



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

TESIS

**CALIDAD DE LA ALIMENTACIÓN Y OBESIDAD PREGESTACIONAL
INCREMENTA EL ESTRÉS OXIDATIVO EN EL RECIÉN NACIDO**

PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN:

PEDIATRÍA

PRESENTA:

DR. ARTURO LOPEZ YAÑEZ BLANCO

DIRECTOR DE TESIS: DRA. ROCIO SÁNCHEZ URBINA



Ciudad de México, Febrero de 2019.



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

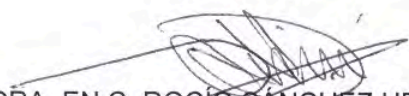
Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).


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.

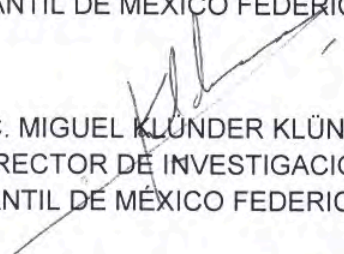
HOJA DE FIRMAS

DRA. REBECA GÓMEZ CHICO VELASCO
DIRECTORA DE ENSEÑANZA Y DESARROLLO ACADÉMICO.

TUTORES:


DRA. EN C. ROCÍO SÁNCHEZ URBINA.
INVESTIGADOR EN CIENCIAS MEDICAS "C" ADSCRITO AL LABORATORIO DE
INVESTIGACIÓN EN BIOLOGÍA DEL DESARROLLO Y TERATOGENESIS
EXPERIMENTAL.
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ.


DRA. EN C. JENNY VILCHIS GIL
INVESTIGADOR EN CIENCIAS MEDICAS "C" ADSCRITO AL DEPARTAMENTO DE
INVESTIGACIÓN EN SALUD COMUNITARIA.
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ


DR. EN C. MIGUEL KLÜNDER KLÜNDER
SUBDIRECTOR DE INVESTIGACIÓN
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ.

3. DEDICATORIAS.

*A mi Familia, fuente de Amor incondicional inagotable,
soporte y motor de mi vida.*

*A mis Maestros, por su tiempo, sabiduría y ejemplo,
motivos de Inspiración para trascender en favor de los Pacientes.*

*A los niños, reflejo de la bondad olvidada por los adultos,
son el recurso más importante del mundo y la mejor esperanza para el futuro.*

4. ÍNDICE

3. DEDICATORIAS.....	3
4. ÍNDICE.....	4
5. RESUMEN.....	5
6. INTRODUCCIÓN.....	6
7. ANTECEDENTES.....	7
8. MARCO TEÓRICO.....	9
9. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	14
10. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.....	15
11. JUSTIFICACIÓN.....	16
12. OBJETIVOS.....	17
13. HIPÓTESIS.....	18
14. METODOLOGÍA.....	19
15. DESCRIPCIÓN DE VARIABLES.....	24
16. PLAN DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	26
17. CONSIDERACIONES ÉTICAS.....	27
18. RESULTADOS.....	28
19. DISCUSIÓN.....	34
20. CONCLUSIONES.....	39
21. LIMITACIÓN DEL ESTUDIO.....	40
22. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES.....	41
23. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	42
23. ANEXOS.....	50

5. RESUMEN.

La obesidad es actualmente es un problema de salud global reflejado en el alto impacto sobre las enfermedades crónico-degenerativas. En México, de acuerdo a la ENSANUT 2016, 7 de cada 10 personas adultas vive afectada por obesidad y sobrepeso, y comparado con la ENSANUT 2012, la prevalencia actual es del 72.6%, presentándose mayormente en mujeres. La obesidad en mujeres en edad reproductiva es del 65%, mientras que en el embarazo se estima hasta el 41.8%. La obesidad materna se asocia con procesos mórbidos en el feto por la presencia de un ambiente intrauterino adverso, lo cual promueve la desregulación en la disponibilidad de sustratos energéticos, tanto en la vida prenatal como postnatal predisponiendo a enfermedades como obesidad y diabetes, (“programación fetal”). **Planteamiento del problema:** A pesar de que existe gran información del efecto de la obesidad materna en la etapa perinatal, existe poca información acerca de los mecanismos que expliquen estas alteraciones. En particular la influencia en la calidad de la alimentación y el índice de masa corporal (IMC), sobre los marcadores de EO. Por lo que nos preguntamos: ¿Existe asociación entre la calidad de la alimentación, la obesidad pregestacional materna y el aumento del EO en mujeres con obesidad y sus recién nacidos? **Justificación:** Durante el embarazo, la obesidad presenta desafíos particularmente importantes tanto para la madre y el bebé. Estudios han sugerido la asociación entre el peso antes del embarazo y los riesgos de defectos de nacimiento. Sin embargo, pocos estudios han examinado los mecanismos a través de los cuales se produce esta asociación. Es importante saber si las mujeres con múltiples factores de riesgo están particularmente en alto riesgo de ciertos resultados en su descendencia. **Hipótesis:** La calidad de la alimentación y el IMC pregestacional se asocian al aumento del EO en mujeres con obesidad y sus recién nacidos. **Objetivo General:** Determinar de forma independiente si la calidad de la alimentación y el índice de masa corporal materno antes del embarazo aumentan el estrés oxidativo en el binomio madre-hijo. **Material y Métodos: Tipo de estudio:** Casos y controles. **Población de estudio:** Se captó una muestra de 242 binomios madre-hijo en el 3er trimestre del embarazo. Se obtuvo información sobre antecedentes perinatales, ingesta de ácido fólico y vitaminas/minerales antes y durante el embarazo. Se registró el peso de las mujeres antes del embarazo de la historia clínica y del autoreporte de las pacientes; la talla se tomó con un estadímetro al captar a las pacientes. Las mujeres fueron clasificadas de acuerdo al IMC pregestacional en una de las dos categorías: mujeres eutróficas, con un IMC entre 20 y 24.9 kg/m² y mujeres con obesidad con un IMC \geq 30 kg/m². Para la información sobre la ingesta de alimentos se aplicó un cuestionario de Frecuencia de Consumo de Alimentos validado en población mexicana. Determinaciones bioquímicas: Antes del nacimiento se tomó una muestra de sangre periférica a las mujeres de los grupos de estudio, y al nacimiento se tomó una muestra de sangre del cordón umbilical para obtener el plasma de ambas muestras y se determinaron los niveles plasmáticos de óxido nítrico (ON) y malondialdehído (MDA) por método de ELISA. **Análisis Estadístico:** Se usó estadística descriptiva para describir las características basales de la madre y de su progenie. Para evaluar los niveles de MDA y ON de los niños de acuerdo con la clasificación del IMC de las madres. La relación entre los niveles de MDA y ON será evaluada de acuerdo al IMC de los grupos a través del análisis de correlación y estimación de la regresión lineal. El análisis estadístico se realizó con el programa STATA/SE 11.0. **Resultados:** Los niveles de ON en las mujeres eutróficas son menores comparados con las mujeres con sobrepeso y obesidad pregestacional. Al mismo tiempo, los niveles de Malondialdehído (MDA) se observan más altos en las mujeres obesas comparadas con las mujeres eutróficas y con sobre peso. Para los RN tanto los niveles de ON y MDA se encuentran elevados en madres obesas comparados con mujeres eutróficas y con sobre peso ($p < 0.001$). La correlación entre los niveles de ON en el RN y los niveles de ON de sus madres, existe correlación de 0.54 ($p < 0.001$) y para MDA de 0.67 ($p < 0.001$). Mayor ingesta de micronutrientes se asocian a mayores niveles de ON y MDA $p < 0.05$. **Conclusiones.** Existe un aumento de los marcadores de EO en los binomios madre-hijo de mujeres obesas comparados con los binomios madre-hijo de mujeres eutróficas. Existe asociación entre la ingesta de micronutrientes y los niveles de ON y MDA en el binomio madre-hijo.

6. INTRODUCCIÓN

La obesidad es un problema de salud global, reflejado en el alto impacto sobre las enfermedades crónico-degenerativas. En México, de acuerdo a la ENSANUT 2016, 7 de cada 10 personas adultas viven afectadas con sobrepeso y obesidad con una prevalencia del 72.6%, afectando principalmente a mujeres [1]. En 2012 la ENSANUT estimó que la prevalencia de sobre peso y obesidad en mujeres se presentaba en el 73.2%, y en edad reproductiva con sobrepeso y obesidad la prevalencia fue del 65% [2]. En mujeres embarazadas se estima que la obesidad se presenta en el 21.1%, la cual ha ido en aumento[3, 4], lo anterior es importante ya que la obesidad materna se asocia con procesos mórbidos en el feto por la presencia de un ambiente intrauterino adverso, lo cual promueve la desregulación en la disponibilidad de sustratos energéticos, tanto en la vida prenatal como postnatal predisponiendo a enfermedades como obesidad y diabetes, (“programación fetal”) [5-8].

Aun cuando existen personas más susceptibles a ganar peso, la obesidad es resultado de hábitos de alimentación inadecuados y poca actividad física [9]. El consumo de una dieta equilibrada y actividad física moderada previene la ganancia excesiva de peso y las comorbilidades que se suman a la misma. La mala calidad de la alimentación contribuye al aumento del estrés oxidativo a través de varias vías, entre las que podemos mencionar hipertrigliceridemia, hiperlipidemia, deficiencia de vitaminas y minerales, hiperleptinemia, disfunción endotelial, y una dieta alta en carbohidratos, todo lo anterior, genera un ambiente pro oxidante y pro inflamatorio que contribuye a la aparición de los trastornos asociados a la obesidad [10]. El estrés oxidativo juega un rol importante en el desarrollo de las comorbilidades asociadas a obesidad. Condiciones como elevada adiposidad tisular, hiperglucemia, deficiencia de vitaminas y minerales, hiperleptinemia, inflamación crónica, disfunción endotelial y mitocondrial y tipo de dieta, que contribuyen al estado pro-oxidativo encontrado en los obesos [11].

7. ANTECEDENTES

El reporte más reciente por la Organización Mundial de la Salud (OMS) 2012, muestra que la prevalencia mundial de la obesidad casi se duplicó entre 1980 y 2008 [12]. En éste último año se calcula que la obesidad afectaba a 500 millones de hombres y mujeres mayores de 20 años con una mayor frecuencia en mujeres que en hombres. De manera que entre el 10 y 14% de la población mundial presentaba obesidad [13]. El sobrepeso y la obesidad en mujeres durante el embarazo también están aumentando en el mundo, particularmente en los entornos urbanos. Esto sugiere que en un tiempo corto en todo el mundo, la mayoría de los recién nacidos (RN) habrán estado expuestos al sobrepeso u obesidad materna durante períodos críticos de desarrollo perinatal [14]

En México la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (ENSANUT) 2012 evaluó a 38 208 personas adultas que representan a más de 69 millones de mexicanos y se estimó que la prevalencia de sobrepeso y obesidad era de 71.28% (que representa 48.6 millones de personas); la prevalencia de sobrepeso era de 38.8% y la de obesidad fue del 32.4%. En el sexo femenino la obesidad se presentaba en mayor proporción (37.5%) que en el sexo masculino (26.8%), al contrario del sobrepeso, donde el sexo masculino tuvo una prevalencia de 42.6% y el femenino de 35.5%, y la prevalencia combinada de sobrepeso y obesidad era solamente 3.6 puntos porcentuales mayor en las mujeres (73.0%) que en los hombres (69.4%) [2]. Esta prevalencia no ha disminuido desde 2012, en 2016 se reportó que los adultos de más de 20 años la prevalencia combinada de sobrepeso y obesidad paso del 71.2% en 2012 al 72.5% en 2016 y las prevalencias de sobrepeso, obesidad y obesidad mórbida fueron más altas en el sexo femenino que en el masculino[1, 2].

Durante el embarazo se estimaba hace aproximadamente 10 años que la prevalencia de obesidad materna era del 30.2%, la cual es diferente de acuerdo con el grupo étnico, mujeres negras tenían el 48.8% de obesidad gestacional, 38.9% mujeres hispanas y el 31.3% mujeres anglosajonas, actualmente está prevalencia no ha disminuido y se mantiene a la alza sobre todo en población hispana [15-18]. No obstante, en México es poca la información reportada con respecto a la obesidad

durante el embarazo, sin embargo algunos estudios reportan la prevalencia de obesidad en el embarazo está entre el 24.4-41.8% [3, 4].

La importancia del manejo médico y prevención de la obesidad pregestacional en la actualidad es debido, al conocimiento de que la obesidad es una de las principales complicaciones en el embarazo y es un factor de riesgo significativo para aborto espontáneo y anomalías congénitas en el feto [19-22], aunado al aumento en el riesgo en embarazos posteriores de desarrollar síndrome metabólico[23-26]. Además, de los riesgos a corto plazo para el feto como la macrosomía fetal [27] y a largo plazo en etapa postnatal el riesgo de desarrollar síndrome metabólico en la adolescencia [7, 28], sin que hasta el momento estén dilucidados todos los mecanismos teratogénicos en su etiología.

