiza la búsqueda de especificación. En la primera búsqueda, se encontró una relación de los residuos entre los residuos P4.2 (Fatiga crónica (cansancio permanente)) y P4.6 (Somnolencia o mayor necesidad de dormir), que teóricamente es adecuado. El segundo paso implicó una relación de los residuos entre los residuos P4.8 (sentimientos de depresión y tristeza) y P4.9 (ansiedad, angustia o desesperación), que también es teóricamente adecuado. Con esta última solución, se tiene un modelo que cumple con todos los parámetros esperados: $X^2(32) = 85.36$, $P < 0.001$; $RMSEA = 0.055$, $p = 0.269$; $CFI = 0.966$; $TLI = 0.953$ con diferencias estadísticamente significativas ($X^2(1) = 33.85$, $P < 0.001$) con el modelo sin de búsqueda de especificación (Tabla 16).

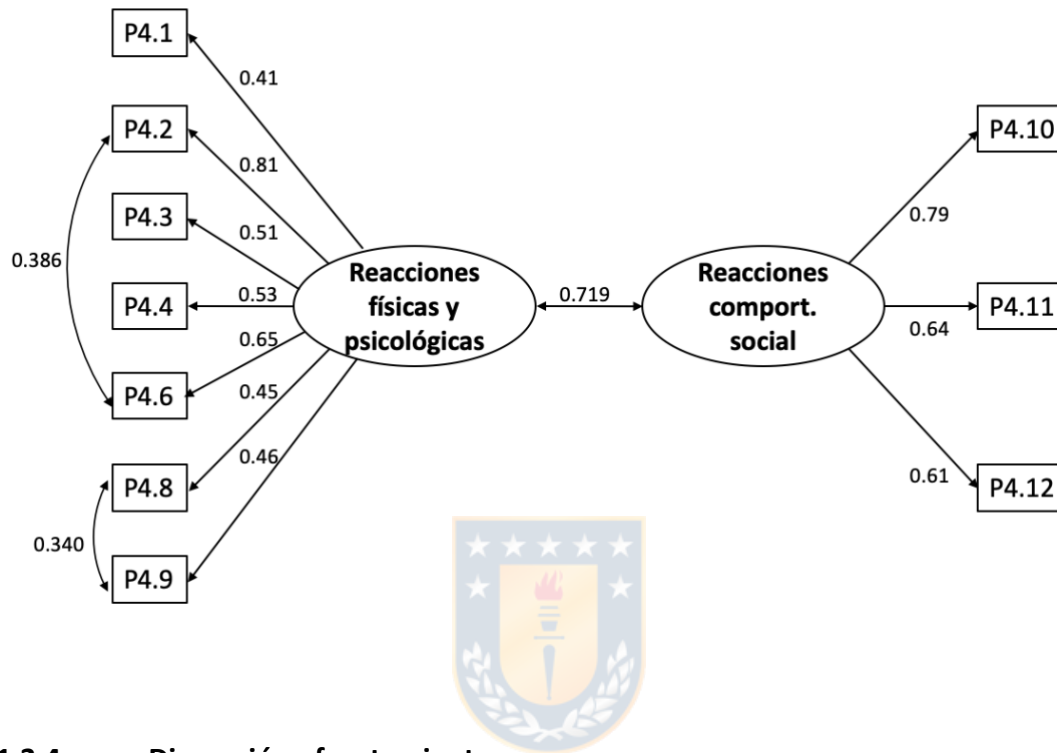
Tabla 16: Indicadores de ajuste del análisis Factorial Confirmatorio dimensión sintomatología del Inventario SISCO del estrés académico en su versión original.

Modelo	X^2	X^2/gl	CFI	TLI	SRMR	RMSEA	Diff CFI	Diff X^2
Exploratorio inicial	$X^2(34)=193.10$, $P < 0.001$	5.679	0.9	0.867	0.053	0.091 [0.080, 0.103], $P < 0.001$	NA	NA
+ relación P4.2 y P4.6	$X^2(33)=116.84$, $P < 0.001$	3.541	0.947	0.928	0.043	0.067 [0.055, 0.080], $p = 0.011$	0.047	$X^2(1)=66.50$, $P < 0.001$
+ relación P4.8 y P4.9	$X^2(32)=85.36$, $P < 0.001$	2.668	0.966	0.953	0.04	0.055 [0.041, 0.068], $p = 0.269$	0.019	$X^2(1)=33.85$, $P < 0.001$

Nota: Los modelos se encuentran anidados entre sí. El intervalo de confianza de RMSEA es al 10%.

En la Figura 5 se presentan los estimadores para los parámetros del modelo donde se puede apreciar que las correlaciones entre los factores. El factor 1 (Reacciones físicas y psicológicas) se correlaciona significativamente con el Factor 2 correspondiente a reacciones del comportamiento social ($r=0.719$). Además, se puede apreciar la presencia de altas cargas factoriales (mayores a 0.4) en todos los ítems. Además, el ítem P4.2 (Fatiga crónica (cansancio permanente)) se correlaciona ($r=0.386$) con el ítem P4.6 (Somnolencia o mayor necesidad de dormir) del Factor 1 (Reacciones físicas y psicológicas) y el ítem P4.8 (Sentimientos de depresión y tristeza (decaído)) a su vez, se correlaciona ($r=0.340$) con el ítem 4.9 (Ansiedad, angustia o desesperación) perteneciente al mismo factor.

Figura 5: Gráfico de estimadores de los parámetros del modelo dimensión sintomatología inventario SISCO del estrés académico en su versión original.



VI.1.3.4 Dimensión afrontamiento

En la Tabla 17 se muestran los estadísticos descriptivos para todos los ítems de la dimensión de afrontamiento del inventario SISCO del estrés académico, a fin de establecer si existe alguno con asimetría o curtosis muy grande que deba ser eliminado. Considerando que ninguno de los ítems presentó una asimetría y una curtosis menor a -1 y mayor 1, se procede a trabajar con la matriz de correlaciones de Pearson.

Tabla 17: Estadísticos descriptivos de los ítems de estrategias de afrontamiento del inventario SISCO del estrés académico en su versión original.

Ítems	Análisis Factorial Exploratorio				Análisis Factorial Confirmatorio				
	Media	DS	Simetría	Kurtosis	Media	DS	Simetría	Kurtosis	
5.1	Habilidad para defender nuestras preferencias o sentimientos sin dañar a otros)	3.37	0.97	-0.28	-0.30	3.31	0.99	-0.28	-0.34
5.2	Elaboración de un plan de ejecución de sus tareas	3.28	1.02	-0.13	-0.50	3.32	0.98	-0.18	-0.41
5.3	Elogios a sí mismo	2.37	1.08	0.58	-0.28	2.40	1.14	0.57	-0.46
5.4	Práctica religiosa (oraciones o asistencia a iglesia/templo)	2.21	1.37	0.78	-0.73	2.34	1.40	0.64	-0.92
5.5	Búsqueda de información sobre la situación	2.20	1.11	0.59	-0.46	2.24	1.11	0.54	-0.57
5.6	Ventilación y confidencias (verbalización de la situación que preocupa)	2.85	1.08	0.11	-0.68	2.84	1.12	0.08	-0.68

DS: Desviación estándar

En esta oportunidad, el estadístico de adecuación muestral de Kaiser-Myer-Olkin (KMO) fue de 0.63, “mediocre” para el análisis factorial (Kaiser 1974). A su vez, la prueba de esfericidad de Bartlett fue significativa ($\chi^2(15) = 176.7787$, $p < 0.001$), indicando que hay correlaciones entre los ítems en la población, por lo que se prosiguió con el análisis factorial. El análisis paralelo de Horn entregó una solución factorial inicial de 1 factor y explicó un 19.74% de varianza. Al analizar las cargas factoriales de los ítems, por lo bajo de ellas, se consideran sólo aquellas superiores a 0.4. Bajo este criterio, se procedió a eliminar el ítem con menor carga factorial y repetir la solución factorial repitiendo el mismo procedimiento hasta encontrar una solución estable, que explicó el 26% de la varianza. De esta forma se eliminaron los ítems P5.4 (práctica religiosa (oraciones o asistencia a misa)), P5.5 (búsqueda de información sobre la situación estresante) y P5.6 (ventilación y confidencias (verbalización de la situación que preocupa)). Si bien bajo el criterio de eliminar los ítems con cargas factoriales menores 0.4, no se continuará eliminando ítems ya que la escala se quedaría sin ítems. Es destacable que bajo el criterio de eliminar los ítems con carga factorial menor a 0.30, se eliminarían los mismos ítems que se eliminaron. Como se muestra en la Tabla 18, este factor quedó conformado por los 3 de los 6 ítems definidos por Barraza para la dimensión de afrontamiento, la cual presentó mala confiabilidad (alfa de Cronbach = 0.45 y Omega = 0.45) (Tabla 19) lo cual concuerda con lo reportado previamente (alfa de Cronbach = 0.52) (Guzmán-Castillo et al. 2018) Además, se presentaron correlaciones entre los ítems de $r=0.13$ y $r=0.26$ (Tabla 20).

Tabla 18: Matriz de cargas factoriales por ítem dimensión afrontamiento del inventario SISCO del estrés académico en su versión original.

Dimensión Afrontamiento		
	Ítem	Factor
5.1	Habilidad asertiva (defender nuestras preferencias o sentimiento sin dañar a otros)	0.37
5.2	Elaboración de un plan de ejecución de sus tareas	0.72
5.3	Elogios a sí mismo	0.36
% Varianza total explicada		16.0

Tabla 19: Estadísticos descriptivos y confiabilidad de los factores identificados dimensión afrontamiento del inventario SISCO del estrés académico en su versión original.

	n	Media	SD	Sesgo	Curtosis	α Cronbach	Omega
Estrategias de afrontamiento	558	3.010	0.710	0.070	0.300	0.450	0.450

Tabla 20: Correlaciones entre los ítems dimensión afrontamiento del inventario SISCO del estrés académico en su versión original.

	P5.1	P5.2	P5.3
P5.1	1	0.26	0.13
P5.2	0.26	1	0.26
P5.3	0.13	0.26	1

Al momento de realizar el análisis factorial confirmatorio en la submuestra respectiva para la dimensión de afrontamiento, se presentó un modelo saturado con 3 ítems en un factor. Esta situación es consecuente con lo ya obtenido, en relación con que la dimensión de afrontamiento, por sí sola, no presenta buenos índices, tanto en lo que se refiere a condiciones para realizar un análisis factorial exploratorio, a los resultados de este, la confiabilidad del instrumento y ahora la imposibilidad de efectuar un análisis factorial confirmatorio.

Lo anterior, reafirma lo ya encontrado y propuesto anteriormente, referente a proceder a eliminar la dimensión de afrontamiento (Guzmán-Castillo et al. 2018). La decisión de prescindir de la dimensión de afrontamiento tiene base no sólo psicométrica, sino que también teórica, ya que el afrontamiento al ser un constructo diferente, multidimensional, no es parte constituyente del estrés académico, sino un factor asociado que permite moderarlo. Además, es difícil de medir adecuadamente sólo con 3 ítems, existiendo instrumentos que apuntan específicamente a su medición (Quiroz, Méndez, Valero, & Trujano, 2013).

Bajo esta premisa, se procedió a efectuar un nuevo análisis factorial exploratorio y confirmatorio, para el inventario SISCO del estrés académico en su forma original sin la dimensión de afrontamiento.

VI.1.4 Inventario SISCO-I versión original eliminando dimensión de afrontamiento

En la Tabla 21 se muestran los estadísticos descriptivos para todos los ítems de la del inventario SISCO del estrés académico en su versión original, a fin de establecer si existe alguno con asimetría o curtosis muy grande que deba ser eliminado. El ítem P4.5 presentó una curtosis menor a -1, pero considerando su desviación estándar y que teóricamente es importante, no se elimina y se procede a trabajar con la matriz de correlaciones de Pearson.

Nuevamente, para el análisis factorial exploratorio, primero se procedió a evaluar la pertinencia de este, analizando la matriz de correlaciones policóricas sobre la mitad de la muestra seleccionada para este proceso. En este caso, el estadístico de adecuación muestral de Kaiser-Myer-Olkin (KMO) fue de 0.90, “*maravilloso*” para el análisis factorial (Kaiser 1974). A su vez, la prueba de esfericidad de Bartlett fue significativa ($\chi^2(231) = 4018.628$, $p < 0.001$), indicando que hay correlaciones entre los ítems en la población. El análisis paralelo de Horn entregó una solución factorial inicial de 2 factores y explicó un

35.63% de varianza. Al analizar las cargas factoriales de los ítems, si se presentaban cargas factoriales menores a 0.4, se procedió a eliminar el ítem con menor carga factorial y repetir la solución factorial. Bajo este criterio, se repitió el mismo procedimiento hasta encontrar una solución estable, que explicó el 39% de la varianza. De esta forma se eliminaron los ítems P3.1 (La competencia con los compañeros del grupo), P3.7 (Participación en clase (responder a preguntas, exposiciones, etc.)), P4.3 (Dolores de cabeza o migrañas), P4.5 (Rascarse, morderse las uñas, frotarse, etc.) y P4.6 (Somnolencia o mayor necesidad de dormir).

Tabla 21: Estadísticos descriptivos de todos los ítems de del Inventario SISCO del estrés académico en su forma original sin la dimensión de afrontamiento.

Ítems	Análisis Factorial Exploratorio				Análisis Factorial Confirmatorio			
	Media	DS	Simetría	Kurtosis	Media	DS	Simetría	Kurtosis
3.1 La competencia con los compañeros del grupo	2.42	1.01	0.36	-0.31	2.52	1.08	0.40	-0.37
3.2 Sobrecarga de tareas y trabajos académicos	3.84	0.84	-0.41	0.10	3.89	0.84	-0.24	-0.53
3.3 La personalidad y carácter de los profesores	2.78	0.95	0.32	-0.05	2.76	0.98	0.27	-0.10
3.4 Las evaluaciones de los profesores (exámenes, ensayos, trabajos de investigación, etc.)	3.88	0.90	-0.48	-0.15	3.91	0.86	-0.38	-0.21
3.5 El tipo de trabajo que te piden los profesores (consulta de mapas, fichas de trabajo, ensayos, mapas conceptuales, etc.)	3.19	0.99	0.03	-0.42	3.30	0.98	0.01	-0.43
3.6 No entender los temas que se abordan en la clase	3.01	1.02	0.21	-0.34	3.11	1.08	0.17	-0.55
3.7 Participación en clase (responder a preguntas, exposiciones, etc.)	2.75	1.07	0.29	-0.44	2.78	1.13	0.27	-0.57
3.8 Tiempo limitado para hacer el trabajo	3.53	1.00	-0.20	-0.58	3.57	1.03	-0.27	-0.54
4.1 Trastornos del sueño (insomnio o pesadillas)	2.99	1.09	-0.06	-0.48	2.96	1.14	-0.04	-0.70
4.2 Fatiga crónica (cansancio permanente)	3.39	1.11	-0.34	-0.55	3.44	1.11	-0.35	-0.53
4.3 Dolores de cabeza o migrañas	3.02	1.12	-0.05	-0.71	3.05	1.13	-0.02	-0.66
4.4 Problemas de digestión, dolor abdominal o diarrea	2.76	1.22	0.17	-0.89	2.79	1.21	0.22	-0.89
4.5 Rascarse, morderse las uñas, frotarse, etc.	3.05	1.43	-0.08	-1.32	3.07	1.41	-0.09	-1.28
4.6 Somnolencia o mayor necesidad de dormir.	3.74	1.06	-0.52	-0.53	3.78	1.12	-0.70	-0.28
4.7 Inquietud (incapacidad de relajarse y estar tranquilo)	3.36	1.05	-0.12	-0.69	3.53	1.02	-0.32	-0.35
4.8 Sentimientos de depresión y tristeza (decaído)	2.97	1.16	0.07	-0.77	3.07	1.18	-0.06	-0.85
4.9 Ansiedad, angustia o desesperación	3.28	1.12	-0.11	-0.75	3.38	1.11	-0.22	-0.68
4.10 Sentimiento de agresividad o aumento de irritabilidad	2.65	1.19	0.30	-0.76	2.78	1.21	0.18	-0.88
4.11 Conflictos o tendencia por polemizar o discutir	2.28	1.05	0.62	-0.19	2.30	1.09	0.65	-0.20
4.12 Aislamiento de los demás	2.43	1.16	0.49	-0.59	2.45	1.15	0.39	-0.69
4.13 Desgano para realizar tus labores de estudiante	3.16	1.00	-0.10	-0.25	3.22	1.05	-0.02	-0.50
4.14 Aumento o reducción del consumo de alimentos	3.37	1.17	-0.32	-0.73	3.35	1.24	-0.36	-0.85

DS: Desviación estándar

Las cargas factoriales exhibidas en la Tabla 22 muestran que todos los ítems poseen un coeficiente de configuración mayor a 0.4. De esta forma, el instrumento quedó conformado por 17 de los 22 ítems definidos por Barraza distribuidos en las dimensiones de estresores (factor 1) con 6 de los 8 ítems originales y en la dimensión de sintomatología (factor 2), con 11 de los 14 ítems originalmente definidos por Barraza. Además, la dimensión de estresores mostró una buena confiabilidad (alfa de Cronbach = 0.780 y Omega = 0.790) al igual que la dimensión de sintomatología (alfa de Cronbach = 0.870 y Omega = 0.870) así como también

el instrumento completo en su versión original sin la dimensión de afrontamiento, mostraron buena confiabilidad (alfa de Cronbach = 0.870 y Omega = 0.880) (Tabla 23).

Tabla 22: Matriz de cargas factoriales por ítem inventario SISCO del estrés académico en su forma original sin la dimensión de afrontamiento.

Ítem		Factor sintomatología	Factor estresores
3.2	Sobrecarga de tareas y trabajos académicos	0.09	0.62
3.3	La personalidad y carácter de los profesores	0.05	0.43
3.4	Las evaluaciones de los profesores (exámenes, ensayos, trabajos de investigación, etc.)	-0,02	0.73
3.5	El tipo de trabajo que te piden los profesores (consulta de mapas, fichas de trabajo, ensayos, mapas conceptuales, etc.)	-0.01	0.74
3.6	No entender los temas que se abordan en la clase	0.01	0.46
3.8	Tiempo limitado para hacer el trabajo	0.03	0.65
4.1	Trastornos del sueño (insomnio o pesadillas)	0.51	0.13
4.2	Fatiga crónica (cansancio permanente)	0.54	0.19
4.4	Problemas de digestión, dolor abdominal o diarrea	0.41	0.14
4.7	Inquietud (incapacidad de relajarse y estar tranquilo)	0.58	0.17
4.8	Sentimientos de depresión y tristeza (decaído)	0.78	-0.04
4.9	Ansiedad, angustia o desesperación)	0.68	0.06
4.10	Sentimiento de agresividad o aumento de irritabilidad	0.68	-0.06
4.11	Conflictos o tendencia por polemizar o discutir	0.59	-0.01
4.12	Aislamiento de los demás	0.65	-0.20
4.13	Desgano para realizar tus labores de estudiante	0.58	0.01
4.14	Aumento o reducción del consumo de alimentos	0.47	0.07

En la Tabla 23 se muestran los estadísticos descriptivos de los factores identificados, así como la confiabilidad de cada uno de ellos. Acerca de la correlación entre los factores (Tabla 24), es pertinente mencionar que el factor de estresores se correlacionó con el factor de sintomatología ($r=0.450$). Además, tanto el factor de estresores, como el factor de sintomatología, se correlacionaron con el inventario SISCO del estrés académico en su versión original sin la dimensión de afrontamiento ($r=0.730$ y $r=0.940$, respectivamente).

Tabla 23: Estadísticos descriptivos y confiabilidad de los factores identificados inventario SISCO del estrés académico en su forma original sin la dimensión de afrontamiento.

	n	Media	SD	Sesgo	Curtosis	α Cronbach	Omega
Estresores	557	3.370	0.660	-0.15	0.200	0.780	0.790
Sintomatología	561	2.970	0.730	0.000	-0.390	0.870	0.870
Total SISCO-I	555	3.110	0.610	-0.070	-0.240	0.870	0.880

Tabla 24: Correlaciones entre los factores inventario SISCO del estrés académico en su forma original sin la dimensión de afrontamiento.

	Estresores	Sintomatología	Total SISCO-I
Estresores	1	0.450	0.730
Sintomatología		1	0.940
Total SISCO-I			1

Al realizar el análisis factorial confirmatorio en la submuestra respectiva, el primer modelo, que proviene del AFE, no presentó adecuados indicadores de ajuste, aunque RMSA fue significativo ($p < 0.001$), por lo que se realiza la búsqueda de especificación. En la primera búsqueda, se encontró una relación de los residuos entre P4.10 (Sentimiento de agresividad o aumento de irritabilidad) y P4.11 (Conflictos o tendencia por polemizar o discutir), que teóricamente es adecuado. El segundo paso implicó una relación de los residuos entre P4.7 (Inquietud (incapacidad de relajarse y estar tranquilo)) y P4.9 (Ansiedad, angustia o desesperación), que también es teóricamente adecuado. El tercer paso fue correlacionar los residuos de P4.10 (Sentimiento de agresividad o aumento de irritabilidad) y P4.12 (Aislamiento de los demás), relación teórica adecuada. El cuarto paso fue correlacionar los residuos de P4.12 (Aislamiento de los demás) y P4.13 (Desgano para realizar tus labores de estudiante)), lo cual también tiene sustento teórico. El quinto paso fue correlacionar los residuos de P4.11 (Conflictos o tendencia por polemizar o discutir) y P4.12 (Aislamiento de los demás), también con relación teórica adecuada. Finalmente, el sexto paso fue correlacionar los residuos de P4.8 (Sentimientos de depresión y tristeza (decaído)) y P4.9 (Ansiedad, angustia o desesperación), situación también teóricamente adecuada.

Con esta última solución, se tiene un modelo que cumple con todos los parámetros esperados: $X^2(112) = 308.09$, $p < 0.001$; RMSEA=0.056, $p=0.0.85$; CFI=0.970; TLI= 0.964 con diferencias estadísticamente significativas ($X^2(1) = 23.25$, $p < 0.001$) con el modelo sin búsqueda de especificación (Tabla 25).

Tabla 25: Indicadores de ajuste del análisis Factorial Confirmatorio Inventario SISCO del estrés académico en su forma original, sin dimensión de afrontamiento.

Modelo	X ²	X ² /gl	CFI	TLI	SRMR	RMSEA	Diff CFI	Diff X ²
Exploratorio inicial	X ² (118)=593.23, p<0.001	5.027	0.927	0.916	0.06	0.085 [0.078, 0.092], p<0.001	NA	NA
+ relación P4.10 y P4.11	X ² (117)=450.67, p<0.001	3.852	0.949	0.941	0.054	0.072 [0.065, 0.079], p<0.001	0.022	X ² (1)=95.31, p<0.001
+ relación P4.7 y P4.9	X ² (116)=415.00, p<0.001	3.578	0.954	0.946	0.052	0.068 [0.061, 0.075], p<0.001	0.005	X ² (1)=31.18, p<0.001
+ relación P4.10 y P4.12	X ² (115)=387.56, p<0.001	3.37	0.958	0.951	0.05	0.065 [0.058, 0.073], p<0.001	0.004	X ² (1)=29.12, p<0.001
+ relación P4.12 y P4.13	X ² (114)=355.24, p<0.001	3.116	0.963	0.956	0.048	0.062 [0.055, 0.069], p=0.004	0.005	X ² (1)=32.79, p<0.001
+ relación P4.11 y P4.12	X ² (113)=328.03, p<0.001	2.903	0.967	0.96	0.045	0.059 [0.051, 0.066], p=0.028	0.004	X ² (1)=23.96, p<0.001
+ relación P4.8 y P4.9	X ² (112)=308.09, p<0.001	2.751	0.970	0.964	0.044	0.056 [0.049, 0.064], p=0.085	0.003	X ² (1)=23.25, p<0.001

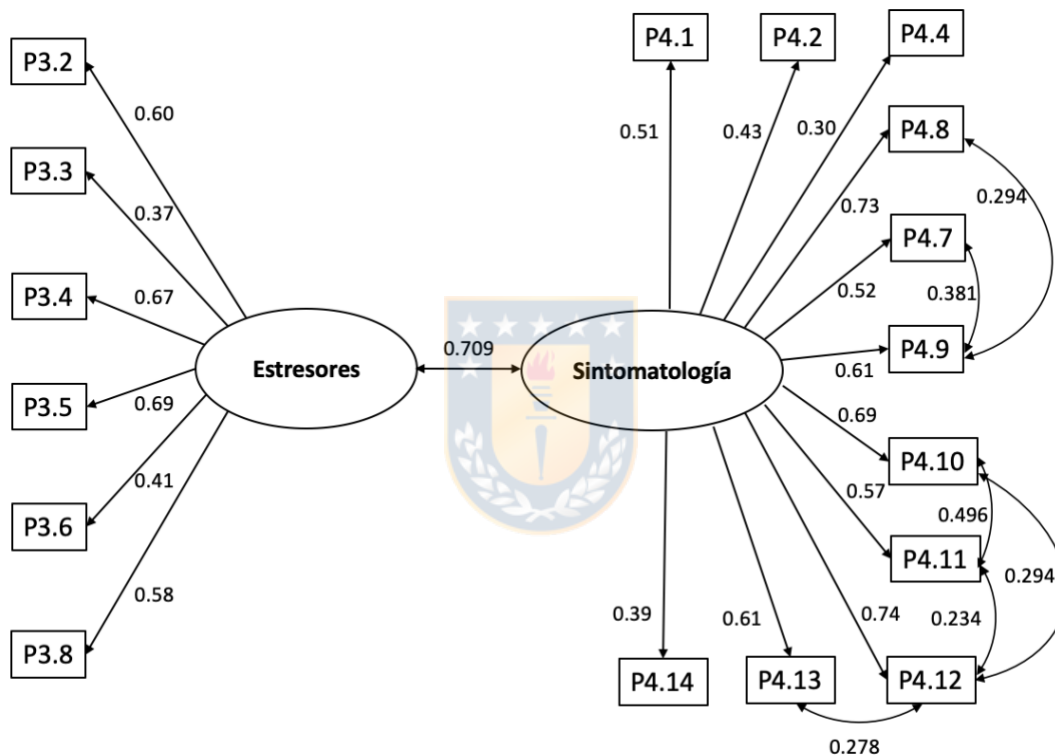
En la Figura 6 se presentan los estimadores para los parámetros del modelo donde se puede apreciar que el factor 1 (estresores) se correlaciona significativamente con el Factor 2 correspondiente a sintomatología ($r=0.709$). Además, se puede apreciar la presencia de altas cargas factoriales a excepción del ítem 4.4 para el factor 2 (Problemas de digestión, dolor abdominal o diarrea), lo cual debería ser corroborado con una nueva muestra. Además, dentro del factor de sintomatología, existe correlación ($r=0.381$) entre el ítem P4.7 (Inquietud (incapacidad de relajarse y estar tranquilo)) y el P4.9 (Ansiedad, angustia o desesperación) y éste último, además se correlaciona ($r=0.294$) con el ítem P4.8 (Sentimientos de depresión y tristeza (decaído)). Dentro de este mismo factor, existe correlación ($r=0.496$) entre el ítem P4.10 (sentimiento de agresividad o aumento de irritabilidad) con el ítem P4.11 (conflictos o tendencia por polemizar o discutir) y también se correlaciona ($r=0.294$) con el ítem P4.12 (Aislamiento de los demás) y este último presenta correlación ($r=0.278$) con el ítem P4.13 (Desgano para realizar tus labores de estudiante).

VI.1.5 Análisis psicométrico inventario SISCO-II del estrés académico

Cuando en un estudio anterior se analizó la estructura factorial, así como la confiabilidad de cada una de las dimensiones del inventario SISCO del estrés académico en su forma original, se planteó la posibilidad de prescindir de la dimensión de afrontamiento (Guzmán-Castillo et al. 2018) y con el fin de modificar el instrumento, se agregó un total de 8 ítems

(01 ítems a la dimensión de estresores, 03 ítems a la dimensión de somatización y 04 ítems a la dimensión de afrontamiento), por lo que la versión modificada (inventario SISCO-II del estrés académico), además de los ítems nuevos, incluía íntegramente al inventario SISCO del estrés académico en su versión original.

Figura 6: Gráfico de estimadores de los parámetros del modelo inventario SISCO del estrés académico en su versión original, sin dimensión de afrontamiento.



VI.1.5.1 Resultados psicométricos inventario SISCO-II del estrés académico

De la misma forma en que, en su momento, mostraron los estadísticos descriptivos para la dimensión de estresores, sintomatología, afrontamiento y para el inventario SISCO del estrés académico en su forma original, en la Tabla 26 se muestran los estadísticos descriptivos para todos los ítems de la versión modificada del inventario SISCO del estrés académico, a fin de establecer si existe alguno con asimetría o curtosis muy grande que deba ser eliminado.

Para el análisis factorial exploratorio, primero se procedió a evaluar la pertinencia de este, analizando la matriz de correlaciones policóricas sobre la mitad de la muestra seleccionada para este proceso. El estadístico de adecuación muestral de Kaiser-Myer-Olkin (KMO) fue de 0.91, muy bueno para el análisis factorial. A su vez, la prueba de esfericidad de Bartlett fue significativa ($\chi^2(630) = 5874, p < 0.001$), indicando que hay correlaciones entre los ítems en la población. El análisis paralelo de Horn entregó una solución factorial inicial de 5 factores y explicó un 34% de varianza. Al analizar las cargas factoriales, se observa que el factor 5 presenta cargas factoriales apenas sobre lo esperado (entre 0.30 y 0.33), con poca correlación con los demás factores y no presenta un significado teórico claro, considerándose apropiado 4 factores. Producto de lo anterior y considerando que el inventario SISCO del estrés académico en su forma original considera tres factores correspondientes a las dimensiones de estresores, somatización o sintomatología y estrategias de afrontamiento, por una decisión teórica, se probó la solución factorial con 3 factores, la cual explicó un 28% de la varianza. Luego se consideraron aquellos ítems con cargas factoriales menores a 0.3, para proceder a eliminar el ítem con menor carga factorial y repetir la solución factorial. De esta forma se eliminaron los ítems 3.1 (La competencia con los compañeros del grupo) de la dimensión de estresores y los ítems 5.4 (Práctica religiosa (oraciones o asistencia a iglesia/templo)), 5.5 (Búsqueda de información sobre la situación), 5.8 (Consumo de sustancias (Café, energéticas, tabaco, etc.)) y 5.9 (Practicar un pasatiempo (actividad física, leer, ver series, redes sociales, etc.)) de la dimensión de afrontamiento.

Considerando la solución factorial obtenida se definieron 3 factores (Tabla 27), factor 1 correspondiente a sintomatología, factor 2 correspondiente a estresores y factor 3 correspondiente a estrategias de afrontamiento. En cuanto a la correlación de estos factores (Tabla 28), estresores se correlaciona con somatización ($r=0.56$) no así con afrontamiento ($r= -0.03$) y este a su vez tampoco se correlaciona con somatización ($r= -0.06$).

Los estadísticos descriptivos de estos factores se pueden ver en la Tabla 29 al igual que la confiabilidad de cada uno de ellos, además de los descriptivos y confiabilidad del instrumento total. Los estresores presentaron una buena confiabilidad (alfa de Cronbach = 0.77 y Omega = 0.78) lo cual concuerda con lo que reportamos previamente (alfa de Cronbach = 0.76) (Guzmán-Castillo et al. 2018). La dimensión de somatización a su vez presentó una muy buena confiabilidad (alfa de Cronbach = 0.89 y Omega = 0.89) lo cual también concuerda con lo que reportamos previamente (alfa de Cronbach = 0.86). En cuanto a la dimensión de afrontamiento, esta no presentó una buena confiabilidad (alfa de Cronbach = 0.58 y Omega = 0.58) lo cual ya también habíamos reportado previamente (alfa de Cronbach = 0.52). El instrumento completo presentó una confiabilidad muy buena (alfa de Cronbach = 0.87 y Omega = 0.89).

El primer modelo que proviene del análisis factorial exploratorio obtenido al realizar el análisis factorial confirmatorio, tiene valores de CFI y TLI menores al 0.95 esperado con un RMSEA significativo (0.063, $p < 0.000$). Al realizar la primera búsqueda se encontró una relación entre los residuos 4.12 (Sentimiento de agresividad o aumento de irritabilidad) y 4.13 (Cambios bruscos de humor) que teóricamente es adecuada. La relación entre los residuos 4.12 y 4.14 (Conflictos o tendencia por polemizar o discutir) fue el paso siguiente, lo cual también es teóricamente adecuado. El tercer paso fue correlacionar los residuos 5.3 (Elogios a sí mismo) y 5.7 (Intenté sacar algo positivo o beneficioso de la situación estresante) que también presentan una relación teórica. Como cuarto paso se consideró la relación de los residuos 4.2 (Fatiga crónica (cansancio permanente) y 4.6 (Somnolencia o mayor necesidad de dormir) que también es teóricamente adecuada. En la búsqueda de una solución, como quinto paso se correlacionó los residuos 4.15 (Aislamiento de los demás) y 4.16 (Desgano para realizar tus labores de estudiante) lo cual se puede considerar teóricamente aceptable. Continuando con la búsqueda de una solución satisfactoria, como sexto paso se consideró la relación entre los residuos 4.12 (Sentimiento de agresividad o aumento de irritabilidad) y 4.15 (Aislamiento de los demás) los cuales presentan una

relación teórica. El séptimo paso fue correlacionar los residuos 3.7 (Participación en clase (responder a preguntas, exposiciones, etc.)) y 3.9 (Los compañeros de grupo progresan más rápido en tareas y/o trabajos académicos) que también teóricamente adecuada. Fue necesario realizar un noveno paso que consideró la relación entre los residuos 3.6 (No entender los temas que se abordan en la clase) y 3.7 (Participación en clase (responder a preguntas, exposiciones, etc.)) que también presentan una relación teórica.

Tabla 26: Estadísticos descriptivos de todos los ítems de la versión mejorada del Inventario SISCO del estrés académico.

Ítems	Análisis Factorial Exploratorio				Análisis Factorial Confirmatorio			
	Media	DS	Simetría	Kurtosis	Media	DS	Simetría	Kurtosis
3.1 La competencia con los compañeros del grupo	2.48	1.04	0.41	-0.29	2.46	1.05	0.37	-0.38
3.2 Sobrecarga de tareas y trabajos académicos	3.86	0.83	-0.21	-0.39	3.88	0.85	-0.45	-0.004
3.3 La personalidad y carácter de los profesores	2.75	0.94	0.29	0.008	2.78	0.99	0.30	-0.15
3.4 Las evaluaciones de los profesores (exámenes, ensayos, trabajos de investigación, etc.)	3.86	0.84	-0.32	-0.29	3.93	0.89	-0.55	0.00
3.5 El tipo de trabajo que te piden los profesores (consulta de mapas, fichas de trabajo, ensayos, mapas conceptuales, etc.)	3.25	0.97	0.03	-0.40	3.24	1.00	0.03	-0.46
3.6 No entender los temas que se abordan en la clase	3.07	1.06	0.21	-0.50	3.05	1.04	0.18	-0.37
3.7 Participación en clase (responder a preguntas, exposiciones, etc.)	2.76	1.09	0.29	-0.51	2.76	1.11	0.27	-0.48
3.8 Tiempo limitado para hacer el trabajo	3.54	1.00	-0.29	-0.41	3.56	1.03	-0.19	-0.69
3.9 Los compañeros de grupo progresan más rápido en tareas y/o trabajos académicos.	2.66	1.04	0.32	-0.32	2.59	1.15	0.47	-0.41
4.1 Trastornos del sueño (insomnio o pesadillas)	3.00	1.09	-0.07	-0.48	2.95	1.14	-0.04	-0.69
4.2 Fatiga crónica (cansancio permanente)	3.40	1.09	-0.30	-0.51	3.43	1.14	-0.39	-0.58
4.3 Dolores de cabeza o migrañas	3.02	1.12	0.02	-0.72	3.04	1.14	-0.08	-0.65
4.4 Problemas de digestión, dolor abdominal o diarrea	2.71	1.17	0.24	-0.77	2.84	1.26	0.13	-1.00
4.5 Rascarse, morderse las uñas, frotarse, etc.	3.03	1.41	-0.06	-1.30	3.09	1.44	-0.12	-1.31
4.6 Somnolencia o mayor necesidad de dormir.	3.77	1.09	-0.61	-0.40	3.76	1.10	-0.61	-0.39
4.7 Dolores musculares y/o contracturas	2.97	1.23	0.002	-0.92	3.00	1.25	-0.05	-0.99
4.8 Reacciones cutáneas (sarpullido, descamación, etc.)	1.99	1.21	1.02	-0.08	2.11	1.27	0.90	-0.32
4.9 Inquietud (incapacidad de relajarse y estar tranquilo)	3.48	1.00	-0.27	-0.45	3.41	1.07	-0.17	-0.65
4.10 Sentimientos de depresión y tristeza (decaído)	3.03	1.15	-0.05	-0.79	3.01	1.19	0.06	-0.85
4.11 Ansiedad, angustia o desesperación	3.34	1.09	-0.16	-0.68	3.32	1.14	-0.17	-0.77
4.12 Sentimiento de agresividad o aumento de irritabilidad	2.70	1.14	0.22	-0.72	2.74	1.25	0.24	-0.94
4.13 Cambios bruscos de humor	2.77	1.13	0.22	-0.70	2.83	1.26	0.14	-0.99
4.14 Conflictos o tendencia por polemizar o discutir	2.27	1.02	0.62	0.006	2.30	1.12	0.63	-0.37
4.15 Aislamiento de los demás	2.42	1.14	0.44	-0.58	2.46	1.18	0.44	-0.71
4.16 Desgano para realizar tus labores de estudiante	3.18	1.00	0.007	-0.33	3.21	1.05	-0.11	-0.43
4.17 Aumento o reducción del consumo de alimentos	3.36	1.19	-0.33	-0.77	3.37	1.22	-0.35	-0.82
5.1 Habilidad para defender nuestras preferencias o sentimientos sin dañar a otros)	3.36	1.00	-0.31	-0.24	3.31	0.99	-0.25	-0.40
5.2 Elaboración de un plan de ejecución de sus tareas	3.30	1.00	-0.11	-0.51	3.30	1.00	-0.19	-0.41
5.3 Elogios a sí mismo	2.37	1.06	0.52	-0.39	2.40	1.15	0.62	-0.39
5.4 Práctica religiosa (oraciones o asistencia a iglesia/templo)	2.27	1.38	0.77	-0.70	2.28	1.39	0.65	-0.97
5.5 Búsqueda de información sobre la situación	2.20	1.11	0.61	-0.47	2.24	1.11	0.53	-0.55
5.6 Ventilación y confidencias (verbalización de la situación que preocupa)	2.89	1.05	0.12	-0.54	2.84	1.15	0.08	-0.80
5.7 Intenté sacar algo positivo o beneficioso de la situación estresante	3.16	1.11	-0.11	-0.71	3.12	1.16	-0.11	-0.76
5.8 Consumo de sustancias (Café, energéticas, tabaco, etc.)	3.13	1.40	-0.17	-1.23	3.08	1.45	-0.10	-1.33
5.9 Practicar un pasatiempo (act. Física, leer, ver series, redes sociales, etc.)	3.52	1.13	-0.32	-0.71	3.62	1.17	-0.55	-0.51
5.10 Acompañarse de un ser querido (familia, mascotas, amigos, etc.)	3.58	1.21	-0.49	-0.72	3.53	1.21	-0.47	-0.70

DS: Desviación estándar

Tabla 27: Matriz de cargas factoriales por ítem obtenida en base a solución de 3 factores. Versión mejorada del Inventario SISCO del estrés académico.

Factor		Ítems	F1	F2	F3
Estresores (Factor 2)	3.2	Sobrecarga de tareas y trabajos académicos	0.15	0.52	0.06
	3.3	La personalidad y carácter de los profesores	0.16	0.37	0.04
	3.4	Las evaluaciones de los profesores (exámenes, ensayos, trabajos de investigación, etc.)	0.08	0.61	0.05
	3.5	El tipo de trabajo que te piden los profesores (consulta de mapas, fichas de trabajo, ensayos, mapas conceptuales, etc.)	-0.03	0.67	0.03
	3.6	No entender los temas que se abordan en la clase	-0.09	0.59	-0.18
	3.7	Participación en clase (responder a preguntas, exposiciones, etc.)	0.04	0.41	-0.16
	3.8	Tiempo limitado para hacer el trabajo	0.08	0.60	0.03
	3.9	Los compañeros de grupo progresan más rápido en tareas y/o trabajos académicos. (*)	0.18	0.33	-0.15
	Somatización (Factor 1)	4.1	Trastornos del sueño (insomnio o pesadillas)	0.52	0.08
4.2		Fatiga crónica (cansancio permanente)	0.60	0.13	0.11
4.3		Dolores de cabeza o migrañas	0.44	0.09	0.13
4.4		Problemas de digestión, dolor abdominal o diarrea	0.45	0.09	0.09
4.5		Rascarse, morderse las uñas, frotarse, etc.	0.40	0.01	0.09
4.6		Somnolencia o mayor necesidad de dormir.	0.52	0.10	0.18
4.7		Dolores musculares y/o contracturas (*)	0.48	0.05	0.14
4.8		Reacciones cutáneas (sarpullido, descamación, etc.) (*)	0.41	-0.05	0.04
4.9		Inquietud (incapacidad de relajarse y estar tranquilo)	0.55	0.18	0.01
4.10		Sentimientos de depresión y tristeza (decaído) (**)	0.68	0.05	-0.10
4.11		Ansiedad, angustia o desesperación	0.64	0.09	0.06
4.12		Sentimiento de agresividad o aumento de irritabilidad	0.68	-0.02	-0.03
4.13		Cambios bruscos de humor (*)	0.74	-0.09	-0.05
4.14		Conflictos o tendencia por polemizar o discutir	0.66	-0.14	-0.08
4.15		Aislamiento de los demás	0.54	-0.06	-0.30
4.16		Desgano para realizar tus labores de estudiante	0.50	0.11	-0.15
4.17		Aumento o reducción del consumo de alimentos	0.50	0.05	0.12
Estrategias de enfrentamiento (Factor 3)	5.1	Habilidad para defender nuestras preferencias o sentimientos sin dañar a otros)	-0.03	-0.06	0.36
	5.2	Elaboración de un plan de ejecución de sus tareas	-0.06	0.10	0.44
	5.3	Elogios a sí mismo	-0.03	-0.07	0.33
	5.6	Ventilación y confidencias (verbalización de la situación que preocupa)	0.03	0.05	0.46
	5.7	Intenté sacar algo positivo o beneficioso de la situación estresante (*)	0.00	-0.14	0.52
	5.10	Acompañarse de un ser querido (familia, mascotas, amigos, etc.) (*)	-0.01	-0.04	0.37

Tabla 28: Correlaciones entre los factores obtenidos en base a solución de 3 factores. Versión mejorada del Inventario SISCO del estrés académico.

	Estresores	Somatización	Estrategias de Afrontamiento	SISCO-II Completo
Estresores	1	0.56	-0.03	0.74
Somatización.		1	-0.06	-0.93
Estrategias de Afrontamiento			1	0.18
SISCO-II completo				1

Tabla 29: Estadísticos descriptivos y confiabilidad de los factores identificados con solución de 3 factores. Versión mejorada del Inventario SISCO del estrés académico.

	n	Media	SD	Sesgo	Curtosis	α Cronbach	Omega
Estresores	556	3.210	0.620	0.010	0.040	0.770	0.780
Somatización	557	2.980	0.700	0.000	-0.210	0.890	0.890
Estrategias de afrontamiento	556	3.110	0.620	0.020	-0.022	0.580	0.580
SISCO completa	543	3.060	0.500	-0.060	-0.020	0.870	0.890

Con esta última solución, se tiene un modelo que cumple con todos los parámetros esperados: $\chi^2(423) = 1081.07$, $p < 0.000$; RMSEA=0.054, $p = 0.063$; CFI=0.934; TLI= 0.927 con diferencias estadísticamente significativas ($\chi^2(1) = 27.74$, $p < 0.000$) (Tabla 30).

Tabla 30: Indicadores de ajuste del análisis Factorial Confirmatorio identificando 3 factores. Versión mejorada del Inventario SISCO del estrés académico.

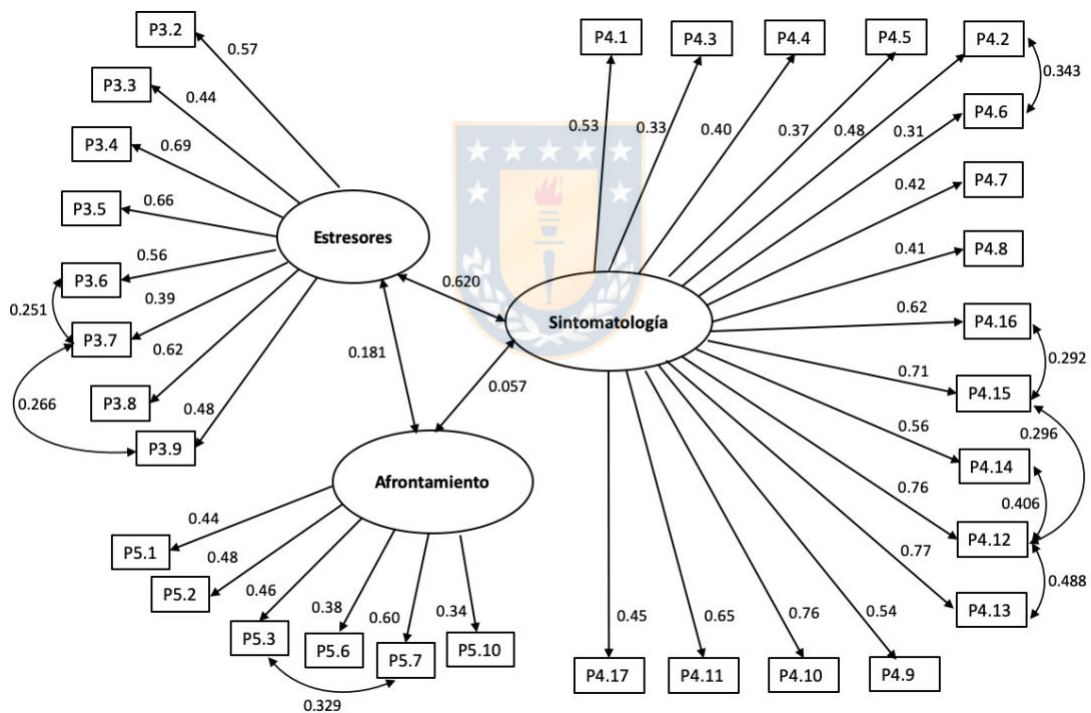
Modelo	χ^2	χ^2/gl	CFI	TLI	SRMR	RMSEA	Diff CFI	Diff χ^2
Exploratorio inicial	$\chi^2(431)=1344.23$, $p < 0.000$	3.119	0.908	0.901	0.068	0.063 [0.059, 0.066], $p < 0.000$	NA	NA
+ relación 4.12 y 4.13	$\chi^2(430)=1285.07$, $p < 0.000$	2.989	0.914	0.907	0.067	0.061 [0.057, 0.065], $p < 0.000$	0.006	$\chi^2(1)=83.49$, $p < 0.000$
+ relación 4.12 y 4.14	$\chi^2(429)=1234.85$, $p < 0.000$	2.878	0.919	0.912	0.066	0.059 [0.055, 0.063], $p < 0.000$	0.005	$\chi^2(1)=66.58$, $p < 0.000$
+ relación 5.3 y 5.7	$\chi^2(428)=1207.20$, $p < 0.000$	2.821	0.922	0.915	0.065	0.058 [0.054, 0.062], $p < 0.000$	0.003	$\chi^2(1)=36.04$, $p < 0.000$
+ relación 4.2 y 4.6	$\chi^2(427)=1171.39$, $p < 0.000$	2.743	0.925	0.918	0.064	0.057 [0.053, 0.061], $p = 0.002$	0.004	$\chi^2(1)=48.50$, $p < 0.000$
+ relación 4.15 y 4.16	$\chi^2(426)=1146.40$, $p < 0.000$	2.691	0.927	0.921	0.063	0.056 [0.052, 0.060], $p = 0.006$	0.002	$\chi^2(1)=39.67$, $p < 0.000$
+ relación 4.12 y 4.15	$\chi^2(425)=1121.61$, $p < 0.000$	2.639	0.93	0.923	0.062	0.055 [0.051, 0.059], $p = 0.016$	0.002	$\chi^2(1)=40.65$, $p < 0.000$
+ relación 3.7 y 3.9	$\chi^2(424)=1101.16$, $p < 0.000$	2.597	0.932	0.925	0.062	0.054 [0.050, 0.058], $p = 0.033$	0.002	$\chi^2(1)=23.31$, $p < 0.000$
+ relación 3.6 y 3.7	$\chi^2(423)=1081.07$, $p < 0.000$	2.556	0.934	0.927	0.061	0.054 [0.050, 0.058], $p = 0.063$	0.002	$\chi^2(1)=27.74$, $p < 0.000$

Nota: Los modelos se encuentran anidados entre sí. El intervalo de confianza de RMSEA es al 10%.

Los estimadores para los parámetros del modelo se presentan en la Figura 7 pudiendo apreciarse las correlaciones entre los factores. El factor 1 (somatización) se correlaciona significativamente con el Factor 2 correspondiente a estresores ($r=0.620$). A su vez, el factor 2 presentan una baja correlación con el factor 3 correspondiente a estrategias de

afrontamiento ($r=0.181$), el cual no se correlaciona con el factor 1 ($r=0.057$). También es posible apreciar la correlación existente entre los ítems 3.6 con 3.7 ($r=0.251$) y este último con 3.9 ($r=0.266$), todos pertenecientes a la dimensión de estresores. En la dimensión de somatización es posible ver correlaciones entre los ítems 4.2 con 4.6 ($r=0.343$), 4.16 con 4.15 ($r=0.292$), 4.12 con 4.15 ($r=0.296$), 4.12 con 4.13 ($r=0.488$) y 4.12 con 4.14 ($r=0.406$). En el caso de la dimensión de estrategias de afrontamiento se puede apreciar correlación entre los ítems 5.3 y 5.7 ($r=0.329$).

Figura 7: Gráfico de estimadores de los parámetros del modelo en base a solución de 3 factores. Versión mejorada del Inventario SISCO del estrés académico.



Producto de lo anterior y considerando que los indicadores de ajuste obtenidos no son óptimos, con valores de CFI y TLI menores a 0.95, pero con un RMSEA aceptable ($RMSEA=0.054$, $p=0.063$) se decidió probar la solución factorial con 4 factores obtenida con el análisis paralelo de Horn, solución que explicó un 32% de la varianza. Considerando los ítems que presentaron cargas factoriales menores a 0.3 para todos los factores, se procedió

a eliminar el ítem con menor carga factorial y repetir la solución factorial. Bajo este criterio, se repitió el mismo procedimiento hasta encontrar una solución estable, que explicó el 35% de la varianza. De esta forma se eliminaron los ítems 3.1 (dimensión estresores), 5.4, 5.5 y 5.1 (dimensión afrontamiento), originalmente definidos por Barraza y el ítem 5.8 de reciente incorporación (dimensión afrontamiento).

Considerando la solución factorial obtenida, se definen 4 factores a considerar (Tabla 31), Factor 1 que corresponde a Reacciones físicas y psicológicas que incluye a los ítems 4.1, 4.2, 4.3, 4.4, 4.5, 4.6, 4.7, 4.8, 4.9, 4.10, 4.11 y 4.17, Factor 2 que corresponde a estresores e incluye los ítems 3.2, 3.3, 3.4, 3.5, 3.6, 3.7, 3.8 y 3.9, Factor 4 que corresponde a reacciones del comportamiento social que incluye los ítems 4.10, 4.12, 4.13, 4.14, 4.15 y 4.17 y Factor 3 que corresponde a Estrategias de afrontamiento e incluye los ítems 5.2, 5.3, 5.6, 5.7, 5.9 y 5.10

En la Tabla 32 se muestran los estadísticos descriptivos de los factores identificados, así como la confiabilidad de cada uno de ellos. Acerca de la correlación entre los factores, es pertinente mencionar que el factor correspondiente a afrontamiento no mostró correlación con ninguno de los otros factores. El factor de estresores se correlacionó con el factor reacciones físicas y psicológicas y con el factor de reacciones del comportamiento social. Este último, además se correlacionó con el factor de reacciones físicas y psicológicas (Tabla 33).

El factor correspondiente a estresores presentó una buena confiabilidad (alfa de Cronbach = 0.78 y Omega = 0.78) lo cual concuerda con lo reportado previamente (alfa de Cronbach = 0.76) (Guzmán-Castillo et al. 2018). A su vez, la dimensión de reacción total junto con sus componentes, reacciones físicas y psicológicas y reacciones del comportamiento social, presentaron buenos niveles de confiabilidad con valores de alfa de Cronbach y de Omega de 0.89, 0.85 y 0.84 respectivamente, con una confiabilidad total del instrumento muy buena (alfa de Cronbach = 0.90 y Omega = 0.90) (Tabla 32).

Tabla 31: Matriz de cargas factoriales por ítem en base a solución de 4 factores. Versión mejorada del Inventario SISCO del estrés académico.

Factor		Ítems	F1	F2	F3	F4	Reacción Total + Estresores	Medida de Estrés Académico	
Estresores (Factor 2)	3.2	Sobrecarga de tareas y trabajos académicos	0.11	0.56	0.10	-0.01			
	3.3	La personalidad y carácter de los profesores	0.06	0.43	0.03	-0.03			
	3.4	Las evaluaciones de los profesores (exámenes, ensayos, trabajos de investigación, etc.)	0.01	0.68	0.00	0.00			
	3.5	El tipo de trabajo que te piden los profesores (consulta de mapas, fichas de trabajo, ensayos, mapas conceptuales, etc.)	-0.02	0.71	0.03	-0.02			
	3.6	No entender los temas que se abordan en la clase	-0.01	0.54	-0.14	0.02			
	3.7	Participación en clase (responder a preguntas, exposiciones, etc.)	0.04	0.33	-0.18	0.03			
	3.8	Tiempo limitado para hacer el trabajo	-0.02	0.66	0.00	0.02			
	3.9	Los compañeros de grupo progresan más rápido en tareas y/o trabajos académicos. (*)	0.05	0.40	-0.14	0.09			
	Reacciones físicas y psicológicas (Factor 1)	4.1	Trastornos del sueño (insomnio o pesadillas)	0.60	-0.03	-0.02	0.10		
4.2		Fatiga crónica (cansancio permanente)	0.63	0.09	-0.02	0.03			
4.3		Dolores de cabeza o migrañas	0.64	0.03	-0.02	-0.13			
4.4		Problemas de digestión, dolor abdominal o diarrea	0.58	-0.03	0.08	-0.06			
4.5		Rascarse, morderse las uñas, frotarse, etc.	0.34	-0.02	-0.02	0.06			
4.6		Somnolencia o mayor necesidad de dormir.	0.48	0.15	0.00	0.01			
4.7		Dolores musculares y/o contracturas (*)	0.53	0.04	0.10	0.00			
4.8		Reacciones cutáneas (sarpullido, descamación, etc.) (*)	0.40	-0.07	-0.04	0.08			
4.9		Inquietud (incapacidad de relajarse y estar tranquilo)	0.40	0.14	0.01	0.25			
4.10		Sentimientos de depresión y tristeza (decaído) (**)	0.44	0.03	-0.13	0.41			
4.11		Ansiedad, angustia o desesperación	0.44	0.13	0.02	0.29			
4.17		Aumento o reducción del consumo de alimentos	0.39	0.08	0.02	0.15			
Reacciones del comportamiento social (Factor 4)		4.10	Sentimientos de depresión y tristeza (decaído) (**)	0.44	0.03	-0.13	0.41		
		4.12	Sentimiento de agresividad o aumento de irritabilidad	-0.01	0.05	0.08	0.77		
		4.13	Cambios bruscos de humor (*)	0.15	-0.01	-0.01	0.66		
		4.14	Conflictos o tendencia a polemizar o discutir	-0.06	0.03	0.06	0.69		
		4.15	Aislamiento de los demás	0.01	-0.08	-0.17	0.62		
	4.16	Desgano para realizar tus labores de estudiante	0.14	0.11	-0.08	0.44			
Estrategias de afrontamiento (Factor 3)	5.2	Elaboración de un plan de ejecución de sus tareas	0.15	0.10	0.38	-0.09			
	5.3	Elogios a sí mismo	-0.14	-0.03	0.45	0.09			
	5.6	Ventilación y confidencias (verbalización de la situación que preocupa)	0.00	0.14	0.47	0.15			
	5.7	Intenté sacar algo positivo o beneficioso de la situación estresante (*)	0.12	-0.13	0.54	-0.04			
	5.9	Practicar un pasatiempo (act. Física, leer, ver series, redes sociales, etc.) (*)	-0.14	-0.11	0.34	0.10			
	5.10	Acompañarse de un ser querido (familia, mascotas, amigos, etc.) (*)	-0.01	0.08	0.42	-0.08			

(*) Corresponden a nuevos ítems

Tabla 32: Estadísticos descriptivos y confiabilidad de los factores identificados en base a solución de 4 factores. Versión mejorada del Inventario SISCO del estrés académico.

	n	Media	SD	Sesgo	Curtosis	α Cronbach	Omega
Estresores	563	3.220	0.615	-0.086	0.290	0.7815	0.7792
Reacciones físicas y psicológicas	563	3.091	0.713	-0.048	-0.485	0.8516	0.8515
Reacciones del comportamiento social	563	2.728	0.815	0.289	-0.309	0.8372	0.8402
Estrategias de afrontamiento	563	3.137	0.623	0.0121	-0.281	0.5830	0.5853
Reacción Total	563	2.966	0.678	0.0577	-0.334	0.8868	0.8877
Medida de estrés total	563	3.047	0.590	0.0376	-0.072	0.8998	0.9011

Tabla 33: Correlaciones entre los factores en base a solución de 4 factores. Versión mejorada del Inventario SISCO del estrés académico.

	Estresores	Reacciones Físicas y Psicológicas	Reacciones del Comportamiento Social	Estrategias de Afrontamiento
Estresores	1	0.57	0.37	-0.01
Reacciones Físicas y Psicol.		1	0.59	-0.05
Reacciones del Comport. Social			1	-0.10
Estrategias de Afrontamiento				1

En función de lo anterior se reestructuró la dimensión de sintomatología definida por Barraza no sólo en el orden de los ítems, sino que también en su definición. Lo que en su conjunto hemos llamado **Reacción Total** y que podemos definirla como la reacción del individuo frente a las demandas del entorno que son valoradas como estímulos estresores y que está compuesta por un bloque que contiene las **reacciones físicas y psicológicas** y por otro bloque con las **reacciones del comportamiento social**. De esta manera como **“Medida de estrés académico”**, se consideran a los estresores (Factor 2) junto con la reacción total (Factor 1 y Factor 4) además de las estrategias de afrontamiento (Factor 3) (Tabla 31).

Al realizar el análisis factorial confirmatorio, el primer modelo, que proviene del AFE, presenta adecuados indicadores de ajuste, aunque CFI y TLI fueron menores al 0.95 esperado, por lo que se realiza la búsqueda de especificación. En la primera búsqueda, se encontró una relación de los residuos entre los ítems 4.2 (Fatiga crónica) y 4.6 (Somnolencia), que teóricamente es adecuado. El segundo paso implicó una relación de los residuos entre los ítems 4.10 (sentimientos de depresión y tristeza) y 4.11 (ansiedad, angustia o desesperación), que también es teóricamente adecuado. El tercer paso fue correlacionar los residuos de 4.9 (inquietud) y 4.11 (ansiedad, angustia o desesperación). Con esta última solución, se tiene un modelo que cumple con todos los parámetros esperados: $\chi^2(424) = 891.86$, $p=0.000$; RMSEA=0.045; CFI=0.952; TLI= 0.947 con diferencias estadísticamente significativas ($\chi^2(1) = 37.24$, $p=0.000$) (Tabla 34).

Tabla 34: Indicadores de ajuste del análisis Factorial Confirmatorio solución 4 factores. Versión mejorada del Inventario SISCO del estrés académico.

Modelo	χ^2	χ^2/df	CFI	TLI	SRMR	RMSEA	Diff CFI	Diff χ^2
Exploratorio inicial	$\chi^2(427)=998.71, p<0.001$	2.339	0.941	0.936	0.058	0.050 [0.046, 0.054], $p=0.512$	NA	NA
+ relación 4.2 y 4.6	$\chi^2(426)=948.92, p<0.001$	2.228	0.946	0.941	0.057	0.048 [0.044, 0.052], $p=0.813$	0.005	$\chi^2(1)=55.41, p<0.001$
+ relación 4.10 y 4.11	$\chi^2(425)=923.39, p<0.001$	2.173	0.949	0.944	0.056	0.047 [0.043, 0.051], $p=0.907$	0.003	$\chi^2(1)=33.44, p<0.001$
+ relación 4.9 y 4.11	$\chi^2(424)=891.86, p<0.001$	2.103	0.952	0.947	0.056	0.045 [0.041, 0.049], $p=0.969$	0.003	$\chi^2(1)=37.24, p<0.001$

Nota: Los modelos se encuentran anidados entre sí. El intervalo de confianza de RMSEA es al 10%.

En la Figura 8 se presentan los estimadores para los parámetros del modelo donde se puede apreciar las correlaciones entre los factores. El factor 1 (Reacciones físicas y psicológicas) se correlaciona significativamente con el Factor 2 correspondiente a estresores ($r=0.68$) y con el factor 4 que corresponde a reacciones del comportamiento social ($r=0.79$). A su vez, el factor 2 se correlaciona significativamente con el factor 4 ($r=0.51$), a diferencia del Factor 3 correspondiente a estrategias afrontamiento que no se correlaciona con el factor 1 ($r=-0.01$), factor 2 ($r=0.003$) y factor 4 ($r=-0.09$). Además, se puede apreciar la presencia de altas cargas factoriales a excepción del ítem 4.10 para el factor 4 (reacciones del comportamiento social), lo cual debería ser corroborado con una nueva muestra. Además, éste ítem se correlaciona ($r=0.40$) con el ítem 4.11 del Factor 1 (Reacciones físicas y psicológicas) y éste ítem a su vez, se correlaciona ($r=0.37$) con el ítem 4.9 perteneciente al mismo factor, al igual que los ítems 4.2 y 4.6, que también se correlacionan entre sí ($r=0.40$).

De esta manera, SISCO-II, la versión modificada del inventario SISCO del estrés académico, queda compuesto por 33 ítems, 08 ítems en la dimensión de estresores, 17 ítems en la dimensión de reacción total (con uno y tres ítems de reciente incorporación, respectivamente) y 06 ítems en la dimensión correspondiente a estrategias de afrontamiento (con 3 ítems de reciente incorporación), más las dos preguntas iniciales. En la Tabla 35 se muestra la estructura de SISCO-II, la cual implica además un cambio en la numeración y en el orden de los ítems.

Figura 8: Gráfico de estimadores de los parámetros del modelo en base a solución de 4 factores. Versión mejorada del Inventario SISCO del estrés académico.

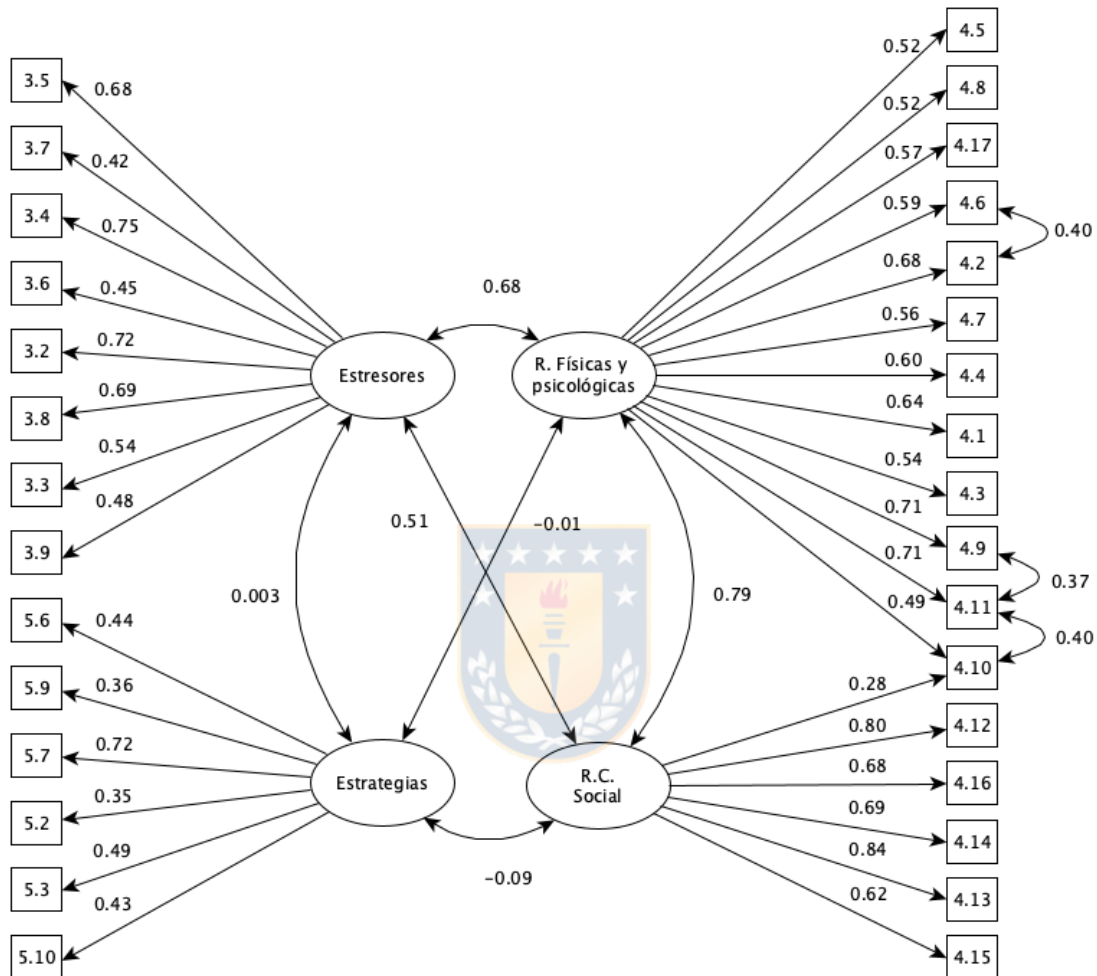


Tabla 35: Inventario SISCO-II del estrés académico.

Ítem	
P1	Durante el transcurso de este semestre ¿ha tenido momento de preocupación o nerviosismo?
P2	Con la idea de obtener mayor precisión y utilizando una escala de 1 a 5 señala tu nivel de preocupación o nerviosismo, dónde (1) es poco y (5) mucho.
Estresores	
3.1	Sobrecarga de tareas y trabajos académicos
3.2	La personalidad y carácter de los profesores
3.3	Las evaluaciones de los profesores (exámenes, ensayos, trabajos de investigación, etc.)
3.4	El tipo de trabajo que te piden los profesores (consulta de mapas, fichas de trabajo, ensayos, mapas conceptuales, etc.)
3.5	No entender los temas que se abordan en la clase
3.6	Participación en clase (responder a preguntas, exposiciones, etc.)
3.7	Tiempo limitado para hacer el trabajo
3.8	Los compañeros de grupo progresan más rápido en tareas y/o trabajos académicos. (*)
Reacción total: Reacciones Físicas y Psicológicas	
4.1	Trastornos del sueño (insomnio o pesadillas)
4.2	Fatiga crónica (cansancio permanente)
4.3	Dolores de cabeza o migrañas
4.4	Problemas de digestión, dolor abdominal o diarrea
4.5	Rascarse, morderse las uñas, frotarse, etc.
4.6	Somnolencia o mayor necesidad de dormir.
4.7	Dolores musculares y/o contracturas (*)
4.8	Reacciones cutáneas (sarpullido, descamación, etc.) (*)
4.9	Inquietud (incapacidad de relajarse y estar tranquilo)
4.10	Ansiedad, angustia o desesperación
4.11	Aumento o reducción del consumo de alimentos
Reacción total: Reacciones del Comportamiento Social	
4.12	Sentimientos de depresión y tristeza (decaído)
4.13	Sentimiento de agresividad o aumento de irritabilidad
4.14	Cambios bruscos de humor (*)
4.15	Conflictos o tendencia a polemizar o discutir
4.16	Aislamiento de los demás
4.17	Desgano para realizar tus labores de estudiante
Estrategias de Afrontamiento	
5.1	Elaboración de un plan de ejecución de sus tareas
5.2	Elogios a sí mismo
5.3	Ventilación y confidencias (verbalización de la situación que preocupa)
5.4	Intenté sacar algo positivo o beneficioso de la situación estresante (*)
5.5	Practicar un pasatiempo (act. Física, leer, ver series, redes sociales, etc.) (*)
5.6	Acompañarse de un ser querido (familia, mascotas, amigos, etc.) (*)

(*) **Corresponden a los nuevos ítems**

VI.2 Determinación del efecto del estrés académico sobre los niveles plasmáticos de BDNF y el porcentaje de metilación global de ADN en estudiantes universitarios

VI.2.1 Caracterización de la muestra en estudio

De los 91 estudiantes que participaron en este estudio en la evaluación basal, sólo se logró el seguimiento de 65 en la etapa de estrés final, por lo que la muestra quedó conformada por estos estudiantes, todos alumnos de la carrera de Tecnología Médica de la UdeC. A estos individuos, tanto en la evaluación basal, como en la final, una vez firmado el consentimiento informado, se les aplicaron los instrumentos considerados en este proyecto, se les extrajo exitosamente las muestras de sangre periférica.

VI.2.2 Descripción de la muestra



Es pertinente considerar que, en la carrera de Tecnología Médica de la Universidad de Concepción al finalizar el tercer semestre académico, los estudiantes postulan a mención la cual inician en el cuarto semestre académico. A los tres primeros semestres se les denomina Plan Común (TMPC) y las menciones a las cuales ingresan son Bioanálisis Clínico, Hematología y Medicina Transfusional (TMBIO), Oftalmología y Optometría (TMOFT), Morfofisiopatología y Citodiagnóstico (TMMC) e Imagenología y Física Médica (TMIMA). Como se puede apreciar en la Tabla 36, la distribución de mujeres y hombres fue de 63.0% (41) y 36.92% (24) respectivamente, con una media de edad por sexo de 21.14 años (19.10-24.53) para mujeres y 21.36 años (18.84-28.12) para hombres en el caso del muestreo basal y de 21.95 años (19.89-25.30) para mujeres y 22.13 años (19.66-28.85) para hombres en el caso del muestreo final (Tabla 37).

Tabla 36: **Distribución de participantes por mención de la carrera de Tecnología Médica y por sexo.**

Variable	Hombre		Mujeres		Total	
	n	%	n	%	n	%
Evaluación Basal						
Total Participantes	24	36.92	41	63.08	65	100.00
TMPC	7	10.77	8	12.31	15	23.08
TMBIO	13	20.00	21	32.31	34	52.31
TMOFT	0	0.00	1	1.54	1	1.54
TMMC	2	3.08	5	7.69	7	10.77
TMIMA	2	3.08	6	9.23	8	12.31
Evaluación Final						
Total Participantes	24	36.92	41	63.08	65	100.00
TMPC	3	4.62	6	9.23	9	13.85
TMBIO	14	21.54	21	32.31	35	53.85
TMOFT	2	3.08	1	1.54	3	4.62
TMMC	3	4.62	6	9.23	9	13.85
TMIMA	2	3.08	7	10.77	9	13.85

TMPC: Tecnología Médica Plan Común; TMBIO: Tecnología Médica mención Bioanálisis Clínico, Hematología y Medicina Transfusional; TMOFT: Tecnología Médica mención Oftalmología y Optometría; TMMC: Tecnología Médica mención Morfofisiopatología y Citodiagnóstico; TMIMA: Tecnología Médica mención Imagenología y Física Médica.

