



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO
DIVISION DE ESTUDIOS DE
POSTGRADO
FACULTAD DE MEDICINA
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO
SOCIAL
UNIDAD MEDICA DE ALTA
ESPECIALIDAD
HOSPITAL DE GINECO OBSTETRICIA
NUMERO 3
CENTRO MEDICO NACIONAL "LA RAZA"



ESTUDIO PILOTO PARA LA ESTIMACION DE LA EXPOSICION A
CONTAMINANTES AMBIENTALES, COMO CAUSA DE RESULTADO MATERNO Y
PERINATAL ADVERSO EN EL HOSPITAL DE GINECOOBSTETRICIA NUM 3
DR VICTOR MANUEL ESPINOSA DE LOS REYES SANCHEZ

TESIS



PARA OBTENER EL TITULO DE ESPECIALIDAD DE RAMA EN

MEDICINA MATERNO FETAL

PRESENTA

DRA. ERENDIRA MARLEN PACHECO CAZARES

INVESTIGADOR RESPONSABLE: DRA. MARIA GUADALUPE VELOZ MARTINEZ,
INVESTIGADORES ASOCIADOS: DRA MARÍA E. GONSEBATT, EDITH DANNY MOLINA
SERVIN, PAVEL PETROSYAN, JORGE ALFONSO MACIEL RUIZ,

México D. F.

2013



Universidad Nacional
Autónoma de México



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.

DIRECTORIO

Dra: María Guadalupe Veloz Martínez

División de Investigación de la Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital de Gineco Obstetricia 3 Centro Médico Nacional la RAZA Instituto Mexicano del Seguro Social

María E. Gonsebatt¹ Edith Danny Molina Servín¹, Pavel Petrosyan Jorge Alfonso Maciel Ruiz

Departamento de Medicina Genómica y Toxicología Ambiental, Instituto de Investigaciones Biomédicas, Universidad Nacional Autónoma de México.

DEDICATORIAS

DEDICO ESTA TESIS A:

A LA DRA MARIA GUADALUPE VELOZ MARTINEZ, por su gran apoyo y paciencia, por aguantar mis locuras y mí entrega a destiempo de los proyectos. Gracias por su preocupación y por no abandonarme en los momentos difíciles.

A DIOS. Por poner en mí camino a la Dra. Veloz.

AGRADECIMIENTOS

A mi madre, hermanos, (Daniel y Enrique) suegros, (mamá Elvia Papá Ignacio Ramírez) a mi hermana Cindy Ramírez: por seguir apoyándome sin importar la distancia

A Tania Solís Moreno y Aidé Rodríguez Montoya por darme un hogar

A mi hijo: que es mi motor para ser mejor cada día

Resumen

La exposición gestacional se asocia a una mayor susceptibilidad para desarrollar enfermedades cardiovasculares, metabólicas y cáncer en la vida adulta. En la Zona Metropolitana de la Ciudad de México (ZMCM) se emiten más de 300 mil toneladas de contaminantes al año entre ellos se encuentran los hidrocarburos aromáticos policíclicos (HAP) que se generan por la combustión incompleta de la materia orgánica: madera, leña, gasolinaz, tabaco, etc. El aire urbano y humo del tabaco contienen importantes cantidades de estos compuestos carcinogénicos sin embargo su presencia no se mide en el sistema de monitoreo de calidad del aire de la ZMCM. Se ha reportado que los habitantes jóvenes de la ZMCM tienen niveles más elevados de aductos en ADN por HAP en la época del año en donde la emisión de material particulado (PM) es mayor, sugiriendo que parte de los HAP se encuentran adheridos a las PM. Realizamos un estudio piloto para medir niveles de aductos tipo “bulky” o abultados en el ADN de recién nacidos y sus madres para investigar si la contaminación por PM se puede asociar con una mayor exposición gestacional a agentes potencialmente carcinogénicos que se encuentran adheridos a ellas. El nivel de aductos detectados en estos niños es dos a tres veces superior al detectado en sus madres. Dado el reducido número de muestras analizadas hasta el momento no hemos encontrado asociaciones con otros biomarcadores, sin embargo, nuestros hallazgos sugieren que los recién nacidos son una población muy sensible a los agentes ambientales que inducen aductos en ADN, como los HAP, y que este daño podría tener repercusiones en su calidad de vida y en la atención médica que requerirá en el transcurso de la misma.