Es importante señalar que las mujeres que cursan con obesidad en el embarazo ingieren alimentos de mala calidad en su dieta, sobre todo en el primer trimestre del embarazo, la cual está caracterizada por una ingesta elevada de alimentos ricos en grasas saturadas y azúcares simples, y en contraparte un pobre aporte de micronutrientes y vitaminas, como el ácido fólico [29], sin embargo el aporte de vitaminas, debe ser mayor en mujeres con factores de riesgo, incluida la obesidad [30]. De la misma forma, en mujeres con obesidad pregestacional puede existir hiperglicemia que altera la glucólisis durante etapas tempranas del desarrollo y afectar la migración celular [31]. Lo anterior toma importancia, ya que en nuestro país [1] la prevalencia de obesidad en mujeres en edad reproductiva alcanza el 36.8%, y durante el embarazo se estima hasta en el 41.8.3% como se mencionó anteriormente [3], lo que sitúa a nuestra población como población de riesgo para patologías en la mujer y el producto relacionadas a obesidad en el embarazo.

8. MARCO TEÓRICO.

De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud la obesidad se define como el aumento de una acumulación anormal o excesiva de grasa que puede ser perjudicial para la salud [5]. Es el producto de un balance calórico positivo, ya sea por un elevado aporte energético o por una reducción del gasto de energía; resultado de una compleja interacción entre los genes y el ambiente [6, 7].

El índice de Masa Corporal (IMC) es un indicador simple de la relación entre el peso y la talla que se utiliza frecuentemente para identificar el sobrepeso y la obesidad en los adultos. Se calcula dividiendo el peso de una persona en kilos entre el cuadrado de su talla en metros (kg/m²) (Tabla 1)[13].

Bajo peso	< 18.5
Normopeso	18.5-24.9
Sobrepeso	25-29.9
Obesidad clase I	30-34.9
Obesidad clase II	35-39.9
Obesidad clase III	> 40

OBESIDAD MATERNA Y PROGRAMACIÓN METABOLICA FETAL

En la obesidad como enfermedad de origen multifactorial, se presentan factores genéticos y ambientales para su desarrollo en los individuos, al respecto existen teorías acerca de la predisposición a la obesidad. Una de estas teorías relacionada a procesos mórbidos en el feto es la presencia de un ambiente intrauterino adverso, debido a la adiposidad materna durante el embarazo, la teoría llamada de la “*sobrenutrición fetal*” postula que la obesidad materna provoca un aumento en la transferencia de nutrientes a través de la placenta dando como resultado hiperinsulinismo en el feto, que conlleva al aumento del número y tamaño de los adipocitos (adipogénesis)[32]. Además, algunos estudios [33-37] demuestran que la desregulación en la disponibilidad de sustratos energéticos, tanto en la vida prenatal como postnatal predisponen al desarrollo de procesos de adaptación

metabólica y hormonal que persisten a lo largo de la vida y que se relacionan con el desarrollo de enfermedades crónico-degenerativas. Lo anterior es llamado “programación fetal” en la que se encuentran factores como el aumento de citoquinas como la leptina, la resistencia a la insulina y el aumento de estrés oxidativo que alteran el metabolismo durante el desarrollo fetal [38-41]. Se ha observado que durante el embarazo el aumento del EO provoca desequilibrio hemodinámico y disfunción endotelial debido a la hipovolemia combinada con alta resistencia vascular, como consecuencia en el feto se producen alteraciones como bajo peso al nacimiento y prematuridad [42].

La obesidad en el adulto es un factor de riesgo para enfermedades metabólicas y cardiovasculares [43-45] asociada con inflamación crónica del tejido adiposo y al aumento del estrés oxidativo (EO), este último es el resultado del desequilibrio de pro oxidantes y antioxidantes; el EO ha sido involucrado en una gran variedad de enfermedades tales como la aterosclerosis, la diabetes y la insuficiencia renal crónica [45-47]. No obstante el EO es necesario en etapas tempranas de la gestación para la diferenciación de la placenta y el desarrollo embrionario, se considera que a niveles bajos promueve la proliferación y la diferenciación celular [47]. Sin embargo, el exceso de EO se asocia a patologías en la placenta, el embrión y el feto [47, 48], por lo que la obesidad materna durante la gestación propone la hipótesis de “teratogénesis inducida por sobrenutrición” y se puede relacionar con el aumento de estrés oxidativo desde etapas tempranas del desarrollo [49]. Los sistemas fetales que son más vulnerables a la programación con efecto perjudicial son el sistema nervioso central y el sistema cardiometabólico [50].

Dentro de las alteraciones observadas en la obesidad está el aumento del EO, particularmente marcadores como el malondialdehído (MDA) y los niveles de óxido nítrico (ON) que juegan un papel importante en los sujetos obesos [51, 52]. El MDA es el producto final de la peroxidación lipídica y sirve como marcador de daño tisular con capacidad de producir mutaciones y daño al DNA [53]. El ON tiene acciones celulares antioxidantes y pro-oxidantes. El óxido nítrico endotelial (ONe) juega un papel importante en la fisiología y patología vascular, es un potente agente

vasodilatador con propiedades anti-hipertensivas, anti-tromboticas, anti-aterogénicas y anti-proliferativas de músculo liso. Sin embargo, niveles elevados de NOe producidos por la sintasa ON inducible (NOSi) y/o peroxinitrito (ONOO-), reactivo intermediario de NOe con un anión superóxido, está involucrado en reacciones proinflamatorias y de daño tisular [54, 55]. En pacientes obesos se ha observado que existe además expresión del ON en el tejido adiposo [52] y una expresión alterada de eNOS que reduce la biodisponibilidad del ON consecuencia de la exposición del endotelio a citoquinas [56].

Los mecanismos por los que el estrés oxidativo causa efectos adversos en el organismo son: 1) cambios estructurales permanentes en un órgano o tejido por concentraciones sub óptimas de un factor importante o sustrato, durante un período crítico del desarrollo; 2) alteraciones persistentes como mutaciones y en modificaciones epigenéticas (metilación del ADN y modificaciones de las histonas) que conducen a cambios en la expresión génica y 3) efectos permanentes sobre la regulación de envejecimiento celular [57] .

Calidad de la Alimentación

La obesidad tiene un origen multicausal, producto de factores genéticos, estilos de vida y del entorno social. Al respecto el comportamiento individual, el entorno familiar, comunitario y social; son factores que interactúan modificando las características de la alimentación y la actividad física, haciendo difícil el control y prevención de la obesidad [9]. Con lo que respecta a la realización de ejercicio, los niños y los adultos cada vez lo realizan menos, y se ha observado un creciente sedentarismo promovido por la TV, videojuegos, teléfonos celulares y computadoras [58], estas características han conferido el adjetivo de ambiente obesogénico. En gran parte el incremento en la prevalencia de la obesidad, puede atribuirse a factores tanto socioeconómicos como los relacionados al estilo de vida de la población, asociada a una alimentación insuficiente y desbalanceada, con el consumo excesivo de alimentos hipercalóricos y mayor sedentarismo, lo que ha llevado en las últimas décadas, a cambios en la alimentación de adultos y niños. Provocando que la alimentación haya aumentado en cantidad y baja calidad, con alimentos y bebidas

altos en energía con mayor cantidad de grasas saturadas y abundantes hidratos de carbono refinados, nutrimentos que son factores de riesgo cardiovascular [59, 60]. Además, la vida moderna ha contribuido en el cambio gradual de la forma de alimentación, se han abandonado los alimentos preparados en casa, por industrializados y por la comida conocida como rápida, que generalmente contienen carbohidratos refinados y grasas saturadas y que no benefician el estado de salud. Igualmente, la complejidad de las grandes ciudades ha alterado el sitio y el número de comidas; el creciente comercio encargado de proporcionar alimentos a la población, está altamente determinado por condiciones de compra-venta, de ganancia y consumismo, más que en cubrir los requerimientos fisiológicos necesarios de los individuos, además de hacer el difícil acceso a alimentos saludables [12].

En el caso de las mujeres en edad reproductiva la prevalencia de obesidad está aumentando en forma sostenida, al punto que se ha vuelto una condición común antes y durante el embarazo [17, 61]. La obesidad durante el embarazo representa un problema no sólo por el efecto adverso inmediato sobre la salud materna y el parto, sino también por la creciente evidencia de efectos deletéreos sobre el feto en desarrollo [22-25, 29, 62, 63]. La obesidad pregestacional y la baja calidad de la dieta son factores que están asociados con riesgo de diversos defectos al nacimiento [20, 63-66]. Estudios indican que la adecuada calidad de la dieta está asociada con reducción en el riesgo de defectos al nacer, independientemente de la ingesta de suplementos o nutrientes específicos [67, 68]. Sin embargo, en mujeres obesas se ha observado que existe una restricción de la alimentación, principalmente en el primer trimestre del embarazo, lo que disminuye la ingesta de ciertos nutrientes con potencial beneficio para el desarrollo embrionario como es la ingesta de ácido fólico de los alimentos [29]. Es importante señalar que la suplementación pregestacional de ácido fólico y vitamina B12 no solo tiene un efecto protector para el desarrollo de anomalías congénitas, sino también hay evidencia que en modelo murino, la suplementación disminuye el riesgo de desarrollo de obesidad con un efecto epigenético en la progenie [69]. En el caso de los minerales, la deficiencia en la dieta en etapa perinatal de Zinc y Magnesio, se

ha relacionado con malformaciones y enfermedades crónicas en la vida adulta [69]. Además, se ha observado que las mujeres obesas predisponen el estado de estrés oxidativo en sus RN, estado que es perjudicial para el funcionamiento celular y que tiene potencial efecto mutagénico y teratógeno (mencionado en párrafos anteriores) que puede estar asociado a una baja ingesta de antioxidantes como el glutatión en los alimentos [66]. El embarazo es un período de crecimiento y desarrollo fetal intenso, así como un cambio fisiológico de la madre, y la ingesta adecuada de macronutrientes y micronutrientes durante el embarazo, promueve que estos procesos se lleven de forma integral, mientras que la desnutrición y la sobrenutrición pueden asociarse con resultados adversos en el embarazo. observando efectos de la ingesta inadecuada o excesiva de ciertos nutrientes a corto plazo, pero también a largo plazo; tanto la desnutrición fetal como la sobrenutrición, incluido el desarrollo en un entorno obesogénico, pueden provocar cambios permanentes en las vías metabólicas del feto y, por lo tanto, aumentar el riesgo de enfermedades en etapa infantil, adolescencia y en la etapa adulta [70].

9. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

A pesar de que existe gran información del efecto de la obesidad materna en la etapa perinatal, existe poca información acerca de los mecanismos que expliquen estas alteraciones. En particular la influencia en la calidad de la alimentación y el índice de masa corporal, sobre los marcadores de Estrés Oxidativo. Por lo que nos preguntamos:

¿Existe asociación entre la calidad de la alimentación, la obesidad pregestacional materna y el aumento del Estrés Oxidativo en mujeres y sus recién nacidos?

10. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Existe asociación entre la calidad de la Alimentación, la Obesidad Pregestacional materna y el aumento del Estrés Oxidativo en mujeres con Obesidad y sus Recién Nacidos?

11. JUSTIFICACIÓN.

Durante el embarazo, la obesidad presenta desafíos particularmente importantes para la madre y el bebé. Estudios han sugerido la asociación entre el peso antes del embarazo y los riesgos de defectos de nacimiento. Sin embargo, pocos estudios han examinado los mecanismos a través de los cuales se produce esta asociación. Es importante saber si las mujeres con múltiples factores de riesgo están particularmente en alto riesgo de ciertos resultados en su descendencia.

12. OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL:

Describir si la calidad de la alimentación y el índice de masa corporal materno antes del embarazo aumenta el estrés oxidativo en el binomio madre-hijo.

OBJETIVO ESPECÍFICO:

1. Evaluar la calidad de la alimentación en las mujeres antes del embarazo.
2. Medir los niveles de Estrés Oxidativo en los binomios madre-hijo de los grupos de mujeres eutróficas y mujeres obesas.
3. Identificar la asociación entre la calidad de la alimentación y el IMC pregestacional en las mujeres de los grupos de estudio y los niveles de Estrés Oxidativo en los binomios madre-hijo.

13. HIPÓTESIS.

La calidad de la alimentación y el IMC pregestacional se asocian al aumento del Estrés Oxidativo en mujeres con obesidad y sus recién nacidos.

14. MÉTODOLÓGÍA.

TIPO DE ESTUDIO:

Descripción del Estudio:

Tipo de Estudio: Analítico.

- Finalidad del Estudio: Analítica.
- Secuencia Temporal: Transversal.
- Control de la asignación de factores de estudio: Observacional.
- Inicio del estudio en relación a la cronología de los hechos: Prospectivo.
- Diseño del estudio: Transversal.

GRUPO DE ESTUDIO Y CONTROL:

1. Binomio Madre-Hijo de Mujeres eutróficas, sobrepeso y con obesidad pregestacional, con adecuado control prenatal, embarazo de término entre las 38-40 semanas de gestación y que los RN fueran sanos; se captaron antes del nacimiento de sus hijos en el Hospital de la Mujer de la Defensa Nacional (SEDENA) de Enero a Diciembre de 2015.

CRITERIOS DE SELECCIÓN DE LA MUESTRA:

Criterios de Inclusión:

1. Mujeres con Embarazo único en control prenatal, que acepten participar mediante la firma de consentimiento informado, con una edad gestacional igual o mayor a 38 semanas sanas Eutróficas ($18.5 < \text{IMC} < 25 \text{ kg/m}^2$), con Sobrepeso ($25 < \text{IMC} < 29.9 \text{ kg/m}^2$), y/o con Obesidad pregestacional ($\text{IMC} \geq 30 \text{ kg/m}^2$), y que finalicen su embarazo en el Hospital de la Mujer de la Defensa Nacional (SEDENA).
2. Pacientes hijos de las mujeres captadas sanos.