Tabla 37: **Distribución de participantes por edad, mención de la carrera de Tecnología Médica y por sexo.**

Variable	Hombre		Mujeres		Total	
	Media	Rango	Media	Rango	Media	Rango
Evaluación Basal						
Total Participantes	21.36	18.84 -28.12	21.14	19.10 - 24.53	21.22	18.84 - 28.12
TMPC	20.41	18.84 - 27.44	20.13	19.10 - 22.67	20.26	18.85 - 27.44
TMBIO	21.97	20.33 - 28.12	21.27	19.81 - 24.53	21.53	19.81 - 28.12
TMOFT	----	---	21.24	21.24 - 21-24	21.24	21.24 - 21-24
TMMC	21.46	21.25 - 21.68	21.07	20.74 - 21.41	21.18	20.74 - 21.68
TMIMA	20.59	20.07 - 21.11	22.09	19.76 - 24.29	21.72	19.76 - 24.29
Evaluación Final						
Total Participantes	22.13	19.66 - 28.85	21.95	19.89 - 25.30	22.01	19.66 - 28.85
TMPC	22.76	19.66 - 28.25	21.14	19.89 - 23.47	21.68	19.89 - 23.47
TMBIO	22.51	19.78 - 28.85	22.02	20.53 - 25.30	22.21	19.78 - 28.85
TMOFT	20.22	19.69 - 20.76	22.01	22.01 - 22.01	20.82	19.69 - 22.01
TMMC	21.48	19.98 - 22.44	21.56	20.13 - 22.17	21.53	19.98 - 22.44
TMIMA	21.37	20.87 - 21.88	22.74	20.55 - 25.07	22.44	20-55 - 25.07

TMPC: Tecnología Médica Plan Común; TMBIO: Tecnología Médica mención Bioanálisis Clínico, Hematología y Medicina Transfusional; TMOFT: Tecnología Médica mención Oftalmología y Optometría; TMMC: Tecnología Médica mención Morfofisiopatología y Citodiagnóstico; TMIMA: Tecnología Médica mención Imagenología y Física Médica.

La proporción de participantes de acuerdo con la etapa en que se encuentran sus estudios (plan común o mención) fue de, en el caso del muestreo basal, de 23.08% (15) para TMPC, 52.31% (34) para TMBIO, 1.54% (1) para TMOFT, 10.77% (7) para TMMC y de 12.31% (8) para TMIMA. En el muestreo final esta proporción cambió ya que algunos de los estudiantes de plan común ingresaron a alguna de las cuatro menciones. De esta forma, en TMPC había un 13.85% (9) al igual que para TMMC y TMIMA, 53.85% (35) para TMBIO y 4.62% (3) para TMOFT (Tabla 36).

En el caso de la evaluación basal, la proporción de mujeres fue de 12.31% (8) para TMPC, 32.31% (21) para TMBIO, 1.54% (1) para TMOFT, 7.69% (5) para TMMC y 9.23% (6) para TMIMA con una media de edad de 20.13 años (19.10-22.67), 21.27 años (19.81-24.53), 21.24 años (21.24), 21.07 años (20.74-21.41) y 22.09 años (19.76-24.29), respectivamente y en la evaluación final, fue de 9.23% (6) para TMPC, 32.31% (21) para TMBIO, 1.54% (1) para TMOFT, 9.23% (6) para TMMC y 10.77% (7) para TMIMA con una media de edad de 21.14 años (19.89-23.47), 22.02 años (20.53-25.30), 22.01 años (22.01), 21.56 años (20.13-22.17) y 22.74 años (20.55-25.07), respectivamente (Tabla 36 y Tabla 37).

En el caso de los hombres, en la evaluación basal, la proporción fue de 10.77% (7) para TMPC, 20.00% (13) para TMBIO y 3.08% (2) para TMMC y TMIMA con una media de edad de 20.41 años (18.84-28.12), 21.97 años (20.33-28.12), 21.46 años (21.25-21.68) y 20.59 años (20.07-21.11), respectivamente y en la evaluación final, fue de 4.62% (3) para TMPC, 21.54% (14) para TMBIO, 4.62% (3) para TMMC y 3.08% (2) para TMOFT y TMIMA con una media de edad de 22.76 años (19.66-28.25), 22.51 años (19.78-28.85), 21.48 años (19.98-22.44), 20.22 años (19.69-20.76) y 21.37 años (20.87-21.88), respectivamente (Tabla 36 y Tabla 37).

VI.2.3 Estadísticas descriptivas instrumentos

VI.2.3.1 Dimensión de estresores inventario SISCO-II

Para la dimensión de estresores que tiene un máximo posible de 40 puntos, los participantes tuvieron una media 14.43 (\pm 7.77) puntos en la evaluación basal, mientras que, en la evaluación final, la media fue de 26.45 (\pm 5.58) puntos. Al realizar pruebas de contraste no paramétricos se encontraron diferencias estadísticamente significativas en base a la prueba de Wilcoxon ($p < 0.001$). (Tabla 38).

Para la evaluación basal, las mujeres tuvieron una media de 13.61 (\pm 7.42) puntos y los hombres tuvieron una media de 15.83 (\pm 8.31) puntos, no existiendo diferencias estadísticamente significativas ($p = 0.246$) en base a la prueba de Mann-Whitney-Wilcoxon. A su vez en la evaluación final, las mujeres tuvieron una media de 26.37 (\pm 5.33) puntos y los hombres tuvieron una media de 26.58 (\pm 6.10) puntos, no existiendo diferencias estadísticamente significativas ($p = 0.653$) en base a la prueba de Mann-Whitney-Wilcoxon (Tabla 38).

En el caso de los participantes perteneciente al plan común, para la evaluación basal, tuvieron una media de 18.60 (\pm 7.97) puntos y en la evaluación final, presentaron una media de 28.44 (\pm 5.70) puntos (Tabla 39).

Los participantes de TMBIO, en la evaluación basal, tuvieron una media de 13.85 (\pm 7.81) puntos y en la evaluación final, la media fue de 25.91 (\pm 5.14) puntos. En el caso de TMOFT, en la evaluación basal no había hombres participando de este estudio, y sólo una mujer, la cual tuvo 27 puntos en la dimensión de estresores. En la evaluación final, se incorporaron dos hombres y se mantuvo una mujer (que puntuó 31 puntos), por lo que la media de puntaje para dimensión de estresores fue de 23.00 (\pm 8.00) puntos. En la evaluación basal, los participantes pertenecientes a TMMC tuvieron, para la dimensión de estresores, una

media de 11.86 (\pm 6.59) puntos y en la evaluación final, tuvieron una media de 25.89 (\pm 6.57) puntos. Finalmente, para TMIMA en la dimensión de estresores, se obtuvo en la evaluación basal una media de 9.75 (\pm 2.66) puntos y en la evaluación final una media de 28.22 (\pm 5.61) puntos (Tabla 39).

Tabla 38: **Resumen distribución de participantes por sexo según inventario SISCO-II del estrés académico y sus componentes. Carrera de Tecnología Médica. Evaluación basal y final.**

	Estresores			Reacciones físicas y psicológicas			Reacciones del comportamiento social			Reacción total			Estrategias de afrontamiento			Inventario SISCO-II		
	M	DE	Rango	M	DE	Rango	M	DE	Rango	M	DE	Rango	M	DE	Rango	M	DE	Rango
Eva. Basal																		
Todos	14.43	7.77	8 - 34	23.92	6.63	12 - 42	12.58	3.57	6 - 21	36.49	9.33	18 - 63	16.97	5.45	6 - 29	67.89	16.29	34 - 108
Hombres	15.83	8.31	8 - 33	22.12	5.33	12 - 32	13.00	3.38	7 - 18	35.12	7.74	19 - 45	16.58	5.18	6 - 25	67.54	14.81	45 - 94
Mujeres	13.61	7.42	8 - 34	24.95	7.13	12 - 42	12.34	3.70	6 - 21	37.29	10.16	18 - 63	17.20	5.66	6 - 29	68.10	17.28	34 - 108
MWW*	0.246			0.151			0.474			0.572			0.749			0.995		
Eva. Final																		
Todos	26.45	5.58	14 - 38	32.68	8.42	13 - 52	17.09	4.57	6 - 26	49.77	12.06	21 - 74	19.27	3.94	11 - 27	94.89	17.62	50 - 127
Hombres	26.58	6.10	14 - 37	29.33	9.75	13 - 52	16.42	4.61	6 - 23	45.75	13.51	21 - 74	18.17	3.85	11 - 24	89.75	19.97	50 - 121
Mujeres	26.37	5.33	18 - 38	34.63	6.94	20 - 49	17.49	4.57	8 - 26	52.12	10.61	31 - 74	19.90	3.89	11 - 27	97.90	15.56	50 - 127
MWW*	0.653			p=0.020			0.567			0.078			0.118			0.129		
W**	< 0.001			< 0.001			< 0.001			< 0.001			= 0.001			< 0.001		

(*) Valor p de prueba de Mann-Whitney-Wilcoxon para diferencias entre hombres y mujeres; (**) Valor p de prueba de Wilcoxon para diferencia entre medición basal y final; M: Media aritmética; DE: Desviación estándar. Puntaje máximo posible Estresores = 40 puntos; Puntaje máximo posible Reacciones físicas y psicológicas = 55 puntos; Puntaje máximo posible Reacciones del comportamiento social = 30 puntos; Puntaje máximo posible Reacción total = 85 puntos; Puntaje máximo posible Estrategias de afrontamiento = 30 puntos; Puntaje máximo posible Inventario SISCO-II = 155 puntos.

En base a la prueba de Kruskal-Wallis, se identificó la existencia de diferencias estadísticamente significativas para la dimensión de estresores del inventario SISCO-II, en su evaluación basal, entre los participantes de las diferentes menciones ($X^2(3) = 10.058$; $p = 0.018$), no así en la evaluación final ($X^2(4) = 3.503$; $p = 0.477$) (Tabla 39). Al realizar pruebas de contraste no paramétricos se encontró diferencias estadísticamente significativas en base a la Prueba de múltiples comparaciones no paramétricas para el contraste de efectos relativos de Tukey ($p = 0.015$) entre plan común y la mención de Imagenología y Física Médica (Tabla 40). No obstante, en base a análisis no paramétrico tipo Anova para diferencia de los grupos en el tiempo, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas, para la dimensión de estresores, entre la evaluación basal y la evaluación final, para cada una de las menciones ($p = 0.862$) (Tabla 39)

Tabla 39: Resumen distribución de participantes según dimensión estresores de inventario SISCO-II del estrés académico y sus componentes. Especialidades carrera Tecnología Médica. Evaluación basal y final.

	Estresores			Reacciones físicas y psicológicas			Reacciones del comportamiento social			Reacción total			Estrategias de afrontamiento			Inventario SISCO-II		
	M	DE	Rango	M	DE	Rango	M	DE	Rango	M	DE	Rango	M	DE	Rango	M	DE	Rango
Eva. Basal																		
TMPC	18.60	7.97	8 - 33	24.80	6.10	15 - 39	13.47	2.97	8 - 18	38.27	7.59	26 - 54	17.87	4.56	8 - 25	74.73	15.29	42 - 108
TMBIO	13.85	7.81	8 - 34	22.56	6.40	12 - 36	12.18	3.71	6 - 19	34.74	9.27	18 - 52	15.35	5.73	6 - 29	63.94	16.54	34 - 99
TMOFT	27.00	NA	27 - 27	24.00	NA	24 - 24	14.00	NA	14 - 14	38.00	NA	38 - 38	26.00	NA	26 - 26	91.00	NA	91 - 91
TMMC	11.86	6.59	8 - 22	29.86	8.01	15 - 42	14.29	4.86	8 - 21	44.14	12.28	23 - 63	20.14	5.01	12 - 26	76.14	13.96	51 - 92
TMIMA	9.75	2.66	8 - 15	22.75	5.63	14 - 32	11.00	2.27	8 - 14	33.75	7.61	22 - 45	18.25	4.03	13 - 24	61.75	11.83	43 - 80
KW*	$\chi^2(3) = 10.058; p = 0.018$			$\chi^2(3) = 6.458; p = 0.091$			$\chi^2(3) = 3.878; p = 0.275$			$\chi^2(3) = 5.492; p = 0.139$			$\chi^2(3) = 7.238; p = 0.065$			$\chi^2(3) = 8.052; p = 0.045$		
Eva. Final																		
TMPC	28.44	5.70	18 - 33	34.44	5.55	23 - 41	18.00	3.54	13 - 25	52.44	7.99	37 - 64	19.00	2.69	15 - 23	99.89	12.85	71 - 112
TMBIO	25.91	5.14	18 - 36	31.80	8.43	14 - 49	16.97	4.84	8 - 26	48.77	12.35	23 - 74	18.85	3.92	12 - 25	92.46	17.29	50 - 127
TMOFT	23.00	8.00	15 - 31	24.00	10.39	18 - 36	13.33	6.43	6 - 18	37.33	14.05	24 - 52	19.33	7.64	11 - 26	79.67	25.89	60 - 109
TMMC	25.89	6.57	14 - 37	35.00	9.46	13 - 46	17.67	4.95	8 - 26	52.67	14.04	21 - 72	20.11	3.82	15 - 27	98.67	21.20	50 - 121
TMIMA	28.22	5.61	19 - 38	34.89	8.43	24 - 52	17.33	3.71	13 - 23	17.33	3.71	13 - 23	20.22	4.41	11 - 24	100.67	15.38	80 - 124
KW*	$\chi^2(4) = 3.503; p = 0.477$			$\chi^2(4) = 5.020; p = 0.285$			$\chi^2(4) = 1.593; p = 0.810$			$\chi^2(4) = 4.512; p = 0.341$			$\chi^2(4) = 1.605; p = 0.808$			$\chi^2(4) = 4.142; p = 0.387$		
Anova**	0.453			0.202			0.295			0.197			0.334			0.139		

(* Prueba de Kruskal-Wallis para diferencia entre grupos; (**) Valor p análisis no paramétrico tipo Anova para diferencia de los grupos en el tiempo; (**) Valor p análisis no paramétrico tipo Anova para diferencia de los grupos en el tiempo; M: Media aritmética; DE: desviación estándar; TMPC: Tecnología Médica Plan Común; TMBIO: Tecnología Médica mención Bioanálisis Clínico, Hematología y Medicina Transfusional; TMOFT: Tecnología Médica mención Oftalmología y Optometría; TMMC: Tecnología Médica mención Morfofisiopatología y Citodiagnóstico; TMIMA: Tecnología Médica mención Imagenología y Física Médica.



Tabla 40: Resumen de Prueba de múltiples comparaciones no paramétricas para el contraste de efectos relativos de Tukey.

Variable	Combinación significativa	Diferencia	Mínimo	Máximo	Valor p*
Estresores SISCO-II Evaluación Basal	TMPC - TMIMA	0.133	0.03	0.434	0.015
Porcentaje Metilación Global de ADN Evaluación Final	TMPC - TMBIO	0.111	0.025	0.376	0.003

(* Prueba de múltiples comparaciones no paramétricas para el contraste de efectos relativos de Tukey. TMPC: Tecnología Médica Plan Común; TMBIO: Tecnología Médica mención Bioanálisis Clínico, Hematología y Medicina Transfusional; TMIMA: Tecnología Médica mención Imagenología y Física Médica.

VI.2.3.2 Reacciones físicas y psicológicas inventario SISCO-II

Las reacciones físicas y psicológicas del inventario SISCO-II del estrés académico tienen una puntuación máxima posible de 55 de puntos. En el caso de la evaluación basal, se obtuvo

una media de 23.92 (\pm 6.63) puntos para todos los participantes, mientras que, en el caso de la evaluación final, la media fue de 32.68 (\pm 8.42) puntos. Al realizar pruebas de contraste no paramétricos se encontraron diferencias estadísticamente significativas en base a la prueba de Wilcoxon ($p < 0.001$). (Tabla 38).

En la evaluación basal, se encontró una media de 24.95 (\pm 7.13) puntos para las mujeres y de 22.12 (\pm 5.33) puntos para los hombres, no existiendo diferencias estadísticamente significativas ($p = 0.151$) en base a prueba de Mann-Whitney- Wilcoxon. En el caso de la evaluación final, la media fue de 34.63 (\pm 6.94) puntos y 29.33 (\pm 9.75) puntos las mujeres y los hombres, respectivamente, siendo esta diferencia estadísticamente significativa ($p = 0.020$) en base a prueba de Mann-Whitney- Wilcoxon (Tabla 38).

A fin de descartar que el nivel de significación entregado por la prueba de Mann-Whitney-Wilcoxon para reacciones físicas y psicológicas sea producto de combinaciones por simple azar se usó la corrección de Bonferroni para familia de hipótesis (cociente entre una probabilidad de referencia de 0.05 y el número de cruces). En este caso, al existir 12 combinaciones, la corrección de Bonferroni entrega un valor $p < 0.0042$, por lo que, de existir una diferencia significativa, esta debiera tener un valor p de interacción menor a 0.0042, por lo que reacciones físicas y psicológicas de inventario SISCO-II en su evaluación final respecto de la basal, no presenta diferencias estadísticamente significativas.

Para los individuos pertenecientes a TMPC, la media en la evaluación basal fue de 24.80 (\pm 6.10) puntos y en el caso de la evaluación final fueron de 34.44 (\pm 5.55) puntos, 34.33 (\pm 6.25) puntos. En la evaluación basal, los participantes de TMBIO tuvieron una media de 22.56 (\pm 6.40) puntos y en la evaluación final, la media fue de 31.80 (\pm 8.43) puntos. Para la evaluación basal, en el caso de TMOFT, la única mujer obtuvo 24 puntos en reacciones físicas y psicológicas y en el caso de la evaluación final, los individuos tuvieron una media fue de 24.00 (\pm 10.39) puntos. Para TMMC, la media de puntaje para reacciones físicas y psicológicas del inventario SISCO-II fue, en el caso de la evaluación basal, fue de 29.86 (\pm

8.01) puntos y de 35.00 (\pm 9.46) puntos en la evaluación final. Por último, para TMIMA, la media de puntaje en la evaluación basal fue de 22.75 (\pm 5.63) puntos y en el caso de la evaluación final, fue de 34.89 (\pm 8.43) puntos (Tabla 39).

Usando nuevamente la prueba de Kruskal-Wallis, no se identificó la existencia de diferencias estadísticamente significativas para reacciones físicas y psicológicas del inventario SISCO-II, en su evaluación basal, entre los participantes de las diferentes menciones ($X^2(3) = 6.458$; $p = 0.091$), ni tampoco en la evaluación final ($X^2(4) = 5.020$; $p = 0.285$) (Tabla 39). Además, en base a análisis no paramétrico tipo Anova para diferencia de los grupos en el tiempo, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas, para reacciones físicas y psicológicas, entre la evaluación basal y la evaluación final, para cada una de las menciones ($p = 0.702$) (Tabla 39)



VI.2.3.3 Reacciones del comportamiento social inventario SISCO-II

Las reacciones del comportamiento social del inventario SISCO-II del estrés académico tienen una puntuación máxima posible de 30 puntos. En el caso de la evaluación basal, se obtuvo para todos los participantes una media de 12.58 (\pm 3.57) puntos y en el caso de la evaluación final, la media de puntaje fue de 17.09 (\pm 4.57) puntos. Al realizar pruebas de contraste no paramétricos se encontraron diferencias estadísticamente significativas en base a la prueba de Wilcoxon ($p < 0.001$). (Tabla 38).

En el caso de la evaluación basal, se obtuvo una media de 12.34 (\pm 3.70) puntos para las mujeres y de 13.00 (\pm 3.38) puntos para los hombres, no existiendo diferencias estadísticamente significativas ($p = 0.474$) en base a prueba de Mann-Whitney- Wilcoxon. En el caso de la evaluación final, la media de puntaje para las mujeres fue de 17.49 (\pm 4.57) puntos y de 16.42 (\pm 4.61) puntos para los hombres, no existiendo diferencias

estadísticamente significativas ($p=0.567$) en base a prueba de Mann-Whitney- Wilcoxon (Tabla 38).

En caso de individuos pertenecientes a TMPC, estos obtuvieron en la evaluación basal una media de 13.47 (± 2.97) puntos y en la evaluación final una media de 18.00 (± 3.54) puntos. Los participantes pertenecientes a TMBIO, en la evaluación basal, obtuvieron una media de 12.18 (± 3.71) puntos, mientras que, en la evaluación final, obtuvieron una media de 16.97 (± 4.84) puntos. En la evaluación basal, la única mujer perteneciente a TMOFT obtuvo 14.0 puntos, mientras que en la evaluación final los participantes obtuvieron una media de 13.33 (± 6.43) puntos. En el caso de la evaluación basal, los participantes de TMMC obtuvieron una media de 14.29 (± 4.86) puntos y en la evaluación final obtuvieron una media de 17.67 (± 4.95) puntos. Finalmente, para TMIMA, en la evaluación basal se obtuvo una media de 11.00 (± 2.27) puntos y en la evaluación final una media de 17.33 (± 3.71) puntos (Tabla 39).

Una vez más, en base a la prueba de Kruskal-Wallis, no se identificó la existencia de diferencias estadísticamente significativas para reacciones del comportamiento social del inventario SISCO-II, en su evaluación basal, entre los participantes de las diferentes menciones ($X^2(3)=3.878$; $p=0.275$), ni tampoco en la evaluación final ($X^2(4)=1.593$; $p=0.810$) (Tabla 39). Además, en base a análisis no paramétrico tipo Anova para diferencia de los grupos en el tiempo, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas, para reacciones del comportamiento social, entre la evaluación basal y la evaluación final, para cada una de las menciones ($p=0.556$) (Tabla 39)

VI.2.3.4 Dimensión de reacción total inventario SISCO-II

La dimensión de sintomatología del inventario SISCO original, en el inventario SISCO-II se reestructuró en reacciones físicas y psicológicas junto con reacciones del comportamiento

social, lo que en su conjunto se denominó reacción total la cual tiene una puntuación máxima posible de 85 puntos.

En el caso de la evaluación basal, se obtuvo para todos los participantes una media de 36.49 (\pm 36.49) puntos, mientras que en la evaluación final se obtuvo una media de 49.77 (\pm 12.06) puntos. Al realizar pruebas de contraste no paramétricos se encontraron diferencias estadísticamente significativas en base a la prueba de Wilcoxon ($p < 0.001$). (Tabla 38).

En el caso de la evaluación basal, se obtuvo una media de 37.29 (\pm 10.26) puntos para las mujeres y 35.12 (\pm 7.74) puntos para los hombres, no existiendo diferencias estadísticamente significativas ($p = 0.572$) en base a prueba de Mann-Whitney- Wilcoxon. En la evaluación final se obtuvieron medias de 52.12 (\pm 10.61) puntos y 45.75 (\pm 13.51) puntos para las mujeres y hombres, respectivamente, no existiendo diferencias estadísticamente significativas ($p = 0.078$) en base a prueba de Mann-Whitney- Wilcoxon. (Tabla 39).

Los participantes pertenecientes a TMPC, en la evaluación basal, presentaron una media de 38.27 (\pm 7.59) puntos, mientras que, en la evaluación basal, tuvieron una media de 52.44 (\pm 7.99) puntos. En la evaluación basal, los individuos pertenecientes a TMBIO, presentaron una media de 34.74 (\pm 9.27) puntos y en la evaluación final la media fue de 48.77 (\pm 12.35) puntos. En la evaluación basal, la única mujer perteneciente a TMOFT obtuvo 38.0 puntos, mientras que en la evaluación final los participantes obtuvieron una media de 37.33 (\pm 14.05) puntos. Los participantes de TMMC en la evaluación basal obtuvieron una media de 44.14 (\pm 12.28) puntos y en la evaluación final esta media fue de 52.67 (\pm 14.04) puntos. Finalmente, para TMIMA, en la evaluación basal se obtuvo una media de 33.75 (\pm 7.61) puntos y en el caso de la evaluación final, la media fue de 17.33 (\pm 3.71) puntos (Tabla 39).

En base a la prueba de Kruskal-Wallis, no se identificó la existencia de diferencias estadísticamente significativas para la sección reacción total del inventario SISCO-II, en su evaluación basal, entre los participantes de las diferentes menciones ($X^2(3) = 5.492$;

$p=0.139$), ni tampoco en la evaluación final ($X^2(4) = 4.512$; $p=0.341$) (Tabla 39). Además, en base a análisis no paramétrico tipo Anova para diferencia de los grupos en el tiempo, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas, para la sección de reacción total, entre la evaluación basal y la evaluación final, para cada una de las menciones ($p=0.702$) (Tabla 39)

VI.2.3.5 Dimensión estrategias de afrontamiento inventario SISCO-II

La dimensión de estrategias de afrontamiento del inventario SISCO-II de estrés académico tiene un máximo posible de 30 puntos. En el caso de la evaluación basal se obtuvo para todos los participantes una media de $16.97 (\pm 5.45)$ puntos, mientras que, en el caso de la evaluación final, la media fue de $19.27 (\pm 3.94)$ puntos. Al realizar pruebas de contraste no paramétricos se encontraron diferencias estadísticamente significativas en base a la prueba de Wilcoxon ($p=0.001$). (Tabla 38).



En el caso de la evaluación basal se obtuvo para una media de $17.20 (\pm 5.66)$ puntos para las mujeres y de $16.58 (\pm 5.18)$ puntos para los hombres, no existiendo diferencias estadísticamente significativas ($p=0.749$) en base a prueba de Mann-Whitney- Wilcoxon. En el caso de la evaluación final, la media fue de $19.90 (\pm 3.89)$ puntos y $18.17 (\pm 3.85)$ puntos para las mujeres y los hombres, respectivamente, no existiendo diferencias estadísticamente significativas ($p=0.118$) en base a prueba de Mann-Whitney- Wilcoxon (Tabla 38).

Los participantes pertenecientes a TMPC tuvieron una media de $17.87 (\pm 4.56)$ puntos y en la evaluación final tuvieron una media de $19.00 (\pm 2.69)$ puntos. En la evaluación basal, los participantes pertenecientes a TMBIO tuvieron una media de $15.35 (\pm 5.73)$ puntos y en el caso de la evaluación final esta media fue de $18.85 (\pm 3.92)$ puntos. En la evaluación basal, la única mujer perteneciente a TMOFT obtuvo 26.0 puntos, mientras que en la evaluación

final la media para todos los participantes fue de 19.33 (\pm 7.64) puntos. En el caso de TMMC, en la evaluación basal se obtuvo una media de 20.14 (\pm 5.01) puntos y en la evaluación final se obtuvo una media de 20.11 (\pm 3.82) puntos. Finalmente, para TMIMA, en la evaluación basal se obtuvo una media de 18.25 (\pm 4.03) puntos y en la evaluación final la media fue de 20.22 (\pm 4.41) puntos (Tabla 39).

Nuevamente, en base a la prueba de Kruskal-Wallis, no se identificó la existencia de diferencias estadísticamente significativas para estrategias de afrontamiento del inventario SISCO-II, en su evaluación basal, entre los participantes de las diferentes menciones ($X^2(3) = 7.238$; $p=0.065$), ni tampoco en la evaluación final ($X^2(4) = 1.605$; $p=0.808$) (Tabla 39). Además, en base a análisis no paramétrico tipo Anova para diferencia de los grupos en el tiempo, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas, para la sección de estrategias de afrontamiento, entre la evaluación basal y la evaluación final, para cada una de las menciones ($p=0.486$) (Tabla 39)



VI.2.3.6 Inventario SISCO-II del estrés académico completo

El inventario SISCO-II del estrés académico tienen una puntuación máxima posible de 155 de puntos. En el caso de la evaluación basal, se obtuvo una media de 67.89 (\pm 16.29) puntos para todos los participantes, mientras que, en la evaluación final, la media fue de 94.89 (\pm 17.62) puntos. Al realizar pruebas de contraste no paramétricos se encontraron diferencias estadísticamente significativas en base a la prueba de Wilcoxon ($p<0.001$). (Tabla 38).

En el caso de la evaluación basal, se obtuvo una media de 68.10 (\pm 17.28) puntos para las mujeres y de 67.54 (\pm 14.81) puntos para los hombres, no existiendo diferencias estadísticamente significativas ($p=0.995$) en base a prueba de Mann-Whitney- Wilcoxon. En el caso de la evaluación final, la media fue de 89.75 (\pm 19.97) puntos y 97.90 (\pm 15.56) puntos para todos los participantes, mujeres y hombres, respectivamente, no existiendo

diferencias estadísticamente significativas ($p=0.129$) en base a prueba de Mann-Whitney-Wilcoxon (Tabla 38).

Para los individuos pertenecientes a TMPC, la media de puntaje en la evaluación basal fue de 74.73 (± 15.29) puntos y en el caso de la evaluación final fue de 99.89 (± 12.85) puntos. En la evaluación basal, los participantes de TMBIO tuvieron una media de 63.94 (± 16.54) puntos y en la evaluación final, la media fue de 92.46 (± 17.29) puntos. Para la evaluación basal, en el caso de TMOFT, la única mujer obtuvo 91 puntos y en el caso de la evaluación final, para todos los individuos la media fue de 79.67 (± 25.89) puntos. Para TMMC, la media de puntaje fue, en el caso de la evaluación basal, de 76.14 (± 13.96) puntos y de 98.67 (± 21.20) puntos en la evaluación final. Por último, para TMIMA, la media de puntaje en la evaluación basal fue de 61.75 (± 11.83) puntos y en el caso de la evaluación final, la media fue de 100.67 (± 15.38) puntos (Tabla 39).

Al igual que en los casos anteriores, en base a la prueba de Kruskal-Wallis, se identificó la existencia de diferencias estadísticamente significativas para el inventario SISCO-II, en su evaluación basal, entre los participantes de las diferentes menciones ($X^2(3) = 8.052$; $p=0.045$), no así en la evaluación final ($X^2(4) = 4.142$; $p=0.387$) (Tabla 39). Al realizar pruebas de contraste no paramétricos no se encontró diferencias estadísticamente significativas en base a la Prueba de múltiples comparaciones no paramétricas para el contraste de efectos relativos de Tukey entre ninguna de las menciones (Tabla 41). Además, en base a análisis no paramétrico tipo Anova para diferencia de los grupos en el tiempo, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas, para el inventario SISCO-II, entre la evaluación basal y la evaluación final, para cada una de las menciones ($p=0.862$) (Tabla 39)

Tabla 41: **Resumen de Prueba de múltiples comparaciones no paramétricas para el contraste de efectos relativos de Tukey para variables significativas según prueba de Kruskal-Wallis.**

Variable	Combinación ensayada	Diferencia	Mínimo	Maximo	valor p*
Inventario SISCO-II Evaluación Basal	TMPC - TMBIO	0.313	0.147	0.546	0.162
	TMPC - TMMC	0.552	0.215	0.848	0.996
	TMPC - TMIMA	0.233	0.063	0.579	0.183
	TMBIO - TMMC	0.718	0.419	0.900	0.232
	TMBIO - TMIMA	0.467	0.234	0.715	0.998
	TMMC - TMIMA	0.188	0.024	0.683	0.345
Niveles plasmáticos BDNF Evaluación Basal	TMPC - TMBIO	0.349	0.160	0.602	0.416
	TMPC - TMMC	0.229	0.044	0.656	0.339
	TMPC - TMIMA	0.583	0.276	0.837	0.933
	TMBIO - TMMC	0.307	0.072	0.717	0.644
	TMBIO - TMIMA	0.761	0.466	0.921	0.098
	TMMC - TMIMA	0.786	0.288	0.971	0.437

(*) Prueba de múltiples comparaciones no paramétricas para el contraste de efectos relativos de Tukey. TMPC: Tecnología Médica Plan Común; TMBIO: Tecnología Médica mención Bioanálisis Clínico, Hematología y Medicina Transfusional; TMMC: Tecnología Médica mención Morfopsiopatología y Citodiagnóstico; TMIMA: Tecnología Médica mención Imagenología y Física Médica.

VI.2.3.7 Inventario de depresión de Beck-II

El inventario de depresión de Beck-II tienen una puntuación máxima posible de 63 de puntos. En el caso de la evaluación basal, se obtuvo una media de 9.69 (\pm 7.85) puntos para todos los participantes y en la evaluación final, la media fue de 17.45 (\pm 11.07) puntos. Al realizar pruebas de contraste no paramétricos se encontraron diferencias estadísticamente significativas en base a la prueba de Wilcoxon ($p < 0.001$). (Tabla 42).

En el caso de la evaluación basal, se obtuvo una media de 10.56 (\pm 8.79) puntos para las mujeres y de 8.21 (\pm 5.76) puntos para los hombres, no existiendo diferencias estadísticamente significativas ($p = 0.483$) en base a prueba de Mann-Whitney- Wilcoxon. En el caso de la evaluación final, la media fue de 19.02 (\pm 11.97) puntos y 14.75 (\pm 8.93) puntos para las mujeres y hombres, respectivamente, no existiendo diferencias estadísticamente significativas ($p = 0.191$) en base a prueba de Mann-Whitney- Wilcoxon (Tabla 42).

Tabla 42: **Resumen distribución de participantes por sexo según inventario Beck-II. Carrera de Tecnología Médica. Evaluación basal y final.**

	Beck-II Evaluación Basal			Beck-II Evaluación Final		
	M	DE	Rango	M	DE	Rango
Todos	9.69	7.85	0 - 37	17.45	11.07	0 - 50
Hombres	8.21	5.76	0 - 19	14.75	8.93	0 - 31
Mujeres	10.56	8.79	0 - 37	19.02	11.97	0 - 50
MWW*	0.483			0.191		

W** **p <0.001**
 (*) Valor p de prueba de Mann-Whitney-Wilcoxon para diferencias entre hombres y mujeres; (**) Valor p de prueba de Wilcoxon para diferencia entre medición basal y final; M: Media aritmética; DE: Desviación estándar.

Para los individuos pertenecientes a TMPC, la media de puntaje en la evaluación basal fue de 10.07 (± 6.76) puntos y en el caso de la evaluación final fue de 20.67 (± 13.31) puntos. En la evaluación basal, los participantes de TMBIO tuvieron una media de 10.09 (± 8.78) puntos y en la evaluación final, la media fue de 15.91 (± 11.64) puntos. Para la evaluación basal, en el caso de TMOFT, la única mujer obtuvo 7 puntos y en el caso de la evaluación final, para todos los individuos la media fue de 13.00 (± 5.57) puntos. Para TMMC, la media de puntaje fue, en el caso de la evaluación basal, de 9.43 (± 9.71) puntos y de 19.78 (± 9.55) puntos en la evaluación final. Por último, para TMIMA, la media de puntaje en la evaluación basal fue de 7.88 (± 4.64) puntos y en el caso de la evaluación final, la media fue de 19.33 (± 9.41) puntos (Tabla 43).

La aplicación de la prueba de Kruskal-Wallis, no se identificó la existencia de diferencias estadísticamente significativas para el inventario BECK-II, entre los participantes de las diferentes menciones para la evaluación basal ($X^2(3) = 0.579$; $p = 0.901$) y tampoco en la evaluación final ($X^2(4) = 43.423$; $p = 0.490$) (Tabla 43). Además, en base a análisis no paramétrico tipo Anova para diferencia de los grupos en el tiempo, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas, para BDI-II, entre la evaluación basal y la evaluación final, para cada una de las menciones ($p = 0.665$) (Tabla 43)

Tabla 43: **Resumen distribución de participantes según inventario BECK-II. Especialidades carrera Tecnología Médica. Evaluación basal y final.**

	Beck-II Evaluación basal			Beck-II Evaluación final		
	M	DE	Rango	M	DE	Rango
TMPC	10.07	6.76	2 - 27	20.67	13.31	7 - 50
TMBIO	10.09	8.78	2 - 37	15.91	11.64	0 - 45
TMOFT	7	NA	---	13.00	5.57	7 - 18
TMMC	9.43	9.71	2 - 29	19.78	9.55	7 - 39
TMIMA	7.88	4.64	2 - 15	19.33	9.41	7 - 37
KW*	X ² (3) =0.579; p=0.901			X ² (4) =3.423; p=0.490		
Anova**	0.625					

(*) Prueba de Kruskal-Wallis para diferencia entre grupos; (**) Valor p análisis no paramétrico tipo Anova para diferencia de los grupos en el tiempo; M: Media aritmética; DE: desviación estándar; TMPC: Tecnología Médica Plan Común; TMBIO: Tecnología Médica mención Bioanálisis Clínico, Hematología y Medicina Transfusional; TMOFT: Tecnología Médica mención Oftalmología y Optometría; TMMC: Tecnología Médica mención Morfofisiopatología y Citodiagnóstico; TMIMA: Tecnología Médica mención Imagenología y Física Médica; NA: No analizado (dato único).

VI.2.3.8 Prueba de Identificación de Trastornos por Consumo de Alcohol (AUDIT)

La prueba AUDIT tiene un puntaje máximo posible de 40 puntos y fue aplicado solamente en la evaluación final donde se obtuvo una media de 2.88 (\pm 2.86) puntos para todos los participantes, con una media de 2.73 (\pm 2.21) puntos para las mujeres y de 3.12 (\pm 3.76) para los hombres, no existiendo diferencias estadísticamente significativas ($p=0.630$) en base a prueba de Mann-Whitney- Wilcoxon (Tabla 44).

Tabla 44: **Resumen distribución de participantes por sexo según FSRQ, ETOH y Drogas. Carrera de Tecnología Médica. Evaluación basal y final.**

	FSRQ			ETOH			Drogas		
	M	DE	Rango	M	DE	Rango	M	DE	Rango
Evaluación Final									
Todos	8.72	5.09	0 - 19	2.88	2.86	0 - 15	0.66	0.69	0 - 2
Hombres	7.42	5.09	0 - 17	3.12	3.76	0 - 15	0.58	0.58	0 - 2
Mujeres	9.49	5.00	1 - 19	2.73	2.21	0 - 9	0.71	0.75	0 - 2
MWW*	0.111			0.630			0.638		

(*) Valor p de prueba de Mann-Whitney-Wilcoxon para diferencias entre hombres y mujeres; M: Media aritmética; DE: Desviación estándar.

En cuanto a cada una de las menciones, se obtuvieron medias de 2.33 (\pm 2.29) puntos, 2.89 (\pm 2.72) puntos, 10.00 (\pm 7.07) puntos, 2.89 (\pm 2.57) puntos y 1.89 (\pm 1.27) puntos para TMPC, TMBIO, TMOFT, TMMC y TMIMA, respectivamente. En base a la prueba de Kruskal-Wallis, no se identificó la existencia de diferencias estadísticamente significativas para el AUDIT, entre los participantes de las diferentes menciones ($X^2(4) = 3.542$; $p = 0.472$) (Tabla 45).

Tabla 45: **Resumen distribución de participantes según FSRQ, ETOH y Drogas. Especialidades carrera Tecnología Médica. Evaluación basal y final.**

	FSRQ			ETOH			Drogas		
	M	DE	Rango	M	DE	Rango	M	DE	Rango
Evaluación Final									
TMPC	9.00	4.87	2 - 16	2.33	2.29	0 - 7	0.56	0.73	0 - 2
TMBIO	7.97	5.41	0 - 17	2.89	2.72	0 - 10	0.69	0.68	0 - 2
TMOFT	5.67	3.51	2 - 9	7.33	6.81	2 - 15	0.67	0.58	0 - 1
TMMC	10.22	3.77	2 - 15	2.89	2.57	0 - 8	0.67	0.87	0 - 2
TMIMA	10.89	5.33	3 - 19	1.89	1.27	0 - 4	0.67	0.71	0 - 2

KW* $X^2(4) = 3.878$; $p = 0.423$ $X^2(4) = 3.542$; $p = 0.472$ $X^2(4) = 0.379$; $p = 0.984$

(*) Prueba de Kruskal-Wallis para diferencia entre grupos; M: Media aritmética; DE: desviación estándar; TMPC: Tecnología Médica Plan Común; TMBIO: Tecnología Médica mención Bioanálisis Clínico, Hematología y Medicina Transfusional; TMOFT: Tecnología Médica mención Oftalmología y Optometría; TMMC: Tecnología Médica mención Morfofisiopatología y Citodiagnóstico; TMIMA: Tecnología Médica mención Imagenología y Física Médica.

VI.2.3.9 Uso de Drogas (Inventario Multifactorial de Riesgo)

Para obtener información acerca del consumo de drogas, se aplicó solamente en la evaluación final, parte del Inventario Multifactorial de Riesgo dónde se obtuvo una media de 0.66 (\pm 0.69) puntos para todos los participantes, con una media de 0.71 (\pm 0.75) puntos para las mujeres y de 0.58 (\pm 0.58) para los hombres, no existiendo diferencias estadísticamente significativas ($p = 0.638$) en base a prueba de Mann-Whitney- Wilcoxon (Tabla 44).

En cuanto a cada una de las menciones, se obtuvieron medias de 0.56 (\pm 0.73) puntos, 0.69 (\pm 0.68) puntos, 0.67 (\pm 0.58) puntos, 0.67 (\pm 0.87) puntos y 0.67 (\pm 0.71) puntos para TMPC, TMBIO, TMOFT, TMMC y TMIMA, respectivamente. En base a la prueba de Kruskal-Wallis,

no se identificó la existencia de diferencias estadísticamente significativas para el AUDIT, entre los participantes de las diferentes menciones ($X^2(4) = 0.379$; $p=0.984$) (Tabla 45).

VI.2.3.10 Inventario SRQ

El inventario SRQ que tiene un puntaje máximo posible de 20 puntos fue aplicado solamente en la evaluación final dónde se obtuvo una media de 8.72 (± 5.09) puntos para todos los participantes, con una media de 9.49 (± 5.00) puntos para las mujeres y de 7.42 (± 5.09) para los hombres, no existiendo diferencias estadísticamente significativas ($p=0.111$) en base a prueba de Mann-Whitney- Wilcoxon (Tabla 44)..

En cuanto a cada una de las menciones, se obtuvieron medias de 9.00 (± 4.87) puntos, 7.97 (± 5.41) puntos, 5.67 (± 3.51) puntos, 10.22 (± 3.77) puntos y 10.89 (± 5.33) puntos para TMPC, TMBIO, TMOFT, TMMC y TMIMA, respectivamente. En base a la prueba de Kruskal-Wallis, no se identificó la existencia de diferencias estadísticamente significativas para el AUDIT, entre los participantes de las diferentes menciones ($X^2(4) = 3.423$; $p=0.490$) (Tabla 45).

VI.2.4 Estadísticas descriptivas evaluaciones de laboratorio

VI.2.4.1 Niveles plasmáticos de BDNF

En la evaluación basal los niveles plasmáticos de BDNF tuvieron una media de 1800.43 (± 1957.91) pg/ml para todos los participantes y en el caso de la evaluación final, la media fue de 1676.94 (± 1805.09) pg/ml. Al realizar pruebas de contraste no paramétricos no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en base a la prueba de Wilcoxon ($p=0.258$). (Tabla 46).

En la evaluación basal los niveles plasmáticos de BDNF tuvieron una media de 1789.78 (\pm 1684.78) pg/ml para las mujeres y de 1819.21 (\pm 2393.71) pg/ml para los hombres no existiendo diferencias estadísticamente significativas ($p=0.471$) en base a prueba de Mann-Whitney- Wilcoxon. En el caso de la evaluación final, la media fue de 1852.06 (\pm 1889.22) pg/ml y 1377.77 (\pm 1646.65) pg/ml para las mujeres y hombres, respectivamente, no existiendo diferencias estadísticamente significativas ($p=0.221$) en base a prueba de Mann-Whitney- Wilcoxon. (Tabla 46).

Tabla 46: **Expresión de BDNF plasmático (pg/ml) y porcentaje de metilación global de ADN, por sexo. Evaluación basal y final.**

	Niveles plasmáticos de BDNF (pg/ml)					Porcentaje de metilación global de ADN				
	M	DE	Rango	Simetría	Curtosis	M	DE	Rango	Simetría	Curtosis
Eva. Basal										
Todos	1800.43	1957.91	55.17 - 9871.00	1.83	3.37	2.40	1.40	0.23 - 6.10	0.68	-0.10
Hombres	1819.21	2393.71	55.17 - 9871.00	2.00	3.41	2.24	1.36	0.35 - 5.46	0.88	0.04
Mujeres	1789.78	1684.78	112.00 - 6040.00	1.17	0.03	2.50	1.44	0.23 - 6.10	0.54	-0.25
MWW*	0.471					0.369				
Eva. Final										
Todos	1676.94	1805.09	60.40 - 7239.00	1.63	1.88	2.57	1.91	0.35 - 12.69	2.55	10.18
Hombres	1377.77	1646.65	113.90 - 7239.00	2.09	4.40	2.68	1.23	0.38 - 5.16	0.07	-0.67
Mujeres	1852.06	1889.22	60.40 - 6935.00	1.37	0.84	2.50	2.22	0.35 - 12.69	2.61	8.48
MWW*	0,221					0.086				
W*	p =0.258					p =0.759				

(*) Valor p de prueba de Mann-Whitney-Wilcoxon para diferencias entre hombres y mujeres; (**) Valor p de prueba de Wilcoxon para diferencia entre medición basal y final; M: Media aritmética; DE: Desviación estándar.

Para los individuos pertenecientes a TMPC, la media en la evaluación basal fue de 2420.87 (\pm 2224.70) pg/ml y en el caso de la evaluación final fueron de 2391.86 (\pm 2022.39) pg/ml. En la evaluación basal, los participantes de TMBIO tuvieron una media de 1456.28 (\pm 1877.56) pg/ml y en la evaluación final, una media de 1530.27 (\pm 1803.82) pg/ml. Para la evaluación basal, en el caso de TMOFT, la única mujer tenía 2205.00 pg/ml y en el caso de la evaluación final, los individuos tuvieron una media de 391.67 (\pm 282.98) pg/ml. Para TMMC, la media de expresión fue, en el caso de la evaluación basal, de 1126.01 (\pm 1979.52) pg/ml y de 2235.86 (\pm 2300.86) pg/ml para la evaluación final. Por último, para TMIMA, la

media de BDNF plasmático en la evaluación basal fue de 2639.31 (\pm 1577.79) pg/ml y en el caso de la evaluación final, la media fue de 1401.91 (\pm 1053.14) pg/ml. (Tabla 47).

Al igual que en los casos anteriores, en base a la prueba de Kruskal-Wallis, se identificó la existencia de diferencias estadísticamente significativas para los niveles plasmáticos de BDNF, en su evaluación basal, entre los participantes de las diferentes menciones ($X^2(3) = 9.405$; $p=0.024$), no así en la evaluación final ($X^2(4) = 6.192$; $p=0.185$) (Tabla 47). Al realizar pruebas de contraste no paramétricos no se encontró diferencias estadísticamente significativas en base a la Prueba de múltiples comparaciones no paramétricas para el contraste de efectos relativos de Tukey entre ninguna de las menciones (Tabla 41). Además, en base a análisis no paramétrico tipo Anova para diferencia de los grupos en el tiempo, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas, para los niveles plasmáticos de BDNF, entre la evaluación basal y la evaluación final, para cada una de las menciones ($p=0.785$) (Tabla 47)



VI.2.4.2. Porcentaje de metilación global de ADN

En el caso de la evaluación basal, se obtuvo para todos los participantes una media de 2.40 (\pm 1.40) %, mientras que en la evaluación final se obtuvo una media de 2.57 (\pm 1.91) %. Al realizar pruebas de contraste no paramétricos no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en base a la prueba de Wilcoxon ($p=0.759$). (Tabla 46).

En el caso de la evaluación basal, se obtuvo una media de con 2.50 (\pm 1.44) % para las mujeres y 2.24 (\pm 1.36) % para los hombres no existiendo diferencias estadísticamente significativas ($p=0.369$) en base a prueba de Mann-Whitney- Wilcoxon. En la evaluación final se obtuvieron medias de 2.50 (\pm 2.22) % y 2.68 (\pm 1.23) % para todos los participantes, mujeres y hombres, respectivamente, no existiendo diferencias estadísticamente significativas ($p=0.086$) en base a prueba de Mann-Whitney- Wilcoxon (Tabla 46).

Tabla 47: **Resumen distribución de participantes según niveles plasmáticos de BDNF y porcentaje de metilación global de ADN. Especialidades carrera Tecnología Médica. Evaluación basal y final.**

	Niveles plasmáticos de BDNF (ug/ml)					Porcentaje de metilación global de ADN				
	M	DE	Rango	Simetría	Curtosis	M	DE	Rango	Simetría	Curtosis
Eva. Basal										
TMPC	2420.87	2224.70	145.30 - 6840.00	0.78	-1.04	2.19	0.99	0.88 - 4.80	0.69	0.26
TMBIO	1456.28	1877.56	98.61 - 9871.00	2.97	9.66	2.33	1.35	0.23 - 5.46	0.55	-0.21
TMOFT	2205.00	NA	2205.00 - 2205.00	NA	NA	0.34	NA	0.34 - 0.34	NA	NA
TMMC	1126.01	1979.52	55.17 - 5533.00	1.50	0.55	3.29	1.69	0.94 - 6.10	0.26	-1.30
TMIMA	2639.31	1577.79	656.5 - 4886.00	0.07	-1.77	2.62	1.84	0.50 - 5.26	0.38	-1.62
KW*	X ² (3) =9.405; p=0.024					X ² (3) =2.459; p=0.483				
Eva. Final										
TMPC	2391.86	2022.39	564.70 - 6497.00	0.84	-0.76	5.10	3.28	1.97 - 12.69	1.16	0.38
TMBIO	1530.27	1803.82	60.40 - 7239.00	1.91	2.92	1.89	1.11	0.35 - 4.73	0.69	-0.11
TMOFT	391.67	282.98	182.70 - 713.70	0.34	-2.33	2.69	1.15	1.6 - 3.89	0.09	-2.33
TMMC	2235.86	2300.86	195.70 - 6746.00	0.73	-1.06	2.64	0.89	1.20 - 4.16	0.01	-1.10
TMIMA	1401.91	1053.14	202.6 - 3199.00	0.44	-1.46	2.56	1.64	1.19 - 6.25	1.10	0.00
KW*	X ² (4) =6.192; p=0.185					X ² (4) =15.716; p=0.003				
Anova**	0.660					0.074				

(*) Prueba de Kruskal-Wallis para diferencia entre grupos; (**) Valor p análisis no paramétrico tipo Anova para diferencia de los grupos en el tiempo; M: Media aritmética; DE: desviación estándar; TMPC: Tecnología Médica Plan Común; TMBIO: Tecnología Médica mención Bioanálisis Clínico, Hematología y Medicina Transfusional; TMOFT: Tecnología Médica mención Oftalmología y Optometría; TMMC: Tecnología Médica mención Morfopsiopatología y Citodiagnóstico; TMIMA: Tecnología Médica mención Imagenología y Física Médica.

Los participantes pertenecientes a TMPC, en la evaluación basal, presentaron una media de 2.19 (\pm 0.99) %, mientras que, en la evaluación final, la media fue de 5.10 (\pm 3.28) %. En la evaluación basal, los individuos pertenecientes a TMBIO, presentaron una media de 2.33 (\pm 1.35) % y para la evaluación final la media fue de 1.89 (\pm 1.11) %. En la evaluación basal, la única mujer perteneciente a TMOFT tenía 0.34 % de metilación global de ADN, mientras que en la evaluación final los participantes tuvieron una media de 2.69 (\pm 1.15) %. Los participantes de TMMC en la evaluación basal obtuvieron una media de 3.29 (\pm 1.69) % y en la evaluación final la media fue de 2.64 (\pm 0.89) %. Finalmente, para TMIMA, en la evaluación basal se obtuvo una media de 2.62 (\pm 1.84) % y en el caso de la evaluación final, la media fue de 2.56 (\pm 1.64) % (Tabla 47).

Nuevamente, en base a la prueba de Kruskal-Wallis, se identificó la existencia de diferencias estadísticamente significativas para el porcentaje de metilación global de ADN, en su

evaluación final, entre los participantes de las diferentes menciones ($X^2(4) = 15.716$; $p=0.003$), no así en la evaluación basal ($X^2(3) = 2.459$; $p=0.483$) (Tabla 47). Al realizar pruebas de contraste no paramétricos se encontraron diferencias estadísticamente significativas en base a la Prueba de múltiples comparaciones no paramétricas para el contraste de efectos relativos de Tukey entre TMPC y TMBIO (Tabla 40). No obstante, en base a análisis no paramétrico tipo Anova para diferencia de los grupos en el tiempo, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas, para los niveles plasmáticos de BDNF, entre la evaluación basal y la evaluación final, para cada una de las menciones ($p=0.862$) (Tabla 47)

VI.2.4.3 Polimorfismo Val66Met

Al analizar el polimorfismo Rs6265, también llamado Val66Met, todos los individuos fueron heterocigotos (100%), es decir presentaron el genotipo Val/Met (datos no mostrados).

VI.2.5 Variables para considerar en análisis bivariado y multivariado

En la Tabla 48 se muestra las variables consideradas tanto para el análisis bivariado como para el multivariado, detallando su abreviatura, así como también el detalle de a que corresponden.

Tabla 48: **Detalle de variables utilizadas los análisis bivariado y multivariado.**

Variable	Detalle
BB.PT	Puntaje total inventario Beck-II evaluación basal
FB.PT	Puntaje total inventario Beck-II evaluación final
BS.EstSIS.2	Puntaje total Estresores SISCO-II (Factor 2) evaluación basal
BS.RfsSIS.2	Puntaje total Reacciones físicas y psicológicas SISCO-II (Factor 1) evaluación basal
BS.RcsSIS.2	Puntaje total reacciones del comportamiento social SISCO-II (Factor 3) evaluación basal
BS.AfsSIS.2	Puntaje total estrategias de afrontamiento SISCO-II (Factor 4) evaluación basal
FS.EstSIS.2	Puntaje total Estresores SISCO-II (Factor 2) evaluación final
FS.RfsSIS.2	Puntaje total Reacciones físicas y psicológicas SISCO-II (Factor 1) evaluación final
FS.RcsSIS.2	Puntaje total reacciones del comportamiento social SISCO-II (Factor 3) evaluación final
FS.AfsSIS.2	Puntaje total estrategias de afrontamiento SISCO-II (Factor 4) evaluación final.
FETOH.PT	Puntaje total consumo alcohol evaluación final.
FSRQ.PT	Puntaje total cuestionario auto reporte de síntomas psiquiátricos (SRQ) evaluación final.
BLAB.BDNF	Concentración plasmática de BDNF (pg/ml) evaluación basal (mediciones en duplicado).
FLAB.BDNF	Concentración plasmática de BDNF (pg/ml) evaluación final (mediciones en duplicado).
BDNF.log.BF	Logaritmo de concentración plasmática de BDNF (pg/ml) evaluación basal-final (mediciones en duplicado).
BDNF.Rat.BF	Ratio de concentración plasmática de BDNF (pg/ml) evaluación basal-final (mediciones en duplicado).
BLAB.Met	Porcentaje de metilación global de ADN evaluación basal (mediciones en duplicado).
FLAB.Met	Porcentaje de metilación global de ADN evaluación final (mediciones en duplicado).
MET.log.BF	Logaritmo de porcentaje de metilación global de ADN evaluación basal-final (mediciones en duplicado).
MET.Rat.BF	Ratio de porcentaje de metilación global de ADN evaluación basal-final (mediciones en duplicado).

VII. ANÁLISIS MULTIVARIADO

Cada una de las relaciones entre las variables predictivas tanto de cambio de niveles plasmáticos de BDNF como del porcentaje de metilación global de ADN en la evaluación final, fue explorada gráficamente a fin de evaluar si la función contenida se comportaba de forma lineal o no lineal. Producto de este análisis se evidencia que las relaciones no son lineales, por lo que esto deberá ser considerado en el análisis. Las características del comportamiento de las relaciones no lineales de las variables serán analizadas en mayor detalle en los próximos apartados, siendo posible visualizarlas gráficamente en su forma original para la evaluación de cambios en los niveles de BDNF en la evaluación final en las secciones a y b de las figuras 10 a 18 y para cambios en el porcentaje de metilación global del ADN la evaluación final, en las secciones a y b de las figuras 20 a 29.



VII.1 Predicción cambio en niveles plasmáticos de BDNF

El primer análisis planteado fue un modelo lineal sencillo que consideró todas las variables necesarias. Este modelo entregó un mal poder predictivo ($R^2 = -0.058$) no siendo significativo ($p = 0.684$) (Tabla 49).

Tabla 49: **Modelo lineal sencillo con todas las variables. Predicción cambio niveles plasmáticos de BDNF.**

Tipo de modelo	Variables	R ²
Lineal simple	BB.PT; FB.PT; BS.EstSIS.2, BS.RfsSIS.2;BS.RcsSIS.2; BS.AfSIS.2;FS.EstSIS.2; FS.RfsSIS.2; FS.RcsSIS.2; FS.AfSIS.2; FETOH.PT; FSRQ.PT; BLAB.Met; FLAB.Met; MET.log.BF; MET.Rat.BF	-0.058; p=0.684

R²a: R² ajustado; BB.PT (Puntaje total inventario Beck-II evaluación basal); FB.PT (Puntaje total inventario Beck-II evaluación final); BS.EstSIS.2 (Estresores SISCO-II evaluación basal); BS.RfsSIS.2 (Reacciones físicas y psicológicas SISCO-II evaluación basal);BS.RcsSIS.2 (Reacciones del comportamiento social SISCO-II evaluación basal); BS.AfSIS.2 (Afrontamiento SISCO-II evaluación basal); FS.RfsSIS.2 (Reacciones físicas y psicológicas SISCO-II evaluación final); FS.RcsSIS.2 (Reacciones del comportamiento social SISCO-II evaluación final); FS.AfSIS.2 (Afrontamiento SISCO-II evaluación final); FETOH.PT (Puntaje total consumo alcohol evaluación final); FSRQ.PT (Cuestionario auto reporte de síntomas psiquiátricos evaluación final); BLAB.Met (Porcentaje de metilación global de ADN evaluación basal); FLAB.Met (Porcentaje de metilación global de ADN evaluación final); MET.log.BF (Logaritmo de porcentaje de metilación global de ADN evaluación basal-final); MET.Rat.BF (Ratio de porcentaje de metilación global de ADN evaluación basal-final).

Una vez que se evidenció que las relaciones entre las variables no se comportan en forma lineal, se planteó un análisis para efectos no lineales, en base a un modelo enriquecido con “*splines*” restringidas (Harrell, F. 2015). Con el objetivo de obtener un modelo que permita predecir cambios en el nivel plasmático de BDNF en la evaluación final sobre sujetos futuros o en sujetos no utilizados, se procedió a buscar la mejor combinación del conjunto de variables que se ajuste al objetivo de predecir resultados futuros, considerando el mejor poder predictivo posible. En la Tabla 50 se puede apreciar los 7 modelos anidados simplificados derivados secuencialmente hasta obtener un modelo preliminar enriquecido con “*splines*” restringidas. En esta tabla se puede ver como a partir del modelo inicial se determinó el poder predictivo en base a R^2 y a R^2 ajustado (0.796 y 0.098, respectivamente). Luego, al eliminar conceptualmente la primera variable (FETOH.PT: Puntaje total consumo alcohol evaluación final) además de determinar R^2 y R^2 ajustado (0.774 y 0.177, respectivamente), se comparó, mediante un ANOVA, si este modelo (BDNF-1) difería significativamente del original ($F(3,14) = 0.506$, $p = 0.684$). Si la variable hubiera diferido significativamente del modelo original, implicaría que la variable eliminada es significativa para el modelo y no debe ser eliminada. De esta forma y eliminado en forma secuencial las variables Met.Rat.BF, FB.PT, Met.log.BF, BB.PT, FS.EstSIS.2 y BS.EstSIS.2, se llegó al modelo BDNF-7 ($R^2 = 0.647$; R^2 ajustado = 0.356) que no difería del modelo anterior (BDNF-6; $F(2,32) = 1.112$, $p = 0.341$).

Al considerar posibles opciones de optimización para el modelo preliminar más adecuado (BDNF-7), además de considerar el R^2 ajustado por fórmula, se recomienda calcular el R^2 que se obtendría, en teoría, al efectuar el procedimiento de muestrear y tratar de obtener el R^2 para la población, lo cual se efectuó mediante “*bootstrap*” (Efron 1979)

Considerando lo anterior y que las variables al ser complejas tienen tanto componentes lineales como no lineales, y con el objetivo de simplificar el modelo BDNF-7, se procedió, bajo la misma lógica ya descrita, a eliminar secuencialmente el modelo aquellos componentes no lineales que no fueran significativos. De esta forma, como se puede

apreciar en la Tabla 51, a partir del modelo BDNF-7 ($R^2 = 0.647$; R^2 ajustado estimado = 0.356, R^2 empírico = -0.580), se eliminan en el modelo BDNF-8 los componentes no lineales FSRQ.PT y BLAB.Met ($R^2 = 0.609$; R^2 ajustado estimado = 0.362, R^2 empírico = -0.123; $F(4,34) = 0.910$, $p=0.469$), para finalmente, luego de 2 simplificaciones, llegar al modelo BDNF-9 ($R^2 = 0.573$; R^2 ajustado estimado = 0.339, R^2 empírico = -0.038; $F(2,38) = 1.740$, $p=0.189$) dónde se eliminó el componente no lineal correspondiente a la variable FLAB.Met, no siendo posible eliminar ningún otro componente no lineal.

Finalmente, a fin de simplificar aún más el modelo BDNF-9 y considerando que inicialmente la complejidad de la no linealidad se definió en base a 4 puntos, cuando fue posible, se disminuyó, también en forma secuencial, a 3 puntos. En la Tabla 52 se puede apreciar como se disminuyó la complejidad de la linealidad a 3 puntos en las variables BS.RfsSIS.2 (modelo BDNF-10), BS.AfSIS.2 (modelo BDNF-11) y FS.RcsSIS.2, para luego de 3 simplificaciones, obtener el modelo BDNF-12 ($R^2 = 0.549$; R^2 ajustado estimado = 0.349, R^2 empírico = 0.071; $F(1,42) = 0.081$, $p=0.778$), siendo éste el modelo predictivo más simple de obtener con los datos de la muestra estudiada.

En relación con los supuestos del modelo, como se puede comprobar en la Figura 9, si bien se puede decir que el modelo cumplió con una adecuada normalidad de los residuos y no hay casos extremos, sí se pudo apreciar un aumento de la varianza de los residuos de los valores predichos altos. La linealidad del modelo fue aceptable a pesar de que el modelo sobreestima los aumentos de BDNF.

Tabla 50: Modelo preliminar enriquecido con “splines” restringidas (7 modelos anidados simplificados derivados secuencialmente). Predicción cambio niveles plasmáticos de BDNF.

Nº modelo	Variabes	Variable eliminada	R ²	R ^{2a}	Anova*
Inicial	BB.PT; FB.PT; BS.EstSIS.2, BS.RfsSIS.2; BS.RcsSIS.2; BS.AfSIS.2;FS.EstSIS.2; FS.RfsSIS.2; FS.RcsSIS.2; FS.AfSIS.2; FETOH.PT; FSRQ.PT; BLAB.Met; FLAB.Met; MET.log.BF; MET.Rat.BF	---	0.796	0.098	---
BDNF-1	BB.PT; FB.PT; BS.EstSIS.2, BS.RfsSIS.2; BS.RcsSIS.2; BS.AfSIS.2;FS.EstSIS.2; FS.RfsSIS.2; FS.RcsSIS.2; FS.AfSIS.2; FSRQ.PT; BLAB.Met; FLAB.Met; MET.log.BF; MET.Rat.BF	FETOH.PT	0.774	0.177	F(3,14)=0.506, p=0.684
BDNF-2	BB.PT; FB.PT; BS.EstSIS.2, BS.RfsSIS.2; BS.RcsSIS.2; BS.AfSIS.2;FS.EstSIS.2; FS.RfsSIS.2; FS.RcsSIS.2; FS.AfSIS.2; FSRQ.PT; BLAB.Met; FLAB.Met; MET.log.BF	MET.Rat.BF	0.757	0.246	F(3,17)=0.439, p=0.728
BDNF-3	BB.PT; BS.EstSIS.2, BS.RfsSIS.2; BS.RcsSIS.2; BS.AfSIS.2;FS.EstSIS.2; FS.RfsSIS.2; FS.RcsSIS.2; FS.AfSIS.2; FSRQ.PT; BLAB.Met; FLAB.Met; MET.log.BF	FB.PT	0.730	0.273	F(3,20)=0.723, p=0.550
BDNF-4	BB.PT; BS.EstSIS.2, BS.RfsSIS.2; BS.RcsSIS.2; BS.AfSIS.2;FS.EstSIS.2; FS.RfsSIS.2; FS.RcsSIS.2; FS.AfSIS.2; FSRQ.PT; BLAB.Met; FLAB.Met	MET.log.BF	0.707	0.302	F(3,23)=0.664, p=0.583
BDNF-5	BS.EstSIS.2, BS.RfsSIS.2; BS.RcsSIS.2; BS.AfSIS.2;FS.EstSIS.2; FS.RfsSIS.2; FS.RcsSIS.2; FS.AfSIS.2; FSRQ.PT; BLAB.Met; FLAB.Met	BB.PT	0.678	0.312	F(3,26)=0.861, p=0.474
BDNF-6	BS.EstSIS.2, BS.RfsSIS.2; BS.RcsSIS.2; BS.AfSIS.2; FS.RfsSIS.2; FS.RcsSIS.2; FS.AfSIS.2; FSRQ.PT; BLAB.Met; FLAB.Met	FS.EstSIS.2	0.670	0.360	F(3,29)=0.245, p=(0.864)
BDNF-7	BS.RfsSIS.2;BS.RcsSIS.2; BS.AfSIS.2; FS.RfsSIS.2; FS.RcsSIS.2; FS.AfSIS.2; FSRQ.PT; BLAB.Met; FLAB.Met	BS.EstSIS.2	0.647	0.356	F(2,32)=1.112, p=0.341

R^{2a}: R² ajustado; (*) ANOVA diferencia con modelo previo.

Tabla 51: Modelo preliminar enriquecido con “splines” restringidas, eliminando componentes no lineales. (2 simplificaciones). Predicción cambio niveles plasmáticos de BDNF.

Nº modelo	Variables	Componente no lineal eliminado	R ²	R ² Aj	Opt.	R ² e	Anova*
BDNF-7	BS.RfsSIS.2;BS.RcsSIS.2; BS.AfSIS.2; FS.RfsSIS.2; FS.RcsSIS.2; FS.AfSIS.2; FSRQ.PT; BLAB.Met; FLAB.Met	---	0.647	0.356	1.197	-0.580	---
BDNF-8	BS.RfsSIS.2;BS.RcsSIS.2; BS.AfSIS.2; FS.RfsSIS.2; FS.RcsSIS.2; FS.AfSIS.2; FSRQ.PT^a; BLAB.Met^a; FLAB.Met	FSRQ.PT, BLAB.Met	0.609	0.362	0.750	-0.123	F(4,34)=0.910,p=0.469
BDNF-9	BS.RfsSIS.2;BS.RcsSIS.2; BS.AfSIS.2; FS.RfsSIS.2; FS.RcsSIS.2; FS.AfSIS.2; FSRQ.PT^a; BLAB.Met^a; FLAB.Met^a	FLAB.Met	0.573	0.339	0.626	-0.038	F(2,38)=1.740,p=0.189

R²aj: R² ajustado estimado o calculado; Opt.: Optimismo; R²e: R² empírico (“bootstrap”); (*) ANOVA diferencia con modelo previo. (a) Variable con componente no lineal eliminado. BS.RfsSIS.2 (Reacciones físicas y psicológicas SISCO-II evaluación basal);BS.RcsSIS.2 (Reacciones del comportamiento social SISCO-II evaluación basal); BS.AfSIS.2 (Afrontamiento SISCO-II evaluación basal); FS.RfsSIS.2 (Reacciones físicas y psicológicas SISCO-II evaluación final); FS.RcsSIS.2 (Reacciones del comportamiento social SISCO-II evaluación final); FS.AfSIS.2 (Afrontamiento SISCO-II evaluación final); FSRQ.PT (Cuestionario auto reporte de síntomas psiquiátricos evaluación final); BLAB.Met (Porcentaje de metilación global de ADN evaluación basal); FLAB.Met (Porcentaje de metilación global de ADN evaluación final).

En la Tabla 53 se muestran tanto las interacciones entre las variables del modelo como el valor p de la interacción. Cuando se evalúan interacciones, se están evaluando las posibles combinaciones entre las diversas variables que componen el modelo. En consecuencia, para el modelo obtenido, BDNF-12, se evaluaron las 36 posibles combinaciones de interacciones entre variables, obteniéndose 2 combinaciones con un valor p de interacción menor 0.05. Al considerar que estas combinaciones por simple azar pueden entregar cruces significativos y con el fin objetivar esto, se usó la corrección de Bonferroni para familia de hipótesis (cociente entre una probabilidad de referencia de 0.05 y el número de cruces). En este caso, al existir 36 cruces posibles, la corrección de Bonferroni entregó un valor $p < 0.0014$, por lo que, de existir una interacción significativa, esta debiera tener un valor p de interacción menor a 0.0014, lo que para el modelo obtenido significó que no existían interacciones significativas.

Tabla 52: Modelo enriquecido con “splines” restringidas, eliminando componentes no lineales y reduciendo puntos de complejidad para componente no lineal. (3 simplificaciones). Predicción cambio niveles plasmáticos de BDNF.

Nº modelo	Variables	Variable	Puntos complejidad	R ²	R ² Aj	Opt.	R ² e	Anova*
BDNF-9	BS.RfsSIS.2;BS.RcsSIS.2; BS.AfsSIS.2; FS.RfsSIS.2; FS.RcsSIS.2; FS.AfsSIS.2; FSRQ.PT; BLAB.Met [§] ; FLAB.Met [§]	---	04	0.573	0.339	0.626	-0.038	---
BDNF-10	BS.RfsSIS.2 ⁺;BS.RcsSIS.2; BS.AfsSIS.2; FS.RfsSIS.2; FS.RcsSIS.2; FS.AfsSIS.2; FSRQ.PT [§] ; BLAB.Met [§] ; FLAB.Met [§]	BS.RfsSIS.2	03	0.568	0.347	0.563	-0.014	F(1,40)=0.510,p=0.479
BDNF-11	BS.RfsSIS.2 ⁺;BS.RcsSIS.2; BS.AfsSIS.2 ⁺; FS.RfsSIS.2; FS.RcsSIS.2; FS.AfsSIS.2; FSRQ.PT [§] ; BLAB.Met [§] ; FLAB.Met [§]	BS.AfsSIS.2	03	0.550	0.335	0.548	0.003	F(1,41)=1.738,p=0.195
BDNF-12	BS.RfsSIS.2 ⁺;BS.RcsSIS.2; BS.AfsSIS.2 ⁺; FS.RfsSIS.2; FS.RcsSIS.2 ⁺; FS.AfsSIS.2; FSRQ.PT [§] ; BLAB.Met [§] ; FLAB.Met [§]	FS.RcsSIS.2	03	0.549	0.349	0.482	0.071	F(1,42)=0.081,p=0.778

R²aj: R² ajustado estimado o calculado; Opt.: Optimismo; R²e: R² empírico (“bootstrap”); (*) ANOVA diferencia con modelo previo. (‡) Variable con componente no lineal eliminado. (†) Variable con componente no lineal con 3 puntos de complejidad. BS.RfsSIS.2 (Reacciones físicas y psicológicas SISCO-II evaluación basal);BS.RcsSIS.2 (Reacciones del comportamiento social SISCO-II evaluación basal); BS.AfsSIS.2 (Afrontamiento SISCO-II evaluación basal); FS.RfsSIS.2 (Reacciones físicas y psicológicas SISCO-II evaluación final); FS.RcsSIS.2 (Reacciones del comportamiento social SISCO-II evaluación final); FS.AfsSIS.2 (Afrontamiento SISCO-II evaluación final); FSRQ.PT (Cuestionario auto reporte de síntomas psiquiátricos evaluación final); BLAB.Met (Porcentaje de metilación global de ADN evaluación basal); FLAB.Met (Porcentaje de metilación global de ADN evaluación final).