ABSTRACT

Gestational exposure is associated with greater susceptibility for the development of cardiovascular and metabolic diseases and cancer in adult life. In the Mexico City Metropolitan Area (MCMA) more than 300 thousand tons of air pollutants are emitted each year among them the polycyclic aromatic hydrocarbons (PAH) which result from the incomplete combustion of organic matter, such as wood, gasoline, tobacco, etc. However the presence of these carcinogens is not registered by the monitoring system of air quality of the MCMA. It has been reported that young adults living in MCMA have higher levels of PAH DNA adducts in the time of the year where the emission of particulate matter (PM) is higher, suggesting that PM contain environmental PAH. We performed a pilot study to determine the levels of bulky DNA adducts in new borns (NB) and their mothers to investigate if the levels of PM could be associated with gestational exposure to potential carcinogens contained in the PM. The levels of adducts detected in NB was two to three times the levels observed in their mothers. Since the number of cases studied is small we have not seen associations with other biomarkers, however our findings suggest that NB are very susceptible to air pollutants that induce bulky DNA adducts, such as PAH. This damage could have deleterious effects in health and the quality of life in the adult life.

INDICE

Antecedentes	8
Justificación	11
Planteamiento del Problema	12
Objetivo	13
Hipótesis	13
Material y métodos	14
Cronograma de actividades	16
Resultados	17
Discusión	18
Conclusiones	20
Anexos	21
Referencias	23
Cuestionario	25
Carta consentimiento informado	27

ESTUDIO PILOTO PARA LA ESTIMACION DE LA EXPOSICION A CONTAMINANTES AMBIENTALES, COMO CAUSA DE RESULTADO MATERNO Y PERINATAL ADVERSO EN EL HOSPITAL DE GINECOOBSTETRICIA NUM 3 DR VICTOR MANUEL ESPINOSA DE LOS REYES SANCHEZ

ANTECEDENTES

Los hidrocarburos aromáticos policíclicos (HAP) los compuestos N-nitrosos (NOCs), las aminas aromáticas (AA) así como otros compuestos genotóxicos se encuentran presentes en la contaminación ambiental urbana. Los HAP, NOCs y AA son compuestos potencialmente carcinogénicos que se generan por la combustión incompleta de productos orgánicos como los derivados del petróleo, las gasolinas, el tabaco y la producción industrial. Generalmente viajan adheridos o forman parte de las partículas pequeñas o menores de 2.5 micras (PM +2.5). En el Valle de México se ha reportado una emisión aproximada de 450 toneladas por día de hidrocarburos, que es mayor que la reportada para las grandes urbes de Estados Unidos y Europa (1,2) y no se registra, por lo que no hay datos que permitan estimarla diariamente. El transporte vehicular es considerado como la fuente de contaminación más importante por: a) el rápido crecimiento en el número de automotores y b) el promedio de horas de circulación por día de los mismos (3). Este tipo de contaminación es preocupante porque, a diferencia del tabaquismo o de la exposición laboral, afecta a toda la población (4,5). Este tipo de exposición es especialmente preocupante para los niños (6) y los recién nacidos que sufren exposición intrauterina (7) ya que la reciente evidencia epidemiológica sugiere que la exposición gestacional puede asociarse a una mayor susceptibilidad para ciertas enfermedades en la vida adulta (8)

Una de las maneras de estimar la exposición no solamente a los HAP, sino también a otros agentes ambientales potencialmente carcinogénicos es determinar su presencia en los fluidos o tejidos, más específicamente formando aductos con el ADN.

Se ha demostrado claramente la formación de aductos HAP-ADN en el cordón umbilical y en las placentas de mujeres embarazadas que fuman o que han estado expuestas a altos niveles de contaminación ambiental. Esta exposición se asocia a bajo peso al nacimiento y a retraso en el desarrollo fetal (9)

Una vez que estos agentes se introducen en el organismo a través de la vía digestiva o aérea, son metabolizados para su eliminación. Este proceso involucra principalmente a los citocromos P450 (CYP) y la epóxido hidrolasa que presentan gran polimorfismo y que al atacar su estructura (activación metabólica) forman metabolitos reactivos, como en el caso de una HAP como el venzo (a) pireno (BP) a través de la formación de dehidrol epóxidos como el benzol(a)pireno-7-8dehidrodio-9,10-epóxido (BPDE)

La combustión de gasolina libera en la atmósfera una mezcla de hidrocarburos, muchos de los cuales se consideran peligrosos para la salud, como los hidrocarburos aromáticos policíclicos (HAP), nitroarenos y compuestos orgánicos volátiles (VOCs). Los monitores de la Red de Monitoreo Ambiental (RAMA) de la Cd. de México miden diariamente los niveles de dióxidos de azufre, nitrógeno, carbono y ozono (SO_2 , NO_2 , CO_2 y O_3 respectivamente) y las partículas suspendidas $\text{PM}_{2.5}$ y PM_{10} . Sólo una estación determina directamente los niveles de hidrocarburos, como el tolueno y el benceno (clasificados como VOCs, los cuales también incluyen al formaldehído). Mientras que el benceno, a niveles atmosféricos tan bajos como 1 microgramo por metro cúbico podría representar un riesgo de padecer leucemia para los individuos expuestos crónicamente (11), la exposición crónica a HAPs se asocia desde hace casi 20 años, con una mayor incidencia de cáncer de pulmón (12), de laringe (13) y de esófago (14).

