



**UNIVERSIDAD DE LAS AMÉRICAS PUEBLA
ESCUELA DE CIENCIAS
DEPARTAMENTO DE CIENCIAS DE LA SALUD
Licenciatura en Médico Cirujano**

Protocolo de Investigación

“Validación de un puntaje de predicción para rasgos antropométricos del recién nacido, usando rasgos genéticos y fenotípicos parentales en población mexicana.”

PRESENTA

Paola Alessandra Morales Sosa 150650

Director interno:

Dr. Roberto Carlos Mares Morales

Director externo:

Dra. Alicia Huerta Chagoya

Verano 2020

HOJA DE DATOS

Director interno:

Dr. Roberto Carlos Mares Morales

Especialidad en Cirugía Plástica y Reconstructiva.

roberto.mares@udlap.mx

Director externo:

Dra. Alicia Huerta Chagoya

Doctora en Ciencias Bioquímicas. Unidad de Biología Molecular y Medicina Genómica, INCMNSZ.

ahuerta@conacyt.mx

ÍNDICE

ANTECEDENTES CIENTÍFICOS.....	5
A. MARCO TEÓRICO.....	5
Enfermedades crónico degenerativas	5
Herencia y programación fetal	6
Control prenatal y factores de riesgo	10
Antecedentes del impacto del fenotipo parental sobre el recién nacido	11
B. MARCO CONCEPTUAL	12
Edad parental	13
Nutrición, sobrepeso y obesidad.....	14
Diabetes mellitus	15
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	17
JUSTIFICACIÓN	18
HIPÓTESIS	19
OBJETIVO GENERAL	20
OBJETIVOS ESPECÍFICOS	20
MATERIALES Y MÉTODOS	21
Ubicación del estudio	21
Criterios de inclusión y de exclusión	21
a) Criterios de inclusión	21
b) Criterios de exclusión	21
c) Criterios de eliminación.....	21
Tamaño de la muestra	21
Métodos	21
Variables	23
Procesamiento de datos.	23
Avances previos.....	23
Análisis de la información.	23
Discusión	31
Visión a futuro	33
Recursos.....	34
a) Recursos humanos.....	34

b) Recursos materiales	34
c) Recursos económicos.....	34
Limitaciones	34
CONSIDERACIONES BIOÉTICAS	36
CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES	37
REFERENCIAS.....	38
ANEXOS	42
Anexo 1. Cuadro de variables	42
Anexo 2. Hoja de recolección de datos: madre.....	61
Anexo 3. Hoja de recolección de datos: padre.....	67
Anexo 4. Cuestionario AMAI	70
Anexo 6. Consentimiento informado pacientes	72
Anexo 5. Consentimiento informado para la participación del menor	81
Anexo 7. Carta del Comité de Bioética del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán.....	90

ANTECEDENTES CIENTÍFICOS

A. MARCO TEÓRICO

Enfermedades crónico degenerativas

México ha pasado por una “transición de riesgos” desde inicios del siglo pasado; mientras que en la primera mitad del siglo XX la población estaba expuesta a los factores propios de un país que inicia su desarrollo social y de infraestructura (higiene deficiente, inadecuada deposición de excretas, hacinamiento, entre otras), actualmente se enfrenta a aquellos asociados a la urbanización y crecimiento (Barba Evia, 2018). Entre los últimos destacan la exposición al sedentarismo, el estrés, el consumo de drogas, la violencia, alimentación de alto aporte calórico y enfermedades de tipo metabólico como el sobrepeso, la obesidad, la hipertensión arterial, la dislipidemia y la diabetes mellitus tipo 2 (Moreno Altamirano, Pahua Díaz & Soto Estrada, 2016).

De acuerdo con Moreno, Pahua y Soto (2016), la población mexicana se ha incrementado en más de 400% en los últimos años a la par que se ha visto una transición de ésta hacia las zonas urbanas alcanzando un 78.8%. Junto con este crecimiento poblacional y la modificación en los factores de riesgo a los que se encuentra expuesto, tanto la mortalidad como la morbilidad del país han cambiado. Hoy en día, las enfermedades crónico degenerativas ocupan los primeros lugares de causas de muerte, siendo en concreto la diabetes mellitus tipo 2 la que ha cobrado más vidas; 15.2% de las muertes, como enfermedad única, registradas en el 2017, según datos del Instituto Nacional de Estadística y Geografía (INEGI). Se considera el mayor reto que enfrenta el Sistema Nacional de Salud no sólo por por la mortalidad que se le atribuye, sino porque también es la primera causa de demanda de atención médica en la consulta externa, de las principales causas de hospitalización y la enfermedad a la que se le destina el mayor porcentaje de gasto en las instituciones públicas, siendo éste de 15-20% (Moreno Altamirano, Pahua Díaz & Soto Estrada, 2016).

El 88.6% de las muertes en México en el 2017 se debieron a enfermedades y problemas asociados a la salud. Las principales causas fueron las enfermedades del corazón (20.1%), la diabetes mellitus tipo 2 (15.2%), y los tumores malignos (12.0%) (INEGI, 2018). Las dos primeras comparten factores de riesgo, siendo uno de los más importantes el sobrepeso y la obesidad, los cuales afectan a alrededor de 70% de la población. De igual forma, el tabaquismo, la hipercolesterolemia y la hipertensión arterial juegan un papel muy importante en el desarrollo de las enfermedades cardiacas.

Según la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición de Medio Camino (ENSANUT MC) 2016, el reporte de diagnóstico médico previo de diabetes fue mayor en mujeres (10.3%) con respecto a los hombres (8.4%) tanto en localidades urbanas como rurales. El diagnóstico en las mujeres fue más común en las comunidades urbanas mientras que en los hombres la proporción fue mayor en las rurales. En cuanto a sobrepeso y obesidad, en el 2016 la ENSANUT MC reportó una prevalencia de 72.5% de los mexicanos, siendo más alta en el sexo femenino (75.6%) que en el masculino (38.6%) en los mayores de 20 años.

Por otro lado, la hipertensión arterial posee una prevalencia de 25.5% de los cuales 40% desconocía que padecía esta enfermedad (ENSANUT MC, 2016). En los hombres, la prevalencia se reportó en un 24.9%, mientras que en las mujeres fue de 26.1%. Cabe mencionar que la presencia de hipertensión en la población de 20-29 años de edad fue 4.1 veces menor que en el grupo mayor de 80 años.

Ahora bien, hay situaciones fisiológicas que representan retos metabólicos que pudieran asociarse a los padecimientos ya mencionados. Para fines de este trabajo, se describirá principalmente el papel del embarazo en relación con el desarrollo de condiciones que, junto con otros factores fenotípicos y genotípicos parentales, influyen en la salud del recién nacido.

Herencia y programación fetal

La formación del ser humano, proceso denominado morfogénesis, es un proceso complejo con múltiples secuencias y vías de señalización propias de la biología celular ocurriendo de manera simultánea (Turnpenny & Ellard, 2017). Antes de ampliar lo anteriormente mencionado, es importante comprender de qué forma puede o no cierta enfermedad o hábito parental afectar en la salud de su progenie. “Los riesgos de que una enfermedad se presente o se repita dependen de la forma en que se hereda” (Lisker, Grether González, & Zentella Dehesa, 2013). En la **Tabla 1**, se describen la forma de herencia y el riesgo de transmisión correspondiente a cada una. Debido a la naturaleza del presente trabajo, se profundizará en la herencia multifactorial o poligénica.

Las características multifactoriales se asocian a la generación de fenómenos continuos y el rasgo se determina por varios genes situados en *loci* diferentes; cada uno posee un efecto aditivo que además interactúa con factores ambientales (Lisker, Grether González, & Zentella Dehesa, 2013).

“Las características multifactoriales cuantitativas y continuas, como inteligencia, estatura, peso, presión arterial, etc., tiene como particularidad que todos los individuos que componen una población tienen cierto grado de ellas” (Lisker, Grether González, & Zentella Dehesa, 2013). Usualmente, en una población estas características poseen una distribución normal (Turnpenny & Ellard, 2017). Además, en su manifestación intervienen en distintos grados factores ambientales. Turnpenny & Ellard (2017) describen que la herencia multifactorial posee dos extremos; uno en el cual el origen es exclusivamente genético (como la Distrofia muscular de Duchenne) con poca o nula participación del ambiente, y otro en el que los factores ambientales son los causantes casi en su totalidad (por ejemplo, las enfermedades infecciosas). Sin embargo, entre ambos extremos los autores identifican enfermedades comunes entre las que destacan la diabetes mellitus, la hipertensión, la enfermedad coronaria y cerebrovascular, algunos tipos de cáncer, la esquizofrenia y ciertas malformaciones congénitas. De ahí la importancia de identificar los principales factores y el impacto que tienen en los recién nacidos cuando se trata de estas condiciones. Para los factores genéticos, la heredabilidad es un cálculo que pudiera resultar útil para los fines de este protocolo.

Tabla 1.

Riesgos de presentación de una enfermedad genética según su forma de herencia.

Herencia	Descripción y riesgo de transmisión
Enfermedades mendelianas simples	<p>Genopatía autosómica dominante</p> <p>Forma más frecuente de herencia mendeliana. “El progenitor afectado, porta un gen anómalo en uno de los componentes de una pareja de autosomas” (Mazzi Gonzales de Prada, 2015). El riesgo de transmisión es de un 50% e igual en hombres y mujeres; debido a que el gen anormal se expresa en el estado heterocigoto, “un individuo enfermo transmitirá, en promedio, la mitad de las veces el gen anormal y en la otra mitad, el normal” (Lisker, Grether González, & Zentella Dehesa, 2013). No obstante, cabe mencionar que un individuo puede presentar una enfermedad dominante aún con ambos padres sanos. Esto último puede deberse a la aparición de una mutación <i>de novo</i>, a que uno de los progenitores clínicamente sanos sea portador de un mosaicismo en las gónadas (<1% de los casos) o bien, que la enfermedad resulte de un gen con penetrancia incompleta (Lisker, Grether González, & Zentella Dehesa, 2013). En el caso en que ambos progenitores se encuentran afectados por un mismo padecimiento autosómico, el riesgo de tener un hijo heterocigoto es del 50%, 25% de que sea un hijo afectado de gravedad por ser homocigoto y 25% de concebir un hijo homocigoto sano.</p>
	<p>Genopatía autosómica recesiva</p> <p>En este tipo de herencia, los padres son heterocigotos y, tal como menciona Mazzi Gonzales de Parada, poseen un gen anómalo en uno de los componentes de una pareja de autosomas mientras que el hijo afectado es homocigoto para tal gen (2015). El riesgo de que cada nuevo hijo presente la enfermedad es del 25% y no difiere entre hombres y mujeres (Lisker, Grether González, & Zentella Dehesa, 2013). En el caso de un hermano sano, el riesgo de transmisión solo existe si éste es heterocigoto para el gen anormal y si su pareja es también portador o portadora del mismo. La consanguinidad representa un factor de riesgo de importancia.</p>
	<p>Genopatía ligada al cromosoma X</p> <p>Estas enfermedades pueden ser recesivas o dominantes y determinan enfermedad en el varón y estado de portadora en la mujer (Mazzi Gonzales de Prada, 2015). La diferencia entre recesivas y dominantes es que en las segundas las mujeres están afectadas de forma leve, mientras que los hombres presentan una enfermedad más grave. No obstante, herencia es la misma. En el caso de las recesivas, las mujeres se encuentran protegidas por la inactivación aleatoria de uno de los cromosomas X (Kumar, Abbas, & Aster, 2015). El riesgo global de transmitir el cromosoma X anormal es del 25%; 50% de la descendencia femenina y 50% de la masculina (Lisker, Grether González, & Zentella Dehesa, 2013).</p>

Enfermedades multifactoriales

Se refiere a las enfermedades en las cuales no hay un patrón mendeliano claro. Citando a Lisker, Grether González & Zentella Dehesa, existen “reglas generales” que influyen en la predicción del riesgo y en el asesoramiento genético (2013):

- a) El riesgo es mayor entre más cercano sea el parentesco con el individuo afectado.
- b) “El riesgo de recurrencia depende de la incidencia del padecimiento” (Lisker, Grether González, & Zentella Dehesa, 2013).
- c) Si existe cierta predisposición por los hombres o las mujeres, el riesgo es mayor para los familiares del sexo aquejado.
- d) El riesgo es directamente proporcional a la gravedad del padecimiento.
- e) El riesgo es directamente proporcional al número de familiares afectados.

De forma general, el riesgo de repetición en los hermanos o hijos del individuo enfermo no supera al 5%; no obstante, cada caso amerita un cálculo específico de la probabilidad de transmisión (Lisker, Grether González, & Zentella Dehesa, 2013).

Síndromes cromosómicos

Las cromosomopatías son esporádicas y el riesgo de repetición es bajo, pero dependiente de la condición y de la causa de la misma. Cuando se debe a una translocación, como puede ser el Síndrome Down con cariotipo 46, XY, t(13;14), el riesgo de repetición es de hasta 33% (Lisker, Grether González, & Zentella Dehesa, 2013).

Nota: Elaboración propia. Adaptada de:

Kumar, V., Abbas, A. K., & Aster, J. C. (2015). *Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease* (Novena ed.). Filadelfia: Elsevier Saunders.

Lisker, R., Grether González, P., & Zentella Dehesa, A. (2013). *Introducción a la genética humana* (Tercera ed.). (U. A. México, Ed.) Ciudad de México: El Manual Moderno.

Mazzi Gonzales de Prada, E. (2015). Defectos congénitos. *Revista de la Sociedad Boliviana de Pediatría*, 54(3), 148-159. Recuperado el 15 de Febrero de 2018, de http://www.scielo.org.bo/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1024-06752015000300006&lng=es&tlng=es.

Turnpenny, P., & Ellard, S. (2017). *Emery's Elements of Medical Genetics* (Quinceava ed.). Exeter: Elsevier.

Por otro lado, el fenómeno de programación fetal es un proceso en el cual se establecen cambios permanentes en el metabolismo del individuo en desarrollo a través de modificaciones epigenéticas. Éstas promueven cambios en la expresión de diversos genes y el patrón de expresión génica generado continuará expresándose en la vida posnatal (Rinaudo & Wang, 2012). La epigenética se refiere a los cambios heredables en la expresión génica que no resultan de un cambio o diferencias en el código genético (Turnpenny & Ellard, 2017); no se asocian a mutaciones en la secuencia de nucleótidos. Entre las modificaciones epigenéticas capaces de alterar la organización y función de la cromatina se encuentran cambios en las histonas, metilación postraducciona y el impacto

regulador de las moléculas de ARN no codificantes (Marciniak et al, 2017). Extenderse acerca de los mecanismos epigenéticos sobrepasa el enfoque de este trabajo.

Dicho de otra forma, se le conoce como programación del desarrollo al conjunto de mecanismos que generan cambios permanentes en la fisiología, metabolismo y epigenoma de un individuo y que, en consecuencia, aumentan el riesgo de desarrollar enfermedades -debido a la exposición a factores de riesgo durante el desarrollo prenatal o postnatal temprano.

La programación fetal ocurre cuando el ambiente óptimo en el cual el feto se desarrolla se ve disruptido por factores estresantes u hostiles (Marciniak et al, 2017). De acuerdo con Marciniak et al (2017), los desórdenes metabólicos y la malnutrición durante el embarazo pueden llevar a la modificación genética del feto lo cual puede resultar en vulnerabilidad hacia el desarrollo de enfermedades crónicas en el futuro. Evidencia adicional en modelos biológicos animales apoya que la exposición del feto en desarrollo a condiciones no favorables, no sólo maternas sino también paternas, puede producir efectos a largo plazo, persistir durante toda la vida y a su vez, ser transmitidos a su descendencia. Entre los factores que pueden desencadenar la programación fetal se encuentran (Marciniak et al, 2017, Maffei & Morandi, 2017):

- La nutrición parental.
- La exposición parental a teratógenos como contaminantes ambientales, medicamentos, consumo de alcohol y tabaco (ver **Tabla 2**).
- Las condiciones que alteren el metabolismo parental (obesidad, sedentarismo, ganancia de peso gestacional excesiva y diabetes mellitus).
- Diversas condiciones de estrés parental como infecciones, eventos traumáticos y complicaciones obstétricas (preeclampsia, hipoxia fetal)

Tabla 2. *Teratógenos frecuentes*

Drogas	Agentes Físicos	Enfermedades maternas	Interacciones prenatales	Metales pesados
Alcohol, andrógenos, cocaína, heroína, dietilestilbestrol, estreptomycin, carbamazepina, valproato, yodo, isotretinoína, Warfarina.	Radiación Hipertermia	Diabetes mellitus Hipotiroidismo Fenilcetonuria Lupus eritematoso Obesidad	Rubéola Citomegalovirus Herpes simple Parvovirus Sífilis Toxoplasmosis	Mercurio Plomo

Nota: Recuperado de Mazzi Gonzales de Prada, E. (2015). Defectos congénitos. *Revista de la Sociedad Boliviana de Pediatría*, 54(3), 148-159. Disponible en: http://www.scielo.org.bo/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1024-06752015000300006&lng=es&tlng=es.

Control prenatal y factores de riesgo

Para detectar aquellos factores de riesgo parentales para la salud del recién nacido, en México se recomienda el control prenatal conforme a la Norma Oficial Mexicana NOM-007-SSA2-2016, Para la atención de la mujer durante el embarazo, parto y puerperio, y de la persona recién nacida. Una vez establecido el diagnóstico de embarazo, es obligación del personal de la salud elaborar y registrar la historia clínica de la paciente, darle su carnet perinatal y/o su guía básica para la mujer embarazada (DOF, 2016).

La detección de los factores de riesgo es fundamental para la toma de decisiones clínicas (Dawson, Razzaghi, Arth, Canfield, Parker & Reefhuis, 2015). Éstos se dividen en modificables y no modificables (Harris, Bishop, Kemeny, Waker, Rhee & Kuller, 2017). Los primeros ameritan una exhaustiva educación de la paciente mientras que los segundos hacen alusión a la edad, historia familiar y antecedentes de un hijo previo afectado.

En lo que respecta a los factores modificables, el interrogatorio debe hacer énfasis en el consumo alcohol, drogas ilícitas o fármacos recetados (opiáceos, benzodiacepinas, estimulantes, marihuana, IECAs, anticonvulsivantes, estatinas) y de tabaco. De igual manera, es importante determinar el peso de la paciente (la obesidad se asocia a defectos del tubo neural y labio paladar hendido según Harris et al), comorbilidades (diabetes mellitus, fenilcetonuria), edad materna avanzada (> 35 años; asociación con cromosomopatías), antecedentes heredofamiliares, deficiencia de ácido fólico (importante para la prevención de defectos de cierre del tubo neural) y exposición a radiación (Harris et al., 2017).

En secciones anteriores se mencionaron algunos teratógenos Feldkamp, Botto & Carey (2015) en su trabajo “Reflections on the Etiology of Structural Birth Defects: Established Teratogens and Risk Factors” agregan los siguientes:

- *Medicamentos:* el tratamiento para el asma, el bupropión, el citrato de clomifeno, los antihipertensivos, los opioides, los inhibidores de la bomba de protones, los inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina, la venlafaxina, el topiramato y los productos para la pérdida de peso.
- *Medio ambiente:* contaminación, atrazina (herbicida), la cafeína, los disruptores endócrinos, la ocupación maternal, la ocupación paternal, los pesticidas, los pioestrógenos, el tabaquismo pasivo y activo, y los solventes.
- *Condiciones o enfermedades:* asma, enfermedades autoinmunes, infecciones bacterianas, infecciones de vías urinarias, diabetes gestacional, hipertensión, infertilidad, lesiones maternas, obesidad, desnutrición, periodo intergenésico corto, infecciones virales y patología tiroidea.

Ahora bien, para la mujer embarazada de bajo riesgo, la Norma Oficial Mexicana NOM-007-SSA2-2016 establece que ésta debe recibir como mínimo cinco consultas prenatales, iniciando en las primeras 8 semanas de gestación (SDG). No obstante, merece mención que la OMS recomienda ocho consultas como mínimo (Martínez y Martínez, 2013). El calendario propuesto por dicha norma es el siguiente:

- 1ª consulta: entre las 6-8 SDG
- 2ª consulta: entre las 10-13.6 SDG
- 3ª consulta: entre 16-18 SDG
- 4ª consulta: a las 22 SDG
- 5ª consulta: a las 28 SDG
- 6ª consulta: a las 32 SDG
- 7ª consulta: a las 36 SDG
- 8ª consulta: entre las 38-41 SDG.

Durante estas consultas se debe llevar a cabo el tamiz prenatal, el cual se aplica en primera instancia entre las semanas 11 y 13.6 y en segunda a las 16-22 SDG; la herramienta fundamental de vigilancia es el ultrasonido (DOF, 2016). De igual forma, se debe realizar el tamiz o Curva de Tolerancia para la Glucosa Oral entre la semana 24 a 28 de gestación en las pacientes de moderado a alto riesgo de padecer diabetes gestacional. La determinación de dicho riesgo depende de las características de las pacientes (ver **Tabla 3**).

Tabla 3. *Evaluación de riesgo de diabetes gestacional*

Nivel de Riesgo	Criterios
<i>Riesgo bajo</i>	<p>Pertenece a este grupo las mujeres que cumplen todas las características siguientes:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Grupo étnico con bajo riesgo de diabetes. • Sin diabetes conocida en familiares de primer grado. • Edad menor de 25 años. • IMC normal antes del embarazo. • Peso normal al nacer. • Sin antecedente de alteración en el metabolismo de la glucosa. • Sin historia de pobres resultados obstétricos.
<i>Riesgo intermedio</i>	<p>Mujeres que no cumplen criterios de bajo ni alto riesgo.</p>
<i>Riesgo alto</i>	<p>Mujeres que presentan cualquiera de las siguientes características:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Obesidad severa. • Diabetes conocida en familiares de primer grado. • Antecedente de alteración en el metabolismo de la glucosa (diabetes o intolerancia) en el embarazo previo. • Diagnóstico establecido de intolerancia a la glucosa. • Diagnóstico previo de síndrome de ovarios poliquísticos. • Antecedente de productos macrosómicos (≥ 4 kg al nacer). • Presencia de glicosuria.

Nota: Recuperado de Guía de Práctica Clínica, Diagnóstico y Tratamiento de la Diabetes en el Embarazo, México: Instituto Mexicano del Seguro Social, 2016.

Antecedentes del impacto del fenotipo parental sobre el recién nacido

En 1986, Barker comenzó a desarrollar su hipótesis del fenotipo ahorrador a partir de estudios epidemiológicos que demostraban una correlación entre el peso al nacer y la prevalencia de enfermedad isquémica del corazón. Propuso que una pobre nutrición gestacional promueve el desarrollo de adaptaciones que aseguran

la sobrevivencia fetal; sin embargo, fuera del útero, los cambios en la nutrición del individuo desencadenan adaptaciones deletéreas y finalmente el progreso de alguna enfermedad (D. Barker, 1990; D. J. P. Barker et al., 1993; D. J. P. Barker & Osmond, 1986). Actualmente, la hipótesis de Barker ha evolucionado en el concepto del Origen del Desarrollo de la Salud y la Enfermedad (DOHaD, *Developmental Origins of Health and Disease*), en el que se plantea que cualquier evento adverso en las fases tempranas del desarrollo, incluyendo la vida *in utero*, puede generar patrones de salud-enfermedad a lo largo de la vida (Gillman et al., 2007).