Con el modelo predictivo establecido, se procedió a elaborar gráficos usando como predictores las variables numéricas a fin de obtener una aproximación a la predicción del cambio en los niveles de BDNF plasmático en la evaluación final, para luego predecir para un individuo promedio, si aumentaban o disminuían los niveles plasmáticos de BDNF en la evaluación final respecto de la evaluación inicial.

Para poder comprender el efecto de las variables especialmente cuando hay efectos no lineales, hay que definir claramente qué valor adoptarán el resto de las variables del

modelo, al analizar el efecto de una específica, por lo que se fijan a la mediana todas las variables del modelo a excepción de la variable analizada, cuyo valor se fija al cuartil inferior. De esta manera, la variable controlada permite eliminar el efecto de todas las otras variables.

Figura 9 Verificación de supuestos modelo enriquecido con “*splines*” restringidas, eliminando componentes no lineales y reduciendo puntos de complejidad para componente no lineal. predicción cambio niveles plasmáticos de BDNF.

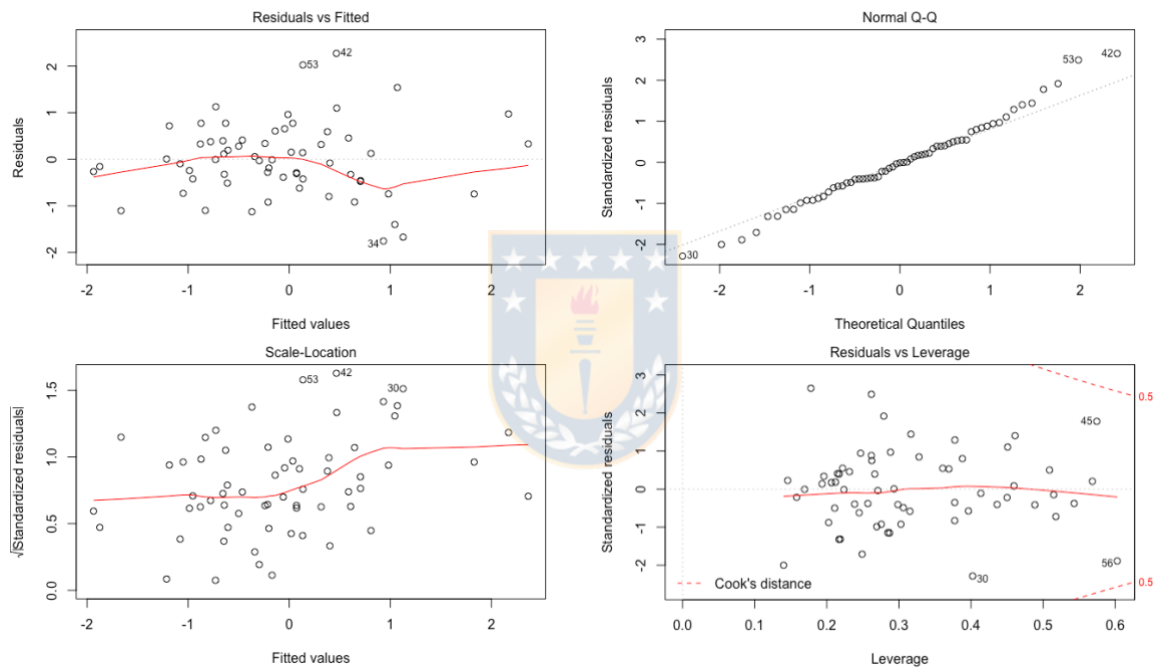


Tabla 53: Interacciones entre variables del modelo enriquecido con “*splines*” restringidas, eliminando componentes no lineales y reduciendo puntos de complejidad para componente no lineal. Predicción cambio niveles plasmáticos de BDNF.

Variable 1	Variable 2	Valor p interacción	Interacción*
BS.RfsSIS.2	FS.RcsSIS.2	p=0.643	No significativa
BS.RfsSIS.2	FS.AfsSIS.2	P=0.578	No significativa
BS.RfsSIS.2	FS.RfsSIS.2	p=0.996	No significativa
BS.RfsSIS.2	FS.RcsSIS.2	p=0.632	No significativa
BS.RfsSIS.2	FS.AfsSIS.2	p=0.492	No significativa
BS.RfsSIS.2	FSRQ.PT	p=0.376	No significativa
BS.RfsSIS.2	BLAB.Met	p=0.051	No significativa
BS.RfsSIS.2	FLAB.Met	p=0.044	No significativa
BS.rcsSIS.2	BS.AfsSIS.2	p=0.848	No significativa
BS.rcsSIS.2	FS.RfsSIS.2	p=0.495	No significativa
BS.rcsSIS.2	FS.RcsSIS.2	p=0.799	No significativa
BS.rcsSIS.2	FS.AfsSIS.2	p=0.390	No significativa
BS.rcsSIS.2	FSRQ.PT	p=0.050	No significativa
BS.rcsSIS.2	BLAB.Met	p=0.146	No significativa
BS.rcsSIS.2	FLAB.Met	p=0.039	No significativa
BS.AfsSIS.2	FS.RfsSIS.2	p=0.722	No significativa
BS.AfsSIS.2	FS.RcsSIS.2	p=0.334	No significativa
BS.AfsSIS.2	FS.AfsSIS.2	p=0.517	No significativa
BS.AfsSIS.2	FSRQ.PT	p=0.285	No significativa
BS.AfsSIS.2	BLAB.Met	p=0.766	No significativa
BS.AfsSIS.2	FLAB.Met	p=0.271	No significativa
FS.RfsSIS.2	FS.RcsSIS.2	p=0.681	No significativa
FS.RfsSIS.2	FS.AfsSIS.2	p=0.917	No significativa
FS.RfsSIS.2	FSRQ.PT	p=0.370	No significativa
FS.RfsSIS.2	BLAB.Met	p=0.560	No significativa
FS.RfsSIS.2	FLAB.Met	p=0.068	No significativa
FS.RcsSIS.2	FS.AfsSIS.2	p=0.881	No significativa
FS.RcsSIS.2	FSRQ.PT	p=0.322	No significativa
FS.RcsSIS.2	BLAB.Met	p=0.966	No significativa
FS.RcsSIS.2	FLAB.Met	p=0.199	No significativa
FS.RAfsSIS.2	FSRQ.PT	p=0.845	No significativa
FS.RAfsSIS.2	BLAB.Met	p=0.478	No significativa
FS.RAfsSIS.2	FLAB.Met	p=0.109	No significativa
FSRQ.PT	BLAB.Met	p=0.185	No significativa
FSRQ.PT	FLAB.Met	p=0.155	No significativa
BLAB.Met	FLAB.Met	p=0.912	No significativa

(*) Corrección de Bonferroni $p < 0.0014$. BS.RfsSIS.2 (Reacciones físicas y psicológicas SISCO-II evaluación basal); BS.RcsSIS.2 (Reacciones del comportamiento social SISCO-II evaluación basal); BS.AfsSIS.2 (Afrontamiento SISCO-II evaluación basal); FS.RfsSIS.2 (Reacciones físicas y psicológicas SISCO-II evaluación final); FS.RcsSIS.2 (Reacciones del comportamiento social SISCO-II evaluación final); FS.AfsSIS.2 (Afrontamiento SISCO-II evaluación final); FSRQ.PT (Cuestionario auto reporte de síntomas psiquiátricos evaluación final); BLAB.Met (Porcentaje de metilación global de ADN evaluación basal); FLAB.Met (Porcentaje de metilación global de ADN evaluación final).

De esta forma, en la Tabla 54, se muestra para el modelo BDNF-12 el punto de referencia del modelo con variables fijadas a su mediana, a partir del cual se aplica el modelo predictivo, lo cual se describe a continuación, primero detallando, para cada variable considerada en el modelo, una aproximación a la predicción basada en una apreciación visual, tanto para la variable no controlada por el modelo, como para la controlada. Lo anterior si bien se puede considerar repetitivo en su descripción, es importante de considerar antes de abordar la predicción del promedio porcentual de cambio en los niveles de BDNF plasmático en la evaluación final respecto de la evaluación inicial, en función de una variable determinada, la cual está controlada por el modelo

Tabla 54: Punto de referencia del modelo BDNF-12 con variables fijadas a su mediana. Predicción cambio niveles plasmáticos de BDNF.

Variable	Punto de referencia
BS.RfsSIS.2	24 puntos
BS.RcsSIS.2	12 puntos
BS.AfSIS.2	18 puntos
FS.RfsSIS.2	34 puntos
FS.RcsSIS.2	17 puntos
FS.AfSIS.2	20 puntos
FSRQ.PT	10 puntos
BLAB.Met	2.20 % ⁺
FLAB.Met	2.06 % ⁺

BS.RfsSIS.2 (Reacciones físicas y psicológicas SISCO-II evaluación basal); BS.RcsSIS.2 (Reacciones del comportamiento social SISCO-II evaluación basal); BS.AfSIS.2 (Afrontamiento SISCO-II evaluación basal); FS.RfsSIS.2 (Reacciones físicas y psicológicas SISCO-II evaluación final); FS.RcsSIS.2 (Reacciones del comportamiento social SISCO-II evaluación final); FS.AfSIS.2 (Afrontamiento SISCO-II evaluación final); FSRQ.PT (Cuestionario auto reporte de síntomas psiquiátricos evaluación final); BLAB.Met (Porcentaje de metilación global de ADN evaluación basal); FLAB.Met (Porcentaje de metilación global de ADN evaluación final). (+) Porcentaje de metilación global de ADN.

VII.1.1 Variable Reacciones físicas y psicológicas SISCO-II evaluación basal

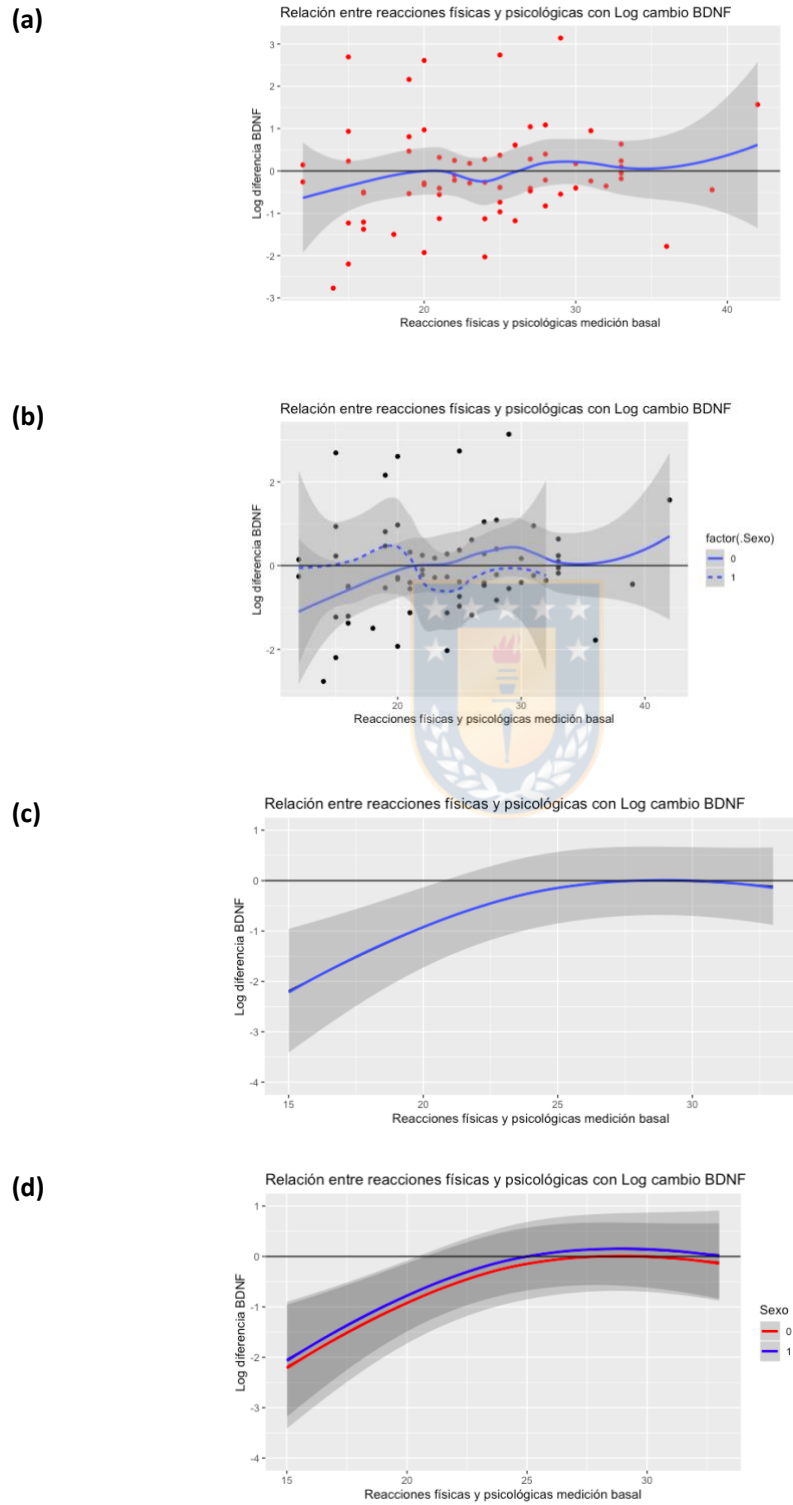
En la Figura 10 se representa la variable BS.Rfs.SIS.2 en su forma controlada y no controlada, para todos los participantes y por sexo. Al respecto se puede apreciar que en “(a)”, la forma no controlada para todos los participantes, con aproximadamente 25 puntos o menos en reacciones físicas y psicológicas en su evaluación basal, se esperaría que “en la muestra” los

individuos presenten, en la evaluación final, menores niveles de BDNF que al inicio. Con aproximadamente más de 25 puntos se esperaría en la muestra, que los individuos presenten, en la evaluación final, un leve aumento de los niveles de BDNF, respecto de los niveles basales. Sin embargo, esta curva se encuentra dentro del intervalo de confianza, por lo que es perfectamente factible que los niveles de BDNF no sean afectados por la reacciones físicas y psicológicas en su evaluación basal, no siendo posible extrapolar a la población.

En “(b)” se muestra que, por sexo, en la forma no controlada, para las mujeres, con aproximadamente 20 puntos o menos, se esperaría en la muestra, que presenten menores niveles finales de BDNF plasmático respecto de la evaluación basal y con más de 20 puntos, se esperaría un aumento en los niveles finales de BDNF. En el caso de los hombres, aproximadamente entre 10 y 20 puntos, se esperaría que presenten un leve aumento en los niveles finales de BDNF respecto a la evaluación basal y con más de 20 puntos se esperaría que presenten una disminución. Sin embargo, ambas curvas se encuentran dentro del intervalo de confianza, por lo que no son extrapolables a la población. Es destacable que las mujeres tienden a presentar un rango mayor de puntuaciones en reacciones físicas y psicológicas en su evaluación basal en comparación a los hombres.

Para la variable controlada en función del modelo (Figura 10-c), con aproximadamente menos de 25 puntos en reacciones físicas y psicológicas en su evaluación basal se esperaría, en la muestra, que se presenten menores niveles plasmáticos de BDNF final respecto a la medición basal. Es importante considerar que, al comparar la curva de las variables, con la línea de no cambio, se puede observar una zona que no es abarcada por el intervalo de confianza (menos de 21 puntos), por lo que en este caso se puede decir que *“en la población, cuando hay menos de 21 puntos en reacciones físicas y psicológicas en su evaluación basal habrá una disminución de los niveles finales de BDNF plasmático respecto de los iniciales”*. Esta situación se mantiene independiente del sexo de los participantes, lo cual se puede apreciar en “(d)” de la figura mencionada.

Figura 10: Variable reacciones físicas y psicológicas SISCO-II evaluación basal: No controlada para todos los participantes (a) y por sexo (b); Controlada para todos los participantes (c) por sexo (d). Predicción cambio niveles plasmáticos de BDNF.



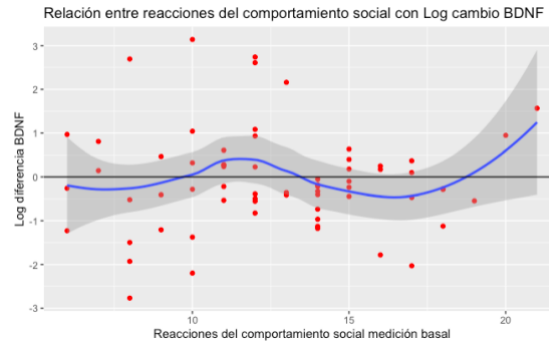
VII.1.2 Variable Reacciones del comportamiento social SISCO-II evaluación basal

En la Figura 11 se representa la variable BS.RcsSIS.2 en su forma controlada y no controlada, para todos los participantes y por sexo. Al respecto se puede apreciar que en “(a)”, la forma no controlada para todos los participantes, con aproximadamente 10 puntos o menos de reacciones del comportamiento social en su medición basal, se esperaría en la muestra, que los individuos presenten, en la evaluación final, menores niveles de BDNF plasmático que al inicio. A su vez, aproximadamente entre 10 y 13 puntos de reacciones del comportamiento social en su medición basal, se esperaría en la muestra, que los individuos presenten mayores niveles plasmáticos de BDNF que al inicio. Entre 13 y 19 puntos se esperaría que los individuos presenten, en la evaluación final, menores niveles de BDNF plasmático que al inicio. Finalmente, con aproximadamente 19 puntos o más se esperaría en la evaluación final, menores niveles plasmáticos de BDNF que al inicio. Esta curva se encuentra dentro del intervalo de confianza, por lo que no extrapolable a la población.

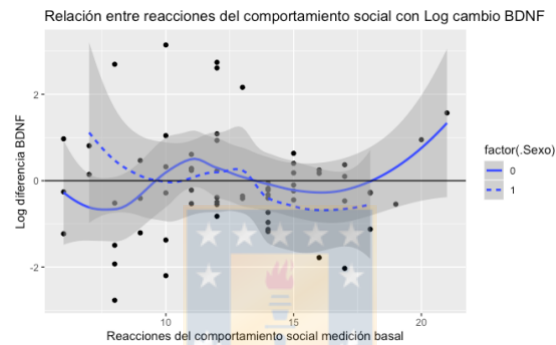
En “(b)” se muestra que, en la forma no controlada por sexo, para las mujeres, con aproximadamente 10 puntos o menos, se esperaría en la muestra, que presenten menores niveles finales de BDNF plasmático respecto de la evaluación basal. Aproximadamente entre 10 y 13 puntos se esperaría que presenten un aumento de los niveles finales de BDNF plasmático. Entre 13 y 18 puntos se esperaría que presenten una disminución de los niveles plasmáticos finales de BDNF y con más de 18 puntos un aumento de los niveles finales de BDNF plasmático. En el caso de los hombres, aproximadamente con 13 puntos o menos se esperaría que presenten un aumento en los niveles finales de BDNF plasmático respecto a la evaluación basal y con más de 13 puntos una disminución. Sin embargo, ambas curvas se encuentran dentro del intervalo de confianza, por lo que no son extrapolables a la población.

Figura 11: Variable reacciones del comportamiento social SISCO-II evaluación basal: No controlada para todos los participantes (a) y por sexo (b); Controlada para todos los participantes (c) y por sexo (d). Predicción cambio niveles plasmáticos de BDNF.

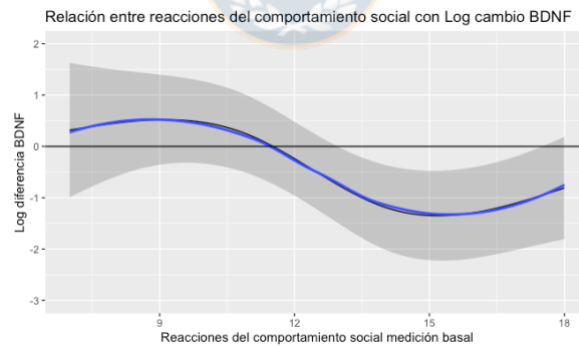
(a)



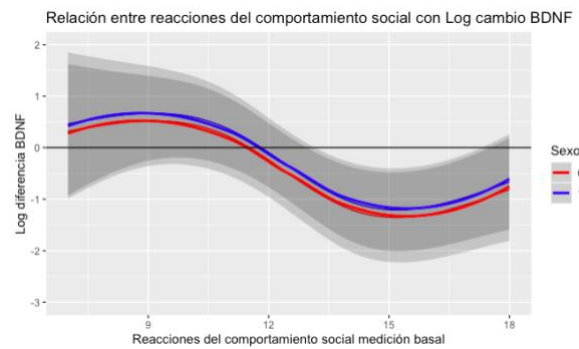
(b)



(c)



(d)



En “(c)” se muestra la variable controlada en función del modelo y con aproximadamente menos de 11 puntos en reacciones del comportamiento social en su evaluación basal se esperaría, en la muestra, un aumento en los niveles plasmáticos de BDNF finales respecto a la medición inicial. Con más de 11 puntos se esperaría una disminución en los niveles de BDNF final respecto a la medición inicial.

Es importante considerar que, al comparar la curva de las variables, con la línea de no cambio, se puede observar una zona que no es abarcada por el intervalo de confianza (entre 13 y 17 puntos), por lo que en este caso se puede decir que *“en la población, cuando hay entre 13 y 17 puntos en Reacciones del comportamiento social en su evaluación basal habrá una disminución de los niveles finales de BDNF plasmático respecto de los iniciales”*. Esta situación se mantiene independiente del sexo de los participantes, lo cual se puede apreciar en “(d)” de la figura mencionada.



VII.1.3 Variable Estrategias de afrontamiento SISCO-II evaluación basal

En la Figura 12 se representa la variable BS.AfSIS.2 en su forma controlada y no controlada, para todos los participantes y por sexo. Al respecto se puede apreciar que en “(a)”, la forma no controlada para todos los participantes, con aproximadamente 8 puntos o menos en estrategias de afrontamiento en su medición basal, se esperaría, que los individuos presenten, en la evaluación final, mayores niveles de BDNF plasmático que al inicio. Entre 8 a 18 puntos se esperaría que los individuos presenten, en la evaluación final, menores niveles de BDNF plasmático que al inicio y con más de 18 puntos se esperaría, que presenten mayores niveles. Esta curva se encuentra dentro del intervalo de confianza, por lo que no es extrapolable a la población, salvo el rango entre 13 y 15 puntos, por lo que en este caso se puede decir que *“en la población, cuando hay entre 13 y 15 puntos en estrategias de afrontamiento en su evaluación basal en su forma no controlada, habrá una disminución de los niveles finales de BDNF plasmático respecto de los iniciales”*.

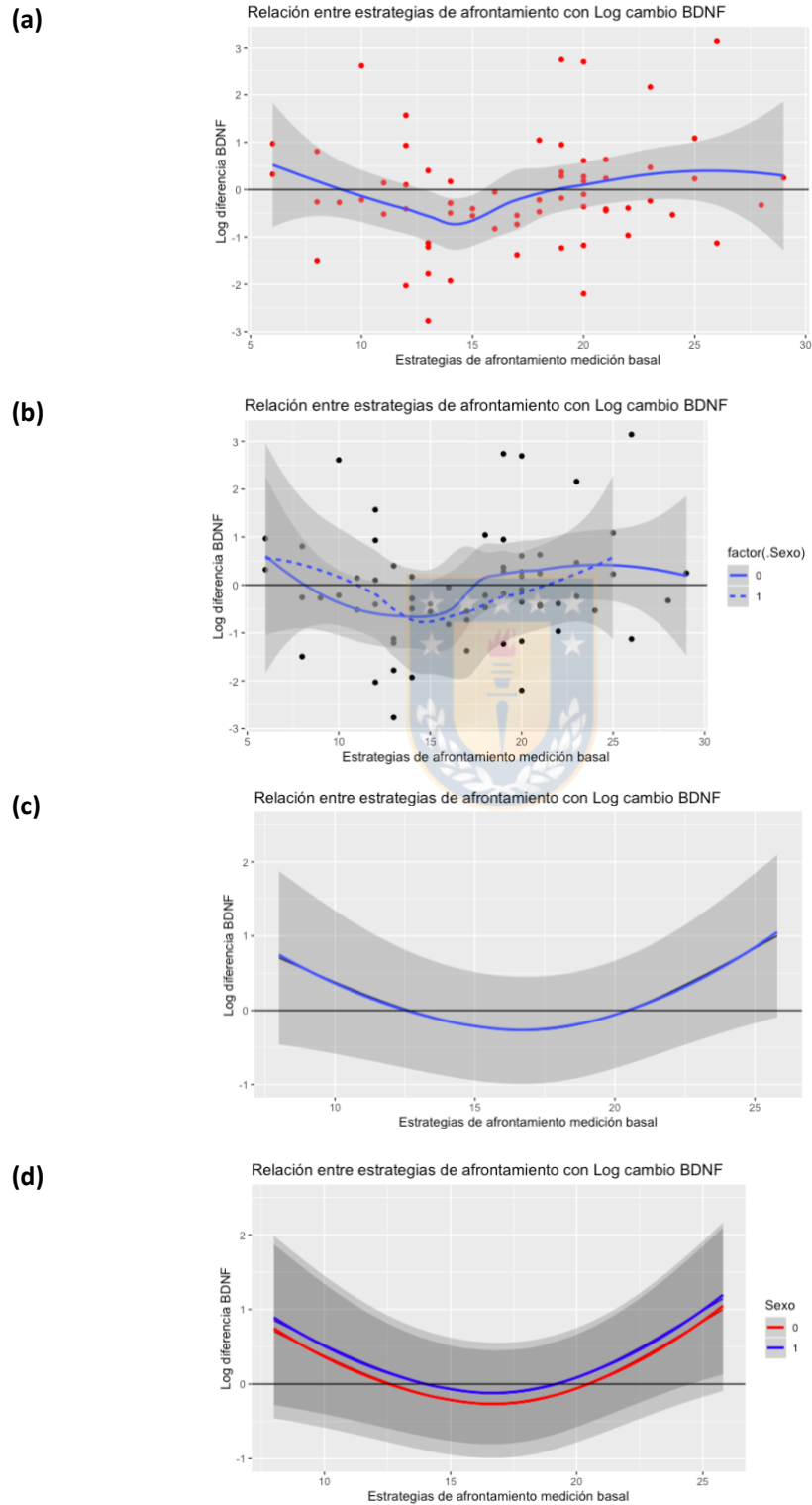
En “(b)” se muestra que, en la forma no controlada por sexo, para las mujeres, con aproximadamente 8 puntos o menos, se esperaría en la muestra, que presenten mayores niveles finales de BDNF plasmático respecto de la evaluación basal. Aproximadamente entre 8 y 13 puntos se esperaría que presenten disminución de los niveles finales de BDNF plasmático y con más 13 puntos un aumento de los niveles finales de BDNF plasmático.

En el caso de los hombres, aproximadamente con 11 puntos o menos se esperaría que presenten un aumento en los niveles finales de BDNF plasmático respecto a la evaluación basal, entre 11 y 21 puntos una disminución y con más de 21 puntos se esperaría que presenten un aumento de los niveles finales de BDNF plasmático. Sin embargo, ambas curvas se encuentran dentro del intervalo de confianza, por lo que no son extrapolables a la población. Se destaca que el grupo las mujeres tienen un rango mayor de puntajes de estrategias de afrontamiento en su medición basal, cuando se comparan con el grupo de los hombres.



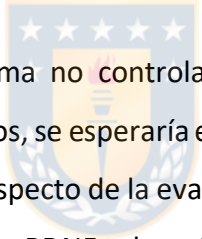
En “(c)” se muestra la variable controlada en función del modelo y con aproximadamente menos de 13 puntos en estrategias de afrontamiento en su evaluación basal se esperaría, en la muestra, un aumento en los niveles plasmáticos de BDNF finales respecto a la medición inicial. Entre 13 y 21 puntos se esperaría una disminución y con 21 puntos se esperaría un aumento en los niveles de BDNF final respecto a la medición inicial. Esta situación se mantiene independiente del sexo de los participantes, lo cual se puede apreciar en “(d)” de la figura mencionada. Estas curvas se encuentran dentro del intervalo de confianza, por lo que no son extrapolables a la población.

Figura 12: Variable estrategias de afrontamiento SISCO-II evaluación basal: No controlada para todos los participantes (a) y por sexo (b); Controlada para todos los participantes (c) y por sexo (d). Predicción cambio niveles plasmáticos de BDNF.



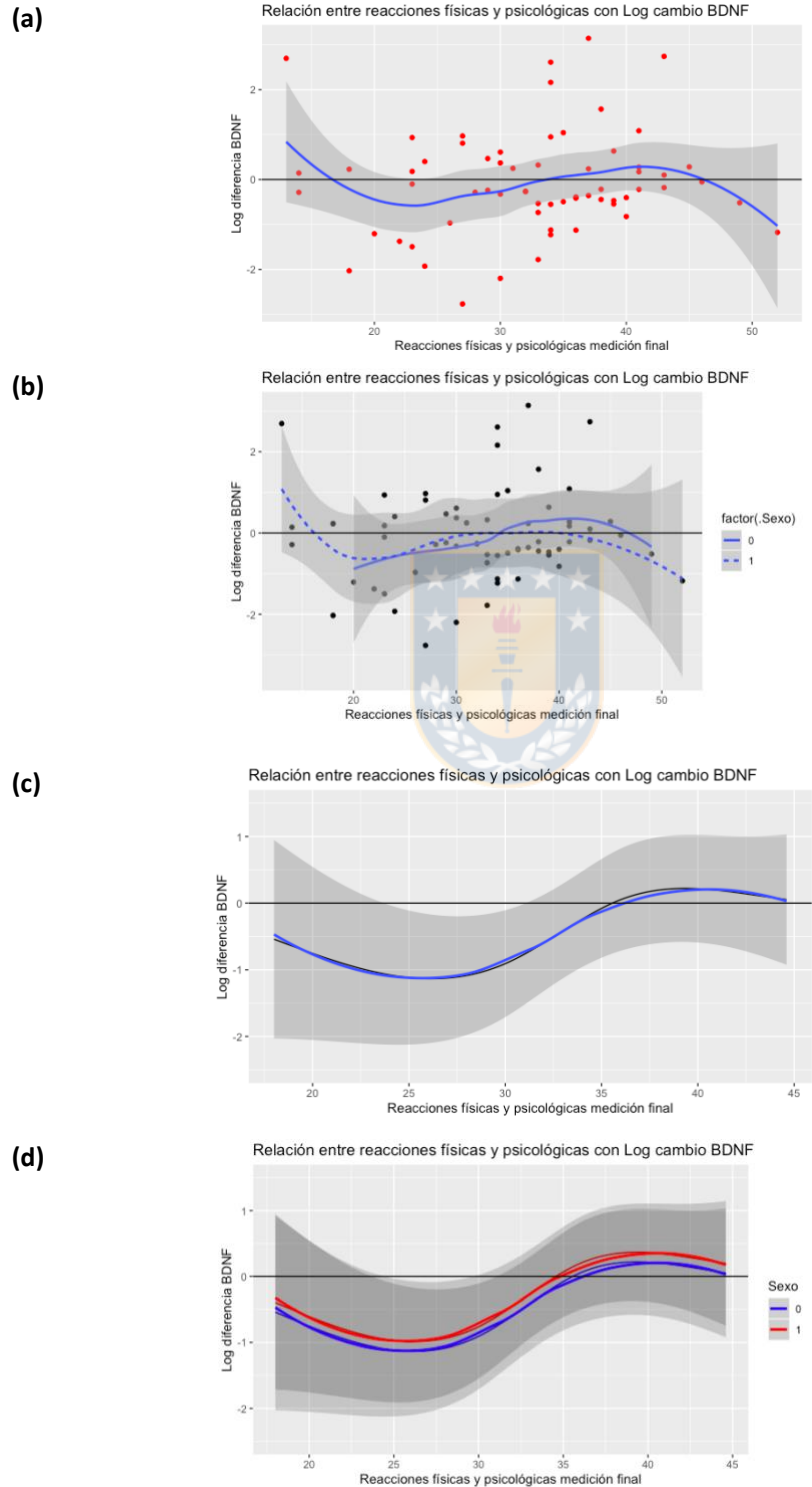
VII.1.4 Variable Reacciones físicas y psicológicas SISCO-II evaluación final

En la Figura 13 se representa la variable FS.RfsSIS.2 en su forma controlada y no controlada, para todos los participantes y por sexo. Al respecto se puede apreciar que en “(a)”, la forma no controlada para todos los participantes, con aproximadamente 15 puntos o menos en reacciones físicas y psicológicas en su medición final, se esperaría en la muestra, que los individuos presenten, en la evaluación final, mayores niveles de BDNF plasmático que al inicio. Entre 15 y 35 puntos se esperaría que los individuos presenten, en la evaluación final, menores niveles de BDNF plasmático que al inicio y entre 35 y 45 puntos, mayores niveles para luego con más de 45 puntos se esperaría, que presenten menores niveles de BDNF plasmático que al inicio. Esta curva se encuentra dentro del intervalo de confianza, por lo que no es extrapolable a la población.



En “(b)” se muestra que, en la forma no controlada por sexo, para las mujeres, con aproximadamente entre 25 y 35 puntos, se esperaría en la muestra, que presenten menores niveles finales de BDNF plasmático respecto de la evaluación basal y con más 35 puntos, un aumento de los niveles finales de BDNF plasmático. En el caso de los hombres, aproximadamente con 10 puntos o menos se esperaría que presenten un aumento en los niveles finales de BDNF plasmático respecto a la evaluación basal, entre 10 y 30 puntos una disminución, entre 30 y 40 puntos un aumento y con más de 40 puntos se esperaría que presenten una disminución de los niveles finales de BDNF plasmático. Sin embargo, ambas curvas se encuentran dentro del intervalo de confianza, por lo que no son extrapolables a la población. Es interesante considerar que, entre los 20 y 30 puntos en reacciones físicas y psicológicas en su medición final, en el rango de disminución de BDNF final, se observa un aumento lineal, tanto para hombres como para mujeres. Además, se observa una mayor puntuación para las mujeres, con hombres con puntajes más bajos.

Figura 13: Variable reacciones físicas y psicológicas SISCO-II evaluación final: No controlada para todos los participantes (a) y por sexo (b); Controlada para todos los participantes (c) y por sexo (d). Predicción cambio niveles plasmáticos de BDNF.



En “(c)” se muestra la variable controlada en función del modelo y con aproximadamente menos de 35 puntos en reacciones físicas y psicológicas en su evaluación final se esperaría, en la muestra, una disminución en los niveles plasmáticos de BDNF finales respecto a la medición inicial y con más de 35 puntos se esperaría un aumento en los niveles de BDNF final respecto a la medición inicial. Esta situación se mantiene independiente del sexo de los participantes, lo cual se puede apreciar en “(d)” de la figura mencionada. Al comparar la curva de las variables, con la línea de no cambio, se puede observar una zona que no es abarcada por el intervalo de confianza (24 a 31 puntos), por lo que en este caso se puede decir que *“en la población, cuando hay entre 24 y 31 puntos en reacciones físicas y psicológicas en su evaluación final, habrá una disminución de los niveles finales de BDNF plasmático respecto de los iniciales”*.



VII.1.5 Variable Reacciones del comportamiento social SISCO-II evaluación final

La Figura 14 muestra la variable FS.RcsSIS.2 en su forma controlada y no controlada, para todos los participantes y por sexo. Al respecto se puede apreciar que en “(a)”, la forma no controlada para todos los participantes, con aproximadamente 10 puntos o menos en reacciones del comportamiento social en su medición final, se esperaría en la muestra, que los individuos presenten, en la evaluación final, mayores niveles de BDNF plasmático que al inicio. Entre 10 y 17 puntos se esperaría que los individuos presenten, en la evaluación final, menores niveles de BDNF plasmático que al inicio, entre 17 y 20 puntos mayores niveles y entre 20 y 25 puntos se esperaría, que presenten menores niveles de BDNF plasmático que al inicio. Esta curva se encuentra dentro del intervalo de confianza, por lo que no es extrapolable a la población.

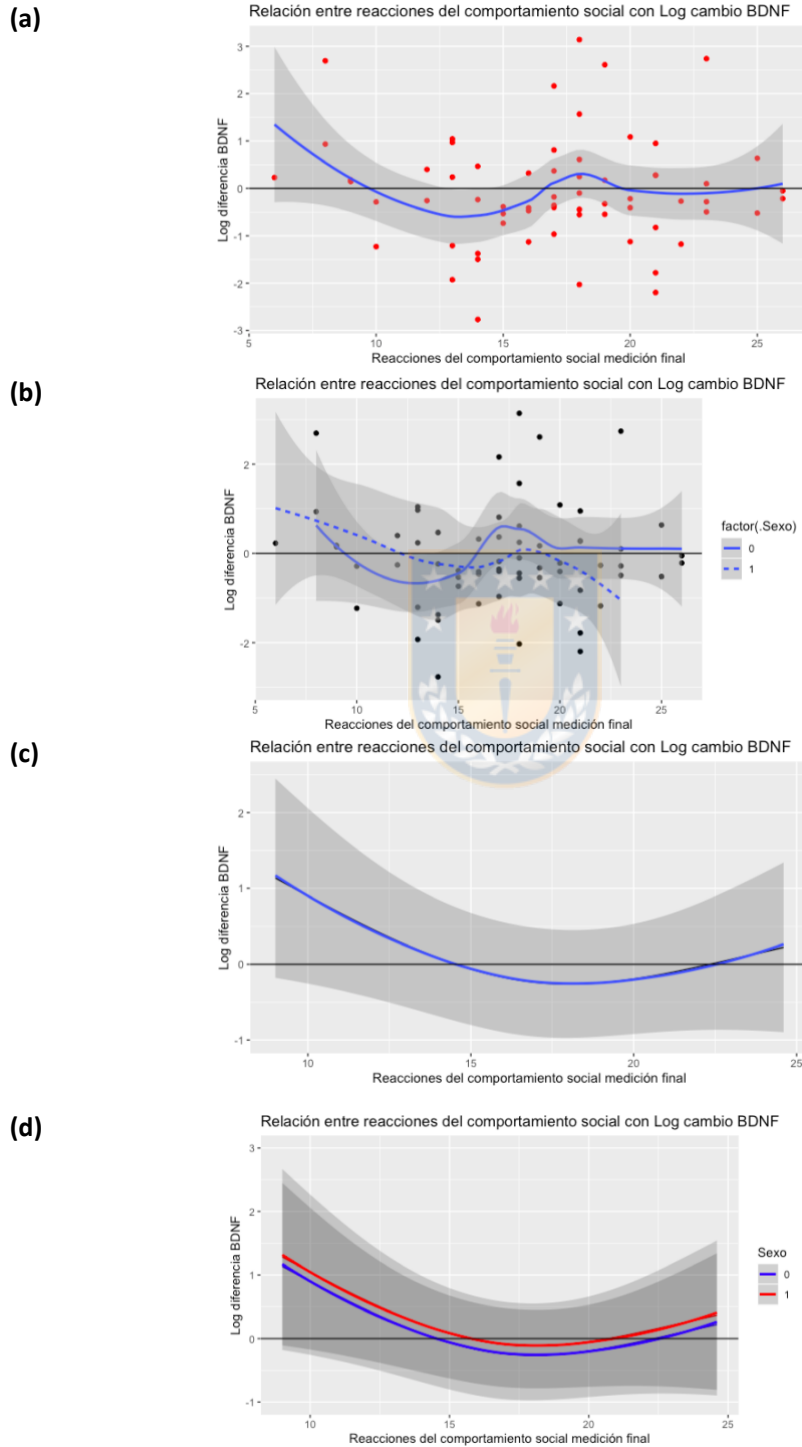
En “(b)” se muestra que, en la forma no controlada por sexo, para las mujeres, con aproximadamente entre 9 y 16 puntos, se esperaría en la muestra, que presenten menores

niveles finales de BDNF plasmático respecto de la evaluación basal, entre 16 y 20 puntos un aumento y con más 20 puntos, un leve aumento de los niveles finales de BDNF plasmático que se mantiene constante a medida que aumenta el puntaje.

En el caso de los hombres, aproximadamente con 12 puntos o menos se esperaría que presenten un aumento en los niveles finales de BDNF plasmático respecto a la evaluación basal, entre 12 y 18 puntos una disminución, con 18 puntos un leve aumento y con más de 19 puntos se esperaría que presenten una disminución de los niveles finales de BDNF plasmático. Sin embargo, ambas curvas se encuentran dentro del intervalo de confianza, por lo que no son extrapolables a la población.

En "(c)" se muestra la variable controlada en función del modelo y con aproximadamente menos de 14 puntos en reacciones del comportamiento social en su evaluación final se esperaría, en la muestra, un aumento en los niveles plasmáticos de BDNF finales respecto a la medición inicial, entre 14 y 23 puntos una disminución y con más de 23 puntos se esperaría un aumento en los niveles de BDNF final respecto a la medición inicial. Esta situación se mantiene independiente del sexo de los participantes, lo cual se puede apreciar en "(d)" de la figura mencionada. Estas curvas se encuentran dentro del intervalo de confianza, por lo que no son extrapolables a la población.

Figura 14: Variable reacciones del comportamiento social SISCO-II evaluación final: No controlada para todos los participantes (a) y por sexo (b); Controlada para todos los participantes (c) y por sexo (d). Predicción cambio niveles plasmáticos de BDNF.



VII.1.6 Variable Estrategias de afrontamiento SISCO-II evaluación final

La Figura 15 muestra la variable FS.AfSIS.2 en su forma controlada y no controlada, para todos los participantes y por sexo. Al respecto se puede apreciar que en “(a)”, la forma no controlada para todos los participantes, con aproximadamente 8 puntos o menos en estrategias de afrontamiento en su medición final, se esperaría en la muestra, que los individuos presenten, en la evaluación final, menores niveles de BDNF plasmático que al inicio. Entre 8 y 17 puntos se esperaría que los individuos presenten, en la evaluación final, mayores niveles de BDNF plasmático que al inicio, entre 17 y 21 puntos menores niveles y entre 21 y 23 puntos se esperaría que no presenten cambios, entre 23 y 25 puntos menores niveles y con más de 25 puntos se esperaría que los individuos presenten mayores niveles de BDNF plasmático que al inicio. Esta curva se encuentra dentro del intervalo de confianza, por lo que no es extrapolable a la población.

En “(b)” se muestra que, en la forma no controlada por sexo, para las mujeres, con aproximadamente menos de 17 puntos, se esperaría en la muestra, que presenten un leve aumento en niveles finales de BDNF plasmático respecto de la evaluación basal, entre 17 y 22 puntos una disminución, entre 22 y 23 puntos un leve aumento, entre 23 y 25 puntos una disminución y con más 25 puntos un aumento de los niveles finales de BDNF plasmático. En el caso de los hombres, aproximadamente con 12 puntos o menos se esperaría que presenten una disminución en los niveles finales de BDNF plasmático respecto a la evaluación basal, entre 12 y 18 puntos un aumento, entre 18 y 20 puntos una disminución, y entre 20 y 24 puntos se esperaría que presenten un aumento de los niveles finales de BDNF plasmático. Sin embargo, ambas curvas se encuentran dentro del intervalo de confianza, por lo que no son extrapolables a la población. Además, se destaca que el grupo las mujeres tienen un rango mayor de puntajes de estrategias de afrontamiento en su medición final, cuando se comparan con el grupo de los hombres.

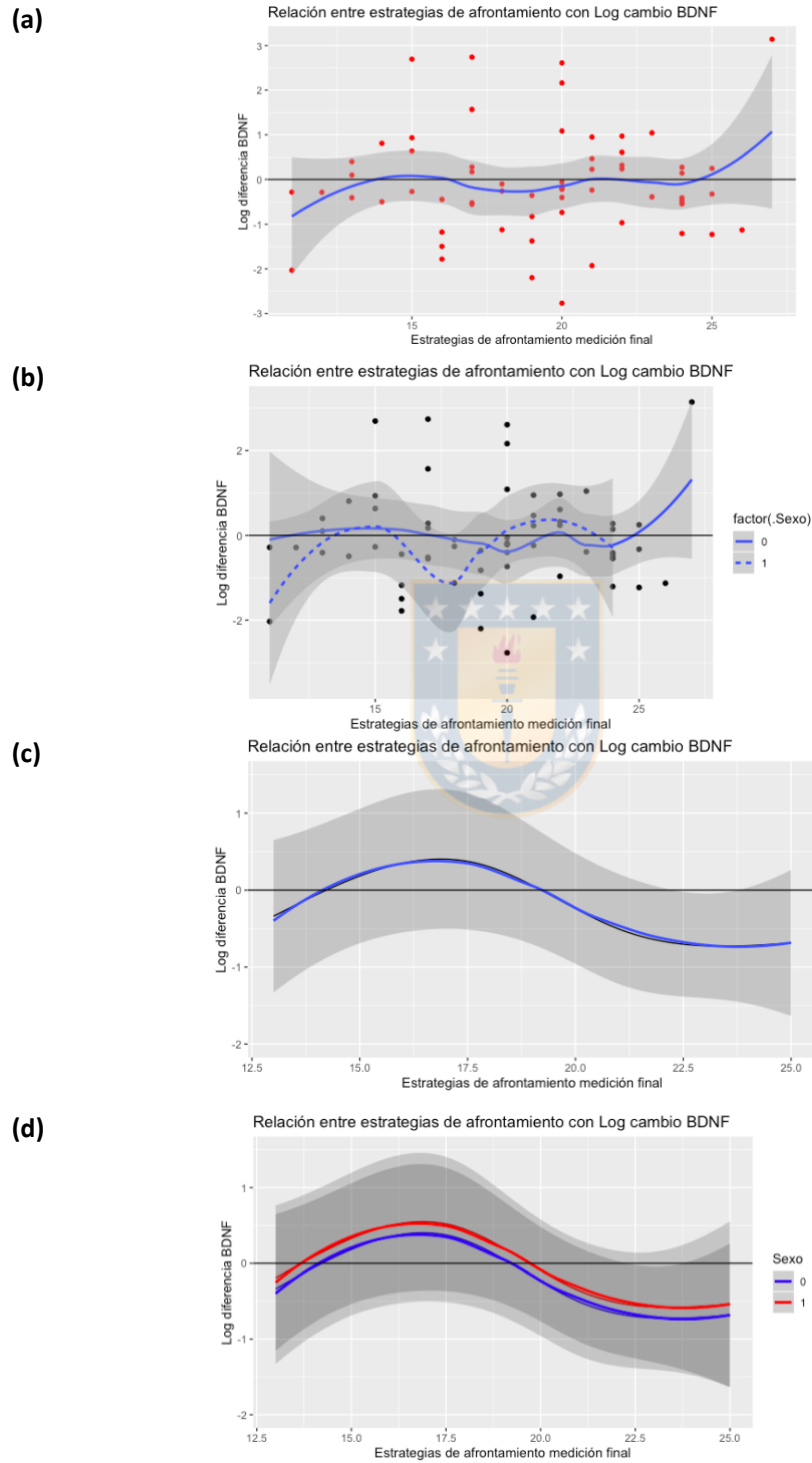
En “(c)” se muestra la variable controlada en función del modelo y con aproximadamente menos de 14 puntos en estrategias de afrontamiento en su evaluación final se esperaría, en la muestra, una disminución en los niveles plasmáticos de BDNF finales respecto a la medición inicial, entre 14 y 19 puntos un aumento y con más de 19 puntos se esperaría una disminución en los niveles de BDNF final respecto a la medición inicial. Esta situación se mantiene independiente del sexo de los participantes, lo cual se puede apreciar en “(d)” de la figura mencionada. Estas curvas se encuentran dentro del intervalo de confianza, por lo que no son extrapolables a la población, salvo en el grupo de mujeres, donde al comparar la curva de las variables con la línea de no cambio, se puede observar una zona que no es abarcada por el intervalo de confianza (22 a 24 puntos) por lo que en este caso se puede decir que *“en la población de mujeres, cuando hay entre 22 a 24 puntos en estrategias de afrontamiento en su evaluación final, habrá una leve disminución de los niveles finales de BDNF plasmático respecto de los valores iniciales”*.



VII.1.7 Variable cuestionario SRQ evaluación final

La Figura 16 muestra la variable FSRQ.PT en su forma controlada y no controlada, para todos los participantes y por sexo. Al respecto se puede apreciar que en “(a)”, la forma no controlada para todos los participantes, con aproximadamente 4 puntos o menos en SRQ en su medición final, se esperaría en la muestra, que los individuos presenten, en la evaluación final, menores niveles de BDNF plasmático que al inicio. Con más de 25 puntos se esperaría que los individuos presenten mayores niveles de BDNF plasmático que al inicio. Esta curva se encuentra dentro del intervalo de confianza, por lo que no es extrapolable a la población.

Figura 15: Variable estrategias de afrontamiento SISCO-II evaluación final: No controlada para todos los participantes (a) y por sexo (b); Controlada para todos los participantes (c) y por sexo (d). Predicción cambio niveles plasmáticos de BDNF.



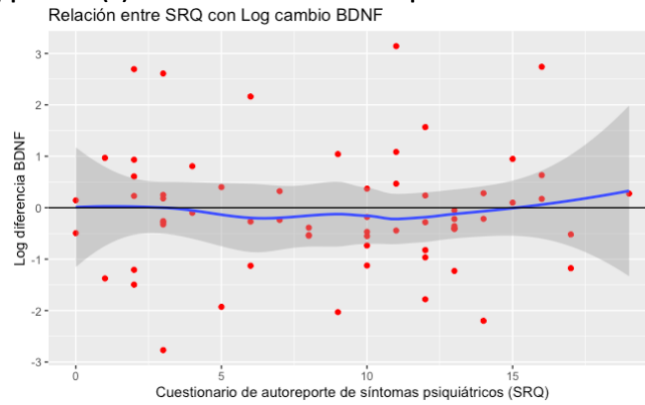
En “(b)” se muestra que, en la forma no controlada por sexo, para las mujeres, con aproximadamente entre 1 y 13 puntos, se esperaba en la muestra, que presenten una disminución en niveles finales de BDNF plasmático respecto de la evaluación basal y con más 13 puntos un aumento de los niveles finales de BDNF plasmático.

En el caso de los hombres, con 6 puntos o menos se esperaba que presenten un aumento en los niveles finales de BDNF plasmático respecto a la evaluación basal y con más 6 puntos se esperaba que presenten una disminución de los niveles finales de BDNF plasmático. Sin embargo, ambas curvas se encuentran dentro del intervalo de confianza, por lo que no son extrapolables a la población.

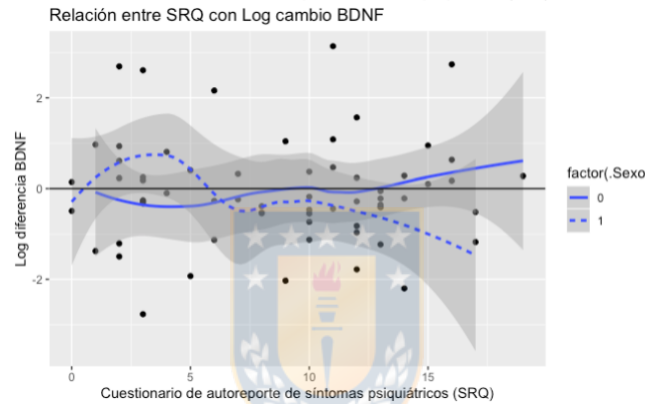
En “(c)” se muestra la variable controlada en función del modelo y con menos de 7 puntos en SRQ en su evaluación final, se esperaba en la muestra, aumento en los niveles plasmáticos de BDNF finales respecto a la medición inicial y con más de 7 puntos se esperaba una disminución en los niveles de BDNF final respecto a la medición inicial. Esta situación se mantiene independiente del sexo de los participantes, lo cual se puede apreciar en “(d)” de la figura mencionada. Estas curvas se encuentran dentro del intervalo de confianza, por lo que no son extrapolables a la población.

Figura 16: Variable cuestionario SRQ evaluación final: No controlada para todos los participantes (a) y por sexo (b); Controlada para todos los participantes (c) y por sexo (d). Predicción cambio niveles plasmáticos de BDNF.

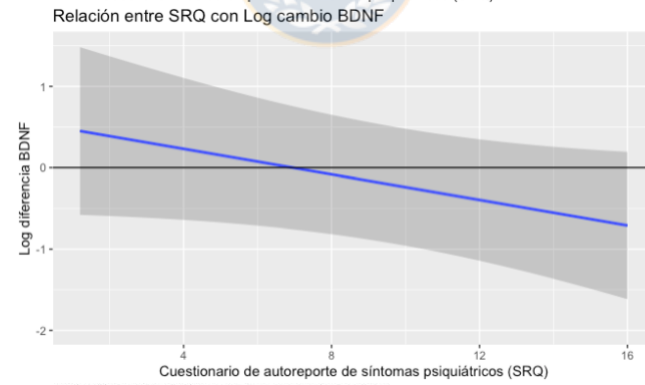
(a)



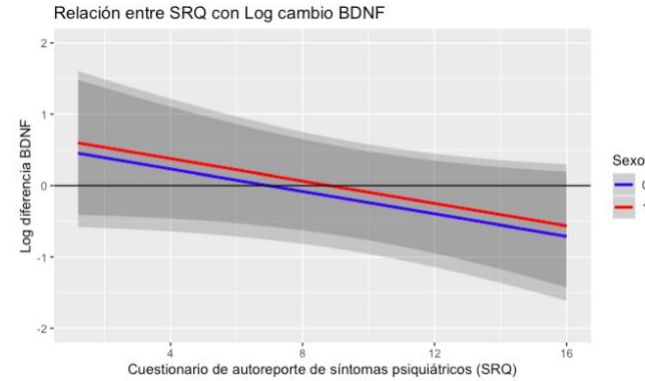
(b)



(c)



(d)



VII.1.8. Variable porcentaje de metilación global de ADN evaluación basal

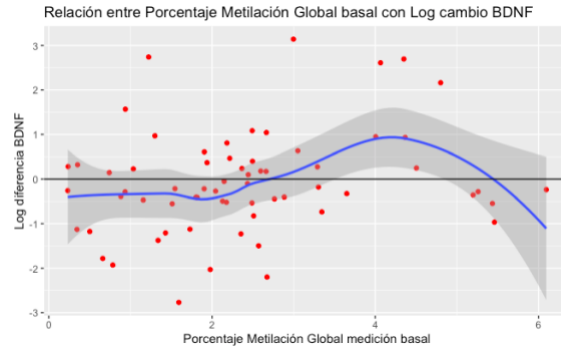
La Figura 17 muestra la variable BLAB.Met en su forma controlada y no controlada, para todos los participantes y por sexo. Al respecto se puede apreciar que en “(a)”, la forma no controlada para todos los participantes, con aproximadamente 2.7% o menos de metilación global de ADN en su medición basal, se esperaría en la muestra, que los individuos presenten, en la evaluación final, menores niveles de BDNF plasmático que al inicio. Entre aproximadamente 2.5% a 5.5% de metilación global en la medición basal se esperaría que los individuos presenten mayores niveles de BDNF plasmático que al inicio y con más de 5.5% se esperaría una disminución. Esta curva se encuentra dentro del intervalo de confianza, por lo que no es extrapolable a la población.

En “(b)” se muestra que, en la forma no controlada por sexo, para las mujeres, con aproximadamente 2.5% o menos de metilación global del ADN en la evaluación basal, se esperaría en la muestra, que presenten una disminución en niveles finales de BDNF plasmático respecto de la evaluación basal, entre 2.5% y 5.5% un aumento y con más de 5.5% una disminución.

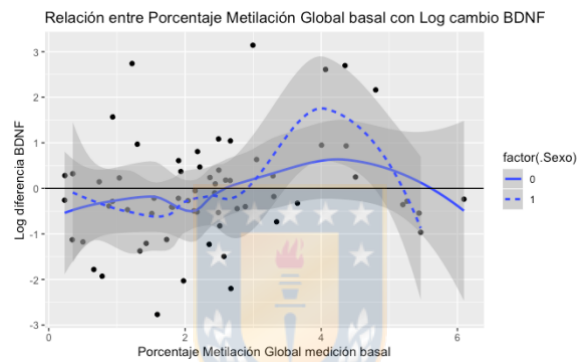
En el caso de los hombres, con 3.0% o menos se esperaría que presenten una disminución en los niveles finales de BDNF plasmático respecto a la evaluación basal, entre 3.0% y 5.2% un aumento y con más de 5.2% se esperaría que presenten una disminución de los niveles finales de BDNF plasmático. Sin embargo, ambas curvas se encuentran dentro del intervalo de confianza, por lo que no son extrapolables a la población.

Figura 17: Variable porcentaje de metilación global de ADN evaluación basal: No controlada para todos los participantes(a) y por sexo (b); Controlada para todos los participantes (c) y por sexo (d). Predicción cambio niveles plasmáticos de BDNF.

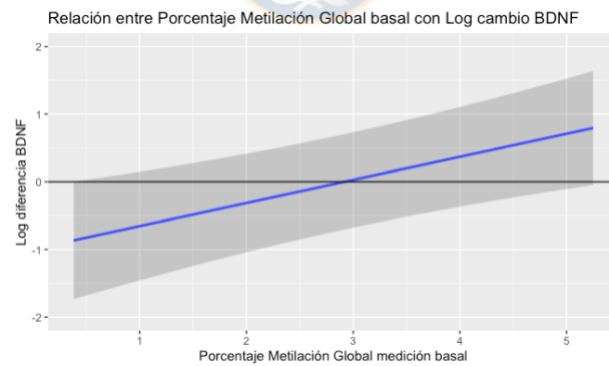
(a)



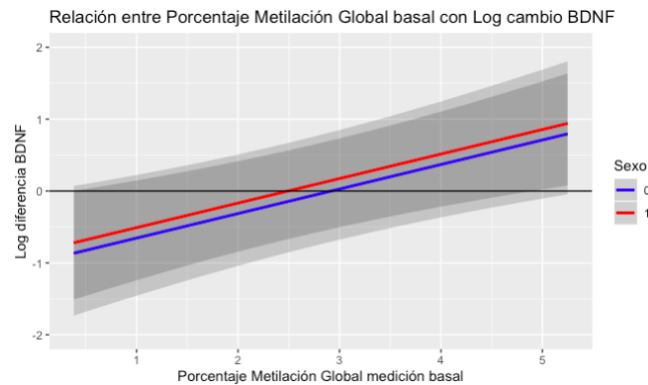
(b)



(c)



(d)



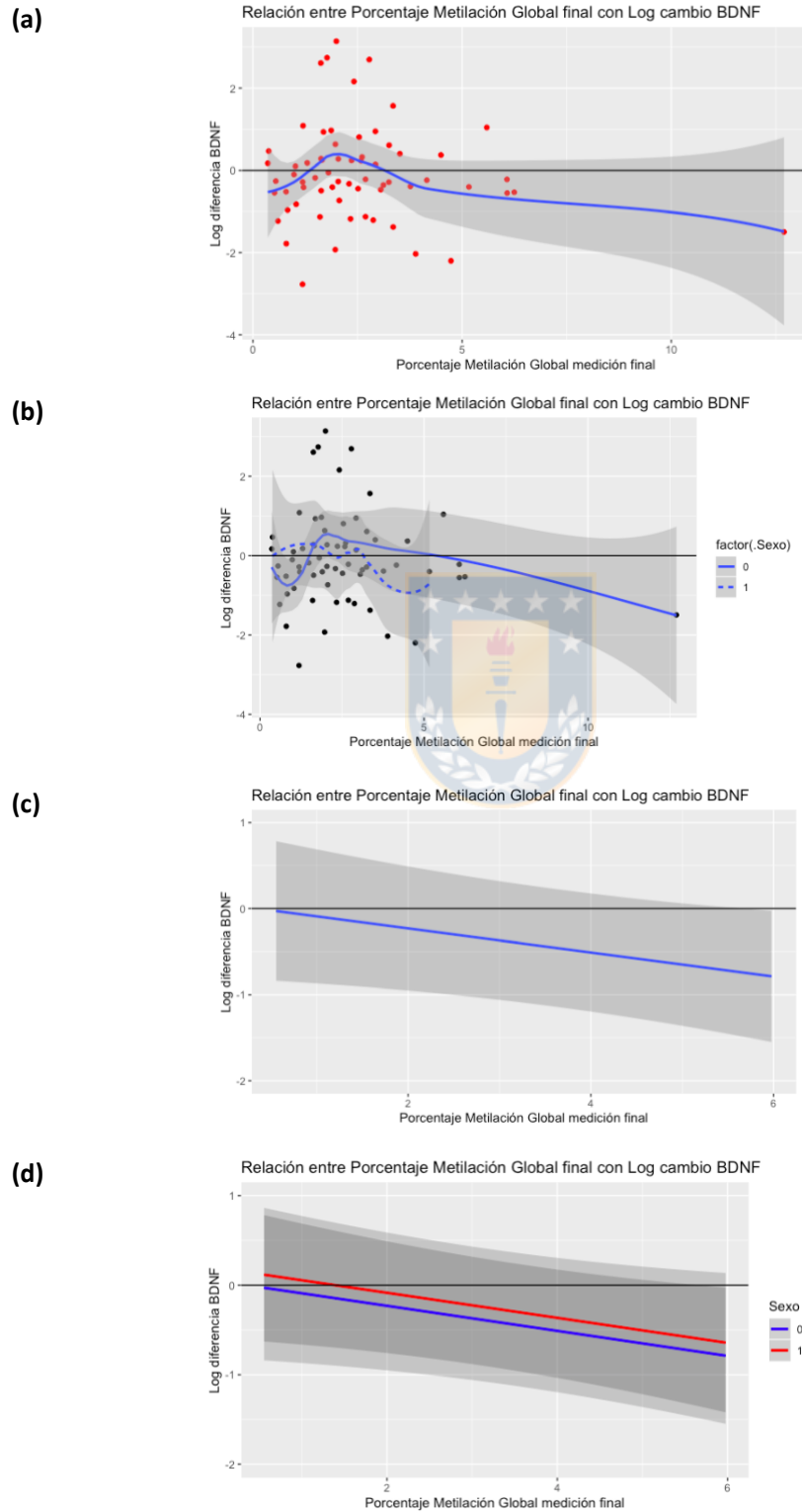
En “(c)” se muestra la variable controlada en función del modelo y con menos de 3.0% de metilación global de ADN en la evaluación basal, se esperaría en la muestra, una disminución en los niveles plasmáticos de BDNF finales respecto a la medición inicial y con más de 2.8% se esperaría un aumento en los niveles plasmáticos de BDNF final respecto a la medición inicial. Esta situación se mantiene independiente del sexo de los participantes, lo cual se puede apreciar en “(d)” de la figura mencionada. Estas curvas se encuentran dentro del intervalo de confianza, por lo que no son extrapolables a la población.

VII.1.9. Variable porcentaje de metilación global de ADN evaluación fina

La Figura 18 muestra la variable FLAB.Met en su forma controlada y no controlada, para todos los participantes y por sexo. Al respecto se puede apreciar que en “(a)”, la forma no controlada para todos los participantes, con aproximadamente 1.3% o menos de metilación global de ADN en su medición final, se esperaría en la muestra, que los individuos presenten, en la evaluación final, menores niveles de BDNF plasmático que al inicio. Entre aproximadamente 1.3% a 3.0% de metilación global en la medición basal se esperaría que los individuos presenten mayores niveles de BDNF plasmático que al inicio y con más de 3.0% se esperaría una disminución. Esta curva se encuentra dentro del intervalo de confianza, por lo que no es extrapolable a la población.

En “(b)” se muestra que, en la forma no controlada por sexo, para las mujeres, con aproximadamente 1.3% o menos de metilación global del ADN en la evaluación basal, se esperaría en la muestra, que presenten una disminución en niveles finales de BDNF plasmático respecto de la evaluación basal, entre 1.3% y 5.0% un aumento y con más de 5.0% una disminución.

Figura 18: Variable porcentaje de metilación global de ADN evaluación final: No controlada para todos los participantes (a) y por sexo (b); Controlada para todos los participantes (c) por sexo (d). Predicción cambio niveles plasmáticos de BDNF.



En el caso de los hombres, con 2.0% o menos se esperaba que presenten un aumento en los niveles finales de BDNF plasmático respecto a la evaluación basal, entre 2.0% y 2.5% no presenten cambios, entre 2.5% y 3.0% un aumento y con más de 3.0% se esperaba que presenten una disminución de los niveles finales de BDNF plasmático. Sin embargo, ambas curvas se encuentran dentro del intervalo de confianza, por lo que no son extrapolables a la población.

En "(c)" se muestra la variable controlada en función del modelo y con menos de 0.5% de metilación global de ADN en la evaluación basal, se esperaba en la muestra, una disminución en los niveles plasmáticos de BDNF finales respecto a la medición inicial. Al evaluar la variable controlada por sexo se observan variaciones por sexo, lo cual se puede apreciar en "(d)" de la figura mencionada. En el caso de las mujeres, aproximadamente con más de 0.5 % de metilación global en la medición final se esperaba, en la muestra, disminución en los niveles de BDNF final respecto a la medición inicial. En el caso de los hombres, aproximadamente entre 0.5% y 1.4% de metilación global de ADN en la medición final se esperaba, en la muestra, un aumento en los niveles finales de BDNF plasmático respecto a la evaluación inicial y aproximadamente sobre 1.4% se esperaba en la muestra, una disminución. Estas curvas se encuentran dentro del intervalo de confianza, por lo que no son extrapolables a la población.

Finalmente, una vez realizada la aproximación a la predicción del cambio en los niveles de BDNF plasmático en la evaluación final, con el modelo predictivo establecido, se procedió a aplicar este modelo con el objetivo de predecir para un individuo promedio, si aumentaban o disminuían los niveles plasmáticos de BDNF en la evaluación final respecto de la evaluación inicial.

En la Tabla 55 se muestra un resumen del promedio porcentual de cambio en los niveles de BDNF plasmático en la evaluación final respecto de la evaluación inicial, en función de una

variable determinada cuyo valor se fija a su cuartil inferior y con las demás controladas al valor de su mediana.

Para poder comprender el efecto de las variables especialmente cuando hay efectos no lineales, hay que definir claramente qué valor adoptarán el resto de las variables del modelo, al analizar el efecto de una específica, por lo que se fijan a la mediana todas las variables del modelo a excepción de la variable analizada, cuyo valor se fija al cuartil inferior. Para el modelo BDNF-12 como punto de referencia se consideró BS.RsfSIS.2 con 24 puntos; BS.RcsSIS.2 con 12 puntos; BS.AfSIS.2 con 18 puntos; FS.RfsSIS.2 con 34 puntos; FS.RcsSIS.s con 17 puntos; FS.AfSIS.2 con 20 puntos; FSRQ.PT con 10 puntos; BLAB.Met FLAB.Met con 2.22 % y 2.06% de metilación global de ADN, respectivamente (Tabla 54).

En caso de del modelo completo, para el grupo de mujeres, el nivel de BDNF plasmático en la evaluación final, en promedio bajó un 21.3% con respecto a la evaluación inicial, mientras que en el grupo de los hombres bajó un 9.0%.

Al analizar el efecto de variables en específico fijando su valor al cuartil inferior, y considerando el nivel de cambio como leve si era menor a 25 %, moderado entre 25 % y 100 % y fuerte si era mayor a 100 %, en el caso del grupo de mujeres, se produjo un aumento leve en el promedio porcentual de cambio en los niveles plasmáticos de BDNF en la evaluación final de 3.30% para BS.RcsSIS.2 (con 5 puntos), un aumento moderado de 59.50% en FSRQ.PT (con 1 punto) y un fuerte aumento en BS.AfSIS.2 (con 5 puntos) y FS.RcsSIS.2 (con 5 puntos) de 236% y 697% respectivamente.

Tabla 55: Promedio porcentual de cambio en los niveles de BDNF plasmático en la evaluación final respecto de la evaluación inicial, en función de una variable determinada y con las demás controladas. Predicción cambio niveles plasmáticos de BDNF.

Variable considerada	Variables Controladas (puntaje)*	Promedio porcentual de cambio de BDNF evaluación final respecto de evaluación inicial		Nivel de cambio**
		Mujeres	Hombres	
----	BS.RsfSIS.2 (24); BS.RcsSIS.2 (12); BS.AfsIS.2 (18); FS.RfsSIS.2 (34); FS.RcsSIS.s (17); FS.AfsIS.2 (20); FSRQ.PT (10); BLAB.Met (2.22*); FLAB.Met (2.06*).	21.30	9.00	Leve
BS.RcsSIS.2	BS.RsfSIS.s (24); BS.RcsSIS.2 (5) ; BS.AfsIS.2 (18); FS.RfsSIS.2 (34); FS.RcsSIS.s (17); FS.AfsIS.2 (20); FSRQ.PT (10); BLAB.Met (2.22*); FLAB.Met (2.06*).	3.30	19.50	Leve
FS.RfsSIS.2	BS.RsfSIS.s (24); BS.RcsSIS.2 (12); BS.AfsIS.2 (18); FS.RfsSIS.2 (15) ; FS.RcsSIS.s (17); FS.AfsIS.2 (20); FSRQ.PT (10); BLAB.Met (2.22*); FLAB.Met (2.06*).	-19.30	-6.70	Leve
FLAB.Met	BS.RsfSIS.s (24); BS.RcsSIS.2 (12); BS.AfsIS.2 (18); FS.RfsSIS.2 (34); FS.RcsSIS.s (17); FS.AfsIS.2 (20); FSRQ.PT (10); BLAB.Met (2.22*); FLAB.Met (0.5*) .	-2.10	-13.30	Leve
BS.RfsSIS.2	BS.RsfSIS.s (10) ; BS.RcsSIS.2 (12); BS.AfsIS.2 (18); FS.RfsSIS.2 (34); FS.RcsSIS.s (17); FS.AfsIS.2 (20); FSRQ.PT (10); BLAB.Met (2.22*); FLAB.Met (2.06*).	-97.03	-96.56	Moderado
FS.AfsIS.2	BS.RsfSIS.s (24); BS.RcsSIS.2 (12); BS.AfsIS.2 (18); FS.RfsSIS.2 (34); FS.RcsSIS.s (17); FS.AfsIS.2 (5) ; FSRQ.PT (10); BLAB.Met (2.22*); FLAB.Met (2.06*).	-92.80	-91.70	Moderado
FSRQ.PT	BS.RsfSIS.s (24); BS.RcsSIS.2 (12); BS.AfsIS.2 (18); FS.RfsSIS.2 (34); FS.RcsSIS.s (17); FS.AfsIS.2 (20); FSRQ.PT (1) ; BLAB.Met (2.22*); FLAB.Met (2.06*).	59.50	84.50	Moderado
BLAB.Met	BS.RsfSIS.s (24); BS.RcsSIS.2 (12); BS.AfsIS.2 (18); FS.RfsSIS.2 (34); FS.RcsSIS.s (17); FS.AfsIS.2 (20); FSRQ.PT (10); BLAB.Met (0.5*) ; FLAB.Met (2.06*).	-56.20	-49.30	Moderado
BS.AfsIS.2	BS.RsfSIS.s (24); BS.RcsSIS.2 (12); BS.AfsIS.2 (5) ; FS.RfsSIS.2 (34); FS.RcsSIS.s (17); FS.AfsIS.2 (20); FSRQ.PT (10); BLAB.Met (2.22*); FLAB.Met (2.06*).	236.00	288.00	Fuerte
FS.RcsSIS.2	BS.RsfSIS.s (24); BS.RcsSIS.2 (12); BS.AfsIS.2 (18); FS.RfsSIS.2 (34); FS.RcsSIS.2 (5) ; FS.AfsIS.2 (20); FSRQ.PT (10); BLAB.Met (2.22*); FLAB.Met (2.06*).	697.00	823.00	Fuerte

(*) Punto de referencia del modelo con variables fijadas a su mediana: BS.RsfSIS.s (24); BS.RcsSIS.2 (12); BS.AfsIS.2 (18); FS.RfsSIS.2 (34); FS.RcsSIS.s (17); FS.AfsIS.2 (20); FSRQ.PT (10); BLAB.Met (2.22*); FLAB.Met (2.06*). (+) Porcentaje de metilación global de ADN. (**) Nivel de cambio: Leve <25%; Moderado 25%-100%; Fuerte >100%.