Dado que la presencia de mezclas de hidrocarburos aromáticos policíclicos es ubicua en el aire de las grandes urbes y que se presentan en distintas formas químicas, la exposición a estos compuestos se puede determinar más específicamente porque forman aductos con proteínas o con el ADN. Éstos pueden determinarse en muestras de tejidos blanco de la exposición o en leucocitos de sangre periférica. La presencia de estos aductos en el ADN, se asocia con mutaciones específicas y se los considera indicadores o biomarcadores de riesgo para cáncer (15).

En un estudio longitudinal en habitantes jóvenes de la Cd. De México se observó que presentan una cantidad elevada de aductos de HAP en el ADN de leucocitos obtenidos en muestras de sangre. Esto ocurre en mayor medida en la época de invierno o época seca y se asocian al incremento en partículas suspendidas ($PM_{2.5}$ y PM_{10} ;) (16). Estos resultados sugieren la presencia de HAP en las partículas, así como en el aire respirable (17) (18) afectan a los habitantes de las ZMCM, especialmente a los que viven en la zona norte donde se registran los niveles más elevados de PM (19).

JUSTIFICACION

La investigación de biomarcadores de exposición gestacional a contaminantes ambientales es una propuesta de investigación aplicada, porque la información que genere permitirá estimar el impacto que produce en la salud del recién nacido la contaminación de la ZMCM. (Zona Metropolitana de la Ciudad de México)

Las evidencias que muestran que la exposición a partículas respirables como las menores de 2.5 micras (PM_{2.5}) se asocia a bajo peso al nacimiento y a nacimientos pretérminos (20). Estos efectos dependen del origen y la composición de las PM 2.5 (21)

También nos interesa documentar si esta exposición, así como los hábitos de vida puede generar cambios epigenéticos asociados al desarrollo de enfermedades en la edad adulta de importancia epidemiológica en nuestro país como bajo peso al nacimiento, muerte perinatal, obesidad y diabetes. Es importante mencionar que existen evidencias que sugieren que los cambios epigenéticos pueden afectar varias generaciones.

De acuerdo a los resultados se evaluará la necesidad o no de proponer estrategias adicionales para reducir la exposición de pacientes embarazadas a contaminantes ambientales así como continuar el estudio para conocer los efectos de la exposición a altos niveles de aductos a mediano y largo plazo.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La zona metropolitana de la ciudad de México es una de las zonas urbanas de mayor contaminación en el mundo, se estima que el parque vehicular de la zona metropolitana es actualmente de más de 3 millones de vehículos, con un crecimiento de 10% anual, lo cual genera un elevado consumo de combustibles con la consecuente emisión de contaminantes.

(Secretaria de medio ambiente, informes de calidad del aire 2010)

De acuerdo con estudios realizados por nuestro grupo, la exposición a altos niveles de partículas está asociada a la formación de aductos HAP-ADN (10). Sin embargo no existen estudios que hayan estimado los niveles totales de aductos electrofílicos (producidos por HAP, nitrosaminas, etc) en recién nacidos de las zonas con mayores niveles de particular en la ciudad de México, así como tampoco se haya asociado esta condición con alteraciones en el peso o en el desarrollo fetal.

El presente trabajo nos permitió medir la formación de aductos electrofílicos en el ADN en recién nacidos cuyas madres viven en las regiones de las zonas noroeste y noreste de la zona metropolitana de la Ciudad de México que tienen elevados niveles de particular a lo largo del año (1).

OBJETIVO:

Investigar la presencia de aductos de HAP en ADN , como un biomarcador de exposición prenatal a agentes carcinogénicos, asociarlos como causa de resultado perinatal adverso y compararlos con los niveles de partículas reportados por el sistema de monitoreo ambiental.

HIPOTESIS

La exposición gestacional a la contaminación ambiental en la ZMCM se asociará a niveles más elevados de aductos y resultados perinatales adversos.

