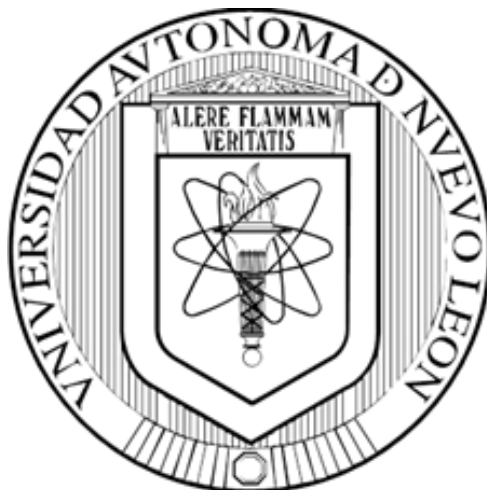


UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN
FACULTAD DE MEDICINA



**DIFERENCIAS EN LOS NIVELES DE VISFATINA EN RECIÉN
NACIDOS DE TÉRMINO SALUDABLES DE PESO BAJO PARA EDAD
GESTACIONAL VS PESO ADECUADO PARA EDAD GESTACIONAL**

**POR
CYNTHIA MARÍA ESTRADA ZÚÑIGA**

**COMO REQUISITO PARA OBTENER EL GRADO
DE DOCTOR EN MEDICINA**

MAYO, 2019

**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN
FACULTAD DE MEDICINA**



**DIFERENCIAS EN LOS NIVELES DE VISFATINA EN RECIÉN
NACIDOS DE TÉRMINO SALUDABLES DE PESO BAJO PARA EDAD
GESTACIONAL VS PESO ADECUADO PARA EDAD GESTACIONAL**

**POR
CYNTHIA MARÍA ESTRADA ZÚÑIGA**

**COMO REQUISITO PARA OBTENER EL GRADO
DE DOCTOR EN MEDICINA**

MAYO, 2019

**“DIFERENCIAS EN LOS NIVELES DE VISFATINA EN RECIÉN NACIDOS
DE TÉRMINO SALUDABLES DE PESO BAJO PARA EDAD
GESTACIONAL VS PESO ADECUADO
PARA EDAD GESTACIONAL”**

Aprobación de la tesis

**Dr. med. Consuelo Treviño Garza
Director de la tesis**

**Dr. med. Manuel Enrique de la O. Cavazos
Miembro**

**Dr. med. Isaías Rodríguez Balderrama
Miembro**

**Dr. med. Rodrigo E. Elizondo Omaña
Miembro**

**Dr. med. Abel Guzmán López
Miembro**

**Dr. med. Felipe Arturo Morales Martínez
Subdirector de Estudios de Posgrado**

DEDICATORIA Y/O AGRADECIMIENTOS

Gracias a Dios, por hacer todo posible, eres de donde vengo y espero regresar algún día.

Gracias a mis padres, por su amor incondicional, el más parecido al de Dios.

Gracias a José Luis, por ser el hombre de mi vida, por tu apoyo incondicional y por ayudarme a ser feliz.

Gracias a Alejandro, por ser mi gran amor.

Gracias a Fátima e Inés, por permitirme priorizar mi vida.

Gracias Dra. Consuelo, por su paciencia y por ser mucho más que mi tutora.

Gracias Dr. Manuel, por darme esta oportunidad.

Gracias a todos los médicos residentes, médicos pasantes de servicio social, internos de pregrado, por su ayuda.

TABLA DE CONTENIDO

Capítulo I	Página
1. RESUMEN	1
Capítulo II	
2. INTRODUCCIÓN	4
2.1 Orígenes del desarrollo de la salud y la enfermedad	4
2.2 Plasticidad del desarrollo	6
2.3 Restricción en el crecimiento intrauterino y peso bajo para edad gestacional	7
2.4 Tejido adiposo	13
2.4.1 Tipos de tejido adiposo	15
2.4.1.1 Tejido adiposo café	17
2.4.1.2 Tejido adiposo blanco	18
2.4.2 Formas de expansión del tejido adiposo....	18
2.4.3 Visfatina	20
2.4.3.1 Expresión de la visfatina	22
2.4.3.2 Visfatina en la regulación de la señalización de insulina	24
2.4.3.3 Visfatina en niños	28
2.5 Originalidad y contribución del proyecto	29
Capítulo III	
3. HIPÓTESIS.	30
3.1 Hipótesis.	30
3.2 Hipótesis nula.	30
Capítulo IV	
4. OBJETIVOS.	31
4.1 Objetivo General.	31
4.2 Objetivos Particulares.	31
Capítulo V	
5. MATERIAL Y MÉTODOS.	33
5.1 Diseño metodológico del estudio.	33

5.2 Tipo de estudio.	34
5.3 Población de estudio.	34
5.4 Descripción del diseño.	36
5.5 Cálculo del tamaño de la muestra.	38
5.6 Análisis estadístico.	38
Capítulo VI	
6. RESULTADOS.	40
6.1 Dos grupos de estudio.	40
6.1.1 Estadística descriptiva.	40
6.1.2 Estadística inferencial.	46
6.2 Tres grupos de estudio.	52
6.2.1 Estadística descriptiva.	52
6.2.2. Estadística inferencial.	53
Capítulo VII	
7. DISCUSIÓN.	55
Capítulo VIII	
8. CONCLUSIÓN.	63
Capítulo IX	
9. ANEXOS.	64
9.1 Carta de Consentimiento.	64
9.2 Formato de Visita 0.	72
9.3 Fotografías del ensayo para visfatina.	75
Capítulo X	
10. BIBLIOGRAFÍA.	89
Capítulo XI	
11. RESUMEN AUTOBIOGRÁFICO.	101

INDICE DE TABLAS

Tabla	Página
1. Características demográficas maternas en dos grupos de estudio	41
2. Características clínicas maternas en dos grupos de estudio.	42
3. Características clínicas neonatales en dos grupos de estudio.	44
4. Correlaciones de visfatina con variables clínicas maternas	47
5. Correlaciones de visfatina con variables antropométricas del recién nacido	47
6. Análisis de regresión lineal con visfatina como variable dependiente y variables maternas prenatales como variables independientes	49
7. Análisis de regresión lineal con visfatina como variable dependiente y variables maternas al final del embarazo como variables independientes	50
8. Análisis de regresión lineal con visfatina como variable dependiente y medidas antropométricas del recién nacido como variables independientes	51
9. Características demográficas maternas en tres grupos de estudio	80
10. Características clínicas maternas en tres grupos de estudio	82
11. Características clínicas neonatales en tres grupos de estudio	83

12. Correlaciones de visfatina con variables clínicas maternas en tres grupos de estudio	85
13. Correlaciones de visfatina con variables antropométricas en tres grupos de estudio	85
14. Análisis de regresión lineal con visfatina como variable dependiente y variables maternas prenatales como variables independientes en tres grupos de estudio	86
15. Análisis de regresión lineal con visfatina como variable dependiente y variables maternas al final del embarazo como variables independientes en tres grupos de estudio	87
16. Análisis de regresión lineal con visfatina como variable dependiente y medidas antropométricas del recién nacido como variables independientes en tres grupos de estudio	88

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura	Página
1. Funciones del tejido adiposo y su localización.	16
2. Modelo para la regulación de secreción de insulina por biosíntesis de NAD sistémica mediada por Nampt en células pancreáticas.	27
3. Distribución de la muestra por dos grupos de estudio.	40
4. Concentraciones de visfatina en sangre del cordón umbilical en los dos grupos de estudio.	45
5. Alícuotas almacenadas y previamente etiquetadas que son retiradas de congelación a -70°C	75
6. Reactivos del kit Visfatin-C Terminal (Human) Cat No: EK-003-80. Proveído por Phoenix Pharmaceuticals, Inc.	76
7. Final del ensayo con muestras preparadas para el cálculo de los resultados	77
8. Fotómetro lector de placa.	78
9. Distribución de la muestra por tres grupos de estudio.	79
10. Concentraciones de visfatina en sangre del cordón umbilical en tres grupos de estudio.	84