BS.RfsSIS.2 (Reacciones físicas y psicológicas SISCO-II evaluación basal); BS.RcsSIS.2 (Reacciones del comportamiento social SISCO-II evaluación basal); BS.AfsIS.2 (Afrontamiento SISCO-II evaluación basal); FS.RfsSIS.2 (Reacciones físicas y psicológicas SISCO-II evaluación final); FS.RcsSIS.2 (Reacciones del comportamiento social SISCO-II evaluación final); FS.AfsIS.2 (Afrontamiento SISCO-II evaluación final); FSRQ.PT (Cuestionario auto reporte de síntomas psiquiátricos evaluación final); BLAB.Met (Porcentaje de metilación global de ADN evaluación basal); FLAB.Met (Porcentaje de metilación global de ADN evaluación final).

En cambio en el grupo de los hombres, se produjo un leve aumento en el promedio porcentual de cambio en los niveles plasmáticos de BDNF en la evaluación final de 19.50% para BS.RcsSIS.2 (con 5 puntos), un aumento moderado de 84.50% para FSRQ.PT (con 1 punto) y un fuerte aumento de 288% y 823.0% para BS.AfSIS.2 (con 5 puntos) y FS.RcsSIS.2 (con 5 puntos) respectivamente (Tabla 55).

En el grupo de las mujeres, se produjo una disminución leve en el promedio porcentual de cambio en los niveles plasmáticos de BDNF en la evaluación final de -19.30%, y -2.10% para las variables BS.RfSIS.2 (con 10 puntos) y FLAB.Met (con 0.5% de metilación global de ADN) respectivamente y una disminución moderada de -97.03%, -92.80% y 56.20% para BS.RfsSIS.2 (con 10 puntos), FS.AfSIS.2 (con 5 puntos) y BLAB.Met (con 0.5% de metilación global de ADN), respectivamente y en el grupo de los hombres, se produjo una leve disminución en el promedio porcentual de cambio en los niveles plasmáticos de BDNF en la evaluación final de -6.70% y -13.30% para las variables FS.RfsSIS.2 (con 15 puntos) y FLAB.Met (con 0.5% de metilación global de ADN), respectivamente y una disminución moderada de -96.56%, -91.79%, y .49.30% para BS.RfsSIS.2 (con 10 puntos), FS.AfSIS.2 (con 5 puntos) y BLAB.Met (con 0.5% de metilación global de ADN), respectivamente (Tabla 55).

VII.2 Predicción cambio en porcentaje de metilación global de ADN

Al igual que en el caso anterior, el primer análisis planteado fue un modelo lineal sencillo que consideró todas las variables necesarias. Este modelo entregó un mal poder predictivo ($R^2 = -0.137$) no siendo significativo ($p = 0.915$) (Tabla 56).

Tabla 56: Modelo lineal sencillo con todas las variables. Predicción cambio porcentaje metilación global de ADN.

Tipo de modelo	Variables	R ²
Lineal simple	BB.PT; FB.PT; BS.EstSIS.2, BS.RfsSIS.2;BS.RcsSIS.2; BS.AfSIS.2;FS.EstSIS.2; FS.RfsSIS.2; FS.RcsSIS.2; FS.AfSIS.2; FETOH.PT; FDROG.PT; FSRQ.PT; BLAB.BDNF; FLAB.BDNF; BDNF.log.BF; BDNF.Rat.BF	-0.156; p=0.915

R²a: R² ajustado; BB.PT (Puntaje total inventario Beck-II evaluación basal); FB.PT (Puntaje total inventario Beck-II evaluación final); Bs.EstSIS.2 (Estresores SISCO-II evaluación basal); BS.RfsSIS.2 (Reacciones físicas y psicológicas SISCO-II evaluación basal);BS.RcsSIS.2 (Reacciones del comportamiento social SISCO-II evaluación basal); BS.AfSIS.2 (Afrontamiento SISCO-II evaluación basal); FS.RfsSIS.2 (Reacciones físicas y psicológicas SISCO-II evaluación final); FS.RcsSIS.2 (Reacciones del comportamiento social SISCO-II evaluación final); FS.AfSIS.2 (Afrontamiento SISCO-II evaluación final); FETOH.PT (Puntaje total consumo alcohol evaluación final); FSRQ.PT (Cuestionario auto reporte de síntomas psiquiátricos evaluación final); BLAB.BDNF (Concentración plasmática de BDNF (ug/ml) evaluación basal); FLAB.BDNF (Concentración plasmática de BDNF (ug/ml) evaluación final); BDNF.log.BF (Logaritmo de concentración plasmática de BDNF (ug/ml) evaluación basal-final); BDNF.Rat.BF (Ratio de concentración plasmática de BDNF (ug/ml) evaluación basal-final).

Una vez que se evidenció que las relaciones entre las variables no se comportan en forma lineal, también se planteó un análisis para efectos no lineales, en base a un modelo enriquecido con “*splines*” restringidas (Harrell, F. 2015). Con el objetivo de obtener un modelo que permita predecir cambios en el porcentaje de metilación global de ADN en la evaluación final sobre sujetos futuros o en sujetos no utilizados, se procedió a buscar la mejor combinación del conjunto de variables que se ajuste al objetivo de predecir resultados futuros, considerando el mejor poder predictivo posible. En la Tabla 57 se puede apreciar los 5 modelos anidados simplificados derivados secuencialmente hasta obtener un modelo preliminar enriquecido con “*splines*” restringidas. En esta tabla se puede ver como a partir del modelo inicial se determinó el poder predictivo en base a R² y a R² ajustado (0.744 y 0.067, respectivamente). Luego, al eliminar conceptualmente la primera variable (BDNF.log.BF: Logaritmo de concentración plasmática de BDNF (ug/ml) evaluación basal-final) además de determinar R² y R² ajustado (0.714 y 0.115, respectivamente), se

comparó, mediante un ANOVA, si este modelo (MET-1) difería significativamente del original ($F(3,17)=0.657$, $p=0.590$). Si la variable hubiera diferido significativamente del modelo original, implicaría que la variable eliminada es significativa para el modelo y no debe ser eliminada. De esta forma y eliminado en forma secuencial las variables FB.PT, BB.PT, FS.EstSIS.2 y FS.RfsSIS.2, se llegó al modelo MET-5 ($R^2 = 0.632$; R^2 ajustado = 0.288) que no difería del modelo anterior (MET-4; $F(3,29) = 1.100$, $p=0.365$).

Al igual que para el modelo predictivo para niveles de BDNF plasmático, se consideraron posibles opciones de optimización para el modelo preliminar más adecuado (MET-5), considerando el R^2 ajustado por fórmula y el R^2 empírico (“*bootstrap*”) (Efron 1979).

Tabla 57: Modelo preliminar enriquecido con “*splines*” restringidas (5 modelos anidados simplificados derivados secuencialmente). Predicción cambio porcentaje metilación global de ADN.

Nº modelo	Variables	Variable eliminada	R ²	R ² a	Anova*
Inicial	BB.PT, FB.PT; BS.EstSIS.2; BS.RfsSIS.2; BS.RcsSIS.2; BS.AfsSIS.2, FS.EstSIS.2; FS.RfsSIS.2; FS.RcsSIS.2; FS.AfsSIS.2; FETOH.PT; FSRQ.PT; BLAB.BDNF; FLAB.BDNF; BDNF.log.BF	---	0.744	0.067	---
MET-1	BB.PT, FB.PT; BS.EstSIS.2; BS.RfsSIS.2; BS.RcsSIS.2; BS.AfsSIS.2, FS.EstSIS.2; FS.RfsSIS.2; FS.RcsSIS.2; FS.AfsSIS.2; FETOH.PT; FSRQ.PT; BLAB.BDNF; FLAB.BDNF.	BDNF.log.BF	0.714	0.115	$F(3,17)=0.657$, $p=0.590$
MET-2	BB.PT; BS.EstSIS.2; BS.RfsSIS.2; BS.RcsSIS.2; BS.AfsSIS.2, FS.EstSIS.2; FS.RfsSIS.2; FS.RcsSIS.2; FS.AfsSIS.2; FETOH.PT; FSRQ.PT; BLAB.BDNF; FLAB.BDNF.	FB.PT	0.698	0.187	$F(3,20)=0.377$, $p=0.771$
MET-3	BS.EstSIS.2; BS.RfsSIS.2; BS.RcsSIS.2; BS.AfsSIS.2, FS.EstSIS.2; FS.RfsSIS.2; FS.RcsSIS.2; FS.AfsSIS.2; FETOH.PT; FSRQ.PT; BLAB.BDNF; FLAB.BDNF.	BB.PT;	0.688	0.256	$F(3,23)=0.269$, $p=0.847$
MET-4	BS.EstSIS.2; BS.RfsSIS.2; BS.RcsSIS.2; BS.AfsSIS.2; FS.RfsSIS.2; FS.RcsSIS.2; FS.AfsSIS.2; FETOH.PT; FSRQ.PT; BLAB.BDNF; FLAB.BDNF.	FS.EstSIS.2	0.670	0.294	$F(3,26)=0.497$, $p=0.688$
MET-5	BS.EstSIS.2; BS.RfsSIS.2; BS.RcsSIS.2; BS.AfsSIS.2; FS.RcsSIS.2; FS.AfsSIS.2; FETOH.PT; FSRQ.PT; BLAB.BDNF; FLAB.BDNF.	FS.RfsSIS.2	0.632	0.288	$F(3,29)=1.100$, $p=0.365$

R²a: R² ajustado; (*) ANOVA diferencia con modelo previo.

Considerando lo anterior y que las variables al ser complejas tienen tanto componentes lineales como no lineales, y con el objetivo de simplificar el modelo MET-5, se procedió, bajo la misma lógica ya descrita, a eliminar secuencialmente el modelo aquellos componentes no lineales que no fueran significativos. De esta forma, como se puede apreciar en la Tabla 58, a partir del modelo MET-5 ($R^2 = 0.632$; R^2 ajustado estimado = 0.288, R^2 empírico = -0.949), se eliminan en el modelo MET-6 los componentes no lineales FSRQ.PT y BLAB.Met ($R^2 = 0.596$; R^2 ajustado estimado = 0.305, R^2 empírico = -0.402; $F(4,32) = 0.787$, $p=0.542$), para finalmente, luego de 1 simplificación, llegar al modelo MET-7 ($R^2 = 0.562$; R^2 ajustado estimado = 0.286, R^2 empírico = -0.266; $F(2,36) = 1.508$, $p=0.235$) donde se eliminó el componente no lineal correspondiente a la variable BS.AfSIS.2, no siendo posible eliminar ningún otro componente no lineal.

Tabla 58: Modelo preliminar enriquecido con “splines” restringidas, eliminando componentes no lineales. (2 modelos anidados simplificados derivados secuencialmente). Predicción cambio porcentaje metilación global de ADN.

Nº modelo	Variables	Componente no lineal eliminado	R^2	R^2 Aj	Opt.	R^2 e	Anova*
MET-5	BS.EstSIS.2; BS.RfsSIS.2; BS.RcsSIS.2; BS.AfSIS.2; FS.RcsSIS.2; FS.AfSIS.2; FETOH.PT; FSRQ.PT; BLAB.BDNF; FLAB.BDNF.	---	0.632	0.288	-0.727	-0.949	---
MET-6	BS.EstSIS.2; BS.RfsSIS.2; BS.RcsSIS.2; BS.AfSIS.2; FS.RcsSIS.2; FS.AfSIS.2; FETOH.PT; FSRQ.PT^a ; BLAB.BDNF^a ; FLAB.BDNF.	FSRQ.PT, BLAB.BDNF	0.596	0.305	-0.202	-0.402	$F(4,32)=0.787, p=0.542$
MET-7	BS.EstSIS.2; BS.RfsSIS.2; BS.RcsSIS.2; BS.AfSIS.2^a ; FS.RcsSIS.2; FS.AfSIS.2; FETOH.PT; FSRQ.PT^a ; BLAB.BDNF^a ; FLAB.BDNF.	BS.AfSIS.2	0.562	0.286	-0.067	-0.266	$F(2,36)=1.508, p=0.235$

R^2 aj: R^2 ajustado estimado o calculado; Opt.: Optimismo; R^2 e: R^2 empírico (“bootstrap”); (*) ANOVA diferencia con modelo previo. (a) Variable con componente no lineal eliminado. BS.EstSIS.2 (Estresores SISCO-II evaluación basal); BS.RfsSIS.2 (Reacciones físicas y psicológicas SISCO-II evaluación basal); BS.RcsSIS.2 (Reacciones del comportamiento social SISCO-II evaluación basal); BS.AfSIS.2 (Afrontamiento SISCO-II evaluación basal); FS.RcsSIS.2 (Reacciones del comportamiento social SISCO-II evaluación final); FS.AfSIS.2 (Afrontamiento SISCO-II evaluación final); FETOH.PT (Consumo alcohol evaluación final); FSRQ.PT (Cuestionario auto reporte de síntomas psiquiátricos evaluación final); BLAB.BDNF (Concentración BDNF plasmático evaluación basal); FLAB.BDNF (Concentración BDNF plasmático evaluación final).

Finalmente, a fin de simplificar aún más el modelo MET-7 y considerando que inicialmente la complejidad de la no linealidad se definió en base a 4 puntos, cuando fue posible, se disminuyó, también en forma secuencial, a 3 puntos. En la Tabla 59 se puede apreciar como se disminuyó la complejidad de la linealidad a 3 puntos en la variable FLAB.BDNF, para obtener el modelo MET-8 ($R^2 = 0.538$; R^2 ajustado estimado = 0.266, R^2 empírico = -0.223; $F(1,38) = 2.101$, $p=0.155$), siendo éste el modelo predictivo más simple de obtener con los datos de la muestra estudiada.

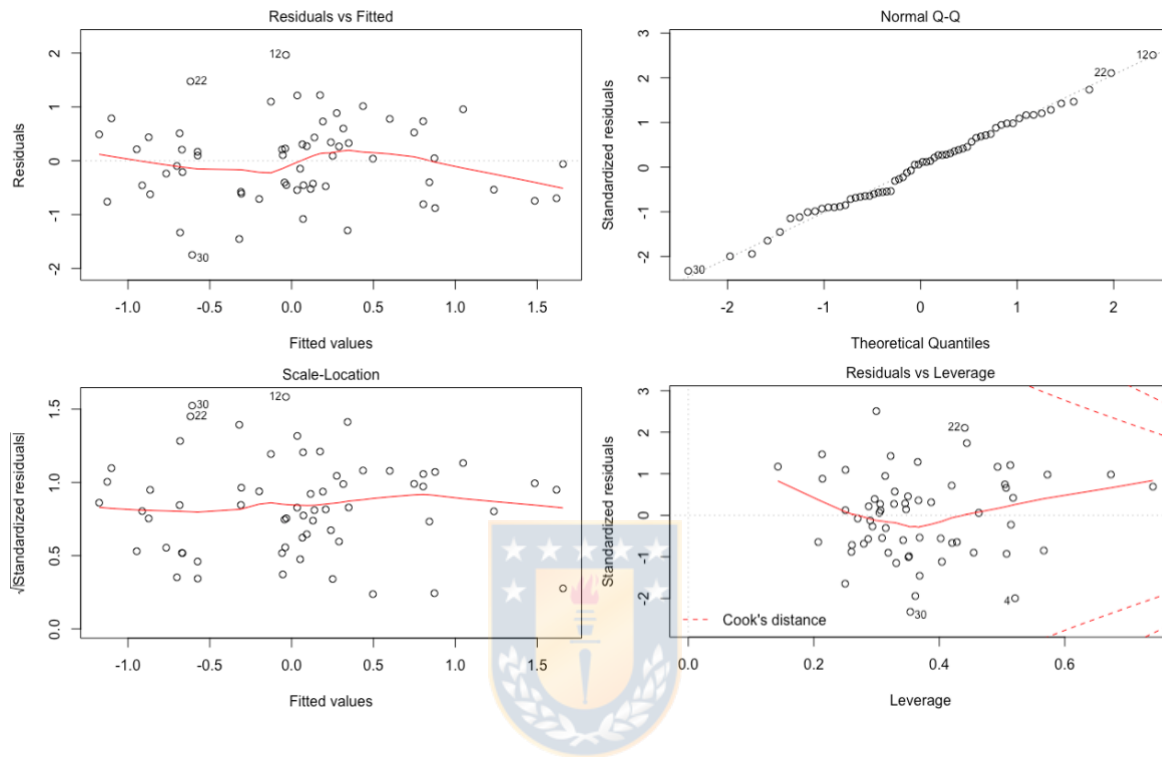
Tabla 59: Modelo enriquecido con “splines” restringidas, eliminando componentes no lineales y reduciendo puntos de complejidad para componente no lineal. (2 modelos anidados simplificados derivados secuencialmente). Predicción cambio porcentaje metilación global de ADN.

Nº modelo	Variabes	Variable	Puntos complejidad	R ²	R ² Aj	Opt.	R ² e	Anova*
MET-7	BS.EstSIS.2; BS.RfsSIS.2; BS.RcsSIS.2; BS.AfSIS.2 [§] ; FS.RcsSIS.2; FS.AfSIS.2; FETOH.PT; FSRQ.PT [§] ; BLAB.BDNF [§] ; FLAB.BDNF.	---	04	0.562	0.286	-0.067	-0.266	---
MET-8	BS.EstSIS.2; BS.RfsSIS.2; BS.RcsSIS.2; BS.AfSIS.2; FS.RcsSIS.2; FS.AfSIS.2; FETOH.PT; FSRQ.PT [§] ; BLAB.BDNF [§] ; FLAB.BDNF⁺	FLAB.BDNF	03	0.538	0.266	-0.024	-0.223	$F(1,38)=2.101, p=0.155$

R²aj: R² ajustado estimado o calculado; Opt.: Optimismo; R²e: R² empírico (“bootstrap”); (*) ANOVA diferencia con modelo previo. (‡) Variable con componente no lineal eliminado. (†) Variable con componente no lineal con 3 puntos de complejidad. BS.EstSIS.2 (Estrésores SISCO-II evaluación basal); BS.RfsSIS.2 (Reacciones físicas y psicológicas SISCO-II evaluación basal); BS.RcsSIS.2 (Reacciones del comportamiento social SISCO-II evaluación basal); BS.AfSIS.2 (Afrontamiento SISCO-II evaluación basal); FS.RcsSIS.2 (Reacciones del comportamiento social SISCO-II evaluación final); FS.AfSIS.2 (Afrontamiento SISCO-II evaluación final); FETOH.PT (Consumo alcohol evaluación final); FSRQ.PT (Cuestionario auto reporte de síntomas psiquiátricos evaluación final); BLAB.BDNF (Concentración BDNF plasmático evaluación basal); FLAB.BDNF (Concentración BDNF plasmático evaluación final).

En relación con los supuestos del modelo, como se puede comprobar en la Figura 19, si bien se puede decir que el modelo cumple con una adecuada normalidad de los residuos y no hay casos extremos, sí se puede apreciar un leve aumento de la varianza de los residuos de los valores predichos altos. La linealidad del modelo es aceptable a pesar de que el modelo tiende sobreestimar los aumentos de porcentaje de metilación global.

Figura 19: Verificación de supuestos modelo enriquecido con “*splines*” restringidas, eliminando componentes no lineales y reduciendo puntos de complejidad para componente no lineal. Predicción cambio porcentaje metilación global de ADN.



En la Tabla 60 se muestran tanto las interacciones entre las variables del modelo como el valor p de la interacción. Para el modelo obtenido, MET-8, se evaluaron las 45 posibles combinaciones de interacciones entre variables, obteniéndose 4 combinaciones con un valor p de interacción menor a 0.05. Al considerar que estas combinaciones por simple azar pueden entregar cruces significativos y con el fin objetivar esto, se usó la corrección de Bonferroni para familia de hipótesis (cociente entre una probabilidad de referencia de 0.05 y el número de cruces). En este caso, al existir 45 cruces posibles, la corrección de Bonferroni entrega un valor $p < 0.0011$, por lo que, de existir una interacción significativa, esta debiera tener un valor p de interacción menor a 0.0011, lo que para el modelo obtenido significa que no existen interacciones significativas.

Tabla 60: Interacciones entre variables del modelo enriquecido con “splines” restringidas, eliminando componentes no lineales y reduciendo puntos de complejidad para componente no lineal. Predicción cambio porcentaje metilación global de ADN.

Variable 1	Variable 2	Valor p interacción	Interacción*
BS.EstSIS.2	BS.RfsSIS.2	p=0.990	No significativa
BS.EstSIS.2	BS.RcsSIS.2	p=0.627	No significativa
BS.EstSIS.2	BS.AfSIS.2	p=0.121	No significativa
BS.EstSIS.2	FS.RcsSIS.2	p=0.841	No significativa
BS.EstSIS.2	FS.AfSIS.2	p=0.165	No significativa
BS.EstSIS.2	FETOH.PT	P=0.166	No significativa
BS.EstSIS.2	FSRQ.PT	p=0.416	No significativa
BS.EstSIS.2	BLAB.BDNF	p=0.640	No significativa
BS.EstSIS.2	FLAB.BDNF	p=0.492	No significativa
BS.RfsSIS.2	BS.RcsSIS.2	p=0.076	No significativa
BS.RfsSIS.2	BS.AfSIS.2	p=0.964	No significativa
BS.RfsSIS.2	FS.RcsSIS.2	p=0.117	No significativa
BS.RfsSIS.2	FS.AfSIS.2	p=0.104	No significativa
BS.RfsSIS.2	FETOH.PT	p=0.782	No significativa
BS.RfsSIS.2	FSRQ.PT	p=0.230	No significativa
BS.RfsSIS.2	BLAB.BDNF	p=0.684	No significativa
BS.RfsSIS.2	FLAB.BDNF	p=0.664	No significativa
BS.RcsSIS.2	BS.AfSIS.2	p=0.046	No significativa
BS.RcsSIS.2	FS.RcsSIS.2	p=0.975	No significativa
BS.RcsSIS.2	FS.AfSIS.2	p=0.881	No significativa
BS.RcsSIS.2	FETOH.PT	p=0.741	No significativa
BS.RcsSIS.2	FSRQ.PT	p=0.086	No significativa
BS.RcsSIS.2	BLAB.BDNF	p=0.683	No significativa
BS.RcsSIS.2	FLAB.BDNF	p=0.757	No significativa
BS.AfSIS.2	FS.RcsSIS.2	p=0.710	No significativa
BS.AfSIS.2	FS.AfSIS.2	p=0.241	No significativa
BS.AfSIS.2	FETOH.PT	p=0.199	No significativa
BS.AfSIS.2	FSRQ.PT	p=0.474	No significativa
BS.AfSIS.2	BLAB.BDNF	p=0.528	No significativa
BS.AfSIS.2	FLAB.BDNF	p=0.620	No significativa
FS.RcsSIS.2	FS.AfSIS.2	p=0.510	No significativa
FS.RcsSIS.2	FETOH.PT	p=0.340	No significativa
FS.RcsSIS.2	FSRQ.PT	p=0.039	No significativa
FS.RcsSIS.2	BLAB.BDNF	p=0.364	No significativa
FS.RcsSIS.2	FLAB.BDNF	p=0.049	No significativa
FS.AfSIS.2	FETOH.PT	p=0.392	No significativa
FS.AfSIS.2	FSRQ.PT	p=0.046	No significativa
FS.AfSIS.2	BLAB.BDNF	p=0.548	No significativa
FS.AfSIS.2	FLAB.BDNF	p=0.849	No significativa
FETOH.PT	FSRQ.PT	p=0.895	No significativa
FETOH.PT	BLAB.BDNF	p=0.547	No significativa
FETOH.PT	FLAB.BDNF	p=0.802	No significativa
FSRQ.PT	BLAB.BDNF	p=0.842	No significativa
FSRQ.PT	FLAB.BDNF	p=0.472	No significativa
BLAB.BDNF	FLAB.BDNF	p=0.867	No significativa

(*) Corrección de Bonferroni $p < 0.0011$. BS.RfsSIS.2 (Reacciones físicas y psicológicas SISCO-II evaluación basal); BS.RcsSIS.2 (Reacciones del comportamiento social SISCO-II evaluación basal); BS.EstSIS.2 (Estresores SISCO-II evaluación basal); BS.RfsSIS.2 (Reacciones físicas y psicológicas SISCO-II evaluación basal); BS.RcsSIS.2 (Reacciones del comportamiento social SISCO-II evaluación basal); BS.AfSIS.2 (Afrontamiento SISCO-II evaluación basal); FS.RcsSIS.2 (Reacciones del comportamiento social SISCO-II evaluación final); FS.AfSIS.2 (Afrontamiento SISCO-II evaluación final); FETOH.PT (Consumo alcohol evaluación final); FSRQ.PT (Cuestionario auto reporte de síntomas psiquiátricos evaluación final); BLAB.BDNF (Concentración BDNF plasmático evaluación basal); FLAB.BDNF (Concentración BDNF plasmático evaluación final).

Con el modelo predictivo establecido, se procedió a elaborar gráficos usando como predictores las variables numéricas a fin de obtener una aproximación a la predicción del cambio en el porcentaje de metilación global de ADN en la evaluación final, para luego predecir para un individuo promedio, si aumentaba o disminuía el porcentaje de metilación global del ADN en la evaluación final respecto de la evaluación inicial.

De la misma forma usada en el análisis multivariado para niveles plasmáticos de BDNF, a pesar de ser repetitivo, con el objetivo de comprender el efecto de las variables especialmente cuando hay efectos no lineales, se definió el valor que adoptarán el resto de las variables del modelo, al analizar el efecto de una específica, fijando a la mediana todas las variables del modelo a excepción de la variable analizada, cuyo valor se fija al cuartil inferior (así, la variable controlada permite eliminar el efecto de todas las otras variables).

En la Tabla 61, se muestra para el modelo MET-8 el punto de referencia del modelo con variables fijadas a su mediana, a partir del cual se aplica el modelo predictivo, lo cual se describe a continuación.

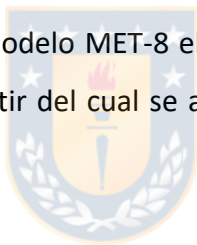


Tabla 61: Punto de referencia del modelo MET-8 con variables fijadas a su mediana. Predicción cambio porcentaje metilación global de ADN.

Variable	Punto de referencia
BS.EstSIS.2	11 puntos
BS.RfsSIS.2	24 puntos
BS.RcsSIS.2	12 puntos
BS.AfSIS.2	18 puntos
FS.RcsSIS.2	17 puntos
FS.AfSIS.2	20 puntos
FETOH.PT	2 puntos
FSRQ.PT	10 puntos
BLAB.BDNF	951.5 pg/ml
FLAB.BDNF	960.3 pg/ml

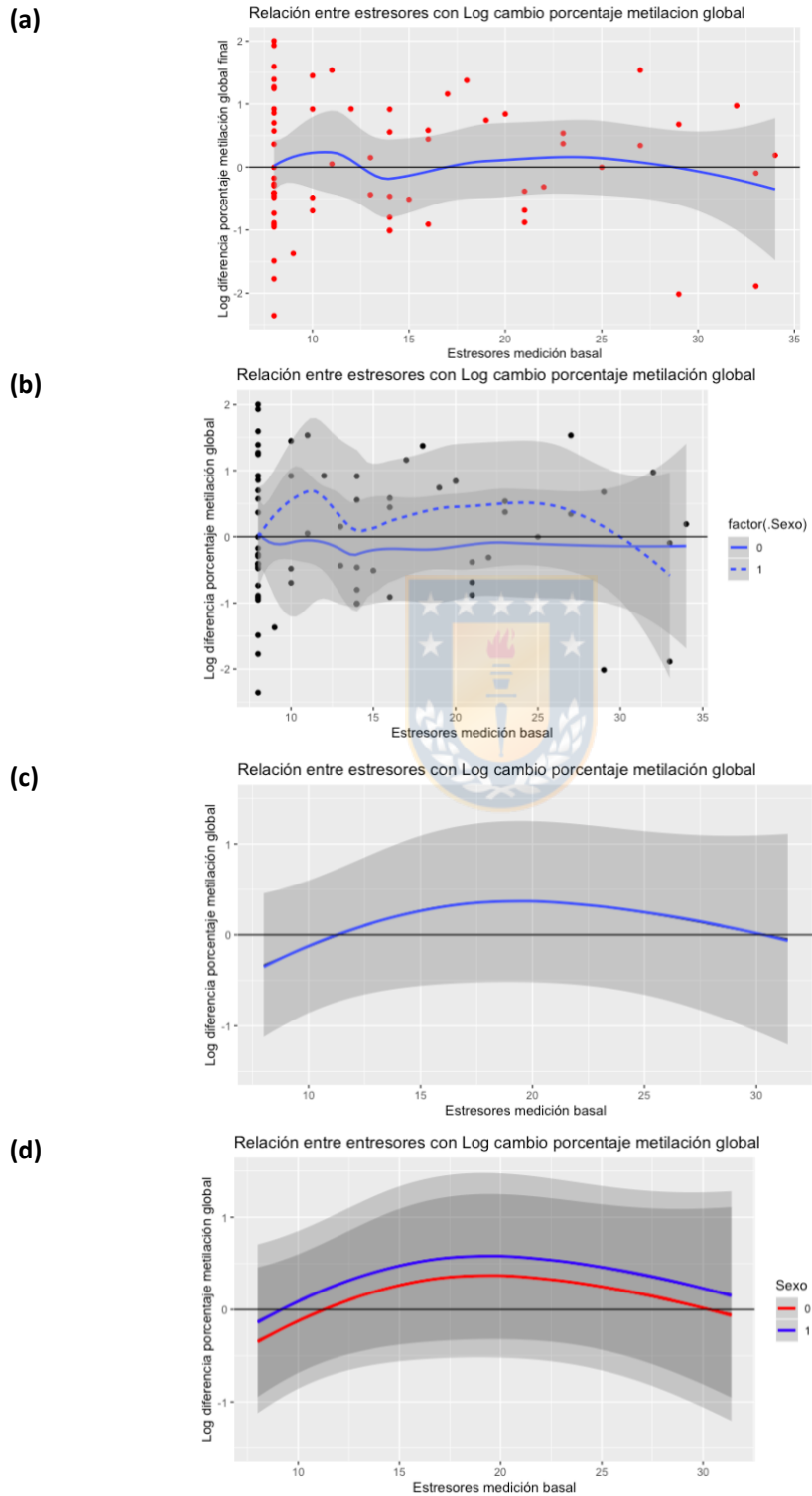
BS.EstSIS.2 (Estresores SISCO-II evaluación basal); BS.RfsSIS.2 (Reacciones físicas y psicológicas SISCO-II evaluación basal); BS.RcsSIS.2 (Reacciones del comportamiento social SISCO-II evaluación basal); BS.AfSIS.2 (Afrontamiento SISCO-II evaluación basal); FS.RcsSIS.2 (Reacciones del comportamiento social SISCO-II evaluación final); FS.AfSIS.2 (Afrontamiento SISCO-II evaluación final); FETOH.PT (Consumo alcohol evaluación final); FSRQ.PT (Cuestionario auto reporte de síntomas psiquiátricos evaluación final); BLAB.BDNF (Concentración BDNF plasmático evaluación basal); FLAB.BDNF (Concentración BDNF plasmático evaluación final).

VII.2.1 Variable estresores SISCO-II evaluación basal

En la Figura 20 se representa la variable BS.Est.SIS.2 en su forma controlada y no controlada, para todos los participantes y por sexo. Al respecto se puede apreciar que en “(a)”, la forma no controlada para todos los participantes, con aproximadamente entre 6 y 13 puntos en estresores en su evaluación basal, se esperaría que “en la muestra” los individuos presenten, en la evaluación final, mayores porcentajes de metilación global de ADN que al inicio. Entre 13 y 17 puntos se esperaría en la muestra, que los individuos presenten, en la evaluación final, menores porcentaje de metilación global de ADN, respecto de los niveles basales. Entre 17 y 27, se esperaría que los individuos presenten en la evaluación final, mayores porcentajes de metilación global de ADN que al inicio y con más de 27 puntos, se esperarían menores porcentaje de metilación global de ADN que al inicio. Sin embargo, esta curva se encuentra dentro del intervalo de confianza, por lo que es perfectamente factible que los porcentajes de metilación global de ADN en la evaluación final, no sea afectados por los estresores en su evaluación basal, no siendo posible extrapolar a la población.

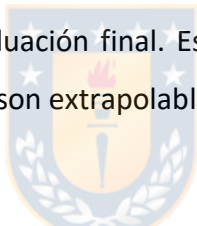
En “(b)” se muestra que, en la forma no controlada por sexo, para las mujeres, con aproximadamente 6 puntos o más, se esperaría en la muestra, que presenten menores porcentaje de metilación global de ADN en la evaluación final, respecto de la evaluación basal. En el caso de los hombres, aproximadamente entre 6 y 30 puntos, se esperaría que presenten mayores porcentajes de metilación global de ADN respecto a la evaluación basal y con más de 30 puntos se esperaría que presenten una disminución. Sin embargo, ambas curvas se encuentran dentro del intervalo de confianza, por lo que no son extrapolables a la población.

Figura 20: Variable estresores SISCO-II evaluación basal: No controlada para todos los participantes (a) y por sexo (b); Controlada para todos los participantes (c) y por sexo (d). Predicción cambio porcentaje metilación global de ADN.



Para la variable controlada en función del modelo (Figura 20-c), con aproximadamente entre 12 y 31 puntos en estresores en su evaluación basal se esperaría, que se presenten menores porcentaje de metilación global de ADN final respecto a la medición basal y con más de 31 puntos se esperarían menores porcentajes. En (d) se puede apreciar que, para la variable controlada por sexo, en el caso de las mujeres, entre 6 y 13 puntos en estresores en su evaluación basal, se esperaría que presenten menores porcentajes de metilación global de ADN en la evaluación final respecto de la inicial, entre 13 y 31 puntos se esperaría que presenten mayores porcentajes de metilación global de ADN en la evaluación final y con más de 31 puntos, menores porcentajes de metilación global de ADN.

En el caso de los hombres, entre 6 y 8 puntos en estresores en su evaluación basal se esperaría que presenten menores porcentajes de metilación global de ADN en la evaluación final respecto de la inicial y con más de 8 puntos se esperarían mayores porcentajes de metilación global de ADN en su evaluación final. Estas curvas se encuentran dentro del intervalo de confianza, por lo que no son extrapolables a la población.



VII.2.2 Variable reacciones físicas y psicológicas SISCO-II evaluación basal

En la Figura 21 se representa la variable BS.RfsSIS.2 en su forma controlada y no controlada, para todos los participantes y por sexo. Al respecto se puede apreciar que en “(a)”, la forma no controlada para todos los participantes, con aproximadamente entre 13 y 16 puntos en reacciones físicas y psicológicas en su medición basal, se esperaría que los individuos presenten, en la evaluación final, mayores porcentajes de metilación global de ADN respecto de la evaluación inicial. A su vez, aproximadamente entre 16 y 19 puntos, se esperaría que los individuos no presenten variaciones en el porcentaje de metilación global de ADN en la evaluación final respecto de la inicial. Entre 19 y 28 puntos se esperarían mayores porcentajes de metilación global de ADN respecto de la evaluación inicial y entre 28 y 38 puntos menores porcentajes. Finalmente, con aproximadamente 38 puntos o más

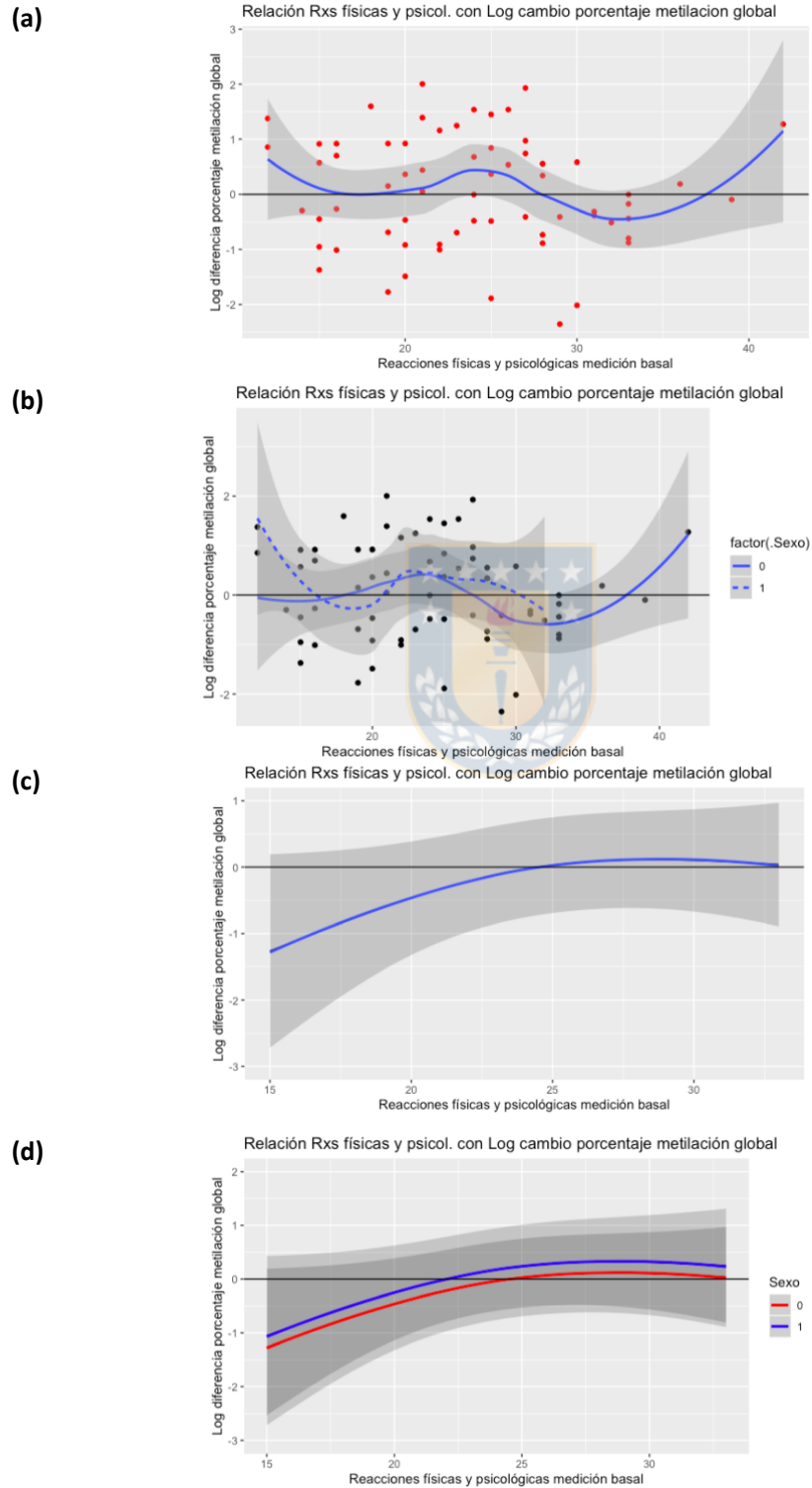
se esperaría en la evaluación final, mayores porcentajes de metilación global de ADN en su evaluación final respecto de la evaluación inicial. Esta curva se encuentra dentro del intervalo de confianza, por lo que no extrapolable a la población.

En “(b)” se muestra que, en la forma no controlada por sexo, para las mujeres, con aproximadamente entre 12 y 18, se esperaría que presenten menores porcentajes de metilación global de ADN en la evaluación final respecto de la evaluación basal. Aproximadamente entre 18 y 27 puntos se esperaría que presenten mayores porcentajes de metilación global de ADN respecto de la evaluación inicial, entre 27 y 37 puntos menores porcentajes y con más de 37 puntos mayores porcentajes de metilación global de ADN en la evaluación final respecto de la evaluación inicial

En el caso de los hombres, aproximadamente entre 12 y 16 puntos se esperaría que presenten mayores porcentajes de metilación global de ADN en la evaluación final, respecto de la inicial. Entre 16 y 21 puntos en reacciones físicas y psicológicas en su medición, se esperaría que presenten menores porcentajes, entre 21 y 30 puntos mayores porcentajes y con más de 30 puntos menores porcentajes de metilación global de ADN en la evaluación final respecto de la evaluación inicial. Sin embargo, ambas curvas se encuentran dentro del intervalo de confianza, por lo que no son extrapolables a la población. Se destaca que el grupo las mujeres tienen un rango mayor de puntajes de reacciones físicas y psicológicas en su medición basal, cuando se comparan con el grupo de los hombres.

En “(c)” se muestra la variable controlada en función del modelo para todos los participantes y con aproximadamente menos de 25 puntos en reacciones físicas y psicológicas en su medición basal se esperaría, menores porcentajes de metilación global de ADN en la evaluación final, respecto de la evaluación inicial y con más de 25 puntos, mayores porcentajes. Esta curva se encuentra dentro del intervalo de confianza, por lo que no es extrapolable a la población.

Figura 21: Variable reacciones físicas y psicológicas SISCO-II evaluación basal: No controlada para todos los participantes (a) y por sexo (b); Controlada para todos los participantes (c) y por sexo (d). Predicción cambio porcentaje metilación global de ADN.



En “(d)” se puede apreciar que, en el grupo de las mujeres, con menos de 24 puntos en reacciones físicas y psicológicas en su medición basal, se esperaría, que presenten, en la evaluación final, menores porcentajes de metilación global de ADN respecto de la evaluación inicial y con más de 24 puntos, mayores porcentajes. En el grupo de los hombres, con menos de 22 puntos se esperaría, que presenten en la evaluación final menores porcentajes de metilación global de ADN respecto de la evaluación inicial y con más de 22 puntos, mayores porcentajes. Estas curvas se encuentran dentro del intervalo de confianza, por lo que no son extrapolables a la población.

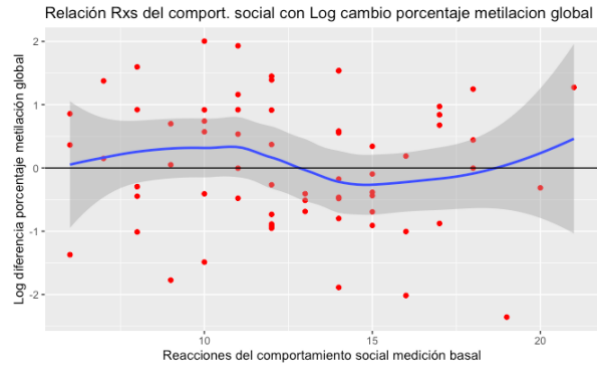
VII.2.3 Variable reacciones del comportamiento social SISCO-II evaluación basal

En la Figura 22 se representa la variable BS.RcsSIS.2 en su forma controlada y no controlada, para todos los participantes y por sexo. Al respecto se puede apreciar que en “(a)”, la forma no controlada para todos los participantes, con aproximadamente entre 6 y 13 puntos en reacciones del comportamiento social en su medición basal se esperaría, que los individuos presenten, en la evaluación final, mayores porcentajes de metilación global de ADN respecto de la evaluación inicial. Entre 13 y 18 puntos se esperaría que los individuos presenten, en la evaluación final, menores porcentajes de metilación global de ADN respecto de la evaluación inicial y con más de 18 puntos se esperaría, que presenten mayores niveles. Esta curva se encuentra dentro del intervalo de confianza, por lo que no extrapolable a la población.

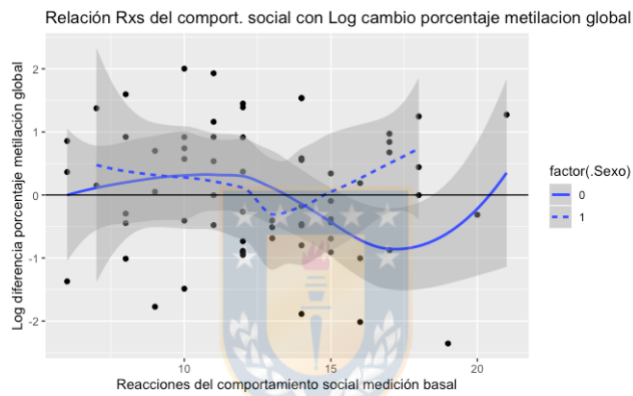
En “(b)” se muestra que, en la forma no controlada por sexo, para las mujeres, con aproximadamente entre 6 y 13 puntos, se esperaría que presenten mayores porcentajes de metilación global de ADN respecto de la evaluación basal y entre 13 a 21 puntos se esperaría que presenten menores porcentajes de metilación global en la evaluación final.

Figura 22: Variable reacciones del comportamiento social SISCO-II evaluación basal: No controlada para todos los participantes (a) y por sexo (b); Controlada para todos los participantes (c) y por sexo (d). Predicción cambio porcentaje metilación global de ADN.

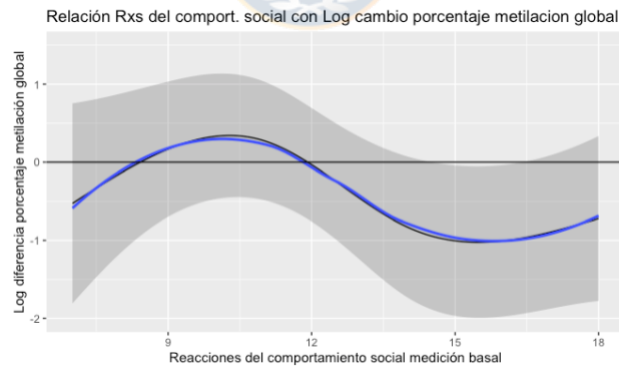
(a)



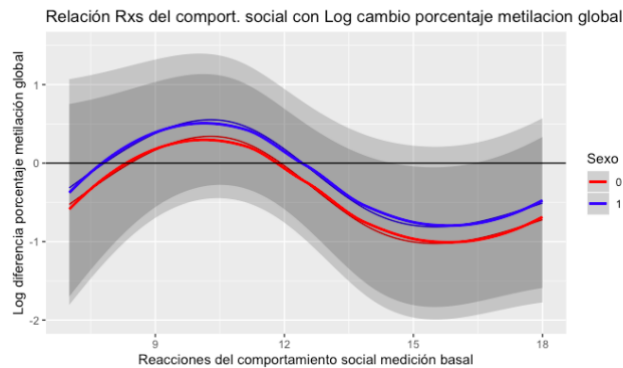
(b)



(c)



(d)



En el caso de los hombres, aproximadamente entre 7 y 12 puntos se esperaría que presenten mayores porcentajes de metilación global de ADN respecto de la evaluación inicial y entre 12 a 15 puntos una disminución y con más de 15 puntos mayores porcentajes de metilación global de ADN respecto de la evaluación inicial. Sin embargo, ambas curvas se encuentran dentro del intervalo de confianza, por lo que no son extrapolables a la población. Se destaca que el grupo las mujeres tienen un rango mayor de puntajes de reacciones del comportamiento social en su medición basal, cuando se comparan con el grupo de los hombres.

En “(c)” se muestra la variable controlada en función del modelo y con aproximadamente menos de 8 puntos reacciones del comportamiento social en su medición basal se esperaría que los individuos presenten menores porcentajes de metilación global de ADN respecto de la evaluación basal. Entre 8 y 12 puntos se esperaría un aumento y con más de 12 puntos se esperaría una disminución en el porcentaje de metilación global de ADN en su evaluación final respecto de la basal. Al comparar la curva de las variables, con la línea de no cambio, se puede observar una zona que no es abarcada por el intervalo de confianza (14 a 16 puntos), por lo que en este caso se puede decir que *“en la población, cuando hay entre 14 y 16 puntos reacciones del comportamiento social en su medición basal, habrá una disminución en el porcentaje de metilación global de ADN en la evaluación final respecto de la evaluación inicial”*.

En “(d)” se puede apreciar que, en el grupo de las mujeres entre 7 y 8 puntos en reacciones del comportamiento social en su medición basal, se esperaría que presenten menores porcentajes de metilación global de ADN en la evaluación final respecto de la evaluación basal y entre 8 a 12 puntos mayores porcentajes y con más de 12 puntos menor porcentajes. Al comparar la curva de las variables, con la línea de no cambio, se puede observar una zona que no es abarcada por el intervalo de confianza (14 a 16 puntos), por lo que en este caso se puede decir que *“en la población de mujeres, cuando hay entre 14 y 16 puntos reacciones del comportamiento social en su medición basal, habrá una disminución en el porcentaje de*

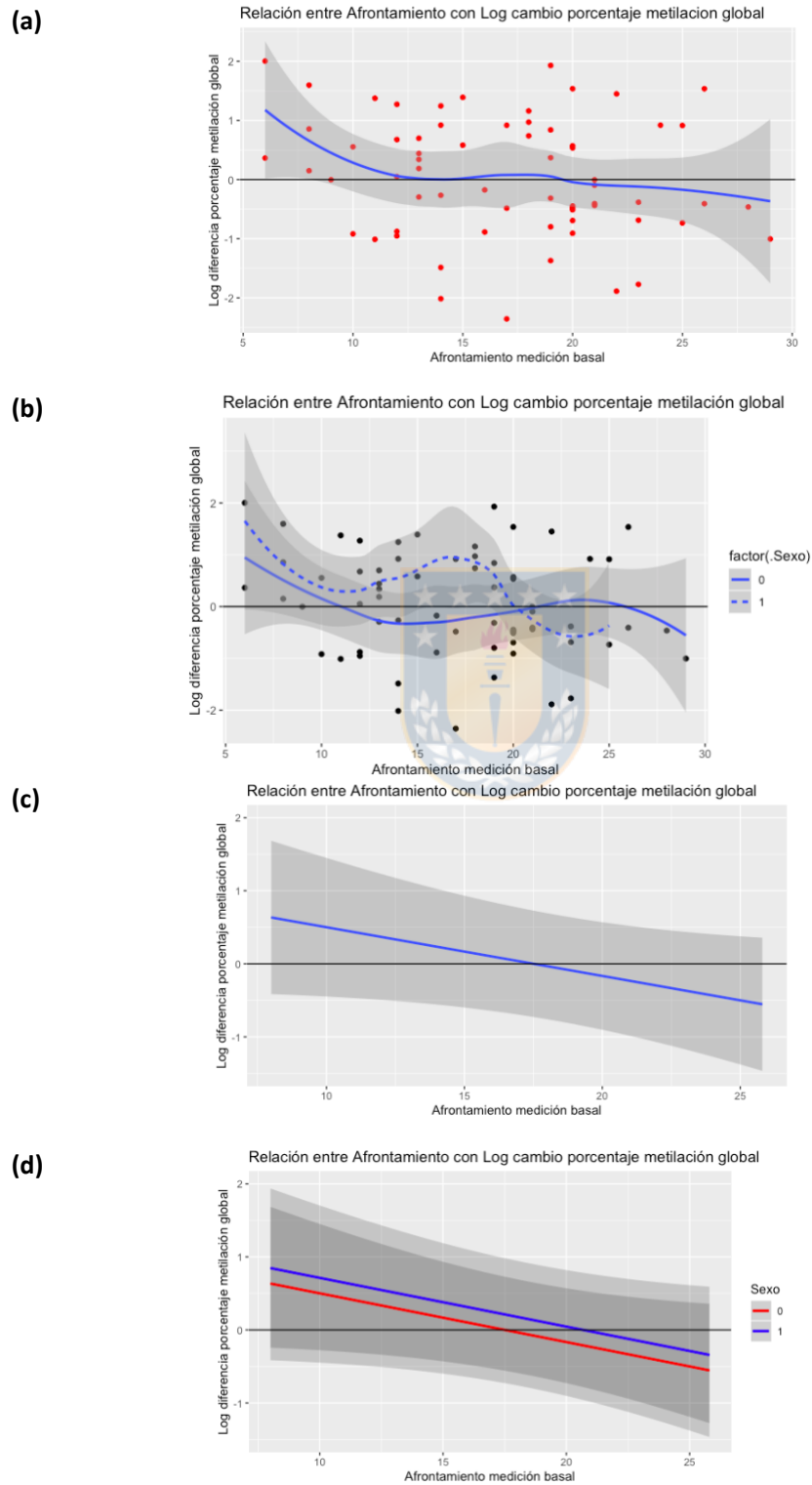
metilación global de ADN en la evaluación final respecto de la evaluación inicial". En el grupo de los hombres, entre 7 y 8 puntos se esperaba, que presenten en la evaluación final menores porcentajes de metilación global de ADN respecto de la evaluación inicial, entre 8 y 12 puntos mayores porcentajes y con más de 12 puntos, mayores porcentajes. Estas curvas se encuentran dentro del intervalo de confianza, por lo que no son extrapolables a la población.

VII.2.4 Variable estrategias de afrontamiento SISCO-II evaluación basal

En la Figura 23 se representa la variable BS.AfSIS.2 en su forma controlada y no controlada, para todos los participantes y por sexo. Al respecto se puede apreciar que en "(a)", la forma no controlada para todos los participantes, con aproximadamente entre 6 y 14 puntos en estrategias de afrontamiento en su evaluación basal, se esperaba en la muestra, que los individuos presenten mayores porcentajes de metilación global de ADN en la evaluación final respecto de la evaluación basal. Entre 14 y 19 puntos se esperaba que los individuos no presenten variaciones en el porcentaje de metilación global de ADN en su evaluación final respecto de la inicial y con más de 19 puntos se esperaba una disminución. Esta curva se encuentra dentro del intervalo de confianza, por lo que no es extrapolable a la población.

En "(b)" se muestra que, en la forma no controlada por sexo, para las mujeres, con aproximadamente entre 6 y 11 puntos en estrategias de afrontamiento en su medición basal, se esperaba que presenten mayores porcentajes de metilación global de ADN en la evaluación final respecto de la evaluación inicial. Entre 11 y 21 puntos, se esperaba que las mujeres presenten menores porcentajes de metilación global de ADN en su evaluación final respecto de la evaluación basal, entre 21 y 26 puntos mayores porcentajes y con más de 26 puntos menores porcentajes.

Figura 23: Variable afrontamiento SISCO-II evaluación basal: No controlada para todos los participantes (a) y por sexo (b); Controlada para todos los participantes (a) y por sexo (d). Predicción cambio porcentaje metilación global de ADN.



En el caso de los hombres, entre 6 y 20 puntos se esperaría que presenten mayores porcentajes de metilación global de ADN en su evaluación final respecto de la inicial y con más de 20 puntos menores porcentajes. Sin embargo, ambas curvas se encuentran dentro del intervalo de confianza, por lo que no son extrapolables a la población. Es interesante considerar que se observa un mayor rango de puntuación para las mujeres.

En “(c)” se muestra la variable controlada en función del modelo, dónde con 8 a 18 puntos en estrategias de afrontamiento en su medición basal, se esperaría que los individuos presenten, en la evaluación final, mayores porcentajes de metilación global de ADN respecto de la evaluación inicial y con más de 18 puntos menores porcentajes. Esta curva se encuentra dentro del intervalo de confianza, por lo que no es extrapolable a la población.

Como se puede apreciar en “(d)”, en el grupo de mujeres, entre 8 y 18 puntos en estrategias de afrontamiento en su medición basal, se esperaría que presenten mayores porcentajes de metilación global de ADN en la evaluación final respecto de la evaluación inicial y con más de 18 puntos menores porcentajes. En cambio, en el grupo de los hombres, entre 8 y 21 puntos se esperarían mayores y con más de 21 puntos menores porcentajes de metilación global de ADN en la evaluación final respecto de la evaluación inicial. Estas curvas se encuentran dentro del intervalo de confianza, por lo que no son extrapolables a la población.

VII.2.5 Variable reacciones del comportamiento social SISCO-II evaluación final

La Figura 24 muestra la variable FS.RcsSIS.2 en su forma controlada y no controlada, para todos los participantes y por sexo. Al respecto se puede apreciar que en “(a)”, la forma no controlada para todos los participantes, con aproximadamente entre 6 y 17 puntos en reacciones del comportamiento social en su medición final, se esperaría que los individuos presenten mayores porcentajes de metilación global de ADN en la evaluación final respecto

de la evaluación inicial y entre 17 y 26 puntos menores porcentajes. Esta curva se encuentra dentro del intervalo de confianza, por lo que no es extrapolable a la población.

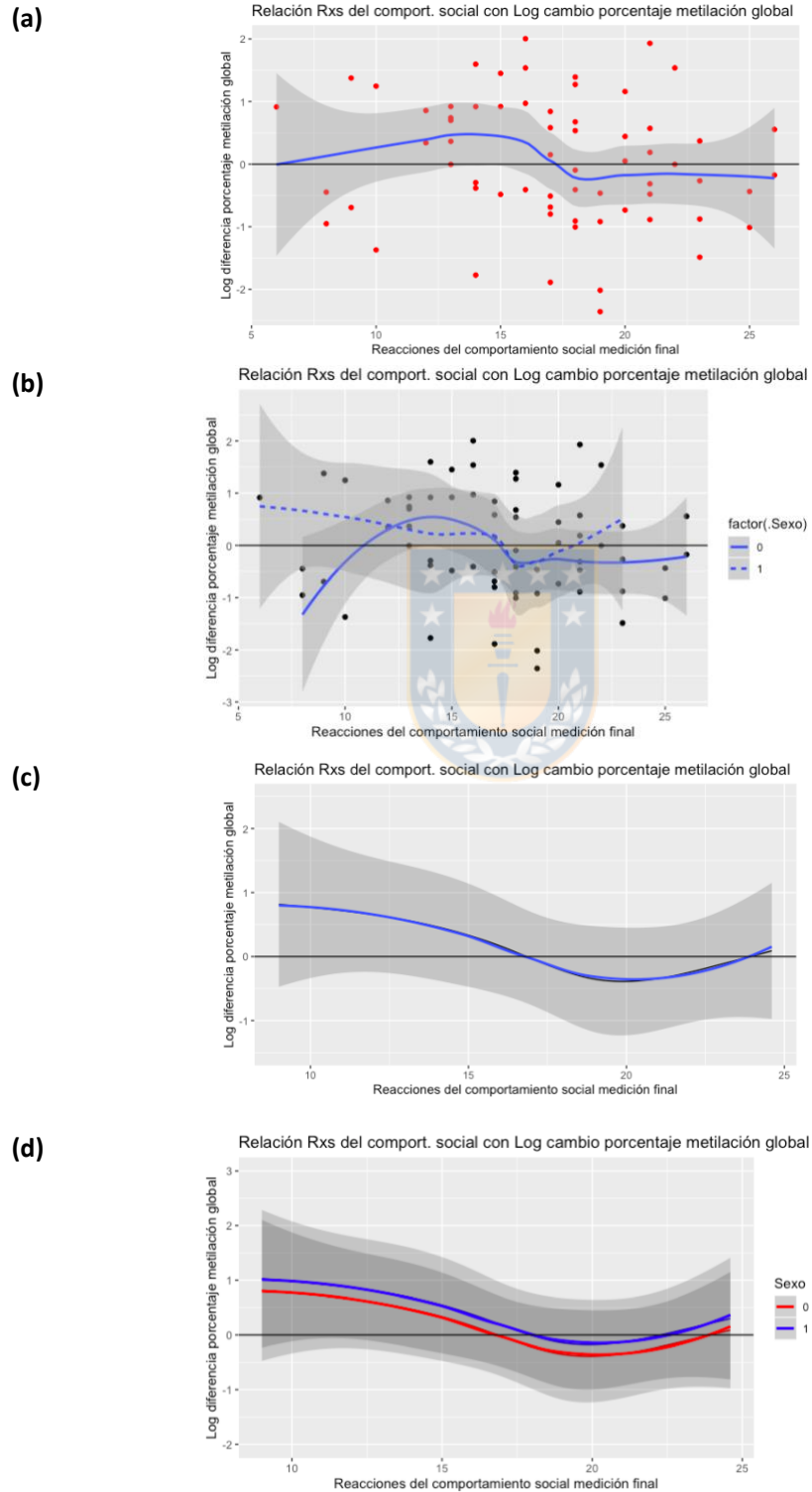
En “(b)” se muestra que, en la forma no controlada por sexo, para las mujeres, con aproximadamente entre 8 y 11 puntos se esperaría que presenten menores porcentajes de metilación global de ADN en la evaluación final respecto de la evaluación basal, entre 11 y 17 puntos mayores porcentajes y entre 17 a 26 puntos menores porcentajes.

En el caso de los hombres, aproximadamente entre 8 y 17 puntos se esperaría que presenten mayores porcentajes de metilación global de ADN en la evaluación final respecto de la evaluación basal, entre 17 y 21 puntos menores porcentajes y entre 21 a 23 puntos mayores porcentajes. Sin embargo, ambas curvas se encuentran dentro del intervalo de confianza, por lo que no son extrapolables a la población. Se destaca que los hombres presentan menor rango de puntuación en reacciones del comportamiento social en su medición final en comparación al grupo de mujeres.

En “(c)” se muestra la variable controlada en función del modelo y entre 9 y 17 puntos en reacciones del comportamiento social en su evaluación final se esperaría que los individuos presenten, en la evaluación final, mayores porcentajes de metilación global de ADN respecto de la evaluación inicial y entre 17 a 24 puntos menores porcentajes.

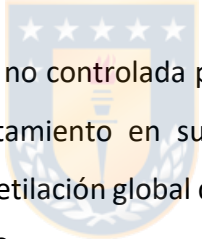
Como se puede apreciar en “(d)” de la figura mencionada, en el grupo de mujeres entre 9 y 17 puntos se esperaría que presenten, en la evaluación final, mayores porcentajes de metilación global de ADN respecto de la evaluación inicial y entre 17 y 24 puntos menores porcentajes. En cambio, en el grupo de hombres entre 9 y 18 puntos se esperaría que presenten mayores porcentajes de metilación global de ADN en la evaluación final respecto de la evaluación inicial, entre 18 y 23 puntos menores porcentajes y con más de 23 puntos mayores porcentajes. Estas curvas se encuentran dentro del intervalo de confianza, por lo que no son extrapolables a la población.

Figura 24: Variable reacciones del comportamiento social SISCO-II evaluación final: No controlada para todos los participantes (a) y por sexo (b); Controlada para todos los participantes (c) y por sexo (d). Predicción cambio porcentaje metilación global de ADN.



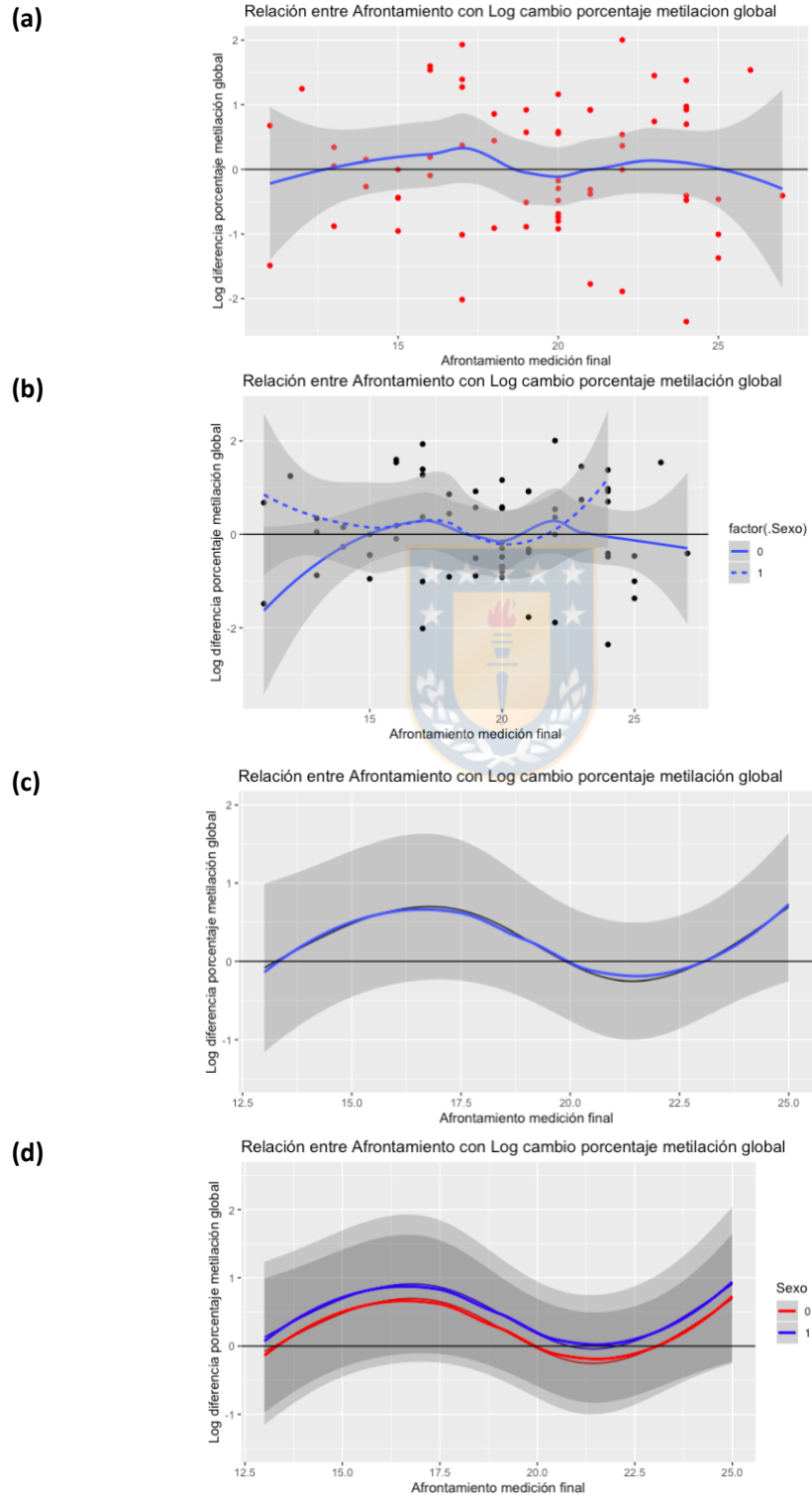
VII.2.6 Variable estrategias de afrontamiento SISCO-II evaluación final

La Figura 25 muestra la variable FS.AfSIS.2 en su forma controlada y no controlada, para todos los participantes y por sexo. Al respecto se puede apreciar que en “(a)”, la forma no controlada para todos los participantes, entre 11 y 13 puntos en estrategias de afrontamiento en su medición final, se esperaría que los individuos presenten, en la evaluación final, menores porcentajes de metilación global de ADN respecto de la evaluación inicial, entre 13 y 18 puntos mayores porcentajes, entre 18 y 21 puntos menores porcentajes, entre 21 y 25 puntos mayores porcentajes y con más de 25 puntos menores porcentajes de metilación global de ADN en la evaluación final respecto de la evaluación inicial. Esta curva se encuentra dentro del intervalo de confianza, por lo que no es extrapolable a la población.



En “(b)” se muestra que, en la forma no controlada por sexo, para las mujeres, entre 11 y 15 puntos en estrategias de afrontamiento en su evaluación final, se esperaría que presenten menores porcentajes de metilación global de ADN en la evaluación final respecto de la evaluación inicial, entre 15 y 18 puntos mayores porcentajes, entre 18 y 21 puntos menores porcentajes, entre 21 y 23 puntos mayores porcentajes y con más de 23 puntos menores porcentajes de metilación global en la evaluación final respecto de la evaluación basal. En el caso de los hombres, entre 11 y 18 puntos se esperaría que presenten en la evaluación final, mayores porcentajes de metilación global de ADN respecto de la evaluación inicial, entre 18 y 22 puntos menores porcentajes y con más de 22 puntos mayores porcentajes. Sin embargo, ambas curvas se encuentran dentro del intervalo de confianza, por lo que no son extrapolables a la población. Además, se destaca que el grupo las mujeres tienen un rango mayor de puntajes de estrategias de afrontamiento en su medición final, cuando se comparan con el grupo de los hombres.

Figura 25: Variable estrategias de afrontamiento SISCO-II evaluación final: No controlada para todos los participantes (a) y por sexo (b); Controlada para todos los participantes (c) y por sexo (d). Predicción cambio porcentaje metilación global de ADN.



En “(c)” se muestra la variable controlada en función del modelo y entre 13 y 20 puntos en estrategias de afrontamiento en su evaluación final se esperaría que los individuos presenten, en la evaluación final, mayores porcentajes de metilación global de ADN respecto de la evaluación inicial, entre 20 y 23 puntos menores porcentajes y con más de 23 puntos mayores porcentajes. Como se puede apreciar en “(d)” de la figura mencionada, en el grupo de mujeres entre 13 y 20 puntos se esperaría que presenten, en la evaluación final, mayores porcentajes de metilación global de ADN respecto de la evaluación inicial, entre 20 y 23 puntos menores porcentajes y con más de 23 puntos mayores porcentajes. En cambio, en el grupo de hombres entre 13 y 21 puntos se esperarían mayores porcentajes de metilación global de ADN en su evaluación basal respecto de la evaluación inicial. Entre 21 y 22 puntos se esperaría que se mantengan los porcentajes de metilación global de ADN en la evaluación final respecto de la evaluación inicial y con más de 22 puntos mayores porcentajes. Estas curvas se encuentran dentro del intervalo de confianza, por lo que no son extrapolables a la población.



VII.2.7 Variable puntaje total consumo alcohol evaluación final

La Figura 26 muestra la variable FETOH.PT en su forma controlada y no controlada, para todos los participantes y por sexo. Al respecto se puede apreciar que en “(a)”, la forma no controlada para todos los participantes, entre 0 y 3 puntos en consumo de alcohol en su medición final se esperaría que los individuos presenten mayor porcentaje de metilación global de ADN en la evaluación final respecto de la evaluación inicial, entre 3 y 12 puntos menor porcentaje y con más de 12 puntos mayor porcentaje. Esta curva se encuentra dentro del intervalo de confianza, por lo que no es extrapolable a la población.