MATERIAL Y METODOS

Los participantes se reclutaron de manera voluntaria en la Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Ginecología y Obstetricia No 3 Centro Médico Nacional la Raza. Las participantes firmaron una carta de consentimiento informado posteriormente a un informe acerca de los alcances y propósitos del estudio. Una vez aceptado se realizó un cuestionario acerca de su estado general de salud, consumo de tabaco, área de residencia, etc. Y se tomaron muestras de sangre (5ml) a madres y 5ml al feto para determinar la presencia de aductos en DNA

Determinación de aductos en ADN

La determinación de aductos se realizó mediante la técnica de post-marcaje con fósforo radiactivo (^{32}P) (22). El ADN aislado mediante precipitación con fenol, se digiere con la enzima nucleasa microccal y fosfodiesterasa de bazo para generar 3'-mononucleotidos, posteriormente se remueven los nucleótidos normales con un tratamiento de nucleasa P1. Los nucleótidos son marcados con [$\gamma^{32}\text{P}$] ATP en presencia de cinasa T4. Se realiza luego la cromatografía de capa fina (TCL) en placas de celulosa polietilamina en tres dimensiones para tener una mejor separación. Finalmente se exponen las placas a una placa autorradiografía sensible a radioactividad. Se realiza el análisis mediante el Software Image J y mediante la medición de la radiactividad incorporada en los aductos detectados en la placa cromatográfica. Los niveles de aductos se reportan como aductos/ 10^8 nucleótidos (ntc).

Niveles de $\text{PM}_{2.5}$ y PM_{10}

Se registraron los reportes diarios de $\text{PM}_{2.5}$ y PM_{10} de las estaciones de monitoreo ubicadas en Acolman, Camarones, FES Iztacala, Hospital General de México, Izxtacalco, Merced, San Agustín, Tlanepantla, Tultitlán, De las Flores y Xalostoc que son las zonas de los lugares de residencia de las madres y se hicieron promedios diarios y mensuales de los niveles de partículas para el mes de nacimiento y de al menos 3 meses antes de todas las estaciones.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Pacientes sin patología agregada, en vías de resolución del embarazo en el CMN La Raza HGO3 Dr Victor Manuel Espinosa de los Reyes Sanchez y que vivan en zonas con elevados niveles de partículas como : Tlalnepantla, Acatlán, Xalostoc, San Agustín, La Merced, Iztacalco, Iztapalapa y en zonas con menores niveles de partículas como : San Juan de Aragón o Cuajimalpa, de la zona metropolitana del Valle de México.
- Feto vivo
- Que acepten participar y firmen la carta de consentimiento de colaboración
- Que hayan permanecido en la zona de residencia en los últimos 3 meses

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN O ELIMINACIÓN

- Pacientes no embarazadas
- Pacientes con morbilidad agregada
- Pacientes que culminen embarazo en otra unidad médica
- Recién nacidos con cromosomopatías
- Pacientes que presenten ruptura prematura de membranas asociada a proceso infeccioso
- Las muestras de sangre no enviadas a tiempo al laboratorio para su procesamiento

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

ACTIVIDAD / MES	ENERO	FEBRERO	MARZO	ABRIL	MAYO	JUNIO	JULIO
ELABORACION DE PROYECTO	XXX	XXX					
SOLICITUD DE REGISTRO Y PRESENTACION DE PROYECTO			XXX				
RECOLECCION DE MUESTRAS Y DATOS				XXX	XXX		
ANALISIS DE RESULTADOS						XX	
REPORTE ESCRITO						XX	
ENVIO PARA PUBLICACION							XX

RESULTADOS

Se analizaron los niveles de aductos en sangre de cordón umbilical y materna de 14 recién nacidos y sus madres (Figura 1). Cuando se comparó el nivel de aductos de los recién nacidos en células de cordón umbilical (9.08 ± 3.09 aductos/ 10^8 ntc) con el nivel de aductos en los leucocitos de la sangre materna (3.88 ± 2.36 aductos/ 10^8 ntc), un análisis mediante una prueba de t de Student, arrojó una diferencia estadísticamente significativa con $p < 0.0065$. Los niveles de aductos en los recién nacidos supera 2.3 veces el nivel de aductos medido en los leucocitos maternos. Ninguna de las madres resultó fumadora. Sin embargo detectamos exposición pasiva a humo de tabaco en la que presentó mayor nivel de aductos (15.09, ver Figura 1). Como era de esperar peso y talla de los recién nacidos estuvo significativa correlacionado ($R = 0.709$, $p < 0.001$). Sin embargo, no observamos hasta ahora asociaciones significativas entre los niveles de aductos con el peso o talla, con los índices APGAR (puntuación del estado de salud del recién nacido) y Capurro (índice de edad gestacional del recién nacido). Tampoco hay una asociación significativa entre los niveles de aductos encontrados entre las madres y los recién nacidos con los niveles promedio mensuales de partículas PM_{10} reportados por las estaciones de monitoreo de cercanas a la zona de residencia.