LISTA DE ABREVIATURAS

RCIU: Restricción en el Crecimiento Intrauterino

PBEG: Peso Bajo para Edad Gestacional

ADN: Ácido Desoxirribonucleico

ARN: Ácido Ribonucleico

WAT: Tejido Adiposo Blanco

BAT: Tejido Adiposo Café

SAT: Tejido Adiposo Blanco Subcutáneo

VAT: Tejido Adiposo Blanco Visceral

Nampt: Nicotinamida Fosforribosiltransferasa

NAD: Nicotinamida Adenina Dinucleótido

IMC: Índice de Masa Corporal

ARNm: Ácido Ribonucleico Mensajero

IRS1: Receptor de Insulina Sustrato 1

IRS2: Receptor de Insulina Sustrato 2

IR: Receptor de Insulina

eNampt: Nicotinamida Fosforribosiltransferasa Extracelular

IPGTTs: Pruebas de Tolerancia a la Glucosa Intraperitoneal

NMN: Nicotinamida Mononucleótido

PAEG: Peso adecuado para Edad Gestacional

PGEG: Peso Grande para Edad Gestacional

GPE: Ganancia de Peso durante el Embarazo

OMS: Organización Mundial de la Salud

EIA: Inmunoensayo Enzimático

ANOVA: Análisis de Varianza

ELISA: Ensayo por Inmunoabsorción Ligado a Enzimas

CAPITULO I

RESUMEN

Antecedentes. La teoría de “orígenes del desarrollo de la salud y enfermedad” establece que factores del medio ambiente durante el desarrollo temprano podrían predisponer a los individuos a enfermedades crónicas. Es la programación nutricional la que establece que los órganos y sistemas del cuerpo pasan a través de períodos sensitivos cuando ellos son sensibles al medio ambiente, para la mayoría de los órganos y sistemas, el período sensitivo ocurre *in útero*. Es conocido que las personas quienes fueron pequeños al nacimiento son vulnerables a presentar enfermedad en la vida adulta.

El tejido adiposo, reconocido como el centro principal de una red reguladora que modula algunas funciones corporales secreta proteínas bioactivas llamadas adipocinas. La visfatina, una adipocina reportada por tener numerosos efectos pro inflamatorio y actividad insulino-mimética, ha sido involucrada en la secreción de insulina estimulada por glucosa en células pancreáticas beta.

Resultados controversiales en diversas poblaciones se han reportado acerca de los niveles de visfatina en sangre del cordón umbilical y su asociación con la antropometría al nacimiento, lo cual abre una oportunidad para dejar claro esta observación en nuestra población de estudio.

Es así como el objetivo de este estudio es determinar las diferencias en los niveles de visfatina en recién nacidos de término saludables de PBEG vs PAEG. Realizándose el proyecto original, se decide la inclusión del grupo de PGEG debido a que la logística del

estudio lo permitió y para enriquecer al proyecto original y poder contrastar y comprender los resultados, esto, debido a que es conocido que la exposición a un medio ambiente intrauterino adverso de obesidad con o sin diagnóstico de diabetes gestacional resultando en un peso aumentado del recién nacido, incrementa el riesgo de síndrome metabólico en la vida adulta.

Pacientes y métodos. Se incluyeron 128 recién nacidos de término clasificados antropométricamente con peso bajo para edad gestacional (PBEG) (n=35), peso adecuado para edad gestacional (PAEG) (n=58), y peso grande para edad gestacional (PGEG) (n=35). Se excluyeron recién nacidos pretérmino, que requirieran ingreso en la Unidad de Cuidados Intensivos Postnatales, con enfermedad intercurrente que afectara su estado nutricional, y a los hijos de madres con diabetes gestacional o diabetes Mellitus. Se realizó la medición de visfatina utilizando el principio de inmunoensayo enzimático (EIA).

Resultados. Los niveles de visfatina por grupos de estudio fueron: PBEG, 2.78 (1.86-4.49) ng/ml, PAEG, 3.28(1.98-4.97) ng/ml y PGEG, 3.45(2.48-5.38) ng/ml y no mostraron diferencias entre los tres grupos de estudio ($p=0.141$). Los niveles de visfatina mostraron una correlación negativa con ganancia de peso de la madre durante el embarazo (GPE) ($r= -0.218$, $p=0.036$). En el análisis de regresión lineal la edad de la madre ($r^2=0.045$, $p=0.017$), y la GPE ($r^2=0.047$, $p=0.036$) mostraron ser predictores en los niveles de visfatina.

Conclusión. En esta población de estudio, ninguna diferencia en los niveles de visfatina de sangre del cordón entre los tres grupos de estudio fue encontrada. El nacimiento vía vaginal y cesárea no influyen los niveles de visfatina en sangre del cordón. El encontrar a la GPE como un predictor de los niveles de visfatina en sangre del cordón, con una correlación negativa entre la GPE y niveles de visfatina, puede reflejar alteraciones en el metabolismo

insulina-glucosa en recién nacidos quienes el crecimiento fetal ocurrió en condiciones sub óptimas resultando en peso bajo al nacimiento.

La visfatina interactúa en una amplia red neuroendocrina, la inclusión de la ésta en estudios a largo plazo con la meta de evaluar el riesgo metabólico se vuelve indispensable. La caracterización adicional de otras adipocinas y sus interacciones es necesaria para entender el impacto metabólico de la visfatina en el peso al nacimiento y el riesgo de desarrollar futuras enfermedades.

CAPITULO II

INTRODUCCIÓN

2.1 Orígenes del Desarrollo de la Salud y la Enfermedad

Se desconoce cuándo fue valorado por primera vez el concepto acerca de cómo las influencias en la vida temprana producen efectos a largo plazo en la salud y en la enfermedad, sin embargo, la idea es referida en escritos de nuestros antepasados (por ejemplo, Hipócrates), pasando luego por Sigmund Freud, quien destaca la importancia de la vida temprana en sus teorías del desarrollo psico-sexual (1).

En 1934, Kermack y colaboradores ponen de manifiesto que un factor importante desde el punto de vista de la salud del individuo es su medio ambiente en la infancia, y que mejorar condiciones a edades posteriores solo tiene un pequeño efecto directo, concluyendo la necesidad de atención directa a las condiciones ambientales adecuadas durante la infancia temprana (2).

El término “programación” fue introducido en 1974 por el Profesor Günter Dörner quien infiere que las concentraciones de hormonas, metabolitos y neurotransmisores durante

períodos tempranos críticos del desarrollo son capaces de pre-programar: el desarrollo del cerebro, alteraciones funcionales y enfermedades como síndromes de la reproducción y metabolismo en la vida adulta (3).

El descubrimiento por Barker y colaboradores (4, 5) acerca de que las personas quienes desarrollan enfermedades crónicas crecen diferenciadamente de otros durante la vida fetal y la infancia temprana conduce a la hipótesis del origen fetal, la cual propone que la enfermedad cardíaca coronaria, el accidente cerebrovascular, la hipertensión y la diabetes tipo 2 se originan a través de la plasticidad, en respuesta a la baja nutrición durante la vida fetal y la infancia. Describiendo así, un fenómeno adaptativo de reprogramación *in útero* del feto mal nutrido que predispone al infante a un incremento en la mortalidad como adulto. La observación de que es el peso al nacimiento y al año de edad el que está inversamente relacionado al riesgo de hipertensión, diabetes y enfermedad coronaria en la vida adulta, lleva a concluir que la malnutrición materna durante el embarazo puede conducir a restricción del crecimiento fetal y al riesgo incrementado de enfermedad en la vida posterior (6-9).

Hoy el concepto ha sido reconocido como “orígenes del desarrollo de la salud y enfermedad”, el cual establece que factores del medio ambiente durante el desarrollo temprano podrían predisponer a los individuos a enfermedades crónicas (10).

2.2 Plasticidad del Desarrollo

La programación nutricional, según Barker y colaboradores, menciona que los órganos y sistemas del cuerpo pasan a través de períodos sensitivos, cuando ellos son plásticos y sensibles al medio ambiente; para la mayoría de los órganos y sistemas, el período sensitivo ocurre *in útero* (5).