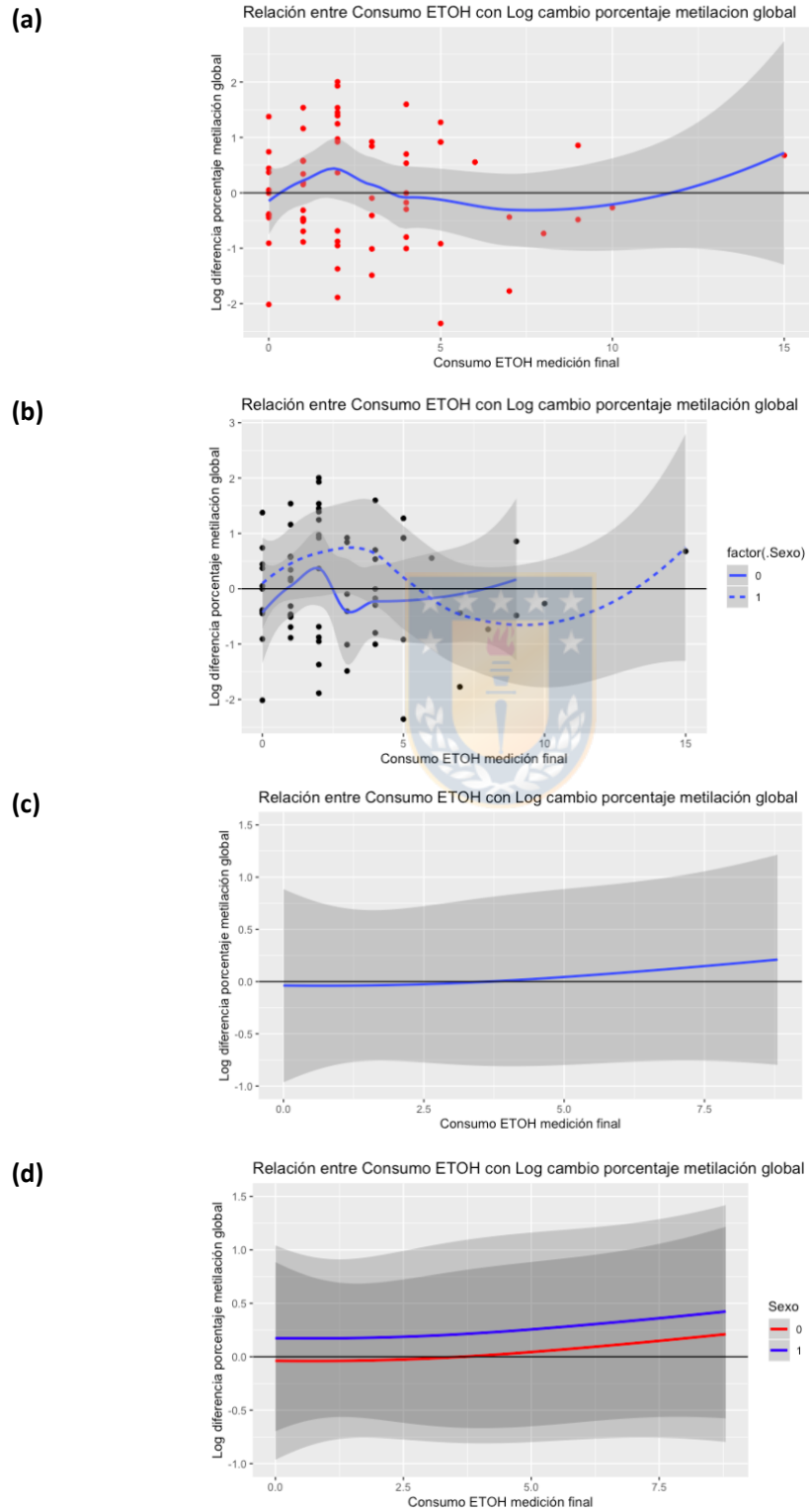
En “(b)” se muestra que, en la forma no controlada por sexo, para las mujeres, entre 0 y 1 punto en consumo de alcohol en su medición final se esperaría que presenten, en la evaluación final, menor porcentaje de metilación global de ADN respecto de la evaluación

inicial, entre 1 y 2 puntos mayor porcentaje y entre 2 a 8 puntos menor porcentaje. En el caso de los hombres, entre 0 y 6 puntos se esperaba que presenten, en la evaluación final, mayores porcentajes de metilación global de ADN respecto de la evaluación inicial, entre 6 y 13 puntos menor porcentaje y entre 13 a 15 puntos mayor porcentaje. Se destaca que los hombres presentan un rango mayor puntuación en consumo de alcohol. Estas curvas se encuentran dentro del intervalo de confianza, por lo que no son extrapolables a la población.

En “(c)” se muestra la variable controlada en función del modelo y entre 0 y 4 puntos en consumo de alcohol en su medición final se esperaba que los individuos presenten un porcentaje de metilación global de ADN en la evaluación final levemente disminuido respecto de la evaluación inicial y entre 4 a 9 puntos un mayor porcentaje.

Como se puede evidenciar en “(d)” de la figura mencionada, al evaluar la variable controlada en función de modelo por sexo, en el grupo de mujeres entre 0 y 4 puntos en consumo de alcohol en la evaluación final se esperaba que presenten porcentajes de metilación global de ADN en la evaluación final levemente disminuidos respecto de la evaluación inicial y entre 4 a 9 puntos mayores porcentajes. En cambio, en el grupo de hombres, en todo el rango de puntaje en consumo de alcohol en su medición final, se esperaba que presenten porcentajes de metilación global de ADN en la evaluación final aumentados respecto de la evaluación inicial. Estas curvas se encuentran dentro del intervalo de confianza, por lo que no son extrapolables a la población.

Figura 26: Variable consumo alcohol evaluación fina: No controlada para todos los participantes (a) y por sexo (b); Controlada para todos los participantes (c) y por sexo (d). Predicción cambio porcentaje metilación global de ADN.



VII.2.8 Variable cuestionario SRQ evaluación final

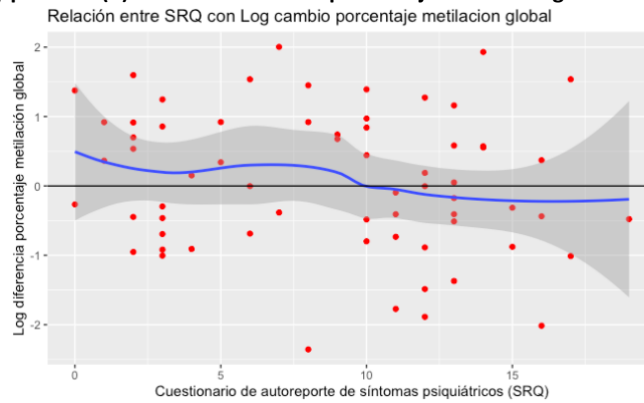
La Figura 27 muestra la variable FSRQ.PT en su forma controlada y no controlada, para todos los participantes y por sexo. Al respecto se puede apreciar que en “(a)”, la forma no controlada para todos los participantes, entre 0 y 10 puntos en el cuestionario de auto reporte de síntomas psiquiátricos (SRQ), se esperaría que los individuos presenten mayor porcentaje de metilación global de ADN en la evaluación basal respecto de la evaluación inicial y entre 10 y 19 puntos menor porcentaje. Esta curva se encuentra dentro del intervalo de confianza, por lo que no es extrapolable a la población.

En “(b)” se muestra que, en la forma no controlada por sexo, para las mujeres entre 1 y 9 puntos se esperaría que presenten mayor porcentaje de metilación global de ADN en la evaluación final respecto de la evaluación inicial, entre 9 y 12 puntos una leve disminución y entre 12 a 19 puntos menor porcentaje. En el caso de los hombres, entre 0 y 11 puntos se esperaría que presenten mayor porcentaje de metilación global de ADN en la evaluación final respecto de la evaluación basal, entre 11 y 13 puntos menor porcentaje y entre 13 a 17 puntos mayor porcentaje. Sin embargo, ambas curvas se encuentran dentro del intervalo de confianza, por lo que no son extrapolables a la población.

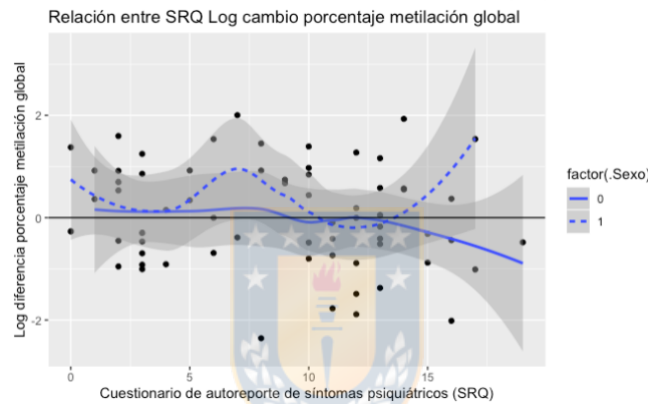
En “(c)” se muestra la variable controlada en función del modelo y entre 1 a 9 puntos en el cuestionario de auto reporte de síntomas psiquiátricos (SRQ), se esperaría que los individuos presenten mayor porcentaje de metilación global de ADN en la evaluación final respecto de la evaluación inicial y de 9 a 16 puntos menores porcentajes.

Figura 27: Variable cuestionario SRQ evaluación final: No controlada para todos los participantes (a) y por sexo (b); Controlada para todos los participantes (c) y por sexo (d). Predicción cambio porcentaje metilación global de ADN.

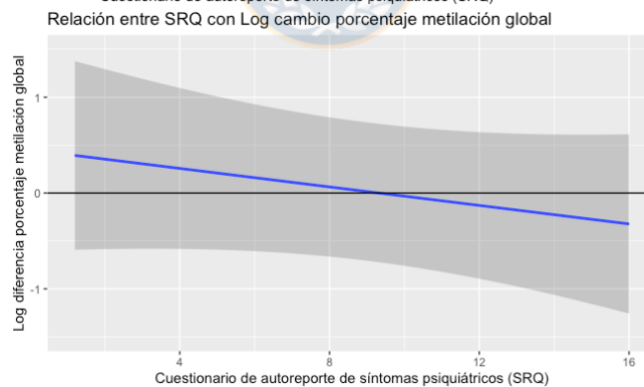
(a)



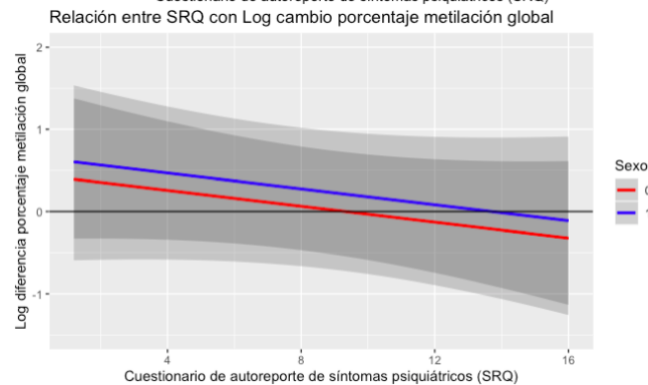
(b)



(c)



(d)



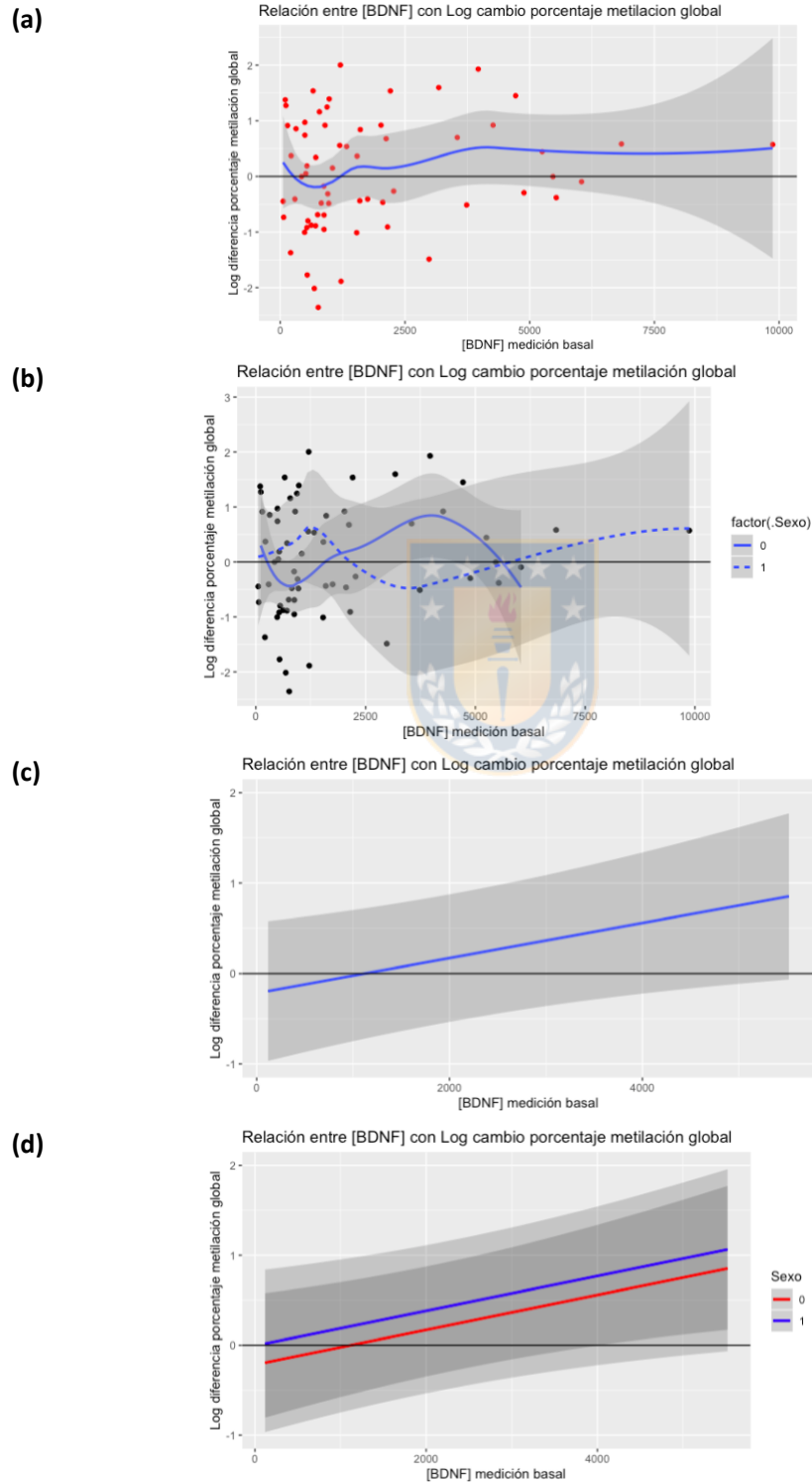
En “(d)” de la figura mencionada, al evaluar la variable controlada en función de modelo por sexo, en el grupo de mujeres entre 1 y 7 puntos se esperaría que presenten mayor porcentaje de metilación global de ADN en la evaluación final respecto de la evaluación basal y entre 7 y 16 puntos menor porcentaje. En cambio, en el grupo de hombres, entre 1 y 14 puntos se esperaría que presenten, en la evaluación final, mayor porcentaje de metilación global de ADN respecto de la evaluación inicial y entre 14 y 16 puntos menor porcentaje. Estas curvas se encuentran dentro del intervalo de confianza, por lo que no son extrapolables a la población.

VII.2.9 Variable concentración plasmática de BDNF (pg/ml) evaluación basal

La Figura 28 muestra la variable BLAB.BDNF en su forma controlada y no controlada, para todos los participantes y por sexo. Al respecto se puede apreciar que en “(a)”, la forma no controlada para todos los participantes, con aproximadamente menos de 300 pg/ml de BDNF plasmático en su medición basal, se esperaría que los individuos presenten mayor porcentaje de metilación global de ADN en la evaluación final respecto de la evaluación basal, entre aproximadamente 300 pg/ml y 1250 pg/ml de BDNF plasmático menor porcentaje y con aproximadamente más de 1250 pg/ml mayor porcentaje. Esta curva se encuentra dentro del intervalo de confianza, por lo que no es extrapolable a la población.

En “(b)” se muestra que, en la forma no controlada por sexo, para las mujeres con aproximadamente menos de 300 pg/ml de BDNF plasmático en su medición basal, se esperaría que presenten mayor porcentaje de metilación global de ADN en la evaluación final respecto de la evaluación inicial, entre 1300 pg/ml y 5600 pg/ml de BDNF plasmático mayor porcentaje y con más de 5600 pg/ml menor porcentaje.

Figura 28: Variable concentración plasmática de BDNF (pg/ml) evaluación basal: No controlada para todos los participantes (a) y por sexo (b); Controlada para todos los participantes (a) y por sexo (d). Predicción cambio porcentaje metilación global de ADN.



En el caso de los hombres, con aproximadamente menos de 1900 pg/ml de BDNF plasmático en su medición basal se esperaría que presenten mayor porcentaje de metilación global de ADN en su evaluación basal respecto de la evaluación inicial, entre 1900 pg/ml y 5600 pg/ml de BDNF plasmático menor porcentaje y con aproximadamente más de 5600 pg/ml de BDNF plasmático mayor porcentaje. Sin embargo, ambas curvas se encuentran dentro del intervalo de confianza, por lo que no son extrapolables a la población.

En “(c)” se muestra la variable controlada en función del modelo y con aproximadamente menos de 1000 pg/ml de BDNF plasmático en su medición basal, se esperaría que los individuos presenten menor porcentaje de metilación global de ADN en su evaluación final respecto de la evaluación basal y con aproximadamente más de 1000 pg/ml de BDNF plasmático mayor porcentaje.

Al evaluar la variable controlada por sexo se observan variaciones por sexo, lo cual se puede apreciar en “(d)” de la figura mencionada. En el caso de las mujeres, aproximadamente con menos de 1200 pg/ml de BDNF plasmático en su medición basal se esperaría un menor porcentaje de metilación global de ADN en la evaluación final respecto de la evaluación basal y con más de 1200 pg/ml de BDNF plasmático mayor porcentaje. En cambio, en el grupo de hombres, en todo el rango de concentración de BDNF plasmático en su medición basal, se esperaría que los individuos presenten mayor porcentaje de metilación global de ADN en la evaluación final respecto de la evaluación basal. Estas curvas se encuentran dentro del intervalo de confianza, por lo que no son extrapolables a la población.

VII.2.10 Variable concentración plasmática de BDNF (pg/ml) evaluación final

La Figura 29 muestra la variable FLAB.BDNF en su forma controlada y no controlada, para todos los participantes y por sexo. Al respecto se puede apreciar que en “(a)”, la forma no

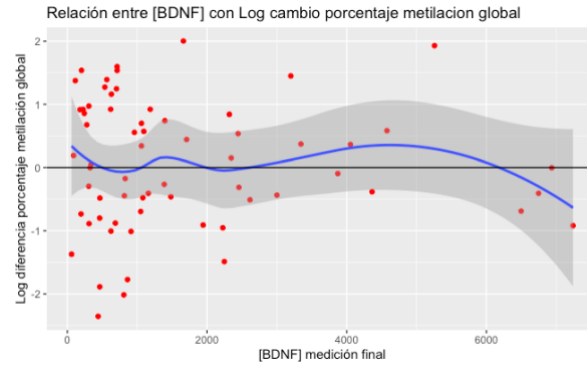
controlada para todos los participantes, con aproximadamente menos de 500 pg/ml de BDNF plasmático en su medición final, se esperaría que los individuos presenten mayor porcentaje de metilación global de ADN en la evaluación final respecto de la evaluación basal, entre aproximadamente 500 pg/ml y 1000 pg/ml de BDNF plasmático menor porcentaje, entre 1000 pg/ml y 2000 pg/ml de BDNF plasmático mayor porcentaje, entre 2000 pg/ml y 2500 pg/ml menor porcentaje, entre 2500 pg/ml y 6200 pg/ml mayor porcentaje y con aproximadamente más de 6200 pg/ml menor porcentaje. Esta curva se encuentra dentro del intervalo de confianza, por lo que no es extrapolable a la población.

En “(b)” se muestra que, en la forma no controlada por sexo, para las mujeres con aproximadamente menos de 700 pg/ml de BDNF plasmático en su medición basal, se esperaría que presenten menor porcentaje de metilación global de ADN en la evaluación final respecto de la evaluación inicial, entre 700 pg/ml y 1200 pg/ml de BDNF plasmático mayor porcentaje, entre 1200 pg/ml y 3200 pg/ml menor porcentaje, entre 3200 pg/ml y 6500 pg/ml mayor porcentaje y con aproximadamente más de 6500 pg/ml menor porcentaje. En el caso de los hombres, con aproximadamente menos de 500 pg/ml de BDNF plasmático en su medición basal se esperaría que presenten mayor porcentaje de metilación global de ADN en su evaluación basal respecto de la evaluación inicial, entre 500 pg/ml y 1200 pg/ml de BDNF plasmático menor porcentaje, entre 1200 pg/ml y 2500 pg/ml mayor porcentaje y con aproximadamente más de 2500 pg/ml de BDNF plasmático menor porcentaje. Sin embargo, ambas curvas se encuentran dentro del intervalo de confianza, por lo que no son extrapolables a la población.

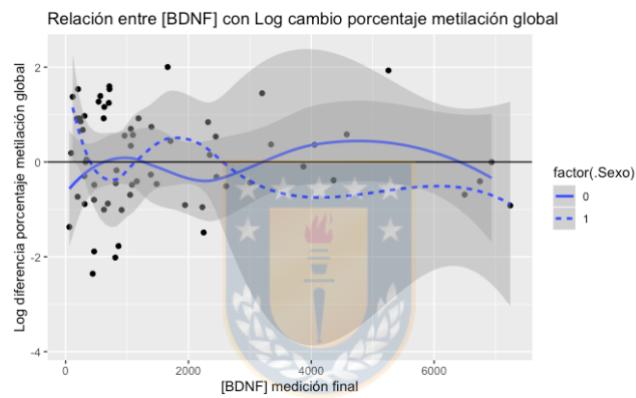
En “(c)” se muestra la variable controlada en función del modelo y con aproximadamente menos de 900 pg/ml de BDNF plasmático en su medición basal, se esperaría que los individuos presenten mayor porcentaje de metilación global de ADN en su evaluación final respecto de la evaluación basal y con aproximadamente más de 900 pg/ml de BDNF plasmático menor porcentaje.

Figura 29: Variable concentración plasmática de BDNF (pg/ml) evaluación final: No controlada para todos los participantes (a) y por sexo (b); Controlada para todos los participantes (c) y por sexo (d). Predicción cambio porcentaje metilación global de ADN.

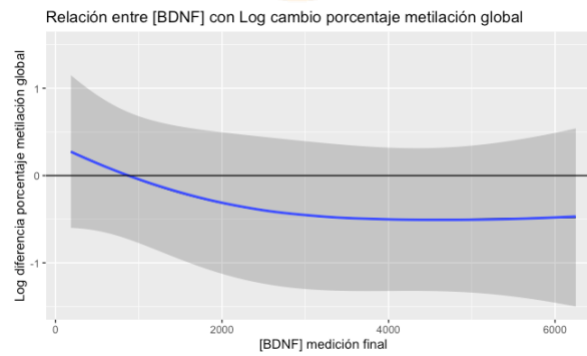
(a)



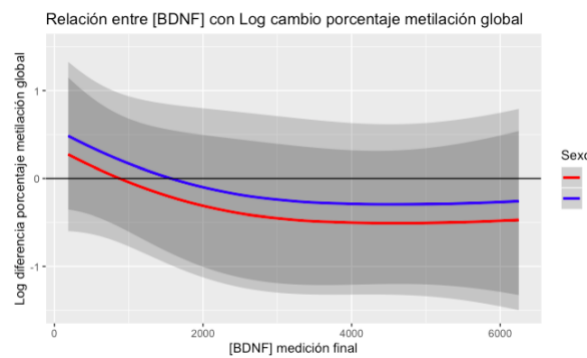
(b)



(c)



(d)



Al evaluar la variable controlada por sexo se observan variaciones por sexo, lo cual se puede apreciar en “(d)” de la figura mencionada. En el caso de las mujeres, aproximadamente con menos de 900 pg/ml de BDNF plasmático en su medición basal se esperaría un mayor porcentaje de metilación global de ADN en la evaluación final respecto de la evaluación basal y con más de 900 pg/ml de BDNF plasmático menor porcentaje.

En cambio, en el grupo de hombres con aproximadamente menos de 1500 pg/ml de BDNF plasmático en su medición final, se esperaría que los individuos presenten mayor porcentaje de metilación global de ADN en la evaluación final respecto de la evaluación basal y con aproximadamente más de 1500 pg/ml de BDNF plasmático menor porcentaje. Estas curvas se encuentran dentro del intervalo de confianza, por lo que no son extrapolables a la población.

Finalmente, una vez realizada la aproximación a la predicción del cambio en el porcentaje de metilación global de ADN en la evaluación final, con el modelo predictivo establecido, se procedió a aplicar este modelo con el objetivo de predecir para un individuo promedio, si aumentaba o disminuía el porcentaje de metilación global de ADN en la evaluación final respecto de la evaluación inicial. En la Tabla 62 se muestra un resumen del promedio porcentual de cambio en el porcentaje de metilación global de ADN en la evaluación final respecto de la evaluación inicial, en función de una variable determinada cuyo valor se fija a su cuartil inferior y con las demás controladas al valor de su mediana, al igual como se realizó para el cambio en nivel plasmático de BDNF. En el caso del el modelo MET-8 como punto de referencia se consideró BS.EstSIS.2 con 11 puntos, BS.RsfSIS.2 con 24 puntos; BS.RcsSIS.2 con 12 puntos; BS.AfSIS.2 con 18 puntos; FS.RcsSIS.2 con 17 puntos; FS.AfSIS.2 con 20 puntos; FETOH.PT con 2 puntos; FSRQ.PT con 10 puntos; BLAB.BDNF con 951.5 pg/ml y FLAB.BDNF con 960.30 pg/ml, respectivamente (Tabla 61). En caso de del modelo completo, para el grupo de mujeres, el porcentaje de metilación global de ADN en la evaluación final, en promedio bajó un 3.40% con respecto a la evaluación inicial, mientras que en el grupo de los hombres subió un 19.60%.

Tabla 62: Promedio porcentual de cambio en los niveles de porcentaje de metilación global en la evaluación final respecto de la evaluación inicial, en función de una variable determinada y con las demás controladas. Predicción cambio porcentaje metilación global de ADN.

Variable considerada	Variables Controladas (puntaje)*	Promedio porcentual de cambio de porcentaje metilación global de ADN evaluación final respecto de evaluación inicial		Nivel de cambio**
		Mujeres	Hombres	
----	BS.EstSIS.2 (11); BS.RfsSIS.2 (24); BS.RcsSIS.2 (12); BS.AfsIS.2 (18); FS.RcsSIS.2 (17); FS.AfsIS.2 (20); FETOH.PT (2); FSRQ.PT (10); BLAB.BDNF (951.5*); FLAB.BDNF (960.30*).	-3.40	19.60	Leve
BLAB.BDNF	BS.EstSIS.2 (11); BS.RfsSIS.2 (24); BS.RcsSIS.2 (12); BS.AfsIS.2 (18); FS.RcsSIS.2 (17); FS.AfsIS.2 (20); FETOH.PT (2); FSRQ.PT (10); BLAB.BDNF (115.0*) ; FLAB.BDNF (960.30*).	-17.70	1.70	Leve
BS.EstSIS.2	BS.EstSIS.2 (5) ; BS.RfsSIS.2 (24); BS.RcsSIS.2 (12); BS.AfsIS.2 (18); FS.RcsSIS.2 (17); FS.AfsIS.2 (20); FETOH.PT (2); FSRQ.PT (10); BLAB.BDNF (951.5*); FLAB.BDNF (960.30*).	-47.50	-35.10	Moderado
BS.RfsSIS.2	BS.EstSIS.2 (11); BS.RfsSIS.2 (10) ; BS.RcsSIS.2 (12); BS.AfsIS.2 (18); FS.RcsSIS.2 (17); FS.AfsIS.2 (20); FETOH.PT (2); FSRQ.PT (10); BLAB.BDNF (951.5*); FLAB.BDNF (960.30*).	-87.80	-85.00	Moderado
BS.RcsSIS.2	BS.EstSIS.2 (11); BS.RfsSIS.2 (24); BS.RcsSIS.2 (5) ; BS.AfsIS.2 (18); FS.RcsSIS.2 (17); FS.AfsIS.2 (20); FETOH.PT (2); FSRQ.PT (10); BLAB.BDNF (951.5*); FLAB.BDNF (960.30*).	-73.30	-67.00	Moderado
FS.AfsIS.2	BS.EstSIS.2 (11); BS.RfsSIS.2 (24); BS.RcsSIS.2 (12); BS.AfsIS.2 (18); FS.RcsSIS.2 (17); FS.AfsIS.2 (10) ; FETOH.PT (2); FSRQ.PT (10); BLAB.BDNF (951.5*); FLAB.BDNF (960.30*).	-63.60	-55.00	Moderado
FETOH.PT	BS.EstSIS.2 (11); BS.RfsSIS.2 (24); BS.RcsSIS.2 (12); BS.AfsIS.2 (18); FS.RcsSIS.2 (17); FS.AfsIS.2 (20); FETOH.PT (0) ; FSRQ.PT (10); BLAB.BDNF (951.5*); FLAB.BDNF (960.30*).	59.50	84.50	Moderado
FSRQ.PT	BS.EstSIS.2 (11); BS.RfsSIS.2 (24); BS.RcsSIS.2 (12); BS.AfsIS.2 (18); FS.RcsSIS.2 (17); FS.AfsIS.2 (20); FETOH.PT (2); FSRQ.PT (1) ; BLAB.BDNF (951.5*); FLAB.BDNF (960.30*).	49.40	84.70	Moderado
FLAB.BDNF	BS.EstSIS.2 (11); BS.RfsSIS.2 (24); BS.RcsSIS.2 (12); BS.AfsIS.2 (18); FS.RcsSIS.2 (17); FS.AfsIS.2 (20); FETOH.PT (2); FSRQ.PT (10); BLAB.BDNF (951.5*); FLAB.BDNF (180*) .	31.90	63.00	Moderado
BS.AfsIS.2	BS.EstSIS.2 (11); BS.RfsSIS.2 (24); BS.RcsSIS.2 (12); BS.AfsIS.2 (5) ; FS.RcsSIS.2 (17); FS.AfsIS.2 (20); FETOH.PT (2); FSRQ.PT (10); BLAB.BDNF (951.5*); FLAB.BDNF (960.30*).	130.40	184.70	Fuerte
FS.RcsSIS.2	BS.EstSIS.2 (11); BS.RfsSIS.2 (24); BS.RcsSIS.2 (12); BS.AfsIS.2 (18); FS.RcsSIS.2 (5) ; FS.AfsIS.2 (20); FETOH.PT (2); FSRQ.PT (10); BLAB.BDNF (951.5*); FLAB.BDNF (960.30*).	171.60	235.60	Fuerte

(*) Punto de referencia del modelo con variables fijadas a su mediana: BS.EstSIS.2 (11); BS.RfsSIS.2 (24); BS.RcsSIS.2 (12); BS.AfsIS.2 (18); FS.RcsSIS.2 (17); FS.AfsIS.2 (20); FETOH.PT (2); FSRQ.PT (10); BLAB.BDNF (951.5*); FLAB.BDNF (960.30*). (+) Concentración BDNF plasmático (pg/ml). (**) Nivel de cambio: Leve <25%; Moderado 25%-100%; Fuerte >100%.

BS.EstSIS.2 (Estrésores SISCO-II evaluación basal); BS.RfsSIS.2 (Reacciones físicas y psicológicas SISCO-II evaluación basal); BS.RcsSIS.2 (Reacciones del comportamiento social SISCO-II evaluación basal); BS.AfsIS.2 (Afrontamiento SISCO-II evaluación basal); FS.RcsSIS.2 (Reacciones del comportamiento social SISCO-II evaluación final); FS.AfsIS.2 (Afrontamiento SISCO-II evaluación final); FETOH.PT (Consumo alcohol evaluación final); FSRQ.PT (Cuestionario auto reporte de síntomas psiquiátricos evaluación final); BLAB.BDNF (Concentración BDNF plasmático evaluación basal); FLAB.BDNF (Concentración BDNF plasmático evaluación final).

Al analizar el efecto de variables en específico fijando su valor al cuartil inferior, y considerando el nivel de cambio como leve si era menor a 25 %, moderado entre 25 % y 100 % y fuerte si era mayor a 100 %, en el caso del grupo de mujeres, se produjo una disminución leve en el promedio porcentual de cambio en el porcentaje de metilación global de ADN en la evaluación final para BLAB.BDNF (con 115.0 pg/ml de BDNF plasmático) mientras que en los hombres aumentó levemente en 1.70%.

Se produjo una disminución moderada en el promedio porcentual de cambio en el porcentaje de metilación global de ADN en la evaluación final de -47.50%, -87.80%, -73.30% y -63.60 para las variables BS.EstSIS.2 (con 5 puntos), BS.RfsSIS.2 (con 10 puntos), BS.RcsSIS.2 (con 5 puntos) y FS.AfSIS.2 (con 10 puntos) respectivamente, mientras que en el caso de los hombres, para las mismas variables, la disminución fue de -35.10%, -85.00%, -67.00% y -55.0%, respectivamente. Por otro lado, en las mujeres se produjo un aumento moderado de 59.50%, 49.40% y 31.90% para FETOH (con 0 punto), FSRQ.PT (con 1 punto) y FLAB.BDNF (con 180.0 pg/ml de BDNF plasmático), respectivamente, mientras que en los hombres se produjo un aumento moderado de 84.50%, 84.70% y 63.00% para las mismas variables. (Tabla 62).

Finalmente, en el grupo de las mujeres, se produjo un aumento fuerte en el promedio porcentual de cambio en el porcentaje de metilación global de ADN en la evaluación final de 130.40% y 171.60% para las variables BS.AfSIS.2 (con 5 puntos) y FS.RcsSIS.2 (con 5 puntos), respectivamente y en el caso de los hombres fue de un 184.70% y 235.6%, respectivamente para las mismas variables (Tabla 62).

VIII DISCUSION

Se han presentado los resultados de un estudio cuantitativo, tipo piloto, sobre una muestra de estudiantes universitarios, bajo condiciones de bajo y alto estrés académico, con la finalidad de evidenciar si este produce cambios en los niveles circulantes de una neurotrofina y en la metilación global del ADN. Se trata de un estudio único en Sudamérica que incluye a estudiantes del área de la salud de una de las principales universidades de nuestro país, generando evidencia acerca de tanto la evaluación de estrés académico, como de los niveles plasmáticos de ADN y niveles de metilación de ADN de los participantes.

Esta tesis doctoral comprende dos líneas de desarrollo. La primera línea apunta a contar con un instrumento válido para determinar la presencia y grado de estrés académico en estudiantes universitarios, para lo cual fue necesario plantear un abordaje cuantitativo de tipo no experimental a fin de obtener información relativa a la estructura, evidencia de confiabilidad y validez de constructo y criterio del inventario SISCO del estrés académico.

La segunda línea genera evidencia sobre el efecto del estrés académico ejerce sobre los niveles de plasmáticos de BDNF y sobre el porcentaje de metilación global de ADN, en base a un diseño no experimental y longitudinal en panel, con una evaluación inicial y otra final, generando un modelo de análisis que permita evidenciar dichos efectos.

Esta investigación aporta información referente al estrés académico como un proceso multifactorial tanto en su génesis como en su expresión, así como de la forma de evaluar algunos de los múltiples efectos biológico y epigenéticos que produce.

VIII.1 Estructura, evidencia de validez de constructo y confiabilidad del inventario SISCO del estrés académico en estudiantes universitarios

VIII.1.2 Caracterización de la muestra usada para el análisis psicométrico

La muestra estuvo conformada por 1.126 estudiantes de segundo y tercer año de tres universidades ubicadas en la ciudad de Concepción. De estas, la Universidad de Concepción fue la que tuvo tanto una mayor proporción de participación (52.75%), así como una mayor diversidad en cuanto a las carreras, las en total fueron 10 (Tecnología Médica, Obstetricia y Puericultura, Kinesiología, Fonoaudiología, Química y Farmacia, Nutrición y Dietética, Psicología, Bachillerato en Humanidades, Traducción e Interpretación y Licenciatura en artes visuales). En segundo lugar, la Universidad del Desarrollo tuvo una participación de un 35.52% con 5 carreras (Fonoaudiología, Kinesiología, Enfermería, Nutrición y Dietética y Odontología) y finalmente, la Universidad Católica de la Santísima Concepción tuvo una participación de un 11.72% con 2 carreras (Tecnología Médica y Enfermería).

La muestra estuvo conformada por 74.51% de mujeres y sólo un 25.49% de hombres, siguiendo la misma línea del estudio anterior, el cual contó una mucho menor cantidad de participantes (155) de los cuales el 78.1% correspondió a mujeres y el 21.9% a hombres (Guzmán-Castillo et al. 2018). Además, en el presente estudio, la proporción de mujeres y hombres fue muy similar entre las tres universidades, con un 74.24%, 73.75% y 78.03% de mujeres, respectivamente, para la UdeC, UDD y UCSC, así como también las edades fueron muy similares entre universidades y entre hombres y mujeres.

Lo anterior se transforma en una limitación del presente estudio, ya que el hecho de que la muestra está constituida mayoritariamente por individuos del sexo femenino, impide extrapolar a la comunidad estudiantil universitaria completa.

VIII.1.2 Modificación del instrumento

Como ya se mencionó, en un estudio anterior se analizó la estructura factorial así como la confiabilidad de cada una de las dimensiones del inventario SISCO del estrés académico y se planteó la posibilidad de prescindir de la dimensión de afrontamiento (Guzmán-Castillo et al. 2018), por lo que pensando en modificar el instrumento, se reunió a un grupo de estudiantes universitarios de tercer año a fin de preguntarles si los ítems que componen cada una de las dimensiones, representan la forma en que perciben el estrés académico. Es interesante mencionar que los estudiantes identificaron situaciones estresoras que no están incluidas en el instrumento. Ante esto, se les solicitó identificar situaciones estresoras, de somatización y afrontamiento que precisamente no estuvieran consideradas en el instrumento. De esta forma se agregaron un total de 8 ítems (01 ítems a la dimensión de estresores, 03 ítems a la dimensión de somatización y 04 ítems a la dimensión de afrontamiento).

La versión modificada del inventario SISCO quedó compuesta por un total de 36 ítems distribuidos en 02 preguntas iniciales, 09 ítems en la dimensión de estresores, 17 ítems en la dimensión de somatización y 10 en la dimensión de afrontamiento, e incluía íntegramente al inventario SISCO del estrés académico en su forma original.

VIII.1.3 Propiedades psicométricas inventario SISCO del estrés académico

No en todas las personas, situaciones que pueden ser consideradas como estresantes generarán estrés, ni tampoco todas las personas reaccionarán de la misma manera, existiendo reacciones que pueden ser consideradas perfectamente normales o bien indicadoras de activación fisiológica, cognitiva o conductual, pudiendo considerarse señales indicadoras de estrés por su persistencia a través del tiempo, siendo difícil asegurar que determinada reacción es producto del estrés y no de otra cosa.

En este contexto, el estrés académico corresponde a una respuesta sistémica de adaptación del organismo ante demandas originadas en un contexto educacional. Diversas investigaciones han mostrado que el estrés académico ocurre ya en estudiantes de primaria (Connor 2003) y también se ha demostrado que dicho estrés aumenta conforme el estudiante progresa en el nivel de estudios (Putwain 2007).

En cuanto a la prevalencia del estrés académico, los resultados son variados, considerando sólo Latinoamérica, la presencia de estrés académico va desde un 35% a un 95% en estudiantes universitarios (Guzmán-Castillo et al. 2018). Una diversidad de factores podría ser atribuidos a estas diferencias, entre ellos la heterogeneidad de la población estudiada en términos del programa de estudios y el año cursado (Lau, Paz, y Martínez 2014; Marty et al. 2005; Mosquera et al. 2012; Reducindo et al. 2012).

En este contexto, la elección de un determinado instrumento psicométrico resulta una elección metodológica vital, que condicionará la observación indirecta de un fenómeno (Putwain 2007). En el caso del estrés académico los instrumentos que han sido utilizados van desde cuestionarios confeccionados para un determinado estudio (Lau et al. 2014; Marty et al. 2005; Reducindo et al. 2012), inventarios generales de estrés (Marty et al. 2005; Mosquera et al. 2012) hasta instrumentos concebidos para la medición de estrés académico propiamente tal (Barraza-Macías, Arturo 2007b; García-Ros et al. 2012).

Al respecto, en un trabajo anterior se abordaron algunas de las propiedades psicométricas del inventario SISCO del estrés académico en estudiantes universitarios del área de la salud, en la Ciudad de Concepción, Chile, así como información relativa a su estructura, evidencia de validez de constructo y confiabilidad, sugiriéndose prescindir de la dimensión de afrontamiento (Guzmán-Castillo et al. 2018). Este fue el primer reporte del uso de este instrumento en Chile, así como de información relativa a su estructura, evidencia de validez de constructo y confiabilidad, en estudiantes universitarios del área de la salud, en la Ciudad

de Concepción, Chile. Sin embargo, en dicho estudio, no fue posible efectuar un análisis factorial confirmatorio, dado lo limitado de la muestra.

Con el objetivo de subsanar esta falencia y considerando que el tamaño de la muestra lo permitía, para evaluar la estructura factorial, tanto del inventario SISCO del estrés académico en su forma original como en su forma modificada, se separó la muestra total en dos partes, la primera submuestra se utilizó para el análisis factorial exploratorio (AFE), cuya solución fue probada mediante un análisis factorial confirmatorio (AFC) sobre la segunda submuestra (Ledesma et al. 2019).

Usando la misma lógica de análisis de dicho trabajo, en el presente estudio, a fin de obtener evidencia de validez asociada al constructo del inventario SISCO, se decidió analizar la estructura factorial de cada una de sus partes separadamente: estresores, somatización y estrategias de afrontamiento, pues tributan a variables diferentes y en la práctica pueden ser usadas como instrumentos independientes. Sin embargo, en esta ocasión se consideró un valor mínimo de carga factorial de 0.4, a diferencia del trabajo anterior, donde se consideró un valor mínimo de 0.3.

VIII.1.3.1 Dimensión de estresores del inventario SISCO del estrés académico

De esta forma, la dimensión de estresores, cuyo objetivo es identificar la frecuencia con que el individuo valora como estímulos estresores a las demandas del medio, presentó un factor adecuadamente definido, donde todos los ítems alcanzan cargas significativas, a excepción del ítem 3.1 (la competencia con los compañeros de grupo). Es interesante considerar que este ítem es el único que se relaciona con el entorno social del aula, desde el punto de vista académico, a diferencia de los demás ítems de esta dimensión que apuntan a situaciones relacionadas y/o derivadas tanto de la relación con los profesores, como de lo solicitado por estos.

La dimensión de estresores presentó una buena confiabilidad (alfa de Cronbach = 0.784 y Omega = 0.786) (Tabla 9) lo cual concuerda con lo reportado previamente (alfa de Cronbach = 0.76) (Guzmán-Castillo et al. 2018). En cuanto al análisis factorial confirmatorio, no se encontraron indicadores de ajuste adecuado en el primer modelo proveniente del análisis factorial exploratorio, por lo que fue necesario hacer una búsqueda más específica de posibles relaciones entre los residuos. Es interesante mencionar que las relaciones encontradas tienen un sustento teórico pertinente, ya que no entender los temas que se abordan en clases (P3.6) va de la mano con participar en clases y en especial con la capacidad de responder a preguntas (P3.7). A su vez, el tipo de trabajo solicitado por los profesores (P3.5) se condice con las evaluaciones realizadas por parte de los profesores (P3.4). Finalmente considerando estas relaciones, se obtuvo un modelo aceptable que cumple con los parámetros esperados.



VIII.1.3.2 Dimensión de sintomatología del inventario SISCO del estrés académico

Cuando Barraza presentó el instrumento, dividió la dimensión de somatización en reacciones físicas, reacciones psicológicas y reacciones del comportamiento, a pesar de que psicométricamente correspondían a un solo factor (Barraza-Macías, Arturo 2007b). El análisis psicométrico del presente estudio arrojó la existencia de dos factores, siendo eliminados cuatro ítems por presentar cargas factoriales menores a 0.4. En base a la estructura originalmente planteada por Barraza para la dimensión de sintomatología, se eliminaron los ítems P4.4 (Aumento o reducción del consumo de alimentos) y P4.5 (Rascarse, morderse las uñas, frotarse, etc.) correspondientes a reacciones físicas; el ítem P4.7 (Inquietud (incapacidad para relajarse y estar tranquilo)) correspondiente a reacciones psicológicas y el ítem P4.13 (Desgano para realizar tus labores de estudiante) correspondiente a reacciones del comportamiento.

Es interesante considerar que después de eliminar estos ítems, los restantes fue posible agruparlos en dos factores diferentes en función de su conceptualización, correspondiendo a lo que podemos llamar reacciones físicas y psicológicas y reacciones del comportamiento social, lo que marca una diferencia referente a la estructura original de la dimensión de sintomatología originalmente planteada por Barraza (Barraza-Macías, Arturo 2007b).

Estos dos factores, Reacciones físicas y psicológicas y Reacciones del comportamiento social, así como la dimensión de sintomatología en su forma completa, presentaron buenos indicadores de confiabilidad (alfa de Cronbach = 0.820, 0.720 y 0.840 y Omega = 0.820, 0.730 y 0.860, respectivamente) lo que, además, concuerda con lo reportado previamente (alfa de Cronbach = 0.860) (Guzmán-Castillo et al. 2018) (Tabla 14).

El análisis factorial confirmatorio, si bien el primer modelo no entregó indicadores de ajuste adecuados, sí lo fueron después de considerar relaciones entre los residuos, las cuales tienen un sustento teórico pertinente, ya que fatiga crónica (P4.2) se condice con somnolencia o mayor necesidad de dormir (P4.6) y sentimientos de depresión y tristeza (P4.8) lo hace con ansiedad, angustia o desesperación (P4.9).

VIII.1.3.3 Dimensión afrontamiento del inventario SISCO del estrés académico

La dimensión de estrategias de afrontamiento ya había sido descrita por Barraza, como la de menor confiabilidad (alfa de Cronbach = 0.69) (Barraza-Macías, Arturo 2007b), lo cual ya se había descrito en el trabajo previo (alfa de Cronbach = 0.52) (Guzmán-Castillo et al. 2018) y que en el presente estudio fue ratificado con indicadores de confiabilidad muy deficientes (alfa de Cronbach = 0.45 y Omega = 0.45) (Tabla 19).

En cuanto a los ítems eliminados (P5.4: práctica religiosa (oraciones o asistencia a misa); P5.5: búsqueda de información sobre la situación estresante; y P5.6 (ventilación y

confidencias (verbalización de la situación que preocupa)), en el estudio anterior ya se había eliminado los dos primeros (Guzmán-Castillo et al. 2018). El afrontamiento, al ser un constructo multidimensional, es difícil medirlo adecuadamente con seis, cuatro o tres preguntas, existiendo instrumentos psicométricos que apuntan específicamente a su medición (Nava Quiroz et al. 2013).

El análisis factorial confirmatorio mostró un modelo saturado con 3 ítems en un factor, lo que es consecuente con lo ya obtenido, en relación con que la dimensión de afrontamiento, por sí sola, no presenta buenos índices, tanto en el análisis factorial exploratorio, en la confiabilidad del instrumento y en la imposibilidad de efectuar un análisis factorial confirmatorio.

Considerando lo anterior y si bien la estructura factorial, así como la confiabilidad de las dimensiones de estresores y somatización son teóricamente plausibles y apoyan el uso del inventario SISCO de estrés académico, es necesario plantear la posibilidad de prescindir de la dimensión de afrontamiento, lo cual ya se había planteado en el estudio anterior (Guzmán-Castillo et al. 2018). En consecuencia, se procedió a efectuar un nuevo análisis psicométrico, para el inventario SISCO del estrés académico en su forma original, pero sin considerar la dimensión de afrontamiento.

VIII.1.4 Inventario SISCO-I versión original eliminando dimensión de afrontamiento

Al considerar la dimensión de estresores y de somatización en su conjunto (22 ítems), el resultado psicométrico será diferente al obtenido al analizar estas dimensiones por separado. La primera gran diferencia es la identificación de dos factores (estresores y sintomatología) en base a los cuales se realizó el análisis y bajo la premisa de eliminar ítems con cargas factoriales menores a 0.4, se eliminaron 5 ítems. De la dimensión de estresores se eliminaron los ítems 3.1 (La competencia con los compañeros del grupo) y P3.7

(Participación en clase (responder a preguntas, exposiciones, etc.)). El primero de estos ítems también se eliminó cuando se realizó el análisis psicométrico sólo a la dimensión de estresores. En la dimensión de somatización, se eliminaron los ítems P4.3 (Dolores de cabeza o migrañas), P4.5 (Rascarse, morderse las uñas, frotarse, etc.) y P4.6 (Somnolencia o mayor necesidad de dormir). El ítem 4.5 también fue eliminado al realizar el análisis psicométrico sólo a la dimensión de somatización.

Los indicadores de confiabilidad para la dimensión de estresores y de somatización fueron buenos (alfa de Cronbach = 0.780 y 0.870 y Omega = 0.790 y 0.870, respectivamente). En el caso del instrumento completo (sin la dimensión de afrontamiento) la confiabilidad fue muy buena (alfa de Cronbach = 0.870 y Omega = 0.880). Además, se observaron fuertes correlaciones entre los factores de sintomatología y somatización y también entre estos con el instrumento completo (Tabla 24).

Al realizar el análisis factorial confirmatorio, si bien se obtuvo un RMSA significativo ($p < 0.001$), el resto de los indicadores de ajuste no fueron adecuados, lo que implicó buscar especificaciones en la relación de los residuos. Si bien se logró obtener un modelo que cumple con todos los parámetros esperados, se necesitaron 6 pasos para obtener este resultado, entregando una serie de relaciones entre residuos factibles de justificar desde el punto de vista teórico (Tabla 25): Sentimientos de agresividad o aumento de irritabilidad (P4.10) con conflictos o tendencia por polemizar o discutir (P4.11); Inquietud, incapacidad de relajarse y estar tranquilo (P4.7) con ansiedad, angustia o desesperación (P4.9); Nuevamente sentimientos de agresividad o aumento de irritabilidad (P4.10) esta vez con aislamiento de los demás (P4.12); éste último con desgano para realizar tus labores de estudiante (P4.13); conflictos o tendencia por polemizar o discutir (P4.11) con aislamiento de los demás (P4.12) y sentimientos de depresión y tristeza (P4.8) con ansiedad, angustia o desesperación (P4.9).

Todo lo anterior en su conjunto, proporciona evidencia de que el inventario SISCO I en su versión original, pero sin la dimensión de afrontamiento, es un instrumento que tiene un adecuado funcionamiento y es un instrumento válido y confiable.

Sin embargo, es necesario considerar que, si el modelo teórico que subyace al inventario SISCO del estrés académico es de tres dimensiones, al eliminar la dimensión de afrontamiento, se está modificando el modelo, ya que este es sistémico cognoscitivista e integra tres componentes (Barraza-Macías, Arturo 2006b, 2007b). En consecuencia, con lo anterior, más que modificar el modelo de tres componentes, en este estudio se procedió a modificar el instrumento en sus ítems (se agregaron 8 ítems), lo cual también fue sometido a análisis psicométrico.

VIII.1.5 Inventario SISCO-II del estrés académico

El presente estudio implicó tomar ciertas decisiones que impactan al diseño original del instrumento. La versión modificada del inventario SISCO del estrés académico consideró la incorporación de un total de 8 ítems: 01 ítems en la dimensión de estresores; 03 ítems en la dimensión de somatización y 04 ítems en la dimensión de afrontamiento. Al momento de evaluar la pertinencia del análisis factorial exploratorio, este entregó una solución inicial de 4 factores. Sin embargo, si se considera que el inventario SISCO del estrés académico en su forma original considera tres factores, por una decisión teórica se probó la solución factorial con tres factores. No obstante, lo anterior producto de los resultados obtenidos, se debió optar por probar la solución en base a 4 factores. En consecuencia, la decisión de plantear el análisis psicométrico con cuatro factores y no tres, se basó en aspectos tanto teóricos como psicométricos.

En el caso del grupo de ítems correspondientes a estresores, las cargas factoriales, así como los indicadores de confiabilidad fueron muy similares tanto con el análisis psicométrico en

base a tres factores (Tabla 28 y Tabla 30) como con el análisis a 4 factores (Tabla 31 y Tabla 32), así como en el ítem eliminado (3.1: la competencia con los compañeros de grupo). Para el grupo de ítems correspondiente a estrategias de afrontamiento, si bien existieron diferencias en cuanto a los ítems eliminados, las cargas factoriales también fueron semejantes (Tabla 27 y Tabla 31). En relación con los indicadores de confiabilidad estos no fueron buenos, pero sí muy similares (Tabla 29 y Tabla 32), lo que está acorde con los que reportamos previamente y permite reafirmar la necesidad de ser cautelosos y estudiar más en detalle la dimensión de afrontamiento (Guzmán-Castillo et al. 2018).

En el caso de los ítems correspondientes a sintomatología definidos en el Inventario SISCO del estrés académico, las diferencias fueron considerables. Si bien en la estructura original planteada por Barraza, la somatización está subdividida en reacciones físicas, reacciones psicológicas y reacciones del comportamiento, el análisis psicométrico en base a tres factores lógicamente los agrupará en un solo factor, mientras que el análisis en base a 4 factores agrupará estos ítems en dos factores diferentes. Lo anterior tiene importancia para el instrumento ya que se agrupan en un factor los ítems sobre los cuales el individuo no tiene mayor control y que corresponde a las reacciones físicas y psicológicas y en el otro factor se agrupan las reacciones que corresponden a la consecuencia conductual de los estresores (y en parte también de las reacciones físicas y psicológicas). Desde el punto de vista psicométrico, las cargas factoriales son fuertes, así como también los indicadores de confiabilidad son muy buenos (Tabla 31 y Tabla 32). De esta manera, la reacción del individuo frente a las demandas del entorno que son valoradas como estímulos estresores (reacción total) se corresponde con los dos factores mencionados, los cuales se denominaron reacciones físicas y psicológicas y reacciones del comportamiento social.

Esta reestructuración de la dimensión de sintomatología definida por Barraza, tanto en la numeración de los ítems como en la definición subyacente a los mismos, involucra centrar la definición de estrés académico no sólo en la evaluación de reacciones físicas, psicológicas y del comportamiento, sino que en el proceso de transacción entre las demandas

académicas (y sociales de este proceso) valoradas por el estudiante en función de sus propias metas, valores, experiencias y necesidades. De esta forma, cuando el estudiante percibe (consciente o inconscientemente) un desbalance, sostenido en el tiempo, entre estas demandas y los recursos que están a su disposición para superarlas, comenzará por un lado a expresar en forma fisiológica y psicológica el desbalance producido, modificando su conducta (también consciente o inconscientemente).

En el análisis factorial confirmatorio en base a tres factores, fue necesario aplicar 8 relaciones entre los residuos a fin de obtener indicadores de ajuste relativamente aceptables, ya que si bien se logró un RMSEA adecuado (0.054, $p=0.063$), CFI (0.934) y TLI (0.927) fueron menores a 0.95, valor considerado como aceptable (Tabla 30) (Bruna et al. 2017; Cova et al. 2019). A su vez, el análisis factorial confirmatorio en base a 4 factores (Tabla 34), presentó en la exploración inicial un RMSEA adecuado (0.050, $p=0.512$) pero CFI y TLI menores a 0.95 y luego de aplicar 3 relaciones entre residuos, se logra un modelo que cumple con todos los parámetros esperados ($\chi^2(424)=891.86$, $p<0.001$; RMSEA =0.045, $p=0.969$; CFI=0.952; TLI= 0.947). El análisis factorial exploratorio, los indicadores de confiabilidad y los resultados del análisis factorial confirmatorio dan mayor peso psicométrico a la estructura planteada para esta nueva versión de este instrumento, el inventario SISCO-II del estrés académico.

En consecuencia, considerando por un lado los resultados del análisis psicométrico y por otro, la esta perspectiva transaccional planteada, bastante cercana a lo propuesto en su momento por Richard Lazarus (Lazarus 1990, 2000; Lazarus, R.S. y Folkman, S. 1991), es adecuado plantear con relación al inventario SISCO-II (versión modificada del inventario SISCO del estrés académico):

(i) La dimensión de estresores está conformada por 8 ítems, de los cuales uno es un nuevo ítem (3.8). Es destacable que se eliminó un ítem definido originalmente por Barraza (3.1: la competencia con los compañeros de grupo) (Barraza-Macías, Arturo 2007b). Es curiosa la

similitud conceptual del ítem eliminado (3.1) y el nuevo ítem 3.8 (Los compañeros de grupo progresan más rápido en tareas y/o trabajos académicos), si bien es cierto que son ítems conceptualmente diferentes, la preocupación por el progreso más rápido de los compañeros, en cierta medida sí es una forma de competencia con los compañeros de grupo, lo que sugiere la posibilidad de diferencias tanto socioculturales como generacionales de las poblaciones estudiadas.

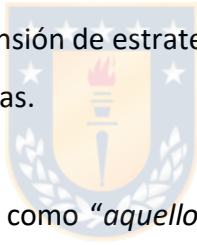
(ii) Se reestructuró la dimensión de sintomatología definida por Barraza, tanto en el orden de los ítems que la componen, como en su definición quedando compuesta por un bloque que contiene las reacciones físicas y psicológicas y por otro bloque con las reacciones del comportamiento social, es decir lo que en su conjunto se ha denominado Reacción Total. Es pertinente mencionar que el ítem 4.10 (Sentimientos de depresión y tristeza (decaído)) presentó una carga factorial similar (0.44 y 0.41) para reacciones físicas y psicológicas (Factor 1) y para reacciones del comportamiento social (Factor 4), respectivamente. Este ítem, definido originalmente por Barraza, no obstante presentar esta carga cruzada, se considera teóricamente importante y conceptualmente se asignó a reacciones físicas y psicológicas (Factor 1). También es importante mencionar, que el ítem 4.17 (Aumento o reducción del consumo de alimentos) definido originalmente por Barraza e incluido en la dimensión de somatización como una reacción del comportamiento (Barraza-Macías, 2007b), en base a la solución factorial obtenida, es plausible incorporarlo como una reacción física y psicológica (Factor 1).

(iii) Considerando los resultados del análisis psicométrico para la dimensión de afrontamiento (bajo nivel de confiabilidad con un alfa de Cronbach de 0.58 y Omega de 0.59) y en concordancia con lo que ya habíamos vislumbrado previamente (Guzmán-Castillo et al. 2018), se modifica la dimensión de afrontamiento, la cual quedó conformada por 3 de los 6 ítems propuestos por Barraza (5.2: Elaboración de un plan de ejecución de tareas, 5.3: Elogios a sí mismo y 5.6: ventilación y confidencias (verbalización de la situación que preocupa) y por 3 de los 4 ítems de reciente incorporación (5.7: intenté sacar algo positivo

o beneficioso de la situación estresante, 5.8: practicar un pasatiempo y 5.10: acompañarse de un ser querido).

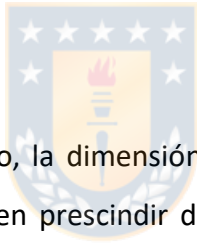
De esta manera, SISCO-II, la versión modificada del inventario SISCO del estrés académico, queda compuesto por 33 ítems, 08 ítems en la dimensión de estresores, 17 ítems en la dimensión de reacción total (con uno y tres ítems de reciente incorporación, respectivamente) y 06 ítems en la dimensión correspondiente a estrategias de afrontamiento (con 3 ítems de reciente incorporación), más las dos preguntas iniciales. En la Tabla 35 se muestra la estructura de SISCO-II, la cual implica además un cambio en la numeración y en el orden de los ítems.

Si bien, por un lado, la decisión de realizar el análisis psicométrico en base a cuatro factores es determinante para el constructo del inventario SISCO-II del estrés académico, también lo es la decisión de conservar la dimensión de estrategias de afrontamiento, a pesar de sus mediocres características psicométricas.



El afrontamiento puede ser definido como *“aquellos esfuerzos cognitivos y conductuales constantemente cambiantes que se desarrollan para manejar las demandas específicas externas o internas que son evaluadas como desbordantes de los recursos del individuo”* (Lazarus 2000; Lazarus, R.S. y Folkman, S. 1991). Al ser un constructo multidimensional, que no es parte constituyente del estrés académico sino un factor asociado que permite moderarlo es dinámico, implicando una permanente evaluación por parte del individuo con el objetivo de implementar estrategias que apunten a acciones orientadas a modificar o alterar el problema (acción) y que ayuden a regular las respuestas emocionales a las que el problema da lugar (emoción) (Lazarus 2000; Lazarus, R.S. y Folkman, S. 1991). Es interesante considerar que se eliminaron los ítems 5.4 (práctica religiosa) y 5.5 (búsqueda de información sobre la situación), los mismos ítems que en un estudio anterior también fueron eliminados (Guzmán-Castillo et al. 2018). Aunque, Malo y colaboradores refiere una buena confiabilidad para la dimensión de afrontamiento (alfa de Cronbach = 0.7) en

estudiantes universitarios de Colombia (Malo et al. 2010), esto contrasta con lo encontrado en estudiantes de Chile, probablemente debido a diferencias, tanto geográficas, étnicas como socioculturales, lo cual reafirma que los ítems eliminados tienen que ver más con prácticas socioculturales que pueden diferir entre Colombia y Chile, que con las capacidades propias de cada individuo (Guzmán-Castillo et al. 2018). El ítem 5.8 (Consumo de sustancias, café, bebidas energéticas, tabaco, etc.) de reciente incorporación y que también fue eliminado, en su definición teórica es conceptualmente amplio, dejando abierta la opción de respuestas tanto a sustancias lícitas como ilícitas, lo cual difícilmente sería declarado por los participantes, razón por lo cual no fue sorpresa que se procediera a su eliminación. El otro ítem eliminado de la dimensión de afrontamiento, definido por Barraza, fue el 5.1 (Habilidad asertiva, defender nuestras preferencias o sentimientos), lo que indicaría que los estudiantes más que plantearse defender sus preferencias optan por otras estrategias de afrontamiento no presentes en los ítems definidos por Barraza (Barraza-Macías, Arturo 2007b).



Desde el punto de vista psicométrico, la dimensión de estrategias de afrontamiento no presenta buenos indicadores y si bien prescindir de esta dimensión es una alternativa, hacerlo afectaría al constructo teórico definitorio de estrés académico en que se fundamentan tanto el inventario SISCO del estrés académico en su forma original como también el inventario SISCO-II. Además, con el inventario SISCO-II del estrés académico se refuerza la relación entre el constructo teórico y las características psicométricas de las dimensiones de estresores y sintomatología (reacción total), pero se mantiene el cuestionamiento a que los ítems usados sean los adecuados para estudiar estrategias de afrontamiento.

El cuestionamiento a la dimensión de afrontamiento tiene base no sólo psicométrica, sino que también teórica, al ser un constructo diferente, difícil de medir adecuadamente sólo con 6 ítems, existiendo instrumentos que apuntan específicamente a su medición (Nava Quiroz et al. 2013). A modo de ejemplo se puede mencionar el inventario Multidimensional

de Afrontamiento que mide 5 dimensiones en 70 ítems (Crespo, M y Cruzado, J.A. 1997), la escala de afrontamiento frente a riesgos extremos que mide 2 factores en 36 ítems (López-Vázquez y Marván 2004), el inventario de estrategias de afrontamiento que mide 8 factores en 40 ítems (Cano, F., Rodríguez, L., y García, J. 2007) y la escala de afrontamiento para adolescentes que mide 18 dimensiones en 80 ítems (Canessa 2002). Al respecto es indudable que, para una adecuada medición del afrontamiento frente al estrés académico, se requiere de un instrumento diseñado específicamente con ese fin, como, por ejemplo, la escala de afrontamiento del estrés académico (A-CEA), instrumento de 23 ítems agrupados en tres factores y con buenas propiedades psicométricas (alfa de Cronbach entre 0.81 y 0.9) (Cabanach et al. 2010).

Como la dimensión de afrontamiento del instrumento original presenta indicadores psicométricos débiles tanto en lo reportado por Barraza como en nuestro trabajo previo (Barraza-Macías, Arturo 2007b; Guzmán-Castillo et al. 2018), lo que se mantiene para el inventario SISCO-II del estrés académico, surge la interrogante acerca de las causas de esto. Creo que la respuesta es posible encontrarla no sólo en diferencia socioculturales, sino que también generacionales. Diferencias socioculturales ya que la forma en que los individuos reaccionan frente al estrés es muy dependiente del contexto, dónde además asoman diferencias generacionales, dadas por la forma en que los individuos actualmente se relacionan con la tecnología y como la utilizan para enfrentar el estrés, utilizando elementos tecnológicos, como plataformas de contenido audiovisual, para películas y/o series de televisión, juegos en línea e interacción en redes sociales, elementos disponibles sólo durante los últimos años.

El presente estudio tiene varias limitaciones, siendo un aspecto relevante que la muestra está constituida mayoritariamente por individuos del sexo femenino (74.51%), lo que impide extrapolar a la comunidad estudiantil universitaria en su totalidad. Si bien el tamaño de la muestra fue adecuado tanto para el análisis factorial exploratorio como para el análisis factorial confirmatorio, no lo fue para construir un baremo definitivo de SISCO-II.

Finalmente, si bien el instrumento está diseñado en la forma de auto reporte, los datos provenientes de éste tienen el riesgo potencial de errores en lo reportado por los individuos o bien sesgos en las muestras.

En conclusión, de la versión modificada del inventario SISCO del estrés académico, se plantea una nueva versión, el inventario SISCO-II del estrés académico, que permite la medida de estrés académico y que queda compuesto por un total de 33 ítems distribuidos en 02 preguntas iniciales, 08 ítems en la dimensión de estresores, 17 ítems en la dimensión de reacción total (con uno y tres ítems de reciente incorporación, respectivamente) y 06 ítems en la dimensión de estrategias de afrontamiento (con 3 ítems de reciente incorporación). La estructura de SISCO-II implica un cambio en la numeración y en el orden de los ítems, respecto del inventario SISCO del estrés académico.

Este instrumento derivado de una forma modificada del inventario SISCO del estrés académico surge de la necesidad de adecuar la identificación oportuna de estrés académico en estudiantes universitarios al contexto educativo y tecnológico presentes actualmente en las universidades.

Los resultados del presente estudio muestran que el inventario SISCO-II tiene un adecuado funcionamiento y es un instrumento válido y confiable, siendo necesario manejar con cautela la información proveniente de la dimensión de estrategias de afrontamiento. Es por esta razón que considero, que por lo menos en Chile, se requieren estudios más acabados sobre las estrategias de afrontamiento utilizadas por los estudiantes universitarios (considerando su complejidad teórica), a fin de complementarla con nuevos ítems acordes con el contexto tecnológico y generacional actual.

VIII.2 Cambios en niveles plasmáticos de BDNF

A fin de obtener una aproximación a la predicción de cambios en los niveles plasmáticos de BDNF en la evaluación final, fue necesario desarrollar empíricamente un modelo multivariado predictivo que permitió responder afirmativamente al segundo objetivo específico planteado en este estudio *“Establecer, si el estrés académico se asocia a cambios en los niveles plasmáticos de BDNF en una muestra de estudiantes universitarios”* y así predecir en la población, para variables derivadas del inventario SISCO-II del estrés académico, cambios en los niveles plasmáticos de BDNF en la evaluación final respecto de la inicial.

Es importante mencionar que si bien, la forma de desarrollar empíricamente el modelo predictivo obtenido tiene ciertos lineamientos generales, el objetivo final de la predicción implicará una singularidad propia del tipo de datos obtenidos. De esta forma, profundizar en esta metodología de análisis permitirá la optimización futura y complementación del trabajo realizado en este estudio, tanto desde el punto de vista metodológico como también desde el punto de vista predictivo, considerando las particularidades de cada predicción.

Para el desarrollo empírico del modelo predictivo mencionado fue necesario ir asumiendo diversas decisiones, en base a consideraciones tanto estadísticas como teóricas, tanto desde el punto de vista de las variables eliminadas como de las variables que finalmente constituyeron el modelo, lo cual se discute a continuación.

Como se puede apreciar en la Tabla 50, el modelo multivariado inicial con *“splines”* restringidos para modelar relaciones entre variables predictivas que no se comportan de forma lineal, contempló 16 variables, entregando un poder predictivo significativo, pero bajo ($R^2= 0.098$; $p<0.001$). En base a esto, se procedió a eliminar del modelo la variable correspondiente a consumo excesivo de alcohol en la evaluación final (FETOH), ya que esta

variable no fue significativa para el modelo cuando se comparó con el modelo inicial ($F(3,14) = 0.506$, $p=0.684$) y entregando, además, un mejor poder predictivo, significativo, pero aún bajo ($R^2 = 0.177$; $p < 0.001$).

En este estudio para evidenciar el consumo excesivo de alcohol y el riesgo asociado a este, se utilizó la prueba AUDIT, obteniéndose una media de 2.88 (± 2.86) puntos para todos los participantes, lo cual los sitúa bajo el punto de corte de entre 6 y 8 puntos con los que se considera consumo de riesgo (Alvarado et al. 2009; Donoso, M. 2015). En función de estos resultados, no es extraño que esta variable no fuera significativa para el modelo predictivo.

Sin embargo, es pertinente señalar que, de haber existido un consumo excesivo de alcohol, este sí podría haber influido en el modelo, ya que se ha descrito que el consumo de alcohol influye en los niveles periféricos de BDNF. Chul y colaboradores, en 2009, describen niveles plasmáticos de BDNF elevados en pacientes con adicción alcohólica (comparado con un grupo control) al día siguiente de ingresar a un centro hospitalario, en cambio en otro estudio, Huang y colaboradores, no encontraron diferencias en los niveles séricos de BDNF también en pacientes adictos e ingresados a un centro hospitalario (Chul et al. 2009; M.-C. Huang et al. 2008). En oposición a estos estudios, en 2009, hipotetizando que pacientes con trastorno depresivo con dependencia alcohólica asociada tendrían menores niveles séricos de BDNF, Umene y colaboradores encontraron que tanto estos pacientes, como los con trastorno depresivo sin dependencia alcohólica, tenían niveles séricos de BDNF disminuidos (comparado con un grupo de sujetos sanos), sin embargo, ambos grupos estaban en tratamiento antidepresivo (Umene-Nakano et al. 2009). Recientemente, se describió que los niveles séricos de BDNF aumentan a los 14 días de suspender el consumo de alcohol (Girard et al. 2020), pero sin alcanzar los niveles de sujetos saludables a los 6 meses de abstinencia, lo cual ya había sido reportado hace unos años (Heberlein et al. 2016). También recientemente se describió en adolescentes el seguimiento al consumo de alcohol y los niveles plasmáticos de BDNF, encontrándose una disminución en el grupo de adolescentes consumidores (Miguez et al. 2020).

Al continuar con el desarrollo del modelo predictivo, la siguiente variable no significativa para el modelo que fue eliminada correspondió a la razón entre el porcentaje de metilación global de ADN en la evaluación basal versus la evaluación final (MET.Rat.BF) (Tabla 50), lo cual no fue ninguna sorpresa, ya que esta corresponde a una transformación matemática de datos ya existentes en otras variables (porcentaje de metilación global de ADN basal y final). Con la eliminación de esta variable, el modelo es significativo ($p < 0.001$) y entrega un mejor poder predictivo ($R^2 = 0.246$).

La siguiente variable eliminada, correspondió al puntaje total del inventario de depresión de Beck-II en su evaluación final (FB.PT), ya que esta variable no fue significativa para el modelo cuando se comparó con el modelo anterior ($F(3,20) = 0.723$, $p = 0.550$) y entregando, además, un mejor poder predictivo ($R^2 = 0.273$) que además es significativo ($p < 0.001$). Luego se eliminó la variable correspondiente al logaritmo de porcentaje de metilación global de ADN evaluación basal-final (MET.log.BF), la cual también es una transformación matemática de datos ya existente en otras variables. A continuación, se eliminó la variable correspondiente al puntaje total de inventario de depresión en su evaluación basal (BB.PT), variable no significativa para el modelo al compararse con el modelo anterior ($F(3,26) = 0.861$, $p = 0.474$), lo que además entrega un poder predictivo significativo ($R^2 = 0.312$; $p < 0.001$) (Tabla 50)

Si bien el aumento en el puntaje total de BDI-II en la evaluación final respecto de evaluación basal fue estadísticamente significativo en base a la prueba de Wilcoxon ($p < 0.001$) (Tabla 42), es importante considerar que, para este instrumento, no es posible estimar un punto de corte absoluto, sin considerar el propósito y población específica en que será utilizado (Melipillán Araneda et al. 2008). Se ha sugerido un punto de corte de 19 puntos para discriminar la presencia de sintomatología depresiva clínicamente significativa (Beck, A. et al. 1996; Dozois et al. 1998). En el caso de la evaluación final, en el BDI-II, se obtuvo una

media de puntaje total de 17.45 (\pm 11.07) puntos para todos los participantes, lo que los posiciona bajo el punto de corte.

