



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA  
DE MÉXICO**

---

---

**FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES  
CUAUTILÁN**

**Modelo de predicción de composición corporal  
neonatal en la cohorte OBESO mediante redes  
neuronales**

**TESIS  
QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:**

**LICENCIADA EN BIOQUÍMICA  
DIAGNÓSTICA**

**PRESENTA  
VALERIA FERNANDA AVILA SOSA**

**ASESORA: Dra. Claudine Liliane Irlles Machuca  
CO-ASESOR: Dr. Salvador Fonseca Coronado**

**CUAUTILAN IZCALLI, ESTADO DE MÉXICO, 2019**



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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

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



UNIVERSIDAD NACIONAL  
AUTÓNOMA DE  
MÉXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN  
SECRETARÍA GENERAL  
DEPARTAMENTO DE EXÁMENES PROFESIONALES

U.N.A.M.  
ASUNTO: VOTO APROBATORIO  
SUPERIORES CUAUTITLÁN

M. en C. JORGE ALFREDO CUÉLLAR ORDAZ  
DIRECTOR DE LA FES CUAUTITLÁN  
PRESENTE

ATN: I.A. LAURA MARGARITA CORTAZAR FIGUEROA  
Jefa del Departamento de Exámenes Profesionales  
de la FES Cuautitlán.  
EXÁMENES PROFESIONALES

Con base en el Reglamento General de Exámenes, y la Dirección de la Facultad, nos permitimos comunicar a usted que revisamos el: **Trabajo de Tesis.**

**Modelo de predicción de composición corporal neonatal en la cohorte OBESO mediante redes neuronales.**

Que presenta la pasante: **Valeria Fernanda Avila Sosa**

Con número de cuenta: **312094289** para obtener el Título de la carrera: **Licenciatura en Bioquímica Diagnóstica**

Considerando que dicho trabajo reúne los requisitos necesarios para ser discutido en el EXAMEN PROFESIONAL correspondiente, otorgamos nuestro **VOTO APROBATORIO.**

**ATENTAMENTE**

**"POR MI RAZA HABLARÁ EL ESPÍRITU"**

Cuautitlán Izcalli, Méx. a 27 de Junio de 2019.

**PROFESORES QUE INTEGRAN EL JURADO**

|                      | NOMBRE                                | FIRMA |
|----------------------|---------------------------------------|-------|
| <b>PRESIDENTE</b>    | Dra. María Esther Revuelta Miranda    |       |
| <b>VOCAL</b>         | Q.F.B. Martha Patricia Zúñiga Cruz    |       |
| <b>SECRETARIO</b>    | Dr. Salvador Fonseca Coronado         |       |
| <b>1er. SUPLENTE</b> | Q. Lidia Elena Ballesteros Hernández  |       |
| <b>2do. SUPLENTE</b> | M. en C. María Lucero Paniagua García |       |

NOTA: los sinodales suplentes están obligados a presentarse el día y hora del Examen Profesional (art. 127).

## **Dedicatoria**

Este trabajo, es dedicado a mi mamá y mi papá, nada de esto sería posible sin ellos.

También está dedicado a mis abuelitos, mamá Clarita y papá Delfino, aunque ya no están conmigo para acompañarme, estuvieron gran parte del camino que me tomó para llegar a este momento de mi vida, porque sin ellos tampoco sería quien soy.

## Agradecimientos

Agradezco a la vida por permitirme llegar hasta este momento de mi vida, por enseñarme con cada mínima cosa a ser quien soy.

Agradezco a mis papás por aguantar mi histeria, mis locuras, mis caídas en la carrera, por su apoyo, su amor, sus regaños en los momentos justos, su confianza y todo lo que me ha dado.

Agradezco a la Dra. Claudine, por su paciencia, su apoyo, sus enseñanzas, por creer y confiar en mí, por darme la oportunidad de formar parte de sus alumnas y de su proyecto.

Agradezco a todos mis amigos, Armando, Mariana, Hiram, Luis por estar conmigo en todo momento, Carlos por ser mi amigo, colega y hacer divertida cada clase que tomamos juntos. Al equipo "Ratatouille" (Talia, Jess, etc.) por hacer divertida mi estancia en el Instituto. A Kain por apoyarme en la recta final de la carrera y por siempre creer en mí.

Agradezco al Dr. Salvador Fonseca, por su apoyo en este trabajo, a mis sinodales, María Esther, Martha Patricia, Lida y Lucero por el tiempo que se tomaron para leer el trabajo y sus aportaciones al mismo.

Agradezco a la Universidad Nacional Autónoma de México por acogerme como parte de su comunidad, por todo lo que me dio desde el bachillerato.

# ÍNDICE

|   |    |
|---|----|
| ÍNDICE DE FIGURAS   | 5  |
| ABREVIATURAS  | 6  |
| 1. RESUMEN  | 7  |
| 2. ANTECEDENTES   | 8  |
| 2.1 METABOLISMO   | 8  |
| 2.1.1 VÍAS METABÓLICAS  | 8  |
| 2.1.2 METABOLISMO DE CARBOHIDRATOS (CHOs)                     | 9  |
| 2.1.3 METABOLISMO DE LÍPIDOS                                  | 10 |
| 2.1.4 METABOLISMO DE PROTEÍNAS                                | 14 |
| 2.1.5 ALTERACIONES METABÓLICAS EN EL EMBARAZO                 | 14 |
| 2.2 OBESIDAD  | 14 |
| 2.2.1. ETIOPATOGENIA DE LA OBESIDAD                           | 15 |
| 2.2.2 ALTERACIONES METABÓLICAS EN LA OBESIDAD                 | 16 |
| 2.3 OBESIDAD MATERNA  | 16 |
| 2.3.1 DEFINICIÓN  | 16 |
| 2.3.2 INCIDENCIA  | 17 |
| 2.3.3 PATOLOGÍAS ASOCIADAS                                    | 17 |
| 2.3.4 INFLAMACIÓN   | 18 |
| 2.3.5 ESTRÉS OXIDATIVO  | 18 |
| 2.3.5.1 Capacidad Antioxidante Total                          | 19 |
| 2.3.5.2 Proteínas Carboniladas                                | 20 |
| 2.4 COMPOSICIÓN CORPORAL NEONATAL                             | 20 |
| 2.5 HIPÓTESIS DE REPROGRAMACIÓN FETAL                         | 21 |
| 2.5.1 COMPLICACIONES FETALES                                  | 21 |
| 2.6 REDES NEURONALES  | 22 |
| 3. JUSTIFICACIÓN  | 24 |
| 4. HIPÓTESIS  | 24 |
| 5. OBJETIVOS  | 24 |
| 5.1 OBJETIVO GENERAL  | 24 |
| 5.2 OBJETIVOS PARTICULARES                                    | 24 |
| 6. MATERIAL Y MÉTODOS   | 25 |
| 6.1 BASE DE DATOS   | 25 |
| 6.2 CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN DE ESTUDIO                | 25 |
| 6.3 CLASIFICACIÓN DEL PESO Y TALLA CORPORAL                   | 26 |
| 6.4 ANÁLISIS ESTADÍSTICOS                                     | 26 |
| 6.5 MODELO MATEMÁTICO DE PREDICCIÓN MEDIANTE REDES NEURONALES | 26 |
| 6.6 VALIDACIÓN ESTADÍSTICA DEL MODELO DE PREDICCIÓN           | 27 |
| 7. RESULTADOS   | 27 |
| 7.1 CLASIFICACIÓN NEONATAL                                    | 27 |
| 7.2 VARIABLES   | 28 |
| 7.2.1 VARIABLES CLÍNICAS MATERNAS                             | 28 |
| 7.2.2 COMPOSICIÓN CORPORAL MATERNA                            | 29 |
| 7.2.3 QUÍMICA SANGUÍNEA                                       | 30 |
| 7.2.4 ESTRÉS OXIDATIVO  | 31 |
| 7.3 DESARROLLO DEL MODELO DE PREDICCIÓN                       | 32 |

|   |    |
|---|----|
| 7.3.1 VALIDACIÓN DEL MODELO DE PREDICCIÓN                                     | 33 |
| 7.3.2 CLASIFICACIÓN DE LAS VARIABLES MATERNAS                                 | 33 |
| 7.3.3 SIMULADOR DE PREDICCIÓN DE PESO NEONATAL                                | 34 |
| 8. DISCUSIÓN  | 37 |
| 9. CONCLUSIONES   | 41 |
| 10. PERSPECTIVAS  | 41 |
| 11. REFERENCIAS   | 42 |
| ANEXO 1. VARIABLES CLÍNICAS PARA EL MODELO                                    | 46 |
| ANEXO 2. LISTA DE PATOLOGÍAS MATERNAS   | 47 |
| ANEXO 3. DIAGRAMA DE FLUJO  | 48 |
| ANEXO 4. VALORES DE REFERENCIA NORMALES                                       | 49 |
| ANEXO 5. VALORES DE REFERENCIA PARA MUJERES EMBARAZADAS                       | 49 |
| ANEXO 6. CLASIFICACIÓN DE EMBARAZO A TÉRMINO                                  | 50 |
| ANEXO 7. TABLA PARA PESO DEL INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL             | 50 |
| ANEXO 8. CURVAS PARA PESO Y TALLA PUBLICADAS POR INTERGROWTH 21 <sup>ST</sup> | 51 |
| ANEXO 9. CURVAS PARA PESO Y TALLA PUBLICADAS POR FENTON                       | 52 |

## ÍNDICE DE FIGURAS

|  |    |
|--|----|
| Figura 1. Esquema general de las rutas metabólicas .....   | 9  |
| Figura 2. Estructura de la glucosa .....   | 10 |
| Figura 3. Estructura general de un triacilglicérido .....  | 11 |
| Figura 4. Síntesis de colesterol a partir de escualeno.....  | 12 |
| Figura 5. Síntesis de lipoproteínas .....  | 13 |
| Figura 6. Inflamación en el embarazo.....  | 18 |
| Figura 7. Arquitectura general de una red neuronal.....  | 23 |
| Figura 8. Clasificación de peso y talla para edad gestacional de los neonatos de madres con peso normal, sobrepeso y obesidad pre-gestacional.....   | 28 |
| Figura 9. Características clínicas del binomio madre-neonato en los tres grupos de madres clasificadas por su IMC pregestacional como madres de peso normal, sobrepeso y obesidad.....           | 29 |
| Figura 10. Composición corporal materna durante el primer y tercer trimestre. ....   | 30 |
| Figura 11. Valores de química sanguínea materna. ....  | 31 |
| Figura 12. Parámetros que miden el estrés oxidativo durante el embarazo en el grupo de mujeres clasificadas por su IMC pre-gestacional.....  | 32 |
| Figura 13. Arquitectura del modelo matemático de predicción de peso neonatal a partir de datos maternos del primer trimestre en madres con IMC pre-gestacional normal, sobrepeso y obesidad..... | 32 |
| Figura 14. Regresión lineal.....   | 33 |
| Figura 15. Análisis de sensibilidad.....   | 34 |
| Figura 16. Simulador de predicción corporal neonatal para neonato normal. ....   | 35 |
| Figura 17. Simulador de predicción corporal neonatal para neonato con bajo peso. ....  | 36 |
| Figura 18. Simulador de predicción corporal neonatal para neonato macrosómico. ....  | 36 |

## ABREVIATURAS

|           |  |
|-----------|--|
| AGA       | Appropriate for gestational age                                      |
| ANN       | Artificial Neural Network  |
| CHOs      | Carbohidratos  |
| CT        | Colesterol Total   |
| DC        | Célula Dendrítica  |
| DM        | Diabetes Mellitus  |
| DMG       | Diabetes Mellitus Gestacional  |
| DOHaD     | Hipótesis de los orígenes del desarrollo de la salud y la enfermedad |
| HDL       | Lipoproteína de alta densidad  |
| IL        | Interleucina   |
| IMC       | Índice de Masa Corporal  |
| IMSS      | Instituto Mexicano del Seguro Social                                 |
| INPer-IER | Instituto Nacional de Perinatología, Isidro Espinosa de los Reyes    |
| IR        | Insulinorresistencia   |
| LDL       | Lipoproteína de baja densidad  |
| LGA       | Large for gestational age  |
| MO        | Obesidad Materna   |
| Mφ        | Macrófago  |
| NK        | Linfocitos natural Killer  |
| OBESO     | Origen Bioquímico y Epigenético del Sobrepeso y la Obesidad          |
| OMS       | Organización Mundial de la Salud                                     |
| SDG       | Semanas de Gestación   |
| SGA       | Small for gestational age  |
| TAG       | Triacilglicéridos  |
| TNF       | Factor de necrosis tumoral   |



# 1. RESUMEN

La obesidad materna (MO, *por sus siglas en inglés*) se ha convertido en un problema de salud pública de importancia por lo que la nutrición y el metabolismo juegan un papel importante tanto para la madre como para el feto, asociado a un aumento de las comorbilidades maternas y neonatales, así como con consecuencias para la salud infantil y adulta. La obesidad en el embarazo incrementa los riesgos obstétricos y neonatales ya que se ha visto asociado a diabetes gestacional, preeclampsia, enfermedades hepáticas no alcohólicas, trastornos de la coagulación (tromboembolias), oligohidramnios, polihidramnios, y en el feto los trastornos abarcan: macrosomía fetal, síndrome de distrés respiratorio, prematuridad, malformaciones congénitas y aumenta la probabilidad de muerte fetal. El peso al nacer es un indicador fundamental para evaluar la salud de los neonatos, siendo un reflejo de la nutrición materna durante el embarazo. Por lo que poder estimar el peso y talla a partir de factores maternos puede realizarse mediante herramientas estadísticas o de inteligencia artificial como lo son las redes neuronales artificiales.

En este trabajo se generó un modelo de predicción de composición corporal neonatal a partir de variables antropométricas, clínicas y bioquímicas maternas del primer trimestre de embarazo de madres con peso normal, sobrepeso y obesidad, mediante modelos matemáticos, teniendo como población de estudio mujeres gestantes y neonatos de la cohorte OBESO (Origen Bioquímico y Epigenético del Sobrepeso y Obesidad) del Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes (INPer-IER), ubicado en la Ciudad de México.

Se clasificaron tres grupos de estudio: madres con peso normal, sobrepeso y obesidad y se recolectó la información materna y neonatal de expedientes clínicos en conjunto con el Departamento de Nutrición del INPer-IER. Se obtuvo la clasificación de los neonatos de acuerdo con su peso y talla y se realizó un análisis estadístico de las variables de interés que dio lugar al desarrollo de un modelo de redes neuronales para predecir el peso neonatal a partir de datos maternos del primer trimestre (antropométricos, química sanguínea, bioquímicos y ganancia de peso), identificando las variables maternas con mayor importancia para la predicción.

De acuerdo a las gráficas de Intergrowth 21<sup>st</sup> (Villar, Giuliani, Fenton, Ohuma, Cheikh, *et al*, 2016), Fenton (Fenton, 2013) e IMSS (Flores y Martínez, 2012) se clasificaron a los neonatos por peso y talla en relación a su edad gestacional y se utilizó la clasificación de peso de Intergrowth 21<sup>st</sup> para la clasificación y análisis de las variables con un significancia estadística de  $p < 0.005$ ; para el modelo se obtuvo un error de  $10^{-12}$  entre la base de datos y la predicción, obteniendo como variables de mayor importancia las semanas de gestación y la patología materna.

Los resultados obtenidos permiten concluir que las variables antropométricas, clínicas y bioquímicas maternas del primer trimestre influyen como factores predictores para el crecimiento del neonato, lo anterior se sustenta en un modelo matemático validado con un coeficiente de correlación de  $r^2$  de 0.9989 que permitirá pronosticar el peso al nacimiento y su asociación con la salud de los neonatos.

## 2. ANTECEDENTES

Se sabe que durante la obesidad y el embarazo se sufren alteraciones metabólicas, por lo que consideramos necesario describir primero el proceso metabólico normal de los seres vivos para posteriormente entender las variaciones que ocurren en un embarazo con obesidad.

### 2.1 METABOLISMO

El metabolismo es un proceso de transformación química de los seres vivos, que tiene lugar en las células (núcleo, citoplasma, organelos) para transformar moléculas simples y complejas en energía, de forma endógena y exógena. Este proceso se realiza a través de reacciones de alta especificidad y enzimas. Para ello se acoplan las reacciones exergónicas de oxidación de los nutrientes con los procesos endergónicos requeridos para mantener el estado vivo (Voet, 2006).

Para que un ser vivo pueda mantenerse en equilibrio (homeostasis), debe ser miembro activo de los ciclos de la naturaleza en los que está integrado, como el ciclo de energía, del agua, del oxígeno, del carbono y muchos otros.

#### 2.1.1 VÍAS METABÓLICAS

Las vías metabólicas son una serie consecutiva de reacciones enzimáticas que generan productos específicos. Sus sustratos, intermediarios y productos se denominan metabolitos. Ya que un organismo requiere de una gran cantidad de metabolitos, este posee numerosas vías metabólicas (glucólisis, ciclo de Krebs, cadena respiratoria,  $\beta$ -oxidación, etc.) (Voet, 2006).

Las vías de reacción que comprenden el metabolismo se dividen en dos categorías:

- Catabolismo o degradación: nutrientes y constituyentes celulares se fragmentan de manera exergónica, para liberar sus componentes o generar energía libre.
- Anabolismo o biosíntesis: las biomoléculas se sintetizan a partir de compuestos más simples (Voet, 2006), que pueden provenir de la dieta, intermediarios o de la reserva energética.

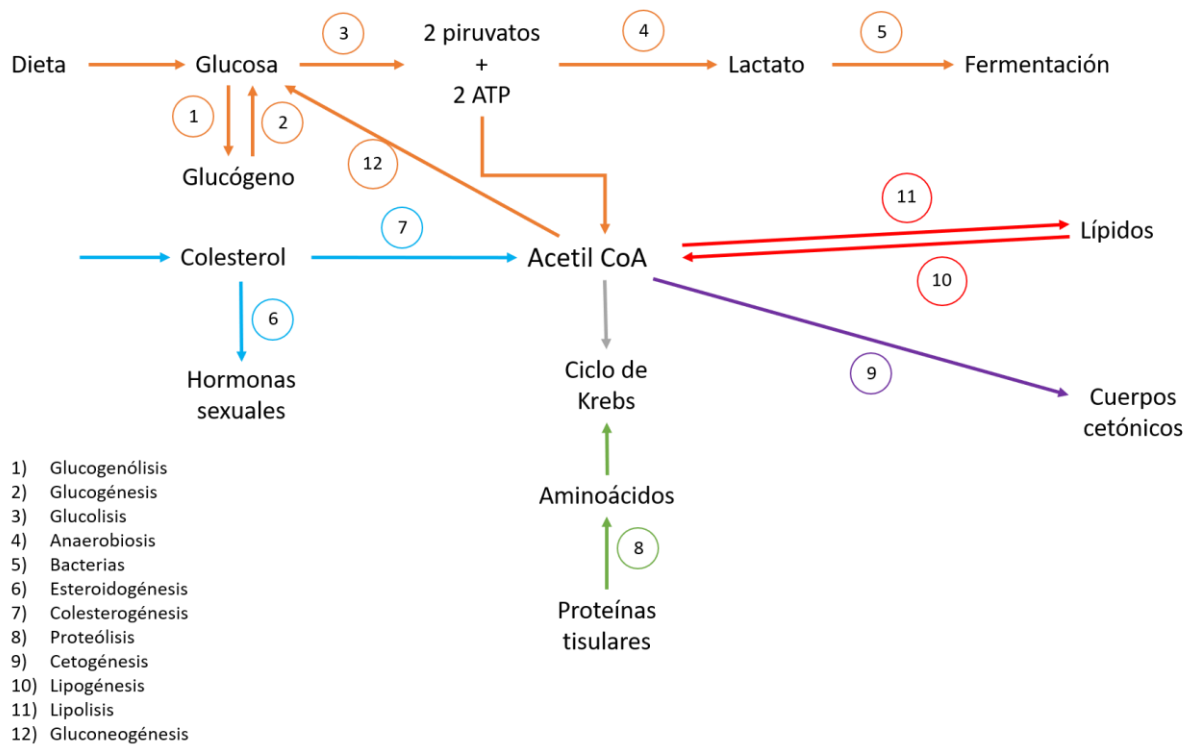


Figura 1. Esquema general de las rutas metabólicas (Figura de elaboración propia)

### 2.1.2 METABOLISMO DE CARBOHIDRATOS (CHOs)

Los carbohidratos (CHOs) son moléculas de carbono, hidrógeno y oxígeno, son aldehídos o cetonas con grupos hidroxilo en los carbonos terminales. Sirven como fuente y almacenamiento de energía para la mayoría de las células, cumple con la función de material estructural de las paredes y membranas, están presentes en los componentes celulares responsables de su función y crecimiento (Patiño, 2006).