El término “plasticidad” ha sido aplicado en el pasado a un rango amplio de fenómenos biológicos de diferentes características, algunos de ellos fenómenos reversibles (11). Hoy se parte del concepto de que los individuos son capaces de producir variantes fenotípicas bajo la influencia de nuevas contribuciones del genoma y del medio ambiente.

La variabilidad en la capacidad de respuesta es debido particularmente a variación genética y particularmente a variaciones en la “plasticidad del desarrollo” de estructura, fisiología y comportamiento del fenotipo que surge durante el desarrollo y puede ser influenciado por factores del medio ambiente, incluyendo efectos maternos que reflejan variaciones genéticas y del medio ambiente presentes en las previas generaciones; por capacidad de respuesta se incluye a la acción de genes, los cuales pueden modificar el medio ambiente interno de otros genes y elementos fenotípicos dentro de las células con efectos que se extienden a niveles más altos de organización y capacidad de respuesta. Sin la plasticidad del desarrollo, los genes básicos y las imposiciones del medio ambiente podrían no tener efectos y carecer de importancia para la evolución (12). La persistencia de tácticas del desarrollo alternativo basado en el proceso de plasticidad del desarrollo,

manifestado como un rango continuo de fenotipos, es encontrado a través del reino animal. Su persistencia implica que esas tácticas han asistido a los individuos en el linaje para sobrevivir y reproducirse exitosamente (11).

2.3 Restricción en el Crecimiento Intrauterino y Peso Bajo para Edad Gestacional

El término restricción en el crecimiento intrauterino (RCIU) es frecuentemente usado como sinónimo del término peso bajo para edad gestacional (PBEG). Sin embargo, la RCIU implica un proceso patológico subyacente que previene al feto de alcanzar su potencial crecimiento, este término debe ser restringido a describir infantes quienes el tamaño pequeño, o peso bajo sea atribuido a una causa específica y en quienes el crecimiento prenatal anómalo ha sido confirmado por varias valoraciones en el crecimiento intrauterino.

Tradicionalmente, el término PBEG ha sido usado para describir a un neonato quien su peso y/o la longitud al nacimiento está al menos 2 desviaciones estándar (DE) debajo de la media para la edad gestacional del infante (13).

Sin embargo, ha sido reconocido que ambos, la RCIU y el PBEG conllevan el riesgo elevado de desarrollar enfermedad metabólica en la vida posterior como lo subraya la hipótesis de origen fetal (14, 15).

Las personas quienes fueron pequeños al nacimiento son vulnerables a presentar enfermedad posterior a través de diversos tipos de procesos los cuales se describen a continuación:

- Primero, ellos tienen menos células en órganos claves, como el riñón, siendo esto consistente con la teoría que sostiene que la presión sanguínea alta es iniciada por un número reducido de glomérulos en los riñones de personas quienes fueron pequeñas al nacimiento. Así, un número celular reducido, el cual es determinado durante la vida fetal, lleva necesariamente a flujo sanguíneo incrementado a través de cada glomérulo, con el tiempo, esta hiperfiltración puede conducir al desarrollo de glomérulo-esclerosis, la cual, combinada con la pérdida de glomérulos que acompaña al envejecimiento normal, resulta en pérdida acelerada de glomérulos relacionada a la edad y un ciclo auto perpetuante de aumento de presión sanguínea y pérdida glomerular. Evidencia directa que soporta esta hipótesis, viene de un estudio de riñones de personas quienes murieron en accidentes. Aquellos quienes estaban siendo tratados para hipertensión tuvieron menos pero más grandes glomérulos (16, 17). Esos cambios, son asociados con expresión alterada de factores de transcripción renal, moléculas de señalización glucocorticoide alteradas y procesos apoptóticos incrementados (18).

Además, otro estudio, demuestra que la restricción de comida materna en ratas produce crías con RCIU con lóbulos hepáticos más pequeños y alteraciones específicas al sexo en la regulación hepática de lípidos. En ratas machos, la RCIU incrementa triglicéridos hepáticos y el contenido de colesterol; mientras que en ratas hembras, la RCIU disminuye el colesterol hepático. Además, las ratas machos mostraron incremento en la expresión hepática de genes involucrados en la

lipogénesis así como marcadores incrementados de inflamación (19). Las células pancreáticas también son además estructuralmente y funcionalmente afectadas por la RCIU, de nuevo con una diferencia específica del sexo y el hombre siendo más severamente afectado (20).

- Otro proceso por el cual el crecimiento fetal disminuido puede ser ligado a enfermedad posterior es el escenario de hormonas y metabolismo. Un infante mal nutrido puede establecer una vía ahorradora del manejo de comida (21). La resistencia del tejido a los efectos de la insulina, la cual sustenta a la diabetes tipo 2 y es asociada con peso al nacimiento bajo, puede ser vista como una persistencia de la respuesta fetal por la cual las concentraciones de glucosa son mantenidas en la sangre para beneficio del cerebro, pero a expensas de un transporte de glucosa en el músculo.
- El tercer proceso es que personas quienes fueron pequeños al nacimiento son más vulnerables a la influencia del medio ambiente en la vida posterior. Observaciones en animales muestran que el medio ambiente durante el desarrollo puede permanentemente cambiar no solo la estructura del cuerpo y su función, sino además responder a las influencias del medio ambiente encontradas en la vida posterior (11).

Parece ser, que existen dos vías de desarrollo que conducen a enfermedad cardíaca coronaria entre los hombres. Una inicia con el crecimiento lento *in útero* y peso bajo y delgadez al nacimiento, pensado como una consecuencia de la mala nutrición fetal. La segunda vía se refiere que cuando la mala nutrición durante el desarrollo es seguida por nutrición mejorada, algunos animales y plantas tienen un crecimiento compensatorio o acelerado (22). Existe un número de procesos por los cuales, en

humanos, la mala nutrición y tamaño pequeño al nacimiento seguido por crecimiento compensatorio en la infancia temprana rápido conduce a enfermedad cardiovascular y diabetes tipo 2 en la vida posterior (23, 24). El rápido crecimiento puede ser asociado con cambios hormonales y metabólicos persistentes. Un tamaño corporal grande puede incrementar la demanda funcional en la capacidad funcional que ha sido reducida por un crecimiento temprano lento: menos glomérulos, por ejemplo (25).

- El último proceso se refiere a la epigenética, término introducido por Conrad Waddington en 1942 (1) y definido como el estudio de cambios heredables mitóticos/o meióticos en la función del gen que no pueden ser explicados por cambios en la secuencia del ácido desoxirribonucleico (ADN) (26). Esto es, la información almacenada en el material genético predice el fenotipo potencial de un organismo; es, sin embargo, la transcripción de esa información lo que produce el fenotipo. La regulación transcripcional puede ser proveída a corto plazo por transducción de señales y activación del factor de transcripción; o a largo plazo por la epigenética. La epigenética se refiere a cambios heredables en la transcripción del gen causados por otros mecanismos que cambian la secuencia de ADN subyacente. Uno de esos mecanismos involucra modificaciones de cromatina, el ADN que forma la estructura fundamental de los cromosomas. En el contexto de la cromatina, esas modificaciones pueden ser leídas como un perfil o código epigenético. El perfil epigenético de la cromatina regula la transcripción de genes afectando las interacciones del ADN con la maquinaria de transcripción y otras porciones reguladoras. La epigenética provee un medio de modular la transcripción del gen, esto es ajustando el nivel de expresión de genes ya siendo transcritos. Esto,

generará modificaciones sutiles en el fenotipo y proveerá la plasticidad necesaria para el genotipo fetal de responder en la expresión de la RCIU. La RCIU es acompañada por cambios en la cantidad y actividad de enzimas responsables para hacer modificaciones a la cromatina. Un ejemplo son las modificaciones en el cerebro de la rata con RCIU en donde es observada una disminución global en la metilación del ADN, interesantemente esos cambios son dependientes del sexo (27). Una vez que el gen es expresado, la RCIU parece alterar el perfil epigenético en una manera única que resulta en un ajuste sutil para el nivel de transcripción. Esta información es soportada por estudios que buscan una región del gen tradicionalmente considerada importante para la regulación transcripcional y estudios que han examinado al gen entero (18).