Lo anterior ha sido confirmado en diversos eventos de la historia de las poblaciones humanas. La hambruna holandesa es uno de los ejemplos más evidentes del efecto materno en la descendencia. Tuvo una duración de 6 meses y fue debida a un bloqueo Nazi en el oeste de Holanda durante los años 1944 y 1955. Se estima que la ración por adulto no superaba las 800 calorías por día y que estuvieron afectadas alrededor de 4.5 millones de personas, de las cuales 22 mil murieron (Lumey et al., 2007). Toda la descendencia de las mujeres que estaban gestantes durante la hambruna, mostró una mayor prevalencia de diabetes; sin embargo, otros efectos fueron dependientes del trimestre de gestación durante la exposición. Por ejemplo, los hijos de madres que estuvieron expuestas durante el primer trimestre de la gestación mostraron mayor prevalencia de enfermedad cardiovascular y menor función cognitiva. Por su parte, aquellos cuyas madres se expusieron durante el segundo trimestre tuvieron mayor prevalencia de disfunción renal y pulmonar, mientras que los productos de las madres que experimentaron la hambruna durante el tercer trimestre fueron más propensos a desarrollar intolerancia a los carbohidratos (Ambeskovic, Roseboom, & Metz, 2017)

Un ejemplo similar ha permitido documentar el efecto paterno en la descendencia. Sucedió en Överkalix, una población en el noreste de Suecia, que como cualquier otra dedicada a la agricultura transitó por periodos intermitentes de cultivos malogrados durante el siglo XIX e inicios del XX. Actualmente, se cuenta con registros históricos de las cosechas, así como de las oscilaciones de los precios, de tal forma que se tienen bien descritos los periodos de hambrunas y sobrealimentación de los pobladores durante al menos 3 generaciones, *i.e.* abuelos, padres e hijos. La descendencia de los padres que durante sus 9 y 12 años fueron sobrealimentados, mostraron menor esperanza de vida y mayor prevalencia de diabetes, mientras que la descendencia de los padres con pobre alimentación entre sus 9 y 12 años, mostraron mayor esperanza de vida y menor prevalencia de enfermedades cardiovasculares (Ambeskovic et al., 2017; Kaati, Bygren, & Edvinsson, 2002).

B. MARCO CONCEPTUAL

Al principio de este trabajo se presentaron datos epidemiológicos de las enfermedades crónicas degenerativas en México. Debido a su alta prevalencia y considerando el papel de la herencia multifactorial que se puede asociar con ellas, se han desarrollado diversos estudios en nuestra población con el fin de determinar el riesgo de que los recién nacidos puedan verse afectados. De igual forma, otros trabajos se han enfocado en las medidas antropométricas de los padres, su nutrición

y en factores no modificables como la edad. A continuación se describen algunos de estos.

Edad parental

La literatura ha establecido como punto de corte de edad materna avanzada los 35 años de edad (Cano, García-Pérez & Tarín, 2016). Ésta se asocia a un aumento en el riesgo de complicaciones obstétricas, por lo que surgió la interrogante de cuáles eran los efectos sobre la progenie. A partir de la mitad de la tercera década de la vida, la fertilidad disminuye y aumenta el riesgo de complicaciones obstétricas y la morbimortalidad maternofoetal al momento del nacimiento. En las mujeres de 35 a 44 años y ≥ 45 años, se estima un OR de 1.92 y de 7.48 respectivamente para muerte materna, 2.43 y 9.09 para infarto agudo al miocardio, 1.70 y 3.39 para embolismo pulmonar, 1.55 y 3.44 para lesión renal aguda, 2.34 y 3.02 para diabetes gestacional y 2.83 y 4.45 para placenta previa (Cano, García-Pérez & Tarín, 2016).

Se observó una correlación directa entre los riesgos de los hijos conferidos por la exposición intrauterina a alguna complicación obstétrica al momento del parto de mujeres ≥ 35 años y los riesgos de edad materna avanzada. No obstante, dicha correlación no estuvo presente al analizar los riesgos de herencia asociada a mitocondria o a cromosopatías (Cano, García-Pérez & Tarín, 2016). De hecho, el estudio concluyó que la mayoría de los efectos encontrados son resultado de reprogramación epigenética de ADN durante los periodos críticos de desarrollo fetal y embrionario. En específico, menciona la metilación del ADN de genes relevantes para el sistema de óxido nítrico, enfermedad metabólica, crecimiento y desarrollo, enfermedades mediadas por el sistema inmunológico y cardiovascular, la regulación del apetito, crecimiento celular y diferenciación y la programación a largo plazo de adiposidad excesiva en la edad adulta, entre otros procesos. Con ello, la progenie se encuentra en mayor riesgo de presentar restricción del crecimiento intrauterino, parto pretérmino, nacimiento por cesárea, complicaciones hipertensivas del embarazo y diabetes gestacional (Cano, García-Pérez & Tarín, 2016).

Mientras que para la edad materna avanzada existe literatura amplia, para el caso de los padres este fenómeno no ha sido tan vastamente estudiado. En el 2017, Kjaer Urhoj y Nybo Andersen realizaron una revisión epidemiológica en Dinamarca sobre la morbimortalidad de la progenie de padres de edad avanzada. Primero, se evaluó la supervivencia de la misma y, posteriormente, la morbilidad según lo avanzada de la edad. Al igual que en las mujeres, el punto de corte se identifica en los 35 años, aunque otros estudios reportan como edad paterna avanzada los 40 años.

En cuanto a la mortalidad, se observó que, a comparación de los hombres menores de 32 años, el riesgo de producto óbito fue de 1.23 en la progenie con 40 años de edad y de 1.23 en aquellos con 50 años. Se encontró una fuerte correlación entre la edad paterna y la presencia de ciertos síndromes u anomalías congénitas (acondroplasia, osteogénesis imperfecta, síndrome Apert, síndrome Marfan, labio paladar hendido, neurofibromatosis tipo 1), relación intermedia con prematuridad, fuerte asociación con la presencia de leucemia linfática aguda y con desenlaces del neurodesarrollo entre las cuales destacaron los desórdenes del espectro autista y

la esquizofrenia (Kjaer Urhoj & Nybo Andersen, 2017). Estudios en población latinoamericana son necesarios para establecer qué tanto impacto tiene esta variable en la progeñe.

Nutrición, sobrepeso y obesidad

“Estudios han demostrado que las deficiencias o exceso de macro y micronutrientes impactan negativamente en la aptitud reproductiva, desarrollo embriológico y fetal, el crecimiento de la progeñe y la salud a largo plazo” (Lucas & Watkins, 2017). No obstante, la nutrición materna no es la única que influye en el desarrollo del producto, se ha visto que hay factores asociados a los hábitos paternos que pudieran contribuir al mismo.

En el 2011 se realizó en el Hospital Infantil de México Federico Gómez un estudio en el cual a partir de la antropometría y tensión arterial (TA) de los padres se calculó el riesgo de que los hijos presentaran obesidad. De igual forma, mediante una regresión lineal se calculó lo mismo para la TA. Los autores concluyeron que había una estrecha relación entre las medidas y cifras de los progenitores y aquellas de la progeñe (Cruz, Flores, Klünder & Medina, 2011).

Los efectos negativos de la obesidad en la reproducción femenina incluyen disminución de la calidad de los ovocitos, disfunción ovárica, síndrome de ovario poliquístico (SOP), diabetes tipo 2 e hiperplasia endometrial. En modelos animales, de igual forma se observa una reducción en la tasa de fertilidad y alteraciones en la generación de especies mitocondriales reactivas a oxígeno en los embriones. La dieta alta en grasas afecta al metabolismo mitocondrial, induce estrés del retículo y activa a la caspasa (Lucas & Watkins, 2017). Ya se mencionaron con anterioridad ejemplos del efecto ante la deficiencia nutrimental.

Un estudio realizado en 2016 propuso establecer la correlación entre el “score” de riesgo para obesidad infantil y las características antropométricas, genéticas y de bioimpedancia en mujeres y recién nacidos. Se realizó un estudio transversal en 338 parejas y sus hijos en un hospital de Rumania. Se midieron distintas variables, incluyendo características antropométricas (circunferencia superior del brazo, grosor del pliegue cutáneo tricípital) tanto de la madre como del neonato, polimorfismos genéticos (PPAR γ 2 y TGF- β 1), así como las características de bioimpedancia. Los autores concluyeron que el porcentaje de riesgo para obesidad infantil en el neonato era mayor para la variante del alelo T del polimorfismo del gen TGF- β 1 869 T y para el alelo C “wild-type” del polimorfismo del gen PPAR γ 2 34 C. De igual forma, observaron que los mayores predictores de riesgo de obesidad fueron el IMC y circunferencia superior del brazo maternos (Banescu et al, 2016).

Al igual que con las mujeres, la fertilidad masculina se asocia a la nutrición, estado fisiológico y complexión corporal (Lucas & Watkins, 2017). Cuando el hombre se enfrenta a deficiencia de nutrientes, el desarrollo testicular y la producción de espermatozoides disminuye. Por otro lado, tanto en seres humanos como en modelos animales con roedores, se ha visto que un IMC elevado es inversamente proporcional a la motilidad espermática. En el caso de la fertilización in vitro, la obesidad masculina se asocia a desarrollo disminuido del blastocisto y a menores tasas de nacimientos vivos. Tal como se observó con las mujeres, una dieta alta en

grasas aumenta el daño secundario a estrés oxidativo. Incluso puede asociarse a subfertilidad de la progenie hasta en dos generaciones siguientes (Lucas & Watkins, 2017). Ahora bien, las intervenciones dietéticas y de actividad física en los padres resultaron ser factores preventivos. De forma interesante, la exposición de los hombres a teratógenos también interviene, de forma epigenética, en el desarrollo de los hijos. Lucas y Watkins (2017). El consumo de alcohol por parte del padre parece modificar el estado de metilación del ADN de los genes impresos en el esperma. A su vez, la exposición a alcohol y otras drogas se correlaciona con metilación del ADN del tejido cerebral, la conformación de cromatina y los patrones de expresión génica en los gametos masculinos.

Actualmente, las histonas se consideran los mejores candidatos para la transmisión de efectos de programación paternas hacia la progenie (Lucas & Watkins, 2017). Influye incluso en el desarrollo del embrión, de la placenta y de la progenie.

Otra revisión encontró que el gen *IGF2* se encuentra hipometilado en la descendencia de padres obesos (Bernal et al, 2013). Éste es un gen proveniente de un alelo transcrito paternal que funciona como un factor de crecimiento fetal mayor (Dunford & Sangster, 2017). La hipometilación lleva a la sobreexpresión de este gen, la cual genera un aumento en la secreción de insulina y sobrecrecimiento u obesidad en los niños. Otros genes hipometilados asociados a la obesidad paterna son *MEST*, *NNAT* y *PEG3*. *NNAT* se asocia a la obesidad infantil y a la regulación metabólica. Por consiguiente, los autores de este estudio reiteran la importancia de una adecuada nutrición también paterna para minimizar el riesgo de desarrollo de síndrome metabólico en sus hijos (Dunford & Sangster, 2017).

Diabetes mellitus

Tal como se mencionó anteriormente, la diabetes es uno de los principales retos a los que se enfrenta el sistema de salud. Por ende, ha habido múltiples intentos para la su detección temprana y la determinación del riesgo que confiere para la progenie de quienes poseen un diagnóstico médico de la enfermedad. En el 2018 se publicó en la revista "Salud Pública de México" un score de riesgo estratificado por sexo para determinar si un adulto podría tener prediabetes o diabetes (Aguilar-Salinas, Escamilla-Nuñez, Gómez-Velasco, Rojas-Martínez & Zárate-Rojas, 2018). A partir de una cohorte de 10 234 adultos realizada en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, se identificaron factores de riesgo incluidos en modelos de regresión logística múltiple estratificados por sexo. Tras validarlo basándose en las estadísticas presentadas por la ENSANUT 2012, concluyeron que, si bien permite determinar qué adultos pueden tener diabetes o prediabetes, es necesario realizar estudios auxiliares para confirmar o descartar la sospecha diagnóstica. Si bien se enfocó únicamente en adultos, se trata de un trabajo similar al que se pretende realizar en el presente estudio.

Otro estudio comparó el estado de salud de la progenie de padres sanos contra la de padres con diabetes mellitus y síndrome metabólico. Para ello, registraron las medidas antropométricas, presión arterial, niveles plasmáticos de glucosa, colesterol total, colesterol HDL y triglicéridos de 259 sujetos. Se buscó la prevalencia de sobrepeso, obesidad y de alteraciones metabólicas. Los resultados indicaron que

los individuos con ambos padres diabéticos y con síndrome metabólico muestran una mayor proporción de variables asociadas a síndrome metabólico en comparación con aquellos con padres sanos (mayor proporción de IMC por encima del percentil 95, niveles más bajos de HDL) (Amador Licona, Guizar Mendoza, Gutiérrez Tinoco, Izquierdo Arrizon & Linares Segovia, 2012).

Si bien la diabetes mellitus tipo 2 representa el 90-95% de los casos de diabetes, existe otra entidad que afecta a las mujeres mexicanas: la diabetes gestacional (DMG). El embarazo se reconoce como un reto metabólico que puede desencadenar hiperglucemia; afecta entre 1.4% hasta 12.3% a nivel mundial y entre 8.7 a 17.7% de las mexicanas (Hinojosa, 2010). En modelos animales, la hiperglucemia intrauterina aumenta el riesgo de tolerancia anormal a la glucosa, diabetes, sobrepeso y resistencia a la insulina en la progenie (Clausen et al, 2008). Alrededor del 20% de la progenie con madres diagnosticadas con diabetes gestacional o que tuvieran el diagnóstico de diabetes mellitus tipo 1, tenían el diagnóstico de DM2 o prediabetes hacia los 22 años de edad.

Las pacientes con DMG se asocian más con complicaciones maternas y fetales, así como con malformaciones congénitas (si se presenta durante el primer trimestre de embarazo pueden presentarse defectos en el sistema nervioso central, a nivel cardiovascular, renal y musculoesquelético), macrosomía, prematurez, hipocalcemia, hipoglucemia, síndrome de distrés respiratorio, ictericia, muerte fetal e incremento de hasta 15 veces de mortalidad neonatal (CENETEC, 2016). Además de las consecuencias para el producto, las madres tienen alto riesgo de desarrollar DM2 durante los 10 años posteriores al parto. De ahí la importancia de su detección oportuna.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Hasta hace unos años, la reproducción se definía de manera simple como la unión del ovocito y el espermatozoide, la combinación de sus cromosomas y la formación de un nuevo individuo. Después, se consideró la contribución del ambiente en el desarrollo del fenotipo de la descendencia, reconociendo un buen número factores maternos que tenían influencia durante el embarazo, pero cuyos efectos se observaban incluso en la vida adulta del nuevo individuo. Más aún, se describió que tanto los periodos periconcepcional materno y de formación del cigoto son ventanas de susceptibilidad relevantes, para el desarrollo de enfermedades en la vida adulta.

Actualmente, el impacto del ambiente en el desarrollo fetal se extiende no sólo a la madre, sino también al padre. Ahora reconocemos que tanto la genética, específicamente los polimorfismos de un solo nucleótido (SNP), como los estilos de vida de ambos padres pueden tener un legado perdurable a lo largo de toda la vida en la salud de los hijos, e incluso en generaciones subsecuentes. Lo anterior resalta la importancia de promover la salud previa a la concepción tanto en hombres como en mujeres en edad reproductiva.

El amplio número de factores ambientales a los que se exponen ambos padres, así como las posibles interacciones entre ellas e incluso entre sus componentes genéticos, hacen complejo su estudio; sin embargo, queda claro que son necesarias más investigaciones para establecer protocolos de intervención seguros antes y durante la concepción.

En población mexicana, ¿qué influencia tienen los factores fenotípicos, antropométricos, ambientales y los polimorfismos de un solo nucleótido parentales sobre aquellos del recién nacido asociados a su salud?*

JUSTIFICACIÓN

En secciones anteriores se describió el impacto que distintas condiciones del binomio madre-padre pueden tener sobre la salud de los hijos. Sin embargo, la mayoría de estos estudios consideran la relación entre ellos una vez que cierto fenómeno ya se ha presentado en la progenie. Considerando que ya existe una cohorte amplia que reúne datos antropométricos, bioquímicos y genéticos de tríos (madre, padre y recién nacido), es posible la búsqueda de una asociación que, en conjunto con el conocimiento previo sobre predisposición a enfermedades metabólicas, permita identificar la proporción de recién nacidos con riesgo de padecer alguna de dichas enfermedades.

Las enfermedades crónicas degenerativas, principalmente la diabetes, representan un problema de salud pública en México. Actualmente existen estrategias de prevención primaria y secundaria para la población en riesgo, no obstante, mediante el reconocimiento de los rasgos parentales que influyen en los del recién nacido en este aspecto la prevención primaria podría alcanzar a los pacientes desde el periodo prenatal. Las estrategias se han enfocado en la salud del individuo en riesgo, pero, siendo seres sociales y en un entorno familiar, los cambios higiénico-dietéticos que influyen en la herencia multifactorial mencionada con anterioridad deben involucrar a todos. Los hallazgos de este estudio podrían contribuir a dicho argumento.

En cuanto al valor teórico del estudio, se contribuirá al protocolo del cual éste surge, así como a los estudios en población mexicana que buscan generar valores predictivos para las enfermedades de tipo metabólico. La epigenética aún no forma parte del lenguaje coloquial en las consultas preventivas, en cambio con la información obtenida de este trabajo podrá traducirse a desenlaces fenotípicos fácilmente reconocibles para el establecimiento del tipo de riesgo en el cual los pacientes, madre-padre-hijo, radican.

HIPÓTESIS

Los factores fenotípicos parentales, incluyendo valores antropométricos, bioquímicos y ambientales, pregestacionales y gestacionales influyen en la variabilidad de los percentiles de peso al nacimiento del recién nacido.

OBJETIVO GENERAL

Validar un puntaje predictor de rasgos antropométricos del recién nacido, que integre variantes fenotípicas tanto del padre como de la madre.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Caracterizar los fenotipos clínicos y metabólicos durante el embarazo y al momento del parto del trinomio madre-padre-hijo.
- Construir un puntaje de riesgo, que incluya características fenotípicas maternas y paternas previamente reportadas como de riesgo para el desarrollo de enfermedades metabólicas.
- Evaluar la asociación del puntaje de riesgo con el percentil de peso del recién nacido.

MATERIALES Y MÉTODOS

Ubicación del estudio

Se usarán datos fenotípicos de los tríos conformados por madres, padres y neonatos, reclutados como parte del protocolo “Mecanismos vinculados a la programación fetal y su impacto en el desarrollo de enfermedades crónicas en el adulto” y reclutados de novo. Dichos datos han sido y serán obtenidos del Centro de Investigación Materno Infantil del Grupo de Estudios al Nacimiento (CIMIGEN), ubicado en la Ciudad de México. El análisis bioquímico se realizará en el laboratorio de Endocrinología del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán.

Criterios de inclusión y de exclusión

a) Criterios de inclusión

Tríos conformados por madres, padres y neonatos, reclutados como parte del protocolo “Mecanismos vinculados a la programación fetal y su impacto en el desarrollo de enfermedades crónicas en el adulto” y reclutados de novo hasta el mes de febrero de 2020.

b) Criterios de exclusión

Embarazos gemelares,

c) Criterios de eliminación

Se eliminará del presente trabajo aquel expediente que, en caso de extravío parcial o total, no pueda ser consultado.

Tamaño de la muestra

La cohorte de donde surge este protocolo cuenta con alrededor de 3500 pacientes de las cuales se lograron conformar 200 tríos. Para el análisis, se dividieron en un principio las características de madres y de padres, se tomaron los rasgos pregestacionales de cada uno de ellos y posteriormente se consideró a ambos. Dichos modelos se conformaron por:

- *Modelo madres – recién nacido*: 159 binomios con características maternas bioquímicas, antropométricas, ambientales, heredofamiliares y antecedentes personales patológicos y no patológicos.
- *Modelo padres – recién nacido*: 159 binomios con características paternas bioquímicas, antropométricas, ambientales, heredofamiliares y antecedentes personales patológicos y no patológicos.
- *Modelo tríos*: 159 tríos con características parentales bioquímicas, antropométricas, ambientales, heredofamiliares y antecedentes personales patológicos y no patológicos.

Métodos

Se trata de un estudio longitudinal, prospectivo y comparativo que consta de las siguientes actividades:

Análisis metabólico materno. Todas las mujeres embarazadas entre las semanas 24 a 28 de gestación serán elegibles para participar en el estudio. Después de dar consentimiento informado por escrito, se fijará una cita para realizar el diagnóstico

de diabetes mellitus gestaciones a través de una CTOG 75g. Las mismas muestras servirán para el diagnóstico de otras alteraciones metabólicas.

Para cada paciente, se elaborará una hoja de colección de datos, en la cual se recabará información sociodemográfica, datos antropométricos, antecedentes clínicos personales y heredofamiliares. También se recolectarán datos de sus embarazos previos si aplica.

Las pacientes se seguirán hasta el momento del parto. Después del nacimiento, se tomará una muestra de sangre del cordón umbilical y se recabará la somatometría del recién nacido.

Una vez concluido el embarazo, todas las mujeres recibirán una solicitud para acudir entre la semana 9-12 del puerperio para la realización de una CTOG de 75 g para la reclasificación metabólica. De acuerdo con los resultados, el estado de glucemia de las pacientes se clasificará según los criterios de la OMS.

Análisis metabólico paterno. En el mismo momento en el que se invitan a las pacientes a participar en el protocolo, se informará de la posible participación del padre del producto. Si los padres estuvieran interesados en participar, se citarán en única ocasión para que, previa firma de hoja de consentimiento, sea tomada una muestra de sangre periférica, sea llenada una hoja de recolección de datos y sean tomadas medidas antropométricas de interés (peso, talla, circunferencia de cintura, cadera y muñeca). Se tomarán muestras de sangre después de ayuno de doce horas (8 ml en tubo para separación de suero, 6 ml en tubo para separación de plasma y 6 ml en tubo con EDTA).

Dichas muestras serán procesadas para la separación de suero y plasma y medición de rasgos bioquímicos (glucosa, insulina, colesterol total, HDL y LDL). Se informará a los participantes de sus resultados antropométricos y bioquímicos.

Para esclarecer el proceso, éste se resume en la **Figura 1**.



Figura 1: Proceso de reclutamiento y obtención de muestras. Elaboración propia.

Variables

Se incluirán datos de características antropométricas, clínicas, metabólicas y sociodemográficas de ambos padres, así como la somatometría resultante de la reanimación neonatal. Las variables se encuentran descritas en el **Anexo 1** y se incluyen en las hojas de datos (**Anexo 2** y **Anexo 3**). Como variable “output” o dependiente se considera al percentil de peso del recién nacido el cual ya se encuentra ajustado para la edad gestacional y sexo del producto.

Procesamiento de datos.

Los datos se seguirán capturando en la base de datos creada previamente en Excel. Posteriormente, serán analizados mediante el programa R Studio obteniendo los resultados estadísticos pertinentes.

Se generarán modelos de regresión lineal multivariados considerando las observaciones registradas mediante las historias clínicas y los resultados bioquímicos de las muestras tomadas en el mismo acto o al momento del parto según corresponda.

Avances previos

Con el fin de cumplir con los objetivos de este subprotocolo, se ha iniciado el reclutamiento de una muestra de madres gestantes, padres y recién nacidos. El reclutamiento por parte del INCMNSZ se lleva a cabo en el Centro de Investigación Materno Infantil GEN (CIMIGEN), siguiendo la metodología aprobada previamente por el Comité de Bioética.

En resumen, se han conformado los siguientes bio-bancos (**Tabla 4.**):

- 1) Bio-banco de DNA: consiste en DNA genómico purificado a partir de sangre entera o mucosa oral, tanto de madres, padres y descendencia.
- 2) Bio-banco de suero: consiste en suero separado de sangre periférica en ayuno, tanto de madres, padres y descendencia.
- 3) Bio-banco de biopsias en ultracongelación: consiste en biopsias de placenta (regiones fetal y materna), tejido adiposo visceral y subcutáneo materno y músculo de omento materno.