Criterios de No Inclusión:

1. Mujeres con antecedentes de toxicomanías que pudieran modificar el estado de Estrés Oxidativo (tabaquismo y alcoholismo), u otras sustancias teratogénicas y no presentar preclampsia, diabetes mellitus o diabetes mellitus gestacional.

Criterios de Eliminación:

1. Pacientes que no concluyan el estudio por la siguiente razón: Mujeres y sus hijos en los que no se haya podido tomar la muestra de sangre venosa de la paciente y/o sangre de cordón umbilical del RN al nacimiento por alguna complicación, decidieron no continuar en el estudio, cambiaron de residencia fuera de la Ciudad de México, no proporcionaron datos correctos para su seguimiento.

CÁLCULO DEL TAMAÑO DE LA MUESTRA.

Fórmula de proporciones para comparar 2 muestras.

$$n_1 = \frac{(\sigma_1^2 + \sigma_2^2/r)(z_{1-\alpha/2} + z_{1-\beta})^2}{(\mu_1 - \mu_2)^2}$$

Para calcular el tamaño de la muestra para los marcadores de estrés oxidativo, se tomaron los resultados de un estudio previo de nuestro grupo de trabajo [41] donde se determinaron los niveles de ON y MDA en hijos sanos de mujeres eutróficas y obesas antes del embarazo, en el cual encontramos que la media:

Para ON de hijos de mujeres eutróficas fue de 40.2 m con una Desviación Estándar (DE) de 30.6 m y para hijos de mujeres obesas la media fue de 95.7 m DE de 97.9 m, con un alfa (α) = 0.0500 (2 colas, bilateral) y un poder = 0.90, la muestra estimada para cada grupo de estudio es de 37 con un 20% de perdidas la **n=45**.

La media para MDA de hijos de mujeres eutróficas fue de 55 m con una DE de 61.4 m y para hijos de mujeres obesas la media fue de 140.2 m DE de 200.2 m. Con estos datos y un alfa (α) = 0.0500 (2 colas, bilateral) y un poder = 0.9000, la muestra estimada para cada grupo de estudio es de 64 con un 20% de perdidas la **n=77**.

Por lo que el tamaño de la muestra que calculamos es: **n=77** para cada grupo de estudio (binomios madre-hijo sano).

MÉTODOS:

Se captó una muestra de 242 binomios madre-hijo en el 3er trimestre del embarazo. Se obtuvo información sobre antecedentes perinatales, ingesta de ácido fólico y vitaminas/minerales antes y durante el embarazo. Se registró el peso de las mujeres antes del embarazo de la historia clínica y del autoreporte de las pacientes; la talla se tomó con un estadímetro al captar a las pacientes. Las mujeres fueron clasificadas de acuerdo al IMC pregestacional en una de las tres categorías: mujeres eutróficas con un IMC entre 18.5 y 24.9 kg/m², mujeres con sobrepeso con un IMC entre 25 y 29.9 y mujeres con obesidad con un IMC \geq 30 kg/m².

Para la información sobre la ingesta de alimentos se aplicó un cuestionario de Frecuencia de Consumo de Alimentos validado en población mexicana.

Determinaciones bioquímicas: Antes del nacimiento se tomó una muestra de sangre periférica a las mujeres de los grupos de estudio, y al nacimiento se tomó una muestra de sangre del cordón umbilical para obtener el plasma de ambas muestras y se determinaron los niveles plasmáticos de ON y MDA por método de ELISA.

EVALUACIÓN

- Sociodemográfica.

Mediante un cuestionario se obtuvo información sobre la edad, número de hijos, consumo de alcohol, tabaquismo, ingesta de ácido fólico y vitaminas/minerales antes y durante el embarazo.

- Antropométrica:

El peso de las mujeres antes del embarazo, se tomó de la historia clínica y del autoreporte de las pacientes; la talla se tomó con un estadímetro al captar a las pacientes. Las madres fueron clasificadas de acuerdo al IMC pregestacional en una de las dos categorías: mujeres eutróficas con un IMC entre 18.5 y 24.9, mujeres con sobrepeso con un IMC entre 25 y 29.9 y mujeres con obesidad con un IMC ≥ 30 kg/m².

ALIMENTACIÓN

Se aplicó un cuestionario de Frecuencia de Consumo de Alimentos (FFQ) validado en población mexicana [71].

El FFQ fue aplicado a las madres en el tercer trimestre del embarazo. El cuestionario constó de 127 ítems de alimentos clasificados en 10 grupos (leche y derivados, frutas, verduras, huevo/carnes y embutidos, leguminosas, chiles, cereales, bebidas, grasas y acetites, y platillos típicos). El cuestionario preguntó sobre la frecuencia de ingesta de alimentos por día, semana o mes, la cantidad de alimento consumido se calculó en términos de las unidades de medida (por ejemplo, pieza, taza, plato, o una cuchara) y tipo de cocción. Para el análisis, el consumo se calculó en gramos o mililitros ingeridos por día para cada uno de los 127 alimentos. Además, se calculó la ingesta de energía, macro y micro nutrientes y fibra utilizando el software Food Processor (versión 10.10, 2012, ESHA Research Inc, Salem, OR). La Ingesta de suplementos no se incluyó en el cálculo de nutrientes.

El porcentaje de consumo adecuado de macro y micro nutrientes y fibra se calculó utilizando las recomendaciones del Instituto de Medicina (IOM) [72] Los alimentos se clasificaron como sólidos o líquidos. Se formaron grupos de alimentos para evaluar la calidad de la alimentación y posteriormente se calcularon la Kcal/d de cada grupo: frutas, verduras, cereales no refinados, cereales refinados y refresco.

DETERMINACIONES BIOQUÍMICAS

- Antes del nacimiento se tomó una muestra de sangre periférica de 5ml a las mujeres de los grupos de estudio e inmediatamente después del nacimiento se pinzó el cordón umbilical y se tomó una muestra de sangre de 6 ml ambas muestras de sangre se colectaron en un tubo con anticoagulante EDTA, la muestra se centrifugó a 3,500 rpm/15 min/4°C para separar el plasma y se alicuotó y almacenó a -20°C hasta su análisis bioquímico.
- Determinación de peroxidación lipídica (MDA): La peroxidación lipídica se evaluó por la prueba de sustancias reactivas y se reportó en $\mu\text{mol/L}$.
- Determinación de Óxido Nítrico (ON): La medición de ON se realizó mediante la determinación de la cantidad total de nitritos (NO_2^-), que son los productos estables del metabolismo de NO en el plasma.

15. DESCRIPCIÓN DE VARIABLES.

Tabla 2. Definición de las variables dependientes e independientes.

VARIABLE	TIPO DE VARIABLE	ESCALA DE MEDICIÓN	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	UNIDAD DE MEDIDA
Variable Independiente: Estado nutricional materno pregestacional	Cualitativa Nominal	Dicótomic a	Estado nutricional es la situación del organismo en relación con la ingesta y adaptaciones fisiológicas que tienen lugar tras el ingreso de nutrientes. Para su evaluación se aplican indicadores como el índice de masa corporal. El Índice de Masa Corporal (IMC) es un indicador simple de la relación entre el peso y la talla, que se utiliza frecuentemente para identificar el sobrepeso y la obesidad en los adultos.	El peso de las mujeres antes del embarazo, se tomará de la historia clínica y del autoreporte de las pacientes; la talla se tomará con un estadímetro al captar a las pacientes. Se calculará el IMC dividiendo el peso de una persona en kilos por el cuadrado de su talla en metros (kg/m ²); traduciendo como eutrófico un IMC entre 20 y 24.9 kg/m ² y obesidad con un IMC ≥ 30 kg/m ² .	0. Eutrófica. 1. Sobrepeso 2. Obesa.
Variable Dependiente: Peroxidación lipídica (MDA)	Cuantitativa continua	Ordinal	La peroxidación lipídica define el daño oxidativo a los lípidos mediado por especies oxidantes reactivas. Este mecanismo se produce en tres etapas: Iniciación, propagación y terminación.	Para este estudio se valorará mediante la cuantificación del producto de oxidación malonildialdehído (MDA)	μmol/L
Variable Dependiente: Óxido nítrico (en plasma)	Cuantitativa continua	Ordinal	El óxido nítrico (ON) es una molécula endógena, de señalización intercelular y que se forma a partir del aminoácido L-arginina, a través de la enzima ON-sintasa (ONS). Los nitritos y nitratos (ONx) en sangre y orina son sus metabolitos estables y se utilizan como marcadores de la cuantía de su síntesis endógena	Para este estudio se valorará mediante la determinación de la cantidad total de nitritos (NO ₂ -), que son los productos estables del metabolismo de NO en el plasma	μmol/L

Variable Confusora: Consumo de alimentos sin riesgo cardiovascular	Cualitativa ordinal	Politómica	Los factores y marcadores que se asocian a una mayor probabilidad de sufrir una enfermedad cardiovascular se conocen como factores de riesgo cardiovascular	Los alimentos que no se han asociado a mayor probabilidad de sufrir una enfermedad cardiovascular para este trabajo son frutas, verduras, cereales y legumbres y se evalúa su frecuencia de consumo	0. 0 a 1 vez por semana 1. una a tres veces por semanas 2. más de tres veces por semana
Variable Confusora: Consumo de alimentos	Cualitativa Ordinal	Politómica	Los factores y marcadores que se asocian a una mayor probabilidad de sufrir una enfermedad cardiovascular se conocen como factores de riesgo cardiovascular	Los alimentos que se han asociado a mayor probabilidad de sufrir una enfermedad cardiovascular para este trabajo son harinas refinadas, alimentos con grasa adicional (tamales, sopos, gorditas), jugos de fruta natural y bebidas endulzadas e industrializadas y se evalúa su frecuencia de consumo	0. 0 a 1 vez por semana 1. una a tres veces por semanas 2. más de tres veces por semana
Variable Confusora: Edad de la madre a la concepción.	Cuantitativa Discreta.	Ordinal.	Tiempo que ha vivido una persona desde su nacimiento al momento del inicio de la gestación.	Años cumplidos a la fecha de última menstruación (FUM).	Años y meses
Variable Confusora: Ganancia de Peso al final del Embarazo	Cuantitativa Continua	Intervalo	Incremento en kilogramos calculado al final del embarazo en relación al peso al inicio del embarazo.	Incremento de Peso en Kilogramos obtenido de la diferencia entre el peso del final del tercer trimestre. Y el peso reportado al inicio del embarazo.	Kilogramos
Variable Confusora: Semanas de gestación.	Cuantitativa Continua	Intervalo.	Edad del producto de la gestación medido desde el primer día de la fecha de última regla.	Por FUM y/o calificación de Capurro del RN.	Semanas y días cumplidos
Variable Confusora: Sexo del recién nacido.	Cualitativa Nominal Dicotómica	Nominal.	Conjunto de características biológicas que definen al espectro de humanos en hombre y mujer.	Registrado al momento del nacimiento.	1. Masculino 2. Femenino
Variable Confusora: Peso al nacer del recién nacido.	Cuantitativa Continua	Intervalo.	Medida de cuantificación de la masa del cuerpo cuantificada en gramos al nacimiento.	Registrado en gramos al momento del nacimiento medida en una báscula pediátrica.	Gramos
Variable Confusora: Talla al nacer del recién nacido.	Cuantitativa Continua	Intervalo.	Edad del cráneo.	Registrado en centímetros al momento del nacimiento medida con una cinta métrica.	Centímetros

16. PLAN DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

Se usó estadística descriptiva (media, desviación estándar y porcentajes) para describir las características basales de la madre y de su progenie. Para comparar los grupos al tiempo basal, para variables continuas se utilizó la prueba de ANOVA y para los datos categóricos se utilizó la prueba χ^2 de Pearson.

Se obtuvieron las medianas y el p27 y p75 para describir la ingesta de energía, nutrimentos y calidad de la alimentación de acuerdo al diagnóstico nutricional de la madre pregestacional; para evaluar la comparación entre grupos se utilizó la prueba de Kruskal-Wallis. Asimismo, para evaluar los marcadores de estrés oxidativo del binomio madre-hijo con el diagnóstico nutricional pregestacional de la madre se utilizó la prueba Kruskal Wallis.

Para obtener la correlación entre las concentraciones de ON y del MDA del binomio madre-hijo se utilizó la correlación de Person. Se utilizó la prueba de Kruskal Wallis y χ^2 para comparar la ingesta de frutas, verdura, vitaminas y suplementación con ácido fólico entre terciles de marcadores del EO, éstos datos fueron ajustados por ingesta calórica. El análisis estadístico se realizó con el programa STATA/SE 11.0 (STATA Corp., College Station, TX). Las diferencias fueron consideradas estadísticamente significantes si la diferencia fue $p < 0.05$.

17. CONSIDERACIONES ÉTICAS.

El presente protocolo de investigación se clasificó como de riesgo mínimo, de acuerdo al Artículo 17, del Reglamento de la Ley General de Salud en materia de Investigación para la Salud. Incluyó realizar una historia clínica, cuestionario de alimentación (FFQ) y la extracción de 5 ml de sangre periférica en las madres y de 5 ml de sangre de cordón umbilical en los niños; Se explicó claramente a las mujeres participantes la naturaleza del estudio y solo se incluyeron a las madres que firmaron una carta de consentimiento informado (Anexo).

Las Comisiones de Investigación, Ética y Bioseguridad del Hospital Infantil de México “Federico Gómez” emitió el Dictamen de Autorización para este protocolo el 29 de julio de 2014, asignando el número de registro HIM/2014/036.