En relación con niveles periféricos de BDNF, se ha descrito ampliamente que estos se encuentran disminuidos en pacientes con trastorno depresivo mayor y que diversas terapias (farmacológicas, psicoterapéuticas, electroconvulsiva, etc.) producirían un aumento parcial sin alcanzar los niveles de sujetos sanos (Aldoghachi et al. 2019; Bocchio-Chiavetto et al. 2010; Brunoni et al. 2008; Kishi et al. 2018; Suliman et al. 2013; Vanicek et al. 2019). Además, muchos estudios han usado el BDI-II para agrupar a pacientes y así comparar con grupos control o referencia, describiendo la existencia de relación entre los niveles periféricos de BDNF y la sintomatología depresiva (Cheon et al. 2018; Just, Frąszczak, y Araszkievicz 2016), así como también para hacer el seguimiento terapéutico (Meyer et al. 2016; Schuster et al. 2017).

En este estudio, si bien las variables correspondientes al puntaje de BDI-II no fueron significativas para el modelo predictivo para cambios en los niveles plasmáticos de BDNF en la evaluación final, es pertinente considerar que sí se encontró un aumento significativo en la evaluación final con respecto a la inicial ($p < 0.001$), lo cual se podría explicar por el hecho que de existir individuos con sintomatología depresiva en la evaluación basal, esta habría estado en una expresión disminuida, dado que los sujetos estuvieron en un periodo reciente de vacaciones y se estaban recién integrando a las actividades académicas, al momento de ser evaluados, lo cual contrasta con la evaluación final, en pleno periodo de recarga y presión académica, lo cual haría más patente la sintomatología depresiva, como también lo evidencia la puntuación obtenida en el cuestionario de Auto-reporte de Síntomas (SRQ 20), variable que sí fue significativa para el modelo.

En un estudio en estudiantes universitarios varones, los autores describen niveles plasmáticos de BDNF significativamente disminuidos en aquellos individuos con trastorno depresivo mayor (evaluado en función de BDI-II), sin profundizar en una relación con la

sobrecarga académica (Tavakoli et al. 2018). Sí es interesante de este estudio, que aparte de apuntar a estudiantes universitarios varones iraníes, utilizaron el mismo ELISA comercial que se usó en el presente trabajo para determinar niveles plasmáticos de BDNF, obteniendo una media de BDNF plasmático en el grupo de referencia (935 ± 363.4 pg/ml) menor a la que se encontró tanto en la evaluación basal (1800.43 ± 1957.91 pg/ml) , como en la evaluación final (1676.94 ± 1805.09 pg/ml) (Tavakoli et al. 2018). Lamentablemente en el presente estudio, no se consideró la pesquisa de trastorno depresivo mayor y sintomatología depresiva medida como tal, por lo que se consideró improcedente una comparación de los niveles plasmáticos de BDNF sólo en función de puntajes elevados de BDI-II, sin una estricta protocolización y diseño experimental acorde con este trastorno.

La siguiente variable eliminada correspondió a la dimensión de estresores del inventario SISCO-II del estrés académico en su evaluación final, con lo cual el modelo tuvo un poder predictivo significativo ($R^2= 0.360$; $p<0.001$). Luego fue el turno precisamente de la variable mencionada, pero en su evaluación basal, con lo cual el modelo tuvo un poder predictivo significativo ($R^2= 0.356$; $p<0.001$).

Como ya se mencionó anteriormente, la dimensión de estresores del inventario SISCO-II del estrés académico (con propiedades psicométricas adecuadas), contempla una serie de ítems que apuntan a identificar aquellas situaciones o contextos, desde el punto de vista académico, que son valoradas como estresores por parte del estudiante. Con un máximo posible de 40 puntos, en la muestra analizada en este estudio, se encontraron diferencias estadísticamente significativas en base a la prueba de Wilcoxon ($p<0.001$) entre la evaluación basal y la evaluación final, con medias de 14.43 ± 7.77 puntos y 26.45 ± 5.58 puntos, respectivamente (Tabla 38). Estas diferencias, cuando son consideradas junto con las demás dimensiones del inventario SISCO-II del estrés académico (Tabla 38), indican que, en la evaluación final, se produce un aumento significativo en la puntuación de este instrumento, siendo posible concluir que se presentó el fenómeno del input del estrés académico.

Ahora, en el caso de la dimensión de estresores, la variable que primero se eliminó del modelo predictivo fue la correspondiente a la evaluación final, lo cual teóricamente no deja de tener cierta lógica, ya que la alta puntuación del componente correspondiente a reacción total del inventario SISCO-II (49.77 ± 12.06 puntos de un máximo posible de 90 puntos) evidencia que se produjo el fenómeno de estrés académico. De este modo, una vez que ya está establecido este fenómeno, la respuesta del individuo (tanto fisiológica como psicológicamente), sea en forma consciente o inconsciente, se centrará en la evidencia de la acción de los estresores más que en las causas de estos, produciendo un aumento de la reacción total (reacciones físicas, psicológicas y sociales), indicador de la pérdida de capacidad de regulación y por ende de la homeostasis. Consecuentemente con lo anterior se produce un aumento de las estrategias de afrontamiento (las cuales también aumentaron significativamente en la evaluación final, respecto de la evaluación inicial) como respuesta a las consecuencias de los estresores y como forma de enfrentarlos.

En relación con la variable correspondiente a estresores en su evaluación basal, su eliminación seguiría la misma lógica anterior, ya que, para el modelo predictivo desarrollado, cobra mayor importancia la presencia de estrés académico propiamente tal, en desmedro de sus causas, más aún si consideramos que como se mencionó, los individuos se estaban reincorporando a labores académicas luego de un período de vacaciones.

De esta forma, el modelo preliminar desarrollado no se puede considerar como preespecificado ni correcto, es sólo una aproximación a la predicción buscada (Buckland, Burnham, y Augustin 1997; Chatfield 1995; Draper 1995; Faraway 1992; Harrell, F. 2015). Si el modelo se adecua al objetivo para el cual fue creado estará dado por la validación del modelo, así como también por mejoras que se puedan introducir en el mismo. En base a los criterios de calidad de métodos de validación de modelo predictivo propuestos por Harrell (Tabla 5), la validación interna usando "*bootstrapping*", repitiendo todos los pasos de análisis, correspondió al mejor criterio aplicable al presente estudio (Harrell, F. 2015).

El modelo preliminar se desarrolló considerando el poder predictivo calculado por fórmula, es decir el R^2 ajustado calculado (R^2_{aj}) y el resultado de la validación interna usando “*bootstrapping*” estará representado por el poder predictivo empírico (R^2_e) y este entregará información sobre el poder predictivo del modelo, por lo que al obtenerse un R^2 adecuado, éste será muy replicable, indicando que el modelo es adecuado y va a funcionar a futuro.

Cuando el modelo predictivo preliminar se sometió a validación, el resultado de esta no fue exitoso, ya que se observó sobreajuste ($R^2_{aj} = 0.356$; $R^2_e = -0.580$) (Tabla 51). Cuando el ajuste realizado a un modelo es adecuado, al probar en la siguiente muestra, se obtendrá algo muy similar a lo encontrado en el modelo, lográndose un equilibrio entre lo sencillo y lo complejo, entregando un punto medio de predicción (Harrell, F. 2015). Se debe recordar que cuando se habla de sobre ajuste, es el R^2 de validación o empírico el que entrega información al respecto, junto con un parámetro derivado “el optimismo” de la validación del modelo (existirá sobreajuste cuando el optimismo es muy grande). El cual debe ser lo menor posible, pero positivo, siendo una medida de como el proceso funcionará en términos de la población; de esta forma el R^2 será replicable y el modelo predictivo funcionará a futuro.

En consecuencia, el modelo predictivo preliminar evidenció sobreajuste ($R^2_a = -0.580$; optimismo = 1.197), por lo que fue necesario buscar una forma de simplificar el modelo. Recordemos que, en cuanto al desarrollo de modelos multivariados de predicción, no hay lineamientos particulares preestablecidos, por lo que la singularidad de los datos será la determinante al momento de simplificar un modelo preliminar.

Los datos contenidos en las variables usadas en este estudio son complejos lo que hace que no se comporten de forma lineal. Esta complejidad está dada por la estructura de las variables, las cuales tienen componentes que son lineales, pero también componentes no

lineales, por lo que se procedió a simplificar el modelo preliminar eliminado secuencialmente aquellos componentes no lineales que no fuera significativos para el modelo y comprando este con el modelo anterior. En una primera instancia se eliminaron los componentes no lineales de las variables FSRQ.PT (Cuestionario de Auto-reporte de Síntomas (SRQ 20)) y BLAB.Met (Porcentaje de metilación global de ADN evaluación basal) con lo cual se obtuvo un $R^2_{aj} = 0.362$; $R^2_e = -0.123$ y un optimismo = 0.750, con lo cual aún se observa sobreajuste. El siguiente componente no lineal eliminado fue el de la variable FLAB.Met (Porcentaje de metilación global de ADN evaluación final) obteniéndose un $R^2_{aj} = 0.339$; $R^2_e = -0.038$ y un optimismo = 0.750 y si bien disminuyó el sobreajuste, este aún se evidencia.

De lo anterior se concluye que el modelo preliminar no funcionará en la población (el R^2_e debe ser positivo) dado que el modelo preliminar es demasiado complejo siendo necesario buscar una forma simplificarlo. Recordemos que ya se ha planteado lo complejo de las relaciones entre las variables y de la no linealidad de las variables. Cuando se definió el modelo inicial a partir del cual se comenzó a depurar la predicción, en cada variable a su componente no lineal se le definió una complejidad de 4 puntos, por lo que a fin de simplificar el modelo, se evaluó disminuir la complejidad del componente no lineal a 3 puntos, en aquellas variables que por un lado aún mantenía el componente no lineal y por otro lado, al comparar esta nueva versión de modelo con el anterior, la reducción no fuera significativa.

Como se puede observar en la Tabla 52, se disminuyó secuencialmente la complejidad de la no linealidad a las variables puntaje total reacciones físicas y psicológicas SISCO-II evaluación basal (BS.RfsSIS.2), puntaje total estrategias de afrontamiento SISCO-II evaluación basal (Bs.AfSIS.2) y puntaje total reacciones del comportamiento social SISCO-II evaluación final (FS.RcsSIS.2), con lo cual se obtuvo un $R^2_{aj} = 0.349$; $R^2_e = 0.071$ y un optimismo = 0.482, siendo éste el modelo predictivo más simple de obtener con los datos de la muestra estudiada.

De esta forma se logró empíricamente un modelo predictivo extrapolable a la población y que permitirá, bajo ciertas condiciones, predecir el comportamiento futuro de los niveles plasmáticos de BDNF, además de cumplir con una adecuada normalidad de los residuos sin casos extremos con una linealidad aceptable a pesar de que el modelo sobreestima los aumentos de BDNF (Figura 9). Por otro lado, se descartaron interacciones por azar, posibilidad siempre presente con un modelo compuesto por diversas variables numéricas (Tabla 53).

De esta manera, el desarrollo empírico de un modelo predictivo, su posterior validación, así como su posterior depuración (con validación predictiva incluida) permitió aproximarse a la predicción de cambios en el nivel plasmático de BDNF en la evaluación final y así responder al objetivo específico planteado en este estudio.

Ya con el modelo predictivo establecido fue posible para la variable dependiente, es decir cambio en los niveles plasmáticos de BDNF en la evaluación final, aproximarse gráficamente a la predicción de resultados estableciéndose conclusiones a partir del intervalo de confianza, así como también predecir para un individuo promedio en función de una variable independiente determinada y con las demás controladas, si se producían cambios en los niveles plasmáticos de BDNF en la evaluación final respecto de la inicial. De esta forma, se tendrá una variable controlada por el modelo y que permitirá eliminar el efecto de las otras variables. Para lograr esto, se hace necesario definir claramente qué valor adoptarán el resto de las variables del modelo, al analizar el efecto de una variable específica, por lo que se fijan al valor de la mediana todas las variables del modelo a excepción de la variable analizada, cuyo valor se fija al cuartil inferior (Harrell, F. 2015, 2020).

A continuación, para cada una de las 9 variables del modelo multivariado predictivo desarrollado (Tabla 54), se abordará la predicción que realiza para la variable dependiente

y el cambio porcentual en los niveles plasmáticos de BDNF en la evaluación final. Este cambio porcentual a fin de objetivarlo de mejor manera fue categorizado arbitrariamente en *(i)* Cambio leve cuando fue menor a un 25%, ya sea de aumento o disminución, *(ii)* Cambio moderado cuando fue entre 25% y 100% y *(iii)* Cambio fuerte cuando fue mayor a 100% (Tabla 55).

VIII.2.1 Variables con nivel de cambio leve

VIII.2.1.1 Reacciones del comportamiento social SISCO-II evaluación basal

La variable en su forma no controlada, al ser observada gráficamente, no tiene ninguna capacidad de predecir ya que al estar dentro del intervalo de referencia no es extrapolable a la población, a diferencia de la forma controlada, donde se puede apreciar un segmento que no es abarcado por el intervalo de confianza, siendo de esta manera posible plantear, que con este modelo, en la población, con esta variable definida en todo su rango y con las demás variables controladas al valor de su mediana, cuando se obtienen entre 13 y 17 puntos en reacciones del comportamiento social en su evaluación basal, habrá una disminución de los niveles finales plasmáticos de BDNF respecto de los iniciales (Figura 11). Por otro lado, cuando el modelo predictivo desarrollado se aplica considerando esta variable en su cuartil inferior (5 puntos) y controlando el resto de las variables a su mediana, el modelo predice en la población un leve aumento de los niveles plasmáticos final de BDNF respecto de los iniciales (3.30 % en mujeres y 19.50% en hombres) (Tabla 55).

VIII.2.1.2 Reacciones físicas y psicológicas SISCO-II evaluación final

En el caso de esta variable, al observarla gráficamente en su forma no controlada, se puede apreciar que no tiene ninguna capacidad de predecir ya que al estar dentro del intervalo de

referencia no es extrapolable a la población. En cambio, en su forma controlada se puede apreciar un segmento que sí es extrapolable a la población, ya que no es abarcado por el intervalo de confianza, siendo posible afirmar que para esta variable definida en todo su rango y con el resto de las variables controladas a su mediana, cuando se presentan entre 25 y 30 puntos en reacciones físicas y psicológicas en su evaluación final, se producirá una disminución de los niveles plasmáticos finales de BDNF respecto de los iniciales (Figura 13). Cuando se aplica el modelo predictivo desarrollado considerando esta variable en su cuartil inferior (15 puntos) y controlando el resto de las variables a su mediana, el modelo es capaz de predecir en la población, una leve disminución de los niveles plasmáticos de BDNF en la evaluación final respecto de la inicial (19.30% y 6.70% en mujeres y hombres, respectivamente) (Tabla 55).

VIII.2.1.2 Porcentaje de metilación global de ADN evaluación final

Esta variable al analizarla gráficamente tanto en su forma controlada como no controlada no tiene capacidad de predecir ya que las curvas se encuentran dentro del intervalo de referencia, no siendo extrapolables a la población. A pesar de lo anterior, en el caso de la variable controlada en todo su rango, en la muestra, predice una disminución de los niveles plasmáticos finales de BDNF respecto de los iniciales (Figura 18). Al considerar esta variable fijada a su cuartil inferior (0.5 %) y el resto de las variables al valor de su mediana, el modelo predictivo desarrollado es capaz de predecir en la población una leve disminución de los niveles plasmáticos de BDNF finales, respecto de los iniciales, tanto en mujeres como en hombres (2.10 % y 13.30 %, respectivamente) (Tabla 55).

VIII.2.2 Variables con nivel de cambio moderado

VIII.2.2.1 Reacciones físicas y psicológicas inventario SISCO-II del estrés académico en su evaluación basal

Desde el punto de vista gráfico esta variable en su forma no controlada no tiene ninguna capacidad de predecir ya que al estar dentro del intervalo de referencia no es extrapolable a la población, a diferencia de la forma controlada, donde se puede apreciar un segmento que no es abarcado por el intervalo de confianza, por lo que es posible decir que en la población con este modelo, con esta variable definida en todo su rango y el resto de las variables controladas al valor de su mediana, cuando se obtienen menos de 20 puntos en reacciones físicas y psicológicas del inventario SISCO-II se producirá una disminución en los niveles plasmáticos de BDNF en su evaluación final respecto de la evaluación inicial (Figura FB2). Cuando se considera la variable en su cuartil inferior (10 puntos) en el modelo multivariado predictivo desarrollado y controlando las demás variables a su mediana, el modelo es capaz de predecir en la población una disminución moderada de los niveles plasmáticos de BDNF en la evaluación final respecto de la inicial, tanto en mujeres (97.03 %) como en hombres (96.56 %) (Tabla 55).

VIII.2.2.2 Estrategias de afrontamiento SISCO-II evaluación final

Para esta variable, la observación gráfica evidencia que la variable no controlada, no tiene la capacidad de predecir, ya que no es posible extrapolar a la población porque las curvas se encuentran dentro de los intervalos de confianza. En el caso de la variable controlada cuando está definida en todo su rango, se puede apreciar, para la población de mujeres, un segmento que no es abarcado por el intervalo de confianza, siendo posible afirmar que en la población este modelo predice que en la población de mujeres se producirá una leve

disminución de los niveles finales de BDNF plasmático respecto de los valores iniciales cuando hay entre 22.5 a 24 puntos en estrategias de afrontamiento en su evaluación final (Figura 15). El modelo predictivo desarrollado es capaz de predecir en la población una disminución moderada en los niveles plasmáticos de BDNF en su evaluación final respecto de la inicial, tanto en mujeres (92.80 %) como en hombres (91.70 %), cuando esta variable se fija a su cuartil inferior y el resto de las variables se fija a su mediana (Tabla 55).

VIII.2.2.3 Cuestionario SRQ evaluación final

En la exploración gráfica, esta variable tanto en su forma controlada como en su forma no controlada no tiene capacidad predictora, ya que las curvas al estar dentro de los intervalos de confianza no son extrapolables a la población. En el caso de variable controlada en todo su rango, en la muestra, se esperará que los niveles plasmáticos de BDNF en la evaluación final respecto de la inicial disminuyan con valores menores a 7 puntos en SRQ y que aumente con valores superiores a 8 puntos, valor sugerido como corte para este instrumento (Illanes V et al. 2007; Vicente, B. et al. 1994) (Figura 16). Para esta variable controlada al cuartil inferior y con el resto de las variables fijadas al valor de su mediana, el modelo predictivo desarrollado, es capaz de predecir en la población un aumento moderado de los niveles plasmáticos de BDNF en su evaluación final respecto de la inicial de 59.50 % en mujeres y de 84.50 % en hombres (Tabla 55).

VIII.2.2.4 Porcentaje de metilación global de ADN evaluación basal

La exploración gráfica de esta variable tanto en su forma controlada como no controlada no tiene capacidad de predecir ya que las curvas se encuentran dentro del intervalo de referencia, no siendo extrapolables a la población. A pesar de lo anterior, en el caso de la variable controlada en todo su rango, en la muestra, predice una disminución de los niveles

plasmáticos finales de BDNF respecto de los iniciales cuando hay aproximadamente menos de 2.5 % de metilación global de ADN (Figura 17). Al considerar esta variable fijada a su cuartil inferior (0.5 %) y el resto de las variables al valor de su mediana, el modelo predictivo desarrollado es capaz de predecir en la población una disminución moderada de los niveles plasmáticos de BDNF finales, respecto de los iniciales, tanto en mujeres como en hombres (56.20 % y 49.30 %, respectivamente) (Tabla 55).

VIII.2.3 Variables con nivel de cambio fuerte

VIII.2.3.1 Estrategias de afrontamiento SISCO-II evaluación basal

Para esta variable, la observación gráfica tanto en su forma controlada como no controlada muestra que en la población no tiene capacidad de predecir, ya que las curvas se encuentran dentro de los intervalos de confianza (Figura 12). El modelo predictivo desarrollado cuando esta variable esta fijada a su cuartil inferior y las demás al valor de su mediana, es capaz de predecir en la población un fuerte aumento de los valores finales de BDNF plasmáticos respecto de los valores iniciales, tanto en mujeres (236.00 %) como en hombres (288.00 %) (Tabla 55).

VIII.2.3.2 Reacciones del comportamiento social SISCO-II evaluación final

Esta variable al ser explorada gráficamente tanto en su forma controlada como en su forma controlada, en la población no es capaz de predecir, ya que las curvas se encuentran dentro de los intervalos de confianza (Figura 14). Cuando se considera el modelo predictivo desarrollado con esta variable fijada a su cuartil inferior y el resto de las variables al valor de su mediana, es capaz de predecir en la población un fuerte aumento de los valores

plasmáticos finales de BDNF respecto de los valores iniciales, tanto en mujeres (697.00 %) como en hombres (823.00%) (Tabla 55)

Como se ha descrito, el modelo predictivo desarrollado permite obtener información relevante sobre el efecto que un proceso generador de estrés ejercería sobre los niveles periféricos de BDNF en una muestra de estudiantes universitarios.

En este estudio se demostró que el inventario SISCO-II del estrés académico tiene buenas propiedades psicométricas, permitiendo detectar el fenómeno de estrés académico, por lo que no sorprende que en su aplicación en la evaluación final se obtuvieran puntuaciones superiores a la evaluación basal tanto para estresores, reacciones físicas y psicológicas, reacciones del comportamiento social, estrategias de afrontamiento y en el inventario completo. Durante el desarrollo del modelo predictivo para predecir cambios en los niveles plasmáticos de BDNF en su evaluación final, las variables correspondientes a estresores tanto en su evaluación final, como final fueron eliminadas del modelo, ya que no eran significativas para este. Además, ya se discutió que la respuesta del individuo, tanto fisiológica como psicológicamente se centrará (en forma consciente o inconsciente) en las consecuencias de los estresores más que en las causas de estos, produciendo un aumento en reacciones físicas y psicológicas y en reacciones del comportamiento social (reacción total), lo que es indicativo de pérdida de la capacidad de autorregulación.

Dentro de las variables del inventario SISCO del estrés académico que son significativas para el modelo predictivo, las reacciones físicas y psicológicas destacan por un lado por el aumento significativo ($p < 0.001$) de su puntuación en la evaluación final (24 ± 6.63 puntos) respecto de la inicial (32.68 ± 8.42 puntos) y por otro lado porque cada uno de los ítems que la componen son fuertes indicadores de las consecuencias de la pérdida de autorregulación.

Diversas publicaciones han dejado claro que el estrés puede tener efectos potentes sobre la expresión de neurotrofinas, en particular sobre el BDNF y que estos efectos son

altamente sensibles a la forma, duración y momento del estrés, así como al sexo del sujeto que recibe el estrés (Bath et al. 2013).

Recientemente un estudio realizado en profesionales chinos describió que los niveles séricos junto con el estrés laboral interactuaron para producir agotamiento laboral y precisamente quienes experimentaban esto, eran los individuos que tenían los menores niveles séricos de BDNF (He et al. 2020). Además, en función de sus resultados, los autores sugieren que los niveles elevados de BDNF tendrían un efecto amortiguador contra el agotamiento laboral cuando los niveles de estrés están aún en niveles bajos, pero cuando estos aumentan, se pierden los efectos protectores del BDNF (He et al. 2020).

El estrés psicológico activa los ejes hipotalámico hipófisis adrenal y simpático-suprarrenal-medular, lo que aumenta la expresión de cortisol y citoquinas neuroinflamatorias y disminuye los niveles de BDNF (Brunoni et al. 2015). Un estudio alemán sugirió recientemente que medir los niveles periféricos de BDNF durante el estrés agudo entrega información sobre el funcionamiento del eje hipotálamo hipófisis adrenal dada la interacción recíproca de las vías de BDNF y cortisol, de modo tal que cuando se producen disminución en los niveles periféricos de BDNF hay aumento de los niveles de cortisol (Linz et al. 2019).

Numerosos estudios preclínicos y clínicos han demostrado que la fisiopatología del trastorno depresivo mayor relacionada con estrés se acompaña de una regulación negativa de la expresión de BDNF y de su receptor TrkB, lo cual contribuye a la atrofia y a la pérdida celular en varias regiones cerebrales, incluyendo hipocampo (Duman y Monteggia 2006; Karege, Perret, et al. 2002; Schmitt et al. 2016; Warner-Schmidt y Duman 2006). El estrés crónico conduce a una desregulación el eje hipotálamo hipófisis adrenal, produciendo disminución de los niveles de BDNF (Miller et al. 2007; Schmitt et al. 2016; Schulte-Herbrüggen et al. 2006), tanto en estudios animales (Murakami et al. 2005; Schmitt et al.

2016) como en estudios relacionados con trastornos del ánimo asociados a estrés (Diniz et al. 2010; Karege, Perret, et al. 2002; Schmitt et al. 2016).

El estrés se ha asociado con la activación del eje hipotálamo hipófisis adrenal que ha sido implicado tanto en la regulación del estado de ánimo (particularmente la depresión) como en el funcionamiento cognitivo. El eje hipotálamo hipófisis adrenal tiene vías estimulantes, así como circuitos de retroalimentación que, juntos regulan la producción hormonal frente al estrés, incluido el cortisol. Además, algo no menor es que tanto el inicio como el final del sueño está involucrada la actividad del eje hipotálamo hipófisis adrenal (Han et al. 2012; Schmitt et al. 2016).

En función de lo anterior no es de extrañar que, en el modelo predictivo desarrollado, que la variable de reacciones físicas y psicológicas en su evaluación basal prediga una leve disminución de los niveles plasmáticos finales de BDNF, mientras que su evaluación final prediga una disminución moderada. Es importante considerar que dentro de este grupo se encuentra el ítem trastornos del sueño (insomnio o pesadillas), ya que el sueño tiene un papel fundamental en el funcionamiento cognitivo, incluida la consolidación de la plasticidad sináptica y la memoria a largo plazo. El estrés mismo a menudo interrumpe los ciclos adecuado del sueño. De hecho, la exposición al estrés después de la pérdida de sueño parcial o total altera la respuesta hipotalámica hipofisaria-adrenal produciendo aumento de cortisol (Leproult et al. 1997; Meerlo et al. 2002; Schmitt et al. 2016). Se considera que la falta de sueño parcial o total es un estresor agudo para el cerebro y conduce a un rápido aumento (en horas) de los niveles de BDNF, similar a lo reportado para el uso de ketamina (Elliott et al. 2014; Grønli et al. 2014; Schmitt et al. 2016). Además, se ha demostrado que sujetos con síntomas de insomnio presentan menores niveles de BDNF comparado con sujetos sin alteraciones del sueño, además de existir una correlación significativa con la gravedad del insomnio (Elliott et al. 2014; Grønli et al. 2014; Schmitt et al. 2016).

El otro componente del inventario SISCO-II del estrés académico, parte de la reacción total frente a los estresores, lo constituyen las reacciones del comportamiento social, las cuales reflejan la forma de actuar del individuo, ya sea consciente o inconscientemente frente a los estresores y también frente al cómo este individuo se siente, considerando la experimentación de sus reacciones físicas y psicológicas, y también en cierta medida, la forma en que las enfrenta (estrategias de afrontamiento). De esta manera, las reacciones del comportamiento social en su evaluación basal (12.58 ± 3.57 puntos), con el modelo predictivo desarrollado, predicen un leve aumento en los niveles finales de BDNF plasmático y si bien se produce un aumento en la puntuación de esta variable en la evaluación final (17.09 ± 4.57 puntos) con diferencias significativas ($p < 0.001$), la amplitud de este aumento no es tan grande como las reacciones físicas y psicológicas.

El constante desafío intelectual que significan los estudios universitarios, implican un entrenamiento mental y cognitivo permanente y como tal se ha descrito ampliamente como aumentan los niveles periféricos de BDNF (Al-Thaqib et al. 2018; Angelucci et al. 2016; Archer 2012b; Damirchi, Hosseini, y Babaei 2018; Jahangiri et al. 2019; Ledreux et al. 2019; Loprinzi 2019; Miyamoto et al. 2018), por lo que no es de extrañar que se produzca un solapamiento de las influencias (sobre el modelo predictivo desarrollado) tanto de las reacciones del comportamiento social, como de las estrategias de afrontamiento, dentro de las que destacan, en el caso del inventario SISCO-II, el ítem correspondiente a practicar un pasatiempo y que a su vez incluye la actividad física, la cual se ha descrito ampliamente que tiene un efecto regulador positivo sobre los niveles periféricos de BDNF (Al-Thaqib et al. 2018; Damirchi et al. 2018; Jahangiri et al. 2019; Kallies et al. 2019; Krogh et al. 2014; Ledreux et al. 2019; Miyamoto et al. 2018).

Considerando el solapamiento de las influencias sobre el modelo predictivo que se produce entre reacciones del comportamiento social y estrategias de afrontamiento, no es de extrañar que las reacciones del comportamiento social en la evaluación basal predigan un leve aumento de los niveles plasmáticos finales de BDNF, mientras que en la evaluación

final predicen un fuerte aumento (697.00 % en mujeres y 823.00% en hombres) y a su vez, las estrategias de afrontamiento predicen un fuerte aumento de los niveles plasmáticos de BDNF finales en la evaluación basal para luego, en la evaluación final, predecir una disminución moderada (97.03 % en mujeres y 96.56% en hombres). Esto último también se explica, a pesar de existir diferencias significativas ($p=0.001$), por el poco aumento de estrategias de afrontamiento en la evaluación final respecto de la basal, en especial las puntuaciones elevadas (rango de puntuación en Tabla 38), lo que se traduce en que los individuos sólo son capaces de enfrentar pobremente el estrés académico con las estrategias de afrontamiento incluidas en inventarios SISCO-II, siendo permeables a un agotamiento homeostático producido por la cronicidad del estrés académico.

En cuanto a los niveles de metilación de ADN, tanto en su evaluación basal, como final y considerando que no hubiera diferencias significativas entre ambas mediciones, es difícil aventurar una hipótesis explicativa de la importancia que tienen estas dos variables para el modelo predictivo desarrollado. Un estudio norteamericano en población afroamericana mostró un aumento significativo en los niveles de metilación global en individuos con estrés post traumático en comparación con los controles (Smith et al. 2011a). Lo anterior proporciona evidencia que sugiere que el estrés psicosocial puede alterar los patrones de metilación global de ADN y de genes específicos relacionados tanto con las condicionantes de la percepción de estresores por parte del individuo, como de la respuesta fisiológica del mismo y en línea con esto, el modelo predictivo desarrollado es capaz de predecir en la evaluación basal una disminución moderada de los niveles finales de BDNF plasmático y en la evaluación final una disminución leve. Si se considera que el estado metilación de ADN disminuye la transcripción de este, una predicción de una disminución moderada en el nivel final de BDNF plasmático (dada por el porcentaje de metilación global de ADN en su evaluación basal) podría estar dado por un aumento en la metilación de ADN y que al disminuir esta, se puede predecir (dado por el porcentaje de metilación global de ADN en su evaluación final) un aumento en los niveles finales de BDNF, lo cual se puede evidenciar como “una disminución de la disminución”, es decir una

disminución leve. No se debe olvidar de que, para intentar dar respuesta cabal a esta interrogante, se debería evaluar patrones de metilación específica de ADN en el gen BDNF, así como también de genes asociados a la producción de esta neurotrofina.

En resumen, se puede dar respuesta afirmativa al segundo objetivo específico de estudio *“Establecer, si el estrés académico se asocia a cambios en los niveles plasmáticos de BDNF en una muestra de estudiantes universitarios”*, ya que el modelo multivariado predictivo desarrollado empíricamente permite predecir en la población, para variables derivadas del inventario SISCO-II del estrés académico, cambios en los niveles plasmáticos de BDNF en la evaluación final respecto de la inicial.

VIII.2 Cambios en porcentaje de metilación global de ADN

Para obtener una aproximación a la predicción de cambios en los niveles de metilación global de ADN en la evaluación final, al igual que para el objetivo específico anterior, fue necesario desarrollar empíricamente un modelo multivariado predictivo que permitió responder afirmativamente el segundo objetivo específico planteado en este estudio *“Establecer, si el estrés académico se asocia a cambios en el porcentaje de metilación global de ADN en una muestra de estudiantes universitarios”* Y de esta forma predecir en la población para variables derivadas del inventario SISCO-II del estrés académico, cambios en el porcentaje de metilación global de ADN en la evaluación final respecto de la evaluación inicial.

Como ya se mencionó, la forma de desarrollar empíricamente el modelo predictivo obtenido tiene ciertos lineamientos generales y el objetivo final de la predicción implicará una singularidad propia del tipo de datos obtenidos. Para el desarrollo empírico del modelo predictivo mencionado fue necesario ir asumiendo diversas decisiones, en base a consideraciones tanto estadísticas como teóricas, tanto desde el punto de vista de las

variables eliminadas como de las variables que finalmente constituyeron el modelo, lo cual se discute a continuación.

El modelo multivariado inicial con “*splines*” restringidos para modelar relaciones entre variables predictivas que no se comportan de forma lineal, contempló 15 variables, entregando un poder predictivo significativo, pero bajo ($R^2= 0.067$; $p<0.001$) (Tabla 57). En base a esto, se precedió a eliminar del modelo la variable correspondiente a al logaritmo de concentración plasmática de BDNF evaluación basal-final (BDNF.log.BF), lo cual era esperable ya que esta corresponde a una transformación matemática de datos ya existentes en otras variables. Con la eliminación de esta variable, el modelo es significativo ($p<0.001$) y entrega un mejor poder predictivo ($R^2= 0.115$).

La siguiente variable eliminada, correspondió al puntaje total del inventario de depresión de Beck-II en su evaluación final (FB.PT) y a continuación, se eliminó la variable correspondiente al puntaje total de inventario de depresión en su evaluación basal (BB.PT). Con la eliminación de esta variable, el modelo es significativo ($p<0.001$) y entrega un mejor poder predictivo ($R^2= 0.256$). (Tabla 57)

Como ya se mencionó, el puntaje total de BDI-II en la evaluación final respecto de evaluación basal fue estadísticamente significativo en base a la prueba de Wilcoxon ($p<0.001$) (Tabla 42). También se debe recordar que para este instrumento, no es posible estimar un punto de corte absoluto, sin considerar el propósito y población específica en que será utilizado (Melipillán Araneda et al. 2008) y que si se considera para discriminar la presencia de sintomatología depresiva clínicamente significativa, el punto de corte de 19 puntos (Beck, A. et al. 1996; Dozois et al. 1998), en el caso de la evaluación final, en el BDI-II, esta se posiciona bajo el punto de corte, ya que se obtuvo una media de puntaje total de $17.45 (\pm 11.07)$ puntos para todos los participantes.

Además, si bien las variables correspondientes al puntaje de BDI-II no fueron significativas para el modelo predictivo para cambios en el porcentaje de metilación global de ADN en la evaluación final, sí se encontró un aumento significativo en la evaluación final con respecto a la inicial ($p < 0.001$). La posible explicación a esta situación estaría dada por el hecho que, de existir individuos con sintomatología depresiva en la evaluación basal, esta no sería considerable, dado que los sujetos se estaban reincorporando a las actividades académicas después del periodo de vacaciones de verano, lo cual contrasta con la evaluación final en pleno periodo de recarga y presión académica, lo cual haría más patente la sintomatología depresiva, como también lo evidencia la puntuación obtenida en el cuestionario de Auto-reporte de Síntomas (SRQ 20), variable sí fue significativa para el modelo.

En relación con el trastorno depresivo mayor, hay diversos estudios que apuntan a una disminución del porcentaje de metilación global de ADN (Bakusic et al. 2017; Nantharat et al. 2015) y otros estudios han abordado el trastorno depresivo mayor en función de situaciones estresantes (Bakusic et al. 2017; Duman y Canli 2015), también evidenciando una hipometilación global de ADN. Es preciso acotar, que, en estos estudios, se han considerado como centrales, las eventuales situaciones estresantes vividas por los individuos ya sea en etapas tempranas de la vida, como también asociados a condiciones psicosociales y laborales entre otras (Bakusic et al. 2017; Duman y Canli 2015; Lin et al. 2014; Nantharat et al. 2015; Unternaehrer y Meinschmidt 2016).

En el presente estudio, se consideró improcedente una comparación de los niveles de metilación global de ADN sólo en función de puntajes elevados de BDI-II, ya que en el diseño experimental no se consideró la pesquisa de trastorno depresivo mayor y sintomatología depresiva como tal.

La siguiente variable eliminada correspondió a la dimensión de estresores del inventario SISCO-II del estrés académico en su evaluación final, con lo cual el modelo tuvo un poder predictivo significativo ($R^2 = 0.294$; $p < 0.001$).

La dimensión de estresores del inventario SISCO-II del estrés académico (con propiedades psicométricas adecuadas) con un máximo posible de 40 puntos, apunta a identificar aquellas situaciones o contextos, desde el punto de vista académico, que son valoradas como estresores por parte del estudiante y en este estudio se encontraron diferencias estadísticamente significativas en base a la prueba de Wilcoxon ($p < 0.001$) entre la evaluación basal y la evaluación final, con medias de 14.43 ± 7.77 puntos y 26.45 ± 5.58 puntos, respectivamente (Tabla 38).

La eliminación de la variable de estresores correspondiente a la evaluación final, tiene cierta lógica, como ya se mencionó anteriormente, ya que la alta puntuación del componente correspondiente a reacción total del inventario SISCO-II (49.77 ± 12.06 puntos de un máximo posible de 90 puntos) evidencia que se produjo el fenómeno de estrés académico, por lo que la respuesta del individuo (tanto fisiológica como psicológicamente), sea en forma consciente o inconsciente, estará centrada en las consecuencias de los estresores más que en las causas de estos, produciendo un aumento de la reacción total (reacciones físicas, psicológicas y sociales), indicador de la pérdida de capacidad de regulación.

Finalmente, la siguiente variable eliminada correspondió a la dimensión de reacciones físicas y psicológicas del inventario SISCO-II del estrés académico en su evaluación final, con lo cual el modelo tuvo un poder predictivo ($R^2 = 0.288$; $p < 0.001$). Para esta variable, se encontraron diferencias estadísticamente significativas en base a la prueba de Wilcoxon ($p < 0.001$) entre la evaluación basal y la evaluación final, con medias de 23.92 ± 6.63 puntos y 32.68 ± 34.63 puntos, respectivamente (Tabla 38). Si bien esta variable en la evaluación final es la indicadora de los efectos del estrés académico, no fue significativa para el modelo predictivo, lo cual puede implicar que este tipo de estrés crónico no afecta los niveles de metilación global de ADN o bien la muestra ha sido insuficiente para ser significativa para el modelo, considerando la literatura que relacionan la disminución de metilación global de

ADN en relación con situaciones estresantes, especialmente estrés post traumático (Bakusic et al. 2017; Lisoway et al. 2019; Mehta et al. 2020; Wolf et al. 2018)

Se debe recordar que el modelo preliminar desarrollado no se puede considerar como preespecificado ni correcto, es sólo una aproximación a la predicción buscada (Buckland et al. 1997; Chatfield 1995; Draper 1995; Faraway 1992; Harrell, F. 2015), siendo la validación del modelo y las mejoras que en él se puedan introducir, las que entregarán información sobre si el modelo se adecua al objetivo para el cual fue creado. La validación interna usando “bootstrapping”, repitiendo todos los pasos de análisis, correspondió al mejor criterio aplicable al presente estudio (Harrell, F. 2015) (Tabla 5).

Cuando el modelo predictivo preliminar se sometió a validación, el resultado de esta no fue exitoso, ya que se observó sobreajuste ($R^2_{aj} = 0.288$; $R^2_e = -0.949$) (Tabla 58). Se debe recordar que cuando se habla de sobre ajuste, es el R^2 de validación o empírico el que entrega información al respecto, junto con el optimismo (Harrell, F. 2015). Dado que el modelo predictivo preliminar evidenció sobreajuste ($R^2_a = -0.949$; optimismo = -0.727), por lo que fue necesario buscar una forma de simplificar el modelo.

Los datos contenidos en las variables usadas en este estudio son complejos lo que hace que no se comporten de forma lineal, teniendo componentes que son lineales, pero también componentes no lineales, por lo que se procedió a simplificar el modelo preliminar eliminado secuencialmente aquellos componentes no lineales que no fuera significativos para el modelo y comprando este con el modelo anterior.

En una primera instancia se eliminaron los componentes no lineales de las variables FSRQ.PT (Cuestionario de Auto-reporte de Síntomas (SRQ 20)) y BLAB.Met (Porcentaje de metilación global de ADN evaluación basal) con lo cual se obtuvo un $R^2_{aj} = 0.305$; $R^2_e = -0.402$ y un optimismo = -0.202, con lo cual aún se observa sobreajuste. El siguiente componente no lineal eliminado fue el de la variable BS.AfSIS.2 (Afrontamiento SISCO-II

evaluación basal) obteniéndose un $R^2_{aj} = 0.286$; $R^2_e = -0.266$ y un optimismo = -0.067 con lo cual si bien disminuyó el sobreajuste, este aún se evidencia.

Por lo tanto se concluye que el modelo preliminar no funcionará en la población (el R^2_e debe ser positivo) dado que el modelo preliminar es demasiado complejo siendo necesario buscar una forma simplificarlo, por lo que a fin de simplificar el modelo, se evaluó disminuir la complejidad del componente no lineal a 3 puntos, en aquellas variables que por un lado aún mantenían el componente no lineal y por otro lado, al comparar esta nueva versión de modelo con el anterior, la reducción no fuera significativa.

Sólo fue posible disminuir la complejidad de la no linealidad en una sola variable, concentración de BDNF plasmático en la evaluación final (FLAB.BDNF), con lo cual se obtuvo un $R^2_{aj} = 0.266$; $R^2_e = -0.223$ y un optimismo = -0.024 , siendo éste el modelo predictivo más simple de obtener con los datos de la muestra estudiada.

Si bien los resultados no son los mejores, se logró empíricamente un modelo predictivo que permitirá, bajo ciertas condiciones, predecir el comportamiento futuro del porcentaje de metilación global. Además, se descartaron interacciones por azar, posibilidad siempre presenten con un modelo compuesto por diversas variables numéricas (Tabla 60).

De esta manera, el desarrollo empírico de un modelo predictivo, su posterior validación, así como su posterior depuración (con validación predictiva incluida) permitió aproximarse a la predicción de cambios en el porcentaje de metilación global de ADN en la evaluación final y así responder al objetivo específico planteado en este estudio.

Al igual como se hizo para el modelo predictivo para cambios en los niveles plasmáticos de BDNF en la evaluación final, con el modelo predictivo establecido fue posible para la variable dependiente, es decir cambio en el porcentaje de metilación global de ADN en la evaluación basal, aproximarse gráficamente a la predicción de resultados estableciéndose

conclusiones a partir del intervalo de confianza, así como también predecir para un individuo promedio en función de una variable independiente determinada y con las demás controladas, si se producían cambios en el porcentaje de metilación global de ADN en la evaluación final respecto de la inicial. Para lograr esto, se hace necesario definir claramente qué valor adoptarán el resto de las variables del modelo, al analizar el efecto de una variable específica, por lo que se fijan al valor de la mediana todas las variables del modelo a excepción de la variable analizada, cuyo valor se fija al cuartil inferior (Harrell, F. 2015, 2020).

A continuación, para cada una de las 10 variables del modelo multivariado predictivo desarrollado (Tabla 61), se abordará la predicción que realiza para la variable dependiente y el cambio porcentual en el porcentaje de metilación global de ADN en la evaluación final, objetivando este cambio porcentual bajo la misma categorización realizada para niveles plasmáticos de BDNF (cambio porcentual leve, moderado o fuerte) (Tabla 62).

VIII.2.1 Variables con cambio leve

VIII.2.1.1 Concentración de BDNF plasmático en la evaluación basal

La variable en su forma tanto controlada como no controlada, al ser observada gráficamente, no tiene ninguna capacidad de predecir ya que al estar dentro del intervalo de referencia no es extrapolable a la población. Por otro lado, cuando el modelo predictivo desarrollado se aplica considerando esta variable en su cuartil inferior (115.00 pg/ml) y controlando el resto de las variables a su mediana, el modelo predice en la población una leve disminución del porcentaje de metilación global de ADN en la evaluación final respecto de la inicial en las mujeres (17.70%), mientras que en los hombres predice un leve aumento (1.70%) (Tabla 62).

VIII.2.2 Variables con cambio moderado

VIII.2.2.1 Estresores SISCO-II evaluación basal

Desde el punto de vista gráfico esta variable en su forma controlada y también en su forma controlada no tiene ninguna capacidad de predecir ya que al estar dentro del intervalo de referencia no es extrapolable a la población. Cuando se considera la variable en su cuartil inferior (5 puntos) en el modelo multivariado predictivo desarrollado y controlando las demás variables a su mediana, el modelo es capaz de predecir en la población una disminución moderada del porcentaje de metilación global de ADN en la evaluación final respecto de la inicial, tanto en mujeres (47.50 %) como en hombres (35.10 %) (Tabla 62).

VIII.2.2.2 Reacciones físicas y psicológicas SISCO-II evaluación basal

Para esta variable, la observación gráfica tanto en su forma controlada como no controlada muestra que en la población no tiene capacidad de predecir, ya que las curvas se encuentran dentro de los intervalos de confianza. El modelo predictivo desarrollado cuando esta variable esta fijada a su cuartil inferior (10 puntos) y las demás al valor de su mediana, es capaz de predecir en la población una disminución moderada de los valores finales de porcentaje de metilación global de ADN respecto de los valores iniciales, tanto en mujeres (87.80 %) como en hombres (85.00 %) (Tabla 62).

VIII.2.2.3 Reacciones del comportamiento social SISCO-II evaluación basal

Esta variable al ser explorada gráficamente en su forma controlada no es capaz de predecir, ya que las curvas se encuentran dentro de los intervalos de confianza. En el caso de la variable controlada cuando está definida en todo su rango, se puede apreciar un segmento que no es abarcado por el intervalo de confianza, siendo posible afirmar que en la población este modelo predice que en la población se producirá una disminución del porcentaje de metilación global de ADN en evaluación final respecto de los valores iniciales cuando hay entre 14 y 16 puntos en reacciones del comportamiento social en su medición basal, lo cual, curiosamente ocurre cuando se consideran las mujeres, no así en el caso de los hombres, donde no se puede extrapolar a la población.

Cuando se considera el modelo predictivo desarrollado con esta variable fijada a su cuartil inferior (5 puntos) y el resto de las variables al valor de su mediana, es capaz de predecir en la población leve disminución del porcentaje de metilación global de ADN en la evaluación final respecto del porcentaje inicial, tanto en mujeres (73.30 %) como en hombres (35.10%) (Tabla 62)

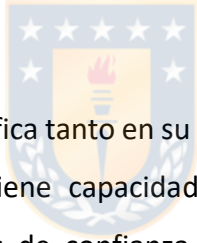
VIII.2.2.4 Afrontamiento SISCO-II evaluación final

En el caso de esta variable, la observación gráfica tanto en su forma controlada como no controlada muestra que en la población no tiene capacidad de predecir, ya que las curvas se encuentran dentro de los intervalos de confianza y el modelo predictivo desarrollado cuando esta variable esta fijada a su cuartil inferior (10 puntos) y las demás al valor de su mediana, es capaz de predecir en la población una disminución moderada de los valores finales de porcentaje de metilación global de ADN respecto de los valores iniciales, tanto en mujeres (63.60 %) como en hombres (55.00 %) (Tabla 62).

VIII.2.2.5 Consumo alcohol evaluación final

La variable en su forma tanto controlada como no controlada, al ser observada gráficamente, no tiene ninguna capacidad de predecir ya que al estar dentro del intervalo de referencia no es extrapolable a la población. Por otro lado, cuando el modelo predictivo desarrollado se aplica considerando esta variable en su cuartil inferior (0 punto) y controlando el resto de las variables a su mediana, el modelo predice en la población un aumento moderado del porcentaje de metilación global de ADN en la evaluación final respecto de la inicial en las mujeres (59.50%), mientras que en los hombres predice un leve aumento (84.50%) (Tabla 62).

VIII.2.2.6 Cuestionario auto reporte de síntomas psiquiátricos evaluación final



Para esta variable, la observación gráfica tanto en su forma controlada como no controlada muestra que en la población no tiene capacidad de predecir, ya que las curvas se encuentran dentro de los intervalos de confianza y el modelo predictivo desarrollado cuando esta variable esta fijada a su cuartil inferior (1 puntos) y las demás al valor de su mediana, es capaz de predecir en la población un aumento moderado de los valores finales de porcentaje de metilación global de ADN respecto de los valores iniciales, tanto en mujeres (49.40 %) como en hombres (84.70 %) (Tabla 62).

VIII.2.2.7 Concentración BDNF plasmático evaluación final

Para esta variable, la observación gráfica tanto en su forma controlada como no controlada muestra que en la población no tiene capacidad de predecir, ya que las curvas se encuentran dentro de los intervalos de confianza. El modelo predictivo desarrollado cuando esta variable esta fijada a su cuartil inferior (180 pg/ml) y las demás al valor de su mediana,

es capaz de predecir en la población un aumento moderado de los valores finales de porcentaje de metilación global de ADN respecto de los valores iniciales, tanto en mujeres (31.90 %) como en hombres (63.00 %) (Tabla 62).

VIII.2.3 Variables con cambio fuerte

VIII.2.3.1 Afrontamiento SISCO-II evaluación basal

En el caso de esta variable, la observación gráfica tanto en su forma controlada como no controlada muestra que en la población no tiene capacidad de predecir, ya que las curvas se encuentran dentro de los intervalos de confianza y el modelo predictivo desarrollado cuando esta variable esta fijada a su cuartil inferior (5 puntos) y las demás al valor de su mediana, es capaz de predecir en la población un fuerte aumento de los valores finales de porcentaje de metilación global de ADN respecto de los valores iniciales, tanto en mujeres (130.40 %) como en hombres (184.70 %) (Tabla 62).

VIII.2.3.2 Reacciones del comportamiento social SISCO-II evaluación final

Finalmente, para esta variable, la observación gráfica tanto en su forma controlada como no controlada muestra que en la población no tiene capacidad de predecir, ya que las curvas se encuentran dentro de los intervalos de confianza. El modelo predictivo desarrollado cuando esta variable esta fijada a su cuartil inferior (5 puntos) y las demás al valor de su mediana, es capaz de predecir en la población un fuerte aumento de los valores finales de porcentaje de metilación global de ADN respecto de los valores iniciales, tanto en mujeres (171.60 %) como en hombres (235.60 %) (Tabla 62).

Considerando lo expuesto, el modelo predictivo desarrollado permite obtener información relevante sobre el efecto que un proceso generador de estrés ejercería sobre el porcentaje de metilación global de ADN en una muestra de estudiantes universitarios.

Ya se mencionó que el inventario SISCO-II del estrés académico tiene buenas propiedades psicométricas, por lo que permite detectar el fenómeno de estrés académico y que no es de extrañar que en la evaluación final se obtuvieran puntuaciones significativamente superiores a la evaluación basal, tanto para el instrumento completo como para sus dimensiones.

Al desarrollar el modelo predictivo para predecir cambio en el porcentaje de metilación global de ADN en la evaluación final, además de eliminarse las variables correspondientes al inventario Beck-II, sólo se eliminaron dos variables correspondientes al inventario SISCO-II del estrés académico, ambas correspondientes a la evaluación final (Estresores y reacciones físicas y psicológicas).

En relación con la variable correspondiente a las reacciones físicas y psicológicas, esta tuvo un aumento significativo ($p < 0.001$) de su puntuación en la evaluación final (24 ± 6.63 puntos) respecto de la inicial (32.68 ± 8.42 puntos) y, además cada uno los ítems que la componen son fuertes indicadores de las consecuencias de la pérdida de autorregulación. Se debe recordar que la respuesta del individuo, tanto fisiológica como psicológicamente se centrará (en forma consciente o inconsciente) en las consecuencias de los estresores más que en las causas de estos, produciendo un aumento en reacciones físicas y psicológicas y en reacciones del comportamiento social (reacción total), lo que es indicativo de pérdida de la capacidad de autorregulación. En consecuencia, es llamativo que precisamente una de las principales variables indicadoras de la presencia del estrés académico no sea significativa para el modelo, más aún cuando se considera que es una fuerte indicadora de la pérdida de autorregulación.

El modelo predictivo desarrollado permite predecir una disminución moderada del porcentaje de metilación global de ADN en su evaluación final, cuando se consideran en esta predicción variables pertenecientes al inventario SISCO-II en su evaluación basal (excepto estrategias de afrontamiento) y mientras que cuando se considera la variable correspondiente a reacciones del comportamiento social en su evaluación final, el modelo predice un fuerte aumento del porcentaje de metilación global de ADN en la evaluación final. Lo anterior, si bien se puede atribuir a una muestra insuficiente para el modelo o bien podría implicar que el estrés académico, el cual se puede considerarse un estrés crónico, no afecta los niveles de metilación global de ADN.

Según la literatura, el estrés psicosocial puede alterar los patrones de metilación global de ADN de genes específicos relacionados tanto con la respuesta fisiológica del individuo como con las condicionantes que desencadena esta respuesta (Lisoway et al. 2019; Smith et al. 2011b; Wolf et al. 2018). En este contexto, el estresor producirá la activación del eje hipotálamo hipófisis adrenal y en especial sus vías estimulantes, así como también sus circuitos de retroalimentación, que regulan la producción hormonal frente al estrés, incluido el cortisol (Miller et al. 2007; Schmitt et al. 2016; Schulte-Herbrüggen et al. 2006). Si bien se ha descrito aumento de metilación global asociada a estrés post traumático (Archer y Rapp-Ricciardi 2019; Mehta et al. 2020; Notaras y van den Buuse 2020; Roth et al. 2011; Smith et al. 2011b, 2011b), en este sentido, una respuesta más concreta la pueden entregar estudios de metilación específica en determinados genes asociados a este sistema. En este contexto se ha descrito hipometilación de genes específicos asociados a la activación del eje hipotálamo hipófisis adrenal e hipermetilación en genes involucrados en la regulación de este. (Archer y Rapp-Ricciardi 2019; Lisoway et al. 2019).

A pesar de lo anterior, el modelo predictivo cuando se consideran variables pertenecientes al inventario SISCO-II del estrés académico, predice una disminución moderada del porcentaje de metilación global de ADN en la evaluación final, y si bien estas variables, por sus características, no implicarían que esté presente el fenómeno de estrés académico, sino

que podrían evidenciar el efecto de otras variables desconocidas, que también impliquen una activación del eje hipotálamo hipófisis adrenal, así como también otros sistemas involucrados en la regulación neuroendocrina del estrés y que sean capaces de producir hipometilación tanto a nivel de genes específicos como a nivel global (Archer y Rapp-Ricciardi 2019; Bakusic et al. 2017; Duman y Canli 2015; Lisoway et al. 2019).

En resumen, se puede dar respuesta afirmativa al tercer objetivo específico de estudio *“Establecer, si el estrés académico se asocia a cambios en el porcentaje de metilación global de ADN en una muestra de estudiantes universitarios”*, ya que el modelo multivariado predictivo desarrollado empíricamente permite predecir, para variables derivadas del inventario SISCO-II del estrés académico, cambios en el porcentaje de metilación global de ADN en la evaluación final respecto de la inicial.



IX LIMITACIONES DE ESTE ESTUDIO

Si bien en el presente estudio se demostró que el inventario SISCO-II tiene un adecuado funcionamiento y es un instrumento válido y confiable, es necesario manejar con cautela la información proveniente de la dimensión de estrategias de afrontamiento, ya que por lo menos en Chile, se requieren estudios más acabados sobre las estrategias de afrontamiento utilizadas por los estudiantes universitarios (considerando su complejidad teórica), a fin de complementarla con nuevos ítems acordes con el contexto tecnológico y generacional actual. A pesar de obtenerse una muestra considerable y representativa incluyendo a tres universidades chilenas, la muestra estuvo conformada mayoritariamente por mujeres (74.51%), lo que podría implicar un sesgo al momento de aplicar este instrumento a población preferentemente masculina. Además, no fue posible efectuar la baremación del instrumento, lo cual sin duda fortalecería al instrumento.

En cuanto al estudio de seguimiento realizado, está la limitante del bajo número de individuos estudiados, lo cual no permite una extrapolación a la población, tanto en lo que se refiere a niveles plasmáticos de BDNF como a porcentaje de metilación global de ADN. Además, la muestra estuvo conformada solamente por alumnos de la carrera de Tecnología Médica, con una formación biológica y científica intensa que podría incidir en la forma de expresión del fenómeno de estrés académico, así como en la forma de enfrentarlo.

Con relación a los niveles plasmáticos de BDNF, existen diversas variables preanalíticas que sería necesario controlar, que no se incluyeron en este estudio y que involucran características propias de los individuos, como, por ejemplo, cantidad de horas de sueño la noche previa a la toma de muestra, realización de ejercicio físico el día anterior o bien previo a la toma de muestra, presencia de cuadros infecciosos inflamatorios leves y asintomáticos, así como variaciones hormonales, especialmente en mujeres y en cuanto al proceso de separación de plasma una vez obtenida la muestra de sangre periférica, variaciones en el

tiempo y velocidad de centrifugación, así como del proceso mismo de separar y almacenar el plasma obtenido.

Sobre la determinación del porcentaje de metilación global de ADN, esta es de un uso limitado y las conclusiones que se pueden obtener de ella, también son limitadas y debiera ir acompañada de estudios de metilación específica, a nivel de las islas CpG presentes a nivel del promotor de los diversos exones del gen BDNF, así como de genes relacionados con el funcionamiento del eje hipotálamo hipófisis adrenal.

IX.1 Proyecciones de estudios futuros

A la luz de los resultados obtenidos se proponen las siguientes proyecciones de estudios futuros:

- Completar la baremación del inventario SISCO-II del estrés académico.
- Adecuar o desarrollar un instrumento, con su estudio psicométrico correspondiente, que apunte a identificar estrategias de afrontamiento, en la población universitaria chilena.
- Evaluar el impacto sobre el estrés académico que pueden ejercer estrategias de intervención sobre manejo de estrés.
- Corroborar la efectividad del modelo predictivo desarrollado para predecir niveles finales de BDNF, en una casuística más grande de estudiantes universitarios y su relación con el estrés académico.
- Evaluar el efecto de diversos anticoagulantes, así como tiempos y velocidad de centrifugación en muestras de sangre periférica para la determinación plasmática de BDNF y proBDNF.
- Evaluar el efecto del tiempo de coagulación para obtener suero, así como la velocidad de centrifugación para la determinación de proBDNF y BDNF sérico.

- Evaluar el efecto del sueño, controlando la cantidad de horas de sueño, sobre la determinación de BDNF y proBDNF periférico (suero y/o plasma).
- Evaluar el efecto del ejercicio físico sobre la determinación de BDNF y proBDNF periférico (suero y/o plasma), evaluando esta neurotrofina antes y después de ejercicio físico.
- Evaluar comparativamente diferentes ensayos comerciales para la determinación de BDNF y proBDNF, tanto en suero como en plasma.
- Evaluar el efecto de estrés académico sobre el patrón de metilación específica de los exones del gen BDNF.
- Evaluar el efecto de estrés académico sobre el patrón de metilación específica de los exones genes relacionados con el eje hipotálamo hipófisis adrenal.



X CONCLUSIONES

El presente estudio se condujo con el objeto de evaluar el efecto que el estrés académico puede ejercer sobre los niveles plasmáticos de BDNF y sobre el porcentaje de metilación global de ADN, comparando una etapa de bajo estrés académico (evaluación basal) con una de alto estrés académico (evaluación final). Previo a ello, fue necesario obtener información relativa a la estructura, evidencia de validez de constructo y confiabilidad del inventario SISCO-II del estrés académico en estudiantes universitarios, a fin de tener un instrumento adecuado para la detección del fenómeno de estrés académico.

Para concretar el objetivo se procedió a llevar a cabo un análisis descriptivo, bivariado y multivariado a fin de predecir cambios ya sea en los niveles plasmáticos de BDNF o en el porcentaje metilación global de ADN en la evaluación final respecto de la evaluación basal. El estudio fue realizado entre 12 de marzo de 2018 y el 22 de enero de 2019, ingresaron 91 individuos al estudio, y el 71.43 % de ellos (65) completó el seguimiento.

De acuerdo con los resultados de dichos análisis se puede concluir que:

1. A partir de la modificación del inventario SISCO del estrés académico se deriva el inventario SISCO-II del estrés académico, el cual surge de la necesidad de adecuar la identificación oportuna de estrés académico en estudiantes universitarios al contexto educativo y tecnológico presentes actualmente en las universidades.
2. El inventario SISCO-II del estrés académico que permite evaluar estrés académico, quedó compuesto por un total de 33 ítems distribuidos en 8 ítems en la dimensión de estresores (máximo posible de 40 puntos), 17 ítems correspondientes a reacción total, la cual esta constituida por 11 ítems que corresponden a reacciones físicas y psicológicas (máximo posible de 55 puntos) y 6 ítems en reacciones del comportamiento social (máximo posible de 30 puntos) y finalmente 6 ítems en la

dimensión de estrategias de afrontamiento (máximo posible de 30 puntos), más las dos preguntas iniciales. Los resultados del presente estudio muestran que el inventario SISCO-II tiene un adecuado funcionamiento y es un instrumento válido y confiable, siendo necesario manejar con cautela la información proveniente de la dimensión de estrategias de afrontamiento.

3. Desde el punto de vista sociodemográfico la muestra estudiada tuvo una distribución de 63.0% (41) de mujeres y de 36.92% (24) de hombres, con una media de edad por sexo de 21.14 años (19.10-24.53) para mujeres y 21.36 años (18.84-28.12) para hombres en el caso del muestreo basal y de 21.95 años (19.89-25.30) para mujeres y 22.13 años (19.66-28.85) para hombres en el caso del muestreo final.
4. En relación con el inventario de depresión de Beck-II en el caso de la evaluación basal, se obtuvo una media de 9.69 (± 7.85) puntos para todos los participantes y en la evaluación final, la media fue de 17.45 (± 11.07) puntos, lo que posiciona a la evaluación final bajo 19 puntos, el valor de corte sugerido para este instrumento (Beck, A. et al. 1996; Dozois et al. 1998). Además, al realizar pruebas de contraste no paramétricos se encontraron diferencias estadísticamente significativas en base a la prueba de Wilcoxon ($p < 0.001$) entre la evaluación basal y la final.
5. Para la dimensión de estresores del inventario SISCO-II del estrés académico, los participantes tuvieron una media 14.43 (± 7.77) puntos en la evaluación basal, mientras que, en la evaluación final, la media fue de 26.45 (± 5.58) puntos. Para las reacciones físicas y psicológicas del inventario SISCO-II del estrés académico, los participantes tuvieron una media 23.92 (± 6.63) puntos en la evaluación basal, mientras que, en la evaluación final, la media fue de 32.68 (± 8.42) puntos. Para las reacciones del comportamiento social del inventario SISCO-II del estrés académico, los participantes tuvieron una media 12.58 (± 3.57) puntos en la evaluación basal, mientras que, en la evaluación final, la media fue de 17.09 (± 4.57) puntos. Para

reacción total, conformada por en reacciones físicas y psicológicas junto con reacciones del comportamiento social, los participantes una media de 36.49 (\pm 36.49) puntos, mientras que en la evaluación final se obtuvo una media de 49.77 (\pm 12.06) puntos. Para dimensión de estrategias de afrontamiento del inventario SISCO-II del estrés académico, los participantes tuvieron una media 16.97 (\pm 5.45) puntos en la evaluación basal, mientras que, en la evaluación final, la media fue de 19.27 (\pm 3.94) puntos. Para el inventario SISCO-II del estrés académico en su forma completa, los participantes tuvieron una media 67.89 (\pm 16.29) puntos en la evaluación basal, mientras que, en la evaluación final, la media fue de 94.89 (\pm 17.62) puntos. Al realizar pruebas de contraste no paramétricos se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre la evaluación basal y la final, para todos los componentes del inventario SISCO y también en su forma completa, lo que indica que en la evaluación final sí estaba presente el fenómeno de estrés académico.

6. En relación con la determinación de BDNF plasmático, en la evaluación basal los niveles plasmáticos de BDNF tuvieron una media de 1800.43 (\pm 1957.91) pg/ml para todos los participantes y en el caso de la evaluación final, la media fue de 1676.94 (\pm 1805.09) pg/ml. Al realizar pruebas de contraste no paramétricos no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en base a la prueba de Wilcoxon ($p=0.258$).
7. En cuanto a la determinación del porcentaje de metilación global de ADN, en el caso de la evaluación basal, se obtuvo para todos los participantes una media de 2.40 (\pm 1.40) %, mientras que en la evaluación final se obtuvo una media de 2.57 (\pm 1.91) %. Al realizar pruebas de contraste no paramétricos no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en base a la prueba de Wilcoxon ($p=0.759$).

8. Se desarrolla y valida un modelo multivariado predictivo para predecir en la población para variables derivadas del inventario SISCO-II del estrés académico, cambios en los niveles plasmáticos de BDNF en la evaluación final, respecto de la basal. Cuando las variables se fijan al valor de su mediana el modelo predictivo desarrollado es capaz de predecir en la población un leve aumento en el promedio porcentual de los niveles plasmáticos de BDNF finales, respecto de los iniciales, tanto en mujeres como en hombres.

9. Cuando la variable a considerar se fija a su cuartil inferior y el resto de las variables al valor de su mediana el modelo predictivo desarrollado es capaz de predecir en la población una leve disminución de los niveles plasmáticos de BDNF finales, respecto de los iniciales, tanto en mujeres como en hombres, lo cual ocurre para la variable reacciones físicas y psicológicas evaluación final y para porcentaje de metilación global de ADN evaluación final. Cuando la variable a considerar se fija a su cuartil inferior y el resto de las variables al valor de su mediana el modelo predictivo desarrollado es capaz de predecir en la población una disminución moderada de los niveles plasmáticos de BDNF finales, respecto de los iniciales, tanto en mujeres como en hombres, lo cual ocurre para la variable reacciones físicas y psicológicas evaluación basal, estrategias de afrontamiento evaluación final y para porcentaje de metilación global de ADN evaluación basal.

10. Cuando la variable a considerar se fija a su cuartil inferior y el resto de las variables al valor de su mediana el modelo predictivo desarrollado es capaz de predecir en la población un leve aumento de los niveles plasmáticos de BDNF finales, respecto de los iniciales, tanto en mujeres como en hombres, lo cual ocurre para la variable reacciones del comportamiento social evaluación basal. Cuando la variable a considerar se fija a su cuartil inferior y el resto de las variables al valor de su mediana el modelo predictivo desarrollado es capaz de predecir en la población un aumento moderado de los niveles plasmáticos de BDNF finales, respecto de los iniciales, tanto

en mujeres como en hombres, lo cual ocurre para la variable Cuestionario de Auto-reporte de Síntomas evaluación final. Cuando la variable a considerar se fija a su cuartil inferior y el resto de las variables al valor de su mediana el modelo predictivo desarrollado es capaz de predecir en la población un fuerte aumento de los niveles plasmáticos de BDNF finales, respecto de los iniciales, tanto en mujeres como en hombres, lo cual ocurre para la variable estrategias de afrontamiento evaluación basal y reacciones del comportamiento social evaluación final.

11. Se desarrolla y valida un modelo multivariado predictivo para predecir, cuando se consideran variables derivadas del inventario SISCO-II del estrés académico, cambios en el porcentaje de metilación global de ADN en la evaluación final, respecto de la basal. Cuando las variables se fijan al valor de su mediana el modelo predictivo desarrollado es capaz de predecir en el caso del grupo de mujeres, una leve disminución en el promedio porcentual de cambio en el porcentaje de metilación global de ADN en la evaluación final mientras que en los hombres predice un leve aumento.
12. Cuando la variable a considerar se fija a su cuartil inferior y el resto de las variables al valor de su mediana el modelo predictivo desarrollado es capaz de predecir una disminución moderada en el porcentaje de metilación global de ADN en la evaluación final, respecto de la inicial, en las mujeres mientras que en los hombres predice un leve aumento, lo cual ocurre para la variable concentración plasmática de BDNF evaluación basal.
13. Cuando la variable a considerar se fija a su cuartil inferior y el resto de las variables al valor de su mediana el modelo predictivo desarrollado es capaz de predecir una disminución moderada en el porcentaje de metilación global de ADN en la evaluación final, respecto de la inicial, en mujeres como en hombres, lo cual ocurre para la variable estresores evaluación basal, reacciones físicas y psicológicas

evaluación basal, reacciones del comportamiento social evaluación basal y estrategias de afrontamiento evaluación final.

14. Cuando la variable a considerar se fija a su cuartil inferior y el resto de las variables al valor de su mediana el modelo predictivo desarrollado es capaz de predecir un aumento moderado en el porcentaje de metilación global de ADN en la evaluación final, respecto de la inicial, en mujeres como en hombres, lo cual ocurre para la variable consumo alcohol evaluación final, cuestionario de Auto-reporte de Síntomas evaluación final y concentración de BDNF plasmático evaluación final. Cuando la variable a considerar se fija a su cuartil inferior y el resto de las variables al valor de su mediana el modelo predictivo desarrollado es capaz de predecir un fuerte aumento en el porcentaje de metilación global de ADN en la evaluación final, respecto de la inicial, en mujeres como en hombres, lo cual ocurre para la variable estrategias de afrontamiento evaluación basal y reacciones del comportamiento social evaluación final.



Finalmente, se comprueba la hipótesis planteada en este trabajo, es decir, ***“El estrés académico se asocia a cambios en los niveles plasmáticos de BDNF y en el porcentaje de metilación global del ADN en una muestra de estudiantes universitarios.”***

XI APENDICE

XI.1 Consideraciones teóricas para el desarrollo de un modelo predictivo

Entre las diversas áreas que comprende la estadística se encuentra el diseño de estudio, prueba de hipótesis, estimación y predicción. Este último punto implica el desarrollo de modelos que permitan hacer predicciones precisas de respuestas para futuras observaciones. Esta predicción podría considerarse un superconjunto de pruebas de hipótesis y estimación.

Es importante considerar que, en la prueba de hipótesis tradicional, frecuentemente se elige una hipótesis nula definida (como la ausencia de algún efecto), cuya prueba se puede hacer fácilmente dentro del contexto de un modelo estadístico, pero no se requiere de un modelo. A su vez, cuando sólo se desea evaluar si un efecto es cero, se pueden calcular “valores p ” usando pruebas de permutación o rango (no paramétricas) mientras se hacen suposiciones mínimas. Sin embargo, estas pruebas no entregan información del tamaño del efecto y no pueden extenderse a complejidades muestrales (muestreo por conglomerados o mediciones repetidas) a diferencia de un enfoque basado en modelos, el cual presenta la gran ventaja de que cuando uno se familiariza con el modelo, este se puede usar para realizar muchas pruebas estadísticas diferentes, sin ser necesario aprender fórmulas específicas para manejar casos especiales (Harrell, F. 2015).

Incluso, aún cuando no existan complejidades, pueden surgir problemas cuando se prueban muchas hipótesis, ya que esto está relacionado con el ajuste de demasiados predictores en un modelo de regresión. Lo anterior se puede ejemplificar por un error frecuente al plantear que “como el conjunto de datos era demasiado pequeño para permitir el modelado, sólo

se realizaron pruebas de hipótesis”. En este caso, es poco probable que las inferencias resultantes sean confiables. Si el tamaño de la muestra es insuficiente para el modelado, a menudo es insuficiente para las pruebas o la estimación (Harrell, F. 2015).