Los CHOs constituyen el mayor aportador de energía en la dieta de la gran mayoría de las personas. Además de proporcionar energía fácilmente aprovechable para el metabolismo oxidativo, los CHOs en los alimentos son vehículo de importantes micronutrientes. Los CHOs de la alimentación son importantes para mantener la homeostasis glicémica, así como para la integridad y función gastrointestinal. Eventualmente, la capacidad corporal para almacenar CHOs está limitada, y el exceso de CHOs no se almacena eficazmente como grasa corporal. En su lugar, el exceso de CHOs tiende a oxidarse, produciendo una acumulación indirecta de grasa mediante procesos de reducción en la oxidación de la grasa (FAO/OMS, 1998).

La glucosa (Figura 2) tiene un papel central en el metabolismo, como combustible y precursor de CHOs estructurales esenciales y otras biomoléculas (Voet, 2006).

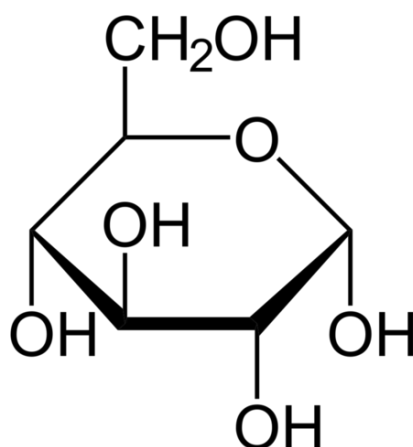


Figura 2. Estructura de la glucosa  
Tomada de: <https://bit.ly/2EPN7E3>

Una ruta para obtener la glucosa es a partir de la gluconeogénesis la cual se produce en el hígado y en menor extensión en el riñón, así como en el cerebro (el cual ocupa la glucosa como combustible primario) y en los eritrocitos (el cual utiliza la glucosa como único combustible). En esta vía el piruvato se convierte en glucosa. La mayoría de estas reacciones son de la glucólisis que proceden de reacciones reversibles (Voet, 2009).

La insulina es una hormona que ayuda al organismo a utilizar la glucosa para obtener energía, las células beta pancreáticas son las encargadas de la producción de dicha hormona. Tiene efectos anti-catabólicos sobre el hígado (inhibe la glucogenólisis, citogénesis y gluconeogénesis), sobre el músculo (inhibe la glicógeno fosforilasa) y sobre el tejido (inhibe la lipólisis). La insulina permeabiliza la membrana celular al paso de la glucosa en varios tejidos, principalmente el adipocito y el músculo estriado, a través de una hexosa transportadora (GLUT 4) (Jácome, 2005).

### 2.1.3 METABOLISMO DE LÍPIDOS

Se denomina éster la unión de un alcohol y un ácido. Los lípidos son éster de ácidos grasos y diferentes alcoholes, unidos mediante un enlace éster (Patiño, 2006).

Dentro de la clasificación de los lípidos, existen las grasas y en ellas están presentes los triacilgliceroles, los cuales son una molécula de glicerol, es decir una molécula de tres carbonos, a la cual se le unen radicales hidroxilos, es por tanto, un alcohol; la unión de tres moléculas de ácidos grasos y glicerol (Figura 3), forman un triacilglicérido (TAG) (Patiño, 2006). Los TAG funcionan como reservorios de energía en los animales principalmente en el tejido adiposo (Voet, 2006) siendo mucho más eficaces que los CHOs, estos se oxidan para generar ATP, el cual impulsa los procesos metabólicos, y en el caso de animales homeotermos se oxidan los TAG para producir calor, en lugar de utilizarlos para formar ATP (Feduchi, Blasco, Romero y Yáñez, 2010).

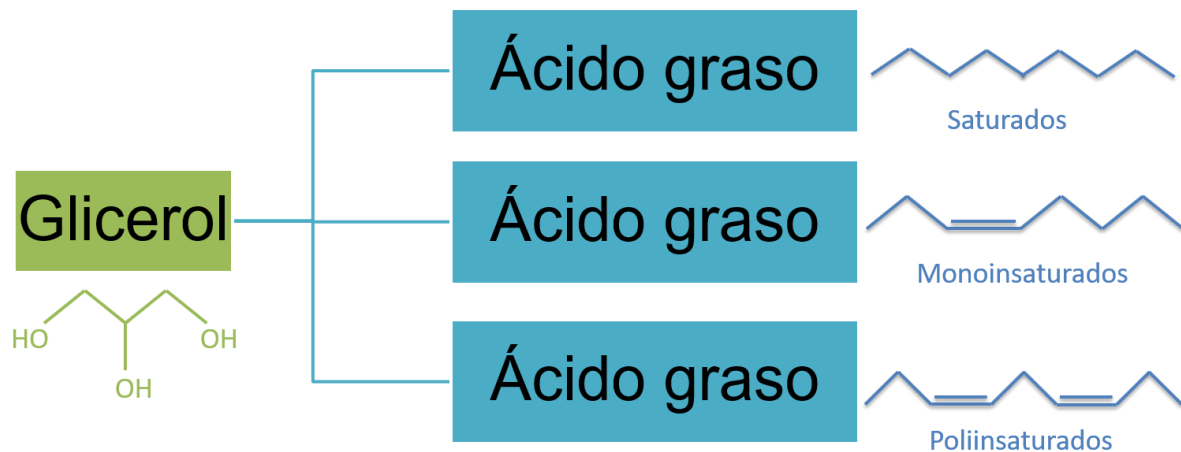


Figura 3. Estructura general de un triacilglicérido  
(Figura de elaboración propia)

Los TAG se sintetizan a partir de los ésteres del acil-CoenzimaA y el glicerol-3-fosfato o la dihidroxiacetona fosfato (Voet, 2006), este proceso es llamado lipogénesis y se lleva a cabo en el hígado. Su reacción contraria es la lipólisis, la cual, comienza en el adipocito (célula de tejido adiposo) para generar ácidos grasos libres y glicerol cuando el organismo lo necesite.

El adipocito, además de tener la función de reserva energética, tiene función endocrina, ya que secreta adipocinas (citocinas) que se ven implicadas en procesos pro-inflamatorios, anti-inflamatorios y de homeostasis metabólica (como la leptina), donde algunas de estas moléculas se ven relacionadas en la regulación de la saciedad (Arcos, 2019).

Por otra parte, el colesterol, es el esteroide más abundante en los animales, se clasifica a su vez como un esteroide por su grupo  $C_3OH$  y su cadena alifática ramificada de 8 a 10 átomos en  $C_{17}$ . Es un componente importante de las membranas plasmáticas animales y se presenta en cantidades mucho menores en las membranas de sus orgánulos subcelulares (Patiño, 2006).

El colesterol puede obtenerse de la dieta o puede sintetizarse de *novo*. El sitio principal de síntesis de colesterol es el hígado. Éste se sintetiza a partir de acetil-Coenzima A en tres etapas. La síntesis del mevalonato a partir de 3-hidroxi-3-metilglutaril-CoA (forma derivada de acetyl-CoA y de acetacetyl-CoA), que es la etapa limitante en la síntesis de colesterol. El mevalonato se convierte en isopentilpirofosfato, que condensa con su isómero, el dimetilalilpirofosfato, formando el geranylpirofosfato. Por adición de una segunda molécula de isopentilpirofosfato se genera farnesilpirofosfato, que se une con otra molécula igual para dar escualeno. Este intermediario se cicla hasta lanosterol, que se modifica para dar lugar al colesterol (Berg, 2008).

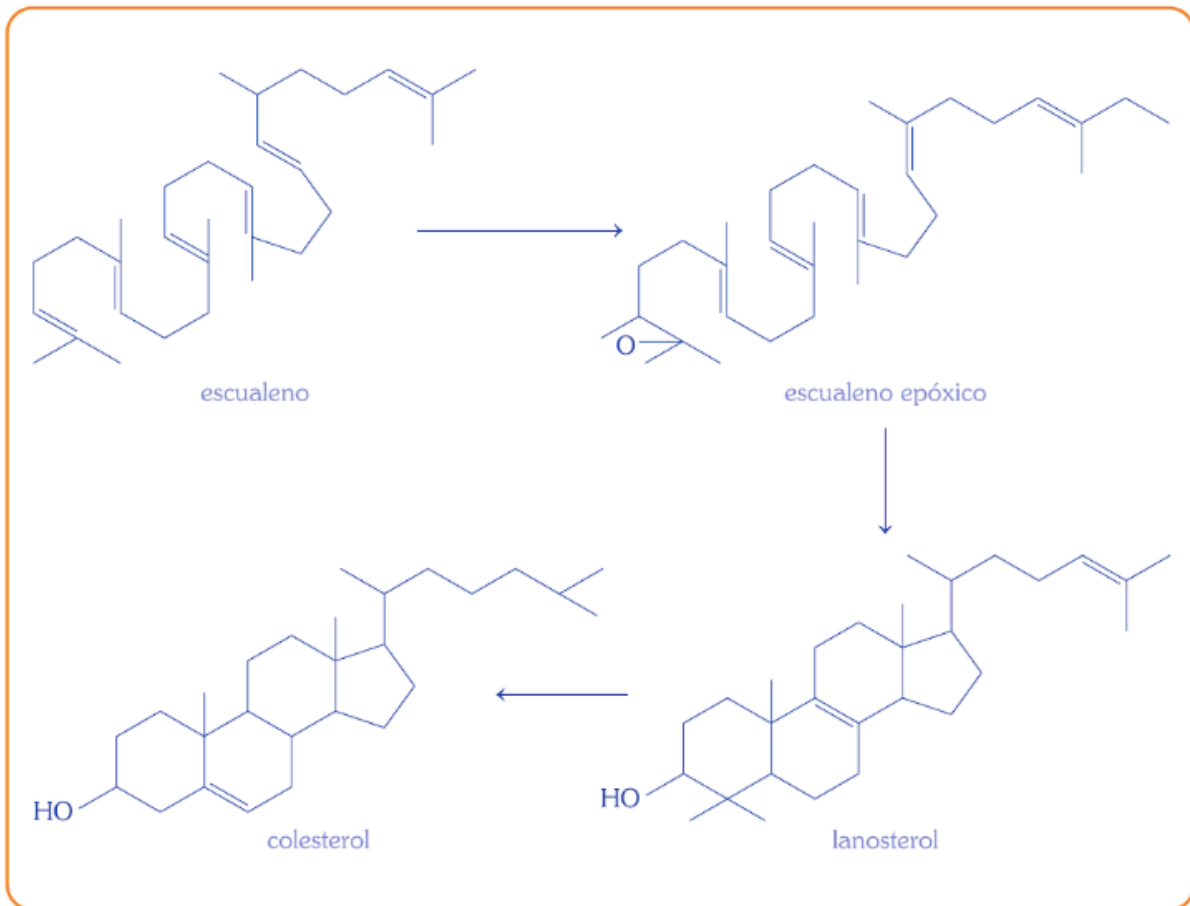


Figura 4. Síntesis de colesterol a partir de escualeno.  
Tomada de Teijón, Garrido, Blanco, Villaverde, *et al*, 2006

El colesterol hepático de origen exógeno procedente de la dieta llega hasta el hepatocito vehiculizado en los remanentes de los quilomicrones. El exceso de este colesterol actúa como mecanismo de autorregulación y es excretado en la bilis como tal o en forma de ácidos biliares (Teijón, *et al.*, 2006). Los niveles de colesterol en sangre pueden modificarse por efecto de la dieta, disminuyendo la síntesis y actividad de la 3-hidroxi-3-metilglutaril-CoA reductasa. De igual forma se puede ver modificado por exceso de las grasas en la dieta, en el caso de las grasas saturadas, elevan los niveles de colesterol en plasma debido a que elevan los niveles de acetyl-CoA en el hepatocito, mientras que las grasas polinsaturadas lo disminuyen moderadamente (Teijón, *et al.*, 2006)

Las lipoproteínas son complejos macromoleculares de naturaleza lipoproteoglucídica, heterogéneos desde el punto de vista fisicoquímico, inmunológico y metabólico, con funciones de transporte y metabolismo de los lípidos. Son las encargadas de transportar los lípidos a órganos específicos, mediar en la secreción de lípidos de las células de origen, hacer accesible los lípidos a enzimas, cambiar o transferir lípidos de una fracción lipoproteica a otra, interaccionar con los receptores celulares para el catabolismo de las lipoproteínas en las células (Portillo, Fernández y Parede, 1997). Las lipoproteínas se pueden dividir en: quilomicrones (QM), lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), lipoproteínas de densidad intermedia (IDL), lipoproteínas de baja densidad (LDL) y lipoproteínas de alta densidad (HDL) (Portillo, Fernández y Parede, 1997).

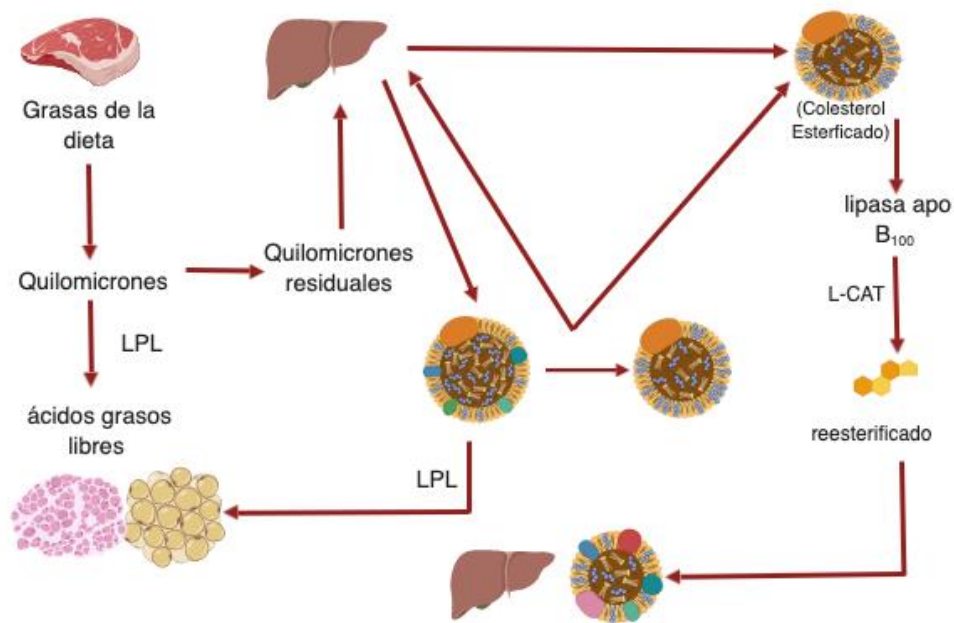


Figura 5. Síntesis de lipoproteínas

Para la síntesis de lipoproteínas los quilomicrones se obtienen a partir de la dieta, mientras que las demás lipoproteínas (LDL, HDL, VLDL, IDL) se obtienen a través de distintos procesos biológicos (lipogénesis, lipólisis, entre otras). (Figura de elaboración propia)

Los quilomicrones se sintetizan en los enterocitos a partir de lípidos procedentes de los alimentos ingeridos para incorporar estos lípidos al ser vivo y a partir de estos dar paso a la formación de las demás lipoproteínas (Fuentes, Castiñeiras y Queraltó, 1998).

Las LDL (Figura 5) son sintetizadas a nivel hepático. Solo contienen ésteres de colesterol en su núcleo y una única variedad de apoproteína, llamada apo B<sub>100</sub> en su revestimiento externo. Tres cuartas partes del colesterol que circula en sangre de una persona sana son las LDL, estas aseguran la mayor parte del transporte sanguíneo del colesterol a los tejidos periféricos (Portillo *et al* 1997).

El catabolismo de las LDL se realiza por una doble vía: mecanismo dependiente de receptores para la apo B<sub>100</sub> en el hígado y tejidos periféricos, e independientemente de los mismos, mediante macrófagos que son eliminados mediante endocitosis por las células del sistema retículo endotelial (Portillo *et al*, 1997).

La principal función de las HDL es la de transporte de colesterol al hígado para su posterior eliminación, fundamentalmente por la vía biliar. Se sintetizan en el hígado y en las células intestinales, o pueden proceder de fragmentos superficiales de los quilomicrones, la procedencia de estas lipoproteínas son agrupaciones de lípidos con apoproteínas y enzimas de diversos orígenes (Gil y Sánchez, 2010). Estas lipoproteínas contienen una alta proporción de proteínas y menor concentración de colesterol y fosfolípidos. Depuran parcialmente el colesterol de los tejidos periféricos, transportándolo al hígado para su eliminación (Teijón *et al*, 2006).

#### **2.1.4 METABOLISMO DE PROTEÍNAS**

Las proteínas son macromoléculas constituidas por aminoácidos. Están compuestas por carbono, oxígeno, hidrógeno y nitrógeno. Sus principales funciones son la formación estructural, inmunoglobulinas, coagulación, transporte de metabolitos, regulación metabólica, movimiento, etc. En condiciones de ayuno pueden donar sus aminoácidos como fuente de energía (Patiño, 2006).

Para la síntesis de proteínas en una célula viva el grupo carboxilo de un aminoácido reacciona con el grupo amino de otro y forma un enlace peptídico. El grupo carboxilo del segundo aminoácido reacciona de modo similar con el grupo amino del tercero y así sucesivamente hasta formar una larga cadena. Esta molécula en cadena, que puede contener desde cincuenta hasta varios cientos de aminoácidos, se denomina polipéptido. Una proteína puede estar formada por una o varias cadenas de polipéptidos (Patiño, 2006).

#### **2.1.5 ALTERACIONES METABÓLICAS EN EL EMBARAZO**

Los cambios en el metabolismo de los carbohidratos y los lípidos ocurren durante el embarazo para garantizar un suministro continuo de nutrientes al feto en crecimiento a pesar de la ingesta materna intermitente de alimentos. Estos cambios metabólicos son progresivos y pueden acentuarse en las mujeres que desarrollan diabetes mellitus gestacional (DMG) (Butte, 2000).

En el embarazo es normal que las mujeres gestantes experimenten una reducción en la sensibilidad a la insulina, incrementa la síntesis de proteínas y la lipogénesis (Segovia, Vickers y Reynolds, 2017).

El Colesterol-HDL aumenta a las 12 semanas de gestación en respuesta al estrógeno y permanece elevado durante todo el embarazo. Los triacilglicéridos disminuyen en las primeras 8 semanas de gestación y luego aumentan continuamente hasta el término (Butte, 2000).

## **2.2 OBESIDAD**

De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (OMS), la obesidad es una enfermedad crónica, caracterizada por el aumento de la grasa corporal, asociada a un mayor riesgo para la salud (Moreno, 2012)

La obesidad es una enfermedad de etiología multifactorial de curso crónico en la cual se involucran aspectos genéticos, ambientales y de estilo de vida que conducen a un trastorno metabólico. Se caracteriza por el exceso de tejido adiposo en el organismo, la cual se determina cuando en las personas adultas existe un índice de masa corporal (IMC) igual o mayor a 30 kg/m<sup>2</sup>, calculado con el peso y la talla (peso/talla<sup>2</sup>) (Tabla 1). El diagnóstico ideal de obesidad es la medición de la grasa corporal real, sin embargo, el IMC resulta muy ventajoso para este fin en el contexto de la salud y tiene reconocimiento internacional aún con las limitaciones que este tiene (González, Juárez y Rodríguez, 2013).