Las modificaciones epigenéticas pueden ser un mecanismo por el cual la exposición a un medio ambiente intrauterino alterado y perturbaciones metabólicas pueden influenciar la expresión del gen y modular el fenotipo del organismo posteriormente en la vida. Exposiciones durante la vida temprana pueden ser críticas, como la plasticidad del crecimiento y desarrollo de tejidos los cuales moldean la vía en la cual el cuerpo responde a retos posteriores (28).

La epigenética abarca cambios a las marcas en el genoma que son copiadas de una generación celular a la siguiente, lo cual puede alterar la expresión genética, pero lo cual no involucra cambios en la secuencia primaria de ADN. Existen tres distintos, pero interactuando cercanamente, mecanismos epigenéticos posiblemente obtenidos por factores nutricionales. Ellos incluyen metilación de ADN y modificaciones de histonas y micro ácido ribonucléico (ARN) no codificado, los cuales juntos, son responsable de regular la intensidad y el ritmo de la expresión de

genes específicos, no solo durante la diferenciación celular en el desarrollo embrionario y fetal sino además a través del curso de la vida (29, 30).

Algunos procesos epigenéticos son susceptibles a las influencias nutricionales, un ejemplo son los folatos, el cual es derivado de la dieta materna y juega un rol mayor en algunos aspectos del desarrollo fetal vía mecanismos epigenéticos (31) y su desequilibrio puede llevar a la acumulación de homocisteína, la cual tiene efectos dañinos en algunos órganos incluyendo el riñón y el sistema cardiovascular (32). Dado que los mecanismos epigenéticos apuntalan la plasticidad del desarrollo, y que las señales nutricionales son importantes con respecto a la plasticidad del desarrollo adaptativo, es esperado que una variedad de señales nutricionales en el desarrollo tenga consecuencias epigenéticas específicas. La mayoría de los estudios experimentales de los efectos nutricionales en la progeñie han usado una dieta materna desequilibrada con un radio proteína-carbohidrato bajo o una restricción dietética global durante el embarazo. Los efectos epigenéticos prenatales no están confinados al desarrollo del feto. Algunos efectos son mediados por procesos epigenéticos en la placenta, por ejemplo, a nivel de los transportadores de aminoácidos y de genes marcados que en algunas especies afectan el crecimiento fetal (1).

Así, la epigenética ha emergido como un mecanismo verosímil para la memoria a largo plazo de insultos del medio ambiente (33), siendo esos mecanismos epigenéticos los que ligan el medio ambiente fetal a una desregulación transcripcional progresiva y riesgo de enfermedad en la vida adulta (34).

2.4 Tejido Adiposo

Como ya es sabido, el tejido adiposo es el reservorio de energía más grande del cuerpo. Debido a la falta del conocimiento preciso respecto a las funciones del tejido adiposo, por un largo tiempo su propósito metabólico fue considerado por ser de participación pasiva en el sistema de soporte metabólico (35) y solo se le atribuían funciones como protección mecánica, aislante del calor y reservorio de energía (36); a través de las dos últimas décadas, sin embargo, esta noción ha cambiado (35) y es ahora reconocido como el centro principal de una red reguladora que modula algunas funciones corporales (peso corporal, metabolismo, estado inflamatorio e inmune, fibrinólisis, coagulación, angiogénesis, reproducción entre otras) (37, 38).

Los adipocitos secretan varias proteínas bioactivas llamadas adipocinas o adipocitocinas (39), las cuales son orquestadas por una red múltiple perteneciente a diferentes categorías funcionales como la inmunidad (factores del complemento, haptoglobulina), función endócrina (leptina, adiponectina, visfatina, resistina, apelina), función metabólica (adiponectina, resistina, vaspina) y función cardiovascular (angiotensinógeno) (40). Con respecto a los efectos en el sistema cardiovascular, las adipocinas pueden ser divididas en adipocinas cardioprotectoras (anti-inflamatorias) y

adipocinas que afectan adversamente el sistema cardiovascular (pro-inflamatorias). Sin embargo, la división no es precisa porque para una gran proporción de adipocinas ambos efectos han sido descritos y sus funciones globales no están completamente definidas. Previamente las adipocinas fueron clasificadas por ser producidas por las células vasculares del estroma y adipocinas producidas por los adipocitos, pero esta clasificación no está justificada porque algunas adipocitocinas son producidas por ambas fuentes. Muchas de las adipocinas son producidas abundantemente fuera del tejido adiposo, lo cual hace la clasificación de estas sustancias incluso más complicada. Solo una porción de adipocinas son producidas exclusivamente por el tejido adiposo (36).

Aunque el tejido adiposo consiste predominantemente en adipocitos, existen otros tipos de células en el tejido graso, incluyendo linfocitos, macrófagos, fibroblastos y células vasculares las cuales tienen un rol importante en el control del estado funcional del tejido. Por ejemplo, los obesos comparados con los delgados tienen más macrófagos en el tejido adiposo (41) y una proporción más alta de macrófagos está asociada a resistencia a la insulina; las personas delgadas tienen adipocitos más pequeños mientras que los obesos tienen adipocitos con un gran volumen debido a la acumulación de lípidos, y es sabido que el tamaño de los adipocitos afecta significativamente su metabolismo, siendo que los adipocitos grandes tienen sensibilidad a la insulina reducida (42).

2.4.1 Tipos de tejido adiposo

El tejido adiposo está distribuido a través del cuerpo y es capaz de expandirse para acomodar el exceso de energía en la forma de lípidos acumulados, característica que distingue al tejido adiposo de otros órganos y tejidos. En humanos existen dos tipos mayores de tejido adiposo: tejido adiposo blanco (WAT, por sus siglas en inglés) y tejido adiposo café (BAT, por sus siglas en inglés). Anatómicamente, WAT comprende dos depósitos mayores WAT subcutáneo (SAT, por sus siglas en inglés), y WAT visceral (VAT, por sus siglas en inglés) alrededor de órganos internos. VAT, el cual está concentrado en la cavidad abdominal está subdividido en depósitos mesentéricos, omental, perirenal y peritoneal. Las funciones fisiológicas claves de WAT son aislante y almacenamiento de energía. En la obesidad, sin embargo, el exceso de VAT esta cercanamente ligado a complicaciones metabólicas, como resistencia a la insulina y diabetes tipo 2 (43) Figura 1.

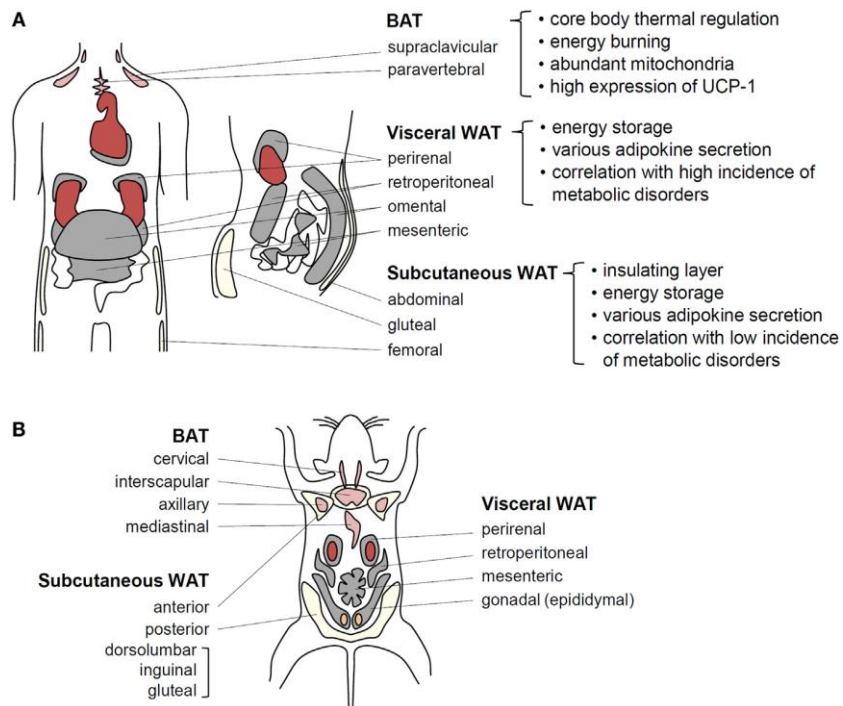


Figura 1.