Tabla 4. Inventario de muestras disponibles en cada bio-banco.

Tipo de bio-banco	Número de muestras		
	Madres	Padres	Descendencia
DNA	204	204	100
Suero	204	204	1165
Biopsias en ultracongelación	90	NA	NA

Análisis de la información.

En primera instancia, se pretendía realizar modelos de regresión logística para describir el grado de predicción de las variables respecto al efecto esperado. Sin embargo, ante las limitaciones que posteriormente se comentarán (*ver sección “Limitaciones”*), se optó por un modelo de regresión lineal multivariado.

La regresión lineal multivariada nos permite hacer una predicción de una variable continua utilizando variables del mismo tipo y categóricas. De esta forma, se puede calcular la correlación entre cada una de ellas con la variable resultante y los efectos

que estas tienen entre sí y con la variable predicha. Siendo un análisis simple, pero altamente informativo, se consideró adecuado para las observaciones de este estudio.

Se realizaron modelos con los datos obtenidos de las madres participantes y de los padres. Para la elección de las variables a analizar, se conformaron matrices de correlación con las variables continuas. Se eligieron aquellas con significancia estadística y se comparó la correlación entre sí (ver **Figura 2**). En el caso de variables redundantes, se seleccionó solo una de ellas. Posteriormente se agregaron las variables categóricas a cada modelo.

Figura 2.

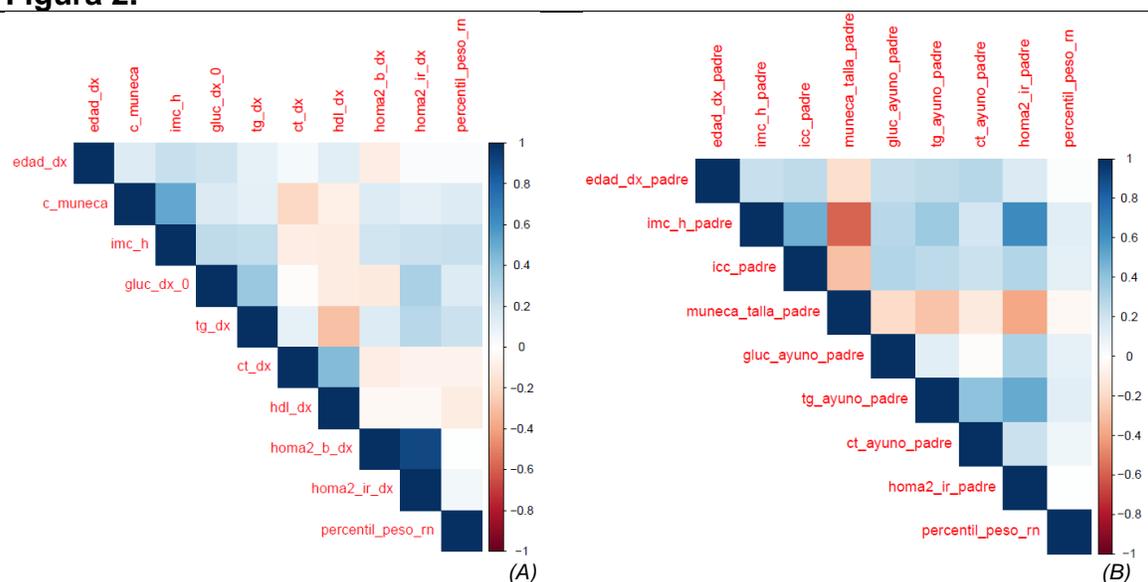


Figura 2: Matrices de correlación para los modelos de la madre (A) y del padre (B). Elaboración propia.

El modelo correspondiente a las madres se presenta en la **Tabla 5**. La descripción de cada variable se puede consultar en el **Anexo 1**.

Tabla 5.

Modelo de regresión lineal con variables maternas respecto al percentil de peso del recién nacido.

	Variable	Estimado	Error Estándar	t-value	Pr(> t)
Semana 24 a 28 de gestación	Edad materna	-0.2014	0.4901	-0.4109	0.6822
	Diabetes gestacional	-56.8984	28.9355	-1.9664	0.0525
	Circunferencia de muñeca	4.5109	2.8994	1.5558	0.1235
	Triglicéridos	0.1161	0.0435	2.6685	0.0091
	Colesterol total	0.0691	0.0857	0.8067	0.4221

Pregestacionales	Colesterol HDL	-0.2549	0.2296	-1.1102	0.2700
	Glucosa en ayuno	-1.3787	0.6200	-2.2238	0.0288
	Homa2 β	-0.2162	0.1277	-1.6933	0.0941
	Homa IR	9.7666	6.2133	1.5719	0.1197
	IMC materno	0.1137	0.6933	0.1639	0.8702
	Talla baja	-15.9300	9.4842	-1.6796	0.0967
	Hipertensión arterial sistémica	-63.3394	27.1848	-2.3300	0.0222
	Síndrome de ovario poliquístico	17.4250	12.6343	1.3792	0.1715
	Diagnóstico de hipotiroidismo	-21.2889	19.4483	-1.0946	0.2768
	Consumo de tabaco	-5.9524	5.9455	-1.0012	0.3196
	Infección pregestacional	-35.7632	21.0271	-1.7008	0.0926
	Consumo de ácido fólico pregestacional	-8.7657	6.6510	-1.3180	0.1911
	Hipertensión arterial sistémica	7.1168	5.0503	1.4092	0.1624
	Hipercolesterolemia	5.1511	6.5128	0.7909	0.4312
	Heredofamiliares	Diabetes Gestacional	34.6381	9.8827	3.5049
Número de gestas		10.9585	5.6338	1.9451	0.0551
Antecedentes ginecobstétricos	Antecedente de aborto	9.3059	7.0069	1.3281	0.1877
	Antecedente de muerte neonatal	-35.2591	27.6082	-1.2771	0.2050
	Antecedente de producto con malformaciones	-25.9235	20.1235	-1.2882	0.2012
	Alta paridad (≥ 3 embarazos)	-21.3123	12.3653	-1.7236	0.0884
	Diagnóstico de preeclampsia	-13.1366	19.1045	-0.6876	0.4936
Gestación en estudio	Diagnóstico de anhidramnios o de oligohidramnios	-18.6012	10.1337	-1.8356	0.0699
	Si el paciente trabaja actualmente	6.2540	5.9548	1.0502	0.2966

Puntaje de cuestionario de nivel socioeconómico AMAI	de	0.0399	0.0617	0.6461	0.5199
---	-----------	--------	--------	--------	--------

Se obtiene un error residual estándar de 24.36, así como R² ajustada de 0.1831. El p-valor de este modelo es de 0.0134.

A continuación, se muestran las variables que conforman el modelo de padres (Tabla 6).

Tabla 6.

Modelo de regresión lineal con variables paternas respecto al percentil de peso del recién nacido.

	Variable	Estimado	Error Estándar	t-value	Pr(> t)
Semana 24 a 28 de gestación	Edad paterna	-0.4470	0.2939	-1.5209	0.1309
	IMC paterno	2.1536	0.7601	2.8333	0.0054
	Índice cintura -cadera	75.3395	30.4500	2.4742	0.0148
	Índice muñeca - talla	395.3663	372.0251	1.0627	0.2901
	Glucosa en ayuno paterna	0.1544	0.0776	1.9906	0.0488
	Triglicéridos paternos	0.0674	0.0254	2.6588	0.0089
	Colesterol total paterno	-0.0869	0.0771	-1.1266	0.2622
	HDL paterno	0.4411	0.3572	1.2349	0.2193
Heredofamiliares	HOMA2 IR	-8.6955	3.0984	-2.8064	0.0059
	Diabetes mellitus	5.5534	4.7223	1.1760	0.2419
	Hipertensión arterial sistémica	-9.2771	4.5538	-2.0372	0.0438
	Obesidad	-5.5225	4.5198	-1.2218	0.2242
Personales no patológicos	Hipercolesterolemia	7.9660	5.0111	1.5897	0.1146
	Consumo de alcohol	-6.4657	4.8396	-1.3360	0.1841
	Consumo de tabaco	16.1998	4.7385	3.4188	0.0009
	El paciente trabaja	-10.5380	11.7146	-0.8996	0.3702
	Puntaje de cuestionario de nivel socioeconómico AMAI	0.0786	0.0489	1.6087	0.1103
Personales patológicos	Antecedente de aborto en embarazos anteriores	5.3639	6.6685	0.8044	0.4228
	Antecedente de óbito en embarazos anteriores	-17.6610	25.4702	-0.6934	0.4894

Hipertensión arterial sistémica	-13.8226	12.0086	-1.1511	0.2520
Síndrome metabólico	-6.9365	6.6178	-1.0482	0.2967

Se obtiene un error residual estándar de 23.97, así como R² ajustada de 0.1557. El p-valor de este modelo es de 0.003634.

Finalmente, el modelo en el que se unen las variables maternas con las paternas se plantea en la siguiente tabla:

Tabla 7.

Modelo de regresión lineal con variables maternas y paternas respecto al percentil de peso del recién nacido.

	Variable	Estimado	Error Estándar	t-value	Pr(> t)
Semana 24 a 28 de gestación	Edad materna	0.4133	0.7959	0.5192	0.6059
	Diabetes gestacional	NA	NA	NA	NA
	Circunferencia de muñeca	3.5984	3.5130	1.0243	0.3107
	Triglicéridos	0.0814	0.0483	1.6864	0.0981
	Colesterol total	0.1570	0.0940	1.6707	0.1012
	Colesterol HDL	-0.3626	0.2442	-1.4847	0.1440
	Glucosa en ayuno	-0.6005	0.6714	-0.8943	0.3755
	Homa2 β	-0.0448	0.1300	-0.3447	0.7318
	Homa IR	2.4954	6.2483	0.3994	0.6914
	IMC materno	1.7971	0.7931	2.2657	0.0279
	Talla baja	-11.7522	10.5163	-1.1175	0.2692
	Pregestacionales	Hipertensión arterial sistémica	-81.9954	26.9743	-3.0398
Síndrome de ovario poliquístico		21.6035	30.2616	0.7139	0.4787
Diagnóstico de hipotiroidismo		-44.6197	27.3019	-1.6343	0.1086
Consumo de tabaco		-22.5861	7.2962	-3.0956	0.0032
Infeción pregestacional		-54.4891	28.2574	-1.9283	0.0596
Consumo de ácido fólico pregestacional		2.5614	7.6222	0.3360	0.7383
Heredofamiliares	Hipertensión arterial sistémica	4.1329	5.8582	0.7055	0.4838
	Hipercolesterolemia	1.5970	7.5433	0.2117	0.8332

Hereditarias	Semana 24 a 28 de gestación	Sociodemográficos	Gestación en estudio	Antecedentes ginecobstétricos	Diabetes Gestacional	37.2529	11.7722	3.1645	0.0027
					Número de gestas	-2.9316	7.0483	-0.4159	0.6793
					Antecedente de aborto	32.4577	11.1122	2.9209	0.0053
					Antecedente de muerte neonatal	-31.3963	28.1906	-1.1137	0.2708
					Antecedente de producto con malformaciones	-31.4294	20.3298	-1.5460	0.1285
					Alta paridad (≥ 3 embarazos)	8.8017	15.7611	0.5584	0.5791
					Diagnóstico de preeclampsia	-5.8017	21.6153	-0.2684	0.7895
					Diagnóstico de anhidramnios o de oligohidramnios	-16.2427	10.2119	-1.5906	0.1181
					La paciente trabaja actualmente.	2.5963	8.1499	0.3186	0.7514
					Puntaje de cuestionario de nivel socioeconómico AMAI	-0.1172	0.1794	-0.6533	0.5166
					Edad paterna	-0.9297	0.5630	-1.6513	0.1051
					IMC paterno	1.5720	1.0293	1.5272	0.1331
					Índice cintura - cadera	31.0607	33.8390	0.9179	0.3632
					Índice muñeca - talla	727.1859	523.1353	1.3901	0.1708
					Glucosa en ayuno paterna	0.0616	0.1018	0.6054	0.5477
					Triglicéridos paternos	0.1408	0.0391	3.6048	0.0007
					Colesterol total paterno	-0.2873	0.1183	-2.4298	0.0188
					HDL paterno	0.6999	0.3992	1.7530	0.0859
					HOMA2 IR	-1.8824	4.1992	-0.4483	0.6559
					Diabetes mellitus	3.2703	6.1760	0.5295	0.5988
					Hipertensión arterial sistémica	-17.0957	6.4862	-2.6357	0.0112
					Obesidad	-7.0048	6.2749	-1.1163	0.2697
					Hipercolesterolemia	8.4500	6.4636	1.3073	0.1972

Personales no patológicos	Consumo de alcohol	-5.8646	6.5633	-0.8935	0.3759
	Consumo de tabaco	19.5292	6.6133	2.9530	0.0048
	El paciente trabaja	-37.7667	16.3820	-2.3054	0.0254
	Puntaje de cuestionario de nivel socioeconómico AMAI	0.1672	0.1635	1.0229	0.3114
	Antecedente de aborto en embarazos anteriores	-10.8901	10.8282	-1.0057	0.3195
Personales patológicos	Antecedente de óbito en embarazos anteriores	NA	NA	NA	NA
	Hipertensión arterial sistémica	-27.0964	13.7383	-1.9723	0.0542
	Síndrome metabólico	-15.2293	9.4318	-1.6147	0.1128

Se obtiene un error residual estándar de 20.73, así como una R^2 ajustada de 0.4076. El p-valor de este modelo es de 0.001448. En este último modelo se encuentran como variables estadísticamente significativas las siguientes:

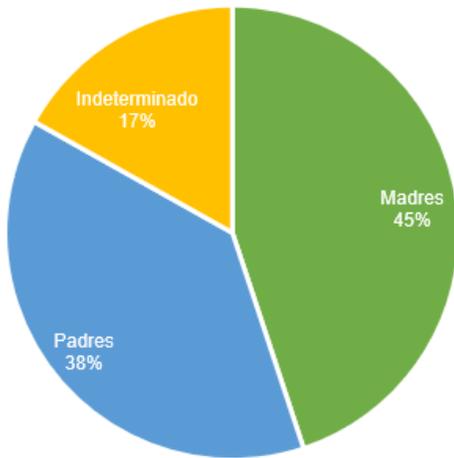
Tabla 8.

Variables significativas para el modelo parental

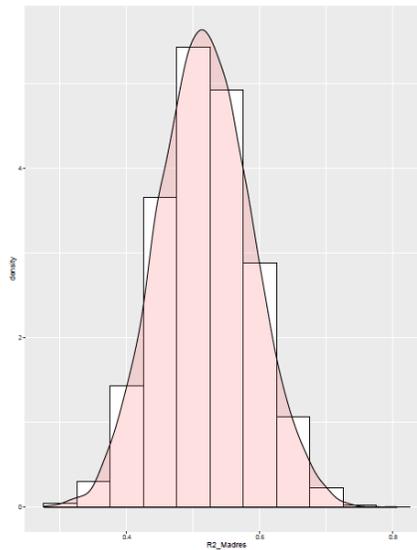
	Variable	Frecuencia	Pr(> t)
Maternos	IMC	IMC < 18.5: 7 IMC 18.5-24.9: 97 IMC 25-29.9: 59 IMC ≥ 30: 37	0.02792
	Antecedente personal de hipertensión arterial	1	0.00379
	Consumo de tabaco	72	0.00324
	Antecedente heredofamiliar de diabetes gestacional	18	0.00267
	Antecedente de aborto	56	0.00526
Paternos	Nivel de triglicéridos en ayuno	TG < 150 mg/dL: 81 TG ≥ 150 mg/dL: 114	0.00073
	Nivel de colesterol total	CT < 200 mg/dL: 135 CT ≥ 200 mg/dL: 60	0.01882
	Consumo de tabaco	77	0.00482

Antecedente heredofamiliar de hipertensión sistémica	97	0.01121
El paciente trabaja	195	0.02542

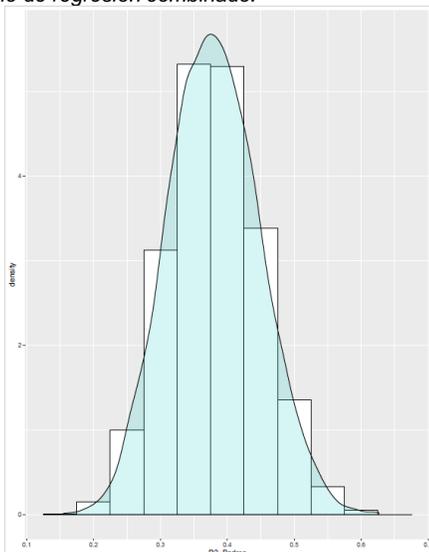
Tal como se ha mencionado anteriormente, para cada modelo se calculó la R^2 o porcentaje de variabilidad de la variable respuesta explicada por las variables independientes. Se hicieron comparaciones entre las variables de origen materno y paterno en el modelo combinado (**Figura 3A**), se calculó el coeficiente de determinación para cada variable con un intervalo de confianza del 95% (**Figura 3B**, **Figura 3C** y **Figura 3D**), se comparó nuevamente la distribución resultante de las madres y de los padres (**Figura 3E**) y, finalmente, se compraron las distribuciones de este coeficiente entre los tres modelos ya plasmados (**Figura 3F**).



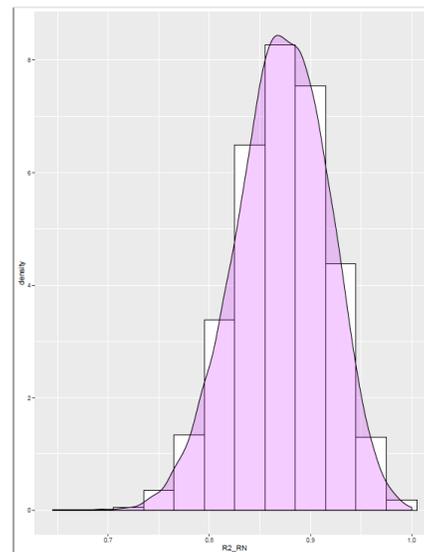
(A) Proporción de contribución de variables materna y paternas al modelo de regresión combinado.



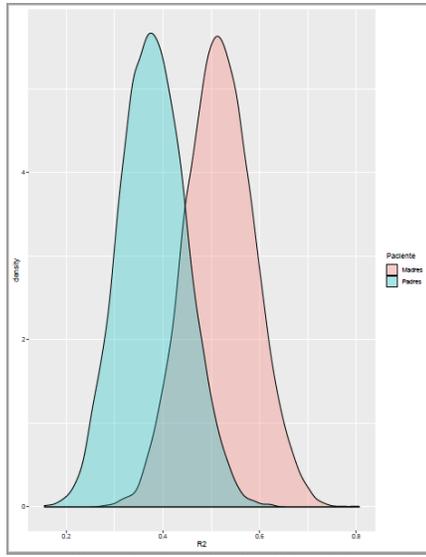
(B) Distribución del coeficiente de distribución R^2 para las variables del modelo "Madres".



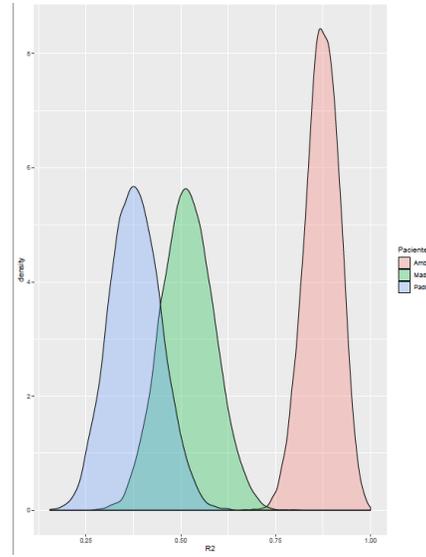
(C) Distribución del coeficiente de distribución R^2 para las variables del modelo "Padres".



(D) Distribución del coeficiente de distribución R^2 para las variables del modelo "Pareja".



(E) Comparación de la distribución del coeficiente de distribución R^2 para las variables del modelo "Madres" (rosado) y modelo "Padres" (azul)..



(F) Comparación de la distribución del coeficiente de distribución R^2 para las variables del modelo "Madres" (verde), modelo "Padres" (azul) y modelo "Pareja" (rosado).

Figura 3: Distribución de R^2 en cada modelo y comparación entre sí. Elaboración propia.

Discusión

En secciones anteriores se mencionó la importancia de llevar un adecuado control prenatal como determinante de la salud de la madre y del recién nacido. No obstante, la vigilancia habitual no incluye la monitorización de la salud paterna, a menos que se identifiquen factores de riesgo ya conocidos asociados a enfermedades de herencia autosómica (dominante o recesiva). Debido a esto se planteó la pregunta de en qué proporción influyen los factores maternos y paternos en la somatometría inicial del recién nacido. En específico, se optó por el estudio del impacto sobre el percentil del peso del neonato dado que es un variable ajustada para el sexo y edad gestacional y por conveniencia al limitarse el reclutamiento y potencial rescate de información ante la contingencia sanitaria.

Tal como se describió anteriormente, la primera parte del análisis consistió en elegir las variables a probar para un modelo de "Madres", uno de "Padres" y uno combinado. Para ello, se realizaron matrices de correlación entre datos continuos eligiendo aquellos que mostraran una correlación alta con la variable output y que no fueran redundantes entre sí para evitar la intercorrelación. Dichos datos incluyeron en su mayoría los resultados de algunos de los estudios de laboratorio que se realizaron en el primer acercamiento con los pacientes.

Se dejaron como variables obligadas la edad, el IMC y, en el caso de las mujeres, el número de gestas, ya que estos parámetros han sido bien descritos como determinantes del estado metabólico de las y los pacientes. Posteriormente se agregaron variables categóricas respecto a los antecedentes personales no patológicos, los personales patológicos, heredofamiliares, ginecoobstétricos y sociodemográficos.

En total, se corrieron alrededor de 10 modelos antes de elegir el ideal para cada categoría. Una vez elegidos los modelos para “Madres” y “Padres”, las variables se quedaron intactas para su combinación. Entre las variables similares pertenecientes a cada modelo, además de las variables obligadas, y con significancia estadística se encuentran los niveles de triglicéridos, el consumo de tabaco, el antecedente heredofamiliar de hipertensión arterial sistémica, la situación laboral de los pacientes y el nivel socioeconómico estimado mediante el cuestionario NSE AMAI (ver **Anexo 1** y **Anexo 4**).

En el caso del perfil lipídico es importante recordar que éste tiene un incremento en sus niveles hasta de un 200% hacia el segundo y tercer trimestre de embarazo, que corresponde a las semanas en las que se cita a las pacientes para realizar el tamiz de diabetes gestacional. Por consiguiente, en el caso de las mujeres, tanto los niveles de colesterol total como de triglicéridos, por sí solos no se consideran predictores de la variabilidad en el percentil de peso de los recién nacidos. Ahora bien, se ha documentado que las pacientes con estados hipertensivos del embarazo, principalmente preeclampsia, suelen evidenciar niveles más altos de triglicéridos y colesterol a comparación de las normotensas. Tal como se puede apreciar en la **Tabla 5** el diagnóstico de preeclampsia no forma parte del modelo, pero sí lo hace el antecedente de diagnóstico de hipertensión arterial sistémica. Esto podría estar hablando de una exclusión por interrelación, sin embargo, es necesario reunir más observaciones para llegar a esta conclusión puesto que, tal como se ve en la **Tabla 8**, apenas 1 de las 200 pacientes estudiadas contó con este antecedente, existiendo entonces la probabilidad de estar cometiendo un error tipo 1 de tomarse como significativa.