ANÁLISIS DE LOS DATOS

Se realizó un análisis bivariado para los niveles de aductos en sangre materna y de cordón umbilical y se utilizaron regresiones logísticas para investigar la relación entre los niveles de aductos, peso, talla, Apgar, Capurro, etc. y la presencia de partículas e hidrocarburos aromáticos policíclicos en los reportes de la RAMA.

DISCUSIÓN

La metodología de determinación de aductos mediante el ensayo utilizado permite determinar la presencia de aductos “abultados” o “bulky” (en inglés) que se forman por la unión covalente al ADN de moléculas grandes que deforman la doble cadena. Su presencia se asocia con la exposición a agentes carcinogénicos como las aflatoxinas y los hidrocarburos aromáticos policíclicos. Los aductos inducen mutaciones y rompimientos en el ADN. Estos efectos son más frecuentes en personas con alto riesgo para desarrollar cáncer, por ejemplo los fumadores presentan niveles elevados de aductos en sus leucocitos comparados con los no fumadores . (23)

La presencia de una mayor proporción de aductos en los recién nacidos que en sus madres como la observada en este estudio piloto fue reportada de manera similar por Whyatt et al (2001) (24) y por Perera et al. (2004).(25) Se piensa que los recién nacidos tienen una menor capacidad de reparar el daño producido por estos agentes al ADN aunado a una menor capacidad de detoxificación del recién nacido, haciendolo más susceptible al daño genético inducido por estos carcinógenos. Pensamos que los elevados niveles de HAP en la zona norte de la ZMCM son los responsables de los elevados niveles de aductos detectados en los recién nacidos ya que ninguna de la madres analizadas hasta ahora es fumadora, sin embargo es posible que hayan estado expuestas de manera pasiva al humo del tabaco. Dado lo reducido de la muestra analizada no pudimos observar asociaciones significativas entre estos biomarcadores de daño temprano y efectos en la salud del recién nacido.

Sin embargo, nuestros hallazgos sugieren que los recién nacidos son una población muy sensible a la contaminación ambiental por HAP que al momento del nacimiento presentan un nivel elevado de daño, el cual podría tener repercusiones en su calidad de vida y en la atención médica que requerirá en el transcurso de la misma.

CONCLUSIONES

Los niveles de aductos en los recién nacidos supera 2.3 veces el nivel de aductos medido en los leucocitos maternos.

El número de muestras procesadas en este estudio, han sido insuficientes para conocer los efectos de la exposición de aductos in utero, a mediano y largo plazo.