Un ejemplo para comprender mejor la clasificación de la obesidad mediante el IMC es el cálculo de este parámetro para una persona con un peso de 87.5 kg y una altura



de 1.58 m ( $\frac{87.5 \text{ kg}}{(1.58 \text{ m})(1.58 \text{ m})}$ ) va a presentar un IMC de 35 (kg/m<sup>2</sup>) entrando en la clasificación de obesidad grado II o severa de acuerdo a la Tabla 1.

**Tabla 1. Clasificación de la obesidad según la OMS y la NOM-043-SSA2-2012.**

| Clasificación                | IMC (kg/m <sup>2</sup> ) | Riesgo Asociado a la salud |
|------------------------------|--------------------------|----------------------------|
| Normo Peso                   | 18.5 – 24.9              | Promedio                   |
| Exceso de Peso               | ≥ 25                     |                            |
| Sobrepeso o Pre Obeso        | 25 - 29.9                | AUMENTADO                  |
| Obesidad Grado I o moderada  | 30 – 34.9                | AUMENTO MODERADO           |
| Obesidad Grado II o severa   | 35 - 39.9                | AUMENTO SEVERO             |
| Obesidad Grado III o mórbida | ≥ 40                     | AUMENTO MUY SEVERO         |

*Tomada de Moreno, G. 2012*

Según estimaciones mundiales recientes, la OMS revela datos en el 2014, donde más de 1900 millones de adultos de 18 o más años tenían sobrepeso, de los cuales, más de 600 millones eran obesos donde el 40% eran mujeres con sobrepeso y 15% con obesidad (Lozano *et al*, 2016).

Al categorizar por sexo en la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición de Medio Camino de 2016 (ENSANUT MC) (Kuri, 2016) realizada en México, se observa que la prevalencia combinada de sobrepeso (IMC ≥25 kg/m<sup>2</sup>) y de obesidad (IMC ≥30 kg/m<sup>2</sup>) es mayor en las mujeres que en los hombres. Así mismo, la categoría de obesidad mórbida (IMC ≥40 kg/m<sup>2</sup>) es 2.4 veces más alta en mujeres que en hombres (Kuri, 2016).

### 2.2.1. ETIOPATOGENIA DE LA OBESIDAD

Como se ha mencionado, la obesidad se considera como una enfermedad crónica multifactorial, reconociéndose factores genéticos, ambientales, metabólicos y endocrinológicos. La causa fundamental del sobrepeso y la obesidad es un desequilibrio energético entre calorías consumidas y las calorías gastadas. Se ha visto una tendencia universal a tener una mayor ingesta de alimentos ricos en grasa, sal, proteínas y CHOs, pero pobres en vitaminas, minerales y otros micronutrientes (Moreno,2012).

Solo 2 a 3% de los obesos tendría como causa alguna patología endocrinológica, entre las que destacan el hipotiroidismo, síndrome de Cushing, hipogonadismo y lesiones hipotalámicas asociadas a hiperfagia. Sin embargo, se ha descrito que la acumulación excesiva de grasa puede producir secundariamente alteraciones de la regulación, metabolización y secreción de diferentes hormonas. Por lo tanto, podemos considerar a la obesidad una enfermedad crónica, multifactorial en su origen y que se presenta con una amplia gama de fenotipos (Moreno, 2012).

## **2.2.2 ALTERACIONES METABÓLICAS EN LA OBESIDAD**

En la obesidad, tras el exceso de tejido adiposo, aumentan los niveles de ácidos grasos de forma mantenida, llegando a ser tóxicos para las células beta pancreáticas, de ahí que se establece una relación entre la obesidad, la insulinorresistencia (IR) y la diabetes mellitus (DM). Los sujetos obesos presentan IR y una secreción de insulina aumentada, teniendo como resultado el posible desarrollo de DM. El riesgo de DM aumenta en relación con el grado y la duración de la obesidad, así como la obesidad abdominal (Sorlí, 2008).

La obesidad constituye una de las principales causas de dislipidemia secundaria y dislipidemia primaria (Moreno, Monereo y Álvarez, 2004). Las alteraciones del perfil lipídico en los pacientes con obesidad visceral se deben a las alteraciones de la homeostasis de la glucosa y la insulina, en parte debido a la sensibilidad de la lipoproteína lipasa (LPL) a los niveles de insulina. La menor actividad de la lipasa hepática produce un enriquecimiento de triacilglicéridos en las moléculas de LDL y HDL. El exceso de tejido adiposo, sobre todo el abdominal, da lugar a una mayor cantidad de ácidos grasos libres circulantes, la presencia de LDL más densas y pequeñas, un aumento de la lipemia postprandial, y un descenso de las HDL (Sorlí, 2008).

## **2.3 OBESIDAD MATERNA**

### **2.3.1 DEFINICIÓN**

La obesidad en el embarazo es un conflicto para la salud pública, pues incrementa los riesgos obstétricos y neonatales (Lozano, 2016).

Un embarazo normal dura 40 semanas, pero existe una clasificación para los diferentes términos de embarazo (Anexo 6) la cual contempla desde la semana 37 de gestación hasta la 42 en casos especiales.

En la gestación se modifica el metabolismo y la fisiopatología materna para cubrir los requerimientos materno-fetales. La mujer embarazada aumenta sus reservas de grasa para cubrir los requerimientos de la gestación tardía (en la semana 41 de gestación) y lactancia, pero la mujer que tiene peso normal antes del embarazo generalmente almacena la mayoría de la grasa en el compartimento subcutáneo de muslos, sin embargo, en el embarazo tardío con obesidad hay un depósito preferencial hacia grasa visceral (González, *et al*, 2013).

Esto es de significancia clínica ya que hay un comportamiento metabólico diferente en el adipocito de una gestante con obesidad, el cual, secreta de manera descontrolada adipocinas de homeostasis metabólica (leptina), anti-inflamatorias (adiponectina), pro-inflamatorias (interleucina 6 (IL-6)), factor de necrosis tumoral (TNF- $\alpha$ ) y resistina. El exceso de leptina conlleva a procesos de angiogénesis, aterogénesis y trombosis, que se relacionan con problemas metabólicos como diabetes gestacional, dislipidemias, hipertensión arterial sistémica y preeclampsia, entre otras. Esto es debido a que el estado inflamatorio que se da en el embarazo de una paciente obesa provoca un estrés oxidativo que también se da a nivel intrauterino afectando la unidad feto-placentaria (Segovia, Vickers, Gray y Reynolds, 2014).

La placenta juega un papel importante durante el embarazo, aportando nutrientes y oxígeno de la madre al feto. La obesidad materna (OM) está asociada a un ambiente lipotóxico en la placenta incluido un aumento en la acumulación de lípidos y un aumento en la expresión de marcadores relacionados con la inflamación y el estrés oxidativo (Segovia, Vickers y Reynolds, 2017).

### 2.3.2 INCIDENCIA

De acuerdo con la OMS, la obesidad se encuentra entre las primeras diez causas de riesgo importante para la salud y en países en vías de desarrollo la obesidad ocupa el quinto lugar por prevalencia, y entre mujeres en edad reproductiva se encuentra entre el 20 y 34% (Bautista, 2009), y en países en desarrollo o subdesarrollados hasta en 70%.

El sobrepeso en la mujer en edad fértil ha aumentado el doble en los últimos 30 años, y el número de gestantes con obesidad también se encuentran en aumento (Lozano, 2016). Durante el embarazo, en México se ha observado que más del 25 % de quienes acuden a control prenatal tienen un peso mayor a 90 kg (González *et al*, 2013). Según el Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes (INPer) de México, se observa un porcentaje mayor al 80% de gestantes con sobrepeso u obesidad (Lozano, 2016).

### 2.3.3 PATOLOGÍAS ASOCIADAS

La OM aumenta el riesgo de complicaciones maternas, incluidas preeclampsia, diabetes gestacional y parto por cesárea (Leddy, 2008).

Entre las complicaciones maternas encontramos las siguientes:

- Trastornos hipertensivos: la obesidad se asocia con mucha frecuencia a la hipertensión gestacional y se ve más elevada aun cuando se relaciona con edades avanzadas durante el embarazo y el incremento de  $IMC > 25 \text{ kg/m}^2$ . (Lozano, 2016). Las pacientes con sobrepeso u obesidad tienen un riesgo aumentado de padecer hipertensión crónica o preeclampsia que van desde 3 a 10 veces más en comparación con pacientes con IMC normal (González *et al*, 2013).
- Diabetes gestacional: Es la alteración metabólica más frecuente en las embarazadas obesas o con sobrepeso. Se define como la intolerancia a los CHO, diagnosticada durante la gestación. (Lozano, 2016). La obesidad es el factor de riesgo más común de la resistencia a la insulina, además del hecho que en el curso del embarazo la sensibilidad periférica a la insulina disminuye de un 50 a 60% con el objeto de mandar mayor cantidad de glucosa a la unidad feto-placentaria. El riesgo de desarrollar diabetes gestacional aumenta exponencialmente con el aumento del IMC (González *et al*, 2013).
- Infecciones: Son más comunes las complicaciones infecciosas en las pacientes obesas, tales como infección de herida quirúrgica, endometritis e infección de vías urinarias (González *et al*, 2013).

- Dislipidemias: Conforme el embarazo avanza hay un marcado aumento en las concentraciones de lípidos y este aumento es más evidente cuando los embarazos cursan con obesidad y diabetes gestacional (González *et al*, 2013).
- Complicaciones del trabajo de parto: se encuentran en mayor porcentaje inducciones de parto en pacientes obesas, además de altas tasas de cesárea asociadas a múltiples causas (inducciones de parto fallidas, presentaciones anómalas, anomalías de trabajo de parto y complicaciones fetales) (González *et al*, 2013).

### 2.3.4 INFLAMACIÓN

Se ha reconocido durante mucho tiempo una relación entre la inflamación y el embarazo. La gestación humana se puede dividir aproximadamente en tres fases principales: implantación, desarrollo/crecimiento, y parto. Se han encontrado signos de inflamación durante la implantación y el parto, pero normalmente están ausentes durante la fase media del embarazo (Chavan, Griffith, & Wagner, 2017).



Figura 6. Inflamación en el embarazo.

Se observa de color rojo el proceso de inflamación en las tres etapas que ocurren durante el embarazo (implantación, desarrollo o crecimiento y parto) Tomada de: Chavan, Griffith, & Wagner, 2017

En un embarazo sin obesidad es normal que las mujeres gestantes experimenten una reducción en la sensibilidad a la insulina, incrementa la síntesis de proteínas, la lipogénesis y la acumulación de grasa, mientras que las mujeres con obesidad son más sensibles a presentar IR, un aumento exagerado en las citocinas pro-inflamatorias, glucosa, lípidos y aminoácidos, por lo que el feto está expuesto a una combinación de citocinas pro-inflamatorias y exceso de nutrición en el útero presentando consecuencias a lo largo de su vida (Segovia, Vickers y Reynolds, 2017).

El aumento del factor de necrosis tumoral (TNF- $\alpha$ ), interleucina 6 (IL-6), interleucina 1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ) y los macrófagos tipo 1 (M1), así como la reducción de adiponectina y el aumento de leptina promueven la inflamación y la IR en el tejido adiposo (Segovia, Vickers y Reynolds, 2017).

### 2.3.5 ESTRÉS OXIDATIVO

En las células y en los organismos en condiciones normales se mantiene un balance entre la producción de radicales libres y especies reactivas con los sistemas antioxidantes; de manera tal que la toxicidad por oxidación es limitada, aún este

limitado daño es parcialmente responsable del envejecimiento natural de las células y los organismos (Quintanar, 2009).

Sin embargo, se considera que la agresión oxidativa o estrés oxidativo alcanza niveles patológicos cuando se rompe el balance entre ella y la eficiencia de los sistemas amortiguadores antioxidantes; lo cual se puede producir por un déficit de antioxidantes o por un incremento en la producción de las especies reactivas (Quintanar, 2009).

La OM también afecta el metabolismo placentario y el equilibrio redox fetal. El daño oxidativo presente en madres obesas / con sobrepeso puede llevar a condiciones de estrés oxidativo o inflamación como se ha observado en muestras de sangre materna y de cordón umbilical (Hernández, Montoya, Torres, Espejel, *et al.*, 2017). Algunas complicaciones del embarazo, como la preeclampsia y la diabetes gestacional, pueden estar relacionadas con el estrés oxidativo materno, similares a las complicaciones en los recién nacidos pequeños para la edad gestacional que más tarde pueden desarrollar síndrome metabólico o trastornos neurológicos (Hernández *et al.*, 2017). El estrés oxidativo puede estar presente en la interfase materno / fetal en el embarazo temprano. Aunque se ha implicado en el desarrollo normal de la placenta, también puede participar en la fisiopatología de diferentes complicaciones del embarazo ya que la presencia de biomarcadores de estrés oxidativo puede conducir a alteraciones en el suministro de sangre materna a la placenta o inflamación (Hernández *et al.*, 2017).

El estrés oxidativo también se ha visto relacionado con la presencia de diabetes mellitus, así como en la modulación de citocinas durante el embarazo (Hernández *et al.*, 2017).

El estrés oxidativo puede influir en las vías pro-inflamatorias en el recién nacido, pero existe escasa información sobre el papel de los biomarcadores del estrés oxidativo materno en la promoción de enfermedades inflamatorias en la descendencia (Hernández-Trejo *et al.*, 2017).

### **2.3.5.1 Capacidad Antioxidante Total**

El sistema amortiguador antioxidante puede ser evaluado indirectamente como una capacidad antioxidante total. Este parámetro puede ofrecer una idea de cómo se encuentra el conjunto de la respuesta antioxidante ante cada agresor oxidativo en cada sistema. La evaluación depende del fluido, tejido o célula que se pretenda estudiar, ya que cada uno de los ambientes tienen diferentes sistemas antioxidantes y una conjunción o integración diferente. Así mismo, el tipo de sistema antioxidante predominante es heterogéneo y se debe de considerar para saber efectivamente que se está evaluando (Quintanar, 2009).

Las técnicas desarrolladas para medir la capacidad antioxidante total de las muestras biológicas valoran la habilidad de los compuestos antioxidantes (donantes de un hidrógeno o un electrón) presentes en el fluido o célula, para reducir las especies oxidantes introducidas (iniciador) en el sistema de ensayo, por lo que son, en general, clasificados como métodos de inhibición directos o indirectos del poder oxidante de una molécula estándar determinada que es el iniciador (Quintanar, 2009).

En el plasma, la capacidad plasmática antioxidante total depende preferentemente de la capacidad, cantidad de albumina y de ácido úrico. Cuando se realiza en sangre total, la capacidad sanguínea antioxidante total, evalúa adicionalmente enzimas antioxidantes, glutatión y NADPH. La capacidad antioxidante total del eritrocito evalúa los sistemas eritrocitarios y no los plasmáticos (Quintanar, 2009).

En las células se evalúan predominantemente los mecanismos antioxidantes enzimáticos, glutatión, NADPH y moléculas antioxidantes endógenas y exógenas; pero dependiendo de la célula y los orgánulos predominantes se podrá tener una participación mayoritaria de cierta actividad enzimática o de antioxidantes intracelulares (Quintanar, 2009).

### **2.3.5.2 Proteínas Carboniladas**

La carbonilación de proteínas representa la modificación oxidativa más frecuente y generalmente irreversible que afecta a las proteínas. Esta modificación es químicamente estable y esta característica es particularmente importante para el almacenamiento y detección de proteínas carboniladas (Colombo, Clerici Garavaglia, Giustarini, *et al*, 2015).

La carbonilación de proteínas es causada por el ataque directo de los radicales libres, por la interacción con metales de transición, por glicación o por formación de aductos con productos finales de lipoperoxidación (Solis, Estrada, Perichart, *et al.*, 2018).

Todas estas alteraciones maternas son un ambiente adverso para el feto en desarrollo.

## **2.4 COMPOSICIÓN CORPORAL NEONATAL**

La composición corporal del feto varía enormemente durante el transcurso de la gestación, acumulándose cerca de la mitad de la cantidad total de grasa entre las semanas 33 y 40. El estudio de la composición corporal resulta de suma importancia para conocer el estado nutricional del neonato, la influencia de la grasa corporal y la masa grasa en su desarrollo, así como las implicaciones de la nutrición temprana en la vida adulta de un individuo (Masud, Herrera y Ávila, 2011).

El modelo de composición corporal más frecuentemente utilizado divide el peso corporal en dos compartimentos: masa grasa y masa libre de grasa; esta última, a su vez, en otros modelos se ha dividido en agua, proteínas y minerales (Masud, Herrera y Ávila, 2011).

Dentro de los métodos no invasivos más utilizados para la determinación de la composición corporal se encuentran:

- La antropometría clínica: Constituye uno de los métodos esenciales como indicador del estado nutricional del neonato, permite tener una estimación rápida del crecimiento de los pacientes. Estas medidas incluyen talla, peso, pliegues cutáneos, perímetro cefálico, entre otros.

- El peso corporal: Es la medida antropométrica más utilizada, la cual es un reflejo de la masa corporal total de un individuo y resulta de suma importancia para seguir el crecimiento de los niños.
- Longitud supina: Es un indicador del tamaño corporal y de la longitud de los huesos.
- Las circunferencias. Son indicadores de gran utilidad para medir ciertas dimensiones corporales. En combinación con los pliegues cutáneos indican el crecimiento de los pacientes.
- Circunferencia del brazo: Esta medición proporciona información acerca del contenido de masa muscular y masa grasa.
- Perímetro torácico: Es utilizado para vigilar la acreción de tejido adiposo en los lactantes.
- Los pliegues cutáneos: Representan un método no invasivo para evaluar el grosor de la grasa subcutánea (Masud, Herrera y Ávila, 2011).

## 2.5 HIPÓTESIS DE REPROGRAMACIÓN FETAL

De acuerdo con la Teoría de Barker, las adaptaciones fetales son la causa de cambios permanentes en la estructura y fisiología del organismo, que finalmente derivan en el desarrollo de enfermedades en la vida adulta (Reyes, Barrera, y Fernández, 2015).

La hipótesis de los orígenes del desarrollo de la salud y la enfermedad (DOHaD, por sus siglas en inglés, *Developmental Origin of Health and Disease*), antes conocida como “programación del desarrollo”, propone que la fisiología y metabolismo fetal-neonatal pueden ser alterados por cambios durante una ventana de tiempo crítica del desarrollo (Bautista, 2009). En este concepto, el feto en desarrollo, si está expuesto a un ambiente uterino hostil (causando por insultos como mala nutrición, infecciones, sustancias químicas, metabolitos, perturbaciones hormonales, estrés) responde desarrollando adaptaciones, que no solo fomenta su viabilidad inmediata, sino que también su supervivencia si se encuentra en un entorno similar más adelante en la vida (Mandy y Nyirenda, 2018).

### 2.5.1 COMPLICACIONES FETALES

Infantes nacidos de mujeres con obesidad tienen una mayor prevalencia en anomalías congénitas, un hallazgo que implica que el tejido adiposo materno puede llegar a alterar el desarrollo durante la sensibilidad del periodo embrionario (González, 2013).

Las mujeres con obesidad al momento de la concepción entran al periodo del desarrollo embrionario con desviaciones metabólicas, logrando contribuir a un incremento en la prevalencia de malformaciones congénitas (González, 2013).

Para el recién nacido, existe un mayor riesgo de nacer grande para edad gestacional, macrosomía, distocia de hombros e incluso obesidad infantil (Kim *et al.*, 2014).

En el feto es conocido que la macrosomía y las malformaciones congénitas son la principal causa de morbilidad y mortalidad, debida a la diabetes gestacional, que afecta principalmente los aparatos cardiovascular, genitourinario, esquelético y sistema nervioso central, y tienen mayor predisposición a riesgos metabólicos como la hipoglucemia, prematuridad, hiperbilirrubinemia, hipocalcemia, hipomagnesemia, síndrome de dificultad respiratoria y muerte neonatal (Lozano, 2016).

Estudios epidemiológicos recientes han relacionado el aumento en el IMC previo al embarazo como un factor importante para el aumento de enfermedades metabólicas en la descendencia, lo cual se origina por el desarrollo de OM durante el embarazo (Bautista, 2009).