Funciones del tejido adiposo y su localización.

BAT: tejido adiposo café; UCP-1: proteína de desacoplamiento mitocondrial 1; WAT: tejido adiposo blanco (43).

2.4.1.1. Tejido Adiposo Café (BAT)

En humanos, BAT está localizado alrededor de los hombros y las costillas. La principal función de los adipocitos café es generar calor manteniendo la temperatura corporal central, exhibiendo abundantes mitocondrias. Mantener la temperatura es una función firmemente regulada, una cuestión de vida o muerte en mamíferos pequeños como los roedores, particularmente cuando se enfrentan con períodos de frío nocturno e hibernación o al nacimiento cuando los roedores, y además los infantes/humanos recién nacidos son expuestos al estrés del frío. El BAT activado muestra una gran capacidad para aumentar lípidos y glucosa por gramo de tejido, contribuyendo a reducir la glucosa sanguínea, mejorar la sensibilidad a la insulina y limpiar el incremento de triglicéridos en la sangre. Esos efectos metabólicos parecen ser relevantes en humanos, donde BAT es activado por exposición al frío, en respuesta a un exceso de consumo de nutrientes alto en grasas y postprandialmente, un fenómeno conocido como termogénesis inducida por la dieta (44).

2.4.1.2 Tejido Adiposo Blanco (WAT)

Los adipocitos blancos acumulan lípidos en una gran gota de lípido unilocular y característicamente exhibe números bajos de mitocondria. Funcionalmente, el tejido adiposo blanco contribuye a la flexibilidad metabólica por el almacenamiento de excedente de energía y rápidamente moviliza combustible para suministrar las demandas funcionales de órganos no adiposos.

VAT rodea los órganos intrabdominales y es asociado con desórdenes metabólicos inducidos por obesidad, mientras que SAT se extiende a través del cuerpo debajo de la piel (43).

La insulina es una de los coordinadores claves de esos eventos a través de sus efectos anabólicos y anti lipolíticos. WAT además ejerce un rol regulatorio endócrino mediado por la secreción de adipocinas (44).

2.4.2 Formas de expansión del Tejido Adiposo

En humanos el SAT se desarrolla durante la semana 14-24 de la gestación fetal de la cabeza y cuello al tronco y extremidades a través de un incremento en el número de adipocitos. Para la semana 28, depósitos de grasa mayores están organizados. Durante el primer año después del nacimiento, el número de adipocitos (hiperplasia) y el tamaño de los adipocitos (hipertrofia) incrementan en humanos. Entonces el número de adipocitos permanecen estables hasta la adolescencia, cuando estos incrementan de nuevo. En contraste al desarrollo del SAT, poco es conocido acerca del período de desarrollo del VAT. Ha sido demostrado que VAT es rara vez formado antes del nacimiento y que la cantidad total de VAT permanece escasa hasta la adolescencia (43).

Ambas masas SAT y VAT están notablemente incrementadas en humanos obesos. En la obesidad infantil, la expansión de la masa WAT está acompañada por hiperplasia del adipocito. En humanos adultos, el incremento en la masa WAT que desencadena desórdenes metabólicos es primariamente debido a hipertrofia del adipocito (43). Spalding et al (45) reportaron que el número de adipocitos son aproximadamente constantes en adultos delgados y obesos. Además, ni el número ni el índice de volumen de adipocitos durante la vida adulta es alterado por la obesidad o pérdida de peso, implicando que la hipertrofia del adipocito es la principal colaboradora a la obesidad del adulto (43).

La RCIU interfiere con la correcta adquisición de tejido adiposo por el feto y puede perturbar sus funciones metabólicas y secreciones endócrinas, limitando la adaptación metabólica de los recién nacidos restringidos en el crecimiento a la vida extrauterina. La existencia de tejido adiposo mínimo en infantes con RCIU parece contribuir a la generación de resistencia a la insulina y del metabolismo de los carbohidratos dañado (46).

2.4.3 Visfatina

La visfatina fue inicialmente identificada por Samal et al. (47) en 1994 como el producto del gen del factor potenciador de colonias de células pre-B (PBEF)/visfatina y subsecuentemente es identificada como una citocina llamada PBEF que es expresada en linfocitos de sangre periférica y juega un rol en la maduración e inhibición de la apoptosis de neutrófilos. Después, la misma proteína fue confirmada como una enzima intracelular nicotinamida fosforribosiltransferasa (Nampt), involucrada en la biosíntesis de nicotinamida adenina dinucleótido (NAD), una coenzima esencial en las múltiples reacciones celulares reducción-oxidación (redox) (48).

Finalmente, en enero del año 2005 la visfatina, nombrada así, por la unión de dos términos “visceral fat” (49), fue reconocida por primera vez como una adipocina por Fukuhara et al. (50). Fue reportada por tener numerosos efectos proinflamatorios (51-53) y actividad insulino-mimética, relación con perfil lipídico, resistencia a la insulina, función de células B en páncreas y algunos otros efectos, sin embargo, la expectación inicial por la

nueva adipocina fue perdida cuando los autores retractaron el artículo de la revista Science en octubre de 2007; regulado por el Comité para la Integridad de Investigación de la Escuela de Medicina, Universidad de Osaka; revelando que no todas las preparaciones de visfatina fueron capaces de unirse y activar al receptor de insulina, es decir, refiriendo falta de reproductibilidad de las propiedades hipoglicémicas; sin embargo, en la misma retracción el autor continua defendiendo sus conclusiones (54).

La visfatina es una proteína de 52 kDa y su gen PBEF/visfatina es localizado en el cromosoma 7q22.2. Este consiste de 11 exones y 10 intrones y es de 34.7 kb. Fue descrito que la visfatina se une al receptor de insulina y lo activa, sin embargo, esta unión es en un sitio de unión diferente que la insulina. Así, en farmacoterapia, la visfatina podría actuar como una molécula blanco-atractiva con actividad insulino-mimética, la cual no es competitiva con insulina, en condiciones de resistencia a la insulina. Fukuhara et al. (50) considera el rol de la visfatina en algunos desórdenes metabólicos relacionados a la homeostasis de glucosa.

2.4.3.1. Expresión de la visfatina

El tejido adiposo visceral fue inicialmente propuesto como el recurso principal de visfatina circulante en humanos (50). Curat et al. (55) reportaron interesantes hallazgos, ellos reconocieron una población de macrófagos CD14+ en el tejido graso visceral que estaba incrementada su tamaño cuando el índice de masa corporal (IMC) se encontraba incrementado. Dentro del tejido adiposo, los macrófagos del tejido adiposo, no los adipocitos, fueron encontrados por ser predominantemente productores y liberadores de visfatina. Por lo que concluyen que el aumento de la visfatina en la obesidad visceral es causada principalmente por macrófagos del tejido adiposo visceral. Los leucocitos de sangre periférica, hepatocitos ó músculo esquelético además participan en la producción de visfatina y pueden influenciar los niveles de visfatina en plasma (56).

A pesar de estas aseveraciones, existen hallazgos controversiales respecto a los niveles de visfatina y el tejido adiposo visceral, encontrando estudios que no reportan diferencia en la expresión de ácido ribonucleico mensajero (ARNm) de visfatina en tejido adiposo visceral y subcutáneo en humanos (57), mientras que otros reportes aseveran que el nivel de

visfatina en plasma es un marcador específico para acumulación de grasa visceral en niños obesos (58).