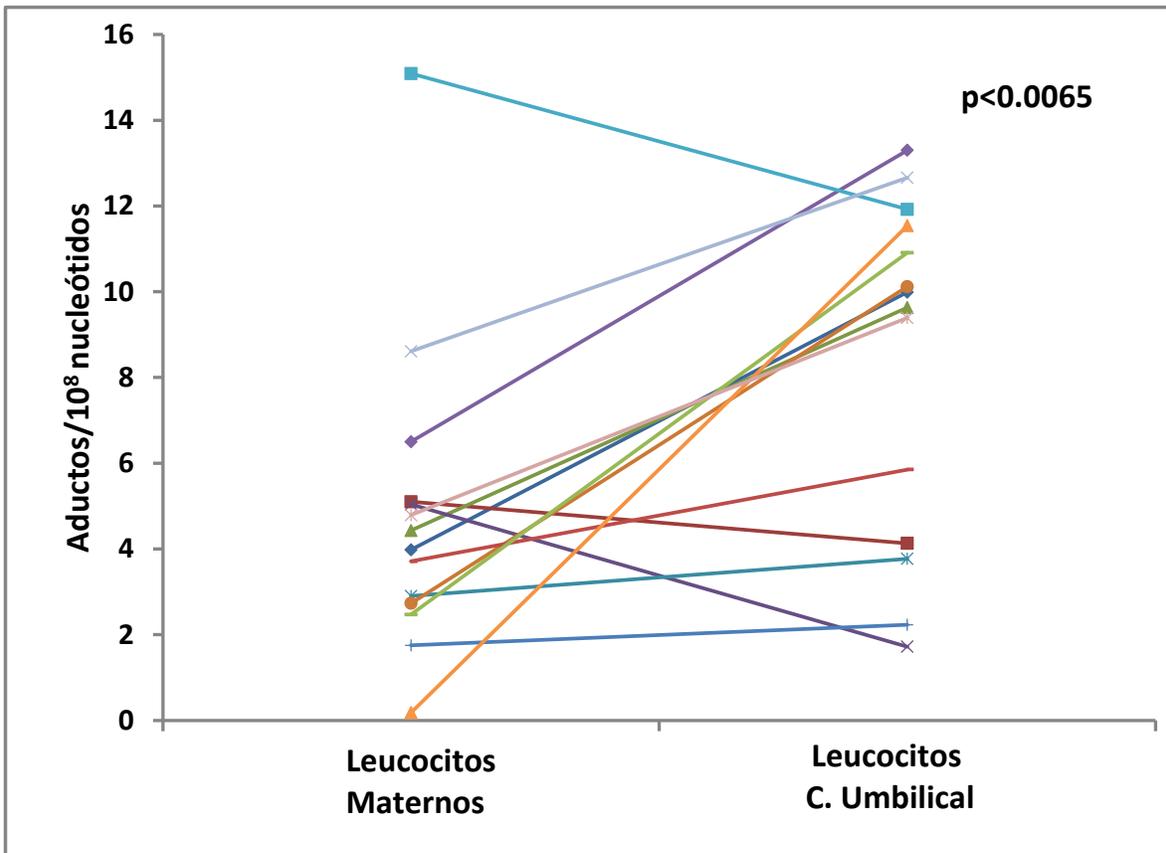


Figura 1 niveles de aductos en células maternas y fetales.

Tabla 1. Peso, talla, sexo e índices Apgar y Capurro así como exposición a humo de tabaco durante la gestación.

Recién Nacido	Peso (gr)	Talla (cm)	Sexo	Apgar	Capurro	Exposición a humo tabaco
1	2500	47	F	6/8	36	No
2	2050	44	M	7/8	33	No
3	2854	51	F	8/9	37	No
4	3100	50	M	8/9	40	No
5	2200	46	M	5/8	35	No
6	3770	52	M	8/9	39	No
7	2240	47	M	8/9	40	No
8	1800	40	F	7/8	34	No
9	3320	52	F	8/9	41	No
10	3000	49	F	8/9	40	No
11	3080	44	F	8/9	36	SI
12	3545	51	M	8/9	40	No
13	1975	48	M	7/9	34	No
14	2150	48	M	7/8	36	No

REFERENCIAS

1. Secretaría del Medio Ambiente (SMA), Inventario de emisiones de contaminantes tóxicos (2006-10) Programas de Calidad del Aire e Inventario de Emisiones. (http://www.sma.df.gob.mx/inventario_emisiones/index.php?op5pub#) última fecha de acceso 30-03-2013
2. Toxicological Profile for polycyclic Aromatic Hydrocarbons (PAHs) ATSDR, U.S. DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES Public Health Service Agency for Toxic Substances and Disease Registry 2003
3. Marr, L.C., *et al.* Vehicle traffic as a source of particulate polycyclic aromatic hydrocarbons exposure in Mexico City. *Environ. Sci. Technol* 38, 2584-2592 (2004).
4. Perera, F. P. et al. Molecular and genetic damage in humans from environmental pollution in Poland *Nature*, 360:256-258, 1992
5. Perera, F. P. et al. *Environ Health Perspect Assessment of Carcinogen Exposure and the Use of Other Risk Markers in Populations.* 1992 November; 98: 133–137.
6. Harrison, R. M. et al, 1999 Analysis of incidence of childhood cancer in the West Midlands of the United Kingdom in relation to proximity to main roads and petrol stations *Occup, Environ, Med.*, 56, 774-780
7. Perera, F. P., et al. 2002 *In Utero DNA Damage from Environmental Pollution Is Associated with Somatic Gene Mutation in Newborns* *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev* 11: 1134-1137
8. Jirtle R.L. and Skinner M.K. Environmental epigenomics and disease susceptibility *Nature reviews genetics.* 2007; 8:253-62.
9. Kelvin, E. A. 2009. Modulation of prenatal PAH exposure on PAH-DNA adducts in cord blood by plasma antioxidants. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 18:2262-2268
10. Phillips, D: H: and V. M. Artl 2007 Methods for the Detection of DNA Adducts. *Nature Protocols*, 2:2772-2781
11. Hrelia P., Maffei F., Angelini S., et al. A molecular epidemiological approach to health risk assessment of urban air pollution. *Toxicology letters.* 149, 261–267, 2004.
12. Cascorbi, I., Brockmüller J. and Roots I. A C4887A polymorphism in exon 7 of human CYP1A1: population frequency, mutation linkages, and impact on lung cancer susceptibility. *Cancer Research* 56, 4965-4969, 1996