Este protocolo se apegó a la Declaración de Helsinki en su versión 2008 y la participación de la paciente se solicitó a través de carta de consentimiento bajo información.

Los investigadores que intervinieron en este estudio declaramos no tener conflicto de interés, el estudio no cuenta con participación o financiamiento de terceras partes.

18. RESULTADOS

Se captaron 242 binomios madre-hijo sanos, el 96.5% de las mujeres provienen de la región centro del país (Ciudad de México y Estado de México). Las mujeres fueron agrupadas de acuerdo a su IMC pregestacional. Dentro de sus características perinatales se encontró diferencias en la edad al embarazo con una edad menor en las mujeres eutróficas, comparadas con las mujeres con sobrepeso y obesidad. Además, la ganancia de peso durante el embarazo es menor en las mujeres con obesidad comparadas con las mujeres eutróficas. El 39.4% de las mujeres eutróficas fueron suplementadas antes de la cuarta SDG mientras que sólo el 14.3% lo fueron las mujeres con obesidad. Por otra parte, los hijos de las mujeres obesas tienen una mayor talla que los hijos de las mujeres eutróficas, no obstante en el peso de los RN no se encontraron diferencias significativas (Tabla 3).

Tabla 3. Características generales perinatales y neonatales de estudio de acuerdo al IMC de las mujeres de los binomios madre-hijo.

	Madres			p
	Peso normal (n=133)	Sobrepeso (n=74)	Obesidad (n=35)	
Edad (años)	23.2 ± 5.2	25.9 ± 5.9	25.5 ± 5.7	0.002
Estatura (m)	157.1 ± 7.6	156.1 ± 5.8	155.6 ± 7.1	0.377
Peso (kg)	54.5 ± 8.0	66.3 ± 6.0	77.1 ± 8.4	< 0.001
IMC (kg/m ²)	22.0 ± 2.0	27.2 ± 1.3	31.8 ± 2.0	< 0.001
Ganancia de peso (kg)	11.7 ± 4.8	10.7 ± 5.9	7.9 ± 5.1	0.002
Suplementación con ácido fólico	129 (97.0)	70 (94.6)	32 (91.4)	0.340
0 - 4 SDG	50 (39.4)	15 (21.4)	5 (14.3)	
5 - 20 SDG	67 (52.8)	46 (65.7)	25 (71.4)	0.016
>20 SDG	10 (7.9)	9 (12.9)	5 (14.3)	
Recién Nacidos				
Peso (kg)	3.1 ± 0.35	3.17 ± 0.43	3.2 ± 0.46	0.159
Talla (cm)	48.9 ± 2.0	49.5 ± 1.8	49.7 ± 2.0	0.015
SDG	38.8 ± 1.5	39.0 ± 1.2	38.4 ± 1.3	0.153
Tipo de nacimiento/Cesárea	32 % 26.5	29 % 40.3	12 % 35.3	0.126
Sexo masculino %	62 % 48.1	34 % 46	19 % 54.3	0.716

IMC: Índice de Masa Corporal; Semanas de Gestación: SDG; Kg: kilogramo; cm: centímetros.

La evaluación de la alimentación en las mujeres de los grupos, revela que las mujeres con obesidad durante el embarazo tienen una menor ingesta calórica y de macro y micro nutrientes, así como la toma de ácido fólico ($p < 0.05$) comparada con la ingesta en mujeres con peso normal. Además, la alimentación por grupo de alimentos, las mujeres con peso normal consumen mayor cantidad de verduras y cereales refinados mientras que las mujeres con obesidad consumen mayor cantidad de cereales no refinados o cereales con grano entero. (Tabla 4).

Tabla 4. Ingesta de energía y nutrimentos.

Ingesta diaria de nutrimentos	Peso normal (n=131) Mediana (25p, 75p)	Sobrepeso (n=73) Mediana (25p, 75p)	Obesidad (n=34) Mediana (25p, 75p)	p^a
Energía, (kcal/d)	2282 (1737, 3053)	1793 (1590, 2393)	1711 (1514, 2420)	0.002
Proteína, (g/d)	101 (68, 139)	76 (61, 113)	74 (58, 99)	0.005
% kcal/d	17.0 (15.4, 18.3)	15.7 (14.5, 18.1)	17.0 (13.8, 20.3)	0.275
Carbohidratos, (g/d)	325 (257, 456)	284 (246, 369)	276 (217, 374)	0.045
% kcal/d	56.2 (51.9, 59.6)	59.0 (54.3, 61.1)	59.9 (56.3, 64.0)	0.001
Lípidos, (g/d)	72 (53, 96)	55 (45, 75)	49 (40, 63)	<0.001
% kcal/d	27.2 (24.3, 29.8)	25.1 (23.1, 27.3)	23.5 (21.3, 25.8)	<0.001
Folato (mcg)	255 (184, 379)	199 (169, 267)	190 (153, 251)	0.002
% adecuación	79.8 (57.6, 118.5)	62.3 (52.7, 83.5)	59.4 (47.7, 78.4)	0.002
Vitamina B12 (µg)	4.1 (2.7, 7.4)	3.1 (2.2, 5.1)	2.5 (1.9, 5.4)	0.005
% adecuación	206 (134, 370)	156 (109, 257)	127 (96, 271)	0.005
Vitamina A (ER)	799 (545, 1129)	578 (453, 982)	511 (370, 840)	<0.001
% adecuación	160 (109, 226)	116 (91, 196)	102 (74, 168)	<0.001
Vitamina C (mg)	171 (119, 238)	163 (130, 201)	154 (125, 204)	0.540
% adecuación	258 (198, 397)	270 (215, 334)	257 (207, 340)	0.540
Vitamina E (mg)	4.5 (3.4, 5.5)	4.0 (3.4, 4.9)	3.8 (2.9, 4.8)	0.069
% adecuación	37 (28, 46)	34 (28, 41)	32 (24, 40)	0.069
Calidad de la alimentación				
Frutas (kcal/d)	162 (102, 259)	140 (106, 205)	128 (88, 209)	0.277
Verduras (kcal/d)	126 (82, 200)	103 (77, 166)	77 (55, 118)	0.006
Cereales no refinados (kcal/d)	370 (281, 576)	580 (351, 743)	674 (301, 744)	<0.001
Cereales refinados (kcal/d)	258 (136, 410)	188 (66, 356)	84 (66, 211)	<0.001

Refresco (kcal/d)	62 (10 , 115)	21 (10, 63)	10 (10, 62)	0.369
-------------------	---------------	-------------	-------------	-------

^a Prueba Kruskal Wallis. p, percentile

El análisis de los marcadores de Estrés Oxidativo (EO) mostró diferencias ($p < 0.001$) en los grupos de estudio. Los niveles de ON en las mujeres eutróficas son menores comparados con las mujeres con sobrepeso y obesidad pregestacional. Al mismo tiempo, los niveles de MDA se observan más altos en las mujeres obesas comparadas con las mujeres eutróficas y con sobre peso. En el caso de los RN tanto los niveles de ON y MDA se encuentran elevados en el grupo de madres obesas comparados con el grupo de mujeres eutróficas y con sobre peso (Tabla 5).

Con los resultados anteriores se realizó la correlación entre los niveles de ON en el RN y los niveles de ON de sus madres, obteniendo una correlación positiva de 0.54 ($p < 0.001$). Esta correlación también se realizó para los niveles de MDA del RN comparados con los niveles de sus madres y la correlación fue de 0.67 ($p < 0.001$) ver figuras A y B.

En la Tabla 6 se muestra el consumo de alimentos e ingesta de vitaminas de la madre y su relación con los terciles de ON de la madre y del recién nacido. Las mujeres y niños con concentraciones de ON en el tercil 1 se relaciona con una mayor ingesta de frutas, verduras e ingesta de vitaminas en comparación con el tercil 3. Asimismo, la suplementación con ácido fólico prenatal se relaciona con el ON de la madre y del niño, en el tercil 1 de ON de las madres el 47% de las madres fueron suplementadas con ácido fólico prenatal antes de la 4^a SDA, mientras que sólo el 6.8% en el tercil 3 de ON. Resultados similares se presentan en relación al MDA.

Tabla 5. Niveles de marcadores de Estrés Oxidativo en el binomio madre-hijo de acuerdo al IMC de los grupos de estudio.

MEDIANA		ON Materno *			MDA Materno *			
Rango Intercuartil	Peso normal	Sobrepeso	Obesidad	Rango Intercuartil	Peso Normal	Sobrepeso	Obesidad	<i>p</i>
25%	5.1514	6.284	15.031	25%	5.337	3.727	8.42	
50%	7.958	17.409	27.928	50%	16.78	16.428	104.101	<0.001
75%	21.066	49.876	51.491	75%	29.437	47.964	129.116	
		ON Recién Nacido *			MDA Recién Nacido *			
Rango Intercuartil	Peso Normal	Sobrepeso	Obesidad	Rango Intercuartil	Peso Normal	Sobrepeso	Obesidad	<i>p</i>
25%	5.548	9.59	15.937	25%	0.559	0.744	2.352	
50%	14.171	22.138	53.513	50%	0.849	15.316	73.327	<0.001
75%	30.005	30.96	84.285	75%	19.959	51.578	114.719	

ON: Óxido nítrico; MDA: Malondialdehido, * Prueba Kruskal-Wallis

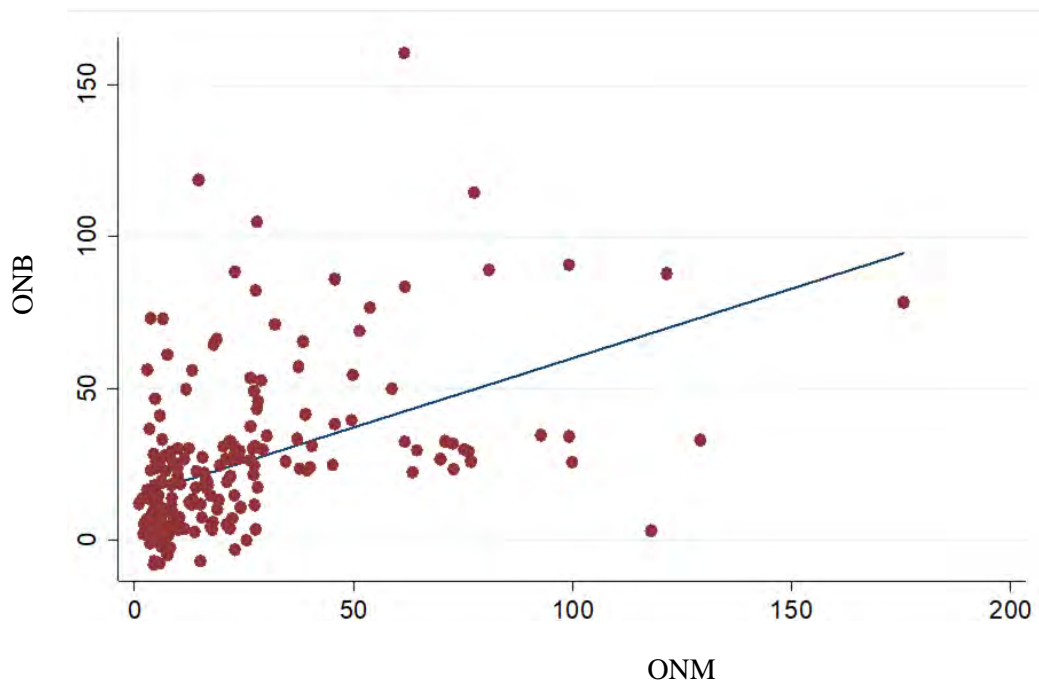


Fig. A. Correlación Óxido Nítrico recién nacido (ONB) y Óxido Nítrico madre (ONM).
 $R^2=53.6\%$ $P<0.001$

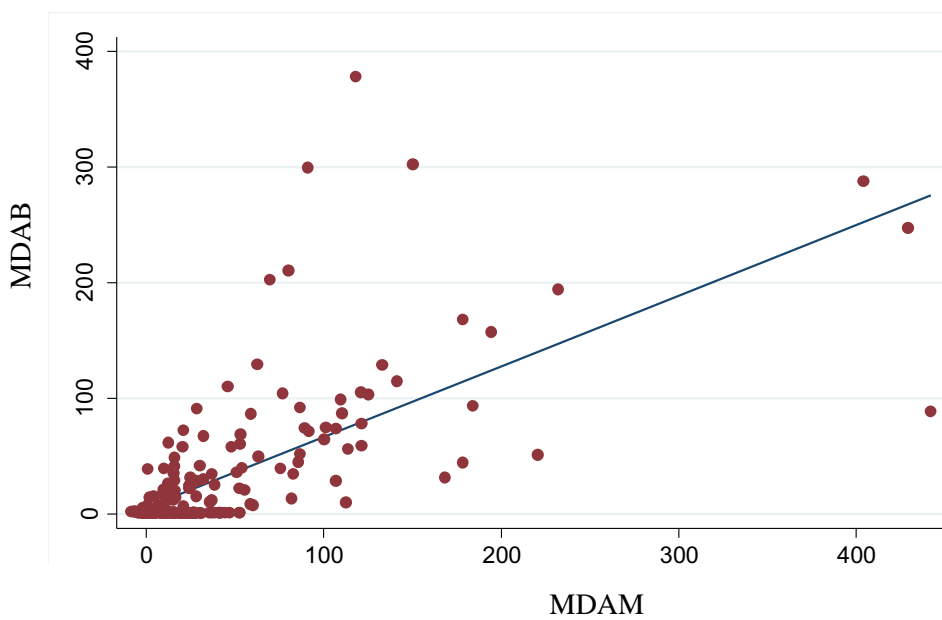


Fig. B. Correlación Malondialdehído recién nacido (MDAB) y Malondialdehído madre (MDAM). $R^2= 66.9\%$ $P<0.001$

Tabla 6. Ingesta de alimentos y vitaminas asociado a niveles de ON y MDA.