Por otro lado, al analizar el impacto del perfil lipídico de los padres se puede ver que los niveles de triglicéridos poseen significancia estadística alta (p -valor < 00073). Basándonos en el punto de corte para la normalidad de niveles de triglicéridos se observa que 57% de los hombres estudiados poseen niveles por encima de los 150 mg/dL, no así para colesterol total, en el que solo un 30% presentó niveles superiores a los 200 mg/dL. De forma similar a lo que ocurre con la hipertensión con las madres, el índice cintura cadera, que informaría sobre la distribución de adiposidad y obesidad abdominal, se observa significativo en el modelo de “Padres”, sin embargo al conjuntar las variables con las madres pierde valor predictivo. Es necesario ampliar el estudio para determinar con qué variable materna, o variable paterna influida por variable materna, es que pierde su significancia. Ya se ha propuesto en diversas publicaciones el efecto de la dieta materna sobre la programación fetal, al igual que el estado hipertensivo, sin embargo, estos parámetros paternos podrían indicar un efecto similar con respecto a su nutrición.

En ambos padres el consumo de tabaco posee una significancia similar y es un hábito común en casi el 40% de cada grupo. En la madre se han descrito ampliamente sus efectos teratogénicos, así como su relación con productos de peso bajo para la edad gestacional, no así respecto a los padres. Si bien existen reportes sobre el efecto del tabaquismo paterno sobre el peso del producto, la mayoría de estos se enfocan en los efectos sobre la fertilidad más que sobre la progenie. Podría existir un sesgo por la proporción tan similar entre ambos grupos (que se trate de

parejas de fumadores, por ejemplo), no obstante valdría la pena ampliar al respecto. Cabe mencionar que los recién nacidos con peso bajo para la edad gestacional apenas representan 20% de los neonatos estudiados; porcentaje nada despreciable más aun considerando que entre las variables más significativas se encuentran dos de las más reportadas como factores de riesgo: la hipertensión arterial sistémica y el tabaquismo. Quedaría el definir qué tanto de esto se puede atribuir a la contribución paterna.

En cuanto al índice de masa corporal pregestacional se observa que casi la mitad de las pacientes estudiadas se encuentran en un peso adecuado mientras que la otra cae en sobrepeso u obesidad. En el modelo de “Madres” ésta es de las variables menos significativas, no obstante, al conjuntarse con las variables paternas se torna en una de las más importantes para la predicción de variabilidad. Esto último lleva a considerar el efecto del IMC como un factor protector o de riesgo según las características paternas.

Finalmente, otra variable significativa es el estado de empleo. No obstante, ésta se puede explicar por el hecho de que 98% de los participantes reportaron trabajar al momento de realizar el cuestionario.

Al tratarse de un estudio de regresión lineal multivariado se pretende estudiar el porcentaje de variabilidad que cada modelo provee. En la **Figura 3A** se observa que un 45% de la variabilidad es de origen materno contra un 38% de origen paterno. Esto último es congruente con lo que se presenta en las figuras posteriores. Se puede apreciar que tanto en el modelo “Madres” (**Figura 3B**) como “Padres” (**Figura 3C**) los coeficientes determinación poseen una distribución normal con un intervalo de confianza del 95%. Al comparar ambos modelos (**Figura 3E**), es evidente que el modelo de “Madres” predice más que el de padres, sin embargo, esto no le resta importancia al de “Padres”.

Si bien es cierto lo anterior, la **Figura 3 F** muestra que, aún con ese “predominio” por parte de las variables maternas, el conjunto de las maternas con las paternas es el que posee la mayor capacidad de predicción. El modelo combinado es responsable del 40.76% de la variabilidad en el percentil de peso del recién nacido según los valores de R^2 ajustada descritos en la sección anterior.

En conclusión, si bien es cierto que existieron circunstancias fuera del control de los participantes en este estudio, ha sido posible demostrar que existe una correlación importante entre características conjuntas de los padres con el percentil de peso del recién nacido. Si bien es cierto que es necesario ampliar su estudio y conjuntar con la parte genética en cuanto sea posible, los resultados de este trabajo hacen notar que quizás se está subestimando el papel preconcepcional del padre sobre la salud del producto. Esto invita no sólo a la investigación en esta área, sino a la implementación de prácticas de prevención primaria que involucren a ambos padres.

Visión a futuro

Los resultados ya presentados hacen evidente la necesidad de estudiar a la pareja desde la consulta preconcepcional aún sin existir la sospecha de algún síndrome

genético o enfermedad hereditaria. La intención a futuro es conjuntar estos resultados con su correspondiente secuenciación genética y de esa forma elaborar un algoritmo que permita finalmente la creación de un puntaje de predicción, que es el objetivo original de este trabajo.

Una vez que se cuente con los medios y las circunstancias más adecuadas, se buscará continuar con la recolección de datos, completar los expedientes cuya información aún sea rescatable (ver **Figura 1** “Tercer acercamiento) y finalmente conjuntarlo con la presencia o ausencia de polimorfismos de un solo nucleótido identificados ya en la literatura, varios de los cuales son resultado de los trabajos de la Dra. Alicia Huerta Chagoya.

Para validar dicho puntaje, se deberá realizar otra muestra para hacer las comparaciones y validaciones correspondientes. Por lo pronto, los resultados obtenidos justifican la necesidad de ampliar nuestro conocimiento sobre el impacto parental, y no solo materno, sobre las características antropométricas, bioquímicas y genéticas de los recién nacidos que pudieran o no devenir en enfermedades que son prevenibles, tales como las crónicas degenerativas.

Recursos

a) Recursos humanos

Una servidora, directora externa, compañeros de laboratorio del INCMNSZ La recolección de los datos *de novo* será propia con el apoyo de los ya mencionados. De igual manera, los instrumentos de medición serán proporcionados tanto por la literatura como por el Dra. Alicia Huerta Chagoya.

b) Recursos materiales

Los recursos materiales serán los propios del archivo clínico del CIMIGEN, así como los ya mencionados en los métodos, provistos por la Unidad de Biología Molecular y Medicina Genómica del INCMNSZ. Así mismo, se hará uso de impresos, consumibles y útiles de papelería diversos.

c) Recursos económicos

Financiamiento por parte del Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT).

Limitaciones

Entre las limitaciones de este trabajo se encuentran los expedientes incompletos, con información contradictoria o incongruente o bien, no confiable (a falta de evidencia o como producto únicamente del interrogatorio), así como la falta de disponibilidad del binomio madre – padre o de la información sobre el recién nacido en caso de no lograr la toma de muestra al nacimiento.

Además de estas últimas, una limitación importante ha sido la contingencia actual por COVID-19. Debido a la situación vivida en los últimos meses en nuestro país, el reclutamiento de nuevos pacientes, la toma de muestras de cordón umbilical y el procesamiento de muestras, incluyendo secuenciación genética, se han visto imposibilitados.

Entre los ajustes más importantes que se tuvieron que realizar en el protocolo son el cambio de hipótesis y adaptación de los objetivos. El título se ha dejado igual por cuestión de practicidad para la presentación de los avances. Si bien no se logra conformar un puntaje de predicción con los datos recabados hasta la entrega de este documento, se pretende continuar con la recolección de observaciones y análisis correspondiente.

La autora del presente trabajo reconoce que es necesaria la ampliación de estudios que consideren al binomio madre – padre para el estudio del impacto de las características modificables y no modificables en la predisposición del recién nacido para el desarrollo de enfermedades crónico degenerativas.

CONSIDERACIONES BIOÉTICAS

En cuanto a los aspectos éticos, al tratarse de un estudio longitudinal y prospectivo, a todos los pacientes se les entregará, previo a la primera toma de muestra, un consentimiento informado (**Anexo 4**). De igual forma, se les pedirá firmar un “Consentimiento del menor” en caso de que se requiera la saliva de éste para el análisis de datos (**Anexo 5**). Se tomará en cuenta el principio de Confidencialidad de la información obtenida durante la realización de la historia clínica, salvaguardando la misma.

El protocolo original de donde se obtienen los datos ha sido aprobado por el comité de bioética del INCMNSZ. La carta de aceptación se puede consultar en el **Anexo 6**.

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

La **Figura 4**, muestra la evolución del trabajo. Nótese que a partir del inicio del 2020 las actividades ya no son fieles a lo predicho.

VALIDACIÓN DE UN PUNTAJE DE PREDICCIÓN PARA RASGOS ANTROPOMÉTRICOS DEL RECIÉN NACIDO, USANDO RASGOS GENÉTICOS Y FENOTÍPICOS PARENTALES EN POBLACIÓN MEXICANA

Actividades		CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES PROYECTO DE TITULACIÓN																																																									
		Feb-19				Mar-19				Abr-19				Mayo-19				Jun-19				Jul-19				Ago-19				Sep-19				Oct-19				Nov-19				Dic-19				Ene-20				Feb-20				Mar-20				Abr-20	
		1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4		
1	Primer acercamiento a asesor de tesis, propuesta de temas, realización de cronograma y planteamiento de inquietudes.																																																										
2	Revisión bibliográfica, planteamiento del problema y de la pregunta de investigación.																																																										
3	Justificación.																																																										
4	Objetivos.																																																										
5	Planteamiento de hipótesis.																																																										
6	Marco teórico: Antecedentes generales y específicos.																																																										
7	Población y Muestreo, Variables y Escalas e Instrumentos de medición.																																																										
8	Métodos, Procedimientos, Plan de Análisis de Datos y Manejo Estadístico. Recursos.																																																										
9	Presentación de protocolo ante el comité.																																																										
10	Resultados.																																																										
11	Discusión y comentarios.																																																										
12	Entrega de informe final.																																																										

Figura #: Diagrama de Gantt. Elaboración propia.

Figura 4: Diagrama de Gantt. Elaboración propia.

REFERENCIAS

- Aguilar Salinas, C. A., Escamilla Núñez, C., Gómez Velasco, D. V., Rojas Martínez, R., & Zárate Rojas, E. (2018). Diseño y validación de un score para detectar adultos con prediabetes y diabetes no diagnosticada. *Salud Pública de México*, 60(5)
- Ambeskovic, M., Roseboom, T. J., & Metz, G. A. S. (2017). Transgenerational effects of early environmental insults on aging and disease incidence. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2017.08.002>
- Banescu, C., Crauciuc, A., Cucerea, M., Iancu, M., Marginean, C., Marginean, C. O., . . . Szabo, B. (2016). The role of TGF- β 1 869 T>C and PPAR α 34 C>G polymorphisms, fat mass, and anthropometric characteristics in predicting childhood obesity at birth. *Medicine*. doi:<http://dx.doi.org/10.1097/MD.0000000000004265>
- Barba Evia, J. R. (2018). México y el reto de las enfermedades crónicas no transmisibles. El laboratorio también juega un papel importante. *Revista Latinoamericana de Patología Clínica*, 65(1), 4-17.
- Barker, D. (1990). The fetal and infant origins of adult disease The womb may be more important than the home. *Bmj*.
- Barker, D. J. P., Godfrey, K. M., Gluckman, P. D., Harding, J. E., Owens, J. A., & Robinson, J. S. (1993). Fetal nutrition and cardiovascular disease in adult life. *The Lancet*. [https://doi.org/10.1016/0140-6736\(93\)91224-A](https://doi.org/10.1016/0140-6736(93)91224-A)
- Barker, D. J. P., & Osmond, C. (1986). Infant mortality, childhood nutrition, and ischaemic heart disease in England and Wales. *The Lancet*. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(86\)91340-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(86)91340-1)
- Beckmann, C., Link, F., Barzansky, B., Herbert, W., Laube, D., & Smith, R. (2014). *Obstetrics and gynecology*. Filadelfia: Lippincott Williams & Wilkins. Recuperado el 04 de Marzo de 2018
- Belarmino, G., Horie, L.M., Sala, P.C. et al. Body adiposity index performance in estimating body fat in a sample of severely obese Brazilian patients.(2015) *Nutr J* 14, 130 <https://doi.org/10.1186/s12937-015-0119-8>
- Bernal, A., Hoyo, C., Huang, Z., Jirtle, R. L., Kurtzberg, J., Musphy, S. K., . . . Wang, F. (2013). Paternal obesity is associated with IGF2 hypomethylation in newborns: results from a Newborn Epigenetics Study (NEST) cohort. *BMC Medicine*.
- Cano, A., García Pérez, M. A., & Tarín, J. J. (2016). Potential risks to offspring of intrauterine exposure to maternal age-related obstetric complications. *Reproduction, Fertility and Development*. doi:<http://dx.doi.org/10.1071/RD16163>

- CENETEC. (2016). *Diagnóstico y tratamiento de la diabetes en el embarazo*. México: Secretaría de Salud. Obtenido de <http://www.cenetec.salud.gob.mx/contenidos/gpc/catalogoMaestroGPC.html>
- Clausen, T., Mathiesen, E., Hansen, T., Pedersen, O., Jensen, D., Lauenborg, J., & Damm, P. (2008). High Prevalence of Type 2 Diabetes and Pre-Diabetes in Adult Offspring of Women With Gestational Diabetes Mellitus or Type 1 Diabetes. *Diabetes Care*, 31(2).
- Cruz, M., Flores Huerta, S., Klünder Klünder, M., & Medina Bravo, P. (2011). Padres con sobrepeso y obesidad y el riesgo de que sus hijos desarrollen obesidad y aumento en los valores de la presión arterial. *Bol Med Hosp Infant Mex*, 68(6), 438-446.
- Diario Oficial de la Federación. (07 de Abril de 2016). Norma Oficial Mexicana NOM-007-SSA2-2016, Para la Norma Oficial Mexicana NOM-007-SSA2-2016, Para la puerperio, y de la persona recién nacida. Diario Oficial de la Federación. Recuperado el 12 de Noviembre de 2017
- Dunford, A. R., & Sangster, J. M. (2017). Maternal and paternal periconceptional nutrition as an indicator of imprinting: A systematic review. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*. doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.dsx.2017.04.021>
- Fekdkamp, M. L., Botto, L. D., & Carey, J. C. (2015). Reflections on the Etiology of Structural Birth Defects: Established Teratogens and Risk Factors. *Birth Defects Research Part A Clinical and Molecular Teratology*, 103(8), 652-655. doi:10.1002/bdra.23392
- Ferguson Smith, A. C., & Patti, M. E. (2011). You Are What Your Dad Ate. *Cell Metabolism*, 115-117. doi:10.1016/j.cmet.2011.01.011
- Gillman, M. W., Barker, D., Bier, D., Cagampang, F., Challis, J., Fall, C., ... Thornburg, K. L. (2007). Meeting Report on the 3rd International Congress on Developmental Origins of Health and Disease (DOHaD). *Pediatric Research*. <https://doi.org/10.1203/pdr.0b013e3180459fcd>
- Gutiérrez-Rodelo, C. et al. (2017). Mecanismos de la resistencia a insulina. *Gac Med Mex*. 153:214-28
- Huahua Navarro, K. & Saverza Fernández, A. (2009). Manual de antropometría para la evaluación del estado nutricional en el adulto. Universidad Iberoamericana.
- Hinojosa, H., Hernández, A., Barrera, T., & Gayosso M. (2010). Prevalencia de diabetes mellitus gestacional en el Hospital Juárez de México. *Revista Hospital Juárez de México*, 77(2), 123-128.
- INSTITUTO NACIONAL DE ESTADÍSTICA Y GEOGRAFÍA. (2018). *CARACTERÍSTICAS DE LAS DEFUNCIONES REGISTRADAS EN MÉXICO DURANTE 2017*. Ciudad de México.

- INTERGROWTH-21.(2020). Standard and Tools. The Global Health Network. Disponible en: <https://intergrowth21.tghn.org/standards-tools/>
- Kaati, G., Bygren, L. O., & Edvinsson, S. (2002). Cardiovascular and diabetes mortality determined by nutrition during parents' and grandparents' slow growth period. *European Journal of Human Genetics*, 10(11), 682–688. <https://doi.org/10.1038/sj.ejhg.5200859>
- Kjaer Urhoj, S., & Nybo Andersen, A. M. (2017). Is advanced paternal age a health risk for the offspring? *Fertility and Sterility*, 107(2). doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2016.12.019>
- Kumar, V., Abbas, A. K., & Aster, J. C. (2015). *Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease* (Novena ed.). Filadelfia: Elsevier Saunders.
- Kuri Morales, P., Ruiz Matus, C., Jlménez Corona, M. E., Sánchez Díaz, M. d., Jaramillo Navarrete, E., & Gloria Hernández, L. E. (2016). *Encuesta Nacional de Salud y Nutrición de Medio Camino 2016: Informe final de resultados*. Ciudad de México: Instituto Nacional de Salud Pública.
- Levy, J., Matthews, D. & Wallace, T. (2004) Use and abuse of HOMA modeling. *DIABETES CARE*. 27(6).
- Lisker, R., Grether González, P., & Zentella Dehesa, A. (2013). *Introducción a la genética humana* (Tercera ed.). (U. A. México, Ed.) Ciudad de México: El Manual Moderno.
- Lucas, E. S., & Watkins, A. J. (2017). The Long-Term Effects of the Periconceptional Period on Embryo Epigenetic Profile and Phenotype; The Paternal Role and His Contribution, and How Males Can Affect Offspring's Phenotype/Epigenetic Profile. *Periconception in Physiology and Medicine*, 137-154. doi:10.1007/978-3-319-62414-3_8
- Lumey, L. H., Stein, A. D., Kahn, H. S., Van der Pal-de Bruin, K. M., Blauw, G. J., Zybert, P. A., & Susser, E. S. (2007). Cohort profile: The Dutch Hunger Winter families study. *International Journal of Epidemiology*, 36(6), 1196–1204. <https://doi.org/10.1093/ije/dym126>
- Maffeis, C., & Morandi, A. (2017). Effect of Maternal Obesity on Foetal Growth and Metabolic Health of the Offspring. *Obesity Facts*. <https://doi.org/10.1159/000456668>
- Marciniak, A., Patro-Malysza, J., Kimber-Trojnar, Z., Marciniak, B., Olezczuk, J., & Lezczynska-Gorzela, B. (2017). Fetal programming of the metabolic syndrome. *Taiwanese Journal of Obstetrics & Gynecology*, 133-138.
- Martínez y Martínez, R. (2013). *Salud y enfermedad del niño y del adolescente* (Séptima ed.). Ciudad de México: El Manual Moderno.

- Moreno Altamirano, L., Pahua Díaz, D., & Soto Estrada, G. (2016). Panorama epidemiológico de México, principales causas de morbilidad y mortalidad. *Revista de la Facultad de Medicina de la UNAM*.
- Navarrete Hernández, E., Canún Serrano, S., Reyes Pablo, A., Sierra Romero, M. d., & Valdés Hernández, J. (2013). Prevalencia de malformaciones congénitas registradas en el certificado de nacimiento y de muerte fetal. México, 2009-2010. *Boletín Médico del Hospital Infantil de México*, 70(6), 499-505.
- Rinado, P., & Wang, E. (2012). Fetal Programming and Metabolic Syndrome. *Annual Reviews*, 107-130.
- Secretaría de Salud. (2002). Manual de Procedimientos: Toma de Medidas Clínicas y Antropométricas En el Adulto y Adulto Mayor. Subsecretaría de Prevención y Protección de la Salud Centro Nacional de Vigilancia Epidemiológica Programa de Salud del Adulto y el Anciano. Disponible en: <http://www.salud.gob.mx/unidades/cdi/documentos/DOCSAL7518.pdf>
- Secretaría de Salud et al. (2017). NORMA Oficial Mexicana NOM-008-SSA3-2017, Para el tratamiento integral del sobrepeso y la obesidad. *Diario Oficial de la Federación*. Disponible en: https://dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=5523105&fecha=18/05/2018
- Secretaría de Salud et al. (2018). PROYECTO de Norma Oficial Mexicana PROY-NOM-015-SSA2-2018, Para la prevención, detección, diagnóstico, tratamiento y control de la Diabetes Mellitus. *Diario Oficial de la Federación*. Disponible en: https://www.dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=5521405&fecha=03/05/2018
- Secretaría de Salud et al. (2017). PROYECTO de Norma Oficial Mexicana PROY-NOM-030-SSA2-2017, Para la prevención, detección, diagnóstico, tratamiento y control de la hipertensión arterial sistémica. *Diario Oficial de la Federación*. Disponible en: https://www.dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=5480159&fecha=19/04/2017
- Secretaría de Salud et al. (2012). N NORMA Oficial Mexicana NOM-037-SSA2-2012, Para la prevención, tratamiento y control de las dislipidemias. *Diario Oficial de la Federación*. Disponible en: https://www.dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=5259329&fecha=13/07/2012
- Turnpenny, P., & Ellard, S. (2017). *Emery's Elements of Medical Genetics* (Quinceava ed.). Exeter: Elsevier.

ANEXOS

Anexo 1. Cuadro de variables

	Variables	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo	Escala	Fuente
Generales	<i>Diabetes mellitus tipo 2 (DMT2)</i>	Grupo heterogéneo de trastornos metabólicos con grados variables de resistencia a la insulina y/o deficiencia en la secreción de insulina, de naturaleza progresiva.	<i>Glucosa en ayuno:</i> ≥ 126 mg/dL <i>Glucosa casual (postcarga):</i> ≥ 200 mg/dL <i>Hemoglobina glicosilada:</i> $\geq 6.5\%$ En nuestro país, se debe obtener el valor alterado al menos en dos tomas (por lo general se repite la glucosa en ayuno)	Cualitativa Dicotómica (0 = ausencia // 1 = presencia)	ADA 2020	PROY-NOM-015-SSA-2018 Guías ADA 2020
	<i>Prediabetes</i>	Trastorno en el que el nivel de glucosa en sangre es mayor de lo normal pero no lo suficientemente alto como para diagnosticar diabetes. Es un factor de riesgo para presentar DMT2. Aplica tanto a Glucosa Anormal en Ayunas (GAA) como a Intolerancia a la Glucosa (ITG).	Glucemia en ayuno ≥ 100 y < 126 mg/dL o glucosa casual ≥ 140 mg/DL	Cualitativa Dicotómica (0 = ausencia // 1 = presencia)	ADA 2020	PROY-NOM-015-SSA-2018 Guías ADA 2020
	<i>Hipertensión</i>	Padecimiento multifactorial caracterizado por la elevación sostenida de la presión arterial sistólica (TAS o PAS), la diastólica (TAD o	Normal: $< 120/80$ mmHg Elevada: 120 a 129/ < 80 mmHg Hipertensión estadio 1: 130-139/80-89 mmHg Hipertensión estadio 2: $\geq 140/90$ mmHg	Cualitativa Dicotómica (0 = ausencia // 1 = presencia)	AHA 2017	PROY-NOM-030-SSA2-2017

	PAD) o ambas por encima de 140/90 mmHg					
<i>Sobrepeso</i>	Condición de aumento de masa corporal a expensas de la acumulación excesiva de grasa. Supone un factor de riesgo para el desarrollo de obesidad.	Personas sin talla baja: IMC 25.0 a 29.9 kg/m ² Personas con talla baja: IMC de 23 a 24.9 kg/m ²	Cualitativa Dicotómica (0 = ausencia // 1 = presencia)	IMC	NOM-008-SSA3-2017	
<i>Obesidad</i>	Enfermedad caracterizada por el exceso de tejido adiposo en el organismo	Personas sin talla baja: IMC > 30 kg/m ² Personas con talla baja: IMC > 25 kg/m ² En la madre se tendrá en cuenta el peso previo al embarazo.	Cualitativa Dicotómica (0 = ausencia // 1 = presencia)	IMC	NOM-008-SSA3-2017	
<i>Dislipidemia</i>	Alteración de la concentración normal de lípidos en la sangre.	Medición de colesterol total, colesterol HDL y colesterol LDL.	Cualitativa Dicotómica (0 = ausencia // 1 = presencia)		NOM-037-SSA2-2012	
<i>Hipercolesterolemia</i>	Niveles de colesterol total por encima de los considerados como normales.	Colesterol total > 200 mg/dL	Cuantitativa continua.		NOM-037-SSA2-2012	
<i>Hipertrigliceridemia</i>	Niveles de triglicéridos por encima de los normales.	Triglicéridos > 150 mg/dL	Cuantitativa continua.		NOM-037-SSA2-2012	
<i>Hipertiroidismo</i>	Estado hipermetabólico resultante del exceso, endógeno o exógeno, de hormonas tiroideas.	Se diagnostica con niveles de TSH bajos y de T4 libre altos. En este estudio interesa el diagnóstico ya establecido de la enfermedad.	Cualitativa Dicotómica (0 = ausencia // 1 = presencia)		McDermott. (2012) Hyperthyroidism. Ann Intern Med.	