13. Szyfter K., Szmeja Z. and Szyfter W. Analysis of the DNA adducts in patients with laryngeal cancer *Otolaryngol Pol.* 47, 496-501, 1993.
14. Gustavsson P., Jakobsson R., Johansson H. et al. Occupational exposures and squamous cell carcinoma of the oral cavity, pharynx, larynx, and oesophagus: a case-control study in Sweden. *Occup Environ Med.* 55, 393-400, 1998.
15. Poirier, M. C. Chemical-induced DNA damage and human cancer risk. *Nat Rev Cancer.* , 4, 630–637, 2004.
16. García-Suástegui W.A., Huerta-Chagoya A., Carrasco-Colín K.L., et al., Seasonal variations in the levels of PAH-DNA adducts in young adults living in Mexico City. *Mutagenesis* 26, 395-391, 2011.
17. Dzepina K., Arey J., Marr L. C., et al., Detection of particle-phase polycyclic aromatic hydrocarbons in Mexico City using an aerosol mass spectrometer. *International Journal of Mass Spectrometry*, 263, 152–170, 2007.
18. Mugica, V., Hernández, S., and Torres, M. Seasonal Variation of Polycyclic Aromatic Hydrocarbon Exposure Levels in Mexico City. *Journal of the Air & Waste Management Association*, 60, 548-555, 2010.
19. García-Suástegui W.A., Huerta-Chagoya A., Carrasco-Colín K.L., et al., Seasonal variations in the levels of PAH-DNA adducts in young adults living in Mexico City. *Mutagenesis* 26, 395-391, 2011.
20. Kloog I., Coull B.A., Zanobetti A., et al. Acute and chronic effects of particles on hospital admissions in New-England. *PloS one*, 2012.
21. Bell M.L., Ebisu K., Peng R.D., Dominici F. Adverse health effects of particulate air pollution: modification by air conditioning. *Epidemiology* 20, 682–686, 2009.
Red Automática de Monitoreo Atmosférico (RAMA),
22. Phillips, D: H: and V. M. Artl 2007. Methods for the Detection of DNA Adducts *Nature Protocols*, 2:2772-2781
- 23: Poirier, M. C. Chemical-induced DNA damage and human cancer risk. *Nat Rev Cancer.* , 4, 630–637, 2004.
- 24 Whyatt R.M.m Jedrychowski W., Hemminki K et al. Biomarkers of polycyclic aromatic hydrocarbon-DNA damage and cigarette smoke exposures in paired maternal and newborn blood samples as a measure of differential susceptibility. *Cancer Epidemiol Biomarker Prev* 10, 581-588, 2001.
25. Perera F.P., Tang D., Tu Y-H. et al. Biomarkers in Maternal and Newborn Blood Indicate Heightened Fetal susceptibility to procarcinogenic DNA damage. *Env. Health Persp.* 112, 113-1136, 2004.

CUESTIONARIO

Información Personal

- 1) nombre completo: _____
 - 2) número de afiliación: _____
 - 3) Fecha de nacimiento: _____
Día/mes /año
 - 4) Lugar de nacimiento: _____
 - 5) Dirección actual (zona centro, sur, oriente o poniente y tiempo que lleva viviendo ahí):
 - 6) Gestas: partos: Abortos: Cesarares:
 - 7) Diagnostico.
 - 8) Apgar: capurro: Silverman: Peso: Talla: Fecha de Nacimiento:
- Información de exposición
- 9) ¿Vive a menos de dos cuadras (200 mts) de una gasolinera o fabrica? _____
 - 10) ¿A que se dedica? _____
 - 11) ¿Cuánto tiempo tiene desempeñando esa actividad? _____
 - 12) ¿Cuántas personas viven en su casa? _____
 - 13) ¿Cuántas personas fuman en su casa? _____
 - 14) ¿Se cocina en su casa en anafres?
 - 15) ¿Pasa mucho tiempo con algún fumador? No ____ Si ¿Cuántas horas? _____
 - 16) ¿Usted fuma? No ____, Si ____¿Cuántos cigarros por día? _____
 - 17) ¿A que edad empezó a fumar? _____
 - 18) ¿Cuánto tiempo pasó desde que fumó el ultimo cigarrillo antes de tomar la muestra? (minutos, horas, días) _____
 - 19) ¿Cuánto tiempo (minutos horas) pasó desde que estuvo junto a una persona que estaba fumando _____
 - 20) En las dos últimas semanas ¿ha estado expuesto(a) a gasolinas, thinner, pinturas, Aerosoles, humo de leña o carbón? No ____ Si ¿Cuál? _____

Historia Médica

- 21) En las dos últimas semanas ¿cuántos días se quedó en casa por haber estado enfermo(a)?
- 22) ¿Le han diagnosticado alguna vez una de las siguientes enfermedades?
() Bronquitis () Neumonía () Asma () Rinitis alérgica () Alergia de contacto
() Otra alergia, cual _____
- 23) Actualmente ¿toma algún medicamento? No ___ Si ¿Cuál? _____
¿Desde cuándo y la dosis? _____
- 24) ¿Hay historia de cáncer en su familia? No _____ Si _____ Por favor explique _____

- 25) ¿Le causó algún dolor la toma de muestra? _____

Historia Nutricional

- 26) ¿Es usted vegetariano (a)? No _____ Si _____
- 27) ¿Come usted carne y pescado? No _____ Si _____

a) Si la respuesta es **Si**, especifique la frecuencia.