Característica	Madre			Recién Nacido		
	Óxido nítrico*			Óxido nítrico*		
	Tercil 1 (1.0 a 6.5 ♦)	Tercil 2 (6.8 a 22.8 ♦)	Tercil 3 (23.0 a 384.4 ♦)	Tercil 1 (0 a 9.6 ♦)	Tercil 2 (10.2 a 29.1 ♦)	Tercil 3 (29.2 a 231.9 ♦)
Frutas (g/d)	337 (272 - 421)	296 (293 - 368)	243 (215 - 272)	333 (252 - 401)	297 (237 - 361)	253 (215 - 310)
Verduras (g/d)	235 (190 - 294)	205 (165 - 258)	170 (150 - 190)	233 (176 - 281)	207 (165 - 253)	177 (150 - 217)
Ingesta de folato (mcg/d)	294 (220 - 390)	244 (179 - 329)	187 (156 - 220)	290 (197 - 368)	248 (179 - 322)	198 (155 - 264)
Ingesta de Vitamina A (ER)	787 (609 - 1018)	667 (511 - 873)	531 (454 - 609)	778 (555 - 964)	677 (511 - 855)	557 (452 - 714)
Ingesta de Vitamina C (mg)	188 (160 - 224)	170 (145 - 202)	148 (137 - 161)	187 (152 - 216)	171 (145 - 199)	152 (136 - 177)
Ingesta de Vitamina B12 (µg)	4.1 (3.1 - 5.5)	3.5 (2.6 - 4.6)	2.7 (2.2 - 3.1)	4.1 (2.8 - 5.2)	3.5 (2.6 - 4.5)	2.8 (2.2 - 3.7)
Ingesta de Vitamina E (mg)	4.7 (3.9 - 5.6)	4.2 (3.5 - 5.0)	3.6 (3.3 - 3.9)	4.6 (3.7 - 5.4)	4.2 (3.5 - 4.9)	3.7 (3.3 - 4.3)
Suplementación con ácido fólico prenatal						
0 - 4 SDG	32 (47.1)	30 (40.0)	5 (6.8)	33 (52.4)	17 (25.0)	8 (12.1)
5 - 20 SDG	32 (47.1)	39 (52.0)	56 (75.7)	25 (39.7)	44 (64.7)	47 (71.2)
>20 SDG	4 (5.9)	6 (8.0)	13 (17.5)	5 (7.9)	7 (10.3)	11 (16.7)
Característica	MDA*			MDA*		
	Tercil 1 (0 a 11.8 ♦)	Tercil 2 (11.9 a 30.3 ♦)	Tercil 3 (30.8 a 707.9 ♦)	Tercil 1 (0 a 0.72 ♦)	Tercil 2 (0.74 a 26.1 ♦)	Tercil 3 (28.4 a 700.8 ♦)
Frutas (g/d)	327 (246 - 425)	318 (258 - 366)	247 (208 - 273)	338 (284 - 421)	295 (237 - 366)	249 (216 - 276)
Verduras (g/d)	228 (171 - 298)	222 (180 - 256)	172 (145 - 190)	236 (198 - 295)	206 (165 - 256)	173 (150 - 192)
Ingesta de folato (mcg/d)	282 (190 - 394)	272 (203 - 327)	191 (147 - 220)	295 (233 - 390)	246 (179 - 327)	193 (155 - 2249)
Ingesta de Vitamina A (ER)	759 (538 - 1030)	735 (569 - 866)	540 (432 - 540)	791 (641 - 1018)	673 (512 - 867)	545 (454 - 618)
Ingesta de Vitamina C (mg)	183 (150 - 226)	180 (154 - 201)	150 (133 - 161)	189 (166 - 224)	170 (145 - 201)	151 (136 - 162)
Ingesta de Vitamina B12 (µg)	4.0 (2.7 - 5.5)	3.8 (2.9 - 4.6)	2.7 (2.1 - 3.1)	4.2 (3.3 - 5.5)	3.5 (2.6 - 4.6)	2.8 (2.2 - 3.2)
Ingesta de Vitamina E (mg)	4.5 (3.6 - 5.6)	4.4 (3.8 - 5.0)	3.6 (3.2 - 3.9)	4.7 (4.1 - 5.6)	4.2 (3.5 - 5.0)	3.7 (3.3 - 4.0)
Suplementación con ácido fólico prenatal						
0 - 4 SDG	30 (43.5)	28 (38.3)	9 (13.0)	29 (42.7)	23 (38.3)	6 (9.1)
5 - 20 SDG	35 (50.7)	40 (54.8)	47 (68.1)	35 (51.5)	28 (46.7)	50 (75.8)
>20 SDG	4 (5.8)	5 (6.9)	13 (18.8)	4 (5.8)	9 (15.0)	10 (15.1)

* Datos ajustados por ingesta calórica, ♦ µmol/L, Prueba Kruskal Wallis y Chi2, p<0.05

19. DISCUSIÓN.

Se ha observado que la obesidad presenta un ciclo familiar de mayor predisposición. Mujeres con obesidad tienen mayor riesgo de que sus hijos desarrollen diabetes tipo 2 y/u obesidad, ciclo que puede explicarse con la evidencia de factores prenatales y de estilos de vida. La obesidad tiene una herencia multifactorial en la que tanto factores genéticos como ambientales se suman para predisponer a su desarrollo, se ha determinado que un hijo de madre con diabetes mellitus y/u obesidad tiene mayor riesgo de ser obeso y/o diabético; lo anterior, es determinado por compartir alelos predisponentes (herencia) y estilos de vida nocivos.

La obesidad en mujeres en edad fértil está aumentando y en nuestro país como en otras partes del mundo es un problema de salud pública. En México la última encuesta nacional de salud 2016 (ENSANUT 2016) reportó un aumento la prevalencia de sobre peso y obesidad en mujeres adultas comparada con la encuesta de 2012 (73% vs 70.5%) y para obesidad fue del 37.1 vs 35.% en 2012, en el caso de las mujeres adolescentes la proporción de sobre peso y obesidad cambio de 35.8% en 2012 a 39.2% en 2016 y para obesidad del 12.1% al 12.8% en 2016 [1].

Las mujeres con obesidad pregestacional, tienden a cambiar sus hábitos alimenticios en el embarazo, principalmente en el primer trimestre, lo que lleva a tener una menor ganancia de peso comparado con las mujeres de peso normal y sobre peso [29] como lo observamos en nuestro estudio ($p < 0.05$). No obstante, lo anterior puede modificar la calidad de la alimentación [29] y en nuestro estudio se confirma esta información, observando que se reduce la ingesta no solo de alimentos con riesgo cardiovascular sino también la toma de vitaminas como el ácido fólico, vitamina A y E (tabla 4), las cuales pueden tener efecto antioxidante [73].

La restricción de micronutrientes antes y durante el embarazo, se ha relacionado con defectos en el desarrollo de algunos órganos, así como la deficiencia grave o

su exceso se han asociado a efectos teratogénicos en el desarrollo fetal. Particularmente los órganos involucrados en su desarrollo se han descritos en modelos animales a niveles de función Cardíaca, Renal, Pulmonar, Tejido adiposo y Páncreas; si bien no existen suficientes ensayos en humanos, lo descrito en modelos animales ha demostrado como la suplementación con Calcio, Zinc, Vitamina A, Hierro, Ácido Fólico, Vitamina B-12 y D, pueden intervenir en la regulación de cambios epigenéticos los cuales tanto a mediano como a largo plazo intervienen en enfermedades crónicas a largo plazo [69].

Esto es significativo en nuestro país debido a que se ha reportado que la ingesta por día de vitaminas (incluidas las que tienen efecto antioxidante) en mujeres adultas es insuficiente: vitamina E del 96-99%, vitamina A ~54-70%, vitamina C 14-27% y en general de complejo B la deficiencia esta entre 14-23% [74]. Por eso la importancia de la suplementación con micronutrientes antes del embarazo, deber de ser una práctica valiosa y cotidiana, para prevenir anomalías congénitas como: Defectos de Tubo Neural, Cardiopatías Congénitas, Alteraciones en las Extremidades y del Tracto Urinario inferior entre otras anomalías congénitas [20, 22, 30, 63, 75-77]. Además, la deficiencia en la ingesta de algunos micronutrientes en el embarazo se ha asociado a enfermedades crónico degenerativas en el adulto, teniendo un papel importante en funciones como el crecimiento, metabolismo y desarrollo vascular en etapa fetal [69]. Sin embargo, la obesidad materna y el consumo de la dieta occidental rica en grasas saturadas están aumentando en todo el mundo, creando el potencial de un aumento paralelo en la morbilidad del neurodesarrollo y de alteraciones psiquiátricas en la próxima generación. Estudios epidemiológicos en humanos han proporcionado amplia evidencia de la asociación entre la obesidad materna y los resultados adversos del desarrollo neurológico y psiquiátricos en la descendencia. [14, 78]

La gestación por sí misma es un estado de estrés oxidativo, el cual es regulado estrictamente por diversos mecanismos, minimizando de esta forma los daños que pueden provocar las especies reactivas del oxígeno (ERO). Algunas investigaciones muestran que existen niveles fisiológicos de ERO en determinadas etapas de la

gestación, que regulan la función celular a través del control de la producción y activación de sustancias con gran actividad biológica, capaces de activar muchas vías de señalización intracelular, lo que les confiere valor fisiológico a las especies reactivas en este período. La elevación de marcadores de EO se ha relacionado con envejecimiento celular, daño al DNA y un efecto teratogénico y mutagénico durante el desarrollo embrionario y fetal [79-81]. En nuestro estudio se ha determinado que la obesidad pregestacional predisponen al aumento del EO y por consiguiente estaría asociado a la liberación de Radicales Libres y de Especies Reactivas de Oxígeno, como observamos con el aumento de los niveles de ON en el binomio madre-hijo de mujeres obesas comparado con el binomio madre-hijo de mujeres con peso normal ($p < 0.05$). Nuestros resultados de niveles plasmáticos de MDA, también concuerdan con lo reportado en la literatura; es decir, encontramos niveles elevados de MDA en las madres con sobrepeso y obesidad de nuestro estudio; esto secundario a la presencia de EO (lipoperoxidación) en éstas mujeres (Tabla 5). En relación a los niveles plasmáticos de ON y MDA en los RN, observamos la correlación con los niveles de las madres de forma directamente proporcional. Es decir, hay tendencia al aumento en los niveles del binomio madre-hijo con respecto al IMC principalmente en el grupo de mujeres obesas (Imágenes A y B), lo cual hasta el momento no había sido descrito, solo el efecto en el RN y la placenta de mujeres con obesidad[41, 82].

La obesidad materna y el consumo de dieta alta en grasas se asocian a a condiciones metabólicas maternas incluyendo el aumento de los niveles de EO, leptina, insulina, glucosa, triglicéridos y citoquinas inflamatorias [82], asociado al exceso de adiposidad durante el embarazo, influyen en la programación fetal, teniendo por ejemplo disminución de la sensibilidad de la insulina, predisponiendo al desarrollo de síndrome metabólico, diabetes y obesidad en etapas posteriores [83]. Además, se ha descrito que las alteraciones metabólicas que conducen a un mayor riesgo de disfunción placentaria, se asocian a alteraciones del desarrollo neuroendocrino fetal, con cambios del neurodesarrollo que incluye aumento de la inflamación a nivel cerebral, así como alteraciones en el sistema serotoninérgico, el sistema dopaminérgico y el eje suprarrenal hipotalámico hipofisario, que

probablemente contribuyan al aumento del riesgo de trastornos conductuales y de salud mental, que incluye ansiedad, depresión, esquizofrenia, trastornos de la alimentación, trastornos del Espectro Autista y TDAH [14, 84-86].

La atención de las mujeres durante el embarazo, en cuanto a ganancia de peso y pautas sobre alimentación y suplementación de micro y macronutrientes se rigen a nivel mundial de acuerdo a las recomendaciones propuestas por la OMS, UNICEF y el Instituto de Medicina de Estados Unidos [87-89]. Estas normas son recomendaciones para disminuir los riesgos de patología en la salud materna y fetal; medidas que deben llevarse a cabo de forma más estricta en la atención de mujeres con obesidad pregestacional y con deficiencia de micronutrientes en la dieta, lo que podría disminuir los efectos nocivos de los niveles de EO que repercutan en el desarrollo de enfermedades en el feto y crónicas degenerativas en la infancia y la adolescencia de su prole, así como también las complicaciones que se presentan en el embarazo. Además, se ha establecido que la obesidad materna y la deficiencia en la ingesta de algunos micronutrientes, puede modificar la duración de la gestación, como el desarrollo y crecimiento del feto, lo que puede conducir a la pérdida del embarazo, parto prematuro, retardo en el crecimiento intrauterino, anomalías congénitas y trastornos metabólicos a largo plazo. Algunos ejemplos de lo anterior, son la deficiencia de ácido fólico relacionado con defectos del tubo neural, cardiopatías congénitas, de yodo relacionada con cretinismo, de zinc relacionado con mayor riesgo de parto pretérmino, así como la deficiencia de hierro se relaciona con bajo peso al nacimiento, contrario a la suplementación con vitamina D y ácido fólico que se ha visto relacionado con un mayor peso al nacimiento. [90].