Los bebés de madres con obesidad en general son más grandes, inclusive pueden ser macrosómicos, sobre todo cuando va acompañada de diabetes gestacional, y son más susceptible a la obesidad en la adolescencia y en la edad adulta (Bautista, 2009).

Hoy en día los estudios epidemiológicos muestran que la OM aumenta la incidencia tanto de obesidad (adolescente y adulto), como del síndrome metabólico en niños (Bautista, 2009).

Como se mencionó anteriormente una de las medidas de composición corporal es la antropometría. Para poder saber el peso y talla adecuados de neonatos, se utilizan las gráficas de crecimiento con respecto a la semana de gestación publicadas a nivel mundial (Fenton, 2013; Flores, 2012; Villar, 2016).

Con el interés de poder estimar el peso y talla al nacimiento a partir de factores maternos en mujeres con obesidad pre-gestacional existen distintos tipos de herramientas que pueden ser de estadística clásica y más recientemente de aprendizaje automatizado, que forma de parte de la inteligencia artificial. Hoy en día, encontramos modelos de redes neuronales artificiales, que podrían predecir estas variables con datos del embarazo.

## **2.6 REDES NEURONALES**

Las redes neuronales artificiales (ANN, de sus siglas en inglés) son un modelo de procesamiento de datos diseñado para funcionar como un cerebro humano. El cerebro humano posee cerca de 100 mil millones de neuronas, conectadas en una compleja red de sinapsis. Una neurona individual tendrá una serie de conexiones con otras neuronas y si las señales entrantes de esas neuronas se reciben de una manera y fuerza particulares, entonces la neurona se activará, enviando señales propias. Este proceso se modela dentro de una red neuronal artificial, y la unidad base del modelo se llama neurona (Taylor y Powers, 2016).

Una red neuronal está compuesta de nodos o unidades conectadas por enlaces; cada enlace tiene un peso numérico asociado a él. Los pesos son el medio principal de almacenamiento a largo plazo en redes neuronales y el aprendizaje generalmente se lleva a cabo en la actualización de estos. Algunas de las unidades están conectadas al entorno externo y pueden designarse como unidades de entrada o salida. Los pesos o coeficientes se modifican para intentar alinear el comportamiento de entrada/salida de la red con el entorno que proporcionan las entradas (Figura 7<) (Russell, 2003).



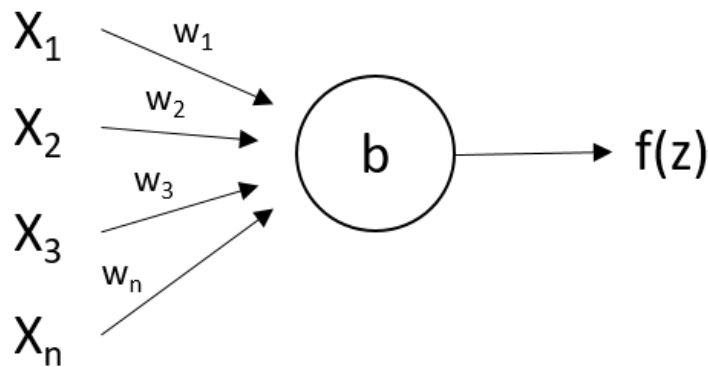


Figura 7. Arquitectura general de una red neuronal  
Entradas ( $X$ ), pesos ( $W$ ), bias ( $b$ ) y salida ( $f(z)$ ). (Russell, 1995)

Se obtienen diferentes modelos utilizando diferentes funciones matemáticas en las capas interna y de salida.

Los modelos matemáticos son reconocidos por sobreajustar el conjunto de datos de entrenamiento (Chan, Chan, Ng, Chow, *et al*, 2006). Las redes neuronales reconocen el patrón en un conjunto de datos o conjunto de entrenamiento que utiliza cierto algoritmo de aprendizaje y emergieron como parte integral del sistema de apoyo a la decisión clínica pediátrica (Chan *et al.*, 2006).

Desde un punto de vista conceptual, existen dos tipos de problemas en la investigación de resultados que se pueden abordar con ANN: los llamados problemas exógenos y los problemas endógenos.

El primer tipo de problema que puede resolver una ANN puede explicarse de la siguiente manera: dadas las  $N$  variables sobre las cuales es fácil obtener información y  $M$  otras variables, sobre las cuales es difícil y / o costoso y / o factible obtener información, queremos usar los datos de la variable  $N$  para evaluar los valores de las variables  $M$  (Grossi y Buscema, 2006); un problema de este tipo se define como exógeno. Es un problema de predicción cuando las variables  $M$  son variables que siguen cronológicamente las variables  $N$ ; o es un problema de reconocimiento y / o discriminación y / o extracción de las características fundamentales cuando las variables  $M$  dependen de alguna tipología estática y / o dinámica. En términos conceptuales, estamos tratando con el mismo tipo de fenómeno: utilizando los valores para ciertas variables conocidas, tenemos que determinar los valores de otras variables desconocidas (Grossi y Buscema, 2006).

El segundo problema que puede resolver una red neuronal puede explicarse de la siguiente manera: dadas las  $N$  variables, ¿cuál es la mejor manera de vincularlas sensiblemente (es decir, en términos técnicos, ¿cuál es su mejor matriz de conexión?) Un problema de este tipo se define como endógeno; en que las variables conocidas en sí mismas son suficientes para encontrar una solución válida (Grossi y Buscema, 2006).

Los parámetros importantes en el desarrollo de ANN incluyen: método de validación, función de activación, capas ocultas y número de nodos en cada capa de la red (Shirazian, Kuhs, Darwish, Croker, *et al*, 2017).

A pesar de su fuerte poder predictivo, las redes neuronales han sido tradicionalmente tratadas como modelos de "caja negra", lo que impide su adopción en muchos dominios de aplicaciones. Se ha observado que los modelos complejos de aprendizaje automático pueden aprender patrones no deseados a partir de los datos, lo que genera riesgos significativos para las partes interesadas.

Sin embargo, los grupos de trabajo del INPer-IER (Guzmán et al., 2016; Solis et al., 2018; Irles et al., 2018) así como otros investigadores han utilizado modelos predictivos basados en ANN en el área perinatal con resultados favorables y prometedores.

### **3. JUSTIFICACIÓN**

El tipo de nutrición y la condición corporal de la madre durante el embarazo se consideran fundamentales para la composición corporal con la que el neonato nacerá teniendo una importante implicación en su desarrollo. Se ha reportado que los bebés de madres obesas son macrosómicos. Por lo que un modelo que permita predecir desde el primer trimestre de un embarazo con peso normal, sobrepeso y obesidad cuál sería la composición corporal del recién nacido, será de gran utilidad para poder diseñar intervenciones en la clínica.

### **4. HIPÓTESIS**

Si las variables antropométricas, clínicas y bioquímicas maternas del primer trimestre son factores predictores para el crecimiento del neonato, se obtendrá un modelo matemático que permitirá pronosticar el desarrollo del neonato.

### **5. OBJETIVOS**

#### **5.1 OBJETIVO GENERAL**

Obtener un modelo matemático de predicción a partir de variables antropométricas, clínicas y bioquímicas maternas del primer trimestre de embarazo de madres con peso normal, sobrepeso y obesidad, para la predicción de composición corporal neonatal.

#### **5.2 OBJETIVOS PARTICULARES**

- Elaborar la base de datos con expedientes clínicos y datos bioquímicos maternos y neonatales, para posteriormente alimentar el modelo de redes neuronales
- Obtener una clasificación adecuada de los neonatos de acuerdo a su peso y talla con las gráficas publicadas en la literatura, para la predicción de la composición corporal por antropometría
- Realizar un análisis estadístico de las variables, con pruebas como ANOVA y chi cuadrada, para comparar las variables del modelo
- Desarrollar el modelo matemático de redes neuronales artificiales, mediante el programa MatLab para la predicción de antropometría neonatal a partir de datos maternos de primer trimestre

- Identificar las variables con mayor importancia para la predicción mediante el análisis de sensibilidad del modelo

## 6. MATERIAL Y MÉTODOS

El presente trabajo forma parte de un proyecto de investigación aprobado por los comités de Investigación y Ética en Investigación del Instituto Nacional de Perinatología “Isidro Espinosa de los Reyes”, con número de registro INPer #2017-2-65. Se realizó en conjunto con los Departamentos de Nutrición y Bioprogramación, Investigación en Intervenciones Comunitarias y la Dirección de Investigación, en colaboración con el proyecto OBESO (Origen Bioquímico y Epigenético del Sobrepeso y la Obesidad) (FOSISS-2015-3-261661, Fondo Nestlé-Funsalud e INPer 3300-11400-2-01-575-17).

### 6.1 BASE DE DATOS

A partir de los expedientes para el binomio madre-neonato en expedientes del proyecto OBESO, se definieron 15 variables clínicas, antropométricas, bioquímicas maternas y neonatales (antropométricas) de relevancia basadas en la literatura y reuniones con el área clínica. Las variables fueron parámetros maternos del primer trimestre de:

- Composición corporal: edad materna, IMC pre-gestacional, Interpretación de ganancia de peso en el primer trimestre, porcentaje de grasa corporal.
- Química sanguínea: glucosa, TAG, colesterol, HDL (lipoproteínas de alta densidad) y LDL (lipoproteínas de baja densidad)
- Marcadores de estrés oxidativo: proteínas carboniladas para proteínas oxidadas, malondialdehído y capacidad antioxidante total (Trolox).

Así como la interpretación de ganancia de peso del tercer trimestre, semanas de gestación y patología materna.

Para un total de 202 binomios recolectados del proyecto OBESO se realizó la búsqueda de las 15 variables seleccionadas. Se eliminaron 122 binomios, de los cuales 73 fueron expedientes incompletos, de 9 neonatos no hubo registro de su nacimiento en el INPer y 40 madres que aún siguen cursando su embarazo (no hay datos del neonato).

### 6.2 CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN DE ESTUDIO

Se seleccionaron binomios-neonatos de madres con peso normal (n=29), sobrepeso (n=28) y obesidad (n=22) del proyecto OBESO basados en el IMC pre-gestacional de acuerdo a los criterios de la Organización Mundial de la Salud y la NOMS-043-SSA2-2012 como normo peso (18.5 - 24.9 kg/m<sup>2</sup>), exceso de peso ( $\geq 25$  kg/m<sup>2</sup>), sobrepeso o pre obeso (25 - 29.9 kg/m<sup>2</sup>) y obesidad en tres diferentes grados (Grado I o moderado: 30 - 34.9 kg/m<sup>2</sup>; Grado II o severa: 35 - 39.9 kg/m<sup>2</sup>; Grado III o mórbida:  $\geq 40$  kg/m<sup>2</sup>). Para el modelo matemático se clasificaron a los grupos de estudio de acuerdo con su IMC pre-gestacional, se tomaron en cuenta tres clasificaciones: normal (18.5 a 24.9 kg/m<sup>2</sup>), sobrepeso (25.5 a 29.7 kg/m<sup>2</sup>) y obesidad (30.1 a 43.7 kg/m<sup>2</sup>). En el grupo de neonatos tenemos prematuros y de término.

### **6.3 CLASIFICACIÓN DEL PESO Y TALLA CORPORAL**

Para la predicción de composición corporal neonatal mediante antropometría se requiere clasificar a los neonatos por su peso como bajo peso, normal o macrosómico, o por su talla como pequeño para edad gestacional, normal o grande para edad gestacional, así como por género. Para estas existen diferentes curvas en la literatura a nivel mundial, las utilizadas para este trabajo fueron las publicadas por Fenton (Fenton, 2013), las publicadas por el IMSS (Flores, 2012) y las publicadas en Intergrowth 21<sup>st</sup> (The International Fetal and Newborn Growth Consortium for the 21st Century, o INTERGROWTH-21<sup>st</sup> que es un consorcio internacional, multidisciplinario de 27 instituciones en 18 países, Villar *et al.*, 2016). Posterior a la clasificación por las distintas tablas se hizo un análisis para escoger la más adecuada.

### **6.4 ANÁLISIS ESTADÍSTICOS**

Una vez completada la base de datos con las variables de estudio, se realizó un análisis de varianza (ANOVA) de los parámetros clínicos y así tener información de la población de estudio, por medio del programa GraphPad Prism versión 5. Se tomó en cuenta una significancia estadística con una de  $p < 0.05$ . Los resultados se reportaron como la media  $\pm$  el error estándar de la media de los grupos normal, sobrepeso y obesidad (Anexo 1). En el caso de las variables de interpretación de ganancia al primer y tercer trimestre, así como para la patología materna se realizó la prueba de chi cuadrada ( $\chi^2$ ) con el programa SPSS para analizar la tendencia en dichas variables.

### **6.5 MODELO MATEMÁTICO DE PREDICCIÓN MEDIANTE REDES NEURONALES**

Se ingresaron las 15 variables maternas como entradas del modelo, corriendo 3 modelos previos al modelo final del presente trabajo, con los cuales se fueron descartando variables maternas que tuvieron poca importancia para la predicción en los primeros 3 modelos (LDL y malondialdehído) así como mejorando el aprendizaje y validación. Se utilizaron distintas fórmulas de activación en la capa oculta y de salida del modelo como son Logarítmica sigmoideal (LOGSIG), lineal (PURELIN) o tangencial logarítmica (TANSIG), realizando ensayos con distintos coeficientes (pesos o weights, w) hasta obtener un error menor a  $10^{-12}$ , así como un coeficiente de regresión mayor a 0.9 entre los datos de la base de datos y los simulados por el modelo (ver validación del modelo).

Se seleccionaron las 13 variables maternas como las entradas del modelo, así como su salida o predicción que es el peso neonatal: bajo peso, normal o macrosómico.

La base de datos (n=79) se dividió aleatoriamente en un 80% de datos para el aprendizaje (n≈63) y un 20% de datos (n≈16) para la validación del modelo.

Para el aprendizaje del modelo se utilizó un modelo de Back-propagation con un algoritmo de aprendizaje de Levenberg-Marquardt, todo esto programado en MatLab.

Se realizó con el mismo programa un análisis de sensibilidad para identificar las variables de mayor relevancia para la predicción dentro del grupo de las 13 variables.

## **6.6 VALIDACIÓN ESTADÍSTICA DEL MODELO DE PREDICCIÓN**

Se realizó una prueba de intercepto-pendiente, la cual se encarga de comparar los datos experimentales (Target) con los simulados por el programa (Output), así como una regresión lineal de esos valores buscando obtener un coeficiente de regresión mayor a 0.9 con un 95% de confianza según la prueba t- de Student.

# **7. RESULTADOS**

## **7.1 CLASIFICACIÓN NEONATAL**

En la figura 8 se aprecian las gráficas de clasificación por peso y talla para los neonatos del estudio, en las cuales se tomaron en cuenta diferentes curvas de peso y talla, como son las publicadas por la Universidad de Oxford mediante el proyecto de Intergrowth 21<sup>st</sup>, las publicadas por el autor Fenton y las publicadas por el Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS). Se muestran las gráficas de peso neonatal para edad gestacional en cada grupo de madres con IMC pre-gestacional normal, sobrepeso u obesidad. La gráfica A es para la clasificación de peso neonatal obtenida con las curvas de WHO y Fenton, para la gráfica B se tomaron los datos de las curvas del IMSS y para la gráfica C se ocuparon las curvas del Intergrowth 21<sup>st</sup>. Podemos observar que para la clasificación obtenida con las curvas del IMSS e Intergrowth 21<sup>st</sup> hay un mayor porcentaje de neonatos con bajo peso en cada grupo de mamás clasificadas por su IMC (58.5% vs 63.5%), mientras que en la obtenida con las curvas de Fenton hay más neonatos de bajo peso para el grupo de madres con sobrepeso que con obesidad (25% vs 22.7%) y se aprecia un mayor predominio de neonatos con peso normal. La presencia de neonatos macrosómicos se observa en el grupo de madres con peso normal (3.3%), y en madres con sobrepeso (3.5%) mientras que en madres con obesidad no se aprecian.

En cuanto a las curvas de talla, en este caso únicamente se tienen dos reportadas en la bibliografía, la curva publicada por Fenton correspondiente a la gráfica D y la curva publicada por la Universidad de Oxford, Intergrowth 21<sup>st</sup>, correspondiente a la gráfica E. El IMSS carece de curvas para talla neonatal. Se observan diferencias notables debido a que para la curva de Fenton los neonatos considerados en la base de datos no entran dentro de la clasificación grande para edad gestacional o LGA (por sus siglas en inglés). En el caso de ambas gráficas, existe una mayor proporción de neonatos adecuados para edad gestacional o AGA en comparación con pequeños para edad gestacional o SGA en el grupo de madres con peso normal (140.1% vs 56.6%). En el grupo de madres con obesidad se observa el resultado opuesto con un mayor número de SGA con respecto a AGA (118.1% vs 81.9%). La diferencia por las curvas utilizadas se nota en el grupo de las madres con sobrepeso, ya que para la clasificación de Fenton existe la misma cantidad de neonatos SGA y AGA (50%), a diferencia de la clasificación obtenida por Intergrowth 21<sup>st</sup> ya que en este grupo aparecen neonatos con LGA (3.6%) haciendo que el grupo de neonatos AGA disminuya (46.4%) y el grupo SGA se mantenga igual que en Fenton (50%) siendo

ocupadas las primeras curvas de peso para la clasificación de los neonatos y la salida del modelo matemático.

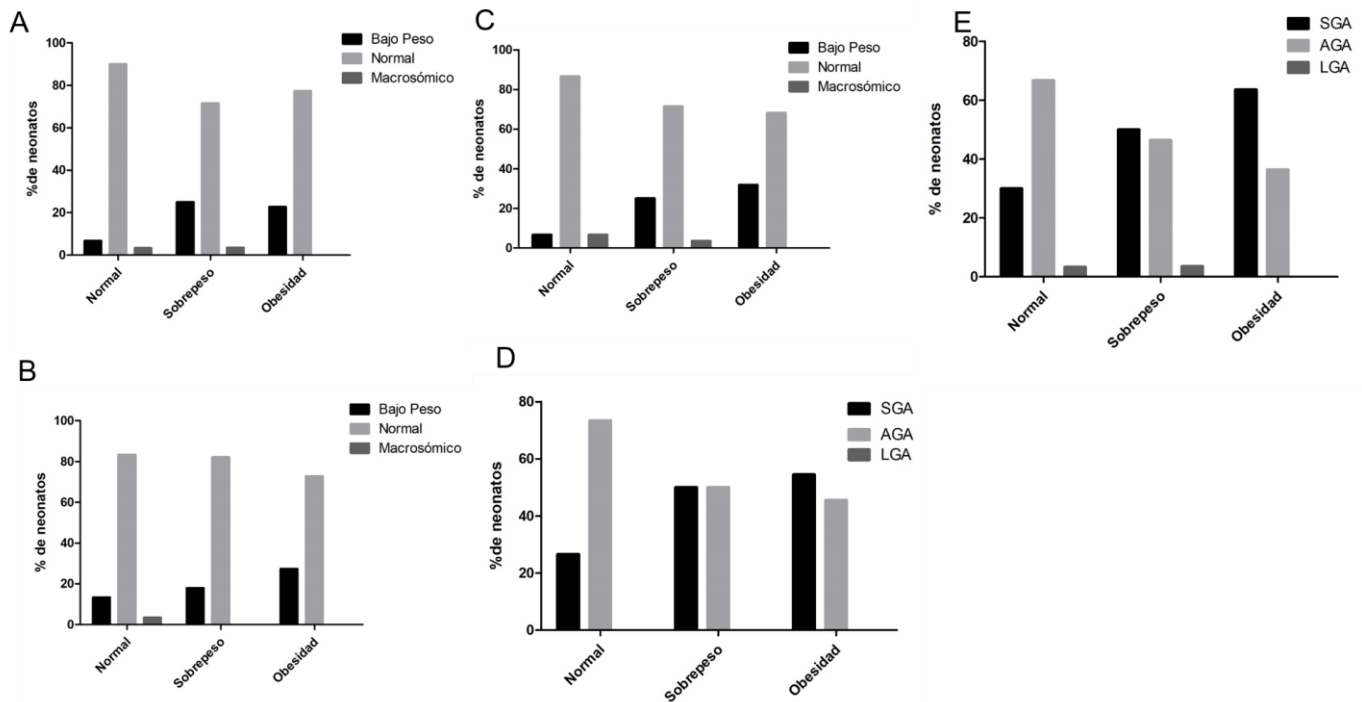


Figura 8. Clasificación de peso y talla para edad gestacional de los neonatos de madres con peso normal, sobrepeso y obesidad pre-gestacional.