	1 a 2 días	3 a 4 días	5 a 6 días	Todos los días
Carne de Res	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Pescado	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Pollo	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Cerdo	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Embutidos	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

- 28) ¿Cómo prefiere que sea cocinado? Jugoso _____ mediano _____ bien cocido ___ al carbón
- 29) ¿Toma café? ¿Cuántas tazas por día?
- 30) ¿Acostumbra ingerir bebidas alcohólicas?
No _____ Si ¿con qué frecuencia? _____
- 31) ¿Qué tipo de bebida ingiere?

- 32) ¿Con que frecuencia come usted frutas y verduras? _____
- 33) ¿Qué tipo de frutas y verduras consume? _____

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Titulo del estudio:

ESTUDIO PILOTO PARA LA ESTIMACION DE LA EXPOSICION A CONTAMINANTES AMBIENTALES, COMO CAUSA DE RESULTADO MATERNO Y PERINATAL ADVERSO EN EL HOSPITAL DE GINECOOBSTETRICIA NUM 3 DR VICTOR MANUEL ESPINOSA DE LOS REYES SANCHEZ

Nombres de los Investigadores, departamentos y números telefónicos.

Dra. Guadalupe Veloz. Centro Médico La Raza, IMSS.

Dra. María Eugenia Gonsebatt Bonaparte. Departamento de Medicina y Toxicología Ambiental, Instituto de Investigaciones Biomédicas, UNAM, CP. 04510, Ciudad Universitaria, México D.F. Tel. 56 22 91 78.

Propósito del estudio

Usted está participando en una investigación la cual se realiza en el Centro Médico LA Raza.....y en Departamento de Medicina Genómica y Toxicología Ambiental del Instituto de Investigaciones Biomédicas UNAM. En este estudio se evaluará la exposición a la contaminación ambiental. Los datos obtenidos en este cuestionario y el resultado serán confidenciales.

Objetivos:

1. Determinar los niveles de aductos en ADN en las células sanguíneas de la madre y su hijo recién nacido.
2. Correlacionar los niveles de aductos con los indicadores de contaminación ambiental (partículas principalmente)

Procedimientos

El estudio será en células sanguíneas, también se le harán unas preguntas, donde sus respuestas nos proporcionan datos sobre usted. Si usted decide ser voluntario en este estudio, nosotros le pediremos que participe en las siguientes pruebas:

1. Durante la visita nosotros le aplicaremos un cuestionario donde preguntaremos a cerca de su ocupación, su estado de salud, hábitos personales y de condición física.
2. Se tomarán 5ml de sangre y se tomará una muestra de 5 ml de sangre de cordón umbilical o de placenta.

Riesgos

No existen riesgos mayores al participar en este estudio. En la toma de muestra de sangre se puede presentar una mínima incomodidad.

Beneficios

Es posible que usted no se beneficie inmediatamente al participar en este estudio. Si se observa daño en sus células nosotros le haremos saber. Este estudio ayudará a saber el efecto que tienen los componentes de la contaminación ambiental en las células sanguíneas suyas y de su hijo.

Confidencialidad

Solo los investigadores analizarán toda la información y resultados generados en este estudio. Los datos de la investigación de este estudio serán publicados en revistas científicas pero serán presentados por grupo solamente, para proteger la identidad de los participantes. Usted será identificado por un número y su nombre no será usado.

Costos/Compensaciones

Todas las pruebas que serán realizadas como parte de este estudio serán pagadas por los investigadores de un proyecto de investigación financiado y no se le cobrara nada a usted. Usted no recibirá ningún pago por su participación.

Derecho a negarse o retirarse

Usted puede negarse a participar. Usted puede cambiar de opinión acerca de seguir participando en el estudio y dejarlo aún cuando ya haya empezado el estudio. Si nosotros encontramos información importante durante el transcurso de nuestro estudio, esta se le dará a conocer también, y quizás eso le haga pensar en su participación en este estudio.

Si usted tiene alguna pregunta relacionada con este estudio y usted piensa que quizás está sufriendo algún daño al estar participando en el estudio, por favor contacte a la Dra. Guadalupe Veloz

ACEPTO _____