Fukuhara et al. (50) mostraron en su experimento que los niveles en plasma de visfatina correlacionaron fuertemente con la cantidad de grasa visceral pero solo medianamente con la cantidad de grasa subcutánea. Encontraron niveles incrementados de visfatina en plasma, los cuales correlacionan con el incremento de la expresión ARNm de visfatina en grasa visceral. Por el contrario, fueron observados cambios no significativos en la expresión de ARNm en grasa subcutánea y sorpresivamente en grasa hepática. Mientras que Berndt et al. (57), en su publicación reportan resultados los cuales fueron solo parcialmente de acuerdo con los hallazgos previamente mencionados. Ellos observaron que las concentraciones en plasma de visfatina fueron positivamente correlacionadas con expresión visceral de ARNm de visfatina y negativamente con expresión subcutánea de ARNm de visfatina y se formuló la hipótesis que la expresión de ARNm de visfatina en grasa subcutánea puede ser, al menos parcialmente regulada por concentración de visfatina en plasma.

Pagano et al.(59) mostraron que los niveles de visfatina en plasma son regulados negativamente en la obesidad así como la expresión de ARNm de visfatina en tejido adiposo subcutáneo. Ellos observaron diferencias en la expresión de ARNm de visfatina en varias localizaciones de la grasa subcutánea. Sin embargo, expresión incrementada de ARNm de visfatina fue encontrada en grasa visceral de sujetos obesos. Por otra parte, Jian et al. (60) en su estudio en sujetos chinos observaron concentración en plasma de visfatina más baja en sujetos obesos comparado con sujetos no obesos y con sobrepeso. Los niveles de visfatina en plasma fueron negativamente correlacionados con IMC y

positivamente con radio cintura/cadera pero solo en sujetos masculinos.

Varma et al.(61) observaron que la expresión de ARNm de visfatina en grasa visceral y subcutánea fue dependiente del IMC. La expresión de visfatina en grasa visceral fue asociada positivamente con IMC, mientras que la expresión de ARNm en grasa subcutánea disminuyó con el IMC. La expresión de ARNm de visfatina en grasa subcutánea fue positivamente correlacionada con la sensibilidad a la insulina, y los sujetos resistentes a la insulina tuvieron expresión más baja de visfatina. Mientras que, Filippatos et al. (62) observó concentraciones en plasma de visfatina más altos en sujetos con síndrome metabólico comparados al grupo de IMC similar sin síndrome metabólico.

2.4.3.2 Visfatina en la regulación de la señalización de insulina

Ha sido propuesto que la sensibilidad a la insulina reducida puede resultar de una adaptación a un medio ambiente adverso *in útero* durante períodos críticos del desarrollo (63). Por primera vez, el hallazgo de la actividad insulina-mimética de la visfatina fue mostrado por Fukuhara et al. (50). La visfatina disminuyó los niveles de glucosa en plasma en ratones. En un experimento en donde ratones heterocigotos con el gen de la visfatina mutado, mostraron niveles de glucosa en plasma ligeramente más altos que en individuos tipo salvajes. La visfatina no solo influyó la absorción de glucosa en adipocitos 3T3-L1 y miocitos L6, además suprimió el aumento de glucosa de los hepatocitos H4IIEC3. Y la acumulación estimulada y síntesis de triglicéridos en preadipocitos de ratones cultivados,

tuvieron una influencia en la diferenciación de tejido adiposo como la tiene la insulina. Fukuhara et al (50) mostraron que la molécula de visfatina se une al receptor de insulina, pero en distinto sitio que la insulina, la visfatina induce la fosforilación del receptor de insulina (IR), IRS1 (receptor de insulina sustrato 1) y además IRS2 (receptor de insulina sustrato 2).

La actividad insulino mimética de visfatina fue observada en otro experimento con osteoblastos. Los osteoblastos humanos expresan IR pero no de visfatina. Después de la estimulación de osteoblastos, la visfatina indujo la fosforilación de IR, IRS1, e IRS2 y promueve el aumento de glucosa, proliferación y producción de colágeno tipo 1. Tomando junto, los mismos efectos que ejerce la insulina (64).

A pesar de estos hallazgos, Revollo et al. (65), propone otra teoría del rol fisiológico de visfatina. Ellos examinaron si eNampt (Nicotinamida Fosforribosiltransferasa Extracelular) reduce los niveles de glucosa sanguínea in vivo. De acuerdo a sus resultados de experimentos de células cultivadas, ellos no fueron capaces de ver alguna inmediata disminución de los niveles de glucosa en sangre incluso cuando dosis muy altas de visfatina fueron inyectadas. Así, en contraste con el reporte original de visfatina, ellos no fueron capaces de reproducir la función insulino-mimética de visfatina por adipogénesis, absorción de glucosa, señalización de insulina o reducción de glucosa sanguínea. Para elucidar el rol fisiológico de visfatina, ellos generaron ratones deficientes de visfatina, mediante la disrupción del gen, encontrando que los ratones hembra mostraron tolerancia a la glucosa moderadamente dañada durante las pruebas de tolerancia a la glucosa intraperitoneal (IPGTTs), al ser comparadas con los ratones control. Además, se midió

niveles de insulina en plasma, encontrando que los ratones deficientes de visfatina mostraron significativa disminución en la secreción de insulina al minuto 15 y 30 después de la inyección de glucosa comparados con el grupo control. Para confirmar estos resultados in vivo, examinaron la secreción de insulina estimulada por glucosa en islotes primarios aislados. Bajo esas condiciones, los islotes aislados de los ratones hembra con deficiencia de visfatina mostraron una disminución del 40% en los niveles de NAD, coenzima esencial en las reacciones redox, y una disminución en la secreción de insulina estimulada por glucosa comparado con los ratones del grupo control. Así, consistente con los resultados in vivo, esos hallazgos soportan la noción que la haplodeficiencia de visfatina causa defectos en la biosíntesis de NAD y en la secreción de insulina estimulada por glucosa en células pancreáticas beta. Ellos infieren que si la intolerancia a la glucosa observada en ratones femeninos con deficiencia de visfatina es debida a la falta de actividad biosintética de NAD, la administración de nicotinamida mononucleótido (NMN), un producto de la reacción enzimática de Nampt, puede corregir esos defectos; para probar esta posibilidad se utilizaron cohortes femeninas deficientes de Nampt y un grupo control, y se les inyectó NMN intraperitonealmente 14 horas previas a la IPGTTs. Después de la administración de NMN, no existieron diferencias en los niveles de glucosa sanguínea en IPGTTs entre los dos grupos, además, ambos grupos tuvieron similares niveles de insulina en plasma en cada tiempo medido. Estos datos indican que la administración de NMN corrige el defecto en la secreción de insulina estimulada por glucosa observada en ratones deficientes de visfatina. Proponiendo finalmente que las funciones de NMN como un metabolito esencial en plasma pueden modular la función de las células pancreáticas. Dado que los adipocitos completamente diferenciados son productores naturales de eNampt, el tejido adiposo puede regular la función de las células beta a través de la secreción eNampt

y biosíntesis extracelular de NMN (Figura 2).

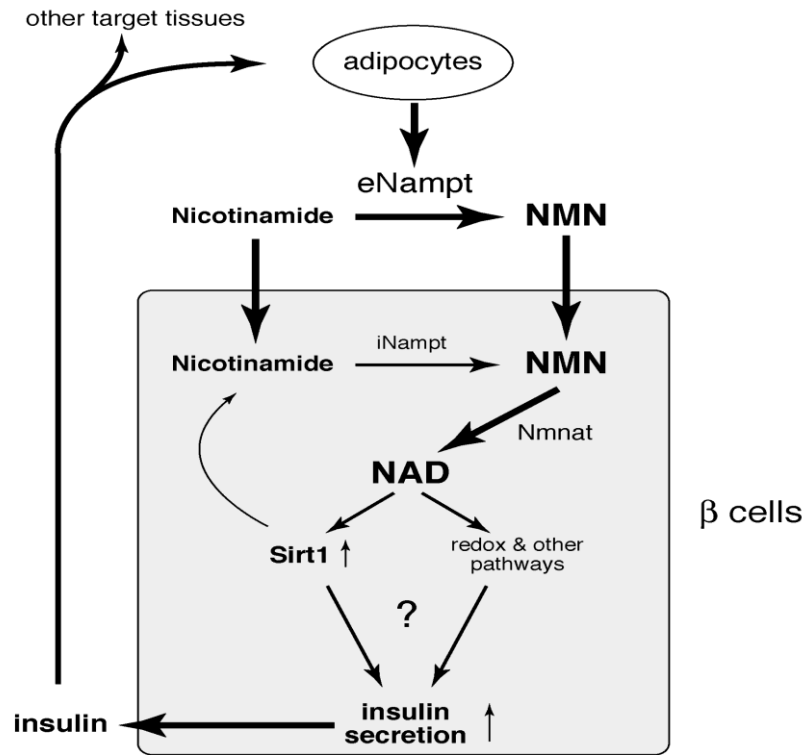


Figura 2.