El peso al nacimiento para edad gestacional se obtuvo con las curvas de A) Fenton, B) IMSS y C) Intergrowth 21st. Clasificación de la talla al nacimiento para edad gestacional con las curvas de D) Fenton y E) Intergrowth 21st.

(SGA: pequeño para edad gestacional, AGA: normal para edad gestacional y LGA: grande para edad gestacional).

## 7.2 VARIABLES

### 7.2.1 VARIABLES CLÍNICAS MATERNAS

En la figura 9 se aprecian las características clínicas del binomio madre-neonato. Se encontró un intervalo de edades maternas de 18 a 40 años con una media de  $27.2 \pm 0.9$  años para el grupo de embarazo con peso normal, para sobrepeso presentaba una media de  $29.2 \pm 1$  y en el grupo de obesidad con una media de  $29.3 \pm 1.2$  ( $p=0.2195$ ). Se observó una diferencia significativa en el índice de masa corporal pre-gestacional para los grupos de madres con peso normal, sobrepeso y obesidad, presentando una media de  $22.6 \pm 0.3$ ,  $27.5 \pm 0.3$  y  $32.6 \pm 0.6$   $\text{kg/m}^2$ , respectivamente ( $p<0.0001$ , fig. 8B). Para las semanas de gestación se encontró un intervalo de 32.3 a 41.2 SDG, con una media de  $38.4 \pm 0.3$  para el grupo normal,  $38.1 \pm 0.4$  para las madres con sobrepeso y de  $38.7 \pm 0.4$  para las madres con obesidad ( $p=0.3364$ , fig. 8C). En las patologías maternas (8D) encontramos una mayor tendencia en los tres grupos de no presentar patología materna, el hipotiroidismo fue una de las patologías de mayor tendencia en los tres grupos.

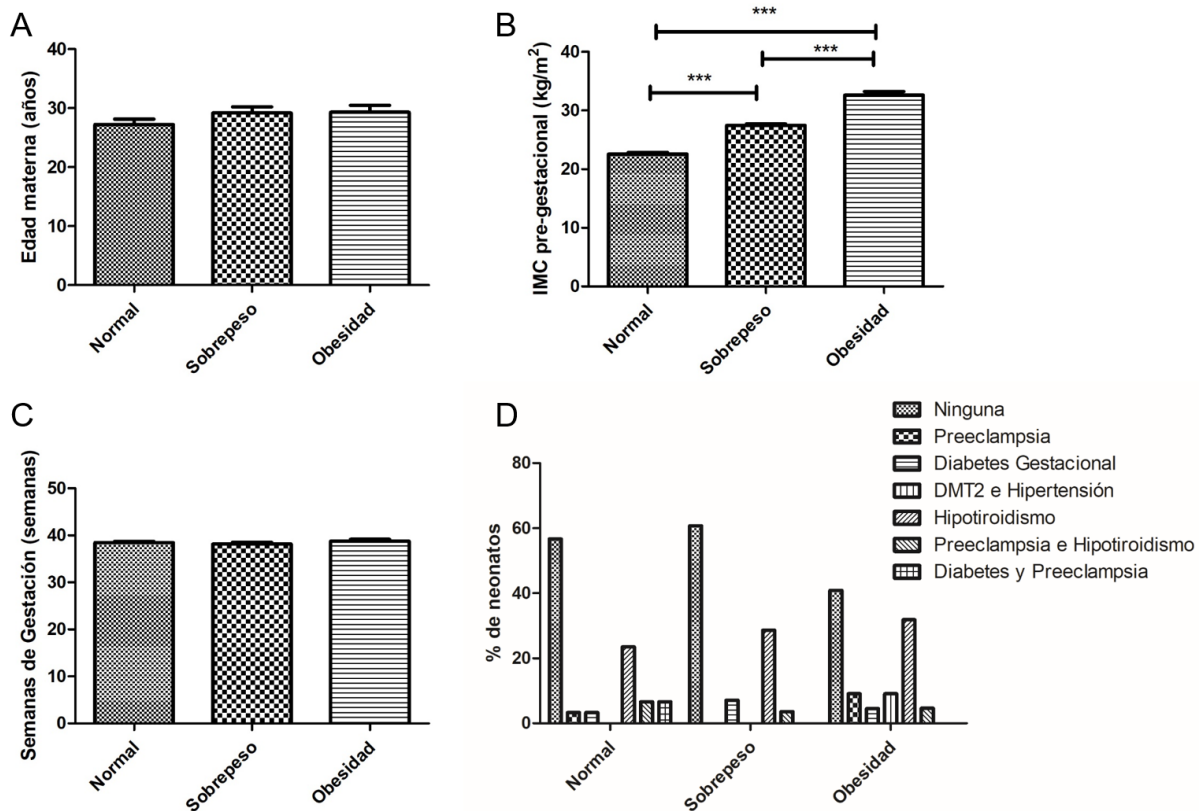


Figura 9. Características clínicas del binomio madre-neonato en los tres grupos de madres clasificadas por su IMC pregestacional como madres de peso normal, sobrepeso y obesidad. A) Edad materna, B) Índice de Masa Corporal pre-gestacional, C) Semanas de Gestación al nacimiento, D) Patología materna. \*\*\* $p < 0.0001$ ; \*\*  $p < 0.001$ ;  $p < 0.0005$  en la prueba de ANOVA para B y no significativo para D mediante la prueba de chi cuadrada.

## 7.2.2 COMPOSICIÓN CORPORAL MATERNA

La composición corporal materna se evaluó durante el primer y tercer trimestre del embarazo, en la figura 10A se aprecia la interpretación de ganancia de peso del primer trimestre de los tres grupos de madres (peso normal, sobrepeso y obesidad) presentando en los tres grupos una tendencia a subir de peso en más de 60% de la población de estudio. Para el caso del porcentaje de grasa corporal que presentaban los tres grupos en el primer trimestre (fig. 10B) se observa un porcentaje significativamente aumentado de grasa corporal en el grupo de obesidad materna en comparación con el grupo de sobrepeso y de peso normal y ( $45.2 \pm 0.8\%$  vs.  $40.3 \pm 0.6\%$  y  $35.8 \pm 1\%$  y, respectivamente,  $p < 0.0001$ ). La interpretación de ganancia de peso en el tercer trimestre se representa en la figura 10C, con una mayor tendencia en los tres grupos a una ganancia de peso adecuado; en el caso del grupo de madres con peso normal el porcentaje de madres con ganancia insuficiente (43.3%) es similar al porcentaje con ganancia adecuada (50%). Sin embargo, en los grupos de sobrepeso y obesidad se observa un porcentaje elevado de mujeres con una ganancia excesiva de peso en este último trimestre (37.5% para sobrepeso y 27.3% para obesidad) en comparación con las gestantes de peso normal (6.7%).

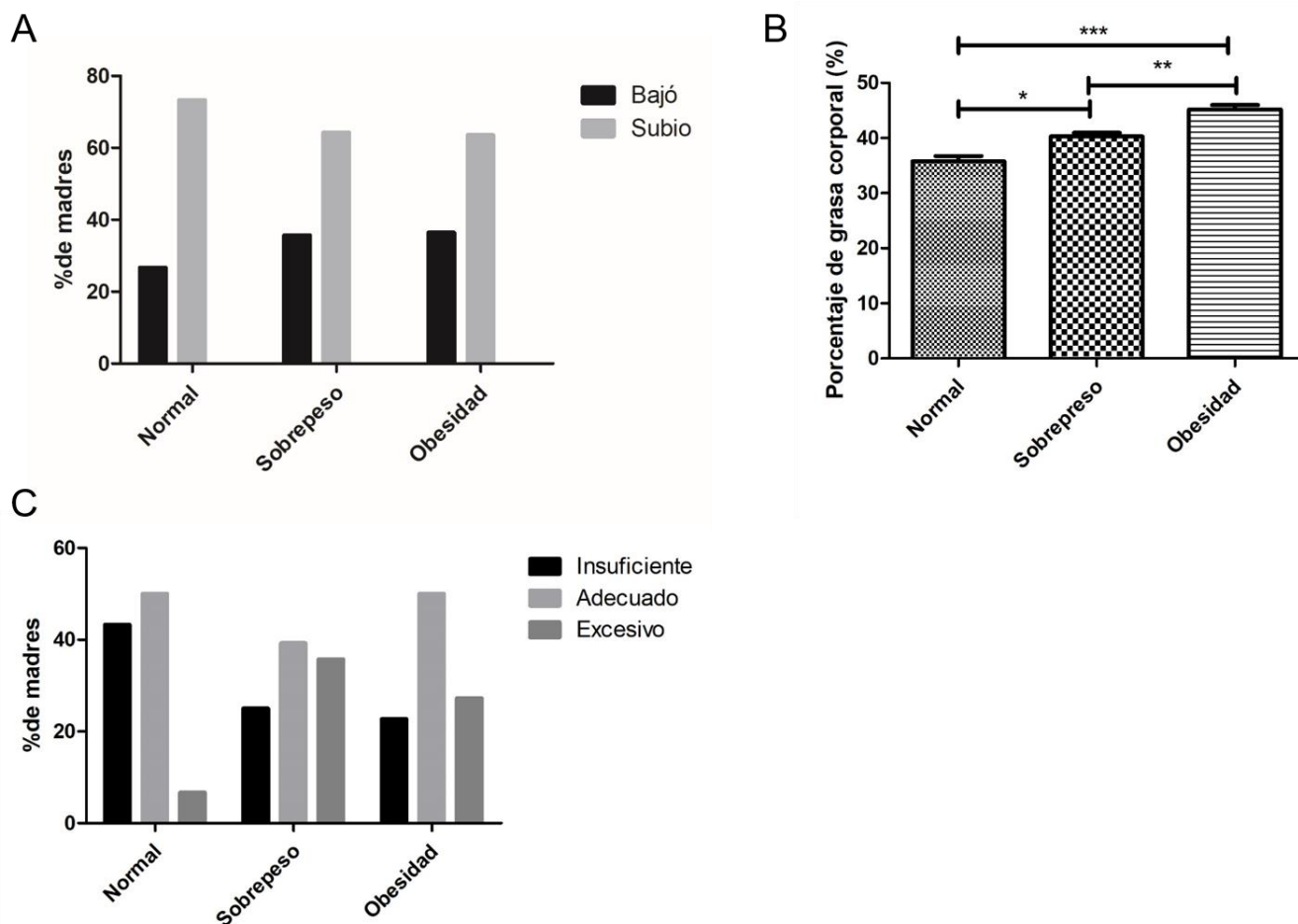


Figura 10. Composición corporal materna durante el primer y tercer trimestre. A) Interpretación de ganancia de peso durante el primer trimestre, B) Porcentaje de grasa corporal en el primer trimestre, C) Interpretación de ganancia de peso durante el tercer trimestre. \*\*\* $p < 0.0005$ ; \*\* $p < 0.001$ ;  $p < 0.05$  en la prueba ANOVA para B y no significativa para A y C.

### 7.2.3 QUÍMICA SANGUÍNEA

De la química sanguínea de la madre, se tomaron en cuenta la glucosa, triglicéridos, colesterol y HDL como variables relevantes para la predicción de composición corporal neonatal (Figura 11). Se muestran los datos de glucosa para los tres grupos de estudio con un intervalo de valores de 61 a 114.3 mg/dL, con valores de una media para el grupo de madres con peso normal de  $85.6 \pm 1.6$  mg/dL, una media de  $85.8 \pm 1.6$  mg/dL para el grupo con sobrepeso y una media de  $91.7 \pm 2.1$  para el grupo de obesidad ( $p=0.0363$ , fig. 11A). En la figura 11B se aprecian la concentración de triglicéridos que comprenden dentro del rango de 56 a 295 mg/dL, para las madres con peso normal con una media de  $135 \pm 10.4$  mg/dL, el grupo con sobrepeso tiene una media de  $157.9 \pm 10.4$  mg/dL y para el grupo con obesidad presentan una media de  $132.6 \pm 6.8$  mg/dL ( $p=0.0934$ ). Para el colesterol total (fig.10C) se encontró un intervalo entre 78 a 278 mg/dL con una media de  $180.8 \pm 6.9$  mg/dL para el grupo normal,  $183.4 \pm 8.8$  mg/dL para el grupo sobrepeso y  $178.1 \pm 7.9$  mg/dL para el grupo con obesidad ( $p=0.9341$ ). En el caso de HDL (fig. 11D) se encontró un rango de valores de 45 a 91.7 mg/dL con una media de  $60.5 \pm 1.9$  mg/dL para el grupo de madres con peso normal, una media de  $62.1 \pm 1.9$  mg/dL para madres con sobrepeso y una media de  $59.1 \pm 1.2$  mg/dL para el grupo de madres con obesidad ( $p=0.5410$ ).



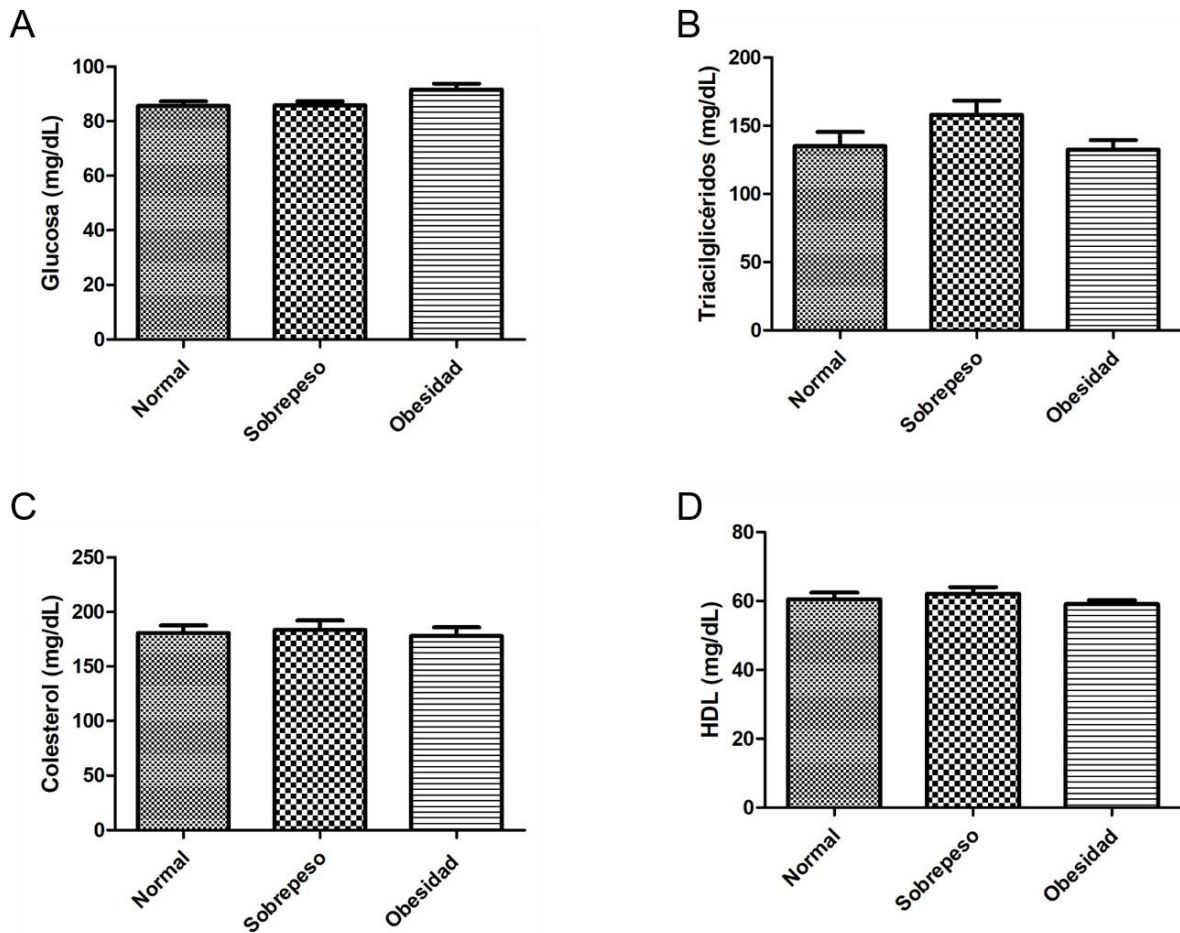


Figura 11. Valores de química sanguínea materna. Concentraciones de: A) Glucosa, B) Triacilglicéridos, C) Colesterol, D) HDL en los tres grupos de madres clasificadas por IMC pre-gestacional.

#### 7.2.4 ESTRÉS OXIDATIVO

En la figura 12 se aprecian los dos parámetros que se utilizaron para cuantificar el estrés oxidativo en el embarazo: proteínas carboniladas como marcador de oxidación de proteínas y capacidad antioxidante total (Trolox). En la fig.12A se observa una diferencia significativa en las proteínas carboniladas (intervalo de 0.67 a 12.1 nmol/mg de proteína) entre los tres grupos con valores de media de  $5.3 \pm 0.3$  nmol/mg de proteína para la madres con peso normal, de  $3.9 \pm 0.6$  nmol/mg de proteína para las madres con sobrepeso y de  $6.4 \pm 0.5$  nmol/mg de proteína para las madres con obesidad ( $p=0.0006$ ). Para el caso de la capacidad antioxidante total (12B) tenemos un rango de valores de 0.03 a 0.3 nmol Eq Trolox con valores de media de  $0.08 \pm 0.01$  nmol Eq Trolox para el grupo normal, de  $0.08 \pm 0.01$  nmol Eq Trolox para el grupo de sobrepeso y de  $0.09 \pm 0.01$  nmol Eq Trolox para el grupo obesidad ( $p=0.1980$ ).

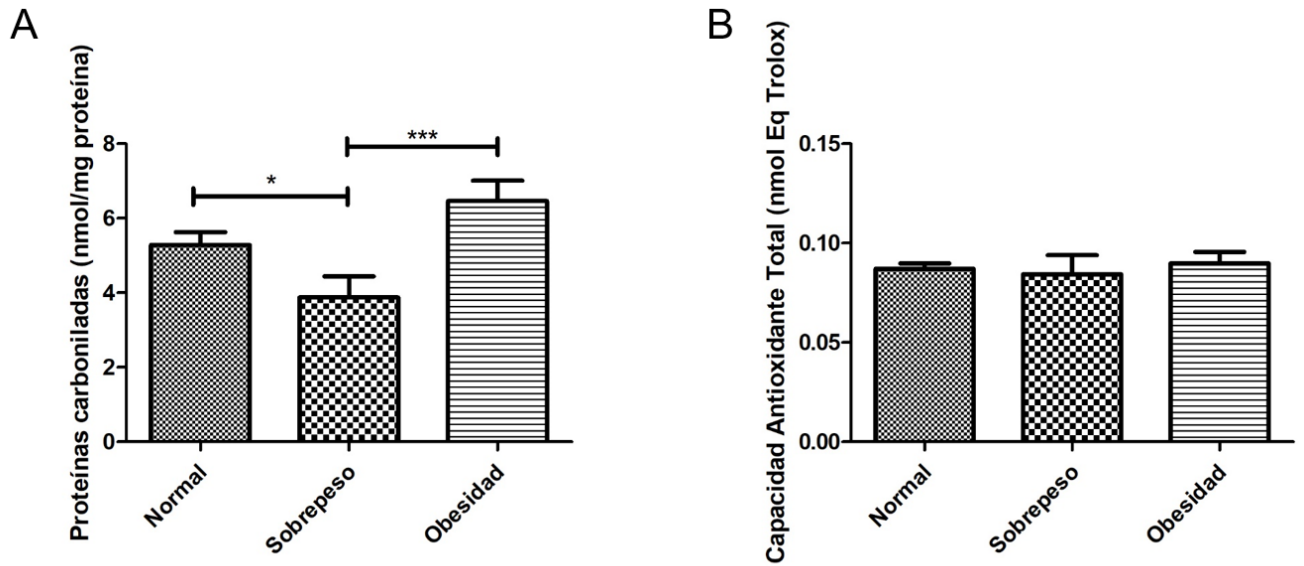


Figura 12. Parámetros que miden el estrés oxidativo durante el embarazo en el grupo de mujeres clasificadas por su IMC pre-gestacional.