	<i>Hipotiroidismo</i>	Estado hipometabólico resultante de la disminución de hormonas tiroideas en los tejidos.	Se diagnostica con niveles de TSH altos y de T4 libre bajos. En este estudio interesa el diagnóstico ya establecido de la enfermedad.	Cualitativa Dicotómica (0 = ausencia // 1 = presencia)		Gaitonde, YD, Rowley KD, Sweeney LB. (2012) Hypothyroidism: an update. Am Fam Physician.
	<i>Síndrome metabólico</i>	Síndrome clínico que identifica a los pacientes con obesidad abdominal y/o resistencia a la insulina. Dichos pacientes se encuentran en riesgo de desarrollar DMT2 o desenlaces cardiovasculares a largo plazo.	<p>Criterios ATPIII (3 o más criterios):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Obesidad abdominal (circunferencia de cintura): > 90 cm en hombres mexicanos y > 80 cm en mujeres mexicanas. • Triglicéridos > 150 mg/dL • C-HDL: < 40 mg/dL (hombres) o < 50 mg/dL (mujeres) • Presión arterial \geq 130/85 mmHg • Glucosa en ayuno \geq 100 mg/dL o DMT2 diagnosticada <p>Presencia o ausencia. No aplicable en madres por el momento.</p>	Cualitativa Dicotómica (0 = ausencia // 1 = presencia)		PROY-NOM-015-SSA-2018 Guías ADA 2020
	<i>Número de gestas</i>	Número de embarazos incluidos: gesta actual, hijos vivos, pérdidas, abortos, óbitos.	Número de embarazos incluidos: gesta actual, hijos vivos, pérdidas, abortos, óbitos.	Cuantitativo discreto.		

<i>Antecedente de hijo macrosómico</i>	Gesta previa con peso mayor para la edad gestacional.	Un peso alto para la edad gestacional se define según los percentiles de la Organización Mundial de la Salud.	Cuantitativo continuo.		Proyecto Intergrowth-21
<i>Antecedente de hijo con malformaciones</i>	Gesta previa con producto que presentara malformaciones mayores y /o menores.	Presencia o ausencia del antecedente.	Cualitativa dicotómica.	0 o 1	
<i>Consumo de ácido fólico pregesta</i>	Consumo de dosis diaria de ácido fólico (0.4 mg) durante los tres meses previos a la concepción.	Consumo o no consumo.	Cualitativa dicotómica.	0 o 1	
<i>Consumo de ácido fólico durante la gesta</i>	Consumo de dosis diaria de ácido fólico (0.4 mg) por lo menos desde el inicio del embarazo hasta la semana 12 de gestación.	Consumo o no consumo.	Cualitativa dicotómica.	0 o 1	
<i>Antecedente de óbito</i>	Pérdida de producto de gestación anterior después de las 20 semanas de gestación y/o con peso > 500 g.	Presencia o ausencia del antecedente.	Cualitativa dicotómica.	0 o 1	CDC
<i>Antecedente de aborto</i>	Pérdida de producto de gestación antigua antes de las 20 semanas de gestación y/o con peso < 500 g.	Presencia o ausencia del antecedente.	Cualitativa dicotómica.	0 o 1	CDC
<i>Consumo de alcohol</i>	Consumo de bebidas etílicas.	Se considera positivo si el o la paciente refiere consumo social en adelante.	Cualitativa dicotómica.	0 o 1	OMS

			En el caso de la mujer embarazada se pregunta por la interrupción del hábito y/o la cercanía del consumo con la concepción.			
	<i>Consumo de tabaco</i>	Consumo de tabaco.	Se considera positivo si se calcula un índice tabáquico leve en adelante (1-5 paquetes al año). En el caso de la mujer embarazada se pregunta por la interrupción del hábito y/o la cercanía del consumo con la concepción.	Cualitativa dicotómica.	0 o 1	Prevención, diagnóstico y tratamiento del consumo de tabaco y humo ajeno, en el primer nivel de atención. México: Secretaría de Salud. 2013.
	<i>Escolaridad</i>	Nivel de educación de una población determinada.	Se interroga por el nivel máximo de estudios completados.	Cualitativa nominal.	0: ninguna 1: primaria 2: secundaria 3: preparatoria 4: licenciatura 5: carrera técnica 6: posgrado	
	<i>Ocupación</i>	Trabajo o actividad que genera ingreso económico a la o el paciente.	Presencia o ausencia de trabajo formal o informal.	Cualitativa dicotómica.	0 o 1	

	<i>Puntaje NSE AMAI</i>	Regla, basada en un modelo estadístico, que permite agrupar y clasificar a los hogares mexicanos en seis niveles, según su capacidad para satisfacer las necesidades de sus integrantes.	De acuerdo con un cuestionario con 10 variables, se clasifica al paciente en una de 6 categorías. Las variables son: escolaridad del jefe del hogar, número de habitaciones, número de baños completos, regadera funcional, número de focos. Material del piso, número de automóviles propios, televisiones a color y funcionales, estufa de gas o eléctrica y número de computadoras personales.	Cualitativa nominal.	1: hasta 60 puntos 2: entre 61-101 puntos 3: entre 102-156 puntos 4: entre 157-191 puntos 5: entre 192 y 241 6: entre 242 y más	Se trata de un índice de Niveles Socioeconómicos (NSE) creado por la Asociación Mexicana de agencias de Inteligencia de Mercado y Opinión (AMAI). Permite clasificar a los hogares mexicanos en seis niveles según las variables mencionadas en esta misma fila.
Padres	<i>Edad paterna</i>	Edad del padre al concebir la gesta en estudio.	Edad del paciente.	Cuantitativa discreta	Años	
	<i>Edad paterna avanzada</i>	Edad del padre al concebir la gesta en estudio mayor o igual a 40 años.	Presencia o ausencia de edad avanzada.	Cualitativa dicotómica.	0 o 1	Infogen
	<i>Peso</i>	De la masa corporal expresada en kilogramos.	Se mide en kilogramos. Se utiliza una báscula con plataforma con el paciente de pie, con la menor cantidad de ropa posible y sin calzado. Los pies deben estar paralelos en el centro y de frente al examinador.	Cuantitativa discreta	Kg	El Estado Físico: Uso e interpretación de la Antropometría (OMS, 2000)
	<i>Talla</i>	Altura de un individuo en posición vertical desde el punto más alto de la cabeza hasta los talones en postura derecha.	Se mide en metros. Se utiliza un estadímetro, con el paciente derecho, sin calzado y sin gorras / sombreros.	Cuantitativa discreta	Cm o m	Manual de Procedimientos: Toma de Medidas Clínicas y Antropométricas En el Adulto y Adulto Mayor
	<i>Índice de masa corporal (IMC)</i>	Indicador antropométrico del	IMC <18.5 kg/m ² = Peso bajo	Cuantitativa continua.	IMC	NOM-008-SSA3-2017

		estado de nutrición obtenido de la división del peso en kilogramos entre la talla en metros al cuadrado. Permite determinar peso bajo, peso normal, sobrepeso y obesidad.	IMC 18.5 a 24.9 kg/m ² = Peso normal IMC 25 a 29.9 kg/m ² = Sobrepeso IMC > 30 kg/m ² = Obesidad			
	<i>Cintura-circunferencia</i>	La circunferencia abdominal se refiere al diámetro medido alrededor de la cintura localizando ésta justo entre el reborde costal inferior y el borde superior de las crestas ilíacas. Es una medida corporal utilizada como indicador de adiposidad central, así como riesgo cardiovascular.	Se mide con el paciente de pie, sin ropa a nivel abdominal y en posición anatómica. Se utiliza una cinta métrica la cual se coloca alrededor de la cintura, tomando como referencia la línea media axilar para localizar el punto que se encuentra entre el reborde costal inferior y el borde superior de las crestas ilíacas. Se mide al final de una espiración normal con la cinta ajustada, pero sin comprimir la piel. Se registra la medida en centímetros. Circunferencia de cintura ≥ 90 en hombres y ≥ 80 en mujeres.	Cuantitativa discreta	Cm	Prevención, Diagnóstico y Tratamiento del Sobrepeso y la Obesidad Exógena. México, Secretaría de Salud, Actualización 2012.
	<i>Circunferencia mayor de la cadera</i>	Medida corporal utilizada como indicador de adiposidad central, así como riesgo cardiovascular. Se refiere a la medida en el punto más	Se mide con el paciente de pie, con la menor cantidad de ropa posible, a la altura de la sínfisis del pubis tomando como referencia el punto más alto de los glúteos.	Cuantitativa discreta	Cm	Vigilancia STEPS de la OMS.

		prominente de los glúteos a la altura de la sínfisis del pubis.				
<i>Índice cintura-cadera</i>	Medida antropométrica para determinar la distribución de grasa corporal y de obesidad abdominal.	Se obtiene dividiendo la circunferencia de la cintura (cuando es más pequeña) entre la circunferencia mayor de la cadera. Valores normales: 0.75 – 0.84 para mujeres y 0.78 – 0.93; los valores mayores se asocian a distribución de grasa de tipo abdominal o androide.	Cuantitativa continua.	-	Vigilancia STEPS de la OMS.	
<i>Body Adiposity Index (BAI)</i>	Estimación de la cantidad de grasa corporal.	Índice que utiliza la circunferencia de la cadera y la estatura del paciente.	Cuantitativa continua.	-	Belarmino, G., Horie, L.M., Sala, P.C. et al. Body adiposity index performance in estimating body fat in a sample of severely obese Brazilian patients. Nutr J 14, 130 (2015). https://doi.org/10.1186/s12937-015-0119-8	
<i>Complexión</i>	Descripción de la estructura de soporte del esqueleto. Se utiliza para clasificar a los pacientes según su peso teórico.	Índice talla-muñeca	Cuantitativa discreta.	-	Manual de antropometría para la evaluación del estado nutricional en el adulto.	
<i>Perímetro de la muñeca</i>	Indicador de la complexión corporal en correlación con la masa libre de grasa	Se coloca la cinta métrica distal al proceso estiloides del radio y del cúbito. La cinta queda perpendicular al eje del antebrazo.	Cuantitativa discreta.	Cm	Manual de antropometría para la evaluación del estado nutricional en el adulto.	
<i>Índice talla-muñeca</i>	Indicador de la complexión corporal.	Se mide dividiendo la estatura en centímetros entre la circunferencia de la muñeca.	Cuantitativa discreta.	-	Manual de antropometría para la evaluación del estado nutricional en el adulto.	

			Complejión Hombres Mujeres Pequeña >10.4 >10.9 Mediana 9.6-10.4 9.9-10.9 Grande <9.6 9.9			
<i>Presión arterial sistólica</i>	Presión generada por la contracción del ventrículo izquierdo durante la sístole. Equivale a la cima de la primera onda de la curva de presión arterial.	Normal: < 120 mmHg Elevada: 120 a 129 mmHg Hipertensión estadio 1: 130-139 mmHg Hipertensión estadio 2: ≥ 140 mmHg	Cuantitativa discreta	AHA 2017	PROY-NOM-030-SSA2-2017	
<i>Presión arterial diastólica</i>	Aquella determinada por la resistencia de los vasos sanguíneos cuando el ventrículo izquierdo se encuentra relajado. Es el punto más bajo de la curva de presión arterial.	Normal: < 80 mmHg Hipertensión estadio 1: 80-89 mmHg Hipertensión estadio 2: ≥90 mmHg	Cuantitativa discreta	AHA 2017	PROY-NOM-030-SSA2-2017	
<i>Glucosa en ayuno</i>	Nivel de glucosa obtenido tras una abstinencia de ingesta calórica de 8 hrs.	Glucosa anormal en ayuno: ≥ 100 mg/dL y ≤ 125 mg/dL	Cuantitativa continua.		NOM-015-SSA2-2010	
<i>Triglicéridos</i>	Moléculas de glicerol, esterificadas con tres ácidos grasos. Constituyen la principal forma de almacenamiento de energía en el organismo.	Valor de referencia normal: <150 mg/dL	Cuantitativa continua.		NOM-037-SSA2-2012	

<i>Colesterol total</i>	<p><i>Colesterol:</i> Molécula esteroidea, formada por cuatro anillos hidrocarbonados más una cadena alifática de ocho átomos de carbono en el C-17 y un OH en el C-3 del anillo A. Posee propiedades físicas semejantes a las de un lípido.</p> <p><i>Colesterol total:</i> concentración de colesterol contenido tanto en lipoproteínas de alta densidad como en aquellas de no alta densidad.</p>	<p>Valor de referencia normal: < 200 mg/dL</p>	<p>Cuantitativa continua.</p>		<p>NOM-037-SSA2-2012</p>
<i>Colesterol HDL</i>	<p>Concentración de colesterol contenido en las lipoproteínas de alta densidad. Lelvan a cabo el transporte reverso del colesterol (de los tejidos hacia el hígado para su excreción o reciclaje).</p>	<p>Medición directa. Valores normales en el hombre: >40 mg/dL</p>	<p>Cuantitativa continua.</p>		<p>NOM-037-SSA2-2012</p>
<i>Colesterol LDL</i>	<p>Concentración de colesterol contenido en las lipoproteínas de baja densidad. Transportan colesterol a los tejidos por lo que se asocian a riesgo ateroesclerótico.</p>	<p>Medición indirecta.</p>	<p>Cuantitativa continua.</p>		<p>NOM-037-SSA2-2012</p>

	<i>HOMA-B</i>	Cálculo de la función de las células B del páncreas.	Se considera normal un funcionamiento del 100%.	Cuantitativa continua.		Levy, J., Matthews, D. & Wallace, T. Use and abuse of HOMA modeling. DIABETES CARE, VOLUME 27, NUMBER 6, JUNE 2004
	<i>HOMA-IR</i>	Cálculo de la resistencia tisular a la insulina.	Se considera normal un valor de 1. Como punto de corte, se habla de resistencia a la insulina en valores ≥ 2 .	Cuantitativa continua.		Levy, J., Matthews, D. & Wallace, T. Use and abuse of HOMA modeling. DIABETES CARE, VOLUME 27, NUMBER 6, JUNE 2004
	<i>Resistencia a la insulina</i>	“Consecuencia de las alteraciones en la señalización de esta hormona, debido a mutaciones o modificaciones postraduccionales de su receptor o de proteínas efectoras localizadas río abajo del mismo” (Gutiérrez-Rodelo et al, 2017)	Modelo HOMA2. Presencia o ausencia.	Cualitativa dicotómica.	0 o 1	C. Gutiérrez-Rodelo, et al.: Mecanismos de la resistencia a insulina. Gac Med Mex. 2017;153:214-28
Madres	<i>Edad materna</i>	Edad de la madre al concebir la gesta en estudio.	Edad de la paciente.	Cuantitativa discreta	Años	
	<i>Edad materna avanzada</i>	Edad de la madre al concebir la gesta en estudio mayor o igual a 35 años.	Presencia o ausencia de edad avanzada.	Cualitativa dicotómica.	0 o 1	Infogen
	<i>Peso</i>	De la masa corporal expresada en kilogramos.	Se mide en kilogramos. Se utiliza una báscula con plataforma con el paciente de pie, con la menor cantidad de ropa posible y sin calzado. Los pies deben estar paralelos en el centro y de frente al examinador.	Cuantitativa discreta	Kg	El Estado Físico: Uso e interpretación de la Antropometría (OMS, 2000)

			Se toma en cuenta el peso más cercano previo al embarazo.			
<i>Talla</i>	Altura de un individuo en posición vertical desde el punto más alto de la cabeza hasta los talones en postura derecha.	Se mide en metros. Se utiliza un estadímetro, con el paciente derecho, sin calzado y sin gorras / sombreros.	Cuantitativa discreta	Cm o m	Manual de Procedimientos: Toma de Medidas Clínicas y Antropométricas En el Adulto y Adulto Mayor	
<i>Talla baja</i>	Se considera a la estatura por debajo de 1.50 m.	Estatura menor a 1.50 m. Se considera presencia o ausencia de esta condición.	Cualitativa dicotómica.	0 o 1		
<i>Índice de masa corporal (IMC)</i>	Indicador antropométrico del estado de nutrición obtenido de la división del peso en kilogramos entre la talla en metros al cuadrado. Permite determinar peso bajo, peso normal, sobrepeso y obesidad.	IMC <18.5 kg/m ² = Peso bajo IMC 18.5 a 24.9 kg/m ² = Peso normal IMC 25 a 29.9 kg/m ² = Sobrepeso IMC > 30 kg/m ² = Obesidad Se calcula según el peso pregestacional.	Cuantitativa continua.	IMC	NOM-008-SSA3-2017	
<i>Peso 2 / actual</i>	De la masa corporal expresada en kilogramos.	Se mide en kilogramos. Se utiliza una báscula con plataforma con el paciente de pie, con la menor cantidad de ropa posible y sin calzado. Los pies deben estar paralelos en el centro y de frente al examinador. Corresponde al peso del momento de la realización de la CTGO 75 g.	Cuantitativa discreta	Kg	El Estado Físico: Uso e interpretación de la Antropometría (OMS, 2000)	
<i>Ganancia ponderal en el embarazo</i>	Incremento de la masa corporal	Se resta al último peso registrado durante la	Cuantitativa discreta	Kg		

		asociado a la gestación.	gestación el peso pregestacional.			
<i>Presión arterial sistólica</i>		Presión generada por la contracción del ventrículo izquierdo durante la sístole. Equivale a la cima de la primera onda de la curva de presión arterial.	Normal: < 120 mmHg Elevada: 120 a 129 mmHg Hipertensión estadio 1: 130-139 mmHg Hipertensión estadio 2: ≥ 140 mmHg Se consideran los valores correspondientes a hipertensión gestacional y preeclampsia.	Cuantitativa discreta	AHA 2017	PROY-NOM-030-SSA2-2017
<i>Presión arterial diastólica</i>		Aquella determinada por la resistencia de los vasos sanguíneos cuando el ventrículo izquierdo se encuentra relajado. Es el punto más bajo de la curva de presión arterial.	Normal: < 80 mmHg Hipertensión estadio 1: 80-89 mmHg Hipertensión estadio 2: ≥90 mmHg Se consideran los valores correspondientes a hipertensión gestacional y preeclampsia.	Cuantitativa discreta	AHA 2017	PROY-NOM-030-SSA2-2017
<i>Glucosa en ayuno</i>		Nivel de glucosa obtenido tras una abstinencia de ingesta calórica de 8 hrs.	Al ser parte de la CTGO 75 gr, su valor normal es < 92 mg/dL	Cualitativa discreta.		Diagnóstico y tratamiento de la diabetes en el embarazo. México: Secretaría de Salud. 2016.
<i>Glucosa a los 60'</i>		Nivel de glucosa obtenido tras pasados 60 minutos de la ingesta de 150 ml solución glucosada al 50%.	Al ser parte de la CTGO 75 gr, su valor normal es < 180 mg/dL	Cualitativa discreta.		Diagnóstico y tratamiento de la diabetes en el embarazo. México: Secretaría de Salud. 2016.
<i>Glucosa a los 120'</i>		Nivel de glucosa obtenido tras pasados 120 minutos de la ingesta de 150 ml solución glucosada al 50%.	Al ser parte de la CTGO 75 gr, su valor normal es < 153 mg/dL	Cualitativa discreta.		Diagnóstico y tratamiento de la diabetes en el embarazo. México: Secretaría de Salud. 2016.

<i>Triglicéridos</i>	Moléculas de glicerol, esterificadas con tres ácidos grasos. Constituyen la principal forma de almacenamiento de energía en el organismo.	Valor de referencia normal: <150 mg/dL Los niveles van incrementando conforme avanza la gestación. Aumentan de forma sustancial hacia el tercer trimestre.	Cuantitativa continua.		NOM-037-SSA2-2012
<i>Colesterol total</i>	<i>Colesterol total:</i> concentración de colesterol contenido tanto en lipoproteínas de alta densidad como en aquellas de no alta densidad.	Valor de referencia normal: < 200 mg/dL Los niveles van incrementando conforme avanza la gestación. Aumentan de forma sustancial hacia el tercer trimestre.	Cuantitativa continua.		NOM-037-SSA2-2012
<i>Colesterol HDL</i>	Concentración de colesterol contenido en las lipoproteínas de alta densidad. Llevan a cabo el transporte reverso del colesterol (de los tejidos hacia el hígado para su excreción o reciclaje).	Medición directa. Valores normales en la mujer: >50 mg/dL	Cuantitativa continua.		NOM-037-SSA2-2012
<i>Colesterol LDL</i>	Concentración de colesterol contenido en las lipoproteínas de baja densidad. Transportan colesterol a los tejidos por lo que se asocian a riesgo ateroesclerótico.	Medición indirecta.	Cuantitativa continua.		NOM-037-SSA2-2012

<i>HOMA-B</i>	Cálculo de la función de las células B del páncreas.	Se considera normal un funcionamiento del 100%. No se observan diferencias significativas en los niveles durante el embarazo vs mujeres no embarazadas.	Cuantitativa continua.		Levy, J., Matthews, D. & Wallace, T. Use and abuse of HOMA modeling. DIABETES CARE, VOLUME 27, NUMBER 6, JUNE 2004
<i>HOMA-IR</i>	Cálculo de la resistencia tisular a la insulina.	Se considera normal un valor de 1. Como punto de corte, se habla de resistencia a la insulina en valores ≥ 2 . No se observan diferencias significativas en los niveles durante el embarazo vs mujeres no embarazadas.	Cuantitativa continua.		Levy, J., Matthews, D. & Wallace, T. Use and abuse of HOMA modeling. DIABETES CARE, VOLUME 27, NUMBER 6, JUNE 2004
<i>Uso de anticonceptivos de tipo hormonal</i>	Antecedente de uso de anticonceptivos de tipo hormonal (progestágenos o combinados) previo al embarazo.	Presencia o ausencia del antecedente.	Cualitativa dicotómica.	0 o 1	
<i>Diabetes Mellitus Gestacional (DG)</i>	Alteración en el metabolismo de los carbohidratos que se detecta por primera vez durante el embarazo y se traduce en una insuficiente adaptación a la insulina.	Se realiza tamiz en las semanas 24 a 28 de gestación mediante una curva de tolerancia a la glucosa oral (CTGO) con carga de 75 g de glucosa. Se considera diagnóstica con un solo valor alterado en ayuno, a los 60 minutos o a los 120 minutos.	Cualitativa dicotómica.	0 o 1	Diagnóstico y tratamiento de la diabetes en el embarazo. México: Secretaría de Salud. 2016.
<i>Antecedente de Diabetes Gestacional</i>	Embarazo previo con diagnóstico de Diabetes Gestacional.	Presencia o ausencia del antecedente.	Cualitativa dicotómica.	0 o 1	
<i>Resistencia a la insulina</i>	“Consecuencia de las alteraciones en la señalización de esta hormona, debido a mutaciones o	Modelo HOMA2. Presencia o ausencia.	Cualitativa dicotómica.	0 o 1	C. Gutiérrez-Rodelo, et al.: Mecanismos de la resistencia a insulina. Gac Med Mex. 2017;153:214-28

		modificaciones postraduccionales de su receptor o de proteínas efectoras localizadas río abajo del mismo” (Gutiérrez-Rodelo et al, 2017)				
	<i>Síndrome de Ovarios Poliquísticos</i>	Entidad caracterizada por desórdenes menstruales, hiperandrogenismo clínico o bioquímico y síndrome metabólico.	Presencia o ausencia de esta entidad como antecedente personal patológico.	Cualitativa dicotómica.	0 o 1	
	<i>Preeclampsia</i>	Estado hipertensivo del embarazo (TA >140/90 mmHg) con evidencia de proteinuria (> 1+ en tira reactiva o > 300 mg/24 hrs).	Diagnóstico establecido o no en el embarazo en estudio.	Cualitativa dicotómica.	0 o 1	Detección, Diagnóstico y Tratamiento de Enfermedades Hipertensivas del Embarazo. Guía de Evidencias y Recomendaciones: Guía de Práctica Clínica. México, IMSS, 2017.
	<i>Polihidramnios</i>	Volumen excesivo de líquido amniótico. ILA >24 cm	Diagnóstico establecido o no en el embarazo en estudio.	Cualitativa dicotómica.	0 o 1	
	<i>Oligohidramnios</i>	Volumen deficiente de líquido amniótico. ILA < 5 cm	Diagnóstico establecido o no en el embarazo en estudio.	Cualitativa dicotómica.	0 o 1	
	<i>Infección recurrente pregestacional</i>	Más de tres infecciones de vías urinarias o vulvovaginitis previo al embarazo.	Diagnóstico establecido o no en antes de la gesta en estudio.	Cualitativa dicotómica.	0 o 1	
	<i>Pérdida gestacional recurrente</i>	Pérdida espontánea de ≥2 productos de la gestación de forma consecutiva o alterna.	Presencia o ausencia de esta entidad como antecedente personal patológico.	Cualitativa dicotómica.	0 o 1	Diagnóstico y Tratamiento del Aborto Espontáneo y manejo inicial de Aborto Recurrente. México: Secretaría de Salud; 2009.