Modelo para la regulación de secreción de insulina por biosíntesis de NAD sistémica mediada por Nampt en células pancreáticas.

eNampt: Nampt extracelular; iNampt Nampt intracelular; NMN mononucleótido de nicotinamida; Nmnat: adeniltransferasa NMN (65).

Es así como, Chen et al. (66) mostraron niveles elevados de visfatina en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 comparados con sujetos no diabéticos. Similares resultados los mostró El-Mesallamy et al. (67) en pacientes egipcios obesos con Diabetes Mellitus tipo 2 y no obesos, en donde niveles de visfatina en plasma incrementados fueron observados

comparándolos con controles saludables.

Igualmente, en un estudio donde se evalúa a ratones heterocigotos con una mutación clave en el gen de la visfatina, se encontró que éstos tienen niveles modestamente más altos de glucosa en plasma, tolerancia a la glucosa dañada, y reducida secreción de insulina estimulada por glucosa en relación a los controles, pero no existió una correlación significativa en niveles de visfatina en plasma y parámetros de sensibilidad a la insulina (insulina en ayuno y concentraciones de glucosa en plasma en ayuno) (68), pudiendo ser que las observaciones realizadas por Revollo et al. (65) expliquen estos resultados.

2.4.3.3 Visfatina en niños

Los estudios iniciales para la medición de los niveles de visfatina en la población infantil han sido retrospectivos y se realizaron en poblaciones de preadolescentes en los cuales se pudiera determinar su peso y edad gestacional al nacimiento, tal es el caso de Giapros et al. (69), quien incluye a sujetos de 6.5 ± 1.2 años y encuentra que los nacidos de PBEG muestran niveles de visfatina más bajos que los nacidos de peso adecuado para edad gestacional (PAEG) y peso grande para edad gestacional (PGEG), reportando además niveles de visfatina más bajos en niñas que en niños, concluyendo así que el PBEG es un predictor independiente de los niveles de visfatina. Por el contrario, Ponzio et al. (70) en su estudio en sujetos de 6 a 11 años reporta no haber encontrado diferencias en el grupo de sujetos nacidos de PAEG vs PBEG.

Mientras tanto, Jaleel et al. (71) estudia sujetos de 5 a 18 años divididos en grupos de

sujetos obesos y controles y reporta niveles de visfatina más altos en sujetos obesos, mismo resultado encontrado por Nourbakhsh et al. (72), quien al incluir sujetos de 7 a 16 años reportó niveles incrementados de visfatina en niños y adolescentes obesos teniendo una asociación más prominente en sujetos con resistencia a la insulina y con síndrome metabólico.

Además se han realizado estudios en niños en donde se evalúa la visfatina y su relación con la grasa visceral, como el de Willers et al. (73) en su ensayo de 1,022 sujetos de 12 años solo encontraron niveles de visfatina incrementados en niños con radio de cintura-cadera alto, y no con el resto de la antropometría concluyendo, que actualmente no recomiendan a la visfatina como un marcador de adiposidad visceral en la población general infantil.

Resultados controversiales en diversas poblaciones (74-82) se han reportado acerca de los niveles de visfatina en sangre del cordón umbilical y su asociación con la antropometría al nacimiento, lo cual abre una oportunidad para dejar claro esta observación en nuestra población de estudio.

2.5 Originalidad y contribución del proyecto

Debido a las controversias y a la falta de unificación en los resultados, el presente estudio clarificará si los niveles de visfatina en sangre del cordón umbilical se correlacionan con la antropometría al nacimiento y si muestran diferencias en los grupos de estudios (PBEG, PAEG). Esto, en un intento por entender el papel de la visfatina en el período fetal.

CAPITULO III

HIPÓTESIS

3.1 Hipótesis

Existen diferencias en los niveles de visfatina en recién nacidos de término saludables de PBEG vs PAEG.

3.2 Hipótesis nula

No existen diferencias en los niveles de visfatina en recién nacidos de término saludables de PBEG vs PAEG.

CAPITULO IV

OBJETIVOS

4.1 Objetivo general

Determinar las diferencias en los niveles de visfatina en recién nacidos de término saludables de PBEG vs PAEG.

4.2 Objetivos particulares

- Identificar a ambos grupos de estudio: PBEG y PAEG, describiendo factores socioeconómicos y examinando sus características antropométricas, creando con las variables una base de datos electrónica.
- Determinar los niveles de visfatina en ambos grupos de estudio.
- Establecer si existen diferencias en los niveles de visfatina entre los infantes de PBEG vs PAEG.

- Establecer correlaciones de visfatina con las medidas antropométricas del recién nacido.
- Identificar variables independientes que puedan predecir los niveles de visfatina en sangre del cordón umbilical.

CAPITULO V

MATERIAL Y MÉTODOS

5.1 Diseño metodológico del estudio

Observacional	<input checked="" type="checkbox"/>	ó	Experimental	<input type="checkbox"/>
Transversal	<input checked="" type="checkbox"/>	ó	Longitudinal	<input type="checkbox"/>
Comparativo	<input checked="" type="checkbox"/>	ó	Descriptivo	<input type="checkbox"/>
Prospectivo	<input checked="" type="checkbox"/>	ó	Retrospectivo	<input type="checkbox"/>
No ciego	<input checked="" type="checkbox"/>	ó	Ciego	<input type="checkbox"/>

5.2 Tipo de estudio

- | | |
|-----------------------------------|-------------------------------------|
| 1) Encuesta o cohorte transversal | <input type="checkbox"/> |
| 2) Casos y controles | <input checked="" type="checkbox"/> |
| 3) Cohortes | <input type="checkbox"/> |
| 4) Ensayo clínico controlado | <input type="checkbox"/> |
| 5) Estudio de prueba diagnóstica | <input type="checkbox"/> |

5.3 Población de Estudio

Voluntarios sanos: Si Modelos experimentales: No

Número de sujetos mínimo por incluir y fundamento del cálculo: 70 pacientes.

Para la variable principal, según Ibañez et al. (80) por comparación de medias, la muestra requerida es de 6 pacientes por grupo, sin embargo, debido a la consideración de variables de interés como el género, el tipo de nacimiento y la ganancia de peso de la madre durante el embarazo (GPE) se decide la inclusión de mínimo 35 pacientes para cada grupo de estudio: PBEG y PAEG. En la realización del proyecto original, se decide la inclusión del grupo de PGEG debido a que la logística del estudio lo permitió y para así

enriquecer el proyecto original y poder darle una mejor comprensión a los resultados, por lo tanto durante el presente trabajo se caracterizan los tres grupos.

Características de la población:

35 recién nacidos de término saludables de PBEG.

58 recién nacidos de término saludables de PAEG.

35 recién nacidos de término saludables de PGEG.

Criterios de inclusión:

Los recién nacidos a término que son ingresados con la madre y que permanecen dentro de la siguiente clasificación antropométrica:

1. Recién nacido a término con PBEG.
2. Recién nacido a término con PAEG.
3. Firma de consentimiento informado.

Criterios de exclusión:

- 1.- Recién nacido pretérmino.
- 2.- Hijos de madres con diabetes gestacional o diabetes Mellitus.
- 3.- Recién nacido a término que requiera ingreso en la Unidad de Cuidados Intensivos Postnatales.
- 4.- Recién nacido con enfermedad intercurrente que afecte su estado nutricional.
- 5.- No firmar el consentimiento informado.

Criterios de eliminación:

- 1.- Retiro del consentimiento informado por la madre.