La estimación estadística generalmente se basa en modelos, por lo que, al usar un modelo de regresión para evaluar el efecto del aumento de una determinada variable, variables diferentes a esta también pueden estar en el modelo de regresión, para permitir la estimación del efecto buscado, manteniendo constantes los demás factores (variables). Sin embargo, la estimación precisa del efecto buscado dependerá de como se asumen cada una de las variables relacionadas, por lo que, si las relaciones lineales se suponen incorrectamente, las estimaciones serán inexactas. La estimación precisa también depende de evitar sobre ajustar las variables de ajuste (Harrell, F. 2015). En función de lo anterior, cobra importancia determinar para cada una de las relaciones entre las variables predictivas si la función contenida se comporta de forma lineal o no lineal.



El indicador de calidad de un modelo predictivo es el poder predictivo de este (R^2). El poder predictivo mide la habilidad del modelo para predecir los valores de la variable de destino utilizando las variables presentes en el conjunto de datos. Para interpretarlo, se debe considerar que un poder predictivo de 1 corresponde, hipotéticamente, a un modelo predictivo perfecto, en el que los factores influyentes son capaces de explicar el 100% de la información en la variable predictora. Un poder predictivo de 0 es un modelo predictivo aleatorio, sin ningún poder predictivo. Sin embargo, no existe ningún valor umbral exacto para separar un “buen” modelo predictivo de un “mal” modelo predictivo en términos de poder predictivo, ya que depende de una serie de factores a considerar al momento de desarrollar el modelo predictivo (Cattin 1980; Prairie 1996).

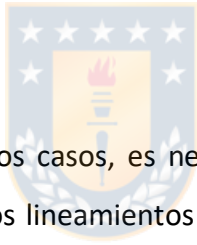
El objetivo al plantear un modelo de análisis debe ser el desarrollo del modelo predictivo más preciso y confiable o el mejor modelo en el que basar la estimación o la prueba de hipótesis. Al emprender el desarrollo de un modelo para predecir una respuesta, una de las primeras preguntas a plantear es "¿se utilizará realmente este modelo?". Muchos modelos nunca se utilizan, ya sea porque no se consideró relevante hacer predicciones en el entorno previsto por los autores, los usuarios potenciales no confiaban en las relaciones o en las variables utilizadas para hacer las predicciones o porque las variables necesarias para hacer estas predicciones no están disponibles en forma habitual (Reilly y Evans 2006).

Al momento de abordar el desarrollo de un modelo predictivo, hay muchos problemas de diseño del estudio que deben abordarse (Altman y Royston 2000; Laupacis et al. 1997). A menudo, los modelos se desarrollan utilizando muestras de conveniencias, es decir, un conjunto de datos que se recopiló sin tener en cuenta tales predicciones. Como resultado, los modelos tendrán muchas dificultades, como *(i)* Que no se hayan recopilado las variables predictoras o de respuesta más importantes, por lo que los investigadores utilizan variables que no capturan los procesos subyacentes reales. *(ii)* Los sujetos incluidos en el conjunto de datos están mal definidos o no son representativos de la población para la cual se desea hacer las inferencias. *(iii)* Datos incompletos o faltan variables claves en un gran número de sujetos. *(iv)* Producto del desarrollo mismo del modelo, el investigador se percata que sus variables no son las más adecuadas y que sí lo son precisamente aquellos datos que no se recolectaron (Harrell, F. 2015).

En función de lo anterior, un modelo predictivo será más preciso y útil cuando la recolección de datos se planifique prospectivamente, ya que de esta manera se puede diseñar la recopilación de datos y variables necesarias, así incluir variables que puedan indirectamente influir en la predicción, como, por ejemplo, en el presente estudio se incluyó objetivar el consumo de alcohol en estudiantes universitarios pensando que pudiera influir en las

variables dependientes (niveles plasmáticos de BDNF y porcentaje de metilación global de ADN). Además, al momento de diseñar la recopilación de datos, es importante enfatizar el uso de variables continuas sobre las categóricas, ya que algunas variables categóricas son subjetivas y difíciles de estandarizar y no contienen la misma cantidad de información estadística que las variables continuas y también, no es prudente categorizar una variable continua, ya que entregará un mayor error de medición (Harrell, F. 2015).

Ahora al momento de elegir un modelo, independiente del área de estudio (bioestadística, epidemiología, economía, psicología, sociología, etc.), rara vez se da el caso de que exista un conocimiento previo de la materia que permita ya sea especificar previamente un modelo, una transformación para la variable de respuesta y una estructura sobre cómo aparecen los predictores en el modelo (Chatfield 1995).



De esta manera, en la mayoría de los casos, es necesario desarrollar empíricamente el modelo predictivo, existiendo algunos lineamientos generales que pueden orientar en la elección de la forma básica del modelo estadístico: *(i)* El modelo debe utilizar los datos de manera eficiente. *(ii)* Se debe ajustar a las estructuras generales que probablemente estén presentes en los datos. *(iii)* Debe ser robusto para los problemas en los datos difíciles de verificar. *(iv)* Que su forma matemática sea apropiada para la respuesta que se está modelando. *(v)* Que sea fácilmente extensible (Harrell, F. 2015).

Si se considera que un buen modelo: *(i)* tiene un rendimiento satisfactorio en relación con el objetivo establecido; *(ii)* Es sólido en su lógica; *(iii)* Es representativo; *(iv)* Es cuestionable; *(v)* Es capaz de adaptarse a información externa y *(vi)* es capaz de transmitir información (Chatfield 1995), surgen dos premisas en la construcción de modelos, la primera es que

debemos limitarnos a las formas que sabemos manejar y la segunda, las formas más o menos elaboradas serán adecuadas según el volumen de datos (Lehmann 1990).

En el desarrollo de un modelo predictivo, se pueden presentar muchos inconvenientes a considerar: *(i)* El proceso que genera los datos no es estable. *(ii)* El modelo está mal especificado con respecto a las no linealidades o interacciones. *(iii)* El modelo está mal especificado en términos de la transformación de las variables de respuesta o de los supuestos del modelo. *(iv)* La estructura de correlación entre los sujetos está mal especificada, resultando en parámetros ineficientes o en inferencia de exceso de confianza. *(v)* Sobreajuste del modelo, lo que se traduce en predicciones que son demasiado extremas o asociaciones positivas que son falsas. *(vi)* La persona que finalmente usa el modelo realiza predicciones obtenidas extrapolando a combinaciones de valores predictores muy fuera del rango de datos utilizados para desarrollar el modelo (Harrell, F. 2015).



Además, de lo anterior, una vez que el modelo se ha desarrollado empíricamente, no se debe considerar como preespecificado ni como correcto, sino como una aproximación a la predicción buscada (Buckland et al. 1997; Chatfield 1995; Draper 1995; Faraway 1992; Harrell, F. 2015), siendo necesario someterlo a un proceso que permita establecer si el modelo desarrollado se adecua al objetivo para el cual fue creado.

La validación del modelo se realiza para determinar si los valores pronosticados del modelo pueden predecir con precisión las respuestas sobre sujetos futuros o sujetos no utilizados para desarrollar nuestro modelo. Las tres causas principales del fracaso del modelo para validar son *(i)* el sobreajuste, *(ii)* los cambios en los métodos de medición y/o cambios en la definición de variables categóricas y *(iii)* los cambios importantes en los criterios de inclusión de los sujetos.

Frank Harrell plantea una serie jerarquizada de criterios de calidad para métodos de validación de un modelo predictivo ([Tabla 5](#)) (Harrell, F. 2015), dónde la validación interna usando “*bootstrapping*”, repitiendo todos los pasos de análisis, correspondió al mejor criterio aplicable al presente estudio. La idea básica de “*bootstrap*” es que la inferencia sobre una población a partir de datos de muestra, (muestra a población), puede ser modelada mediante un nuevo muestreo de los datos de la muestra y realizando la inferencia sobre una muestra a partir de datos remuestreados. Como la población es desconocida, el verdadero error en una muestra estadística contra su valor poblacional es desconocido (Efron 1979; Ledesma 2008).

La idea básica de “*bootstrap*” es que la inferencia sobre una población a partir de datos de muestra, (muestra a población), puede ser modelada mediante un nuevo muestreo de los datos de la muestra y realizando la inferencia sobre una muestra a partir de datos remuestreados. Como la población es desconocida, el verdadero error en una muestra estadística contra su valor poblacional es desconocido. En las re-muestras de “*bootstrap*”, la “*población*” es de hecho la muestra, y esto se conoce; por lo tanto, se puede medir la calidad de la inferencia de la muestra “*verdadera*” a partir de datos remuestreados, (muestra re-muestreada) (Efron 1979; Ledesma 2008).

Cuando el ajuste realizado a un modelo es adecuado, al probar en la siguiente muestra, se obtendrá algo muy similar a lo encontrado en el modelo, lográndose un equilibrio entre lo sencillo y lo complejo, entregando un punto medio de predicción (Harrell, F. 2015). Cuando se habla de sobre ajuste, es el R^2 de validación o empírico el que entrega información al respecto, junto con un parámetro derivado “el optimismo” de la validación del modelo. Existirá sobreajuste cuando el optimismo es muy grande. De esta forma el optimismo debe ser lo menor posible, pero positivo, siendo una medida de como el proceso funcionará en

términos de la población; de esta forma el R^2 será replicable y el modelo predictivo funcionará a futuro.

Cuando el ajuste realizado al modelo es correcto, al probarlo en la siguiente muestra, se obtendrá algo muy similar a lo encontrado en el modelo. De esta manera se logra un equilibrio entre lo sencillo y lo complejo, entregando un punto medio de predicción.

En base a estas consideraciones, el desarrollo de un determinado modelo predictivo permitirá predecir para un individuo promedio, en función de una variable independiente determinada y con las demás controladas, si la variable dependiente sufre cambios, en el caso del presente estudio, predecir si aumentaba o disminuía ya sea los niveles plasmáticos de BDNF o el porcentaje de metilación global de ADN, en la evaluación final respecto de la inicial.



XII BIBLIOGRAFIA

- Aicardi, Giorgio, Emanuela Argilli, Silvia Cappello, Spartaco Santi, Massimo Riccio, Hans Thoenen, y Marco Canossa. 2004. "Induction of Long-Term Potentiation and Depression Is Reflected by Corresponding Changes in Secretion of Endogenous Brain-Derived Neurotrophic Factor". *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 101(44):15788–92.
- Aksoy, Mehmet, Ayşe Nur Aksoy, Ali Ahiskalıoğlu, İlker İnce, Esra Laloğlu, Ayşenur Dostbil, y Mine Gürsaç Çelik. 2018. "The Effect of Anaesthetic Techniques on Maternal and Cord Blood Brain-Derived Neurotrophic Factor Levels". *Turkish Journal of Anaesthesiology and Reanimation* 46(2):139–46.
- Aksu, Sehra, Gulsen Unlu, Aysen Cetin Kardesler, Burcu Cakaloz, y Hulya Aybek. 2018. "Altered Levels of Brain-Derived Neurotrophic Factor, ProBDNF and Tissue Plasminogen Activator in Children with Posttraumatic Stress Disorder". *Psychiatry Research* 268:478–83.
- Aldoghachi, Asraa Faris, Yin Sim Tor, Siti Zubaidah Redzun, Khairul Aiman Bin Lokman, Nurul Asyikin Abdul Razaq, Aishah Farhana Shahbudin, Ibrahim Mohamed Badamasi, Pike-See Cheah, Johnson Stanslas, Abhi Veerakumarasivam, Rozita Rosli, Normala Ibrahim, Munn Sann Lye, y King-Hwa Ling. 2019. "Screening of Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) Single Nucleotide Polymorphisms and Plasma BDNF Levels among Malaysian Major Depressive Disorder Patients" editado por K. Hashimoto. *PLOS ONE* 14(1):e0211241.
- Almaguer-Melian, W., y J. A. Bergado-Rosado. 2002. "[Interactions between the hippocampus and the amygdala in synaptic plasticity processes. A key to understanding the relations between motivation and memory]." *Revista de neurologia* 35(6):586–93.
- Altar C.A., Cal N., Bilven T., Juhasz M., Conner J., Acheson A., Lindsay R., y Wiegand S. 1997. "Anterograde transport of brain-derived neurotrophic factor and its role in the

- brain". *Nature* 389(6653):856–60.
- Al-Thaqib, Abdulrahman, Fahad Al-Sultan, Abdullah Al-Zahrani, Fahad Al-Kahtani, Khalid Al-Regaiey, Muhammad Iqbal, y Shahid Bashir. 2018. "Brain Training Games Enhance Cognitive Function in Healthy Subjects". *Medical Science Monitor Basic Research* 24:63–69.
- Altman, D. G., y P. Royston. 2000. "What Do We Mean by Validating a Prognostic Model?" *Statistics in Medicine* 19(4):453–73.
- Alvarado, María Elena, María Luisa Garmendia, Gonzalo Acuña, Rodrigo Santis, y Oscar Arteaga. 2009. "Validez y confiabilidad de la versión chilena del Alcohol Use Disorders Identification Test (AUDIT)". *Revista médica de Chile* 137(11).
- Amadio, Patrizia, Leonardo Sandrini, Alessandro Ieraci, Elena Tremoli, y Silvia Barbieri. 2017. "Effect of Clotting Duration and Temperature on BDNF Measurement in Human Serum". *International Journal of Molecular Sciences* 18(9):1987.
- Anastasia, Agustin, y Barbara L. Hempstead. 2013. "BDNF Function in Health and Disease". *Nature Neuroscience Poster* 1.
- Ang, Rebecca P., y Vivien S. Huan. 2006. "Academic Expectations Stress Inventory: Development, Factor Analysis, Reliability, and Validity". *Educational and Psychological Measurement* 66(3):522–39.
- Angelucci, Francesco, Jacopo Piermaria, Francesca Gelfo, Jacob Shofany, Marco Tramontano, Marco Fiore, Carlo Caltagirone, y Antonella Peppe. 2016. "The Effects of Motor Rehabilitation Training on Clinical Symptoms and Serum BDNF Levels in Parkinson's Disease Subjects." *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology* 94(4):455–61.
- Archer, Trevor. 2012a. "Influence of Physical Exercise on Traumatic Brain Injury Deficits: Scaffolding Effect". *Neurotoxicity Research* 21(4):418–34.
- Archer, Trevor. 2012b. "Influence of Physical Exercise on Traumatic Brain Injury Deficits: Scaffolding Effect." *Neurotoxicity Research* 21(4):418–34.
- Archer, Trevor, y Max Rapp-Ricciardi. 2019. "Stress, Affective Status and Neurodegenerative Onslaughts". Pp. 41–58 en *Personality and Brain Disorders*, editado por D. Garcia,

- T. Archer, y R. M. Kostrzewa. Cham: Springer International Publishing.
- Arribas Marín, Juan. 2011. "Hacia un modelo causal de las dimensiones del estrés académico en estudiantes de Enfermería". *Revista de Educación* (360).
- Aydemir, Cigdem, Esra Süer Yalcin, Sabahat Aksaray, Cebrail Kisa, Sema Gulen Yildirim, Tayfun Uzbay, y Erol Goka. 2006. "Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) Changes in the Serum of Depressed Women". *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry* 30(7):1256–60.
- Bakusic, Jelena, Wilmar Schaufeli, Stephan Claes, y Lode Godderis. 2017. "Stress, Burnout and Depression: A Systematic Review on DNA Methylation Mechanisms". *Journal of Psychosomatic Research* 92:34–44.
- Baliotti, Marta, Cinzia Giuli, y Fiorenzo Conti. 2018. "Peripheral Blood Brain-Derived Neurotrophic Factor as a Biomarker of Alzheimer's Disease: Are There Methodological Biases?" *Molecular Neurobiology* 55(8):6661–72.
- Barde, Yves-Alain, David Edgar, y Hans Thoenen. 1982. "Purification of a new neurotrophic factor from mammalian brain." *The EMBO journal* 1(5):549.
- Barraza-Macías, Arturo. 2006a. "Un modelo conceptual para el estudio del estrés académico". *Revista PsicologíaCientífica.com* 8(17).
- Barraza-Macías, Arturo. 2006b. "Un modelo conceptual para el estudio del estrés académico". *Revista Electrónica de Psicología Iztacala* 9(3):20.
- Barraza-Macías, Arturo. 2007a. "Estrés académico: Un estado de la cuestión". *Revista PsicologíaCientífica.com* 9(2).
- Barraza-Macías, Arturo. 2007b. "Propiedades psicométricas del Inventario SISCO del estrés académico". *Revista PsicologíaCientífica.com*.
- Barraza-Macías, Arturo. 2011. "Análisis psicométrico del Inventario SISCO de Estrés Académico en adultos jóvenes de la Universidad del SINÚ". en *Estrés, burnout y bienestar subjetivo*. México.
- Başterzi, Ayse Devrim, Kemal Yazici, Eda Aslan, Nuran Delialioğlu, Bahar Taşdelen, Şenel Tot Acar, y Aylin Yazici. 2009. "Effects of Fluoxetine and Venlafaxine on Serum Brain Derived Neurotrophic Factor Levels in Depressed Patients". *Progress in Neuro-*

- Psychopharmacology and Biological Psychiatry* 33(2):281–85.
- Bath, K. G., A. Schilit, y F. S. Lee. 2013. “Stress Effects on BDNF Expression: Effects of Age, Sex, and Form of Stress”. *Neuroscience* 239:149–56.
- Baydyuk, Maryna, Madeline T. Nguyen, y Baoji Xu. 2011. “Chronic Deprivation of TrkB Signaling Leads to Selective Late-Onset Nigrostriatal Dopaminergic Degeneration”. *Experimental Neurology* 228(1):118–25.
- Baydyuk, Maryna, y Baoji Xu. 2014. “BDNF signaling and survival of striatal neurons”. *Frontiers in Cellular Neuroscience* 8.
- Beck, A., Steer, R., y Brown. G. 1996. *BDI-II, Beck depression inventory: manual*. Second. San Antonio, Tex.;Boston: Psychological Corp.;Harcourt Brace.
- Bedewy, Dalia, y Adel Gabriel. 2015. “Examining Perceptions of Academic Stress and Its Sources among University Students: The Perception of Academic Stress Scale”. *Health Psychology Open* 2(2):205510291559671.
- Bernhard, F., K. Landgraf, N. Klötting, A. Berthold, P. Büttner, D. Friebe, W. Kiess, P. Kovacs, M. Blüher, y A. Körner. 2013. “Functional Relevance of Genes Implicated by Obesity Genome-Wide Association Study Signals for Human Adipocyte Biology”. *Diabetologia* 56(2):311–22.
- Blackmore, Am, Beatrice Tucker, y Sue Jones. 2005. “Development of the Undergraduate Sources of Stress Questionnaire”. *International Journal of Therapy and Rehabilitation* 12(3):99–105.
- Bocchio-Chiavetto, Luisella, Vincenzo Bagnardi, Roberta Zanardini, Raffaella Molteni, Maria Gabriela Nielsen, Anna Placentino, Caterina Giovannini, Luciana Rillosi, Mariacarla Ventriglia, Marco A. Riva, y Massimo Gennarelli. 2010. “Serum and Plasma BDNF Levels in Major Depression: A Replication Study and Meta-Analyses”. *World Journal of Biological Psychiatry* 11(6):763–73.
- Bonsch, D., B. Lenz, U. Reulbach, J. Kornhuber, y S. Bleich. 2004. “Homocysteine Associated Genomic DNA Hypermethylation in Patients with Chronic Alcoholism”. *Journal of Neural Transmission* 111(12):1611–16.
- Bosterbio.com. 2019. “Human BDNF ELISA Kit PicoKine”. Recuperado 6 de junio de 2020

(<https://www.bosterbio.com/human-bdnf-picokine-trade-elisa-kit-ek0307-boster.html>).

- Bot, Mariska, François Pouwer, Johanna Assies, Eugène H. J. M. Jansen, Aartjan T. F. Beekman, y Peter de Jonge. 2011. "Supplementation with Eicosapentaenoic Omega-3 Fatty Acid Does Not Influence Serum Brain-Derived Neurotrophic Factor in Diabetes Mellitus Patients with Major Depression: A Randomized Controlled Pilot Study". *Neuropsychobiology* 63(4):219–23.
- Bruna, Daniela, María Victoria Pérez, Claudio Bustos, y José Carlos Núñez. 2017. "Propiedades psicométricas del inventario de procesos de autorregulación del aprendizaje en estudiantes universitarios chilenos." *Revista Iberoamericana de Diagnóstico y Evaluación - e Avaliação Psicológica* 44(2):77–91.
- Brunoni, A. R., P. A. Lotufo, C. Sabbag, A. C. Goulart, I. S. Santos, y I. M. Benseñor. 2015. "Decreased Brain-Derived Neurotrophic Factor Plasma Levels in Psoriasis Patients". *Brazilian Journal of Medical and Biological Research* 48(8):711–14.
- Brunoni, André Russowsky, Mariana Lopes, y Felipe Fregni. 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(08):1169.
- Buckland, S. T., K. P. Burnham, y N. H. Augustin. 1997. "Model Selection: An Integral Part of Inference". *Biometrics* 53(2):603–18.
- Bus, B. A. A., M. L. Molendijk, B. J. W. H. Penninx, J. K. Buitelaar, G. Kenis, J. Prickaerts, B. M. Elzinga, y R. C. Oude Voshaar. 2011. "Determinants of Serum Brain-Derived Neurotrophic Factor". *Psychoneuroendocrinology* 36(2):228–39.
- Byrne, E. M., T. Carrillo-Roa, A. K. Henders, L. Bowdler, A. F. McRae, A. C. Heath, N. G. Martin, G. W. Montgomery, L. Krause, y N. R. Wray. 2013. "Monozygotic Twins Affected with Major Depressive Disorder Have Greater Variance in Methylation than Their Unaffected Co-Twin". *Translational Psychiatry* 3(6):e269–e269.
- Cabanach, Ramón G., Antonio Souto-Gestal, y Victoria Franco. 2016. "Escala de Estresores Académicos para la evaluación de los estresores académicos en estudiantes

- universitarios". *Revista Iberoamericana de Psicología y Salud* 7(2):41–50.
- Cabanach, Ramón G., Antonio Valle, Susana Rodríguez, y Isabel Piñeiro. 2010. "Escala de afrontamiento del estrés académico (A-CEA)". *Revista Iberoamericana de Psicología y Salud*, 51–64.
- Canessa, Beatriz. 2002. "Adaptación psicométrica de las Escalas de Afrontamiento para Adolescentes de Frydenberg y Lewis en un grupo de escolares de Lima metropolitana". *Persona*. Recuperado 6 de junio de 2020 (<http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=147118132008>).
- Cano, F., Rodríguez, L., y García, J. 2007. "Adaptación española del Inventario de Estrategias de Afrontamiento". *Actas Esp Psiquiatr* 35(1):29–39.
- Carlberg, Laura, Janine Scheibelreiter, Melanie R. Hassler, Monika Schloegelhofer, Michaela Schmoeger, Birgit Ludwig, Siegfried Kasper, Harald Aschauer, Gerda Egger, y Alexandra Schosser. 2014. "Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF)—Epigenetic Regulation in Unipolar and Bipolar Affective Disorder". *Journal of Affective Disorders* 168:399–406.
- Carlino, Davide, Maurizio De Vanna, y Enrico Tongiorgi. 2013. "Is altered BDNF biosynthesis a general feature in patients with cognitive dysfunctions?" *The Neuroscientist* 19(4):345–353.
- Carlino, Davide, Emiliano Leone, Francesco Di Cola, Gabriele Baj, Raffaella Marin, Giacomo Dinelli, Enrico Tongiorgi, y Maurizio De Vanna. 2011. "Low Serum Truncated-BDNF Isoform Correlates with Higher Cognitive Impairment in Schizophrenia". *Journal of Psychiatric Research* 45(2):273–79.
- Cattin, Philippe. 1980. "Estimation of the Predictive Power of a Regression Model". *Journal of Applied Psychology* 65:407–14.
- Chatfield, Chris. 1995. "Model Uncertainty, Data Mining and Statistical Inference". *Journal of the Royal Statistical Society. Series A (Statistics in Society)* 158(3):419–66.
- Chen, Jia, Tao Zhang, Shusheng Jiao, Xinfu Zhou, Jinhua Zhong, Yanjiang Wang, Juan Liu, Juan Deng, Shuiping Wang, y Zhiqiang Xu. 2017. "ProBDNF Accelerates Brain Amyloid- β Deposition and Learning and Memory Impairment in APPswePS1dE9

- Transgenic Mice". *Journal of Alzheimer's Disease* 59(3):941–49.
- Cheon, Yun-Hong, Seung-Geun Lee, Mingyo Kim, Hyun-Ok Kim, Young Sun Suh, Ki-Soo Park, Rock Bum Kim, Hyun-Su Yang, Ji-Min Kim, Chang-Nam Son, Eun Kyoung Park, Sang-Hyon Kim, y Sang-Il Lee. 2018. "The Association of Disease Activity, pro-Inflammatory Cytokines, and Neurotrophic Factors with Depression in Patients with Rheumatoid Arthritis". *Brain, Behavior, and Immunity* 73:274–81.
- Chiou, Yu-Jie, y Tiao-Lai Huang. 2019. "Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) and Bipolar Disorder". *Psychiatry Research* 274:395–99.
- Choi, Se Hoon, Enjana Bylykbashi, Zena K. Chatila, Star W. Lee, Benjamin Pulli, Gregory D. Clemenson, Eunhee Kim, Alexander Rompala, Mary K. Oram, Caroline Asselin, Jenna Aronson, Can Zhang, Sean J. Miller, Andrea Lesinski, John W. Chen, Doo Yeon Kim, Henriette van Praag, Bruce M. Spiegelman, Fred H. Gage, y Rudolph E. Tanzi. 2018. "Combined Adult Neurogenesis and BDNF Mimic Exercise Effects on Cognition in an Alzheimer's Mouse Model". *Science (New York, N.Y.)* 361(6406).
- Chul, Boung Lee, Ihn-Geun Choi, Yong-Ku Kim, Byung-Joo Ham, Byung-Hwan Yang, Sungwon Roh, Joonho Choi, Jun-Seok Lee, Dong-Yul Oh, y Young-Gyu Chai. 2009. "Relation between Plasma Brain-Derived Neurotrophic Factor and Nerve Growth Factor in the Male Patients with Alcohol Dependence". *Alcohol* 43(4):265–69.
- Cohen, Sheldon, Tom Kamarck, y Robin Mermelstein. 1983. "A Global Measure of Perceived Stress". *Journal of Health and Social Behavior* 24(4):385.
- Connor, Michael J. 2003. "Pupil Stress and Standard Assessment Tasks (SATs) An Update: An Update". *Emotional and Behavioural Difficulties* 8(2):101–7.
- Conrad, Cheryl D. 2010. "A Critical Review of Chronic Stress Effects on Spatial Learning and Memory". *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry* 34(5):742–55.
- Cordoba-Montoya, Daniel A., Jacobo Albert, y Sara Lopez-Martin. 2010. "[All together now: long term potentiation in the human cortex]." *Revista de neurologia* 51(6):367–74.
- Correo-Prieto, Franklin Rouselbel. 2015. "Estrés académico en estudiantes de medicina de la Universidad Cesar Vallejo, de Piura 2013." *Revista del Cuerpo Médico del*

Hospital Nacional Almanzor Aguinaga Asenjo 8(2):80–84.

- Coulson, Elizabeth J., y Perry F. Bartlett. 2017. “An Exercise Path to Preventing Alzheimer’s Disease: An Editorial Highlight on ‘Exercise and BDNF Reduce Ab Production by Enhancing α -Secretase Processing of APP’”. *Journal of Neurochemistry* 142(2):191–93.
- Couly, Simon, Alexia Paucard, Nathalie Bonneaud, Tangui Maurice, Lorraine Benigno, Christophe Jourdan, Catherine Cohen-Solal, Michel Vignes, y Florence Maschat. 2018. “Improvement of BDNF Signalling by P42 Peptide in Huntington’s Disease.” *Human Molecular Genetics* 27(17):3012–28.
- Cova, Félix, Claudio Bustos, Paulina Rincón, Pamela Grandón, Sandra Saldivia, y Carolina Inostroza. 2019. “Propiedades Psicométricas de una Forma Breve del Cuestionario de Parentalidad Alabama en Familias de Preescolares Chilenos”. *Revista Iberoamericana de Diagnóstico y Evaluación – e Avaliação Psicológica* 51(2).
- Crespo, M, y Cruzado, J.A. 1997. “La intervención del afrontamiento: adaptación española del cuestionario COPE con una muestra de estudiantes universitarios.” *Análisis y Modificación de Conducta* 23(92):797–830.
- Curto, Martina, Antonio Martocchia, Stefano Ferracuti, Fabrizia Comite, Sergio Scaccianoce, Paolo Girardi, Ferdinando Nicoletti, y Paolo Falaschi. 2017. “Increased Total Urinary Cortisol (TUC) and Serum Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) Ratio in Alzheimer Disease (AD)-Affected Patients”. *Alzheimer Disease and Associated Disorders* 31(2):173–76.
- D’Addario, Claudio, Fabio Bellia, Beatrice Benatti, Benedetta Grancini, Matteo Vismara, Mariangela Pucci, Vera De Carlo, Caterina Viganò, Daniela Galimberti, Chiara Fenoglio, Elio Scarpini, Mauro Maccarrone, y Bernardo Dell’Osso. 2019. “Exploring the Role of BDNF DNA Methylation and Hydroxymethylation in Patients with Obsessive Compulsive Disorder”. *Journal of Psychiatric Research* 114:17–23.
- D’Addario, Claudio, Bernardo Dell’Osso, Daniela Galimberti, Maria Carlotta Palazzo, Beatrice Benatti, Andrea Di Francesco, Elio Scarpini, A. Carlo Altamura, y Mauro Maccarrone. 2013. “Epigenetic modulation of BDNF gene in patients with major

- depressive disorder". *Biological psychiatry* 73(2):e6–e7.
- Damirchi, Arsalan, Fatemeh Hosseini, y Parvin Babaei. 2018. "Mental Training Enhances Cognitive Function and BDNF More Than Either Physical or Combined Training in Elderly Women With MCI: A Small-Scale Study". *American Journal of Alzheimer's Disease & Other Dementias* 33(1):20–29.
- Day, Jeremy J., y J. David Sweatt. 2010. "DNA methylation and memory formation". *Nature Neuroscience* 13(11):1319–23.
- Dean, Wendy, Fátima Santos, Miodrag Stojkovic, Valeri Zakhartchenko, Jörn Walter, Eckhard Wolf, y Wolf Reik. 2001. "Conservation of methylation reprogramming in mammalian development: aberrant reprogramming in cloned embryos". *Proceedings of the National Academy of Sciences* 98(24):13734–13738.
- Dell'Osso, Bernardo, Claudio D'Addario, Maria Carlotta Palazzo, Beatrice Benatti, Giulia Camuri, Daniela Galimberti, Chiara Fenoglio, Elio Scarpini, Andrea Di Francesco, Mauro Maccarrone, y A. Carlo Altamura. 2014. "Epigenetic Modulation of BDNF Gene: Differences in DNA Methylation between Unipolar and Bipolar Patients". *Journal of Affective Disorders* 166:330–33.
- DeSteno, David, James J. Gross, y Laura Kubzansky. 2013. "Affective Science and Health: The Importance of Emotion and Emotion Regulation." *Health Psychology* 32(5):474–86.
- Dhabhar, Firdaus S. 2014. "Effects of Stress on Immune Function: The Good, the Bad, and the Beautiful". *Immunologic Research* 58(2–3):193–210.
- Dhaliwal, Anandika. 2013. "DNA Extraction and Purification". *MATER METHODS* 3:191.
- Di Francesco, Andrea, Beatrice Arosio, Anastasia Falconi, Maria Vittoria Micioni Di Bonaventura, Mohsen Karimi, Daniela Mari, Martina Casati, Mauro Maccarrone, y Claudio D'Addario. 2015. "Global Changes in DNA Methylation in Alzheimer's Disease Peripheral Blood Mononuclear Cells". *Brain, Behavior, and Immunity* 45:139–44.
- Diniz, Breno Satler, Antonio Lucio Teixeira, Leda Leme Talib, Vanessa Amaral Mendonça, Wagner Farid Gattaz, y Orestes Vicente Forlenza. 2010. "Serum Brain-Derived Neurotrophic Factor Level Is Reduced in Antidepressant-Free Patients with Late-

- Life Depression". *The World Journal of Biological Psychiatry* 11(3):550–55.
- Donoso, M. 2015. "Noveno Estudio Nacional de Drogas en Población General de Chile". 6.
- Dozois, David J. A., Keith S. Dobson, y Jamie L. Ahnberg. 1998. "A psychometric evaluation of the Beck Depression Inventory–II". *Psychological Assessment* 10(2):83–89.
- Draper, David. 1995. "Assessment and Propagation of Model Uncertainty". *Journal of the Royal Statistical Society. Series B (Methodological)* 57(1):45–97.
- Du, Yang, Huan-Tong Wu, Xiao-Yan Qin, Chang Cao, Yi Liu, Zong-Ze Cao, y Yong Cheng. 2018. "Postmortem Brain, Cerebrospinal Fluid, and Blood Neurotrophic Factor Levels in Alzheimer's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis". *Journal of Molecular Neuroscience: MN* 65(3):289–300.
- Duman, Elif A., y Turhan Canli. 2015. "Influence of Life Stress, 5-HTTLPR Genotype, and SLC6A4 Methylation on Gene Expression and Stress Response in Healthy Caucasian Males". *Biology of Mood & Anxiety Disorders* 5(1):2.
- Duman, Ronald S., y Lisa M. Monteggia. 2006. "A Neurotrophic Model for Stress-Related Mood Disorders". *Biological Psychiatry* 59(12):1116–27.
- Dunham, J. S., J. F. W. Deakin, F. Miyajima, A. Payton, y C. T. Toro. 2009. "Expression of Hippocampal Brain-Derived Neurotrophic Factor and Its Receptors in Stanley Consortium Brains". *Journal of Psychiatric Research* 43(14):1175–84.
- Dwivedi, Tushar, y Hui Zhang. 2015. "Lithium-Induced Neuroprotection Is Associated with Epigenetic Modification of Specific BDNF Gene Promoter and Altered Expression of Apoptotic-Regulatory Proteins". *Frontiers in Neuroscience* 8.
- Dyson, Rachael, y Kimberly Renk. 2006. "Freshmen Adaptation to University Life: Depressive Symptoms, Stress, and Coping". *Journal of Clinical Psychology* 62(10):1231–44.
- Edelmann, Elke, Volkmar Leßmann, y Tanja Brigadski. 2014. "Pre- and Postsynaptic Twists in BDNF Secretion and Action in Synaptic Plasticity". *Neuropharmacology* 76:610–27.
- Efron, B. 1979. "Bootstrap Methods: Another Look at the Jackknife". *The Annals of Statistics* 7(1):1–26.
- Egan, Michael F., Masami Kojima, Joseph H. Callicott, Terry E. Goldberg, Bhaskar S.

- Kolachana, Alessandro Bertolino, Eugene Zaitsev, Bert Gold, David Goldman, Michael Dean, y others. 2003. "The BDNF val66met polymorphism affects activity-dependent secretion of BDNF and human memory and hippocampal function". *Cell* 112(2):257–269.
- Elfving, Betina, Pia Høgh Plougmann, y Gregers Wegener. 2010a. "Detection of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in rat blood and brain preparations using ELISA: Pitfalls and solutions". *Journal of Neuroscience Methods* 187(1):73–77.
- Elfving, Betina, Pia Høgh Plougmann, y Gregers Wegener. 2010b. "Detection of Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) in Rat Blood and Brain Preparations Using ELISA: Pitfalls and Solutions". *Journal of Neuroscience Methods* 187(1):73–77.
- Elliott, Alisa S., Jason D. Huber, James P. O'Callaghan, Charles L. Rosen, y Diane B. Miller. 2014. "A Review of Sleep Deprivation Studies Evaluating the Brain Transcriptome". *SpringerPlus* 3(1):728.
- Epigentek.com. "MethylFlash Global DNA Methylation (5-mC) ELISA Easy Kit (Colorimetric) EpiGentek". Recuperado 6 de junio de 2020 (<https://www.epigentek.com/catalog/methylflash-global-dna-methylation-mc-elisa-easy-kit-colorimetric-p-5370.html>).
- Erickson, K. I., S. E. Banducci, A. M. Weinstein, A. W. MacDonald, R. E. Ferrell, I. Halder, J. D. Flory, y S. B. Manuck. 2013. "The Brain-Derived Neurotrophic Factor Val66Met Polymorphism Moderates an Effect of Physical Activity on Working Memory Performance". *Psychological Science* 24(9):1770–79.
- Faraway, Julian J. 1992. "On the Cost of Data Analysis". *J Comp Graph Stat* 15:213–229.
- Fasce, Eduardo, Cristhian Pérez, Liliana Ortiz, Paula Parra, y Olga Matus. 2011. "Estructura factorial y confiabilidad de la escala de aprendizaje autodirigido de Fisher, King & Tague en alumnos de medicina chilenos". *Revista médica de Chile* 139(11):1428–1434.
- Feldt, Ronald C. 2008. "Development of a Brief Measure of College Stress: The College Student Stress Scale". *Psychological Reports* 102(3):855–60.
- Fernandes, Brisa Simões, Clarissa Severino Gama, Keila Maria Ceresér, Lakshmi N. Yatham,

- Gabriel Rodrigo Fries, Gabriela Colpo, David de Lucena, Mauricio Kunz, Fabiano Alves Gomes, y Flavio Kapczinski. 2011. "Brain-Derived Neurotrophic Factor as a State-Marker of Mood Episodes in Bipolar Disorders: A Systematic Review and Meta-Regression Analysis". *Journal of Psychiatric Research* 45(8):995–1004.
- Fleitas, Catherine, Gerard Piñol-Ripoll, Pau Marfull, Daniel Rocandio, Isidro Ferrer, Claire Rampon, Joaquim Egea, y Carme Espinet. 2018. "ProBDNF Is Modified by Advanced Glycation End Products in Alzheimer's Disease and Causes Neuronal Apoptosis by Inducing P75 Neurotrophin Receptor Processing". *Molecular Brain* 11(1):68.
- Franzmeier, Nicolai, Jinyi Ren, Alexander Damm, Gemma Monté-Rubio, Mercè Boada, Agustín Ruiz, Alfredo Ramirez, Frank Jessen, Emrah Düzel, Octavio Rodríguez Gómez, Tammie Benzinger, Alison Goate, Celeste M. Karch, Anne M. Fagan, Eric McDade, Katharina Buerger, Johannes Levin, Marco Duering, Martin Dichgans, Marc Suárez-Calvet, Christian Haass, Brian A. Gordon, Yen Ying Lim, Colin L. Masters, Daniel Janowitz, Cihan Catak, Steffen Wolfsgruber, Michael Wagner, Esther Milz, Sonia Moreno-Grau, Stefan Teipel, Michel J. Grothe, Ingo Kilimann, Martin Rossor, Nick Fox, Christoph Laske, Jasmeer Chhatwal, Peter Falkai, Robert Perneczky, Jae-Hong Lee, Annika Spottke, Henning Boecker, Frederic Brosseron, Klaus Fliessbach, Michael T. Heneka, Peter Nestor, Oliver Peters, Manuel Fuentes, Felix Menne, Josef Priller, Eike J. Spruth, Christiana Franke, Anja Schneider, Christine Westerteicher, Oliver Speck, Jens Wiltfang, Claudia Bartels, Miguel Ángel Araque Caballero, Coraline Metzger, Daniel Bittner, Stephen Salloway, Adrian Danek, Jason Hassenstab, Igor Yakushev, Peter R. Schofield, John C. Morris, Randall J. Bateman, y Michael Ewers. 2019. "The BDNFVal66Met SNP Modulates the Association between Beta-Amyloid and Hippocampal Disconnection in Alzheimer's Disease". *Molecular Psychiatry*.
- Fujimura, Hironobu, C. Anthony Altar, Ruoyan Chen, Takashi Nakamura, Takeshi Nakahashi, Jun-ichi Kambayashi, Bing Sun, Narendra N. Tandon, y others. 2002. "Brain-derived neurotrophic factor is stored in human platelets and released by agonist stimulation". *THROMBOSIS AND HAEMOSTASIS-STUTTGART*- 87(4):728–734.

- Gadzella, Bernadette M. 1994. "Student-Life Stress Inventory: Identification of and Reactions to Stressors". *Psychological Reports* 74(2):395–402.
- Gagrani, Meghal, Muneeb A. Faiq, Talvir Sidhu, Rima Dada, Raj K. Yadav, Ramanjit Sihota, Kanwal P. Kochhar, Rohit Verma, y Tanuj Dada. 2018. "Meditation Enhances Brain Oxygenation, Upregulates BDNF and Improves Quality of Life in Patients with Primary Open Angle Glaucoma: A Randomized Controlled Trial". *Restorative Neurology and Neuroscience* 36(6):741–53.
- García-Ros, Rafael, Francisco Pérez-González, Josefa Pérez-Blasco, y Luis A. Natividad. 2012. "Evaluación del estrés académico en estudiantes de nueva incorporación a la universidad". *Revista latinoamericana de psicología* 44(2):143–154.
- Gassen, Nils C., Gabriel R. Fries, Anthony S. Zannas, Jakob Hartmann, Jürgen Zschocke, Kathrin Hafner, Tania Carrillo-Roa, Jessica Steinbacher, S. Nicole Preißinger, Lianne Hoeijmakers, Matthias Knop, Frank Weber, Stefan Kloiber, Susanne Lucae, George P. Chrousos, Thomas Carell, Marcus Ising, Elisabeth B. Binder, Mathias V. Schmidt, Joëlle Rüegg, y Theo Rein. 2015. "Chaperoning Epigenetics: FKBP51 Decreases the Activity of DNMT1 and Mediates Epigenetic Effects of the Antidepressant Paroxetine". *Science Signaling* 8(404):ra119–ra119.
- Gauthier, J., Q. V. Wu, y T. A. Gooley. 2020. "Cubic Splines to Model Relationships between Continuous Variables and Outcomes: A Guide for Clinicians". *Bone Marrow Transplantation* 55(4):675–80.
- Girard, Murielle, Anaïs Labrunie, Dominique Malauzat, y Philippe Nubukpo. 2020. "Evolution of BDNF Serum Levels during the First Six Months after Alcohol Withdrawal". *The World Journal of Biological Psychiatry* 1–9.
- Goeman, Jelle J., y Aldo Solari. 2014. "Multiple Hypothesis Testing in Genomics". *Statistics in Medicine* 33(11):1946–78.
- Gómez-Palacio Schjetnan, A., y M. L. Escobar-Rodríguez. 2007. "Codificación y retención de la memoria: el factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF) en la plasticidad sináptica". *Revista De Neurología* 45(7):409–17.
- Gomez-Palacio Schjetnan, A., y M. L. Escobar-Rodríguez. 2007. "[Memory coding and

- retention: brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in synaptic plasticity].” *Revista de neurologia* 45(7):409–17.
- González-Cabanach, R., R. Fernández Cervantes, L. González Doniz, y C. Freire Rodríguez. 2010. “Estresores académicos percibidos por estudiantes universitarios de ciencias de la salud”. *Fisioterapia* 32(4):151–58.
- Gorgulu, Yasemin, y Okan Caliyurt. 2009. “Rapid Antidepressant Effects of Sleep Deprivation Therapy Correlates with Serum BDNF Changes in Major Depression”. *Brain Research Bulletin* 80(3):158–62.
- Green, M. J., S. L. Matheson, A. Shepherd, C. S. Weickert, y V. J. Carr. 2011. “Brain-derived neurotrophic factor levels in schizophrenia: a systematic review with meta-analysis”. *Molecular psychiatry* 16(9):960–972.
- Grillo, R., G. Ottoni, R. Leke, D. Souza, L. Portela, y D. Lara. 2007. “Reduced Serum BDNF Levels in Schizophrenic Patients on Clozapine or Typical Antipsychotics”. *Journal of Psychiatric Research* 41(1–2):31–35.
- Grønli, Janne, Jonathan Soulé, y Clive R. Bramham. 2014. “Sleep and Protein Synthesis-Dependent Synaptic Plasticity: Impacts of Sleep Loss and Stress”. *Frontiers in Behavioral Neuroscience* 7.
- Guadalupe, Johana Espinel, Junes Robles Amaya, y Graciela Álvarez Condo. 2015. “Factores de riesgo y prevención del estrés académico en estudiantes universitarios de la UNEMI, Milagro”. *Revista Científica Yachana* 4(2).
- Guimarães, Lísia Rejane, Felice N. Jacka, Clarissa Severino Gama, Michael Berk, Carmen Lúcia Leitão-Azevedo, Martha Guerra Belmonte de Abreu, Maria Inês Lobato, Ana Cristina Andreatza, Keila Maria Ceresér, Flávio Kapczinski, y Paulo Belmonte-de-Abreu. 2008. “Serum Levels of Brain-Derived Neurotrophic Factor in Schizophrenia on a Hypocaloric Diet”. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry* 32(6):1595–98.
- Guzmán-Castillo, Alejandra, Katia Sáez, Cristhian Pérez, y Juan Luis Castillo-Navarrete. 2018. “Validity and Reliability of SISCO Inventory of Academic Stress among Health Students in Chile”. *J Pak Med Assoc* 68(12):5.

- Hadoush, Hikmat, Saleem A. Banihani, Hanan Khalil, Yasir Al-Qaisi, Alham Al-Sharman, y Muhammed Al-Jarrah. 2018. "Dopamine, BDNF and Motor Function Postbilateral Anodal Transcranial Direct Current Stimulation in Parkinson's Disease". *Neurodegenerative Disease Management* 8(3):171–79.
- Hair, J., Black, W., Babin, B., y Anderson, R. 2010. *Multivariate data analysis (6th ed.)*. New Jersey: Prentice Hall.
- Han, Kuem Sun, Lin Kim, y Insop Shim. 2012. "Stress and Sleep Disorder". *Experimental Neurobiology* 21(4):141–50.
- Hänsel, Alexander, Suzi Hong, Rafael J. A. Cámara, y Roland von Känel. 2010. "Inflammation as a Psychophysiological Biomarker in Chronic Psychosocial Stress". *Neuroscience & Biobehavioral Reviews* 35(1):115–21.
- Harrell, F. 2015. *Regression Modeling Strategies: With Applications to Linear Models, Logistic and Ordinal Regression, and Survival Analysis*. Second edition. Cham Heidelberg New York: Springer.
- Harrell, F. 2020. "Rrms < Main < Vanderbilt Biostatistics Wiki". Recuperado 29 de abril de 2020 (<http://biostat.mc.vanderbilt.edu/wiki/Main/Rrms>).
- Hartmann, M., R. Heumann, y V. Lessmann. 2001. "Synaptic Secretion of BDNF after High-Frequency Stimulation of Glutamatergic Synapses". *The EMBO Journal* 20(21):5887–97.
- Hashimoto, Kenji. 2010. "Brain-derived neurotrophic factor as a biomarker for mood disorders: an historical overview and future directions". *Psychiatry and Clinical Neurosciences* 64(4):341–357.
- Hashimoto, Kenji, Yasuhide Iwata, Kazuhiko Nakamura, Masatsugu Tsujii, Kenji J. Tsuchiya, Yoshimoto Sekine, Katsuaki Suzuki, Yoshio Minabe, Nori Takei, Masaomi Iyo, y Norio Mori. 2006. "Reduced Serum Levels of Brain-Derived Neurotrophic Factor in Adult Male Patients with Autism". *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry* 30(8):1529–31.
- He, Shu-Chang, Shuang Wu, Chao Wang, Dong-Mei Wang, Jiesi Wang, Hang Xu, Li Wang, y Xiang Yang Zhang. 2020. "Interaction between Job Stress, Serum BDNF Level and

- the BDNF Rs2049046 Polymorphism in Job Burnout". *Journal of Affective Disorders* 266:671–77.
- Heberlein, Annemarie, Bernd Lenz, Birgitt Opfermann, Michael Gröschl, Eva Janke, Katrin Stange, Adrian Groh, Johannes Kornhuber, Helge Frieling, Stefan Bleich, y Thomas Hillemacher. 2016. "Association of Testosterone and BDNF Serum Levels with Craving during Alcohol Withdrawal". *Alcohol (Fayetteville, N.Y.)* 54:67–72.
- Heerlein, A., Gable, G., Chaparro, C., Kraus, A., Richter, P., y Berkau, C. 2000. "Comparación psicométrica transcultural de la depresión mayor entre Chile y Alemania". *Revista Médica de Chile* 128:613–18.
- Hernández Sampieri, Roberto, Carlos Fernández Collado, y Pilar Baptista Lucio. 2010. *Metodología de la investigación*. 5a ed. México, D.F: McGraw-Hill.
- Hing, Benjamin, Scott Davidson, MARRISA Lear, Gerome Breen, John Quinn, Peter McGuffin, y Alasdair MacKenzie. 2012. "A Polymorphism Associated with Depressive Disorders Differentially Regulates Brain Derived Neurotrophic Factor Promoter IV Activity". *Biological Psychiatry* 71(7):618–26.
- Hing, Benjamin, Enrique Ramos, Patricia Braun, Melissa McKane, Dubravka Jancic, Kellie L. K. Tamashiro, Richard S. Lee, Jacob J. Michaelson, Todd E. Druley, y James B. Potash. 2015. "Adaptation of the Targeted Capture Methyl-Seq Platform for the Mouse Genome Identifies Novel Tissue-Specific DNA Methylation Patterns of Genes Involved in Neurodevelopment". *Epigenetics* 10(7):581–96.
- Hing, Benjamin, Leela Sathyaputri, y James B. Potash. 2018. "A Comprehensive Review of Genetic and Epigenetic Mechanisms That Regulate BDNF Expression and Function with Relevance to Major Depressive Disorder". *Am J Med Genet* 177B:143–67.
- Horn, John L. 1965. "A Rationale and Test for the Number of Factors in Factor Analysis". *Psychometrika* 30(2):179–85.
- Hsiao, Ya-Hsin, Hui-Chi Hung, Yang-Jung Yu, Chun-Lin Su, Shun-Hua Chen, y Po-Wu Gean. 2017. "Co-Housing Reverses Memory Decline by Epigenetic Regulation of Brain-Derived Neurotrophic Factor Expression in an Animal Model of Alzheimer's Disease". *Neurobiology of Learning and Memory* 141:1–8.

- Huang, M. C., C. H. Chen, C. H. Chen, S. C. Liu, C. J. Ho, W. W. Shen, y S. J. Leu. 2008. "Alterations of Serum Brain-Derived Neurotrophic Factor Levels in Early Alcohol Withdrawal". *Alcohol and Alcoholism* 43(3):241–45.
- Huang, Tiao-Lai, Chien-Te Lee, y Yu-Li Liu. 2008. "Serum Brain-Derived Neurotrophic Factor Levels in Patients with Major Depression: Effects of Antidepressants". *Journal of Psychiatric Research* 42(7):521–25.
- Huang, Yixian, Caili Huang, y Wenwei Yun. 2019. "Peripheral BDNF/TrkB Protein Expression Is Decreased in Parkinson's Disease but Not in Essential Tremor". *Journal of Clinical Neuroscience: Official Journal of the Neurosurgical Society of Australasia* 63:176–81.
- Huang, Yixian, Wenwei Yun, Min Zhang, Weifeng Luo, y Xianju Zhou. 2018. "Serum Concentration and Clinical Significance of Brain-Derived Neurotrophic Factor in Patients with Parkinson's Disease or Essential Tremor". *The Journal of International Medical Research* 46(4):1477–85.
- Ikegame, Tempei, Miki Bundo, Yui Murata, Kiyoto Kasai, Tadafumi Kato, y Kazuya Iwamoto. 2013. "DNA methylation of the BDNF gene and its relevance to psychiatric disorders". *Journal of human genetics* 58(7):434–438.
- Illanes V, Eduardo, Luis Bustos M, María Beatriz Vizcarra L, y Sergio Muñoz N. 2007. "Violencia y factores sociales en mujeres de la ciudad de Temuco". *Revista médica de Chile* 135(3):326–34.
- Illarioshkin, S. N., S. A. Klyushnikov, V. A. Vigont, Yu A. Seliverstov, y E. V. Kaznachejeva. 2018. "Molecular Pathogenesis in Huntington's Disease". *Biochemistry. Biokhimiia* 83(9):1030–39.
- Jahangiri, Zahra, Zahra Gholamnezhad, y Mahmoud Hosseini. 2019. "Neuroprotective Effects of Exercise in Rodent Models of Memory Deficit and Alzheimer's". *Metabolic Brain Disease* 34(1):21–37.
- Jaimes, Rosanna. 2008. "Tesis: Validación del inventario SISCO del estrés académico en adultos jóvenes de la Universidad Pontificia Bolivariana, Seccional Bucaramanga". Tesis, Universidad Pontificia Bolivariana, Bucaramanga, Colombia.

- Jena Bioscience. "Blood DNA Preparation Kit - Solution-Based, Genomic DNA from Swabs/Blood/Animal/Plant". *Jena Bioscience*. Recuperado 24 de diciembre de 2019, (<https://www.jenabioscience.com/molecular-biology/rna-dna-preparation/genomic-dna-from-swabs-blood-animal-plant/pp-205-blood-dna-preparation-kit-solution-based>).
- Jiang, Lina, Hainan Zhang, Chunyu Wang, Fengyu Ming, Xiaoliu Shi, y Mei Yang. 2019. "Serum Level of Brain-Derived Neurotrophic Factor in Parkinson's Disease: A Meta-Analysis". *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry* 88:168–74.
- Just, K., M. Frąszczak, y A. Araszkiwicz. 2016. "Chemokine CCL-5 and BDNF as Indicators of Sickness Behavior in Patients with Varying Levels of Depression Severity". *European Neuropsychopharmacology* 26:S482–83.
- Kaiser, Henry F. 1974. "An Index of Factorial Simplicity". *Psychometrika* 39(1):31–36.
- Kallies, Gunnar, Michael A. Rapp, Thomas Fydrich, Lydia Fehm, Mira Tschorn, Christina Terán, Melanie Schwefel, Anou Pietrek, Romy Henze, Rainer Hellweg, Andreas Ströhle, Stephan Heinzl, y Andreas Heissel. 2019. "Serum Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) at Rest and after Acute Aerobic Exercise in Major Depressive Disorder". *Psychoneuroendocrinology* 102:212–15.
- Kang, R., H. Chang, M. Wong, M. Choi, J. Park, H. Lee, I. Jung, S. Joe, L. Kim, S. Kim, Y. Kim, C. Han, B. Ham, H. Lee, Y. Ko, M. Lee, y M. Lee. 2010. "Brain-Derived Neurotrophic Factor Gene Polymorphisms and Mirtazapine Responses in Koreans with Major Depression". *Journal of Psychopharmacology* 24(12):1755–63.
- Karege, Félicien, Guido Bondolfi, Nicola Gervasoni, Michèle Schwald, Jean-Michel Aubry, y Gilles Bertschy. 2005. "Low Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) Levels in Serum of Depressed Patients Probably Results from Lowered Platelet BDNF Release Unrelated to Platelet Reactivity". *Biological Psychiatry* 57(9):1068–72.
- Karege, Félicien, Guillaume Perret, Guido Bondolfi, Michèle Schwald, Gilles Bertschy, y Jean-Michel Aubry. 2002. "Decreased serum brain-derived neurotrophic factor levels in major depressed patients". *Psychiatry research* 109(2):143–148.

- Karege, Félicien, Michèle Schwald, y Cisse, Mbaye. 2002. "Postnatal developmental profile of brain-derived neurotrophic factor in rat brain and platelets". *Neuroscience Letters*, 261–64.
- Katoh-Semba, Ritsuko, Rie Wakako, Taku Komori, Hiroko Shigemi, Noriko Miyazaki, Hironori Ito, Toshiyuki Kumagai, Masako Tsuzuki, Kenji Shigemi, Futoshi Yoshida, y Atsuo Nakayama. 2007. "Age-Related Changes in BDNF Protein Levels in Human Serum: Differences between Autism Cases and Normal Controls". *International Journal of Developmental Neuroscience* 25(6):367–72.
- Keller, Simona, Marco Sarchiapone, Federica Zarrilli, Alja Videtič, Angelo Ferraro, Vladimir Carli, Silvana Sacchetti, Francesca Lembo, Antonella Angiolillo, Nikolina Jovanovic, y others. 2010. "Increased BDNF promoter methylation in the Wernicke area of suicide subjects". *Archives of general psychiatry* 67(3):258–267.
- Khosla, Radhika, Avijit Banik, Sushant Kaushal, Priya Battu, Deepti Gupta, y Akshay Anand. 2019. "Is Brain-Derived Neurotrophic Factor: A Common Link Between Neurodegenerative Disorders and Cancer?" *Current Alzheimer Research* 16(4):344–52.
- Kim, Bo Yi, Seon Heui Lee, Petra L. Graham, Francesco Angelucci, Alejandro Lucia, Helios Pareja-Galeano, Thomas Leyhe, Yuda Turana, I. Re Lee, Ji Hye Yoon, y Jae Il Shin. 2017. "Peripheral Brain-Derived Neurotrophic Factor Levels in Alzheimer's Disease and Mild Cognitive Impairment: A Comprehensive Systematic Review and Meta-Analysis". *Molecular Neurobiology* 54(9):7297–7311.
- Kim, Yong-Ku, Heung-Pyo Lee, Sung-Doo Won, Eun-Young Park, Hwa-Young Lee, Bun-Hee Lee, Sung-Woo Lee, Dokyung Yoon, Changsu Han, Dai-Jin Kim, y So-Hyun Choi. 2007. "Low Plasma BDNF Is Associated with Suicidal Behavior in Major Depression". *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry* 31(1):78–85.
- Kishi, Taro, Reiji Yoshimura, Toshikazu Ikuta, y Nakao Iwata. 2018. "Brain-Derived Neurotrophic Factor and Major Depressive Disorder: Evidence from Meta-Analyses". *Frontiers in Psychiatry* 8:308.

- Kishino, Akiyoshi, Noriko Katayama, Yohko Ishige, Yutaka Yamamoto, Hiroki Ogo, Tohru Tatsuno, Takeshi Mine, Hiroshi Noguchi, y Chikao Nakayama. 2001. "Analysis of effects and pharmacokinetics of subcutaneously administered BDNF". *Neuroreport* 12(5):1067–1072.
- Kojima, Daisuke, Takeshi Nakamura, Motohiko Banno, Yasunori Umemoto, Tokio Kinoshita, Yuko Ishida, y Fumihito Tajima. 2018. "Head-out Immersion in Hot Water Increases Serum BDNF in Healthy Males". *International Journal of Hyperthermia* 34(6):834–39.
- Krogh, Jesper, Egill Rostrup, Carsten Thomsen, Betina Elfving, Poul Videbech, y Merete Nordentoft. 2014. "The Effect of Exercise on Hippocampal Volume and Neurotrophines in Patients with Major Depression—A Randomized Clinical Trial". *Journal of Affective Disorders* 165:24–30.
- Kudinova, Anastacia Y., Terrence Deak, Molly M. Deak, y Brandon E. Gibb. 2019. "Circulating Levels of Brain-Derived Neurotrophic Factor and History of Suicide Attempts in Women". *Suicide and Life-Threatening Behavior* 49(1):54–63.
- Küster, Olivia C., Daria Laptinskaya, Patrick Fissler, Cathrin Schnack, Martina Zügel, Verena Nold, Franka Thurm, Sina Pleiner, Alexander Karabatsiakos, Björn von Einem, Patrick Weydt, André Liesener, Andreas Borta, Alexander Woll, Bastian Hengerer, Iris-Tatjana Kolassa, y Christine A. F. von Arnim. 2017. "Novel Blood-Based Biomarkers of Cognition, Stress, and Physical or Cognitive Training in Older Adults at Risk of Dementia: Preliminary Evidence for a Role of BDNF, Irisin, and the Kynurenine Pathway" editado por T. Leyhe. *Journal of Alzheimer's Disease* 59(3):1097–1111.
- de La Rosa-Rojas, Gessely, Silvana Chang-Grozo, Luis Delgado-Flores, Leila Oliveros-Lijap, Diego Murillo-Pérez, Ricardo Ortiz-Lozada, Gundi Vela-Ulloa, y Nilton Yhuri Carreazo. 2015. "Niveles de estrés y formas de afrontamiento en estudiantes de Medicina en comparación con estudiantes de otras escuelas". *Gac Med Mex* 151:443–49.
- Lang, Undine E., Rainer Hellweg, Frank Seifert, Florian Schubert, y Juergen Gallinat. 2007.

- “Correlation Between Serum Brain-Derived Neurotrophic Factor Level and An In Vivo Marker of Cortical Integrity”. *Biological Psychiatry* 62(5):530–35.
- Lau, Silvana Aranceli Bedoya, Miguel Perea Paz, y Rosario Ormeño Martínez. 2014. “Evaluación de niveles, situaciones generadoras y manifestaciones de estrés académico en alumnos de tercer y cuarto año de una Facultad de Estomatología”. *Revista Estomatológica Herediana* 16(1):15.
- Laupacis, A., N. Sekar, y I. G. Stiell. 1997. “Clinical Prediction Rules. A Review and Suggested Modifications of Methodological Standards”. *JAMA* 277(6):488–94.
- Lazarus, Richard S. 1990. “Theory-Based Stress Measurement”. *Psychological Inquiry* 1(1):3–13.
- Lazarus, Richard S. 2000. “Toward Better Research on Stress and Coping.” *American Psychologist* 55(6):665–73.
- Lazarus, R.S., y Folkman, S. 1991. *Estrés y procesos cognitivos*. Barcelona: Martínez Roca.
- Le François, Brice, Jeremy Soo, Anne M. Millar, Mireille Daigle, Anne-Marie Le Guisquet, Samuel Leman, Frédéric Minier, Catherine Belzung, y Paul R. Albert. 2015. “Chronic Mild Stress and Antidepressant Treatment Alter 5-HT_{1A} Receptor Expression by Modifying DNA Methylation of a Conserved Sp4 Site”. *Neurobiology of Disease* 82:332–41.
- Leal, Graciano, Pedro M. Afonso, Ivan L. Salazar, y Carlos B. Duarte. 2015. “Regulation of Hippocampal Synaptic Plasticity by BDNF”. *Brain Research* 1621:82–101.
- Ledesma, Rubén. 2008. “Introducción al Bootstrap: Desarrollo de un ejemplo acompañado de software de aplicación”. *Tutorials in Quantitative Methods for Psychology* 4.
- Ledesma, Rubén, Pere Ferrando, y Jeremías Tosi. 2019. “Uso del Análisis Factorial Exploratorio en RIDEP. Recomendaciones para Autores y Revisores”. *Revista Iberoamericana de Diagnóstico y Evaluación – e Avaliação Psicológica* 52(3).
- Ledreux, Aurélie, Krister Håkansson, Roger Carlsson, Mhretab Kidane, Laura Columbo, Yvonne Terjestam, Eliza Ryan, Erich Tusch, Bengt Winblad, Kirk Daffner, Ann-Charlotte Granholm, y Abdul Kadir H. Mohammed. 2019. “Differential Effects of Physical Exercise, Cognitive Training, and Mindfulness Practice on Serum BDNF

- Levels in Healthy Older Adults: A Randomized Controlled Intervention Study". *Journal of Alzheimer's Disease* 71(4):1245–61.
- Lee, Bun-Hee, Hyun Kim, Sun-Hwa Park, y Yong-Ku Kim. 2007. "Decreased Plasma BDNF Level in Depressive Patients". *Journal of Affective Disorders* 101(1–3):239–44.
- Lehmann, E. L. 1990. "Model Specification: The Views of Fisher and Neyman, and Later Developments". *Statistical Science* 5(2):160–68.
- Leproult, R., G. Copinschi, O. Buxton, y E. Van Cauter. 1997. "Sleep Loss Results in an Elevation of Cortisol Levels the next Evening". *Sleep* 20(10):865–70.
- Lim, Yen Ying, Jason Hassenstab, Alison Goate, Anne M. Fagan, Tammie L. S. Benzinger, Carlos Cruchaga, Eric McDade, Jasmeer Chhatwal, Johannes Levin, Martin R. Farlow, Neill R. Graff-Radford, Christoph Laske, Colin L. Masters, Stephen Salloway, Peter Schofield, John C. Morris, Paul Maruff, Randall J. Bateman, y Dominantly Inherited Alzheimer Network. 2018. "Effect of BDNFVal66Met on Disease Markers in Dominantly Inherited Alzheimer's Disease". *Annals of Neurology* 84(3):424–35.
- Lin, Pao-Yen, Ping-Tao Tseng, Yu Lee, Chi-Fa Hung, For-Wey Lung, Cheng-Sheng Chen, y Mian-Yoon Chong. 2014. "Age-Associated Decrease in Global DNA Methylation in Patients with Major Depression". *Neuropsychiatric Disease and Treatment* 2105.
- Linz, R., L. M. C. Puhmann, F. Apostolakou, E. Mantzou, I. Papassotiriou, G. P. Chrousos, V. Engert, y T. Singer. 2019. "Acute Psychosocial Stress Increases Serum BDNF Levels: An Antagonistic Relation to Cortisol but No Group Differences after Mental Training". *Neuropsychopharmacology* 44(10):1797–1804.
- Lisoway, Amanda, Clement Zai, Arun K. Tiwari, y James L. Kennedy. 2019. "DNA Methylation of Stress System Genes (CRHR1, CRHR2, FKBP5, NR3C1, NR3C2, SKA2) May Be Associated with Antidepressant Treatment Outcome in Clinical Depression". *European Neuropsychopharmacology* 29: S1169–70.
- Lommatzsch, Marek, Doerte Zingler, Katharina Schuhbaeck, Katharina Schloetcke, Christiana Zingler, Peter Schuff-Werner, y Johann Christian Virchow. 2005. "The Impact of Age, Weight and Gender on BDNF Levels in Human Platelets and Plasma". *Neurobiology of Aging* 26(1):115–23.

- López-Vázquez, Esperanza, y María Luisa Marván. 2004. "Validación de una escala de afrontamiento frente a riesgos extremos". *salud pública de méxico* 46(3):216–221.
- Loprinzi, Paul D. 2019. "Does Brain-Derived Neurotrophic Factor Mediate the Effects of Exercise on Memory?" *The Physician and Sportsmedicine* 1–11.
- Lubin, F. D., T. L. Roth, y J. D. Sweatt. 2008. "Epigenetic Regulation of Bdnf Gene Transcription in the Consolidation of Fear Memory". *Journal of Neuroscience* 28(42):10576–86.
- Lynch, M. A. 2004. "Long-Term Potentiation and Memory". *Physiological Reviews* 84(1):87–136.
- Macías, Arturo Barraza, y Salma Yanice Medina Gandara. 2017. "El estrés académico en estudiantes de gastronomía de una universidad privada de la ciudad de Durango, en México". *Revista de Psicología Universidad de Antioquia* 8(2):11–26.
- Maffioletti, Elisabetta, Massimo Gennarelli, Giulio Gainelli, Luisella Bocchio-Chiavetto, Marco Bortolomasi, y Alessandra Minelli. 2019. "BDNF Genotype and Baseline Serum Levels in Relation to Electroconvulsive Therapy Effectiveness in Treatment-Resistant Depressed Patients": *The Journal of ECT* 35(3):189–94.
- Maffioletti, Elisabetta, Roberta Zanardini, Massimo Gennarelli, y Luisella Bocchio-Chiavetto. 2014. "Influence of Clotting Duration on Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) Dosage in Serum". *BioTechniques* 57(3).
- Makhathini, Khayelihle B., Oualid Abboussi, Dan J. Stein, Musa V. Mabandla, y William M. U. Daniels. 2017. "Repetitive Stress Leads to Impaired Cognitive Function That Is Associated with DNA Hypomethylation, Reduced BDNF and a Dysregulated HPA Axis". *International Journal of Developmental Neuroscience* 60:63–69.
- Malo, Diana Alejandra Malo, Guerty Shirley Cáceres Cáceres, y Gimel Hadith Peña Peña. 2010. "Validación del inventario SISCO del estrés académico y análisis comparativo en adultos jóvenes de la Universidad Industrial de Santander y la Universidad Pontificia Bolivariana, Seccional Bucaramanga, Colombia". *PRAXIS INVESTIGATIVA ReDIE* 2(3):26–42.
- Martínez, R., Hernández, M., y Hernández, M.J. 2006. *Psicometría*. Madrid: Alianza.

- Marty, M., G. Lavín, Maximiliano Figueroa, M. Cruz, y others. 2005. "Prevalencia de estrés en estudiantes del área de la salud de la Universidad de los Andes y su relación con enfermedades infecciosas". *Revista chilena de neuro-psiquiatría* 43(1):25–32.
- Matrisciano, Francesco, Stefania Bonaccorso, Angelo Ricciardi, Sergio Scaccianoce, Isabella Panaccione, Lily Wang, Amedo Ruberto, Roberto Tatarelli, Ferdinando Nicoletti, Paolo Girardi, y Richard C. Shelton. 2009. "Changes in BDNF Serum Levels in Patients with Major Depression Disorder (MDD) after 6 Months Treatment with Sertraline, Escitalopram, or Venlafaxine". *Journal of Psychiatric Research* 43(3):247–54.
- Matt, Stephanie, Eric D. Roth, y Tania L. Roth. 2014. "Role of Epigenetics in the Brain". Pp. 79–99 en *Epigenetics in Psychiatry*. Elsevier.
- McGowan, Patrick O., Aya Sasaki, Ana C. D'Alessio, Sergiy Dymov, Benoit Labonté, Moshe Szyf, Gustavo Turecki, y Michael J. Meaney. 2009. "Epigenetic regulation of the glucocorticoid receptor in human brain associates with childhood abuse". *Nature Neuroscience* 12:342.
- McGowan, Patrick O., Aya Sasaki, Tony C. T. Huang, Alexander Unterberger, Matthew Suderman, Carl Ernst, Michael J. Meaney, Gustavo Turecki, y Moshe Szyf. 2008. "Promoter-Wide Hypermethylation of the Ribosomal RNA Gene Promoter in the Suicide Brain" editado por J. Hoheisel. *PLoS ONE* 3(5):e2085.
- McGowan, Patrick O., y Moshe Szyf. 2010. "The Epigenetics of Social Adversity in Early Life: Implications for Mental Health Outcomes". *Neurobiology of Disease* 39(1):66–72.
- Meerlo, P., M. Koehl, K. Van Der Borght, y F. W. Turek. 2002. "Sleep Restriction Alters the Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Response to Stress: Sleep Restriction and HPA Axis Reactivity". *Journal of Neuroendocrinology* 14(5):397–402.
- Mehta, Divya, Olivia Miller, Dagmar Bruenig, Georgina David, y Jane Shakespeare-Finch. 2020. "A Systematic Review of DNA Methylation and Gene Expression Studies in Posttraumatic Stress Disorder, Posttraumatic Growth, and Resilience". *Journal of Traumatic Stress* 33(2):171–80.
- Mejía-Rubalcava, Cynthia, Jorge Alanís-Tavira, Liliana Argueta-Figueroa, y Alejandra

- Legorreta-Reyna. 2012. "Academic Stress as a Risk Factor for Dental Caries". *International Dental Journal* 62(3):127–31.
- Melas, Philippe A., Maria Rogdaki, Urban Ösby, Martin Schalling, Catharina Lavebratt, y Tomas J. Ekström. 2012. "Epigenetic Aberrations in Leukocytes of Patients with Schizophrenia: Association of Global DNA Methylation with Antipsychotic Drug Treatment and Disease Onset". *The FASEB Journal* 26(6):2712–18.
- Melipillán Araneda, Roberto, Félix Cova Solar, Paulina Rincón González, y Mario Valdivia Peralta. 2008. "Propiedades Psicométricas del Inventario de Depresión de Beck-II en Adolescentes Chilenos". *Terapia psicológica* 26(1):59–69.
- Meyer, Jacob D., Kelli F. Koltyn, Aaron J. Stegner, Jee-Seon Kim, y Dane B. Cook. 2016. "Relationships between Serum BDNF and the Antidepressant Effect of Acute Exercise in Depressed Women". *Psychoneuroendocrinology* 74:286–94.
- Miguez, Maria Jose, Diego Bueno, Luis Espinoza, Wenyaw Chan, y Caroline Perez. 2020. "Among Adolescents, BDNF and Pro-BDNF Lasting Changes with Alcohol Use Are Stage Specific". *Neural Plasticity* 2020:1–9.
- Miller, Gregory E., Edith Chen, y Eric S. Zhou. 2007. "If It Goes up, Must It Come down? Chronic Stress and the Hypothalamic-Pituitary-Adrenocortical Axis in Humans." *Psychological Bulletin* 133(1):25–45.
- Miyamoto, Toshiaki, Saya Hashimoto, Hideya Yanamoto, Mai Ikawa, Yoshiki Nakano, Takashi Sekiyama, Keihou Kou, Shin-Ichiro Kashiwamura, Chisako Takeda, y Hiroyuki Fujioka. 2018. "Response of Brain-Derived Neurotrophic Factor to Combining Cognitive and Physical Exercise". *European Journal of Sport Science* 18(8):1119–27.
- Molendijk, M. L., P. Spinhoven, M. Polak, B. A. A. Bus, B. W. J. H. Penninx, y B. M. Elzinga. 2014. "Serum BDNF concentrations as peripheral manifestations of depression: evidence from a systematic review and meta-analyses on 179 associations (N=9484)". *Molecular Psychiatry* 19(7):791–800.
- Molendijk, Marc L., Boudewijn A. A. Bus, Philip Spinhoven, Anna Kaimatzoglou, Richard C. Oude Voshaar, Brenda W. J. H. Penninx, Marinus H. van IJzendoorn, y Bernet M.