Recién nacido	<i>Vía de nacimiento</i>	Parto: conjunto de fenómenos activos y pasivos que permiten la expulsión del feto de 22 semanas o más por vía vaginal, incluyendo la placenta y sus anexos. Cesárea: intervención quirúrgica que tiene por objeto, extraer el feto, vivo o muerto, de 22 semanas cumplidas o más, así como la placenta y sus anexos, a través de una incisión en la pared abdominal y uterina.	Tipo de nacimiento y necesidad o no de fórceps para asistir el mismo.	Cualitativa nominal.	0: Parto 1: Cesárea 2: Fórceps	NOM-007-SSA2-2016
	<i>Edad gestacional al momento del nacimiento</i>	Semanas de gestación al momento del nacimiento ya sea por fecha de última menstruación o por ultrasonido del primer trimestre.	Semanas de gestación al momento del nacimiento.	Cualitativa discreta.		
	<i>Término</i>	Categoría a la que corresponden las semanas de gestación con las que nace el producto.	Se asigna un número con base a la categoría a la cual pertenece.	Cualitativa nominal.	1: Inmaduro (21-27 SDG) 2: Pretérmino / prematuro (28-37 SDG) 3: Término (37-42 SDG)	

					4: Postémrino (> 42 SDG)	
<i>Sexo</i>	Presencia de genitales externos masculinos o femeninos.	Femenino o masculino a la exploración física al momento del nacimiento.	Cualitativa dicotómica.		1: Masculino 2: Femenino	
<i>Peso al nacer</i>	Masa corporal registrada al momento del nacimiento.	Se coloca al bebé sobre báscula estéril y se registra en hoja de datos.	Cuantitativa discreta.			Bol Med Hosp Infant Mex
<i>Percentil peso</i>	Relación del peso con las semanas de gestación y el sexo según los percentiles de la Organización Mundial de la Salud.	Obtención de resultados mediante programa Intergrowth-21.	Cuantitativa continua.	Intergrowth - 21th		Intergrowth-21 es un proyecto multicéntrico, multiétnico y basado en la población, el cual se realizó entre 2009 y 2014 en ocho regiones urbanas a nivel mundial incluyendo Latinoamérica y Estados Unidos. A partir de sus resultados y las escalas validadas por la OMS se integraron aplicaciones que localizan el percentil de los datos ingresados (talla, peso y/o perímetro cefálico) para individuos o grupos de neonatos.
<i>Talla</i>	Longitud del recién nacido en supino. Se coloca al neonato en posición supina y se mide, en plano horizontal, de la coronilla al talón.	Registro de medida.	Cuantitativa discreta.			Bol Med Hosp Infant Mex
<i>Perímetro cefálico</i>	Indicador del desarrollo neurológico. Corresponde al perímetro máximo de	Registro de medida.	Cuantitativa discreta.			Bol Med Hosp Infant Mex

		la cabeza usando de referencia el occipucio.				
	<i>Presencia de malformaciones</i>	Evidencia a la exploración física inicial de malformaciones mayores y/o menores.	Presencia o ausencia de las mismas.	Cualitativa dicotómica.	0 o 1	NOM-034-SSA2-2013
	<i>APGAR</i>	Valoración de las y los recién nacidos al minuto y a los cinco minutos de su frecuencia cardiaca, respiración, tono muscular, irritabilidad refleja y la coloración de tegumentos.	Registro de puntuación.	Cuantitativa discreta.	0 a 10 en dos ocasiones.	NOM-034-SSA2-2013

Anexo 2. Hoja de recolección de datos: madre

INVESTIGACIÓN GENÓMICA EN DIABETES MELLITUS GESTACIONAL EN UNA MUESTRA DE LA POBLACIÓN MEXICANA

FOLIO ID: _____

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

INSTRUCCIONES: No se deberán recolectar datos o muestras antes de la firma del consentimiento informado. Sólo llenar con datos reales y confirmados, en caso de haber duda, anotarla en el área de observaciones.

1. DATOS GENERALES

FECHA DE LLENADO DEL CUESTIONARIO (dd/mm/aaaa): _____/_____/_____

CLÍNICA: _____ EXPEDIENTE: _____

NOMBRE DE LA PACIENTE: _____ EDAD: _____

DOMICILIO: _____

TELÉFONO (s): _____

FECHA DE NACIMIENTO (dd/mm/aa): _____/_____/_____ EDO. DE ORIGEN: _____

ESCOLARIDAD MÁXIMA (completa): Primaria () Secundaria () Preparatoria ()
Licenciatura () Técnica () Otra _____

TRABAJA: Si () No () OCUPACIÓN: _____

TIENE PAREJA: Si () No () ¿QUIÉN(es) LA APOYAN CON EL GASTO?: _____

2. ANTROPOMETRÍA

TA: _____/_____ FUR (dd/mm/aaaa): _____

EDAD GESTACIONAL POR USG Y FECHA DE REALIZACIÓN: _____ sdg, _____ (dd/mm/aa)

EDAD GESTACIONAL ACTUAL: _____ sdg

TALLA: _____ m PESO ACTUAL: _____ kg C. MUÑECA _____ cm

PESO PREGESTACIONAL SEGÚN HOJA DE REFERENCIA: _____ kg

PESO PREGESTACIONAL SEGÚN INTERROGATORIO: _____ kg

PESO Y FECHA POR TRIMESTRE: 1° trimestre: _____ kg, _____ sdg

2° trimestre: _____ kg, _____ sdg

3° trimestre: _____ kg, _____ sdg

3. ANTECEDENTES PERSONALES

	INFORMACIÓN
Diabetes Mellitus	SI () NO () En caso afirmativo: Tipo 1 () Tipo 2 () MODY ()
Obesidad	SI () NO ()
Colesterol elevado	SI () NO ()
Hipertensión	SI () NO ()

Síndrome de ovario poliquístico	SI () NO ()
Enfermedad endócrina	SI () NO () En caso afirmativo: Hipertiroidismo () Hipotiroidismo () Hipofisiaria () Cushing () Addison () Otra:
Pancreatitis	SI () NO ()
Hepatitis	SI () NO ()
Enfermedades virales	SI () NO () ¿cuál?:
Infección de vías urinarias recurrentes	SI () NO ()
Actualmente/antes del actual embarazo, fuma(ba)	SI () NO () ¿desde hace cuánto tiempo?: Cigarros/día:
Actualmente/antes del actual embarazo, consume (ía) bebidas alcohólicas	SI () NO () Desde hace cuánto: Tipo de bebida: Copas/semana:
Método anticonceptivo	SI () NO () Desde hace cuánto: Cuándo los suspendió: ¿cuál?:
Medicamentos/intervenciones lograr para el embarazo	SI () NO () Desde hace cuánto: Cuándo los suspendió: ¿cuál?:
Toma algún suplemento alimenticio	SI () NO () Desde hace cuánto: ¿cuál?:
Realiza alguna actividad física	SI () NO () Desde hace cuánto: ¿cuál?: ¿con qué frecuencia?: ¿cuánto tiempo/sesión?:
Si otro, ¿cuál?	

4. ANTECEDENTES FAMILIARES

Familiar	País/estado de origen	Padecimientos				
		Diabetes	Obesidad	Hipertensión	HiperCT	HiperTG
Abuelo paterno						
Abuela paterna						
Padre						
Abuelo materno						
Abuela materna						
Madre						
Hermano(s):						

Anotar si algún familiar (abuela materna, abuela paterna, madre, hermanas, tías) ha presentado diabetes gestacional; y en el caso afirmativo, especificar de quién se trata:

5. ANTECEDENTES GINECO-OBSTÉTRICOS

TOTAL DE GESTAS (incluyendo la actual): _____

DEL TOTAL DE GESTAS, INDIQUE CUÁNTAS HAN SIDO: _____

Abortos/óbitos: _____

Cesáreas: _____

Partos: _____

	Mes y Año	SDG resolución	Método de resolución			Al nacer:		En caso de muerte:				
			Aborto/ Óbito		Parto	Cesárea	Sexo	Peso	Pre	Trans	Post	Edad
			Esp	Prov								
1												
2												
3												
4												
5												
6												
7												

INFORMACIÓN DE EMBARAZOS PREVIOS:

DIABETES GESTACIONAL: SI () NO () Número de gesta: _____

HIPERTENSIÓN: SI () NO () Número de gesta: _____

PREECLAMPSIA: SI () NO () Número de gesta: _____

POLIHIDRAMNIOS: SI () NO () Número de gesta: _____

OLIGOHIDRAMNIOS: SI () NO () Número de gesta: _____

INFORMACIÓN DE PRODUCTOS PREVIOS:

MACROSÓMICOS: SI () NO () Número de gesta: _____

MALFORMADOS: SI () NO () Número de gesta: _____

OTRAS COMPLICACIONES O PADECIMIENTOS (especifique el número de gesta): _____

6. PATOLOGÍA DE BASE

Razón por la que acude al hospital	INFORMACIÓN
Control prenatal	SI () NO ()
Diabetes Gestacional	SI () NO ()
Preeclampsia	SI () NO ()
Edad materna avanzada (35 años o más)	SI () NO ()
Pérdida gestacional recurrente (2 o más)	SI () NO ()
Infertilidad	SI () NO ()
Si otra, ¿cuál?	

7. DATOS OBTENIDOS DURANTE EL EMBARAZO

CURVA DE TOLERANCIA ORAL A LA GLUCOSA (75g):

Fecha de realización	Semana de gestación	Valores de glucemia (mg/dL) en:			Normal (NG) o alterada (DG)
		Ayuno	60 min	120 min	

SUPLEMENTACIÓN CON ÁCIDO FÓLICO:

	Tiempo	Marca	Dosis (mg)	Unidades/día	Fecha y/o sdg de inicio	Fecha y/o sdg de término
Madre	Pregestacional SI () NO ()					
	Gestacional SI () NO ()					
Padre	Pregestacional SI () NO ()					
	Gestacional SI () NO ()					

TRATAMIENTO DE LA MADRE:

	Fecha y/o sdg de término	Detalles
Dieta SI () NO ()		Kcal:
Ejercicio SI () NO ()		Tipo de actividad: Hrs/semana:
Insulina SI () NO ()		Veces: Dosis/vez:
Otros (anote fecha y nombre de prescripción):		

COMPLICACIONES:

	INFORMACIÓN
Amenaza de aborto	SI () NO ()
Amenza de óbito	SI () NO ()
Polihidramnios	SI () NO ()
Oligohidramnios	SI () NO ()
Hipertensión gestacional	SI () NO ()
Preeclampsia	SI () NO ()
Eclampsia	SI () NO ()
Si otra, ¿cuál?	

8. DATOS DEL PARTO

FECHA DE TÉRMINO DEL EMBARAZO: _____ (dd/mm/aa), _____ sdg

MÉTODO DE RESOLUCIÓN: Parto () Cesárea ()

COMPLICACIONES: SI () NO () ¿cuál(es)?: _____

PESO DE LA PACIENTE EN DÍAS CERCANOS AL PARTO Y FECHA: _____ kg, _____ sdg

GANANCIA DE PESO SEGÚN DATOS: _____ kg.

PESO DE LA PLACENTA: _____ g.

EDEMA SI () NO () CALCIFICACIÓN SI () NO ()

SIGNO DE HEMORRAGIA SI () NO ()

Otros hallazgos de la placenta _____

9. DATOS DEL RECIÉN NACIDO

SEXO: _____ PESO: _____ g TALLA: _____ cm

PERÍMETRO CEFÁLICO: _____ cm

CAPURRO: _____ APGAR: 1 min _____ 5 min _____

SILVERMAN ANDERSON: _____

COMPLICACIONES: SI () NO () ¿cuál(es)?: _____

MALFORMACIONES EVIDENTES: _____

RESULTADOS DE TAMIZ NEONATAL: _____

ALOJAMIENTO CONJUNTO: SI () NO ()

10. DATOS OBTENIDOS EN EL POSTPARTO CURVA DE RECLASIFICACIÓN (CTOG 75g):

PESO DE LA PACIENTE: _____ kg

MEDICAMENTOS QUE CONSUME ACTUALMENTE: _____

Fecha de realización	Semanas postparto	Valores de glucemia (mg/dL) en:		Normal (NG) o alterada (ICHOS, DT2)
		Ayuno	120 min	

11. MUESTRAS OBTENIDAS

Muestra	No. tubos	Biopsias	No. tubos
Suero materno SI () NO ()		Cordón Umbilical SI () NO ()	
Plasma materno SI () NO ()		Placenta SI () NO ()	
Sangre entera materna SI () NO ()		Tejido adiposo subcutáneo SI () NO ()	
Saliva bebé SI () NO ()		Tejido adiposo visceral SI () NO ()	
		Músculo SI () NO ()	

OBSERVACIONES IMPORTANTES: _____

Nombre y firma de quien elaboró: _____
 Categoría: _____
 Fecha: _____

4. ANTECEDENTES PERSONALES

	INFORMACIÓN
Diabetes Mellitus	SI () NO () En caso afirmativo: Tipo 1 () Tipo 2 () MODY () Si consume medicamentos actualmente, ¿cuál (es)?:
Obesidad	SI () NO () ¿desde qué edad? Si consume medicamentos actualmente, ¿cuál (es)?:
Colesterol elevado	SI () NO () Si consume medicamentos actualmente, ¿cuál (es)?:
Hipertensión	SI () NO () Si consume medicamentos actualmente, ¿cuál (es)?:
Enfermedad endócrina	SI () NO () En caso afirmativo: Hipertiroidismo () Hipotiroidismo () Hipofisaria () Cushing () Addison () Otra:
Pancreatitis	SI () NO ()
Hepatitis	SI () NO ()
Enfermedades virales	SI () NO () ¿cuál?:
Actualmente fuma	SI () NO () ¿desde hace cuánto tiempo?: Cigarros/día:
Actualmente consume bebidas alcohólicas	SI () NO () Desde hace cuánto: Tipo de bebida: Copas/semana:
Toma algún suplemento alimenticio o multivitamínico	SI () NO () Desde hace cuánto: ¿cuál?:
Realiza alguna actividad física	SI () NO () Desde hace cuánto: ¿cuál?: ¿con qué frecuencia?: ¿cuánto tiempo/sesión?:
Si otro, ¿cuál?	

5. INFORMACIÓN SUPLEMENTACIÓN CON ÁCIDO FÓLICO

Tiempo	Marca	Dosis (mg)	Unidades/día	Fecha y/o sdg de inicio	Fecha y/o sdg de término
Pregestacional SI () NO ()					
Gestacional SI () NO ()					

6. INFORMACIÓN DE DESCENDENCIA PREVIA

TOTAL DE HIJOS (no incluye el actual): _____

	Año	Nació vivo:		Al nacer:		Complicaciones o enfermedades
		Si	No	Sexo	Peso	
1						SI () NO () ¿cuál?
2						SI () NO () ¿cuál?
3						SI () NO () ¿cuál?
4						SI () NO () ¿cuál?
5						SI () NO () ¿cuál?
6						SI () NO () ¿cuál?
7						SI () NO () ¿cuál?

7. MUESTRAS OBTENIDAS

Muestra	No. tubos
Suero paterno SI () NO ()	
Plasma paterno SI () NO ()	
Sangre entera paterna SI () NO ()	

8. RESULTADOS DE SCREENING

Fecha	Glucosa	Triglicéridos	CT	LDL	HDL	Estado

OBSERVACIONES IMPORTANTES:

Entrevistador: _____ Fecha: _____

Anexo 4. Cuestionario AMAI

CUESTIONARIO REGLA AMAI NSE 10X6

NOMBRE: _____ FOLIO ID: _____
EXP: _____ CLÍNICA: _____ FECHA: _____

1. ¿Cuál es el total de cuartos, piezas o habitaciones con que cuenta su hogar?, por favor incluya baños, medios baños, pasillos, patios y zotehuelas. (Si el entrevistado pregunta específicamente si cierto tipo de pieza pueda incluirla o no, debe consultarse a la referencia que se anexa).

RESPUESTA	PUNTOS
1	0
2	0
3	0
4	0
5	8
6	8
7 o más	14

2. ¿Cuántos baños completos con regadera y W.C. (excusado) hay para uso exclusivo de los integrantes de su hogar?

RESPUESTA	PUNTOS
0	0
1	13
2	13
3	31
4 o más	48

3. ¿En hogar cuenta con regadera funcionando en alguno de sus baños?

RESPUESTA	PUNTOS
No tiene	0
Si tiene	10

4. Contando todos los focos que utiliza para iluminar su hogar, incluyendo los de techos, paredes y lámparas de buró o piso, dígame ¿cuántos focos tiene su vivienda?

RESPUESTA	PUNTOS
0-5	0
6-10	15
11-15	27
16-20	32
21 o más	46

5. ¿El piso de su hogar es predominantemente de tierra, o de cemento, o de algún otro tipo de acabado?

RESPUESTA	PUNTOS
Tierra o cemento (firme de)	0
Otro tipo de material o acabado	11

6. ¿Cuántos automóviles propios, excluyendo taxis, tienen en su hogar?

RESPUESTA	PUNTOS
0	0
1	22
2	41
3 o más	58

7. ¿Cuántas televisiones a color funcionando tienen en este hogar?

RESPUESTA	PUNTOS
0	0
1	26
2	44
3 o más	58

8. ¿Cuántas computadoras personales, ya sea de escritorio o lap top, tienen funcionando en este hogar?

RESPUESTA	PUNTOS
0	0
1	17
2 o más	29

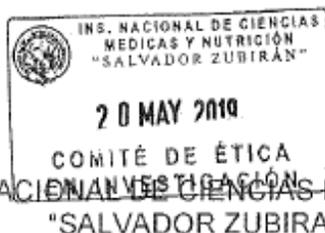
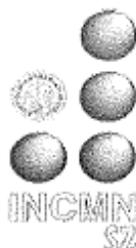
9. ¿En este hogar cuentan con estufa de gas o eléctrica?

RESPUESTA	PUNTOS
No tiene	0
Si tiene	20

10. Pensando en la persona que aporta la mayor parte del ingreso en este hogar, ¿cuál fue el último año de estudios que completó? (**espere respuesta, y pregunte**) ¿Realizó otros estudios? (**reclasificar en caso necesario**).

RESPUESTA	PUNTOS
No estudio	0
Primaria incompleta	0
Primaria completa	22
Secundaria incompleta	22
Secundaria completa	22
Carrera comercial	38
Carrera técnica	38
Preparatoria incompleta	38
Preparatoria completa	38
Licenciatura incompleta	52
Licenciatura completa	52
Diplomado o Maestría	72
Doctorado	72
No sabe/no contesto	

Anexo 6. Consentimiento informado pacientes



INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN
"SALVADOR ZUBIRÁN"

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPAR EN EL PROYECTO:

Mecanismos vinculados a la programación fetal y su impacto en el desarrollo de enfermedades crónicas en el adulto

VERSION FINAL, FECHA 24 DE MAYO 2019 (VERSION 3)

Investigador principal: Dra. María Teresa Tusié Luna
Dirección del investigador: Unidad de Biología Molecular y Medicina Genómica
VASCO DE QUIROGA 15, COL. BELISARIO DOMINGUEZ SECCIÓN XVI, TLALPAN CD. MÉXICO
C.P. 14000
Teléfono de contacto del investigador: 54 87 09 00 ext.1340, CEL. 044 55 54 56 26 53
Investigadores participantes: Dra. Alicia Huerta Chagoya
M en C. Paola Vázquez Cárdenas
Patrocinador del estudio: CONACYT
Dirección del patrocinador: INSURGENTES SUR 1582
COL CRÉDITO CONSTRUCTOR, BENITO JUÁREZ,
CD. MÉXICO

Versión del consentimiento informado y fecha de su preparación: FINAL, FECHA 22 DE MAYO 2019 (VERSION 3)

INTRODUCCIÓN:

Por favor, tome todo el tiempo que sea necesario para leer este documento, pregunte al investigador sobre cualquier duda que tenga.

Este consentimiento informado cumple con los lineamientos establecidos en el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la salud, la Declaración de Helsinki y a las Buenas Prácticas Clínicas emitidas por la Comisión Nacional de Bioética.

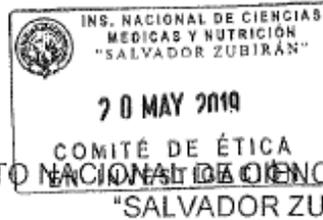
Para decidir si participa o no en este estudio, usted debe tener el conocimiento suficiente acerca de los riesgos y beneficios con el fin tomar una decisión informada. Este formato de consentimiento informado le dará información detallada acerca del estudio de investigación que podrá comentar con su médico tratante o con algún miembro del equipo de investigadores. Al final se le pedirá que forme parte del proyecto y de aceptar, bajo ninguna presión o intimidación, se le invitará a firmar este consentimiento informado.

PROCEDIMIENTO PARA DAR SU CONSENTIMIENTO

Usted tiene el derecho a decidir si quiere participar en esta investigación y puede solicitar todo el tiempo que requiera para considerar esta invitación. El investigador le explicará ampliamente los beneficios y riesgos del proyecto sin ningún tipo de presión y tendrá todo el tiempo que requiera para pensar solo o con quien usted decida consultarlo, antes de decirle al investigador cuál fue su decisión. Esta decisión no tendrá efecto alguno sobre su atención médica en el instituto. Al final de esta explicación, usted debe entender los puntos siguientes:

- I. La justificación y los objetivos de la investigación
- II. Los procedimientos que se utilizarán y su propósito

Vasco de Quiroga No. 15
Tlalpan 14000, D.F. México



INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN
"SALVADOR ZUBIRÁN"

- III. Los riesgos o molestias previstos
- IV. Los beneficios que podría obtener de su participación
- V. Los procedimientos alternativos que pudieran ser ventajosos para el participante
- VI. La garantía que tendrá de recibir respuestas a las preguntas y aclarar cualquier duda sobre los procedimientos, riesgos, beneficios, y otros asuntos relacionados con la investigación y el tratamiento de la materia
- VII. La seguridad de que la información que nos brinde y la que sea obtenida en este estudio, será confidencial.
- VIII. El compromiso que adquirirá de proporcionar información actualizada, cuando así se requiera
- IX. La posibilidad de recibir el tratamiento médico y compensación por parte de una institución de salud, en caso de sufrir algún daño causado directamente por la investigación

Es su derecho solicitar más tiempo o llevar a casa este formulario antes de dar una decisión final en los días futuros.