A) Proteínas carboniladas B) Capacidad Antioxidante Total. \* $p < 0.05$ ; \*\*\* $p < 0.0005$ .

### 7.3 DESARROLLO DEL MODELO DE PREDICCIÓN

Para el aprendizaje, se ingresaron las 13 variables maternas de primer trimestre, siendo esta la capa de entrada, así como la predicción del peso neonatal que fue: Bajo Peso, Normal y Macrosómico como capa de salida, mientras que para la capa oculta se ocuparon 3 neuronas con las cuales se obtuvo el mejor desempeño. La arquitectura del modelo final fue 13-3-1 (fig. 13). Las funciones matemáticas para la mejor predicción fueron LOGSIG tanto en la capa oculta como en la de salida (fig.13).

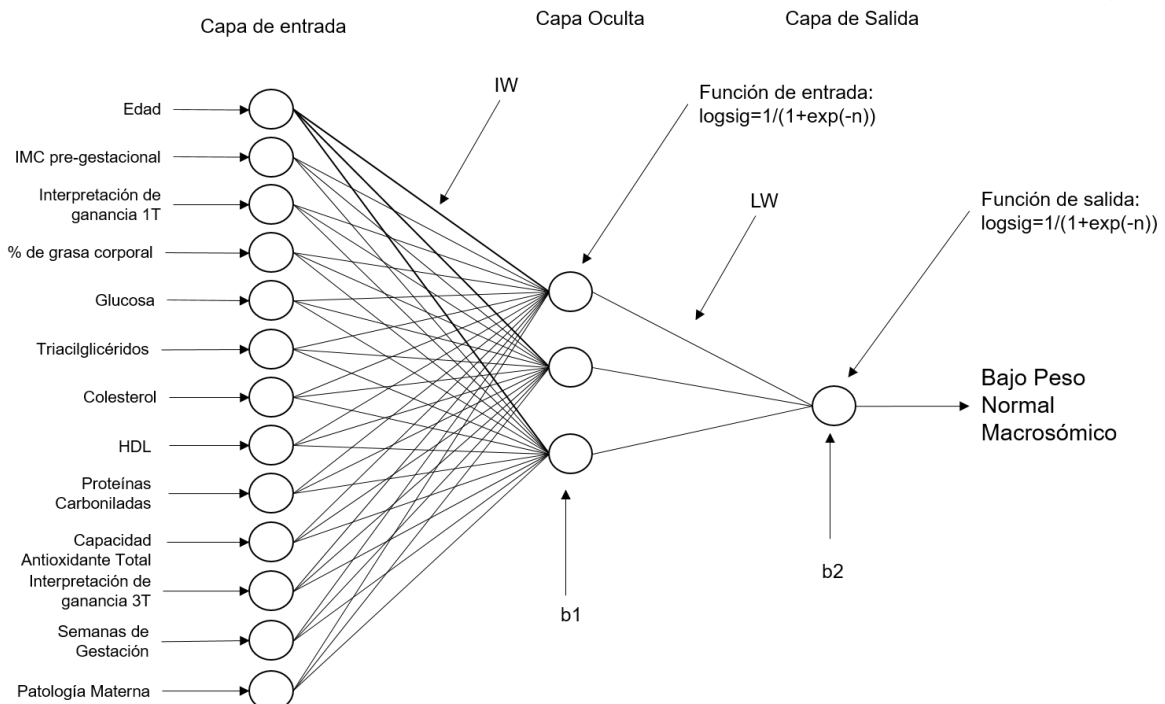


Figura 13. Arquitectura del modelo matemático de predicción de peso neonatal a partir de datos maternos del primer trimestre en madres con IMC pre-gestacional normal, sobrepeso y obesidad.

Con sus 13 entradas (variables antropométricas, clínicas, química sanguínea, estrés oxidativo, grasa corporal, patología en el primer trimestre, ganancia de peso al final del embarazo y semanas de gestación en el embarazo) y sus pesos o coeficientes (IW), la capa oculta con sus 3 neuronas y su función de entrada (logsig), su exponencial de la neurona (b1), valores de cada neurona de la capa oculta (LW) y la capa de salida con su función de activación (logsig), (b2) que da como respuesta de predicción: Bajo Peso, Normal, Macrosómico.

### 7.3.1 VALIDACIÓN DEL MODELO DE PREDICCIÓN

El mejor modelo presentó un coeficiente de regresión de  $R^2=0.99989$  entre los valores reales de la base de datos y los simulados por el modelo de ANN, con una confianza de 95%, como se puede observar en la figura 14.

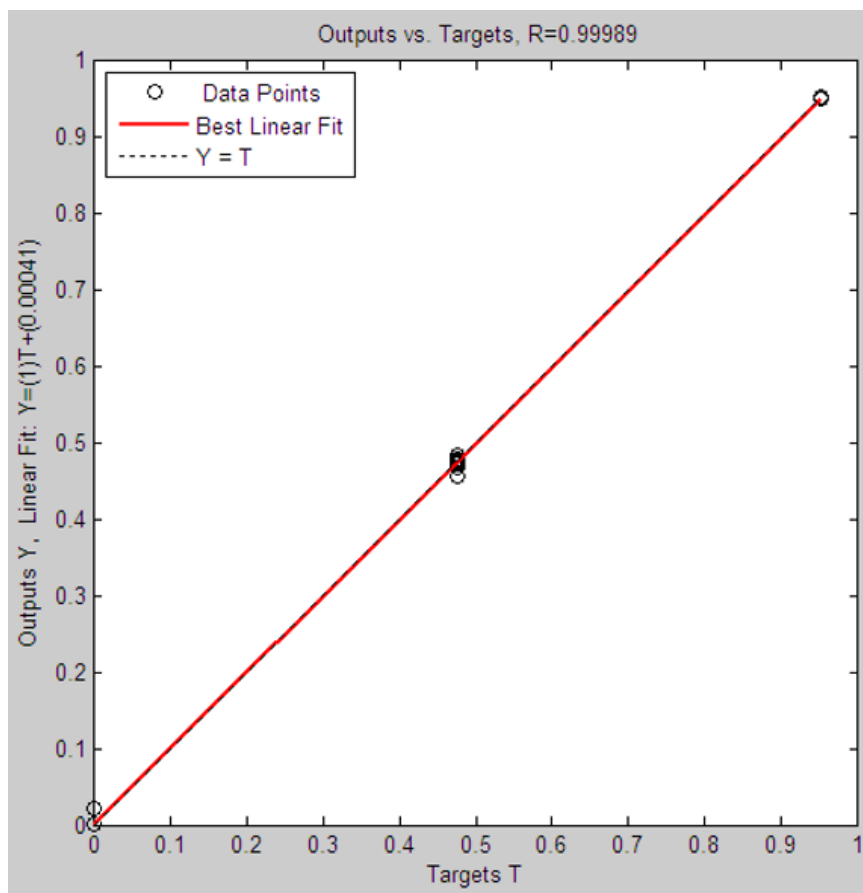


Figura 14. Regresión lineal.

Datos experimentales (Target) de la base de datos contra los datos simulados (Output) por el modelo, obteniendo un coeficiente de regresión  $R^2= 0.99989$ . Con una ecuación de la recta de  $Y= 1(\text{Target}) + 0.00041$ .

### 7.3.2 CLASIFICACIÓN DE LAS VARIABLES MATERNAS

Para conocer la importancia relativa de cada variable materna en la predicción del peso neonatal se realizó un análisis de sensibilidad a partir del modelo de redes. En la figura 15 se muestra el porcentaje de importancia de cada variable, donde las que tienen mayor peso en la predicción de peso neonatal son la patología materna y la semana de gestación al nacimiento, seguidas por las concentraciones de colesterol, triglicéridos, proteínas carboniladas, HDL y el porcentaje de grasa corporal del primer trimestre.

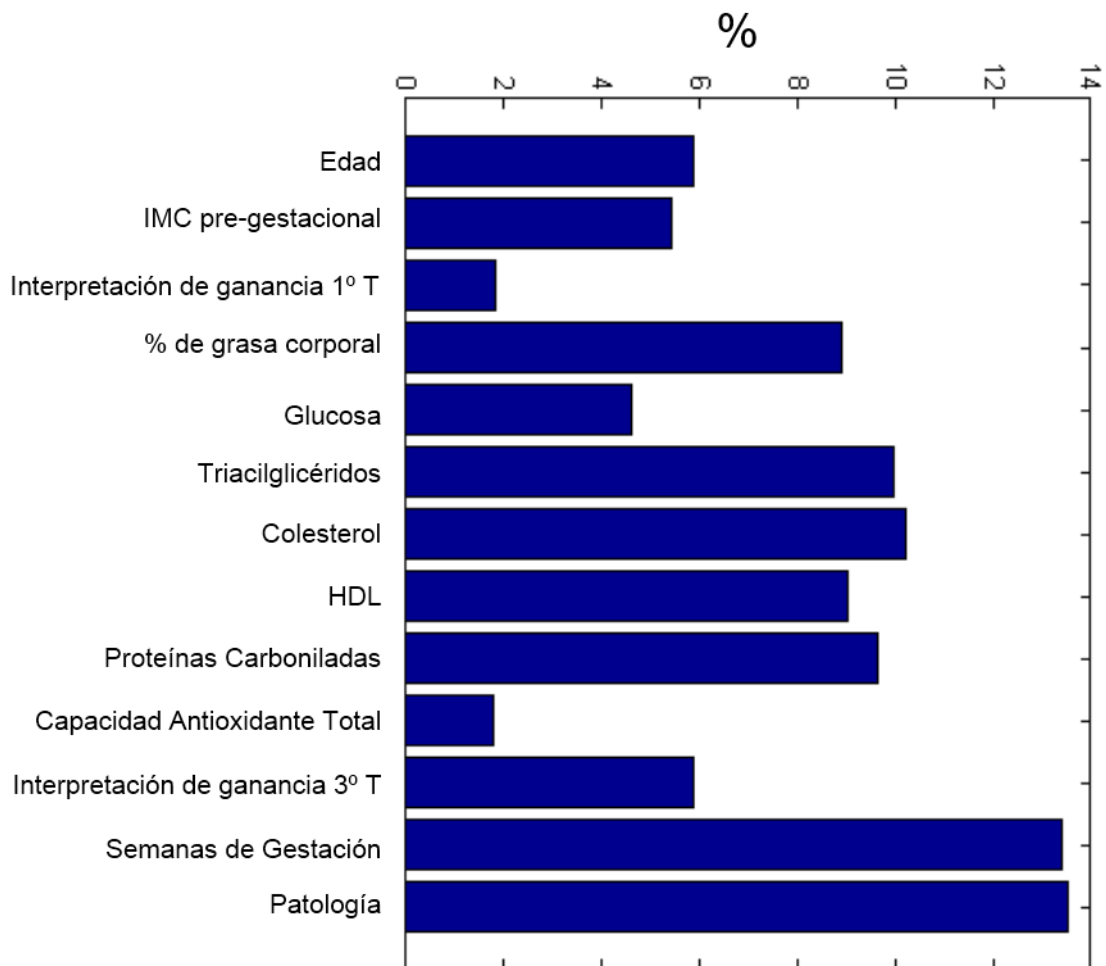


Figura 15. Análisis de sensibilidad  
Variables importantes en el modelo de predicción de composición corporal.

### 7.3.3 SIMULADOR DE PREDICCIÓN DE PESO NEONATAL

A partir del modelo de redes neuronales se obtuvo un simulador de peso al nacimiento basado en las 13 variables de entrada antes mencionadas y con el cual podemos predecir la clasificación del peso neonatal (normal, bajo peso o macrosómico) a partir de nuevos binomios, desde el primer trimestre del embarazo (Figuras 16, 17 y 18). El simulador da una predicción numérica la cual se relaciona con la predicción que se necesita, esta relación es para neonatos con composición normal de 0 a 0.45, neonatos con bajo peso de 0.46 a 0.9 y para neonatos macrosómicos de 0.91 a 1. En los cuales se fueron variando los datos de cada una de las variables maternas, ya sea con valores normales, elevado o disminuidos para calcular la predicción del peso neonatal. Se notó que en las variables que no presentaron importancia relativa en la predicción, mientras que en el caso de las que si presentaban más relevancia (Figura 14) al moverlas presentaban gran diferencia en el resultado de la composición del neonato.

En la figura 16 se presenta una imagen con un ejemplo de predicción de clasificación de peso neonatal con peso normal a partir de una madre con peso pre-gestacional

normal, sin patología y con los siguientes datos antropométricos y bioquímicos de primer trimestre:

Edad materna: 22 años; IMC pre-gestacional 22.4 kg/m<sup>2</sup>; Interpretación de Ganancia de Primer Trimestre 2: (Subió); Porcentaje de Grasa Corporal 33.3 %; Glucosa 86 mg/dL; Triacilglicéridos: 92.5 mg/dL; Colesterol: 166 mg/dL; HDL: 53 mg/dL; Proteínas Carboniladas: 3.26 nmol/mg proteína; Capacidad Antioxidante Total: 0.089 nmol Eq trolox; Interpretación de Ganancia del Tercer Trimestre: 2 (Adecuado); Semanas de Gestación: 37.5 semanas y Patología Materna: 0 (ninguna). Con una predicción de:  $2.44 \times 10^{-4}$  que entra dentro del intervalo de predicción para neonatos con peso normal.



## Simulador de Predicción Corporal Neonatal

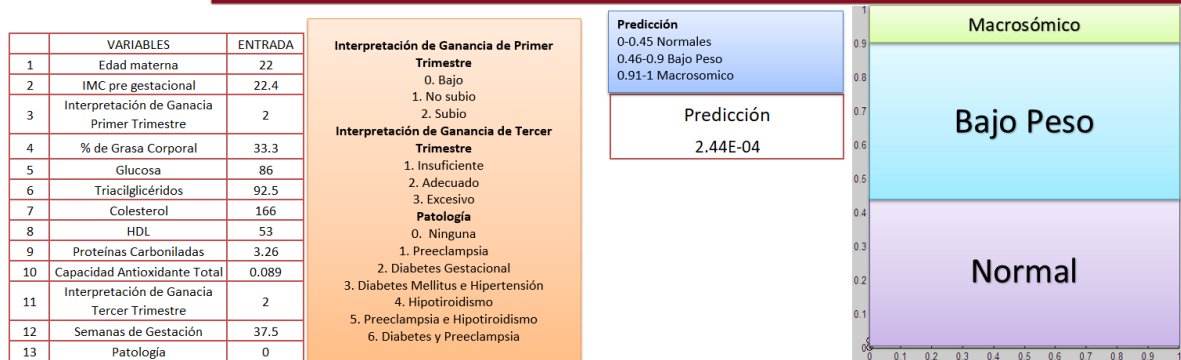


Figura 16. Simulador de predicción corporal neonatal para neonato normal.

En la figura 17 se presenta una imagen con un ejemplo de predicción de neonato con bajo peso a partir de una madre con IMC pre-gestacional con sobrepeso e hipotiroidismo y los siguientes datos:

Edad materna: 33 años; IMC pre-gestacional 26.7 kg/m<sup>2</sup>; Interpretación de Ganancia de Primer Trimestre: 2 (Subió); Porcentaje de Grasa Corporal 44.1 %; Glucosa 84 mg/dL; Triacilglicéridos: 259.5 mg/dL; Colesterol: 278 mg/dL; HDL: 68.91 mg/dL; Proteínas Carboniladas: 2.46 nmol/mg proteína; Capacidad Antioxidante Total: 0.091 nmol Eq trolox; Interpretación de Ganancia del Tercer Trimestre: 2 (Adecuado); Semanas de Gestación: 38.1 semanas y Patología Materna: 4 (Hipotiroidismo). Con una predicción de:  $5.11 \times 10^{-1}$  (0.511) que entra dentro del rango de predicción para neonatos con bajo peso.



# Simulador de Predicción Corporal Neonatal

| VARIABLES | ENTRADA                                     |       |
|-----------|---|-------|
| 1         | Edad materna                                | 33    |
| 2         | IMC pre gestacional                         | 26.7  |
| 3         | Interpretación de Ganancia Primer Trimestre | 2     |
| 4         | % de Grasa Corporal                         | 44.1  |
| 5         | Glucosa                                     | 84    |
| 6         | Triacilglicéridos                           | 259.5 |
| 7         | Colesterol                                  | 278   |
| 8         | HDL   | 68.91 |
| 9         | Proteínas Carboniladas                      | 2.46  |
| 10        | Capacidad Antioxidante Total                | 0.091 |
| 11        | Interpretación de Ganancia Tercer Trimestre | 2     |
| 12        | Semanas de Gestación                        | 38.1  |
| 13        | Patología                                   | 4     |

**Interpretación de Ganancia de Primer Trimestre**  
 0. Bajo  
 1. No subió  
 2. Subió

**Interpretación de Ganancia de Tercer Trimestre**  
 1. Insuficiente  
 2. Adecuado  
 3. Excesivo

**Patología**  
 0. Ninguna  
 1. Preeclampsia  
 2. Diabetes Gestacional  
 3. Diabetes Mellitus e Hipertensión  
 4. Hipotiroidismo  
 5. Preeclampsia e Hipotiroidismo  
 6. Diabetes y Preeclampsia

**Predicción**  
 0-0.45 Normales  
 0.46-0.9 Bajo Peso  
 0.91-1 Macrosómico

**Predicción**  
 5.11E-01



Figura 17. Simulador de predicción corporal neonatal para neonato con bajo peso.

En la figura 18 se presenta una imagen con un ejemplo de predicción de neonato con exceso de peso (macrosómico) de una madre con obesidad pre-gestacional, sin patología y a partir de los siguientes datos:

Edad materna: 34 años; IMC pre-gestacional 34.3 kg/m<sup>2</sup>; Interpretación de Ganancia de Primer Trimestre 0 (No Subió); Porcentaje de Grasa Corporal 45.1 %; Glucosa 91.5 mg/dL; Triacilglicéridos: 156 mg/dL; Colesterol: 226 mg/dL; HDL: 50 mg/dL; Proteínas Carboniladas: 4.41 nmol/mg proteína; Capacidad Antioxidante Total: 0.07 nmol Eq trolox; Interpretación de Ganancia del Tercer Trimestre: 2 (Adecuado); Semanas de Gestación: 39.6 semanas y Patología Materna: 0 (Ninguna). Con una predicción de:  $9.62 \times 10^{-1}$  (0.962) que entra dentro del rango de predicción para neonatos con macrosomia.



# Simulador de Predicción Corporal Neonatal

| VARIABLES | ENTRADA                                     |      |
|-----------|---|------|
| 1         | Edad materna                                | 34   |
| 2         | IMC pre gestacional                         | 34.3 |
| 3         | Interpretación de Ganancia Primer Trimestre | 0    |
| 4         | % de Grasa Corporal                         | 45.1 |
| 5         | Glucosa                                     | 91.5 |
| 6         | Triacilglicéridos                           | 156  |
| 7         | Colesterol                                  | 226  |
| 8         | HDL   | 50   |
| 9         | Proteínas Carboniladas                      | 4.41 |
| 10        | Capacidad Antioxidante Total                | 0.07 |
| 11        | Interpretación de Ganancia Tercer Trimestre | 2    |
| 12        | Semanas de Gestación                        | 39.6 |
| 13        | Patología                                   | 0    |

**Interpretación de Ganancia de Primer Trimestre**  
 0. Bajo  
 1. No subió  
 2. Subió

**Interpretación de Ganancia de Tercer Trimestre**  
 1. Insuficiente  
 2. Adecuado  
 3. Excesivo

**Patología**  
 0. Ninguna  
 1. Preeclampsia  
 2. Diabetes Gestacional  
 3. Diabetes Mellitus e Hipertensión  
 4. Hipotiroidismo  
 5. Preeclampsia e Hipotiroidismo  
 6. Diabetes y Preeclampsia

**Predicción**  
 0-0.45 Normales  
 0.46-0.9 Bajo Peso  
 0.91-1 Macrosómico

**Predicción**  
 9.62E-01



Figura 18. Simulador de predicción corporal neonatal para neonato macrosómico.