- Elzinga. 2012. "A Systematic Review and Meta-Analysis on the Association between BDNF Val66met and Hippocampal Volume-A Genuine Effect or a Winners Curse?" *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics* 159B(6):731–40.
- Molendijk, Marc L., Boudewijn AA Bus, Ph Spinhoven, Brenda WJH Penninx, Gunter Kenis, Jos Prickaerts, RC Oude Voshaar, y B. M. Elzinga. 2011. "Serum levels of brain-derived neurotrophic factor in major depressive disorder: state–trait issues, clinical features and pharmacological treatment". *Molecular psychiatry* 16(11):1088–1095.
- Monteleone, P., C. Serritella, V. Martiadis, y M. Maj. 2008. "Decreased levels of serum brain-derived neurotrophic factor in both depressed and euthymic patients with unipolar depression and in euthymic patients with bipolar I and II disorders". *Bipolar disorders* 10(1):95–100.
- Mosquera, C. A., D. C. Nacad, M. A. Mezzoni, Z. A. Di Giacomo, S. E. Mendible, F. D. Montplaisier, A. D. Mata, M. E. Martínez, y A. J. Rodríguez-Morales. 2012. "Estrés en dos cohortes de estudiantes de medicina de la Escuela 'Luis Razetti', Universidad Central de Venezuela". *Gac Méd Caracas* 120(1):33–9.
- Mu, Yangling, y Fred H. Gage. 2011. "Adult Hippocampal Neurogenesis and Its Role in Alzheimer's Disease". *Molecular Neurodegeneration* 6:85.
- Murakami, Shuji, Hiroki Imbe, Yoshihiro Morikawa, Chiharu Kubo, y Emiko Senba. 2005. "Chronic Stress, as Well as Acute Stress, Reduces BDNF mRNA Expression in the Rat Hippocampus but Less Robustly". *Neuroscience Research* 53(2):129–39.
- Murgatroyd, Chris. 2014. "Laboratory Techniques in Psychiatric Epigenetics". Pp. 129–62 en *Epigenetics in Psychiatry*. Elsevier.
- Murphy, T. M., N. Mullins, M. Ryan, T. Foster, C. Kelly, R. McClelland, J. O'Grady, E. Corcoran, J. Brady, M. Reilly, A. Jeffers, K. Brown, A. Maher, N. Bannan, A. Casement, D. Lynch, S. Bolger, A. Buckley, L. Quinlivan, L. Daly, C. Kelleher, y K. M. Malone. 2013. "Genetic Variation in DNMT3B and Increased Global DNA Methylation Is Associated with Suicide Attempts in Psychiatric Patients". *Genes, Brain and*

Behavior 12(1):125–32.

- Naegelin, Yvonne, Hayley Dingsdale, Katharina Säuberli, Sabine Schädelin, Ludwig Kappos, y Yves-Alain Barde. 2018. “Measuring and Validating the Levels of Brain-Derived Neurotrophic Factor in Human Serum”. *Eneuro* 5(2): ENEURO.0419-17.2018.
- Nagahara, Alan H., y Mark H. Tuszynski. 2011. “Potential therapeutic uses of BDNF in neurological and psychiatric disorders”. *Nature Reviews Drug Discovery* 10(3):209–19.
- Nakagomi, A, Okada, S, Yokoyama, M, Yoshida, Y, Shimizu, I, Miki, T, Kpbayashi, Y, y Minamino T. 2015. “MinaminoT-2015-NPJ-II.pdf”. *npj Aging and Mechanisms of Disease*, 1–11.
- Nantharat, M., T. Wanitchanon, M. Amesbutr, R. Tammachote, y V. Praphanphoj. 2015. “Glucocorticoid Receptor Gene (NR3C1) Promoter Is Hypermethylated in Thai Females with Major Depressive Disorder”. *Genetics and Molecular Research* 14(4):19071–79.
- Nargund, Vinod H. 2015. “Effects of psychological stress on male fertility”. *Nature Reviews Urology* 12(7):373–82.
- Nasrolahi, Ava, Javad Mahmoudi, Abolfazl Akbarzadeh, Mohammad Karimipour, Saeed Sadigh-Eteghad, Roya Salehi, y Mehdi Farhoudi. 2018. “Neurotrophic Factors Hold Promise for the Future of Parkinson’s Disease Treatment: Is There a Light at the End of the Tunnel?” *Reviews in the Neurosciences* 29(5):475–89.
- Nava Quiroz, Carlos, Patricia Ollua Méndez, Cynthia Zaira Vega Valero, y Rocío Soria Trujano. 2013. “Inventario de Estrategias de Afrontamiento: una replicación”. *Psicología y Salud* 20(2):213–220.
- Ng, Ted Kheng Siang, Cyrus Su Hui Ho, Wilson Wai San Tam, Ee Heok Kua, y Roger Chun-Man Ho. 2019. “Decreased Serum Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) Levels in Patients with Alzheimer’s Disease (AD): A Systematic Review and Meta-Analysis”. *International Journal of Molecular Sciences* 20(2).
- Nikoletopoulou, Vassiliki, Heiko Lickert, José Maria Frade, Chantal Rencurel, Patrizia Giallonardo, Lixin Zhang, Miriam Bibel, y Yves-Alain Barde. 2010. “Neurotrophin

- receptors TrkA and TrkC cause neuronal death whereas TrkB does not". *Nature* 467(7311):59–63.
- Notaras, Michael, y Maarten van den Buuse. 2020. "Neurobiology of BDNF in Fear Memory, Sensitivity to Stress, and Stress-Related Disorders". *Molecular Psychiatry*.
- Nuernberg, G. L., B. Aguiar, G. Bristot, M. P. Fleck, y N. S. Rocha. 2016. "Brain-Derived Neurotrophic Factor Increase during Treatment in Severe Mental Illness Inpatients". *Translational Psychiatry* 6(12):e985–e985.
- Nunnally, y Bernstein. 1994. *Psychometric theory*. New York: McGraw-Hill.
- Oliván Blázquez, B., S. Boira Sarto, y Y. López del Hoyo. 2011. "Estrés y otros factores psicológicos asociados en estudiantes de fisioterapia". *Fisioterapia* 33(1):19–24.
- Pan, Weihong, William A. Banks, Melita B. Fasold, Jonathan Bluth, y Abba J. Kastin. 1998. "Transport of brain-derived neurotrophic factor across the blood–brain barrier". *Neuropharmacology* 37(12):1553–1561.
- Paul, Bidisha, y Trygve O. Tollefsbol. 2014. "Outline of Epigenetics". Pp. 27–44 en *Epigenetics in Psychiatry*. Elsevier.
- Pelleymounter, M., Cullen, M., y Wellman, C. 1995. "Characteristics of BDNF-induced weight loss". *Exp. Neurol*, 229–38.
- Pérez C., Ortiz L., Fasce E., Parra P., Matus O., Mccoll P., Torres G., Meyer A., Marquez C., y Ortega J. 2015. "Propiedades psicométricas de un cuestionario para evaluar expectativas académicas en estudiantes de primer año de Medicina". *Rev Med Chile* 143:1459–67.
- Perroud, N., A. Salzman, P. Prada, R. Nicastro, M. E. Hoeppli, S. Furrer, S. Ardu, I. Krejci, F. Karege, y A. Malafosse. 2013. "Response to psychotherapy in borderline personality disorder and methylation status of the BDNF gene". *Translational Psychiatry* 3(1):e207.
- Piccini, Armando, Donatella Marazziti, Mario Catena, Luciano Domenici, Alessandro Del Debbio, Carolina Bianchi, Claudio Mannari, Claudia Martini, Eleonora Da Pozzo, Elisa Schiavi, Alessandra Mariotti, Isabella Roncaglia, Agnese Palla, Giorgio Consoli, Luca Giovannini, Gabriele Massimetti, y Liliana Dell'Osso. 2008. "Plasma and Serum

- Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) in Depressed Patients during 1 Year of Antidepressant Treatments". *Journal of Affective Disorders* 105(1–3):279–83.
- Polacchini, Alessio, Damiano Girardi, Alessandra Falco, Nunzia Zanotta, Manola Comar, Nicola Alberto De Carlo, y Enrico Tongiorgi. 2018. "Distinct CCL2, CCL5, CCL11, CCL27, IL-17, IL-6, BDNF Serum Profiles Correlate to Different Job-Stress Outcomes". *Neurobiology of Stress* 8:82–91.
- Polacchini, Alessio, Giuliana Metelli, Ruggiero Francavilla, Gabriele Baj, Marina Florean, Luca Giovanni Mascaretti, y Enrico Tongiorgi. 2015. "A method for reproducible measurements of serum BDNF: comparison of the performance of six commercial assays". *Scientific Reports* 5:17989.
- Polyakova, Maryna, Haiko Schlögl, Julia Sacher, Maren Schmidt-Kassow, Jochen Kaiser, Michael Stumvoll, Jürgen Kratzsch, y Matthias Schroeter. 2017. "Stability of BDNF in Human Samples Stored Up to 6 Months and Correlations of Serum and EDTA-Plasma Concentrations". *International Journal of Molecular Sciences* 18(6):1189.
- Poulter, Michael O., Lisheng Du, Ian C. G. Weaver, Miklós Palkovits, Gábor Faludi, Zul Merali, Moshe Szyf, y Hymie Anisman. 2008. "GABAA Receptor Promoter Hypermethylation in Suicide Brain: Implications for the Involvement of Epigenetic Processes". *Biological Psychiatry* 64(8):645–52.
- Prairie, Yves T. 1996. "Evaluating the Predictive Power of Regression Models". *Can. J. Fish. Aquat. Sci.* 53:490–492.
- Putwain, David. 2007. "Researching academic stress and anxiety in students: some methodological considerations". *British Educational Research Journal* 33(2):207–19.
- Qin, X. Y., C. Cao, N. X. Cawley, T. T. Liu, J. Yuan, Y. P. Loh, y Y. Cheng. 2017. "Decreased Peripheral Brain-Derived Neurotrophic Factor Levels in Alzheimer's Disease: A Meta-Analysis Study (N=7277)". *Molecular Psychiatry* 22(2):312–20.
- Rahmani, Farzaneh, Amene Saghadzadeh, Maryam Rahmani, Antonio L. Teixeira, Nima Rezaei, Vajihah Aghamollaii, y Hassan Eftekhari Ardebili. 2019. "Plasma Levels of Brain-Derived Neurotrophic Factor in Patients with Parkinson Disease: A

- Systematic Review and Meta-Analysis". *Brain Research* 1704:127–36.
- Reducindo, Mireya Maruris, Pedro Cortés Genchi, Miguel Ángel Cabañas Guerrero, Flaviano Godínez Jaimes, Mónica González Ramírez, y René Landero Hernández. 2012. "Factores estresantes asociados al hiperestrés en estudiantes universitarios de la ciudad de Chilpancingo, Guerrero, México". *Summa psicológica UST (En línea)* 9(1):15–21.
- Reilly, Brendan M., y Arthur T. Evans. 2006. "Translating Clinical Research into Clinical Practice: Impact of Using Prediction Rules to Make Decisions". *Annals of Internal Medicine* 144(3):201–9.
- Rodríguez-Rojo, Inmaculada C., Pablo Cuesta, María Eugenia López, Jaisalmer de Frutos-Lucas, Ricardo Bruña, Ernesto Pereda, Ana Barabash, Pedro Montejo, Mercedes Montenegro-Peña, Alberto Marcos, Ramón López-Higes, Alberto Fernández, y Fernando Maestú. 2018. "BDNF Val66Met Polymorphism and Gamma Band Disruption in Resting State Brain Functional Connectivity: A Magnetoencephalography Study in Cognitively Intact Older Females". *Frontiers in Neuroscience* 12:684.
- Ropret, Sandra, Tomaž Zupanc, Radovan Komel, y Alja Videtič Paska. 2015. "Single Nucleotide Polymorphisms in the BDNF Gene and Suicide in the Slovenian Sample". *Neuroscience Letters* 602:12–16.
- Roth, Tania L., Farah D. Lubin, Adam J. Funk, y J. David Sweatt. 2009. "Lasting Epigenetic Influence of Early-Life Adversity on the BDNF Gene". *Biological Psychiatry* 65(9):760–69.
- Roth, Tania L., Phillip R. Zoladz, J. David Sweatt, y David M. Diamond. 2011. "Epigenetic Modification of Hippocampal Bdnf DNA in Adult Rats in an Animal Model of Post-Traumatic Stress Disorder". *Journal of Psychiatric Research* 45(7):919–26.
- Roy, Bhaskar, Richard C. Shelton, y Yogesh Dwivedi. 2017. "DNA Methylation and Expression of Stress Related Genes in PBMC of MDD Patients with and without Serious Suicidal Ideation". *Journal of Psychiatric Research* 89:115–24.
- Ryan, Karen M., Ross Dunne, y Declan M. McLoughlin. 2018. "BDNF Plasma Levels and

- Genotype in Depression and the Response to Electroconvulsive Therapy". *Brain Stimulation* 11(5):1123–31.
- Sabunciyan, Sarven, Martin J. Aryee, Rafael A. Irizarry, Michael Rongione, Maree J. Webster, Walter E. Kaufman, Peter Murakami, Andree Lessard, Robert H. Yolken, Andrew P. Feinberg, James B. Potash, y GenRED Consortium. 2012. "Genome-Wide DNA Methylation Scan in Major Depressive Disorder" editado por T. Kato. *PLoS ONE* 7(4):e34451.
- Samadi, P., A. Boutet, V. V. Rymar, K. Rawal, J. Maheux, J. C. Kvann, M. Tomaszewski, F. Beaubien, J. F. Cloutier, D. Levesque, y A. F. Sadikot. 2013. "Relationship between BDNF Expression in Major Striatal Afferents, Striatum Morphology and Motor Behavior in the R6/2 Mouse Model of Huntington's Disease". *Genes, Brain, and Behavior* 12(1):108–24.
- Sant, Karilyn E., y Jaclyn M. Goodrich. 2019. "Methods for Analysis of DNA Methylation". Pp. 347–77 en *Toxicoeugenetics*. Elsevier.
- Sanz, Jesús. 2013. "50 años de los Inventarios de Depresión de Beck: consejos para la utilización de la adaptación española del BDI-II en la práctica clínica". *Papeles del Psicólogo* 34(3):161–68.
- Schmitt, Karen, Edith Holsboer-Trachsler, y Anne Eckert. 2016. "BDNF in Sleep, Insomnia, and Sleep Deprivation". *Annals of Medicine* 48(1–2):42–51.
- Schulte-Herbrüggen, Olaf, Sabine Chourbaji, Stephanie Ridder, Christiane Brandwein, Peter Gass, Heide Hörtnagl, y Rainer Hellweg. 2006. "Stress-Resistant Mice Overexpressing Glucocorticoid Receptors Display Enhanced BDNF in the Amygdala and Hippocampus with Unchanged NGF and Serotonergic Function". *Psychoneuroendocrinology* 31(10):1266–77.
- Schuster, Rilana, Alexandra Kleimann, Marie-Kathrin Rehme, Leonie Taschner, Alexander Glahn, Adrian Groh, Helge Frieling, Ralf Lichtinghagen, Thomas Hillemacher, Stefan Bleich, y Annemarie Heberlein. 2017. "Elevated Methylation and Decreased Serum Concentrations of BDNF in Patients in Levomethadone Compared to Diamorphine Maintenance Treatment". *European Archives of Psychiatry and Clinical*

Neuroscience 267(1):33–40.

Selye, H. 1956. *The stress of life*. New York, NY, US: McGraw-Hill.

Selye, H. 1973. “The Evolution of the Stress Concept: The originator of the concept traces its development from the discovery in 1936 of the alarm reaction to modern therapeutic applications of syntoxic and catatoxic hormones.” *American Scientist* 61(6):692–99.

Sen, Srijan, Ronald Duman, y Gerard Sanacora. 2008. “Serum Brain-Derived Neurotrophic Factor, Depression, and Antidepressant Medications: Meta-Analyses and Implications”. *Biological Psychiatry* 64(6):527–32.

Serra-Millàs, Montserrat, Irene López-Vílchez, Víctor Navarro, Ana-María Galán, Ginés Escolar, Rafael Penadés, Rosa Catalán, Lourdes Fañanás, Bárbara Arias, y Cristóbal Gastó. 2011. “Changes in Plasma and Platelet BDNF Levels Induced by S-Citalopram in Major Depression”. *Psychopharmacology* 216(1):1–8.

Shi, Yanyan, Jiayong You, Yonggui Yuan, Xiangrong Zhang, Hailin Li, y Gang Hou. 2010. “Plasma BDNF and TPA Are Associated with Late-Onset Geriatric Depression: Plasma BDNF and TPA with LGD”. *Psychiatry and Clinical Neurosciences* 64(3):249–54.

Simmons, Danielle A., Frank M. Longo, y Stephen M. Massa. 2017. “Neurotrophin Receptor Signaling as a Therapeutic Target for Huntington’s Disease”. *CNS & Neurological Disorders Drug Targets* 16(3):291–302.

Skibinska, Maria, Pawel Kapelski, Aleksandra Rajewska-Rager, Aleksandra Szczepankiewicz, Beata Narozna, Joanna Duda, Bartłomiej Budzinski, Joanna Twarowska-Hauser, Monika Dmitrzak-Weglarz, y Joanna Pawlak. 2019. “Elevated Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) Serum Levels in an Acute Episode of Schizophrenia in Polish Women: Correlation with Clinical and Metabolic Parameters.” *Psychiatry Research* 271:89–95.

Smith, Alicia K., Karen N. Conneely, Varun Kilaru, Kristina B. Mercer, Tamara E. Weiss, Bekh Bradley, Yilang Tang, Charles F. Gillespie, Joseph F. Cubells, y Kerry J. Ressler. 2011a. “Differential immune system DNA methylation and cytokine regulation in

- post-traumatic stress disorder". *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics* 156(6):700–708.
- Smith, Alicia K., Karen N. Conneely, Varun Kilaru, Kristina B. Mercer, Tamara E. Weiss, Bekh Bradley, Yilang Tang, Charles F. Gillespie, Joseph F. Cubells, y Kerry J. Ressler. 2011b. "Differential Immune System DNA Methylation and Cytokine Regulation in Post-Traumatic Stress Disorder". *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics* 156(6):700–708.
- Smith, Alicia K., Varun Kilaru, Torsten Klengel, Kristina B. Mercer, Bekh Bradley, Karen N. Conneely, Kerry J. Ressler, y Elisabeth B. Binder. 2015. "DNA Extracted from Saliva for Methylation Studies of Psychiatric Traits: Evidence Tissue Specificity and Relatedness to Brain". *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics* 168(1):36–44.
- Södersten, Kristoffer, Erik Pålsson, Tamaki Ishima, Keiko Funa, Mikael Landén, Kenji Hashimoto, y Hans Ågren. 2014. "Abnormality in Serum Levels of Mature Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) and Its Precursor ProBDNF in Mood-Stabilized Patients with Bipolar Disorder: A Study of Two Independent Cohorts". *Journal of Affective Disorders* 160:1–9.
- Sorri, Annamari, Kaija Järventausta, Olli Kampman, Kai Lehtimäki, Minna Björkqvist, Kati Tuohimaa, Mari Hämäläinen, Eeva Moilanen, y Esa Leinonen. 2018. "Effect of Electroconvulsive Therapy on Brain-Derived Neurotrophic Factor Levels in Patients with Major Depressive Disorder". *Brain and Behavior* 8(11):e01101.
- Sribanditmongkol, Vorachai, Jeremy L. Neal, Thelma E. Patrick, Laura A. Szalacha, y Donna O. McCarthy. 2014. "Effect of perceived stress on cytokine production in healthy college students". *Western journal of nursing research* 37(4):481–93.
- Stenz, Ludwig, Seblewongel Zewdie, Térése Laforge-Escarra, Julien Prados, Romano La Harpe, Alexandre Dayer, Ariane Paoloni-Giacobino, Nader Perroud, y Jean-Michel Aubry. 2015. "BDNF Promoter I Methylation Correlates between Post-Mortem Human Peripheral and Brain Tissues". *Neuroscience Research* 91:1–7.
- Steptoe, Andrew, y Mika Kivimäki. 2012. "Stress and cardiovascular disease". *Nature*

Reviews Cardiology 9(6):360–70.

- Suliman, Sharain, Sian M. J. Hemmings, y Soraya Seedat. 2013. “Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) protein levels in anxiety disorders: systematic review and meta-regression analysis”. *Frontiers in Integrative Neuroscience* 7(00055).
- Suwa, Masataka, Hiroyo Kishimoto, Yu Nofuji, Hiroshi Nakano, Haruka Sasaki, Zsolt Radak, y Shuzo Kumagai. 2006. “Serum Brain-Derived Neurotrophic Factor Level Is Increased and Associated with Obesity in Newly Diagnosed Female Patients with Type 2 Diabetes Mellitus”. *Metabolism* 55(7):852–57.
- Tafet, G. 2008. “Psiconeurobiología de la resiliencia”. *Acta Psiauiat Psicol Am Lat* 54(2):000–000.
- Tafet, Gustavo E., y Charles B. Nemeroff. 2016. “The Links Between Stress and Depression: Psychoneuroendocrinological, Genetic, and Environmental Interactions”. *The Journal of neuropsychiatry and clinical neurosciences* 28(2):77–88.
- Tavakoli, Ramin, Hamid Yaghooti, Robab Daghagheleh, Rohollah Yousofi, y Parisa Rahimifar. 2018. “Serum Lipids and Brain-Derived Neurotrophic Factor in a Cross-Section of Male Students with Symptoms of Depression at a University in Iran: An Observational Study”. *Asian Biomedicine* 11(5):413–17.
- Teche, Stefania Pigatto, Gabriela Lotin Nuernberg, Anne Orgler Sordi, Livia Hartmann de Souza, Lysa Remy, Keila Maria Mendes Ceresér, y Neusa Sica Rocha. 2013. “Measurement Methods of BDNF Levels in Major Depression: A Qualitative Systematic Review of Clinical Trials”. *Psychiatric Quarterly* 84(4):485–97.
- Teixeira, Antonio Lucio, Izabela Guimarães Barbosa, Breno Satler Diniz, y Arthur Kummer. 2010. “Circulating Levels of Brain-Derived Neurotrophic Factor: Correlation with Mood, Cognition and Motor Function”. *Biomarkers in Medicine* 4(6):871–87.
- Testa, A., R. Giannuzzi, F. Sollazzo, L. Petrongolo, L. Bernardini, y S. Daini. 2013. “Psychiatric emergencies (part 1): psychiatric disorders causing organic symptoms”. *European review for medical and pharmacological sciences* 17:55–64.
- Tian, Feng, Ann M. Marini, y Robert H. Lipsky. 2010. “NMDA Receptor Activation Induces Differential Epigenetic Modification of Bdnf Promoters in Hippocampal Neurons”.

- Amino Acids* 38(4):1067–74.
- Tian, Feng, Ann M Marini, y Robert H. Lipsky. 2010. “NMDA Receptor Activation Induces Differential Epigenetic Modification of Bdnf Promoters in Hippocampal Neurons”. *Amino Acids* 38(4):1067–74.
- Tian, Rui, Gonglin Hou, Dan Li, y Ti-Fei Yuan. 2014. “A Possible Change Process of Inflammatory Cytokines in the Prolonged Chronic Stress and Its Ultimate Implications for Health”. *The Scientific World Journal* 2014:1–8.
- Tome, Diogo, Carla Pais Fonseca, Filipa Lopes Campos, y Graca Baltazar. 2017. “Role of Neurotrophic Factors in Parkinson’s Disease”. *Current Pharmaceutical Design* 23(5):809–38.
- Trajkovska, Viktorija, Anders B. Marcussen, Maj Vinberg, Per Hartvig, Susana Aznar, y Gitte M. Knudsen. 2007. “Measurements of Brain-Derived Neurotrophic Factor: Methodological Aspects and Demographical Data”. *Brain Research Bulletin* 73(1–3):143–49.
- Trizano-Hermosilla, Italo, y Jesús M. Alvarado. 2016. “Best Alternatives to Cronbach’s Alpha Reliability in Realistic Conditions: Congeneric and Asymmetrical Measurements”. *Frontiers in Psychology* 7.
- Tsuchimine, Shoko, Norio Sugawara, Masamichi Ishioka, y Norio Yasui-Furukori. 2014. “Preanalysis Storage Conditions Influence the Measurement of Brain-Derived Neurotrophic Factor Levels in Peripheral Blood”. *Neuropsychobiology* 69(2):83–88.
- Twyman, R. M. 2009. “Clathrin and Clathrin-Adaptors”. Pp. 1013–17 en *Encyclopedia of Neuroscience*, editado por L. R. Squire. Oxford: Academic Press.
- Uddin, Monica, Sandro Galea, Shun-Chiao Chang, Allison E. Aiello, Derek E. Wildman, Regina De Los Santos, y Karestan C. Koenen. 2011. “Gene expression and methylation signatures of MAN2C1 are associated with PTSD”. *Disease markers* 30(2, 3):111–121.
- Uint, Luciana, Gisele Medeiros Bastos, Helena Strelow Thurow, Jessica Bassani Borges, Thiago Dominguez Crespo Hirata, João Italo Dias França, Mario Hiroyuki Hirata, y Amanda Guerra de Moraes Rego Sousa. 2019. “Increased Levels of Plasma IL-1b

- and BDNF Can Predict Resistant Depression Patients”. *Revista Da Associação Médica Brasileira* 65(3):361–69.
- Umene-Nakano, Wakako, Reiji Yoshimura, Atsuko Ikenouchi-Sugita, Hikaru Hori, Kenji Hayashi, Nobuhisa Ueda, y Jun Nakamura. 2009. “Serum Levels of Brain-Derived Neurotrophic Factor in Comorbidity of Depression and Alcohol Dependence”. *Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental* 24(5):409–13.
- Unternaehrer, Eva, y Gunther Meinschmidt. 2016. “Psychosocial Stress and DNA Methylation”. Pp. 227–61 en *Epigenetics and Neuroendocrinology, Epigenetics and Human Health*, editado por D. Spengler y E. Binder. Cham: Springer International Publishing.
- Vanicek, Thomas, Georg S. Kranz, Benjamin Vyssoki, Gernot Fugger, Arkadiusz Komorowski, Anna Höflich, Gertraud Saumer, Sergej Milovic, Rupert Lanzenberger, Anne Eckert, Siegfried Kasper, y Richard Frey. 2019. “Acute and Subsequent Continuation Electroconvulsive Therapy Elevates Serum BDNF Levels in Patients with Major Depression”. *Brain Stimulation* 12(4):1041–50.
- Vicente, B. 2006. “Inventario multifactorial de riesgo: un instrumento para una mejor predicción de futuros episodios de depresión en el nivel primario de atención”.
- Vicente, B., Vielma, M., Rioseco, P., y Medina, E. 1994. “Autorreportaje de Síntomas (SRQ) como instrumento de screening en estudios comunitarios”. *Revista de Psiquiatría* 4:180–85.
- Vinogradov, Sophia, Melissa Fisher, Christine Holland, Wendy Shelly, Owen Wolkowitz, y Synthia H. Mellon. 2009. “Is Serum Brain-Derived Neurotrophic Factor a Biomarker for Cognitive Enhancement in Schizophrenia?” *Biological Psychiatry* 66(6):549–53.
- Vyas, Nora, y Puri, Basant. 2012. “Evidence for an association between brain-derived neurotrophic factor Val66Met gene polymorphism and general intellectual ability in early-onset schizophrenia”. *The Israel journal of psychiatry and related sciences* 49(2):137.
- Wang, Yueling, Aijun Jia, y Wenjuan Ma. 2018. “Dexmedetomidine Attenuates the Toxicity of B-amyloid on Neurons and Astrocytes by Increasing BDNF Production under the

Regulation of HDAC2 and HDAC5". *Molecular Medicine Reports*.

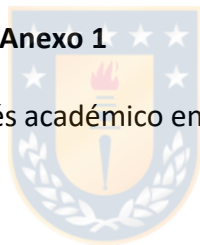
- Warner-Schmidt, Jennifer L., y Ronald S. Duman. 2006. "Hippocampal Neurogenesis: Opposing Effects of Stress and Antidepressant Treatment". *Hippocampus* 16(3):239–49.
- Wolf, Erika J., Hannah Maniates, Nicole Nugent, Adam X. Maihofer, Don Armstrong, Andrew Ratanatharathorn, Allison E. Ashley-Koch, Melanie Garrett, Nathan A. Kimbrel, Adriana Lori, VA Mid-Atlantic MIRECC Workgroup, Allison E. Aiello, Dewleen G. Baker, Jean C. Beckham, Marco P. Boks, Sandro Galea, Elbert Geuze, Michael A. Hauser, Ronald C. Kessler, Karestan C. Koenen, Mark W. Miller, Kerry J. Ressler, Victoria Risbrough, Bart P. F. Rutten, Murray B. Stein, Robert J. Ursano, Eric Vermetten, Christiaan H. Vinkers, Monica Uddin, Alicia K. Smith, Caroline M. Nievergelt, y Mark W. Logue. 2018. "Traumatic Stress and Accelerated DNA Methylation Age: A Meta-Analysis". *Psychoneuroendocrinology* 92:123–34.
- Woo, N. H., y B. Lu. 2009. "BDNF in synaptic plasticity and memory". *Intracellular Communication In The Nervous System. Bethesda, Maryland, USA: NIH* 135–143.
- Xie, Bing, Yao Xu, Zanchao Liu, Wenxuan Liu, Lei Jiang, Rui Zhang, Dongsheng Cui, Qingfu Zhang, y Shunjiang Xu. 2017. "Elevation of Peripheral BDNF Promoter Methylation Predicts Conversion from Amnestic Mild Cognitive Impairment to Alzheimer's Disease: A 5-Year Longitudinal Study" editado por L.-Q. Zhu. *Journal of Alzheimer's Disease* 56(1):391–401.
- Yamamoto, Naoki, Masahiro Uesaka, Takuya Imamura, y Kinichi Nakashima. 2014. "Roles of Epigenetics in the Neural Stem Cell and Neuron". Pp. 51–78 en *Epigenetics in Psychiatry*. Elsevier.
- Yan, Q., R. D. Rosenfeld, C. R. Matheson, N. Hawkins, O. T. Lopez, L. Bennett, y A. A. Welcher. 1997. "Expression of brain-derived neurotrophic factor protein in the adult rat central nervous system". *Neuroscience* 78(2):431–448.
- Yoshida, Taisuke, Masatomo Ishikawa, Tomihisa Niitsu, Michiko Nakazato, Hiroyuki Watanabe, Tetsuya Shiraishi, Akihiro Shiina, Tasuku Hashimoto, Nobuhisa Kanahara, Tadashi Hasegawa, Masayo Enohara, Atsushi Kimura, Masaomi Iyo, y

- Kenji Hashimoto. 2012. "Decreased Serum Levels of Mature Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF), but Not Its Precursor ProBDNF, in Patients with Major Depressive Disorder" editado por T. Yoshikawa. *PLoS ONE* 7(8):e42676.
- Yoshimura, Reiji, Masae Mitoma, Atsuko Sugita, Hikaru Hori, Tatsuya Okamoto, Wakako Umene, Nobuhisa Ueda, y Jun Nakamura. 2007. "Effects of Paroxetine or Milnacipran on Serum Brain-Derived Neurotrophic Factor in Depressed Patients". *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry* 31(5):1034–37.
- Zamani, Mozhdah, Seyed Vahid Hosseini, Hamid Behrouj, Mehran Erfani, Sanaz Dastghaib, Mojtaba Ahmadi, Seyedeh Azra Shamsdin, y Pooneh Mokarram. 2019. "BDNF Val66Met Genetic Variation and Its Plasma Level in Patients with Morbid Obesity: A Case-Control Study". *Gene* 705:51–54.
- Zhang, Xiang Yang, Yun-Long Tan, Da-Chun Chen, Shu-Ping Tan, Fu-De Yang, Giovana B. Zunta-Soares, y Jair C. Soares. 2016. "Effects of Cigarette Smoking and Alcohol Use on Neurocognition and BDNF Levels in a Chinese Population". *Psychopharmacology* 233(3):435–45.
- Zhao, Guoqing, Chen Zhang, Jun Chen, Yousong Su, Rubai Zhou, Fan Wang, Weiping Xia, Jia Huang, Zuwei Wang, Yingyan Hu, Lan Cao, Xiaoyun Guo, Chengmei Yuan, Yong Wang, Zhenghui Yi, Weihong Lu, Yan Wu, Zhiguo Wu, Wu Hong, Daihui Peng, y Yiru Fang. 2017. "Ratio of MBDNF to ProBDNF for Differential Diagnosis of Major Depressive Disorder and Bipolar Depression". *Molecular Neurobiology* 54(7):5573–82.
- Ziebell, Morten, Usman Khalid, Anders B. Klein, Susana Aznar, Gerda Thomsen, Peter Jensen, y Gitte M. Knudsen. 2012. "Striatal Dopamine Transporter Binding Correlates with Serum BDNF Levels in Patients with Striatal Dopaminergic Neurodegeneration". *Neurobiology of Aging* 33(2):428.e1-5.
- Zuccato, Chiara, Manuela Marullo, Paola Conforti, Marcy E. MacDonald, Marzia Tartari, y Elena Cattaneo. 2008. "Systematic Assessment of BDNF and Its Receptor Levels in Human Cortices Affected by Huntington's Disease". *Brain Pathology (Zurich, Switzerland)* 18(2):225–38.

XII ANEXOS

Anexo 1

Inventario SISCO del estrés académico en su forma original.





Inventario SISCO del estrés académico

El presente cuestionario tiene por objetivo central reconocer las características del estrés que suele acompañar a los estudiantes de educación media, superior y de posgrado durante sus estudios. La sinceridad con que respondas las preguntas será imprescindible para la investigación. La información que proporciones será totalmente confidencial y sólo se manejarán resultados globales. El cuestionario es voluntario por lo que estás en tu derecho de contestarlo o no.

1. Durante el transcurso de este semestre ¿has tenido momentos de preocupación o nerviosismo?

Sí

No

En caso de seleccionar la alternativa "No", el cuestionario se da por concluido, en caso de seleccionar la alternativa "Sí", debes pasar a la pregunta número dos y continuar con el resto de las preguntas.

2. Con la idea de obtener mayor precisión y utilizando una escala del 1 al 5 señala tu nivel de preocupación o nerviosismo, donde (1) es poco y (5) mucho.

1	2	3	4	5

3. En una escala del (1) al (5), donde (1) es nunca, (2) es rara vez, (3) es algunas veces, (4) es casi siempre, y (5) es siempre, señala con qué frecuencia te inquietaron las siguientes situaciones:

	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)
	Nunca	Rara vez	Algunas veces	Casi Siempre	Siempre
La competencia con los compañeros del grupo					
Sobrecarga de tareas y trabajos académicos					
La personalidad y carácter de los profesores					
Las evaluaciones de los profesores (exámenes, ensayos, trabajos de investigación, etc.)					
El tipo de trabajo que te piden los profesores (consulta de mapas, fichas de trabajo, ensayos, mapas conceptuales, etc.)					
No entender los temas que se abordan en la clase					
Participación en clase (responder a preguntas, exposiciones, etc.)					
Tiempo limitado para hacer el trabajo					
Otra (especificar) _____					



4. En una escala del (1) al (5), donde (1) es nunca, (2) es rara vez, (3) es algunas veces, (4) es casi siempre, y (5) es siempre, señala con qué frecuencia tuviste reacciones físicas, psicológicas y de comportamiento cuando estabas preocupado o nervioso.

Reacciones Físicas					
	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)
	Nunca	Rara vez	Algunas veces	Casi Siempre	Siempre
Trastornos del sueño (insomnio o pesadillas)					
Fatiga crónica (cansancio permanente)					
Dolores de cabeza o migrañas					
Problemas de digestión, dolor abdominal o diarrea					
Rascarse, morderse las uñas, frotarse, etc.					
Somnolencia o mayor necesidad de dormir.					
Reacciones Psicológicas					
Inquietud (incapacidad de relajarse y estar tranquilo)					
Sentimientos de depresión y tristeza (decaído)					
Ansiedad, angustia o desesperación					
Sentimiento de agresividad o aumento de irritabilidad					
Reacciones en el comportamiento					
Conflictos o tendencia a polemizar o discutir					
Aislamiento de los demás					
Desgano para realizar tus labores de estudiante					
Aumento o reducción del consumo de alimentos					
Otras (especificar)					

5. En una escala del (1) al (5), donde (1) es nunca, (2) es rara vez, (3) es algunas veces, (4) es casi siempre, y (5) es siempre, señala con qué frecuencia utilizaste las siguientes estrategias para enfrentar la situación que te causaba la preocupación o el nerviosismo.

	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)
	Nunca	Rara vez	Algunas veces	Casi Siempre	Siempre
Habilidad asertiva (defender nuestras preferencias o sentimiento sin dañar a otros)					
Elaboración de un plan de ejecución de sus tareas					
Elogios a sí mismo					
Práctica religiosa (oraciones o asistencia a misa)					
Búsqueda de información sobre la situación					
Ventilación y confidencias (verbalización de la situación que preocupa)					
Otra (especificar) _____					

Anexo2

Inventario SISCO del estrés académico en su forma modificada.



INVENTARIO SISCO DEL ESTRÉS ACADÉMICO

El presente cuestionario tiene por objetivo central reconocer las características del estrés que suele acompañar a los estudiantes de educación media, superior y de posgrado durante sus estudios. La sinceridad con que respondas las preguntas será imprescindible para la investigación. La información que proporciones será totalmente confidencial y sólo se manejarán resultados globales. El cuestionario es voluntario por lo que estás en tu derecho de contestarlo o no.

1. Durante el transcurso de este semestre ¿has tenido momentos de preocupación o nerviosismo?

Sí

No

2. Con la idea de obtener mayor precisión y utilizando una escala del 1 al 5 señala tu nivel de preocupación o nerviosismo, donde (1) es poco y (5) mucho.

1	2	3	4	5

3. En una escala del (1) al (5), donde (1) es nunca, (2) es rara vez, (3) es algunas veces, (4) es casi siempre, y (5) es siempre, señala con qué frecuencia te inquietaron las siguientes situaciones:

	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)
	Nunca	Rara vez	Algunas veces	Casi Siempre	Siempre
La competencia con los compañeros del grupo					
Sobrecarga de tareas y trabajos académicos					
La personalidad y carácter de los profesores					
Las evaluaciones de los profesores (exámenes, ensayos, trabajos de investigación, etc.)					
El tipo de trabajo que te piden los profesores (consulta de mapas, fichas de trabajo, ensayos, mapas conceptuales, etc.)					
No entender los temas que se abordan en la clase					
Participación en clase (responder a preguntas, exposiciones, etc.)					
Tiempo limitado para hacer el trabajo					
Los compañeros de grupo progresan más rápido en tareas y/o trabajos académicos					
Otra (especificar) _____					

Código: _____

Fecha: ___/___/___

4. En una escala del (1) al (5), donde (1) es nunca, (2) es rara vez, (3) es algunas veces, (4) es casi siempre, y (5) es siempre, señala con qué frecuencia tuviste reacciones físicas, psicológicas y de comportamiento cuando estabas preocupado o nervioso.

Reacciones Físicas					
	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)
	Nunca	Rara vez	Algunas veces	Casi Siempre	Siempre
Trastornos del sueño (insomnio o pesadillas)					
Fatiga crónica (cansancio permanente)					
Dolores de cabeza o migrañas					
Problemas de digestión, dolor abdominal o diarrea					
Rascarse, morderse las uñas, frotarse, etc.					
Somnolencia o mayor necesidad de dormir.					
Dolores musculares y/o contracturas					
Reacciones cutáneas (sarpullido, descamación, etc.)					
Otra (especificar) _____					
Reacciones Psicológicas					
Inquietud (incapacidad de relajarse y estar tranquilo)					
Sentimientos de depresión y tristeza (decaído)					
Ansiedad, angustia o desesperación					
Sentimiento de agresividad o aumento de irritabilidad					
Cambios bruscos de humor					
Otra (especificar) _____					
Reacciones en el comportamiento					
Conflictos o tendencia a polemizar o discutir					
Aislamiento de los demás					
Desgano para realizar tus labores de estudiante					
Aumento o reducción del consumo de alimentos					
Otra (especificar) _____					

5. En una escala del (1) al (5), donde (1) es nunca, (2) es rara vez, (3) es algunas veces, (4) es casi siempre, y (5) es siempre, señala con qué frecuencia utilizaste las siguientes estrategias para enfrentar la situación que te causaba la preocupación o el nerviosismo.

	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)
	Nunca	Rara vez	Algunas veces	Casi Siempre	Siempre
Habilidad para defender nuestras preferencias o sentimiento sin dañar a otros					
Elaboración de un plan de ejecución de sus tareas					
Elogios a sí mismo					
Práctica religiosa (oración o asistencia a iglesia/templo)					
Búsqueda de información sobre la situación estresante					
Ventilación y confidencias (verbalización de la situación que preocupa)					
Intenté sacar algo positivo o beneficioso de la situación estresante					
Consumo de sustancias (café, bebidas energéticas, tabaco, etc.)					
Practicar un pasatiempo (act. Física, leer, ver series, redes sociales, etc.)					
Acompañarse de un ser querido (familia, mascotas, amigos, etc.)					
Otra (especificar) _____					

Anexo 3

Inventario de Depresión de Beck-II.



Inventario de Depresión de Beck (BDI-II)

Nombre: _____ Fecha _____

Sexo: Masculino Femenino Fecha de Nacimiento _____

INSTRUCCIONES:

Este cuestionario consiste en 21 grupos de afirmaciones. Por favor, lea con atención cada una de ellas y, a continuación, señale cuál de las afirmaciones de cada ítem describe mejor el modo en el que se ha sentido **DURANTE LAS DOS ÚLTIMAS SEMANAS, INCLUYENDO EL DÍA DE HOY.**

Rodee con un círculo el número que se encuentre escrito a la izquierda de la afirmación que haya elegido. Si dentro del mismo grupo, hay más de una afirmación que considere igualmente aplicable a su caso, señálela también. **Asegúrese de leer todas las afirmaciones dentro de cada grupo antes de efectuar la elección.**

ITEM 1	TRISTEZA	ITEM 6	SENTIMIENTOS DE CASTIGO
0	Habitualmente no me siento triste.	0	No siento que este siendo castigado.
1	Gran parte del tiempo me siento triste.	1	Siento que puedo ser castigado.
2	Continuamente me siento triste.	2	Espero ser castigado.
3	Me siento tan triste o tan desgraciado que no puedo soportarlo.	3	Siento que estoy siendo castigado.
ITEM 2	PESIMISMO	ITEM 7	INSATISFACCION CON UNO MISMO
0	No estoy desanimado sobre mi futuro.	0	Sobre mí mismo, siento lo mismo que antes.
1	Me siento desanimado sobre mi futuro.	1	He perdido la confianza en mí mismo.
2	No espero que las cosas me salgan bien.	2	Estoy decepcionado conmigo mismo.
3	Siento que mi futuro no hay esperanzas y que las cosas sólo empeorarán.	3	No me gusto.
ITEM 3	SENTIMIENTOS DE FRACASO	ITEM 8	AUTO CRITICAS
0	No me siento fracasado.	0	No me critico o me culpo más que antes.
1	He fracasado más de lo que debería.	1	Soy más crítico conmigo mismo de lo que solía ser.
2	Cuando miro hacia atrás, veo fracaso tras fracaso.	2	Me critico por todos mis defectos.
3	Me siento una persona totalmente fracasada.	3	Me culpo a mí mismo por todo lo malo que sucede.
ITEM 4	PERDIDA DE PLACER	ITEM 9	PENSAMIENTOS O DESEOS DE SUICIDIO
0	Disfruto tanto como antes de las cosas que me gustan.	0	No tengo ningún pensamiento de suicidio.
1	No disfruto de las cosas como antes.	1	Tengo pensamientos de suicidio, pero no los llevaría a cabo.
2	Obtengo muy poco placer de las cosas con las que antes disfrutaba.	2	Me gustaría suicidarme.
3	No obtengo ningún placer de las cosas con las que antes disfrutaba.	3	Me suicidaría si tuviese la oportunidad.
ITEM 5	SENTIMIENTOS DE CULPA	ITEM 10	LLANTO
0	No me siento especialmente culpable.	0	No lloro más de lo que solía hacerlo.
1	Me siento culpable de muchas cosas que he hecho o debería haber hecho.	1	Lloro más de lo que solía hacerlo.
2	Me siento bastante culpable la mayor parte del tiempo.	2	Lloro por cualquier cosa.
3	Me siento culpable constantemente.	3	Tengo ganas de llorar continuamente, pero no puedo.

Código: _____

Fecha: ____/____/____

ITEM 11 AGITACION

- 0 No estoy más inquieto o tenso que de costumbre.
- 1 Me siento más inquieto o tenso que de costumbre.
- 2 Estoy tan inquieto o agitado que me cuesta estar quieto.
- 3 Estoy tan inquieto o agitado que tengo que estar continuamente moviéndome o haciendo algo.

ITEM 12 PERDIDA DE INTERES

- 0 No he perdido el interés por otras personas o actividades.
- 1 Estoy menos interesado que antes por otras personas o actividades.
- 2 He perdido la mayor parte de mi interés por los demás o por las cosas.
- 3 Me resulta difícil interesarme en algo.

ITEM 13 INDECISION

- 0 Tomo decisiones como siempre.
- 1 Tomar decisiones me resulta más difícil que de costumbre.
- 2 Tengo mucha más dificultad en tomar decisiones que de costumbre.
- 3 Tengo problemas para tomar cualquier decisión.

ITEM 14 INUTILIDAD

- 0 No me siento inútil.
- 1 No me considero tan valioso y útil como solía ser.
- 2 Me siento inútil en comparación con otras personas.
- 3 Me siento completamente inútil.

ITEM 15 PERDIDA DE ENERGIA

- 0 Tengo tanta energía como siempre.
- 1 Tengo menos energía de la que solía tener.
- 2 No tengo suficiente energía para hacer muchas cosas.
- 3 No tengo suficiente energía para hacer nada.

ITEM 16 CAMBIOS EN EL PATRON DE SUEÑO

- 0 No he experimentado ningún cambio en mi patrón de sueño.
- 1a Duermo algo más de lo habitual.
- 1b Duermo algo menos de lo habitual.
- 2a Duermo mucho más de lo habitual.
- 2b Duermo mucho menos de lo habitual.
- 3a Duermo la mayor parte del día.
- 3b Me despierto 1 o 2 horas más temprano y no puedo volver a dormirme.

ITEM 17 IRRITABILIDAD

- 0 No estoy más irritable de lo habitual.
- 1 Estoy más irritable de lo habitual.
- 2 Estoy mucho más irritable de lo habitual.
- 3 Estoy irritable continuamente.

ITEM 8 CAMBIO EN EL APETITO

- 0 No he experimentado ningún cambio en mi apetito.
- 1a Mi apetito es algo menor de lo habitual.
- 1b Mi apetito es algo mayor de lo habitual.
- 2a Mi apetito es mucho menor que antes.
- 2b Mi apetito es mucho mayor que antes.
- 3a He perdido completamente el apetito.
- 3b Tengo ganas de comer continuamente.

ITEM 19 DIFICULTAD DE CONCENTRACION

- 0 Puedo concentrarme tan bien como siempre.
- 1 No puedo concentrarme tan bien como habitualmente.
- 2 Me cuesta mantenerme concentrado en algo durante mucho tiempo.
- 3 No puedo concentrarme en nada.

ITEM 20 CANSANCIO O FATIGA

- 0 No estoy más cansado o fatigado que de costumbre.
- 1 Me canso o fatigo más fácilmente que de costumbre.
- 2 Estoy demasiado cansado o fatigado para hacer muchas cosas que antes solía hacer.
- 3 Estoy demasiado cansado o fatigado para hacer la mayoría de las cosas que antes solía hacer.

ITEM 21 PERDIDA DE INTERES POR EL SEXO

- 0 No he notado ningún cambio reciente en mi interés por el sexo.
- 1 Estoy menos interesado por el sexo de lo que solía estar.
- 2 Estoy mucho menos interesado por el sexo ahora.
- 3 He perdido completamente el interés por el sexo.

Anexo 4

Prueba de Identificación de Trastornos debido al Consumo de Alcohol (AUDIT).



DATOS GENERALES 2- PARTE A

- 1. ¿Con qué frecuencia consume alguna bebida alcohólica?:**
 - a. Nunca
 - b. 1 o menos al mes
 - c. De 2 a 4 veces al mes
 - d. De 2 a 3 veces a la semana
 - e. 4 o más veces a la semana

- 2. ¿Cuántos TRAGOS de alcohol suele tomar en un día de consumo normal?:**
 - a. 1 ó 2
 - b. 3 ó 4
 - c. 5 ó 6
 - d. 7, 8 ó 9
 - e. 10 ó más

- 3. ¿Con que frecuencia toma 5 o más TRAGOS en un solo día?:**
 - a. Nunca
 - b. Menos de una vez al mes
 - c. Mensualmente
 - d. Semanalmente
 - e. A diario o casi a diario

- 4. En el curso del último año, ¿Con qué frecuencia ha sido incapaz de parar de beber una vez que había empezado?**
 - a. Nunca
 - b. Menos de una vez al mes
 - c. Mensualmente
 - d. Semanalmente
 - e. A diario o casi a diario

- 5. En el curso del último año, ¿Con qué frecuencia no pudo hacer lo que se esperaba de usted porque había bebido?**
 - a. Nunca
 - b. Menos de una vez al mes
 - c. Mensualmente
 - d. Semanalmente
 - e. A diario o casi a diario

- 6. En el curso del último año, ¿Con qué frecuencia ha necesitado beber en ayunas para recuperarse después de haber bebido mucho el día anterior?**
 - a. Nunca
 - b. Menos de una vez al mes
 - c. Mensualmente
 - d. Semanalmente
 - e. A diario o casi a diario

- 7. En el curso del último año, ¿Con qué frecuencia ha tenido remordimientos o sentimientos de culpa después de haber bebido?**
- Nunca
 - Menos de una vez al mes
 - Mensualmente
 - Semanalmente
 - A diario o casi a diario
- 8. En el curso del último año, ¿Con qué frecuencia no ha podido recordar lo que sucedió la noche anterior porque había estado bebiendo?**
- Nunca
 - Menos de una vez al mes
 - Mensualmente
 - Semanalmente
 - A diario o casi a diario
- 9. ¿Usted o alguna otra persona ha resultado herido porque usted había bebido?**
- No
 - Sí, pero no en el curso del último año
 - Sí, el último año
- 10. ¿Algún familiar, amigo, médico o profesional de la salud ha mostrado preocupación por su consumo de bebidas alcohólicas o le han sugerido que deje de beber?**
- No
 - Sí, pero no en el curso del último año
 - Sí, el último año

Anexo 5

Preguntas sobre uso de Drogas derivadas de Inventario
Multifactorial de Riesgo.



DATOS GENERALES 2 - PARTE B

- ¿Ha consumido EN LOS ULTIMOS 12 MESES alguna de las siguientes drogas, **sin prescripción médica**, para relajarse, sentirse mejor, más activo o alerta?

1. **Marihuana** (Cannabis, pito, hierba, cogollo, cañón, cuete, yuca, etc.)

Sí No

2. **Estimulantes** (Anfetaminas, anfetás, pepas, pastillas para quitar apetito, éxtasis, droga del amor, etc.)

Sí No

3. **Sedantes** (Tranquilizantes, caminito al cielo, chicota, pastillas para dormir como diazepam, alprazolam, Lorazepam, flunitrazepam, clonazepam, ravotril, Valium, librium, tranxilium.)

Sí No

4. **Heroína** (Codeína, jarabe para la tos, morfina, tramadol.)

Sí No

5. **Cocaína** (Crack, hoja de coca, pasta base, mono, nieve, polvo, coca, niña blanca, pase, chato etc.)

Sí No

6. **PCP: Fenilciclidina** (Polvo de ángel, píldora de la paz, ozono, polvo cósmico, cohete, porros mortales, chifladura, etc.)

Sí No

7. **Alucinógenos** (LSD: ácido, papel, ajo, aceite, micropunto, gelatina, gota. Mezcalina: cactus, peyote, mesca. Psilocibin: hongos, San Isidro, derrumbe, halo azul, suspiro azul, floripondio, yahuasca, San Pedro)

Sí No

8. **Inhalantes / disolventes** (Pegamento, tolueno, neoprén, bencina, benzol, agorex, etc.)

Sí No

9. **Modafinilo / Metilfenidato** (Ritalin, Mentix, Rubifen, Concerta, Nebapul, Aradix, Ritrocel, Alertex, Zalux, Elem, Metrans, etc.)

Sí No

Anexo 6

Cuestionario de Auto-reporte de Síntomas (SRQ 20).



DATOS GENERALES 2 – PARTE C

A continuación, encontrará una lista de molestias que usted puede haber sentido o no. En caso de haber sentido la molestia descrita, marque una “X” en la casilla correspondiente a “SÍ”, de lo contrario marque una “X” en la casilla correspondiente a “NO”.

Síntomas	SI	NO
1. ¿Tiene frecuentes dolores de cabeza?		
2. ¿Tiene mal apetito?		
3. ¿Duerme mal?		
4. ¿Se asusta con facilidad?		
5. ¿Sufre de temblor de manos?		
6. ¿Se siente nervioso, tenso o aburrido?		
7. ¿Sufre de mala digestión?		
8. ¿Le cuesta pensar con claridad?		
9. ¿Se siente triste?		
10. ¿Llora con mucha frecuencia?		
11. ¿Tiene dificultad para disfrutar sus actividades diarias?		
12. ¿Tiene dificultad para tomar decisiones?		
13. ¿Tiene dificultad para hacer su trabajo diario? (¿sufre usted con su trabajo?)		
14. ¿Es incapaz de desempeñar un papel útil en su vida?		
15. ¿Ha perdido interés en las cosas?		
16. ¿Siente que usted es una persona inútil?		
17. ¿Ha tenido la idea de acabar con su vida?		
18. ¿Se siente cansado todo el tiempo?		
19. ¿Tiene sensaciones desagradables en su estómago?		
20. ¿Se cansa con facilidad?		

Anexo 7

Autorización Comité ético científico Facultad de Medicina,
Universidad de Concepción.





Concepción, 13 de septiembre de 2018

CEC 65/2018

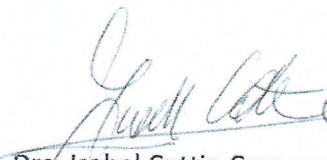
Profesor
Juan Luis Castillo Ph D (c)
Departamento de Tecnología Médica
Facultad de Medicina
Universidad de Concepción
Presente


Estimado Prof. Castillo:

Junto con saludarle, comunicamos a usted que el Comité Ético Científico (CEC) de la Facultad de Medicina ha revisado el proyecto titulado "Efecto del Estrés Académico sobre el Porcentaje de Metilación Específica del gen del factor neurotrófico derivado del cerebro y el porcentaje metilación global del ADN. Estudio Piloto", ha sido APROBADO por este Comité.

Le saluda atentamente,




Dra. Isabel Cottin Carrazana
Presidenta Comité Ético Científico
Facultad de Medicina



Anexo 8

Hoja informativa y consentimiento informado fase análisis
psicométrico.





**UNIVERSIDAD DE CONCEPCIÓN
FACULTAD DE MEDICINA
COMITÉ ÉTICO CIENTÍFICO**



FORMULARIO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPANTE

Código: _____

INFORMACIÓN:

Título: Efecto del estrés académico sobre el porcentaje de metilación específica del gen del factor neurotrófico derivado del cerebro y el porcentaje de Metilación global del ADN. Estudio piloto.

Fase: Análisis psicométrico del inventario SISCO(*) de estrés académico en estudiantes universitarios.

Investigador responsable: TM MSc Juan Luis Castillo Navarrete

Vinculación con la Universidad de Concepción de Investigador Responsable:

- Profesor Asociado, Departamento Tecnología Médica, Facultad de Medicina.
- Alumno tesista Programa de Doctorado en Salud Mental de la Facultad de Medicina de la Universidad de Concepción

Tutor académico: Dr. Benjamín Vicente Parada

Centro Patrocinante: Programa de Doctorado en Salud Mental de la Facultad de Medicina de la Universidad de Concepción.

Centro de Investigación: Programa de Doctorado en Salud Mental de la Facultad de Medicina de la Universidad de Concepción.

Estimado(a):

Mediante el presente documento se invita a participar a usted en la investigación titulada **“EFECTO DEL ESTRÉS ACADÉMICO SOBRE EL PORCENTAJE DE METILACIÓN ESPECÍFICA DEL GEN DEL FACTOR NEUROTROFICO DERIVADO DEL CEREBRO Y EL PORCENTAJE DE METILACIÓN GLOBAL DEL ADN. ESTUDIO PILOTO.”** que se realizará en el Programa de Doctorado en Salud Mental de la Facultad de Medicina de la Universidad de Concepción. Esta información le permitirá evaluar, juzgar y decidir si desea participar en este estudio. Lea esta hoja informativa con atención y puede que existan algunas palabras que no entienda. Por favor, siéntase en confianza de solicitar que le sean explicados de mejor manera los conceptos. Si tiene preguntas más tarde, puede preguntarle al Investigador Responsable cuando desee.

OBJETIVO DEL ESTUDIO

Validar mediante un análisis psicométrico, el inventario SISCO(*) del estrés académico en estudiantes universitarios.

RAZÓN POR LA QUE SE INVITA A LA PERSONA PARTICIPAR.

A usted se le invita a participar en estudio ya que es alumno regular de alguna carrera universitaria y porque manifiesta libremente su voluntad de participar, firmando este formulario de consentimiento informado.

PARTICIPACIÓN Y RETIRO VOLUNTARIO

Su participación en esta investigación es totalmente **LIBRE Y VOLUNTARIA**. Usted puede elegir participar o no hacerlo. Tanto si elige participar o no, su calidad de alumno no será afectada en ninguna forma. Puede dejar de participar en la investigación en cualquier momento que lo desee sin que esto implique sanción o reproche hacia usted por esta decisión.

DISEÑO DEL ESTUDIO

Este proyecto de investigación pretende validar mediante un análisis psicométrico, el inventario SISCO del estrés académico en estudiantes universitarios. Esta es una investigación cuantitativa, de tipo no experimental.

(*) Nombre dado a este inventario por su creador (Arturo Barraza Macías, México, 2007)



**UNIVERSIDAD DE CONCEPCIÓN
FACULTAD DE MEDICINA
COMITÉ ÉTICO CIENTÍFICO**



PROCEDIMIENTO

El estudio consiste en responder una encuesta de 39 preguntas lo cual tomará aproximadamente 10 minutos.

BENEFICIOS Y RIESGOS DERIVADOS DE SU PARTICIPACION

Los beneficios derivados de los resultados serán para futuras cohortes de estudiantes, ya que la institución al disponer de información que permita objetivar el efecto del estrés académico en estudiantes podrá aplicar las medidas correspondientes.

Además, esta investigación no implica riesgos en contra de su bienestar físico o mental.

CONFIDENCIALIDAD

La información que recojamos se mantendrá CONFIDENCIAL y no se registrará la identidad de aquellas personas que participen en la investigación, por tanto, se usará un código que identifique la información proporcionada por los sujetos de investigación, generando así una base de datos anónima.

Podrán acceder a los datos relacionados al estudio SÓLO el equipo de investigación y el Comité Ético-Científico revisor. El investigador responsable estará a cargo de la custodia de toda la información del estudio.

PUBLICACIÓN DE RESULTADOS

Al finalizar esta investigación, el conocimiento que obtengamos se difundirá hacia la comunidad científica y académica, tanto en seminarios, congresos y revistas científicas del área, para que otras personas interesadas puedan aprender de los hallazgos obtenidos.

CONTACTO

Si tiene alguna duda comuníquese con el Investigador responsable TM MSC Juan Luis Castillo Navarrete al correo electrónico jucastillo@udec.cl o con la Presidenta del Comité Ético Científico de la Facultad de la Universidad de Concepción al correo electrónico cecmedicina@udec.cl. También podrá comunicarse con el Comité de Ética, Bioética y Bioseguridad de la Vicerrectoría de Investigación y Desarrollo de la Universidad de Concepción.



UNIVERSIDAD DE CONCEPCIÓN
FACULTAD DE MEDICINA
COMITÉ ÉTICO CIENTÍFICO



Código: _____

HOJA DE FIRMAS DOCUMENTO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPAR DEL ESTUDIO TITULADO *Efecto del estrés académico sobre el porcentaje de metilación específica del gen BDNF y el porcentaje de Metilación global del ADN. Estudio piloto.*

ANTES DE FIRMAR ESTA CONSENTIMIENTO DECLARO QUE:

- Mis preguntas han sido respondidas a mi entera satisfacción y considero que entiendo toda la información proporcionada acerca del estudio.
- Acepto que la información proporcionada será recopilada, utilizada y divulgada conforme a lo descrito en este formulario de consentimiento informado.
- He decidido libre y voluntariamente participar en el estudio de investigación y entiendo que puedo retirarme en cualquier momento sin sanción alguna.
- Recibí una copia firmada y fechada de este documento.
- Sé que al firmar este documento, no renuncio a ninguno de los derechos legales.

Fecha ___/___/_____

Nombre del(la) participante

Firma

Yo, el que suscribe, investigador, confirmo que he entregado verbalmente la información necesaria acerca del estudio, que he contestado toda duda adicional y que no ejercí presión alguna para que el participante ingrese al estudio. Declaro que procedí en completo acuerdo con los principios éticos descritos en las Directrices de GCP (Buenas Prácticas Clínicas) y otras leyes nacionales e internacionales vigentes. Se le proporcionará al participante una copia de esta información.

TM MsC Juan Luis Castillo N.

Nombre de Investigador responsable

Firma

Dr. Benjamín Vicente Parada

Director Programa Doctorado Salud Mental

Facultad de Medicina

Universidad de Concepción.

Firma

Anexo 9

Hoja informativa y consentimiento informado fase toma de muestras y ensayos de laboratorio.





**UNIVERSIDAD DE CONCEPCIÓN
FACULTAD DE MEDICINA
COMITÉ ÉTICO CIENTÍFICO**



FORMULARIO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPANTE

Código: _____

INFORMACIÓN:

Título: Efecto del estrés académico sobre el porcentaje de metilación específica del gen del factor neurotrófico derivado del cerebro y el porcentaje de Metilación global del ADN. Estudio piloto.

Fase: Determinación de porcentaje de metilación específica del gen del factor neurotrófico derivado del cerebro y el porcentaje de metilación global de ADN en estudiantes universitarios.

Investigador responsable: TM MsC PhD (c) Juan Luis Castillo Navarrete

Vinculación con la Universidad de Concepción de Investigador Responsable:

- Profesor Asociado, Departamento Tecnología Médica, Facultad de Medicina.
- Alumno tesista Programa de Doctorado en Salud Mental de la Facultad de Medicina de la Universidad de Concepción

Tutor académico: Dr. Benjamín Vicente Parada

Centro Patrocinante: Programa de Doctorado en Salud Mental de la Facultad de Medicina de la Universidad de Concepción.

Centro de Investigación: Programa de Doctorado en Salud Mental de la Facultad de Medicina de la Universidad de Concepción.

Estimado(a):

Mediante el presente documento se invita a participar a usted en la investigación titulada **“EFECTO DEL ESTRÉS ACADÉMICO SOBRE EL PORCENTAJE DE METILACIÓN ESPECÍFICA DEL GEN DEL FACTOR NEUROTROFICO DERIVADO DEL CEREBRO Y EL PORCENTAJE DE METILACIÓN GLOBAL DEL ADN. ESTUDIO PILOTO.”** que se realizará en el Programa de Doctorado en Salud Mental de la Facultad de Medicina de la Universidad de Concepción. Esta información le permitirá evaluar, juzgar y decidir si desea participar en este estudio. Lea esta hoja informativa con atención y puede que existan algunas palabras que no entienda. Por favor, siéntase en confianza de solicitar que le sean explicados de mejor manera los conceptos. Si tiene preguntas más tarde, puede preguntarle al Investigador Responsable cuando desee.

OBJETIVO DEL ESTUDIO

Determinar si el estrés académico produce cambios el porcentaje de metilación específica en los exones I y IV del gen del factor neurotrófico derivado del cerebro y en el porcentaje de metilación global del ADN.

RAZÓN POR LA QUE SE INVITA A LA PERSONA PARTICIPAR.

A usted se le invita a participar en estudio ya que es alumno regular de la Carrera de Tecnología Médica de la Universidad de Concepción y porque manifiesta libremente su voluntad de participar, firmando este formulario de consentimiento informado.

PARTICIPACIÓN Y RETIRO VOLUNTARIO

Su participación en esta investigación es totalmente **LIBRE Y VOLUNTARIA**. Usted puede elegir participar o no hacerlo. Tanto si elige participar o no, su calidad de alumno no será afectada en ninguna forma. Puede dejar de participar en la investigación en cualquier momento que lo desee sin que esto implique sanción o reproche hacia usted por esta decisión.

DISEÑO DEL ESTUDIO

Este proyecto de investigación que está estudiando el efecto del estrés académico sobre el patrón de metilación global y específica de gen del factor neurotrófico derivado del cerebro en estudiantes universitarios. Esta es una investigación cuantitativa, tipo piloto, con un diseño no experimental y longitudinal en panel, con una evaluación inicial y otra final.



PROCEDIMIENTO

Al inicio y al final del II semestre académico del año 2018, tendrá que responder una encuesta aplicada por el investigador responsable (inventario SISCO(*) de estrés académico), lo cual tomará aproximadamente entre 10 minutos. Además, un profesional de la salud (investigador responsable y/o enfermera universitaria) le extraerá 12 cc de sangre venosa (cuatro tubos). Esta cantidad no le causará ninguna molestia y es la requerida para completar las determinaciones de este estudio.

BENEFICIOS Y RIESGOS DERIVADOS DE SU PARTICIPACION

Los beneficios derivados de los resultados serán para futuras cohortes de estudiantes, ya que la institución al disponer de información que permita objetivar el efecto del estrés académico en estudiantes podrá aplicar las medidas correspondientes.

Los riesgos de una extracción venosa son mínimos y sus complicaciones pueden ser un pequeño dolor y en ocasiones un pequeño hematoma (manchón negro en la piel). De existir complicaciones, éstas serán manejadas por el Profesional capacitado encargado del procedimiento (Investigador responsable y/o Enfermera Universitaria).

Además, esta investigación no implica riesgos en contra de su bienestar físico o mental.

CONFIDENCIALIDAD

La información que recojamos se mantendrá **CONFIDENCIAL** y no se registrará la identidad de aquellas personas que participen en la investigación, por tanto, se usará un código que identifique la información proporcionada por los sujetos de investigación, generando así una base de datos anónima.

Podrán acceder a los datos relacionados al estudio **SÓLO** el equipo de investigación y el Comité Ético-Científico revisor. El investigador responsable estará a cargo de la custodia de toda la información del estudio.

Cualquier excedente de material biológico no serán utilizados en estudios posteriores sin la previa autorización de cada participante.

PUBLICACIÓN DE RESULTADOS

Al finalizar esta investigación, el conocimiento que obtengamos se difundirá hacia la comunidad científica y académica, tanto en seminarios, congresos y revistas científicas del área, para que otras personas interesadas puedan aprender de los hallazgos obtenidos.

CONTACTO

Si tiene alguna duda comuníquese con el Investigador responsable TM MSC Juan Luis Castillo Navarrete al correo electrónico jucastillo@udec.cl o con la Presidenta(e) del Comité Ético Científico de la Facultad de la Universidad de Concepción al correo electrónico cecmecicina@udec.cl. También podrá comunicarse con el Comité de Ética, Bioética y Bioseguridad de la Vicerrectoría de Investigación y Desarrollo de la Universidad de Concepción.

(*) Nombre dado a este inventario por su creador (Arturo Barraza Macías, México, 2007)



**UNIVERSIDAD DE CONCEPCIÓN
FACULTAD DE MEDICINA
COMITÉ ÉTICO CIENTÍFICO**



Código: _____

HOJA DE FIRMAS DOCUMENTO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPAR DEL ESTUDIO TITULADO *Efecto del estrés académico sobre el porcentaje de metilación específica del gen del factor neurotrófico derivado del cerebro y el porcentaje de Metilación global del ADN. Estudio piloto.*

ANTES DE FIRMAR ESTE CONSENTIMIENTO DECLARO QUE:

- Mis preguntas han sido respondidas a mi entera satisfacción y considero que entiendo toda la información proporcionada acerca del estudio.
- Acepto que la información proporcionada será recopilada, utilizada y divulgada conforme a lo descrito en este formulario de consentimiento informado.
- He decidido libre y voluntariamente participar en el estudio de investigación y entiendo que puedo retirarme en cualquier momento sin sanción alguna.
- Recibí una copia firmada y fechada de este documento.
- Sé que al firmar este documento, no renuncio a ninguno de los derechos legales.

Fecha ___/___/_____

Nombre del(la) participante

Firma

Yo, el que suscribe, investigador, confirmo que he entregado verbalmente la información necesaria acerca del estudio, que he contestado toda duda adicional y que no ejercí presión alguna para que el participante ingrese al estudio. Declaro que procedí en completo acuerdo con los principios éticos descritos en las Directrices de GCP (Buenas Prácticas Clínicas) y otras leyes nacionales e internacionales vigentes. Se le proporcionará al participante una copia de esta información.

TM MsC Juan Luis Castillo N.

Nombre de Investigador responsable

Firma

Dr. Benjamín Vicente Parada

Director Programa Doctorado Salud Mental

Facultad de Medicina

Universidad de Concepción.

Firma