INVITACION A PARTICIPAR Y DESCRIPCIÓN DEL PROYECTO

Estimado Sr.(a) _____

El Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición (INCMNSZ) le invitan a participar en este estudio de investigación que tiene como objetivo estudiar los factores de riesgo, mecanismos y consecuencias de desarrollar diabetes durante el embarazo, tanto para la madre como para el feto.

La diabetes gestacional es una forma de prediabetes. La exposición del feto a niveles altos de glucosa lo condiciona a padecer diabetes y otras alteraciones metabólicas durante su vida adulta. El padecer diabetes durante la gestación también incrementa el riesgo de la madre a padecer diabetes tiempo después del embarazo.

La duración del estudio es de 3 años.

El número aproximado de participantes será de 1000.

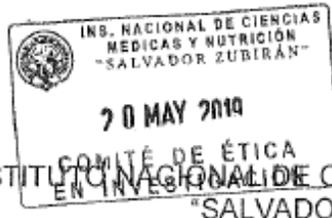
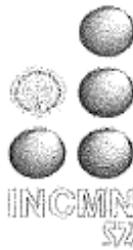
Usted fue invitada al estudio debido a que tiene las siguientes características: i. es una mujer embarazada con menos de 12 semanas de gestación, ii. no ha sido diagnosticada con cualquier tipo de Diabetes Mellitus o intolerancia a los carbohidratos pregestacional, iii. no ha padecido hipertiroidismo, hipotiroidismo, síndrome de ovario poliquístico o alguna otra enfermedad metabólica y iv. usted, sus padres y sus abuelos nacieron en México.

PROCEDIMIENTOS DEL ESTUDIO

La condición médica que será evaluada se denomina Diabetes Gestacional (DG). Dicho grupo será comparado contra el de pacientes con normoglucemia gestacional. (e.g. sin diabetes gestacional)

Su participación en el estudio consistirá en su asistencia al INCMNSZ en tres ocasiones:

- i. Evaluación 1 (antes de la semana 12 de gestación): el personal del INCMNSZ le pedirá datos referentes a su historia clínica y alimentación. Se le tomarán medidas



INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN
"SALVADOR ZUBIRAN"

antropométricas de interés (peso, talla, etc), así como dos muestras sanguíneas de aproximadamente 10 mL. La duración de la cita será de 1 hora. Una vez analizadas las muestras, usted será informada de los resultados y se le darán recomendaciones nutrimentales apropiadas para su embarazo.

- ii. Evaluación 2 (durante la semana 24 a 28 de gestación): se le realizará una curva de tolerancia oral a la glucosa (CTOG), al inicio de la cual, se le tomará una muestra de sangre en ayuno. Inmediatamente después, deberá tomar una solución conteniendo 100 g de glucosa, seguida de otras 3 tomas de muestra sanguínea, de aproximadamente 10 ml. Este procedimiento permitirá el diagnóstico de la DG. El personal del INCMNSZ volverá a tomarle medidas antropométricas y le pedirá datos respecto al progreso de su embarazo y alimentación. La duración total de la cita será de 3.5 horas. Los resultados de la prueba serán enviados a su médico tratante y a usted, si así lo desea.
- iii. Resolución del embarazo: al término del embarazo, personal de su hospital de referencia le tomará una muestra sanguínea antes del parto. Usted será invitada a donar pequeñas muestras de su placenta y una muestra de sangre de cordón umbilical. Si por indicaciones médicas, resuelve su embarazo por cesárea, usted será invitada a donar muestras adicionales de músculo y tejido graso, que le serán tomadas durante la cesárea.
- iv. Evaluación 3 (7 a 8 semanas postparto): se le realizará una CTOG con carga de 75 g y duración de 2 horas, para verificar su estado metabólico postparto. Se le pedirán datos del último trimestre de gestación y se le tomarán medidas antropométricas. Los resultados de la prueba serán enviados a su médico tratante y a usted, si así lo desea.

Todas las visitas se realizarán por la mañana y deberá presentarse en ayuno de 10 a 12 horas. No deberá hacer ninguna dieta especial días previos a sus citas.

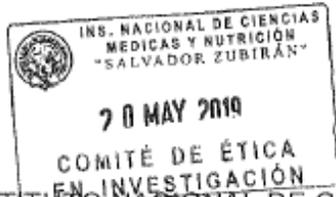
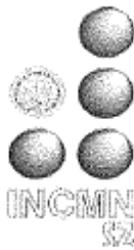
Todas las intervenciones incluidas en el estudio son parte del control prenatal tradicional de una mujer embarazada, de tal forma que la única intervención adicional por participar en el estudio, será la toma de muestras de tejido durante el parto (placenta, cordón umbilical) o la cesárea (placenta, cordón umbilical, tejido adiposo y músculo)

Las responsabilidades de los participantes incluyen reportar cambios de domicilio y teléfonos de contacto, así como cualquier emergencia durante su embarazo.

RIESGOS E INCONVENIENTES

El Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, señala que la obtención de muestras biológicas representa un riesgo mínimo dentro de la investigación. Los riesgos de la toma de muestra sanguínea son: posibilidad de sangrado ligero o moretón en el sitio de la punción, mareo o sensación de desmayo y raramente puede producirse punción arterial. El personal que extraerá la muestra sanguínea está entrenado para ello, lo que minimizará los riesgos de complicaciones.

La realización de las CTOG estará a cargo de personal especializado. La ingestión de la solución glucosada puede generarle náuseas, en cuyo caso, se le indicarán los procedimientos a seguir para evitarlo.



INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICION
"SALVADOR ZUBIRAN"

La toma de muestras de tejido durante el parto no significará riesgo adicional al del evento obstétrico, ni para usted ni para el producto. Las muestras serán de un tamaño menor a 0.5cm a 3 cm y serán tomadas posterior al nacimiento del feto.

Los datos acerca de su identidad y su información médica no serán revelados en ningún momento como lo estipula la ley, por tanto, en la recolección de datos clínicos usted no enfrenta riesgos mayores a los relativos a la protección de la confidencialidad la cual será protegida mediante la codificación de las muestras y de su información.

BENEFICIOS POTENCIALES

Los diagnósticos metabólicos y nutricionales realizados en las tres citas a las que acudirá, podrán permitirle llevar un mejor control de su embarazo y con esto tomar medidas preventivas pertinentes., respecto a su salud y la del feto. La intervención de toma de muestras durante el parto no está diseñada para beneficiarle directamente; sin embargo, gracias a su participación altruista, otras mujeres con diabetes gestacional pueden beneficiarse al encontrar nuevas formas de atender y prevenir esta condición médica.

CONSIDERACIONES ECONÓMICAS

No se cobrará ninguna tarifa por participar en el estudio ni se le hará pago alguno. El investigador podrá cubrir los gastos de su transportación al Instituto hasta por una cantidad de \$200 pesos por cita. Para ello, deberá presentar comprobantes o facturas.

COMPENSACION

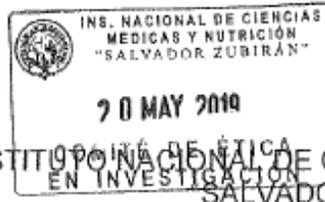
Si sufre lesiones como resultado de la realización de las CTOG y toma de muestras sanguíneas efectuadas en el INCMNSZ, personal de dicha institución le proporcionará el tratamiento inmediato. Si sufre lesiones, específicamente derivadas de la toma de muestras de tejido durante el parto, personal del hospital dónde fue atendido le proporcionará atención médica y lo referiremos, en caso de ameritarlo, al especialista médico que requiera. No nos haremos cargo de ninguna complicación ajena a las intervenciones antes descritas. No contamos con presupuesto para financiar compensaciones por lesiones. El Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición, Salvador Zubirán no brinda ningún tipo adicional de compensación para cubrir el daño.

ALTERNATIVAS A SU PARTICIPACIÓN

Su participación es voluntaria; es decir, usted puede elegir no participar en el estudio. En caso de elegir no participar, todas las intervenciones propuestas en esta investigación, a excepción de la toma de muestras de tejido en el parto, le deberán ser realizadas en su hospital de referencia por ser una mujer embarazada; no obstante, usted deberá cubrir los costos.

POSIBLES PRODUCTOS COMERCIALES DERIVABLES DEL ESTUDIO

Los muestras biológicas colectadas durante el estudio serán propiedad del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición, Salvador Zubirán (INCMNSZ). Usted podrá recibir los resultados de sus pruebas realizadas durante cada cita, así como su interpretación y posterior orientación por el personal del INCMNSZ. Los mismos resultados le serán enviados a su médico tratante, quién los podrá utilizar para fines de su embarazo. No obstante, los resultados de las pruebas realizadas a sus tejidos serán confidenciales y serán publicados una vez que se haya completado el estudio, o que se



**INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN
"SALVADOR ZUBIRÁN"**

encuentren datos relevantes que beneficien el tratamiento de las pacientes que cursen con la enfermedad.

ACCIONES A SEGUIR DESPUÉS DEL TÉRMINO DEL ESTUDIO

Usted puede solicitar los resultados de sus exámenes clínicos y de las conclusiones del estudio al médico responsable en su hospital de referencia, así como a la Dra. María Teresa Tusié Luna del INCMNSZ (tel. 54 87 09 00 ext. 2252), durante todo el tiempo de duración del protocolo. La investigación es un proceso largo y complejo. El obtener los resultados finales del proyecto puede tomar varios años.

Sus datos permanecerán confidenciales al terminar el estudio; sin embargo, podrán ser utilizados para contactarle en caso de que se requiera información adicional o los resultados sugieran información relevante para usted.

PARTICIPACIÓN Y RETIRO DEL ESTUDIO

Su participación es VOLUNTARIA. Si usted decide no participar, no se afectará su relación con el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición, Salvador Zubirán (INCMNSZ), su hospital de referencia, o su derecho para recibir atención médica o cualquier servicio al que tenga derecho. Si decide participar, tiene la libertad para retirar su consentimiento e interrumpir su participación en cualquier momento sin perjudicar su atención en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición, Salvador Zubirán (INCMNSZ) o su hospital de referencia. Se le informará a tiempo si obtenemos nueva información que pueda afectar su decisión para continuar en el estudio.

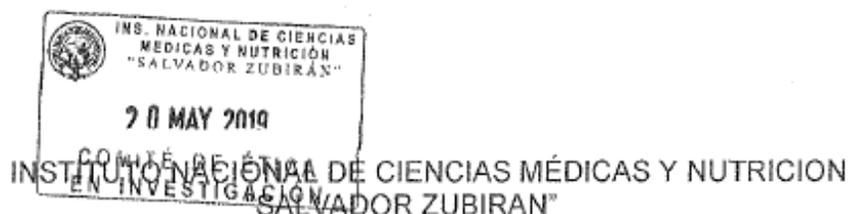
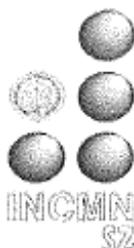
El investigador o el patrocinador del estudio puede excluirlo del protocolo si le es diagnosticada alguna enfermedad metabólica, comprendida en los criterios de exclusión, durante su embarazo.

Los procedimientos que serán necesarios si usted termina su participación en el estudio son dar aviso por escrito o vía telefónica a la Dra. María Teresa Tusié Luna.

CONFIDENCIALIDAD Y MANEJO DE SU INFORMACIÓN

Su nombre no será usado en ninguno de los estudios. Las muestras biológicas obtenidas no contendrán ninguna información personal y se codificará con un número de serie para evitar cualquier posibilidad de identificación. Por disposición legal las muestras biológicas, incluyendo la sangre, son catalogadas como residuos peligrosos biológico-infecciosos y por esta razón durante el curso de la investigación su muestra no podrá serle devuelta. Es posible que sus muestras biológicas así como su información médica y/o genética puedan ser usadas para otros proyectos de investigación análogos relacionados con la enfermedad en estudio. No podrán ser usados para estudios de investigación que no estén relacionados con condiciones distintas a las estudiadas en este proyecto. Sus muestras, incluyendo sangre y tejidos, serán procesados para ser analizados y es posible que parte de ellos sean almacenados por los investigadores hasta por 10 años, en el INCMNSZ. Algunos análisis de sus tejidos podrían ser realizados en instituciones del extranjero, para lo cual, se asignarán códigos que eviten cualquier posibilidad de identificación personal.

Los códigos que identifican su muestra estarán solo disponibles a los investigadores titulares, quienes están obligados por Ley a no divulgar su identidad. Estos códigos serán guardados en un archivero



con llave. Solo los investigadores tendrán acceso. Existe la posibilidad de que su privacidad sea afectada como resultado de su participación en el estudio. Su confidencialidad será protegida como lo marca la ley. Será mantenida asignando códigos a su información. El código es un número de identificación que no incluye datos personales. Ninguna información sobre su persona será compartida con otros sin su autorización, excepto:

- Si es necesario para proteger sus derechos y bienestar (por ejemplo, si ha sufrido una lesión y requiere tratamiento de emergencia); o
- Es solicitado por la ley.

Monitores o auditores del estudio podrán tener acceso a la información de los participantes.

Si usted decide retirarse del estudio, podrá solicitar el retiro y destrucción de su material biológico y de su información. Todas las hojas de recolección de datos serán guardadas con las mismas medidas de confidencialidad, y solo los investigadores titulares tendrán acceso a los datos que tienen su nombre.

La Comisión de Ética en Investigación del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición aprobaron la realización de éste estudio. Dicho comité es quien revisa, aprueban y supervisa los estudios de investigación en humanos en el Instituto. En el futuro, si identificamos información que consideremos importante para su salud, consultaremos con la Comisión de Ética que supervisa este estudio para que decidamos la mejor forma de darle esta información a usted y a su médico. Además, le solicitamos que nos autorice para volver a contactarla, en caso de ser necesario, para solicitarle información que podría ser relevante para el desarrollo de este proyecto.

Los datos científicos obtenidos como parte de este estudio podrían ser utilizados en publicaciones o presentaciones médicas. Su nombre y otra información personal serán eliminados antes de usar los datos.

Si usted lo solicita su médico de cabecera será informado sobre su participación en el estudio

SOBRE ESTUDIOS GENÉTICOS

Por su participación en el estudio, podría ser necesario evaluar a los miembros de su familia. Sus familiares no serán contactados sin su permiso.

Su material genético no será usado con fines distintos a los mencionados en este documento. Si el investigador desea usarlo con fines distintos deberá notificarlo y solicitarle su firma en un documento similar al que usted está leyendo.

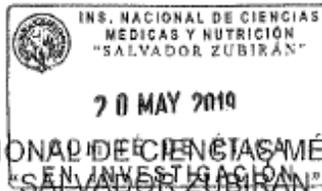
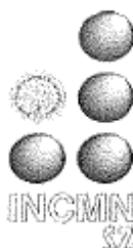
Los resultados de los estudios genéticos no serán incluidos en su expediente del Instituto, a menos que tengan implicaciones para su tratamiento.

Los resultados de estudios genéticos podría ser causa de discriminación para las personas que tengan alguna variación genética que los predisponga a padecer una enfermedad. Tomaremos las acciones necesarias para evitar que su información sea conocida por terceros que pudieran tomar acciones discriminatorias contra usted.

IDENTIFICACIÓN DE LOS INVESTIGADORES

En caso de que usted sufra un daño relacionado al estudio, por favor póngase en contacto con la Dra. María Teresa Tusié Luna en el INCMNSZ (teléfono: 54 87 09 00 ext. 2252).

Si usted tiene preguntas sobre el estudio, puede ponerse en contacto con la Dra. Alicia Huerta o con M en C. Paola Vázquez, en el INCMNSZ (tel. 554 87 09 00 ext 2252).



INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN
"SALVADOR ZUBIRÁN"

Si usted tiene preguntas a cerca de sus derechos como participante en el estudio, puede hablar con el Presidente del Comité de Ética en Investigación del INCMNSZ (Dr. Arturo Galindo Fraga. Teléfono: 54 87 09 00 ext. 6101).

DECLARACIÓN DEL CONSENTIMIENTO INFORMADO

He leído con cuidado este consentimiento informado, he hecho todas las preguntas que he tenido y todas han sido respondidas satisfactoriamente. Para poder participar en el estudio, estoy de acuerdo con todos los siguientes puntos:

Estoy de acuerdo en participar en el estudio descrito anteriormente. Los objetivos generales, particulares del reclutamiento y los posibles daños e inconvenientes me han sido explicados a mi entera satisfacción.

Estoy de acuerdo en donar de forma voluntaria mis muestras biológicas sanguíneas y de tejido placentario, cordón umbilical, músculo y tejido graso para ser utilizadas en éste estudio. Así mismo, mi información médica y biológica podrá ser utilizada con los mismos fines.

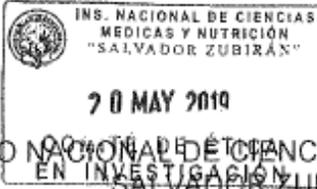
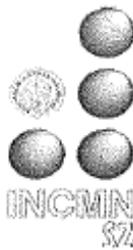
Estoy de acuerdo, en caso de ser necesario, que se me contacte en el futuro si el proyecto requiere colectar información adicional o si encuentran información relevante para mi salud.

Mi firma también indica que he recibido un duplicado de este consentimiento informado.

Por favor responda las siguientes preguntas:

	SÍ (marque por favor)	NO (marque por favor)
a. ¿Ha leído y entendido la forma de consentimiento informado, en su lenguaje materno?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
b. ¿Ha tenido la oportunidad de hacer preguntas y de discutir este estudio?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
c. ¿Ha recibido usted respuestas satisfactorias a todas sus preguntas?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
d. ¿Ha recibido suficiente información acerca del estudio y ha tenido el tiempo suficiente para tomar la decisión?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
e. ¿Entiende usted que su participación es voluntaria y que es libre de suspender su participación en este estudio en cualquier momento sin tener que justificar su decisión y sin que esto afecte su atención médica o sin la pérdida de los beneficios a los que de otra forma tenga derecho?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
f. Si aplica :¿Autoriza se dé acceso a sus registros médicos para este estudio de investigación y para propósitos regulatorios a _____, sus representantes, los auditores, oficinas regulatorias del estudio, otras agencias gubernamentales de la salud en México y posiblemente otras agencias gubernamentales de la salud en otros países en donde se pueda considerar al fármaco en	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Vasco de Quiroga No. 15
Tlalpan 14000, D.F. México



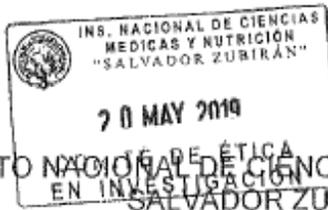
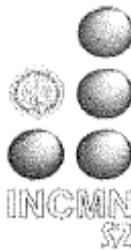
INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN
EN INVESTIGACIÓN
"SALVADOR ZUBIRÁN"

	SÍ (marque por favor)	NO (marque por favor)
estudio para la aprobación de su comercialización?		
g. ¿Entiende los posibles riesgos, algunos de los cuales son aún desconocidos, de participar en este estudio?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
h. ¿Entiende que puede no recibir algún beneficio directo de participar en este estudio?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
i. ¿Ha discutido usted otras opciones de tratamiento con el médico participante en el estudio y entiende usted que otras opciones de tratamiento están a su disposición?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
j. ¿Entiende que no está renunciando a ninguno de sus derechos legales a los que es acreedor de otra forma como sujeto en un estudio de investigación?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
k. ¿Entiende que el médico participante en el estudio puede retirarlo del mismo sin su consentimiento, ya sea debido a que Usted no siguió los requerimientos del estudio o si el médico participante en el estudio considera que médicamente su retiro es en su mejor interés?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
l. Si aplica ¿Entiende que el estudio puede ser suspendido por el patrocinador del estudio en cualquier momento?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
m. ¿Entiende que usted recibirá un original firmado y fechado de esta Forma de Consentimiento, para sus registros personales?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Declaración del paciente:

Yo, _____ declaro que es mi decisión participar en el estudio. Mi participación es voluntaria. He sido informado que puedo negarme a participar o terminar mi participación en cualquier momento del estudio sin que sufra penalidad alguna o pérdida de beneficios. Si suspendo mi participación, recibiré el tratamiento médico habitual al que tengo derecho en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición, Salvador Zubirán (INCMNSZ) y no sufriré perjuicio en mi atención médica o en futuros estudios de investigación. Yo puedo solicitar información adicional acerca de los riesgos o beneficios potenciales derivados de mi participación en el estudio. Puedo obtener los resultados de mis exámenes clínicos si los solicito. Si usted tiene preguntas sobre el estudio, puede ponerse en contacto con la Dra. Alicia Huerta Chagoya. Si usted tiene preguntas acerca de sus derechos como participante en el estudio, puede hablar con el coordinador del Comité de Ética en Investigación del INCMNSZ (Dr. Arturo Galindo Fraga. Teléfono: 54 87 09 00 ext. 6101). Debo informar a los investigadores de cualquier cambio en mi estado de salud (por ejemplo, uso de nuevos medicamentos, cambios en el consumo de tabaco) o en la ciudad donde resido, tan pronto como sea posible. He leído y entendido toda la información que me han dado sobre mi participación en el estudio. He tenido la oportunidad para

Vasco de Quiroga No. 15
Tlalpan 14000, D.F. México



INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN
"SALVADOR ZUBIRÁN"

discutirlo y hacer preguntas. Todas las preguntas han sido respondidas a mi satisfacción. He entendido que recibiré una copia firmada de este consentimiento informado.

Nombre del Participante Firma del Participante Fecha

Coloque su huella digital si no sabe escribir

Nombre del representante legal Firma del representante legal Fecha
(si aplica)

Nombre del Investigador Firma del Investigador Fecha
que explicó el documento

Nombre del Testigo 1 Firma del Testigo 1 Fecha
Relación con el participante: _____

Dirección: _____

Nombre del Testigo 2 Firma del Testigo 2 Fecha

Dirección: _____

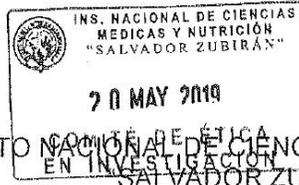
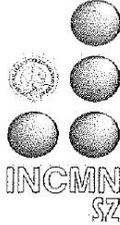
Relación que guarda con el participante: _____

Lugar y Fecha: _____

(El presente documento es original y consta de 9 páginas)

Vasco de Quiroga No. 15
Tlalpan 14000, D.F. México

Anexo 5. Consentimiento informado para la participación del menor



INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICION
EN INVESTIGACIÓN
"SALVADOR ZUBIRAN"

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPAR EN EL PROYECTO:
Mecanismos vinculados a la programación fetal y su impacto en el desarrollo de enfermedades crónicas en el adulto

Consentimiento del Padre o Madre para la participación del Menor

VERSION FINAL, FECHA: 13 DE SEPTIEMBRE 2016 (VERSION 2)

Investigador principal: DRA MARIA TERESA TUSIE LUNA
Dirección del investigador: UNIDAD DE BIOLOGIA MOLECULAR Y MEDICINA GENOMICA
VASCO DE QUIROGA 15, COL. BELISARIO DOMÍNGUEZ SECCIÓN XVI, TLALPAN CD. MÉXICO,
CP 14080

Teléfono de contacto del investigador (incluyendo uno para emergencias):

54 87 09 00 EXT 1340. CEL. 044 55 54 56 26 53

Investigadores participantes: DRA. ALICIA HUERTA CHAGOYA
M.C. PAOLA VAZQUEZ CARDENAS

Nombre del patrocinador del estudio: CONACyT

Dirección del patrocinador: INSURGENTES SUR 1582,
COL CREDITO CONSTRUCTOR, BENITO JUAREZ,
CD. MÉXICO

Versión del consentimiento informado y fecha de su preparación: FINAL, FECHA 13 DE
SEPTIEMBRE 2016 (VERSION 2)

INTRODUCCIÓN:

Por favor, tome todo el tiempo que sea necesario para leer este documento, pregunte al investigador sobre cualquier duda que tenga.