## 8. DISCUSIÓN

Al nacimiento, los datos de importancia más sencillos de obtener por cualquier hospital, clínica e Instituto de salud para evaluar el estado de salud del neonato son peso, talla y perímetro cefálico. El objetivo de este trabajo fue el obtener un modelo de predicción de peso al nacimiento a partir de datos maternos de un embarazo temprano (1er trimestre) en mujeres con peso normal, sobrepeso y obesidad pre-gestacional. Por lo que el primer objetivo particular fue obtener la salida del modelo (peso neonatal) clasificado como bajo peso, normal o macrosómico para edad gestacional y en dónde se identificó que existen distintas curvas de peso y talla para edad gestacional reportadas en la literatura. Para el presente proyecto se buscaron las curvas de peso y talla más utilizadas por los neonatólogos, entre las que se encontraron las del IMSS para el peso de neonatos de México, las publicadas por Fenton, el cual realizó un compendio de distintas curvas de crecimiento para peso y talla, así como las publicadas por la Universidad de Oxford mediante el proyecto de Intergrowth 21<sup>st</sup> para peso y talla. En el caso de las curvas publicadas por Fenton se tomaron en cuenta neonatos de países como Estados Unidos, Alemania, Australia, Escocia, Italia y Canadá, con una población de 3,986,456 neonatos, de los cuales 34,639 eran menores de 30 semanas de gestación (Fenton, 2013).

Para las curvas del IMSS se tomaron en cuenta 24,627 recién nacidos de distintas regiones del país (región norte, centro, sur y Ciudad de México y área conurbada), de los cuales fueron 12,701 niños y 11,926 niñas, de ese total un 5.3% fueron pretérmino y el 94.7% fueron recién nacidos de término (Flores y Martínez, 2012).

En Intergrowth 21<sup>st</sup> se incluyeron 4500 neonatos desde la semana 24 a 42 semanas de gestación, con población de países Inglaterra, China, Estados Unidos, Brasil, Kenia, Omán, Italia e India (Villar, Giuliani, Fenton, Ohuma, Cheikh, *et al*, 2016).

Utilizando estas tres curvas, se observó que la mayoría de los neonatos fueron clasificados como peso normal en los tres grupos de estudio (normal, sobrepeso y obesidad materna), mientras que para el caso de las curvas publicadas por el Intergrowth 21<sup>st</sup> y Fenton se presentaron neonatos macrosómicos para el grupo de madres con peso normal y sobrepeso, mientras que de acuerdo con la curva del IMSS este grupo de macrosómicos sólo se encontró para el grupo de madres con peso normal. Un dato importante es que se encontraron muy pocos neonatos macrosómicos y un porcentaje importante de neonatos de bajo peso en las madres con obesidad lo que va en contra de lo reportado en la literatura. Esto puede deberse a que a pesar de que las madres presentan obesidad no significa que la nutrición sea adecuada, al contrario, existe una sobre nutrición y con ello una posible afectación a nivel placentario que está influyendo en un inadecuado paso de los nutrientes de la madre hacia el feto. En el INPer-IER las madres de la cohorte OBESO se les hace un control regular para el cuidado adecuado dentro los riesgos que las madres pueden presentar durante el embarazo, se les realizan recomendaciones para una dieta adecuada a su condición.

En cuanto a la talla, se encontró una tendencia de neonatos de adecuada talla para edad gestacional en el grupo de madres con peso pre-gestacional normal, un porcentaje similar de neonatos adecuados y pequeños para edad gestacional en el

grupo de madres con sobrepeso y finalmente para las madres con obesidad predominan los neonatos pequeños para edad gestacional, al igual que la presencia de neonatos con bajo peso esto puede ser por una alteración a nivel de cordón umbilical placenta y con ello esto intervenga en la presencia de neonatos pequeños para edad gestacional cabe mencionar que únicamente existen neonatos grandes para edad gestacional en el grupo de normal y sobrepeso para la clasificación realizada con las curvas publicadas por Intergrowth 21<sup>st</sup>.

De acuerdo a la población con características similares a la mexicana, el número de neonatos que tomaron en cuenta, los criterios de inclusión más estrictos de Intergrowth 21<sup>th</sup> a diferencia de las publicadas por Fenton y el IMSS, así como que no se presentó una diferencia significativa en los datos neonatales entre los grupos de gestantes, se decidió utilizar la clasificación del peso obtenida por el proyecto Intergrowth 21<sup>st</sup> para la clasificación de los neonatos por su peso y semana de gestación que fue la predicción del modelo con las salidas como bajo peso, normal y macrosómico.

Dentro de la recolección de datos se hizo la búsqueda de 13 variables del primer trimestre de tipo antropométricas, clínicas, composición corporal, química sanguínea, estrés oxidativo para alimentar al modelo de redes, la cuales fueron: Edad materna, IMC pregestacional, Interpretación de ganancia del tercer trimestre, porcentaje de grasa corporal, glucosa, triacilglicéridos, colesterol, HDL, proteínas carboniladas, capacidad antioxidante total, interpretación de ganancia del tercer trimestre, semanas de gestación y patología materna. Se obtuvo un modelo con un buen desempeño ( $R^2 > 0.99$ ) para la estimación de peso neonatal a partir de estas variables sin embargo cabe mencionar que habrá que aumentar la base de datos para tener un mayor número de binomios madre-neonato.

En el modelo se encontró que las semanas de gestación, la patología materna, colesterol, triacilglicéridos y proteínas carboniladas en el primer trimestre del embarazo fueron los parámetros que presentan mayor relevancia para la predicción corporal del neonato.

Se dice que un embarazo es a término cuando está entre las 37 y las 42 semanas de gestación (SDG) (Bhide, Arulkumaran, Damania y Daftary, 2015) mientras que los embarazos menores a las 37 SDG la OMS clasifica a los neonatos como: prematuros extremos (menor de 28 SDG), muy prematuros (28 a 32 SDG) y prematuros moderados a tardíos (32 a 37 SDG), teniendo un grupo de SDG entre las 32.3 a 41.2 en los grupos de estudio y como promedio las 38 SDG sin presentar significancia estadística entre los tres grupos, sin embargo esta variable es la segunda variable de mayor importancia obtenida en el modelo de predicción.

Para el modelo de predicción se esperaba que tanto las SDG y el IMC resultaran dentro de las variables de mayor importancia para el modelo de predicción esto debido a que ambas tienen un comportamiento lineal y una relación, entre más SDG presentes en el embarazo mayor peso presenta el neonato, así como entre mayor IMC materno mayor peso al nacimiento presentará el bebé, como se reporta en la literatura. Las madres con sobrepeso y/u obesidad tendrán hijos macrosómicos o grandes para edad gestacional (Kim, 2014) obteniendo de estas dos únicamente



como se mencionó anteriormente las SDG como una de las variables de mayor importancia para la predicción de composición neonatal.

El embarazo por si solo puede estar relacionado con diferentes patologías maternas como la preeclampsia y la DMG, en el caso de la obesidad materna ésta aumenta el riesgo de complicaciones maternas, incluidas preeclampsia, DGM y parto por cesárea (Leddy, 2008). Como parte del modelo de predicción se tomaron en cuenta las patologías maternas de las pacientes de la cohorte, se presentó una mayor tendencia en los tres grupos de carecer de alguna patología seguida de DMG. Esta variable fue la más importante para la predicción del modelo, concordando con que la mayor patología presente en el análisis estadístico fue la DMG. La bibliografía expresa que las madres con sobrepeso y obesidad sumado a la presencia de DMG y preeclampsia aumentan el riesgo de presentar neonatos macrosómicos (Kim, 2014) sin embargo en el modelo de predicción obtenemos lo contrario, madres con sobrepeso u obesidad y DMG solo o combinada con preeclampsia nos predicen a neonatos con peso normal, esto debido a como se mencionó con anterioridad, las madres que pertenecen a la cohorte mantienen un control dentro de su embarazo.

En el embarazo la ganancia de peso durante el primer y tercer trimestre es distinta, en el caso del primer trimestre no se apreció una ganancia de peso significativo debido a que en este trimestre es el proceso de desarrollo del feto, por lo que la variable de ganancia de peso durante este trimestre es de las variables que menos importancia tienen para la predicción corporal neonatal. Por lo contrario, la ganancia de peso materno durante el tercer trimestre presenta mayor porcentaje de importancia para la predicción, ya que en este trimestre el feto ya está completamente desarrollado y se dedica a ganar peso para llegar a las semanas de gestación adecuadas.

El embarazo es una condición que implica una adaptación metabólica para suplir los requerimientos del feto en desarrollo (Zeng, Liu y Li, 2017).

Entre uno de los diversos cambios se caracteriza por el desarrollo de una significativa IR fisiológica. La glucosa es la fuente de energía primaria para el crecimiento de la unidad fetoplacentaria. La alta demanda de ésta en combinación con la contribución mínima de la gluconeogénesis fetal requiere el desarrollo de un sistema rápido para la transferencia de glucosa materna mediante la difusión facilitada a lo largo de un gradiente de concentración (mayores concentraciones de glucosa materna en comparación con transmisión fetal de glucosa neta hacia el feto) (Zeng, Liu y Li, 2017). Dentro de las variables de la química sanguínea la glucosa fue la que menor importancia presentó para el modelo de predicción, debido a que las madres presentes dentro de nuestro grupo de estudio tienen sus niveles controlados de glucosa, esto también se ve referido en la patología materna, ya que son pocas las madres que presentan diabetes gestacional, así como los tres grupos presentaron un comportamiento similar dentro de los valores de glucosa durante el primer trimestre de embarazo, lo cual no presenta un cambio significativo para el modelo matemático al momento de realizar el aprendizaje.

Otro de los diversos cambios asociados a la gestación se encuentra el aumento de los lípidos circulantes que a su vez conlleva a algún grado de peroxidación lipídica. El incremento de lípidos es fisiológico durante el embarazo y en su mayor parte se deben a variaciones hormonales. Este aumento aporta a la madre una fuente energética

valiosa, tanto para el mantenimiento de su metabolismo basal, como para favorecer el desarrollo del feto, quien necesitará de fuentes lipídicas para la construcción de sus membranas celulares (Ywaskewycz, Bonneau, Castillo, López, *et al.*, 2010).

El colesterol juega un papel clave en el desarrollo embrionario y fetal. Es un componente esencial de las membranas celulares donde determina la fluidez de la membrana y la permeabilidad pasiva. Además, desempeña funciones importantes en la proliferación celular, la diferenciación, así como la comunicación de célula a célula. Como consecuencia de su alta demanda de colesterol, el feto en desarrollo obtiene este esteroide como producto de la biosíntesis *de novo* o de los depósitos de colesterol derivados de la madre en el saco vitelino y la placenta. Existen diversas líneas de investigación que debaten si el uso de colesterol del feto es de la madre para apoyar su desarrollo o si depende de los esteroides producidos endógenamente. (Zeng, Liu y Li, 2017), por lo que esta variable fue la que mayor importancia presentó para el modelo de predicción dentro de las variables que se tomaron de los datos de la química sanguínea materna del primer trimestre.

El inicio del embarazo es considerado una fase anabólica, caracterizada por un aumento en la producción hepática de TAG y la remoción de los TAG circulantes resulta en un incremento en los depósitos grasos de los adipocitos maternos; en contraste con el último trimestre de embarazo es referido como una etapa catabólica, donde se aumenta la liberación de los ácidos grasos desde los adipocitos debido al estímulo de la lipasa sensible a hormonas placentarias. Estos cambios metabólicos permiten a la madre almacenar energía en la primera etapa del embarazo para los altos requerimientos energéticos de la última etapa, como consecuencia de estos cambios el metabolismo lipídico materno está alterado en el embarazo (Ywaskewycz, Bonneau, Castillo, López, *et al.*, 2010), por lo cual este parámetro fue el segundo de importancia dentro de los valores tomados de la química sanguínea materna, a diferencia de otras variables, los TAG presentan variación entre los tres grupos de estudio, lo cual presenta trascendencia para el modelo al momento de su aprendizaje.

Se tomaron en cuenta dos variables (proteínas carboniladas y capacidad antioxidante total) para investigar el estrés oxidativo, ya que en el embarazo y la obesidad se sufre de inflamación y estrés. De estas variables las proteínas carboniladas fueron una de las que mayor importancia presentaron dentro de las 13 variables totales seleccionadas, la cual además presentó significancia estadística entre los grupos normal, sobrepeso y obesidad. El proceso de estabilidad química de las proteínas carbonílicas las hacen un blanco conveniente de medición del daño oxidativo todo esto para evaluar el daño oxidativo que hay presente en el embarazo, ya que al existir una pérdida de alguna molécula antioxidante causa cambios en la concentración de otras moléculas antioxidantes (Rossi, Garrido y Núñez, 2015) y puede evaluarse mediante la capacidad antioxidante total, presentando entonces una relación entre ambas variables y con ellos mismo que la presencia de alguna modificación a la oxidación de proteínas durante el primer trimestre de embarazo tiene importancia durante el desarrollo corporal del neonato.

## **9. CONCLUSIONES**

Con el fin de poder realizar intervenciones maternas dentro del primer trimestre de embarazo y prevenir que los neonatos nazcan con bajo peso o macrosómicos y evitarles problemas en la vida adulta se realizó una base de datos, clasificación exitosa de los neonatos, análisis estadísticos y posteriormente se obtuvo el modelo de predicción corporal neonatal con el programa MatLab, a partir de variables del primer y tercer trimestre de un grupo de madres con peso normal, sobrepeso y obesidad. Los parámetros maternos más importantes para la predicción teniendo como predicción la composición corporal neonatal dentro de la clasificación como normal, bajo peso y macrosómico fueron la patología, las semanas de gestación, el colesterol, TAG y el daño oxidativo a proteínas.

## **10. PERSPECTIVAS**

- Ampliar el número de la población para tener una mayor significancia estadística.
- Tomar en cuenta los valores de peso y talla del padre, debido a que la herencia es mitad del padre y mitad de la madre.
- Realizar colaboración con otros hospitales para tener una población variada de distintas regiones del país.
- Realizar un modelo que considere únicamente valores antropométricos y de química sanguínea, para que se pueda aplicar el simulador en cualquier clínica que cuente con las opciones de medir dichos parámetros.

## 11. REFERENCIAS

- Arcos, J. (2019) Estudio del efecto de la obesidad materna, sobre la muerte celular programada y regulación epigenética, del timo de la progenie. (Tesis de licenciatura). Universidad Nacional Autónoma de México.
- Bautista, C., Martínez, P., y Zambrano, E. (2009) "Obesidad Materna: Consecuencias sobre el metabolismo de la Progenie." *Revista de la Escuela de Medicina "Dr. José Sierra Flores"*, 23(2):10-15
- Berg, J. (2008) Bioquímica. Barcelona, España: Reverté
- Bhide, A., Arulkumaran, S., Damania, K. y Daftary, S. (2015) Arias' Practical Guide to High-Risk Pregnancy and Delivery. A South Asian Perspective. India: Elsevier
- Butte, N. (2000) Carbohydrate and lipid metabolism in pregnancy: normal compared with gestational diabetes mellitus. *American Journal of Clinical Nutrition* 71(5) 1256S-1261S
- Chan, C., Chan, E., Ng, D., Chow, P., & Kwok, K. (2006) Application of artificial neural networks to establish a predictive mortality risk model in children admitted to a paediatric intensive care unit. *Singapore Medical Journal*, 47(11),928-934
- Chava, A., Griffith, O. & Wagner G. (2017) The inflammation paradox in the evolution of mammalian pregnancy: turning a foe into a friend. *Current Opinion in Genetics & Development*, 47-24-32
- Colombo, G., Clerici, M., Garavaglia, M., Giustarini, D., *et al*, (2015) A step-by-step protocol for assaying protein carbonylation in biological samples *Elsevier*, doi:10.1016/j.jchromb.2015.11.052
- FAO/OMS (1998) Los carbohidratos en la nutrición humana. FAO: Roma
- Feduchi, E., Blasco, I., Romero, C. y Yáñez, E. (2010) Bioquímica. Conceptos esenciales. Madrid: Medica Panamericana
- Fenton, T. y Kim, J. (2013) A systematic review and meta-analysis to revise the Fenton growth chart for preterm infants. *BMC Pediatrics*, 13:59
- Flores, S., y Martínez, H. (2012) Peso al nacer de los niños y niñas derechohabientes del Instituto Mexicano del Seguro Social. *Bol Med Hosp Infant Mex*, 69(1):30-39
- Fuentes, X., Castiñeiras, M. y Queraltó, J. (1998) Bioquímica clínica y Patología molecular. Barcelona: Reverté
- Gil, A. y Sánchez, F- (2010) Tratado de Nutrición. Bases Fisiológicas y Bioquímicas de la Nutrición. Madrid: Medica Panamericana.
- González, J., Juárez, J. y Rodríguez, J., (2013) Obesidad y embarazo. *Revista Médica MD*, 4(4), 269-275

- Guzmán, J., Hernández J., Arias J., Baptista, H., *et al.* (2016) Estimation of umbilical cord blood leptin and insulin based on anthropometric data by means of artificial neural network approach: identifying key maternal and neonatal factors. *BMC Pregnancy and Childbirth*, 16(1):179
- Grossi, E., y Buscema, M. (2006). *Artificial intelligence and outcome research. Drug Development Research*, 67(3), 227–244. doi:10.1002/ddr.20081
- Hernández, M., Montoya, A., Torres, Y., Espejel, A. Guzmán, A, *et al.* (2017) Oxidative stress biomarkers and their relationship with cytokine concentrations in overweight/obese pregnant women and their neonates. *BMC Immunology*, 18(1), 3
- Irles, C., González, G., Carrera, S., Michel Macias, C., Sánchez Gómez, C., *et al.* (2018). Estimation of Neonatal Intestinal Perforation Associated with Necrotizing Enterocolitis by Machine Learning Reveals New Key Factors. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 15(11), 2509. doi:10.3390/ijerph15112509
- Jácome, A. (2005) Fisiología Endocrina. Bogotá: Academia Nacional de Medicina
- Kim, S. Y., Sharma, A. J., Sappenfield, W., Wilson, H. G., & Salihu, H. M. (2014). Association of Maternal Body Mass Index, Excessive Weight Gain, and Gestational Diabetes Mellitus With Large-for-Gestational-Age Births. *Obstetrics & Gynecology*, 123(4), 737–744.
- Kuri, P. *et al.* (2016) Encuesta Nacional de Salud y Nutrición de Medio Camino: Informe Final de Resultados. Instituto Nacional de Salud Pública. Recuperado de: <https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/209093/ENSANUT.pdf>
- Leddy, M., Power, M. y Schulkin, J. (2008) The Impact of Maternal Obesity on Maternal and Fetal Health. *MedReviews* 1(4) 170-178
- Lozano, A., Betancourth, W., Turcios, L., Ocampo, D., Portillo, C., y Lozano, L. (2016) Sobrepeso y Obesidad en el embarazo: Complicaciones y manejo. *iMedPub Journals* 12(3):1-7. doi:10.3823/1310
- Mandy, M., & Nyirenda, M. (2018). Developmental Origins of Health and Disease: the relevance to developing nations. *International health*, 10(2), 66–70. doi:10.1093/inthealth/ihy006
- Masud, J., Herrera, M. y Ávila, R. (2011) Composición corporal en el recién nacido. *Pediatría de México*, 13(3), 114-118
- Moreno, G. (2012). Definición y clasificación de la obesidad. *Elsevier*, 23(2), 116 - 205.
- Moreno, B., Monereo S. y Álvarez J. (2004) La obesidad en el tercer milenio. Buenos Aires; Madrid: Médica Panamericana.