Por lo anterior, se debe de proporcionar atención médica oportuna y aconsejar a las mujeres que consuman una dieta saludable durante el embarazo. Esto incluye ingesta aumentada de frutas y verduras, granos integrales, lácteos bajos en grasa y una variedad de proteínas [72]. El médico debe motivar a que las pacientes consuman alimentos ricos en nutrientes, y las calorías vacías deben minimizarse o evitarse. Estos patrones de alimentación ayudarán a las mujeres a satisfacer las necesidades nutricionales sin exceder las necesidades calóricas [91]. Ya que se ha

demostrado y con el presente trabajo se ha evidenciado, existen deficiencias de micronutrientes y su relación con alteraciones de EO en el desarrollo del producto durante la gestación.

20. CONCLUSIONES

Los niveles de ON y MDA en binomios madre-hijo de mujeres con obesidad son mayores que los niveles en mujeres eutróficas.

Existe correlación entre los niveles de ON y MDA en el binomio madre-hijo.

Mayor ingesta de verduras y frutas se asocian a menores niveles de ON y MDA.

Mayor ingesta de micronutrientes (vitaminas) se asocian a menores niveles de ON y MDA.

21. LIMITACIÓN DEL ESTUDIO.

El presente trabajo es un estudio transversal y no longitudinal donde se podría evaluar los efectos de las variables (EO e ingesta de micronutrientes) y su efecto a mediano y a largo plazo en la progenie de mujeres con peso normal, sobre peso y obesidad pregestacional.

No se realizaron estudios epigenéticos para investigar, si el EO y la ingesta de micronutrientes se asocian a modificaciones en la expresión en placenta de genes como leptina y/o adiponectina u otros, y la regulación en el metabolismo de la descendencia.

22. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES.

ACTIVIDAD	2015	2016	2017	2018
Captación de los grupos de estudio	Enero-diciembre			
Revisión Bibliográfica		Febrero-Diciembre	Enero-Noviembre	
Presentación de Anteproyecto		Octubre		
Elaboración de bases de Datos		Noviembre-Diciembre	Enero-Julio	
Extracción del Plasma		Diciembre		
Análisis bioquímico		Diciembre	Febrero-Abril	
Análisis de Resultados			Mayo-Julio	
Avances 2º año			Mayo	
Presentación de Cartel			Noviembre	Febrero
Entrega de Tesis				Junio
Artículo				Septiembre

23. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.

1. *Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2016. Resultados Nacionales.: Instituto Nacional de Salud Publica 2016.*
2. Gutierrez JP, et al., *Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2012. Resultados Nacionales. Cuernavaca, Mexico: Instituto Nacional de Salud Publica 2012.*
3. Zonana-Nacach, A., R. Baldenebro-Preciado, and M.A. Ruiz-Dorado, [*The effect of gestational weight gain on maternal and neonatal outcomes*]. *Salud Publica Mex*, 2010. **52**(3): p. 220-5.
4. Hernández-Higareda, S., et al., [*Maternal metabolic diseases related to pre-pregnancy overweight and obesity in mexican women with high risk pregnancy*]. *Cir Cir*, 2017. **85**(4): p. 292-298.
5. Dabelea, D. and C.S. Harrod, *Role of developmental overnutrition in pediatric obesity and type 2 diabetes*. *Nutr Rev*, 2013. **71 Suppl 1**: p. S62-7.
6. Lawlor, D.A., et al., *Epidemiologic evidence for the fetal overnutrition hypothesis: findings from the mater-university study of pregnancy and its outcomes*. *Am J Epidemiol*, 2007. **165**(4): p. 418-24.
7. Patro, B., et al., *Maternal and paternal body mass index and offspring obesity: a systematic review*. *Ann Nutr Metab*, 2013. **63**(1-2): p. 32-41.
8. Barker, D.J., et al., *Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus, hypertension and hyperlipidaemia (syndrome X): relation to reduced fetal growth*. *Diabetologia*, 1993. **36**(1): p. 62-7.
9. Hendrie GA, Coveney J, and Cox DN, *Defining the complexity of childhood obesity and related behaviours within the family environment using structural equation modelling*. *Public Health Nutr*, 2012 **15**(1): p. 48-57.
10. Yara, S., J.C. Lavoie, and E. Levy, *Oxidative stress and DNA methylation regulation in the metabolic syndrome*. *Epigenomics*, 2015. **7**(2): p. 283-300.
11. Huang, P.L., *eNOS, metabolic syndrome and cardiovascular disease*. *Trends Endocrinol Metab*, 2009. **20**(6): p. 295-302.
12. OMS, *Determinantes sociales de la salud* . *Avaliable in: http://www.who.int/social_determinants/es/. Access in: May 2012.*

13. WHO, *Estadísticas Sanitarias Mundiales 2012*. Available in: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44858/1/9789243564449_spa.pdf. 2012.
14. Edlow, A.G., *Maternal obesity and neurodevelopmental and psychiatric disorders in offspring*. Prenat Diagn, 2017. **37**(1): p. 95-110.
15. Catalano, P.M., *Management of obesity in pregnancy*. Obstet Gynecol, 2007. **109**(2 Pt 1): p. 419-33.
16. Ogden, C.L., et al., *Prevalence and trends in overweight among US children and adolescents, 1999-2000*. Jama, 2002. **288**(14): p. 1728-32.
17. Hales, C.M., et al., *Prevalence of Obesity Among Adults and Youth: United States, 2015-2016*. NCHS Data Brief, 2017(288): p. 1-8.
18. Srivaratharajah, K., et al., *Ethnic Differences in Visceral Adiposity Measured in Early Pregnancy*. J Obstet Gynaecol Can, 2018. **40**(2): p. 193-198.
19. Jenkins, K.J., et al., *Noninherited risk factors and congenital cardiovascular defects: current knowledge: a scientific statement from the American Heart Association Council on Cardiovascular Disease in the Young: endorsed by the American Academy of Pediatrics*. Circulation, 2007. **115**(23): p. 2995-3014.
20. Watkins, M.L., et al., *Maternal obesity and risk for birth defects*. Pediatrics, 2003. **111**(5 Pt 2): p. 1152-8.
21. Block, S.R., et al., *Maternal pre-pregnancy body mass index and risk of selected birth defects: evidence of a dose-response relationship*. Paediatr Perinat Epidemiol, 2013. **27**(6): p. 521-31.
22. Stothard, K.J., et al., *Maternal overweight and obesity and the risk of congenital anomalies: a systematic review and meta-analysis*. JAMA, 2009. **301**(6): p. 636-50.
23. Cedergren, M.I., *Maternal morbid obesity and the risk of adverse pregnancy outcome*. Obstet Gynecol, 2004. **103**(2): p. 219-24.
24. American College of, O. and Gynecologists, *ACOG Committee opinion no. 548: weight gain during pregnancy*. Obstet Gynecol, 2013. **121**(1): p. 210-2.

25. Walsh, S.W., *Obesity: a risk factor for preeclampsia*. Trends Endocrinol Metab, 2007. **18**(10): p. 365-70.
26. Cnattingius, S., et al., *Prepregnancy weight and the risk of adverse pregnancy outcomes*. N Engl J Med, 1998. **338**(3): p. 147-52.
27. Ehrenberg, H.M., B.M. Mercer, and P.M. Catalano, *The influence of obesity and diabetes on the prevalence of macrosomia*. Am J Obstet Gynecol, 2004. **191**(3): p. 964-8.
28. Salsberry, P.J. and P.B. Reagan, *Taking the long view: the prenatal environment and early adolescent overweight*. Res Nurs Health, 2007. **30**(3): p. 297-307.
29. Carmichael, S.L., S.A. Rasmussen, and G.M. Shaw, *Prepregnancy obesity: a complex risk factor for selected birth defects*. Birth Defects Res A Clin Mol Teratol, 2010. **88**(10): p. 804-10.
30. Rasmussen, S.A., et al., *Maternal obesity and risk of neural tube defects: a metaanalysis*. Am J Obstet Gynecol, 2008. **198**(6): p. 611-9.
31. Cai, G.J., et al., *Association between maternal body mass index and congenital heart defects in offspring: a systematic review*. Am J Obstet Gynecol, 2014. **211**(2): p. 91-117.
32. Bouchard, C., J.P. Després, and P. Mauriège, *Genetic and nongenetic determinants of regional fat distribution*. Endocr Rev, 1993. **14**(1): p. 72-93.
33. Cummings, D.E. and M.W. Schwartz, *Genetics and pathophysiology of human obesity*. Annu Rev Med, 2003. **54**: p. 453-71.
34. Pérusse, L., [*Genetics of human obesity: results from genetic epidemiology studies*]. Ann Endocrinol (Paris), 2000. **61 Suppl 6**: p. 24-30.
35. Leibel, R.L., M. Rosenbaum, and J. Hirsch, *Changes in energy expenditure resulting from altered body weight*. N Engl J Med, 1995. **332**(10): p. 621-8.
36. Banks, W.A., et al., *Triglycerides induce leptin resistance at the blood-brain barrier*. Diabetes, 2004. **53**(5): p. 1253-60.
37. Cohen, B., D. Novick, and M. Rubinstein, *Modulation of insulin activities by leptin*. Science, 1996. **274**(5290): p. 1185-8.

38. Groop, L. and M. Orho-Melander, *The dysmetabolic syndrome*. J Intern Med, 2001. **250**(2): p. 105-20.
39. Catalano, P.M., et al., *Fetuses of obese mothers develop insulin resistance in utero*. Diabetes Care, 2009. **32**(6): p. 1076-80.
40. Thompson, L.P. and Y. Al-Hasan, *Impact of oxidative stress in fetal programming*. J Pregnancy, 2012. **2012**: p. 582748.
41. Gallardo, J.M., et al., *Maternal obesity increases oxidative stress in the newborn*. Obesity (Silver Spring), 2015. **23**(8): p. 1650-4.
42. Hracsko, Z., et al., *Evaluation of oxidative stress markers in neonates with intra-uterine growth retardation*. Redox Rep, 2008. **13**(1): p. 11-6.
43. Haffner, S.M., *Relationship of metabolic risk factors and development of cardiovascular disease and diabetes*. Obesity (Silver Spring), 2006. **14 Suppl 3**: p. 121S-127S.
44. Wellen, K.E. and G.S. Hotamisligil, *Obesity-induced inflammatory changes in adipose tissue*. J Clin Invest, 2003. **112**(12): p. 1785-8.
45. Berg, A.H. and P.E. Scherer, *Adipose tissue, inflammation, and cardiovascular disease*. Circ Res, 2005. **96**(9): p. 939-49.
46. Saben, J., et al., *Maternal obesity is associated with a lipotoxic placental environment*. Placenta, 2014. **35**(3): p. 171-7.
47. Dennery, P.A., *Effects of oxidative stress on embryonic development*. Birth Defects Res C Embryo Today, 2007. **81**(3): p. 155-62.
48. Robles, R., N. Palomino, and A. Robles, *Oxidative stress in the neonate*. Early Hum Dev, 2001. **65 Suppl**: p. S75-81.
49. Loeken, M.R., *Free radicals and birth defects*. J Matern Fetal Neonatal Med, 2004. **15**(1): p. 6-14.
50. Neri, C. and A.G. Edlow, *Effects of Maternal Obesity on Fetal Programming: Molecular Approaches*. Cold Spring Harb Perspect Med, 2015. **6**(2): p. a026591.
51. Olusi, S.O., *Obesity is an independent risk factor for plasma lipid peroxidation and depletion of erythrocyte cytoprotective enzymes in humans*. Int J Obes Relat Metab Disord, 2002. **26**(9): p. 1159-64.

52. Elizalde, M., et al., *Expression of nitric oxide synthases in subcutaneous adipose tissue of nonobese and obese humans*. J Lipid Res, 2000. **41**(8): p. 1244-51.
53. Del Rio, D., A.J. Stewart, and N. Pellegrini, *A review of recent studies on malondialdehyde as toxic molecule and biological marker of oxidative stress*. Nutr Metab Cardiovasc Dis, 2005. **15**(4): p. 316-28.
54. Loy, S.L., K.N. Sirajudeen, and J.M. Hamid Jan, *The effects of prenatal oxidative stress levels on infant adiposity development during the first year of life*. J Dev Orig Health Dis, 2014. **5**(2): p. 142-51.
55. Green, L.C., et al., *Analysis of nitrate, nitrite, and [15N]nitrate in biological fluids*. Anal Biochem, 1982. **126**(1): p. 131-8.
56. Meuwese, M.C., et al., *Serum myeloperoxidase levels are associated with the future risk of coronary artery disease in apparently healthy individuals: the EPIC-Norfolk Prospective Population Study*. J Am Coll Cardiol, 2007. **50**(2): p. 159-65.
57. Dalle-Donne, I., et al., *Protein carbonyl groups as biomarkers of oxidative stress*. Clin Chim Acta, 2003. **329**(1-2): p. 23-38.
58. Lajous M, et al., *Screen time and adiposity in adolescents in Mexico*. Public Health Nutr, 2009. **12**(10): p. 1938-45.
59. Collison KS, et al., *Sugar-sweetened carbonated beverage consumption correlates with BMI, waist circumference, and poor dietary choices in school children*. BMC Public Health, 2010. **10**: p. 234.
60. Malik VS, Schulze MB, and Hu FB, *Intake of sugar-sweetened beverages and weight gain: a systematic review*. Am J Clin Nutr, 2006. **84**(2): p. 274-88.
61. Catalano, P.M. and H.M. Ehrenberg, *The short- and long-term implications of maternal obesity on the mother and her offspring*. Bjog, 2006. **113**(10): p. 1126-33.
62. Honein, M.A., et al., *Modeling the potential public health impact of prepregnancy obesity on adverse fetal and infant outcomes*. Obesity (Silver Spring), 2013. **21**(6): p. 1276-83.