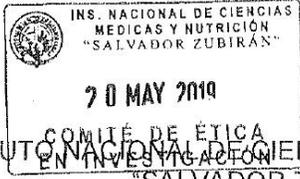
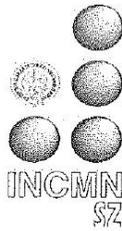
Este consentimiento informado cumple con los lineamientos establecidos en el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la salud, la Declaración de Helsinki y a las Buenas Prácticas Clínicas emitidas por la Comisión Nacional de Bioética.

Para decidir si participa o no en este estudio, usted debe tener el conocimiento suficiente acerca de los riesgos y beneficios con el fin tomar una decisión informada. Este formato de consentimiento informado le dará información detallada acerca del estudio de investigación que podrá comentar con su médico tratante o con algún miembro del equipo de investigadores. Al final se le pedirá que forme parte del proyecto y de ser así, bajo ninguna presión o intimidación, se le invitará a firmar este consentimiento informado.

Procedimiento para dar su consentimiento: Usted tiene el derecho a decidir si quiere participar en esta investigación, y se puede solicitar todo el tiempo que requiera para considerar esta invitación. El investigador le explicará ampliamente los beneficios y riesgos del proyecto sin ningún tipo de presión y tendrá todo el tiempo que requiera para pensar solo o con quien usted decida consultarlo para decirle al investigador acerca de su decisión. Esta decisión no tendrá efecto alguno sobre su atención médica en el Instituto. Al final de esta explicación, usted debe entender los puntos siguientes:

- I. La justificación y los objetivos de la investigación.

Vasco de Quiroga No. 15
Tlalpan 14000, D.F. México



INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICION
"SALVADOR ZUBIRÁN"

- II. Los procedimientos que se utilizarán y su propósito, incluyendo la identificación de que son procedimientos experimentales.
- III. Los riesgos o molestias previstos.
- IV. Los beneficios que se pueden observar.
- V. Los procedimientos alternativos que pudieran ser ventajosos para el sujeto.
- VI. Garantía para recibir respuestas a las preguntas y aclarar cualquier duda sobre los procedimientos, riesgos, beneficios y otros asuntos relacionados con la investigación y el tratamiento de la materia.
- VII. La libertad de retirar su consentimiento en cualquier momento y dejar de participar en el estudio, sin que por ello se creen prejuicios que le impidan continuar con la atención y el tratamiento.
- VIII. La seguridad de que no va a identificar al sujeto y que se mantendrá la confidencialidad de la información relativa a su privacidad.
- IX. El compromiso de proporcionar información actualizada obtenida durante el estudio, aunque esto podría afectar a la disposición para continuar su participación.
- X. La disponibilidad de tratamiento médico y compensación a la cual legalmente tiene derecho, la institución de atención de la salud en el caso de daños a la orden, directamente causado por la investigación. Sin embargo, es su derecho de solicitar más tiempo o llevar a casa este formulario antes de dar una decisión final en los días futuros.

INVITACION A PARTICIPAR Y DESCRIPCIÓN DEL PROYECTO

Estimado Sr. _____

El Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición le invita a participar en esta investigación que tiene como objetivo estudiar la influencia de los factores genéticos fetales en el desarrollo del complicaciones tanto en la madre como en el recién nacido. Dicha influencia podría condicionar al recién nacido a padecer alteraciones metabólicas durante su vida adulta.

La duración del estudio es de 3 años.

El número aproximado de participantes será de 1000.

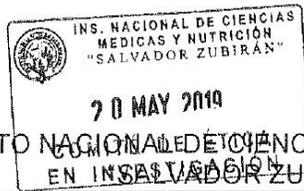
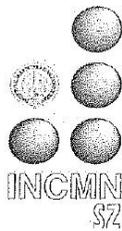
Usted fue invitado al estudio debido a que tiene las siguientes características: i. usted o su pareja es una mujer embarazada con menos de 12 semanas de gestación, ii. usted o su pareja no ha sido diagnosticada con ningún tipo de Diabetes Mellitus o intolerancia a los carbohidratos, iii. su pareja no ha padecido hipertiroidismo, hipotiroidismo, síndrome de ovario poliquístico o alguna otra enfermedad metabólica y iv. usted y sus padres nacieron en México.

PROCEDIMIENTOS DEL ESTUDIO

Su participación en el estudio consistirá en una entrevista y la toma de una muestra de saliva de su bebé. Durante la entrevista se le realizará un cuestionario con preguntas referentes a su historia clínica de usted y su recién nacido.

La muestra de saliva se tomará directamente de la boca de su bebé. Se utilizarán pequeños cepillos nuevos y estériles específicamente diseñados para tal fin. Este procedimiento no es invasivo y la toma de muestra no le causará ninguna molestia a su bebé. La toma de la muestra de saliva bucal

Vasco de Quiroga No. 15
Tlalpan 14000, D.F. México



INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICION EN INSALVADOR ZUBIRAN

será utilizada para la extracción de su material genético (ADN). La duración de la cita será de 20 minutos.

Las responsabilidades de los participantes incluyen reportar cambios de domicilio y teléfonos de contacto.

RIESGOS E INCONVENIENTES

El Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, señala que la obtención de muestras biológicas representa un riesgo mínimo dentro de la investigación. Los riesgos de la toma de muestra de saliva bucal son: rara posibilidad de molestia leve temporal en el sitio de la toma de muestra. El personal que extraerá la muestra de raspado bucal está entrenado para ello, lo que minimizará los riesgos de complicaciones.

Los datos acerca de su identidad y la de su bebé, así como su información médica no serán revelados en ningún momento como lo estipula la ley, por tanto, en la recolección de datos clínicos usted no enfrenta riesgos mayores a los relativos a la protección de la confidencialidad la cual será protegida mediante la codificación de las muestras y de su información.

BENEFICIOS POTENCIALES

No hay beneficios directos para los participantes en este estudio. En la mayoría de los casos, los resultados genéticos derivados de este estudio no podrán ser interpretados de manera individual y no tienen un impacto directo en el manejo de su control metabólico. Por lo tanto, no recibirá resultados de las pruebas genéticas realizadas a su bebé.

Gracias a su participación altruista, muchos bebés pueden beneficiarse al encontrar nuevas formas de atender y prevenir condiciones médicas adversas relacionadas al embarazo. Los resultados de este estudio darán nueva información sobre los genes que participan en el desarrollo de la enfermedades metabólicas como la diabetes en la población mexicana. Esto resultará en beneficios para las generaciones futuras.

CONSIDERACIONES ECONÓMICAS

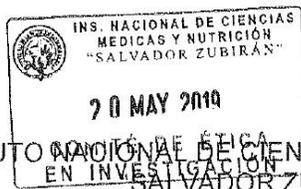
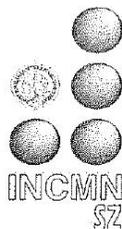
No se cobrará ninguna tarifa por participar en el estudio ni se le hará pago alguno. El investigador podrá cubrir los gastos de su transportación al Instituto hasta por una cantidad de 200 pesos por cita. Para ello, deberá presentar comprobantes o facturas.

COMPENSACION

Si sufre lesiones como resultado de la toma de muestras sanguíneas efectuadas, personal de la institución le proporcionará el tratamiento inmediato. No nos haremos cargo de ninguna complicación ajena a las intervenciones antes descritas. No contamos con presupuesto para financiar compensaciones por lesiones. El Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición, Salvador Zubirán no brinda ningún tipo adicional de compensación para cubrir el daño.

ALTERNATIVAS A SU PARTICIPACIÓN

Vasco de Quiroga No. 15
Tlalpan 14000, D.F. México



INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN
"SALVADOR ZUBIRÁN"

Su participación es voluntaria; es decir, usted puede elegir no que su bebé participe en el estudio.

POSIBLES PRODUCTOS COMERCIALES DERIVABLES DEL ESTUDIO

Las muestras biológicas colectadas durante el estudio serán propiedad del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición, Salvador Zubirán (INCMNSZ). Usted podrá recibir los resultados de sus pruebas realizadas, así como su interpretación y posterior orientación por el personal del INCMNSZ. No obstante, los resultados de las pruebas genéticas realizadas serán confidenciales y serán publicados una vez que se haya completado el estudio, o que se encuentren datos relevantes que beneficien el tratamiento de las pacientes.

ACCIONES A SEGUIR DESPUÉS DEL TÉRMINO DEL ESTUDIO

Usted puede solicitar los resultados de sus exámenes clínicos y de las conclusiones del estudio a la Dra. Ma. Teresa Tusié del INCMNSZ (tel. 54 87 09 00 ext 2252), durante todo el tiempo de duración del protocolo. La investigación es un proceso largo y complejo. El obtener los resultados finales del proyecto puede tomar varios años.

Los datos de su bebé permanecerán confidenciales al terminar el estudio; sin embargo, podrán ser utilizados para contactarle en caso de que se requiera información adicional o los resultados sugieran información relevante para su bebé.

PARTICIPACIÓN Y RETIRO DEL ESTUDIO

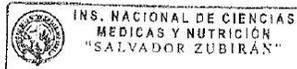
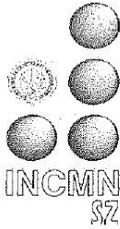
Su participación es VOLUNTARIA. Si usted decide que su bebé no participará, no se afectará su relación con el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición, Salvador Zubirán (INCMNSZ), su hospital de referencia, o su derecho para recibir atención médica o cualquier servicio al que tenga derecho. Si decide participar, tiene la libertad para retirar su consentimiento e interrumpir su participación en cualquier momento sin perjudicar su atención en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición, Salvador Zubirán (INCMNSZ) o su hospital de referencia. Se le informará a tiempo si obtenemos nueva información que pueda afectar su decisión para continuar en el estudio.

Los procedimientos que serán necesarios si usted termina su participación en el estudio son dar aviso por escrito o vía telefónica a la Dra. Ma. Teresa Tusié.

CONFIDENCIALIDAD Y MANEJO DE SU INFORMACIÓN

El nombre de su bebé no será usado en ninguno de los estudios. Las muestras biológicas obtenidas no contendrán ninguna información personal y se codificará con un número de serie para evitar cualquier posibilidad de identificación. Por disposición legal las muestras biológicas, incluyendo la sangre, son catalogadas como residuos peligrosos biológico-infecciosos y por esta razón durante el curso de la investigación su muestra no podrá serle devuelta. Es posible que las muestras biológicas así como su información médica y/o genética puedan ser usadas para otros proyectos de

Vasco de Quiroga No. 15
Tlalpan 14000, D.F. México



20 MAY 2019

COMITÉ DE ÉTICA

INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN
"SALVADOR ZUBIRÁN"

investigación análogos relacionados con la enfermedad en estudio. No podrán ser usados para estudios de investigación que estén relacionados con condiciones distintas a las estudiadas en este proyecto. Sus muestras podrán ser almacenadas por los investigadores hasta por 10 años.

Los códigos que identifican su muestra estarán solo disponibles a los investigadores titulares, quienes están obligados por Ley a no divulgar su identidad. Estos códigos serán guardados en un archivero con llave. Solo los investigadores tendrán acceso. Existe la posibilidad de que su privacidad sea afectada como resultado de su participación en el estudio. Su confidencialidad será protegida como lo marca la ley. Será mantenida asignando códigos a su información. El código es un número de identificación que no incluye datos personales. Ninguna información sobre su persona o la de su bebé será compartida con otros sin su autorización, excepto:

- Si es necesario para proteger sus derechos y bienestar (por ejemplo, si ha sufrido una lesión y requiere tratamiento de emergencia); o
- Es solicitado por la ley.

Monitores o auditores del estudio podrán tener acceso a la información de los participantes.

Si usted decide retirarse del estudio, podrá solicitar el retiro y destrucción de su material biológico y de su información. Todas las hojas de recolección de datos serán guardadas con las mismas medidas de confidencialidad, y solo los investigadores titulares tendrán acceso a los datos que tienen su nombre.

La Comisión de Ética en Investigación del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición aprobaron la realización de éste estudio. Dicho Comité es quien revisa, aprueba y supervisa los estudios de investigación en humanos en el Instituto. En el futuro, si identificamos información que consideremos importante para la salud de su bebé, consultaremos con la Comisión de Ética que supervisan este estudio para que decidamos la mejor forma de darle esta información a usted y a su médico. Además, le solicitamos que nos autorice para volver a contactarlo, en caso de ser necesario, para solicitarle información que podría ser relevante para el desarrollo de este proyecto.

Los datos científicos obtenidos como parte de este estudio podrían ser utilizados en publicaciones o presentaciones médicas. Su nombre, el de su bebé y otra información personal será eliminada antes de usar los datos.

Si usted lo solicita su médico de cabecera será informado sobre su participación o la participación de su bebé en el estudio.

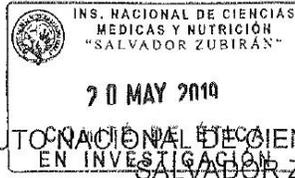
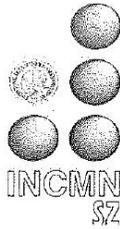
Para estudios genéticos

Por su participación en el estudio, podría ser necesario evaluar a los miembros de su familia. Sus familiares no serán contactados sin su permiso.

El material genético de su bebé no será usado con fines distintos a los mencionados en este documento. Si el investigador desea usarlo con fines distintos deberá notificarlo y solicitarle su firma en un documento similar al que usted está leyendo.

Los resultados de los estudios genéticos no serán incluidos en su expediente, a menos que tengan implicaciones para su tratamiento.

Los resultados de estudios genéticos podría ser causa de discriminación para las personas que tengan alguna anomalía que los predisponga para sufrir una enfermedad. Tomaremos las acciones necesarias para evitar que su información sea conocida por terceros que pudieran tomar acciones discriminatorias contra usted o su bebé.



INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN
EN INVESTIGACIÓN "SALVADOR ZUBIRÁN"

IDENTIFICACIÓN DE LOS INVESTIGADORES

En caso de que usted sufra un daño relacionado al estudio, por favor póngase en contacto con la Dra. Teresa Tusié Luna en el INCMNSZ (tel. 54 87 09 00 ext 2252).
Si usted tiene preguntas sobre el estudio, puede ponerse en contacto con la Dra. Alicia Huerta o con M en C. Paola Vázquez, en el INCMNSZ (tel. 54 87 09 00 ext 2252).

Si usted tiene preguntas acerca de sus derechos como participante en el estudio, puede hablar con el coordinador del Comité de Ética en Investigación del INCMNSZ (Dr. Arturo Galindo Fraga. Teléfono: 54870900 ext. 6101).

DECLARACIÓN DEL CONSENTIMIENTO INFORMADO

He leído con cuidado este consentimiento informado, he hecho todas las preguntas que he tenido y todas han sido respondidas satisfactoriamente. Para poder participar en el estudio, estoy de acuerdo con todos los siguientes puntos:

Estoy de acuerdo en que mi bebé participe en el estudio descrito anteriormente. Los objetivos generales, particulares del reclutamiento y los posibles daños e inconvenientes me han sido explicados a mi entera satisfacción.

Estoy de acuerdo en donar de forma voluntaria las muestras biológicas de mi bebé (muestra de saliva) para ser utilizadas en este estudio. Así mismo, mi información médica y biológica y la de mi bebé, podrá ser utilizada con los mismos fines.

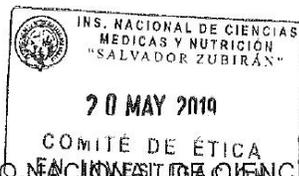
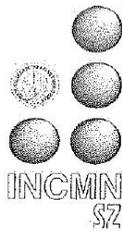
Estoy de acuerdo, en caso de ser necesario, que se me contacte en el futuro si el proyecto requiere coleccionar información adicional o si encuentran información relevante para mi salud o la de mi bebé.

Mi firma también indica que he recibido un duplicado de este consentimiento informado.

Por favor responda las siguientes preguntas

	SÍ (marque por favor)	NO (marque por favor)
a. ¿Ha leído y entendido la forma de consentimiento informado, en su lenguaje materno?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
b. ¿Ha tenido la oportunidad de hacer preguntas y de discutir este estudio?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
c. ¿Ha recibido usted respuestas satisfactorias a todas sus preguntas?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
d. ¿Ha recibido suficiente información acerca del estudio y ha tenido el tiempo suficiente para tomar la decisión?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
e. ¿Entiende usted que su participación es voluntaria y que es libre de suspender su participación en este estudio en cualquier momento sin tener que justificar su decisión y sin que esto afecte su atención	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Vasco de Quiroga No. 15
Tlalpan 14000, D.F. México

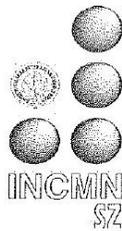


INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN
"SALVADOR ZUBIRÁN"

	SÍ (marque por favor)	NO (marque por favor)
médica o sin la pérdida de los beneficios a los que de otra forma tenga derecho?		
f. Si aplica :¿Autoriza se dé acceso a sus registros médicos para este estudio de investigación y para propósitos regulatorios a _____, sus representantes, los auditores, oficinas regulatorias del estudio, otras agencias gubernamentales de la salud en México y posiblemente otras agencias gubernamentales de la salud en otros países en donde se pueda considerar al fármaco en estudio para la aprobación de su comercialización?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
g. ¿Entiende los posibles riesgos, algunos de los cuales son aún desconocidos, de participar en este estudio?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
h. ¿Entiende que puede no recibir algún beneficio directo de participar en este estudio?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
i. ¿Ha discutido usted otras opciones de tratamiento con el médico participante en el estudio y entiende usted que otras opciones de tratamiento están a su disposición?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
j. ¿Entiende que no está renunciando a ninguno de sus derechos legales a los que es acreedor de otra forma como sujeto en un estudio de investigación?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
k. ¿Entiende que el médico participante en el estudio puede retirarlo del mismo sin su consentimiento, ya sea debido a que Usted no siguió los requerimientos del estudio o si el médico participante en el estudio considera que médicamente su retiro es en su mejor interés?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
l. Si aplica ¿Entiende que el estudio puede ser suspendido por el patrocinador del estudio en cualquier momento?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
m. ¿Entiende que usted recibirá un original firmado y fechado de esta Forma de Consentimiento, para sus registros personales?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Declaración del **paciente:** Yo, _____ declaro que es mi decisión que mi bebé participe en el estudio. Mi participación es voluntaria. He sido informado que puedo negarme a participar o terminar mi participación en cualquier momento del estudio sin que sufra penalidad alguna o pérdida de beneficios. Si suspendo mi participación, recibiré el tratamiento médico habitual al que tengo derecho en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición, Salvador Zubirán (INCMNSZ) y no sufriré perjuicio en mi atención médica o en futuros estudios de investigación. Yo puedo solicitar información adicional acerca de los riesgos o beneficios potenciales derivados de mi participación en el estudio. Puedo obtener los resultados de mis exámenes clínicos si

Vasco de Quiroga No. 15
Tlalpan 14000, D.F. México



20 MAY 2019

COMITÉ DE ÉTICA

INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN
"SALVADOR ZUBIRÁN"

los solicito. Si usted tiene preguntas sobre el estudio, puede ponerse en contacto con la Dra. Alicia Huerta Chagoya. Si usted tiene preguntas acerca de sus derechos como participante en el estudio, puede hablar con el coordinador del Comité de Ética en Investigación del INCMNSZ (Dr. Arturo Galindo Fraga, Teléfono: 54870900 ext. 6101). Debo informar a los investigadores de cualquier cambio en el estado de salud de mi bebé (por ejemplo, uso de medicamentos) o en la ciudad donde resido, tan pronto como sea posible. He leído y entendido toda la información que me han dado sobre nuestra participación en el estudio. He tenido la oportunidad para discutirlo y hacer preguntas. Todas las preguntas han sido respondidas a mi satisfacción. He entendido que recibiré una copia firmada de este consentimiento informado.

_____ Nombre del Participante	_____ Firma del Participante	_____ Fecha
----------------------------------	---------------------------------	----------------

Coloque su huella digital si no sabe escribir

_____ Nombre del representante legal (si aplica)	_____ Firma del representante legal	_____ Fecha
--	--	----------------

_____ Nombre del Investigador que explicó el documento	_____ Firma del Investigador	_____ Fecha
--	---------------------------------	----------------

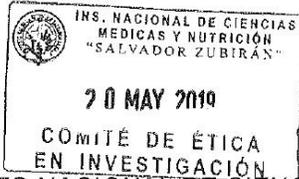
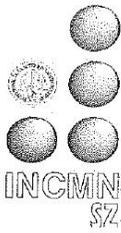
_____ Nombre del Testigo 1	_____ Firma del Testigo 1	_____ Fecha
-------------------------------	------------------------------	----------------

Relación con el participante: _____

Dirección: _____

_____ Nombre del Testigo 2	_____ Firma del Testigo 2	_____ Fecha
-------------------------------	------------------------------	----------------

Vasco de Quiroga No. 15
Tlalpan 14000, D.F. México



INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICION
"SALVADOR ZUBIRAN"

Dirección: _____

Relación que guarda con el participante: _____

Lugar y Fecha: _____

(El presente documento es original y consta de 9 páginas)

Vasco de Quiroga No. 15
Tlalpan 14000, D.F. México

Anexo 7. Carta del Comité de Bioética del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán



INSTITUTO NACIONAL DE
CIENCIAS MÉDICAS
Y NUTRICIÓN
SALVADOR ZUBIRÁN



CIUDAD DE MÉXICO, A 20 DE MAYO DE 2019

OFICIO No. MCONTROL-637/2019

DRA. MA. TERESA TUSÍE LUNA
INVESTIGADORA PRINCIPAL
UNIDAD DE BIOLOGÍA MOLECULAR Y MEDICINA GENÓMICA
INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN, "SALVADOR ZUBIRÁN"
AV. VASCO DE QUIROGA NO. 15
COL. BELISARIO DOMÍNGUEZ SECCIÓN XVI
DEL TLALPAN, C.P. 14080, CD. DE MÉXICO
PRESENTE

En respuesta a su atenta del 03 de mayo, con relación al Protocolo de Investigación Clínica, titulado:

"Mecanismos Vinculados a la Programación Fetal y su Impacto en el Desarrollo de Enfermedades Crónicas en el Adulto"
"REF. 1102"

Se toma conocimiento del estado actual del estudio, así mismo se autoriza la re-aprobación anual con vigencia hasta el 20 de mayo de 2020.

Sin otro particular, reciba un cordial saludo.

ATENTAMENTE,


DR. MARTA M. DURAND CARBAJAL
SECRETARIA TÉCNICA
COMITÉ DE INVESTIGACIÓN


DR. ARTURO GALINDO FRAGA
PRESIDENTE
COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN

MMDC/AGF/APC

Avenida Vasco de
Quiroga No. 15
Colonia Belisario
Dominguez Sección XVI
Delegación Tlalpan
Código Postal 14080
Ciudad de México, México
Tel. (52) 54 87 09 00
www.incmnsz.mx