- Patiño, J. (2006) *Metabolismo, nutrición y shock*. Bogotá: Colombia. Médica Panamericana
- Portillo, J., Fernandez, M. y Parede, F. (1997) *Aspectos Basicos de Bioquímica Clínica*. Madrid: Díaz de Santos
- Quintanar, M. y Calderón, J. (2009) La capacidad antioxidante total. Bases y aplicaciones. *Revista de Educación Bioquímica* 28(3) 89-101
- Reyes, R., Barrera, R. y Fernández, L. (2015) Programación metabólica fetal. *Perinatología y Reproducción Humana* <https://doi.org/10.1016/j.rprh.2015.12.003>
- Rossi, W., Garrido, G., Núñez, A. (2015) Biomarcadores del estrés oxidativo en la terapia antioxidante. *Journal of Pharmacy & Pharmacognosy Research* 4(2), 62-83
- Russell, S. y Norvig, P. (2003) *Artificial Intelligence*. Estados Unidos: Prentice Hall
- Segovia, S. A., Vickers, M. H., & Reynolds, C. M. (2017). The impact of maternal obesity on inflammatory processes and consequences for later offspring health outcomes. *Journal of Developmental Origins of Health and Disease*, 8(05), 529–540.
- Segovia, S. A., Vickers, M. H., Gray, C., & Reynolds, C. M. (2014). Maternal Obesity, Inflammation, and Developmental Programming. *BioMed Research International*, 2014, 1–14. doi:10.1155/2014/418975
- Shiarazian, S., Kuhs, M., Darwish, S., Croker, D. y Walker, G. (2017) Artificial neural network modelling of continuous wet granulation using a twin-screw extruder. *International Journal of Pharmaceutics*, 521(1-2), 102-109
- Solis, M., Estrada, G., Perichart, O., *et al.* (2018) Key Clinical Factor Predicting Adipokine and Oxidative Stress Marker Concentrations among Normal, Overweight and Obese Pregnant Women Using Artificial Neural Networks. *International Journal of Molecular Sciences* 19(86)
- Sorlí, J. (2008) *Obesidad y alteraciones metabólicas: Factores genéticos y ambientales en población mediterránea*. Universitat de València, Servei de Publicacions.
- Spong, C. Y. (2013). Defining “Term” Pregnancy. *JAMA*, 309(23), 2445. doi:10.1001/jama.2013.6235
- Taylor, D., & Powers D. (2016) Teaching artificial intelligence to read electropherograms. *Forensic Science International. Genetics*, 25,10-18
- Teijón, J., Garrido, A., Blanco, D., Villaverde, C., *et al.* (2006) *Fundamentos de bioquímica metabólica*. Madrid: Tébar.
- Villar, J., Giuliani, F., Fenton, T., Ohuma, E., Cheikh, L., *et al.* (2016) INTERGROWTH-21st very preterm size a birth reference charts. *The Lancet* 387:844-845

Voet, D. (2006) Bioquímica. Buenos Aires, Argentina: Médica Panamericana

Voet, D. (2009) Fundamentos de bioquímica: la vida a nivel molecular. Buenos Aires, Argentina: Médica Panamericana

Ywaskewycz, L., Bonneau, G., Castillo, M., López, D., *et al.* (2010) Perfil lipídico por trimestre de gestación en una población de mujeres adultas. *Rev Chil Obstet Ginecol* 75(4): 227-233

Zeng, Z., Liu, F., y Li, S. (2017). Metabolic Adaptations in Pregnancy: A Review. *Annals of Nutrition and Metabolism*, 70(1), 59–65. doi:10.1159/000459633

## ANEXOS

### ANEXO 1. VARIABLES CLÍNICAS PARA EL MODELO

|   |              | Normal      | Sobrepeso    | Obesidad    | P       |
|---|--------------|-------------|--------------|-------------|---------|
| Edad (años)   |              | 27.2 ± 0.9  | 29.2 ± 1     | 29.3 ± 1.2  | ns      |
| IMC pre-gestacional (kg/m <sup>2</sup> )                    |              | 22.6 ± 0.3  | 27.5 ± 0.3   | 32.6 ± 0.6  | <0.0001 |
| Interpretación de ganancia de peso del primer trimestre (%) | Bajo         | 26.7        | 35.7         | 36.4        | ns      |
|   | Subió        | 73.3        | 64.3         | 63.6        |         |
| Porcentaje de grasa corporal (%)                            |              | 35.8 ± 1    | 40.3 ± 0.6   | 45.2 ± 0.8  | <0.0001 |
| Glucosa (mg/dL)   |              | 85.6 ± 1.6  | 85.8 ± 1.6   | 91.7 ± 2.1  | 0.0363  |
| Triacilglicéridos (mg/dL)                                   |              | 135 ± 10.4  | 157.9 ± 10.4 | 132.6 ± 6.8 | ns      |
| Colesterol (mg/dL)  |              | 180.8 ± 6.9 | 183.4 ± 8.8  | 178.1 ± 7.9 | ns      |
| HDL (mg/dL)   |              | 60.5 ± 1.9  | 62.1 ± 1.9   | 59.1 ± 1.2  | ns      |
| CP (nmol/mg proteína)                                       |              | 5.3 ± 0.3   | 3.9 ± 0.6    | 6.4 ± 0.5   | 0.0006  |
| CAT( nmol Eq trolox)  |              | 0.08 ± 0.01 | 0.08 ± 0.01  | 0.09 ± 0.01 | ns      |
| Semanas de Gestación (SDG) (semanas)                        |              | 38.4 ± 0.03 | 38.1 ± 0.4   | 38.7 ± 0.4  | ns      |
| Interpretación de ganancia de peso del tercer trimestre (%) | Insuficiente | 43.3        | 25           | 22.7        | ns      |
|   | Adecuado     | 50          | 39.3         | 50          |         |
|   | Excesivo     | 6.7         | 35.7         | 50          |         |
| Patología (%)   | Ninguna      | 56.7        | 60.7         | 40.9        |         |
|   | Preeclampsia | 3.3         | 0            | 9.1         |         |



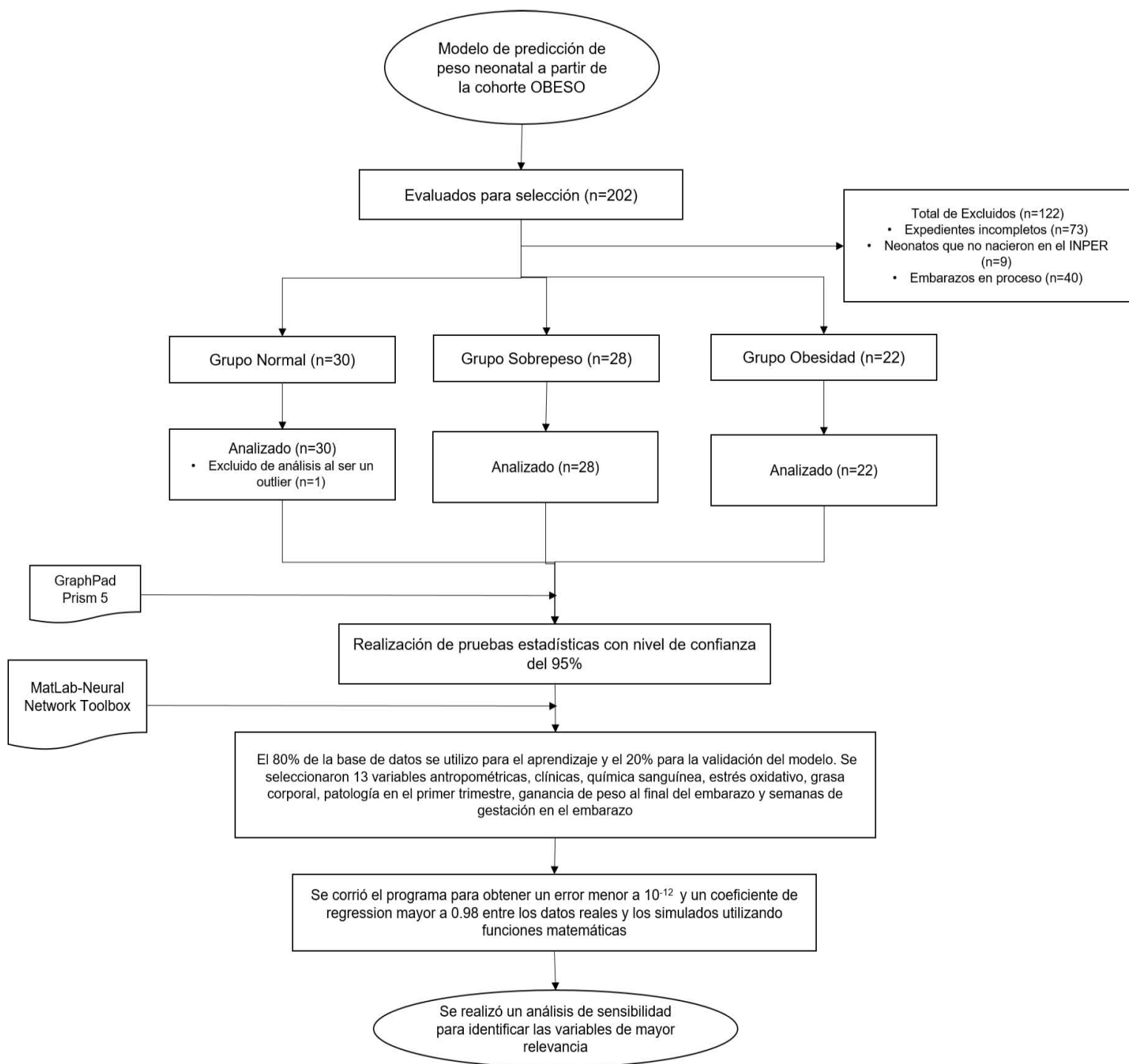
|  |                                    |      |      |      |    |
|--|------------------------------------|------|------|------|----|
|  | Diabetes Gestacional               | 3.3  | 7.1  | 4.5  | ns |
|  | Diabetes Mellitus 2 e Hipertensión | 0    | 0    | 9.1  |    |
|  | Hipotiroidismo                     | 23.3 | 28.6 | 31.8 |    |
|  | Preclampsia e Hipotiroidismo       | 6.7  | 3.6  | 4.5  |    |
|  | Diabetes y Preeclampsia            | 6.7  | 0    | 0    |    |

## ANEXO 2. LISTA DE PATOLOGÍAS MATERNAS

| Número* | Patología  |
|---------|--|
| 0       | Ninguna  |
| 1       | Preeclampsia                                     |
| 2       | Diabetes Gestacional                             |
| 3       | Diabetes Mellitus Tipo 2 e Hipertensión Arterial |
| 4       | Hipotiroidismo                                   |
| 5       | Preeclampsia e Hipotiroidismo                    |
| 6       | Diabetes y Preeclampsia                          |

\*El número que representa cada patología en el modelo

### ANEXO 3. DIAGRAMA DE FLUJO



## ANEXO 4. VALORES DE REFERENCIA NORMALES

| Prueba                                | Valor de referencia |           |             |                 |
|---------------------------------------|---------------------|-----------|-------------|-----------------|
|                                       | Recomendable        | Limítrofe | Alto riesgo | Muy alto riesgo |
| Glucosa en ayuno (mg/dL)              | <99                 |           |             |                 |
| Glucosa post prandial (2 hrs) (mg/dL) | <140                |           |             |                 |
| Colesterol** (mg/dL)                  | <200                | 200 - 239 | 240         | ----            |
| Triacilglicéridos** (mg/dL)           | <150                | 150 - 200 | >200        | >1000           |
| HDL** (mg/dL)                         | >35                 | -----     | <35         | ----            |

\*Valores obtenidos de American Diabetes Association, 2019

\*\*Valores obtenidos de la NOM-037-SSA2-2002

## ANEXO 5. VALORES DE REFERENCIA PARA MUJERES EMBARAZADAS

| Prueba                                | Valor de referencia |               |               |
|---------------------------------------|---------------------|---------------|---------------|
|                                       | 1er trimestre       | 2do trimestre | 3er trimestre |
| Glucosa en ayuno (mg/dL)              | 65                  |               |               |
| Glucosa post prandial (2 hrs) (mg/dL) | <140                |               |               |
| Colesterol (mg/dL)                    | 141 - 210           | 176 – 299     | 219 - 349     |
| Triacilglicéridos (mg/dL)             | 40 - 159            | 75 – 382      | 131 - 453     |
| HDL (mg/dL)                           | 40 - 78             | 52 – 87       | 48 - 87       |

\*Valores de referencia del INPER-IER

## ANEXO 6. CLASIFICACIÓN DE EMBARAZO A TÉRMINO

| Clasificación    | Semanas de Gestación                  |
|------------------|---------------------------------------|
| Término temprano | 37 semanas 0 días a 38 semanas 6 días |
| Término completo | 39 semanas 0 días a 40 semanas 6 días |
| Término tardío   | 41 semanas 0 días a 41 semanas 6 días |
| Postérmino       | 42 semanas 0 días en adelante         |

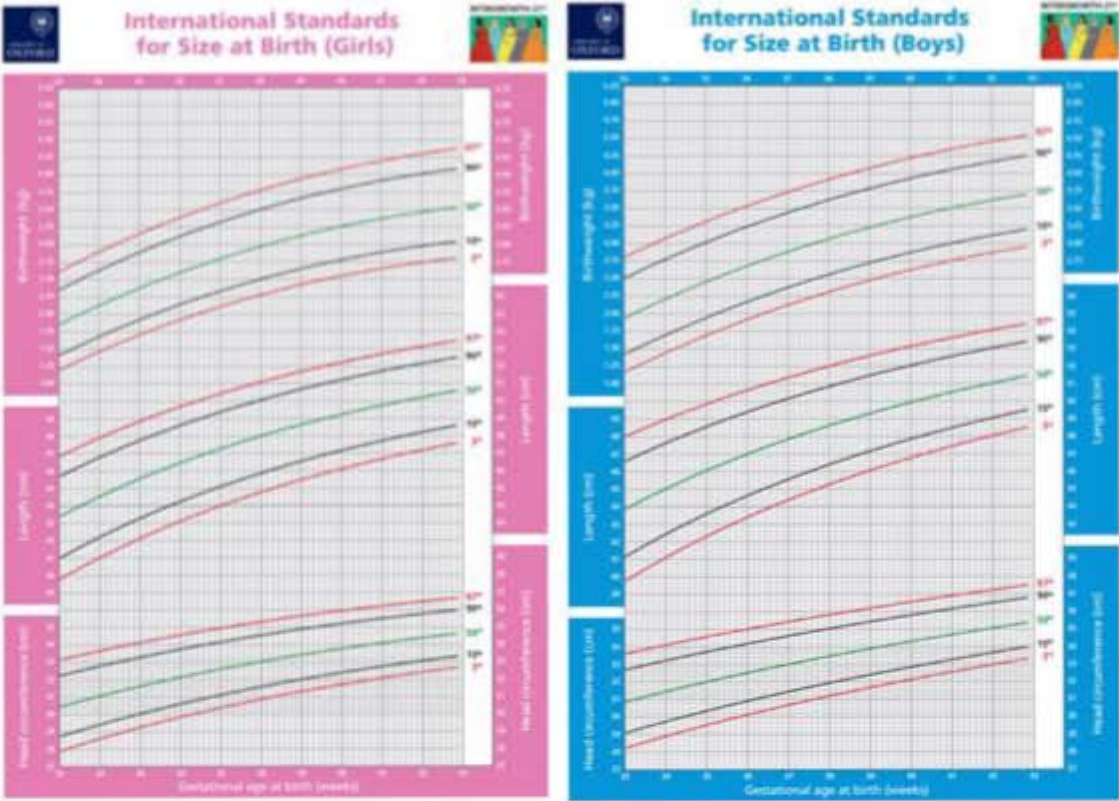
Tomada de: Defining term "pregnancy": recommendations from the defining "term" pregnancy workgroup. JAMA 2013; 309:2445-6

## ANEXO 7. TABLA PARA PESO DEL INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

|       | Edad gestacional (semanas) | Número | Percentiles (g) |      |      |      |      | Promedio | DE  |
|-------|----------------------------|--------|-----------------|------|------|------|------|----------|-----|
|       |                            |        | 10              | 25   | 50   | 75   | 90   |          |     |
| Niños | 28                         | 19     | 815             | 988  | 1147 | 1305 | 1470 | 1141     | 209 |
|       | 29                         | 16     | 881             | 1098 | 1317 | 1509 | 1660 | 1324     | 291 |
|       | 30                         | 34     | 1065            | 1336 | 1500 | 1653 | 1800 | 1493     | 244 |
|       | 31                         | 35     | 1230            | 1420 | 1615 | 1806 | 1994 | 1624     | 266 |
|       | 32                         | 57     | 1364            | 1557 | 1768 | 1997 | 2228 | 1781     | 350 |
|       | 33                         | 40     | 1553            | 1762 | 1986 | 2232 | 2498 | 2000     | 321 |
|       | 34                         | 63     | 1804            | 2013 | 2246 | 2479 | 2692 | 2248     | 343 |
|       | 35                         | 112    | 1908            | 2170 | 2442 | 2716 | 2987 | 2429     | 400 |
|       | 36                         | 323    | 2168            | 2429 | 2717 | 3016 | 3300 | 2725     | 433 |
|       | 37                         | 761    | 2450            | 2698 | 2957 | 3230 | 3514 | 2970     | 421 |
|       | 38                         | 2256   | 2641            | 2882 | 3135 | 3406 | 3690 | 3145     | 405 |
|       | 39                         | 3343   | 2744            | 2995 | 3254 | 3524 | 3800 | 3263     | 424 |
|       | 40                         | 4359   | 2825            | 3073 | 3332 | 3608 | 3900 | 3352     | 430 |
| Niñas | 41                         | 923    | 2875            | 3134 | 3402 | 3667 | 3950 | 3404     | 411 |
|       | 42                         | 360    | 2890            | 3166 | 3484 | 3797 | 4100 | 3487     | 488 |
|       | 28                         | 25     | 846             | 934  | 1037 | 1178 | 1352 | 1051     | 178 |
|       | 29                         | 17     | 854             | 1000 | 1165 | 1359 | 1576 | 1193     | 236 |
|       | 30                         | 20     | 1030            | 1174 | 1348 | 1540 | 1740 | 1367     | 251 |
|       | 31                         | 42     | 1210            | 1352 | 1512 | 1697 | 1900 | 1529     | 265 |
|       | 32                         | 45     | 1390            | 1559 | 1730 | 1888 | 2120 | 1740     | 266 |
|       | 33                         | 46     | 1588            | 1760 | 1958 | 2180 | 2406 | 1980     | 342 |
|       | 34                         | 52     | 1786            | 1943 | 2143 | 2398 | 2694 | 2171     | 327 |
|       | 35                         | 96     | 1879            | 2095 | 2343 | 2605 | 2862 | 2348     | 369 |
|       | 36                         | 280    | 2122            | 2412 | 2635 | 2894 | 3174 | 2639     | 366 |
|       | 37                         | 646    | 2379            | 2610 | 2857 | 3118 | 3386 | 2868     | 398 |
|       | 38                         | 2034   | 2580            | 2802 | 3040 | 3305 | 3588 | 3057     | 392 |
| 39    | 3096                       | 2700   | 2916            | 3153 | 3412 | 3682 | 3170 | 387      |     |
| 40    | 4147                       | 2760   | 2999            | 3247 | 3514 | 3800 | 3260 | 400      |     |
| 41    | 997                        | 2788   | 3015            | 3267 | 3542 | 3825 | 3291 | 405      |     |
| 42    | 383                        | 2792   | 3029            | 3327 | 3653 | 3978 | 3353 | 488      |     |

DE: desviación estándar

# ANEXO 8. CURVAS PARA PESO Y TALLA PUBLICADAS POR INTERGROWTH 21<sup>ST</sup>



# ANEXO 9. CURVAS PARA PESO Y TALLA PUBLICADAS POR FENTON