63. Iessa, N. and A. Bérard, *Update on Prepregnancy Maternal Obesity: Birth Defects and Childhood Outcomes*. J Pediatr Genet, 2015. **4**(2): p. 71-83.
64. Carmichael, S.L., et al., *Elevated body mass index and decreased diet quality among women and risk of birth defects in their offspring*. Birth Defects Research Part A: Clinical and Molecular Teratology, 2016. **106**(3): p. 164-171.
65. Gilboa, S.M., et al., *Association between prepregnancy body mass index and congenital heart defects*. Am J Obstet Gynecol, 2010. **202**(1): p. 51.e1-51.e10.
66. Carmichael, S.L., S.A. Rasmussen, and G.M. Shaw, *Prepregnancy obesity: A complex risk factor for selected birth defects*. Birth Defects Research Part A: Clinical and Molecular Teratology, 2010. **88**(10): p. 804-810.
67. Carmichael, S.L., et al., *Reduced risks of neural tube defects and orofacial clefts with higher diet quality*. Archives of Pediatrics & Adolescent Medicine, 2012. **166**(2): p. 121-126.
68. Feldkamp, M.L., et al., *Better Diet Quality before Pregnancy Is Associated with Reduced Risk of Gastroschisis in Hispanic Women*. The Journal of Nutrition, 2014. **144**(11): p. 1781-1786.
69. Christian, P. and C.P. Stewart, *Maternal micronutrient deficiency, fetal development, and the risk of chronic disease*. J Nutr, 2010. **140**(3): p. 437-45.
70. Barker, D.J. and K.L. Thornburg, *The obstetric origins of health for a lifetime*. Clin Obstet Gynecol, 2013. **56**(3): p. 511-9.
71. Galvan-Portillo, M., et al., *[Validity and reproducibility of a food frequency questionnaire to estimate folate intake in a Mexican population]*. Salud Publica Mex, 2011. **53**(3): p. 237-46.
72. Institute of Medicine (U.S.). Panel on Macronutrients. and Institute of Medicine (U.S.). Standing Committee on the Scientific Evaluation of Dietary Reference Intakes., *Dietary reference intakes for energy, carbohydrate, fiber, fat, fatty acids, cholesterol, protein, and amino acids*. 2005, Washington, DC: National Academies Press. xxv, 1331 p.

73. Landete, J.M., *Dietary intake of natural antioxidants: vitamins and polyphenols*. Crit Rev Food Sci Nutr, 2013. **53**(7): p. 706-21.
74. Pedroza-Tobías, A., et al., *Usual Vitamin Intakes by Mexican Populations*. J Nutr, 2016. **146**(9): p. 1866S-73S.
75. Carmichael, S.L., et al., *Elevated body mass index and decreased diet quality among women and risk of birth defects in their offspring*. Birth Defects Res A Clin Mol Teratol, 2016. **106**(3): p. 164-71.
76. Blomberg, M.I. and B. Källén, *Maternal obesity and morbid obesity: the risk for birth defects in the offspring*. Birth Defects Res A Clin Mol Teratol, 2010. **88**(1): p. 35-40.
77. Dean, S.V., et al., *Preconception care: nutritional risks and interventions*. Reprod Health, 2014. **11 Suppl 3**: p. S3.
78. Sanchez, C.E., et al., *Maternal pre-pregnancy obesity and child neurodevelopmental outcomes: a meta-analysis*. Obes Rev, 2018. **19**(4): p. 464-484.
79. Weng, Y. and M.A. Sirover, *Developmental regulation of the base excision repair enzyme uracil DNA glycosylase in the rat*. Mutat Res, 1993. **293**(2): p. 133-41.
80. Bialkowski, K., et al., *Higher activity of 8-oxo-2'-deoxyguanosine 5'-triphosphate pyrophosphohydrolase (8-oxo-dGTPase) coincides with lower background levels of 8-oxo-2'-deoxyguanosine in DNA of fetal compared with maternal mouse organs*. Free Radic Biol Med, 1999. **27**(1-2): p. 90-4.
81. Muniz, P., et al., *Age-related changes of liver antioxidant enzymes and 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine during fetal-neonate transition and early rat development*. IUBMB Life, 2000. **49**(6): p. 497-500.
82. Malti, N., et al., *Oxidative stress and maternal obesity: feto-placental unit interaction*. Placenta, 2014. **35**(6): p. 411-6.
83. Drake, A.J. and R.M. Reynolds, *Impact of maternal obesity on offspring obesity and cardiometabolic disease risk*. Reproduction, 2010. **140**(3): p. 387-98.

84. Tanda, R., et al., *The impact of prepregnancy obesity on children's cognitive test scores*. *Matern Child Health J*, 2013. **17**(2): p. 222-9.
85. Krakowiak, P., et al., *Maternal metabolic conditions and risk for autism and other neurodevelopmental disorders*. *Pediatrics*, 2012. **129**(5): p. e1121-8.
86. Rodriguez, A., et al., *Maternal adiposity prior to pregnancy is associated with ADHD symptoms in offspring: evidence from three prospective pregnancy cohorts*. *Int J Obes (Lond)*, 2008. **32**(3): p. 550-7.
87. Institute of Medicine Committee on Nutritional Status During Pregnancy and L., in *Nutrition During Pregnancy: Part I Weight Gain: Part II Nutrient Supplements*. 1990, National Academies Press (US) Copyright (c) 1990 by the National Academy of Sciences.: Washington (DC).
88. Institute of Medicine and National Research Council Committee to Reexamine, I.O.M.P.W.G., *The National Academies Collection: Reports funded by National Institutes of Health*, in *Weight Gain During Pregnancy: Reexamining the Guidelines*, K.M. Rasmussen and A.L. Yaktine, Editors. 2009, National Academies Press (US) National Academy of Sciences.: Washington (DC).
89. Díaz, M., et al., *Consejos útiles sobre la alimentación y nutrición de la embarazada. Manual para profesionales de salud*. 2013.
90. Gernand, A.D., et al., *Micronutrient deficiencies in pregnancy worldwide: health effects and prevention*. *Nature Reviews Endocrinology*, 2016. **12**: p. 274.
91. Kaiser, L.L. and C.G. Campbell, *Practice paper of the Academy of Nutrition and Dietetics abstract: nutrition and lifestyle for a healthy pregnancy outcome*. *J Acad Nutr Diet*, 2014. **114**(9): p. 1447.

23. ANEXOS.



HOSPITAL INFANTIL de MÉXICO
FEDERICO GÓMEZ
Instituto Nacional de Salud

Historia clínica

Polimorfismos -786T>C, 4a4b, 894G>T del gen NOS3 y obesidad materna como factores asociados al estrés oxidativo y daño al DNA en el recién nacido

FECHA: _____

NOMBRE: _____ No. de expediente

DOMICILIO: _____

TELEFONO: _____

ANTECEDENTES GINECOLOGICOS DE LA MADRE: G__
P__A__C__
EDAD ACUTAL DE LA MADRE _____ EDAD AL MOMENTO DEL
EMBARAZO _____ Talla: _____ Peso antes del embarazo o en las
primeras 4SDG _____ kg

ANTECEDENTES PERINATALES: Evolución y complicaciones del embarazo

ANTECEDENTES PERSONALES PATOLOGICOS DE LA MADRE:

Ingesta de multivitamínicos Si ___ NO ___ **y/o ácido fólico** Si ___ NO ___
Etapa del embarazo en la que se ingirió: Prenatal SI___NO____, durante la
gestación SI___ NO ____ Postnatal SI___ NO ____.

OBSERVACIONES

Ingesta de Alcohol SI___ NO___ Cantidad y etapa de gestación_____	Infecciones perinatales: Luética SI___ NO___ Toxoplasmosis SI___ NO___ Rubéola SI___ NO___ Citomegalovirus SI___ NO___ Herpes SI___ NO___ Otra: especificar cual:_____	Ingesta de medicamentos Litio SI___ NO___ Talidomida SI___ NO___ Anticonvulsivantes SI___ NO___ Otros: SI___ NO___ especifique cual_____
Tabaquismo SI___ NO___ Cantidad de cigarrillos al día y etapa de gestación_____		_____ y _____ tiempo de gestación_____
—	—	—
—	—	—

DATOS DEL PRODUCTO.

SEMANAS DE GESTACIÓN: _____ **FECHA DE NACIMIENTO:** _____

Apgar_____

Silverman_____

Sufrimiento fetal

SI () NO ()

Maniobras de resucitación

SI () NO ()

Líquido amniótico meconial

SI () NO ()

Datos antropométricos al nacimiento:

Talla

Peso

Perímetro cefálico

EXPLORACIÓN FÍSICA:

ANTECEDENTES

HEREDO

FAMILIARES: _____

CUESTIONARIO FFQ

HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO FG

CUESTIONARIO DE FRECUENCIA DE CONSUMO DE ALIMENTOS

LECHE Y DERIVADOS

Trate de recordar su alimentación antes de que iniciara su embarazo y con que frecuencia solía consumir los siguientes alimentos

ALIMENTO LACTEOS	FRECUENCIA DE CONSUMO										Tipo de Cocción	NO LLENAR	
	N U N C A	VECES DE UNA VEZ AL MES	VECES AL MES	VECES A LA SEMANA			VECES AL DIA						
				1 (04)	2-4 (05)	5-6 (06)	1 (07)	2-3 (08)	4-5 (09)	6+ (10)			
1.Un vaso de Leche entera	(01)	(02)	1-3 (03)	1 (04)	2-4 (05)	5-6 (06)	1 (07)	2-3 (08)	4-5 (09)	6+ (10)	1 Cuido 2 Hervido o Cocción 3 Al Vapor 4 Hornado o Asado 5 Hilaronado 6 Rito 7 No sabe	NA	_. _ . _
2.Una cucharada de Queso fresco												NA	_. _ . _
3.Una rebanada de Queso Oaxaca												NA	_. _ . _
4.Una rebanada de Queso Manchego												NA	_. _ . _
5.Una cucharada de Crema												NA	_. _ . _
6.Un barquilla de Helado de leche												NA	_. _ . _
7.Una taza de Yogurt												NA	_. _ . _
8.Una rebanada de Queso fresco												NA	_. _ . _
9.Una unidad de Mantegulla												NA	_. _ . _
10. Una unidad de Margarina												NA	_. _ . _

FRUTAS

ALIMENTO FRUTAS	FRECUENCIAS DE CONSUMO										Tipo de Cocción	NO LLENAR		
	N U N C A	MENOS DE UNA VEZ AL MES	VECES AL MES	VECES A LA SEMANA			VECES AL DIA							
				1-3 (03)	1 (04)	2-4 (05)	3-6 (06)	1 (07)	2-3 (08)	4-5 (09)			6+ (10)	
	(01)	(02)										1 Cruda 2 Hervida o Cocida 3 Al Vapor 4 Horna o Asada 5 Microondas 6 Frita 8 No sabe		
11. Un Plátano														1 1 1
12. Media taza de Ciruelas Con cáscara ___(1) Sin cáscara ___(2)														1 1 1 1 1
13. Un Durazno														1 1 1
14. Una Manzana fresca Con cáscara ___(1) Sin cáscara ___(2)														1 1 1 1 1
15. Una Naranja												NA		1 1 02
16. Un vaso de Jugo de naranja												NA		1 1 02
17. Media Taza de Uvas Con cáscara ___(1) Sin cáscara ___(2)												NA		1 1 02 1 1
18. Media Taza de Zanahoras														1 1 1
19. Media taza de fresas														1 1 1
20. Una rebanada de Melón												NA		1 1 02
21. Una rebanada de Sandía												NA		1 1 02
22. Un Mango												NA		1 1 02
23. Una Mandarina														1 1 1
24. Una Pera Con cáscara ___(1) Sin cáscara ___(2)														1 1 1 1 1
25. Una rebanada de Mamey												NA		1 1 02
26. Una Tuna												NA		1 1 02
27. Un Zapote												NA		1 1 02
28. Una rebanada de Papaya												NA		1 1 02
29. Una rebanada de Piña														1 1 1

HUEVOS, CARNES Y EMBUTIDOS

ALIMENTO HUEVOS, CARNES Y EMBUTIDOS	FRECUENCIAS DE CONSUMO										Tipo de Cocción	NO LLENAR	
	N U N C A	MENOS DE UNA	VECES AL MES	VECES A LA SEMANA			VECES AL DIA						
				(01)	(02)	1-3 (03)	1 (04)	2-4 (05)	5-6 (06)	1 (07)			2-3 (08)
30. Huevo Cuantos? ()												1 Crudo 2 Hervido o Cocido 3 Al Vapor 4 Horno o Asado 5 Microondas 6 Frito 8 No sabe	
31. Una pieza de Pollo Con piel (1) Sin piel (2)													
32. Una rebanada de Tocino													
33. Una Salchicha													
34. Una rebanada de Jamón												NA	
35. Un bístec de Hígado													
36. Un Chorizo													
37. Un platillo con Carne res.													
38. Un Platillo con Carne puerco													
39. Un platillo de Cecina													
40. Un platillo con Atún												NA	
41. Un platillo con Sardina												NA	
42. Un platillo de Pescado fresco													
43. Un pedazo de Chicharrón												NA	
44. Un platillo de Barbacoa													
45. Media taza de Mariscos													
46. Un plato de Carnitas													

VERDURAS

ALIMENTO VERDURAS	FRECUENCIAS DE CONSUMO										Tipo de Cocción	NO LLENAR		
	N U N C A	MENOS DE UNA VEZ AL MES	VECES AL MES			VECES A LA SEMANA			VECES AL DIA					
			1-3 (03)	1 (4)	2-4 (05)	5-6 (06)	1 (07)	2-3 (08)	4-5 (09)	6+ (10)				
47. Media taza de Coliflor	(01)	(02)												
48. Media taza de Brócoli														
49. Media taza de Verdolagas														
50. Un Elote														
51. Una Papa o camote Con cáscara (1) Sin cáscara (2)														
52. Media taza de Zanahoria Con cáscara (1) Sin cáscara (2)														
53. Media taza de Espinacas														
54. Media taza de Calabacitas														
55. Media taza de Chayotes														
56. Una hoja de Lechuga												NA		02
57. Un Jitomate en salsa o guisado														
58. Un Jitomate crudo o ensalada												NA		02
59. Media taza de Nopalitos														
60. Medio Aguacate												NA		02
61. Media taza de Flor de calabaza														
62. Un betabel														
63. Una rebanada de Cebolla														
64. Un diente de Ajo														

LEGUMINOSAS

ALIMENTO LEGUMINOSAS	FRECUENCIAS DE CONSUMO										Tpo de Cocción	NO LLENAR
	N U N C A	MENOS DE UNA	VECES AL MES	VECES A LA SEMANA			VECES AL DIA					
				1 (04)	2-4 (05)	5-6 (06)	1 (07)	2-3 (08)	4-5 (09)	6 + (10)		
	(01)	(02)	1-3 (03)								1 Crudo 2 Hervido o Cocido 3 Al Vapor 4 Horno o Asado 5 Microondas 6 Frito 8 No sabe	
65. Un plato de Frijoles												
66. Media taza de Chicharos												
67. Un plato de Lentejas												
68. Un plato de Habas verdes (1) secas (2)												

CHILES

ALIMENTO CHILES	FRECUENCIAS DE CONSUMO										Tipo de Cocción	NO LLENAR
	N U N C A	MENOS DE UNA	VECES AL MES	VECES A LA SEMANA			VECES AL DIA					
				1 (04)	2-4 (05)	5-6 (06)	1 (07)	2-3 (08)	4-5 (09)	6+ (10)		
(01)	(02)	1-3 (03)	1 (04)	2-4 (05)	5-6 (06)	1 (07)	2-3 (08)	4-5 (09)	6+ (10)	1 Crudo 2 Hervido o Cocido 3 Al Vapor 4 Horno o Asado 5 Microondas 6 Frito 8 No sabe		
69. Una cucharada Chile en salsa												
70. Chiles en lata											NA	071

CEREALES

ALIMENTO CEREALES	FRECUENCIAS DE CONSUMO										Tipo de Cocción	NO LLENAR
	N U N C A	MENOS DE UNA	VECES AL MES	VECES A LA SEMANA			VECES AL DIA					
				1 (04)	2-4 (05)	5-6 (06)	1 (07)	2-3 (08)	4-5 (09)	6+ (10)		
(01)	(02)	1-3 (03)	1 (04)	2-4 (05)	5-6 (06)	1 (07)	2-3 (08)	4-5 (09)	6+ (10)	1 Crudo 2 Hervido o Cocido 3 Al Vapor 4 Horno o Asado 5 Microondas 6 Frito 8 No sabe		
71. Tortilla de maíz ¿Cuántas cada vez?											NA	071
72. Tortilla de harina. ¿Cuántas cada vez?											NA	071
73. Una rebanada de Pan caja (Bimbo)											NA	071
74. Un Bolillo											NA	071
75. Una pieza de Pan dulce o galleta											NA	071
76. Un plato de Arroz												
77. Una taza de Hojuelas de maíz u otro cereal de caja											NA	071
78. Una rebanada de Pastel											NA	071
79. Un plato de Sopa de pasta												
80. Una Galleta salada											NA	071

BEBIDAS

5

ALIMENTO BEBIDAS	FRECUENCIAS DE CONSUMO										Tipo de Cocción	NO LLENAR	
	N U N C A	MENOS DE UNA VEZ AL MES	VECES AL MES	VECES A LA SEMANA			VECES AL DIA						
	(01)	(02)	1-3 (03)	1 (04)	2-4 (05)	5-6 (06)	1 (07)	2-3 (08)	4-5 (09)	6+ (10)			
107. Un Refresco mediano											1 Crudo 2 Hervido o Cocido 3 Al Vapor 4 Horno o Asado 5 Microondas 6 Frito 8 No sabe	NA	_ _ _07
108. Una taza de Atole												NA	_ _ _07
109. Una Taza de Café negro (1) o Instantáneo (2)												NA	_ _ _07
110. Una taza de Té negro												NA	_ _ _07
111. Una taza de Té de hierbas												NA	_ _ _07
112. Una copa de Vino tinto												NA	_ _ _07
113. Una copa de Vino blanco												NA	_ _ _07
114. Una Cerveza												NA	_ _ _07
115. Una Bebida con ron, brandy o tequila												NA	_ _ _07

GRASAS Y ACEITES

5

ALIMENTO GRASAS Y ACEITES	FRECUENCIAS DE CONSUMO										Tipo de Cocción	NO LLENAR	
	N U N C A	MENOS DE UNA VEZ AL MES	VECES AL MES	VECES A LA SEMANA			VECES AL DIA						
	(01)	(02)	1-3 (03)	1 (04)	2-4 (05)	5-6 (06)	1 (07)	2-3 (08)	4-5 (09)	6+ (10)			
116. Aceite vegetal											1 Crudo 2 Hervido o Cocido 3 Al Vapor 4 Horno o Asado 5 Microondas 6 Frito 8 No sabe	NA	_ _ _07
117. Aceite de maíz												NA	_ _ _07
118. Aceite de olivo												NA	_ _ _07
119. Una cucharadita Mayonesa												NA	_ _ _07
120. Una cucharadita Manteca												NA	_ _ _07

PLATILLOS TÍPICOS

ALIMENTO	FRECUENCIAS DE CONSUMO										Tipo de Cocción	NO LLENAR
	N U N C A	MENOS DE UNA VEZ AL MES	VECES AL MES	VECES A LA SEMANA			VECES AL DIA					
	(01)	(02)	1-3 (03)	1 (04)	2-4 (05)	5-6 (06)	1 (07)	2-3 (08)	4-5 (09)	6+ (10)	1 Crudo 2 Hervido o Cocido 3 Al Vapor 4 Horno o Asado 5 Microondas 6 Frito 8 No sabe	
121. Tacos al pastor												
122. Gorditas												
123. Pozole											NA	07
124. Quesadilla												
125. Pambazo												
126. Un Tamal											NA	07
127. Un Sope												

**HOJA MEMBRETADA
CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO DEL PROYECTO:**

Polimorfismos -786T>C, 4a4b, 894G>T del gen NOS3 y obesidad materna como factores asociados al estrés oxidativo y daño al DNA en el recién nacido

INVESTIGADORES

Q.F.B. Matilde Galicia Esquivel
Investigador Principal
Laboratorio de Investigación en
Biología del Desarrollo

Dra. Rocío Sánchez Urbina.
Investigador Suplente
Laboratorio de Investigación en
Biología del Desarrollo

Estimada madre del niño (a): _____

Por medio de esta carta, la invitamos a participar en el estudio arriba mencionado, el cual es una investigación que pretende conocer y entender mejor porque se presentan las enfermedades como podría ser la diabetes, sobrepeso y obesidad en niños y adolescentes. Esta investigación estudia las características y los cambios que pudiera haber en el material hereditario que contiene la información para un desarrollo adecuado del bebé y los factores maternos que pudieran estar asociados con un mayor riesgo de que un hijo puedan presentar alteraciones desde el nacimiento o en la niñez y/o vida adulta como la obesidad y la diabetes. Por ello esta investigación puede proporcionarnos conocimientos que ayuden a otras personas en un futuro. Por lo que le solicitamos su cooperación para integrar el grupo de estudio que estará formado por mujeres con peso normal, sobrepeso y obesidad antes del embarazo y que sus hijos se encuentran sanos al nacimiento.

Queremos que usted sepa que participar en esta investigación es totalmente voluntario y que usted puede decidir no participar en el estudio sin que pierda la oportunidad de ninguna prestación a la que tiene derecho su hijo.

Si usted está de acuerdo en participar, en los párrafos siguientes se describe el estudio.

LA FINALIDAD DEL ESTUDIO: Se sospecha que la obesidad en la infancia, la adolescencia y en el adulto tienen varias causas como el sobrepeso y obesidad materna antes del embarazo, sin embargo, una de las causas tal vez tiene que ver con alteraciones en el material hereditario, este material contiene la información para nuestro desarrollo y se almacena en algo que le llaman gen. El propósito de este estudio es buscar los posibles cambios en el material genético y saber si este gen está alterado (polimorfismos). Además, de alteraciones en el metabolismo de ciertas sustancias llamadas malondialdehído, óxido nítrico que pueden causar daño en el material genético o hereditario asociadas al peso

antes del embarazo y que se pueda relacionar con el riesgo de presentar en sus hijos obesidad en la infancia, adolescencia o vida adulta.

PROCEDIMIENTO DEL ESTUDIO:

Para este estudio, necesitamos tomarle a Usted y a su hijo, una muestra de sangre:

1.- Con una jeringa desechable se le tomará a Usted con una sola punción, una muestra de sangre de la vena del brazo, a Usted se le tomarán 5ml, y a su hijo 5ml de sangre que se tomarán del cordón umbilical. Estas muestras serán usadas para el análisis de la molécula que contiene nuestros genes y se llama ADN, además de medir el óxido nítrico, malondialdehído.

2.- Queremos que sepa, que no daremos a conocer ninguna información acerca de usted ni de su hijo que los pueda identificar, debido a que la información que se recabe es absolutamente confidencial y con fines de investigación y solo el análisis de los resultados de la población estudiada, sí se publicará en revistas científicas.

3.- Además, le pedimos que nos permita poder estudiar su material genético (DNA) en un futuro, y así desarrollar nuevas investigaciones que aporten conocimiento. Para este fin es necesario contar con su autorización por escrito.

BENEFICIOS: Se le dará a Usted el resultado con toda la información que llegue a integrarse al final del proyecto, por la Dra. Jaqueline Gómez López, colaborador del proyecto que se encuentra en el servicio de Neonatología, de la Secretaría de la Defensa Nacional (SEDENA).

RIESGOS Y MOLESTIAS: Los posibles riesgos de la extracción de sangre son los siguientes: molestia leve en el sitio por donde se le extrajo la sangre; a veces, la formación de moretones, desmayos y rara vez infección.

COSTOS: Tanto la extracción de muestras de sangre y cualquier consulta que usted tenga con el médico para hablar del estudio de investigación, así como los resultados no tendrán ningún costo para usted.

Si surgiera algún problema o tuviese usted una pregunta con respecto a este estudio, a sus derechos como participante en la investigación o a cualquier lesión relacionada con la investigación, deberá usted comunicarse con los investigadores participantes enunciados al inicio del documento y se encuentran en el laboratorio de investigación en Biología del Desarrollo y Teratogénesis Experimental al teléfono 52 28 99 17 ext. 4302 y con la Dra. Jaqueline Gómez López del servicio de Neonatología, de la Secretaría de la Defensa Nacional (SEDENA) al teléfono 53 87 33 89.

Le sugerimos que conserve una copia de este documento para consultarla si es necesario. He leído las explicaciones acerca de este estudio y se me ha dado la oportunidad de discutirlos y de hacer preguntas. Por este medio otorgo mi consentimiento para participar en el estudio de la siguiente manera.

Las siguientes preguntas son independientes, es decir que su participación o no en una de ellas no afecta a la otra, en relación a las preguntas:

1.- ¿Da su autorización para participar en el protocolo?

Polimorfismos -786T>C, 4a4b, 894G>T del gen NOS3 y obesidad materna como factores asociados al estrés oxidativo y daño al DNA en el recién nacido.

Respuesta: Sí No Nombre y Firma _____

Testigos:

Nombre y Firma _____ Parentesco _____

Dirección: _____

Nombre y Firma _____ Parentesco _____

Dirección: _____

México, DF a _____ de 2013.

CARTA DE APROBACIÓN DEL PROYECTO DE INVESTIGACIÓN



México, D.F., a 29 de julio de 2014

DG/1000/ **654** /2014

Q.F.B. Matilde Galicia Esquivel
Laboratorio de Investigación en Biología del Desarrollo
y Teratogénesis Experimental
Presente

Informo a usted, que los Comités de Investigación, Ética y Bioseguridad, después de haber revisado su protocolo **HIM-2014-036** "Polimorfismos en el gen NOS3 (-786T>C, 4a4b, 894G>T), y obesidad materna como factores asociados al estrés oxidativo y daño al DNA en el recién nacido", han emitido el dictamen de:

APROBADO

en los términos y condiciones señalados por dichas Comisiones. Por lo anterior, se autoriza su desarrollo.

Atentamente

Dr. José Alberto García Aranda

Director General

Con copia:

C.P. Elías Hernández Ramírez. Jefe de la Unidad Auxiliar Administrativa de Proyectos de Investigación

JAGA/OMH/350/BCG