Lugar de referencia y método de reclutamiento: Sala de Labor del Hospital Universitario "José Eleuterio González". Abordar a la madre en el área de labor, para lectura y firma, según el caso, del consentimiento informado.

5.4 Descripción del diseño

Se procedió al reclutamiento de pacientes en el área de labor, solicitando a la madre la firma del formato de consentimiento informado (ANEXO 1) para proceder al llenado del formato de visita 0 que contendrá los datos generales del recién nacido así como características demográficas.

Una vez ocurrido el nacimiento, una muestra de sangre del cordón umbilical fue tomada del recién nacido a su nacimiento en el área de expulsión, para después ser trasladada al Laboratorio del Servicio de Endocrinología en donde se agregó 100 μ l por cada mililitro de muestra sanguínea obtenido del reactivo Aprotinin proveída por Phoenix Pharmaceuticals, Inc, (Catalog No.: RK-APRO), indispensable para inhibir la actividad de las proteinasas. Posteriormente se centrifugaron las muestras a -4°C a 1600 rpm por 15 minutos,

obteniendo el plasma con el que se formaron alícuotas para su almacenamiento y congelación a -70°C para su análisis posterior.

En el área de cuneros, se realizó la medición de la antropometría completa de los sujetos, recolectando la información en formato de visita (ANEXO 2), para proceder a la clasificación en: grupo de PBEG, PAEG y PGEG, ordenados de acuerdo al Z-score del peso al nacimiento según género, clasificándose según la Organización Mundial de la Salud (OMS) en la base de datos global en crecimiento infantil y malnutrición usando el punto de corte del Z-score de ≤ 2 DE para clasificar PBEG, el punto de corte de $< 2 - 2$ DE para clasificar PAEG y de > 2 DE para clasificar PGEG (83).

Se creó una base de datos electrónica con las variables a evaluar, para ser completada una vez que el paciente sea reclutado.

- Una vez recolectada la muestra total, se procede al análisis de las muestras almacenadas, utilizando un kit para Visfatina Humana (Cat. No.:EK-003-80) proveída por Phoenix Pharmaceuticals, Inc., el cual utiliza el principio de inmunoensayo enzimático (EIA); lo anterior, en apego a instrucciones del fabricante según inserto (Anexo 9.3).
- Una vez realizado el análisis de laboratorio, se procede al análisis estadístico del mismo para establecer el si existen diferencias en los niveles de visfatina entre los infantes de PBEG vs PAEG vs PGEG.
- Se explora la correlación entre los niveles de visfatina y su clasificación z-score de peso al nacimiento, así mismo, se establecieron correlaciones entre los niveles de visfatina y medidas antropométricas de acuerdo a género y tipo de nacimiento.

- Se analizaron variables independientes que pudieran predecir los niveles de visfatina de sangre del cordón umbilical.
-

5.5 Cálculo del tamaño de muestra

$$n = \frac{K(\sigma_1^2 + \sigma_2^2)}{(\mu_1 - \mu_2)}$$

Con una fórmula para comparación de medias con una confianza del 99% y una potencia del 95% bilateral según Ibañez et al. (80) esperando una concentración de visfatina para PAEG de 23.8 ± 3.63 ng/ml y para el grupo de PBEG de 34.65 ± 4.6 ng/ml se requiere un mínimo de 6 pacientes por grupo, sin embargo, debido a la consideración de variables de interés como el género, el tipo de nacimiento y la GPE se decide la inclusión de mínimo 35 pacientes para cada grupo de estudio: PBEG y PAEG, incluyendo además al grupo de PGEG como ya se especificó.

5.6 Análisis estadístico

En relación al análisis estadístico, se verificó la distribución de las variables con la prueba de Kolmogorov-Smirnov, para así establecer las medidas de tendencia central a

utilizar para la estadística descriptiva (medias \pm desviación estándar, medianas, rango intercuartil 25-75); y por consecuencia la prueba estadística inferencial a aplicar. La prueba de Chi² fue utilizada para comparar las proporciones. Los coeficientes de correlación de Pearson y Spearman fueron utilizados para evaluar asociaciones, dependiendo del tipo de variable a evaluar.

Para la comparación de las variables continuas, las pruebas no paramétricas de Mann-Whitney U y Kruskal Wallis fueron realizadas; el análisis de varianza univariado (ANOVA) fue realizado para los datos distribuidos normalmente.

El análisis de regresión múltiple, fue aplicado para los modelos creados (A, B y C) de variables independientes que predicen los niveles de visfatina. Una $p \leq 0.05$ fue considerada estadísticamente significativa.

Para el análisis de los datos fue utilizado SPSS Statistics para Mac v.22.0 (IBM, Chicago, IL).

CAPITULO VI

RESULTADOS

6.1 Dos grupos de estudio

6.1.1 Estadística Descriptiva:

La muestra total obtenida fue de 93 recién nacidos, 35 sujetos fueron nacidos con PBEG y 58 con PAEG, Figura 3.

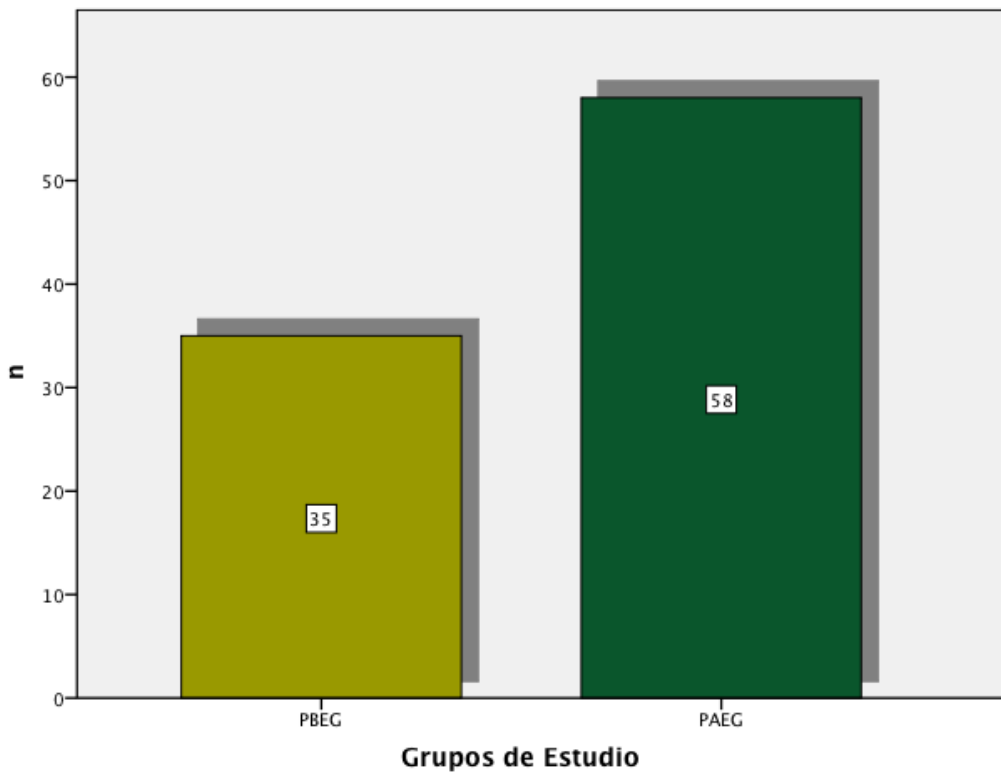


Figura 3.

Distribución de la muestra por dos grupos de estudio.

PBEG, peso bajo para edad gestacional; PAEG, peso adecuado para edad gestacional.

Características Maternas

Las características demográficas maternas por grupos de estudio se reportan en la Tabla 1, sin encontrar diferencias en la distribución de las mismas entre los grupos de estudio PBEG y PAEG.

TABLA 1.

	PBEG n=35	PAEG n=58	P
Edad Madre (años)	22 (18-34)	25 (17-39)	0.052
Estado Civil	n (%)	n (%)	0.448
Con compañero	31 (88.6)	48 (82.8)	
Sin Compañero	4 (11.4)	10 (17.2)	
Escolaridad	n (%)	n (%)	0.219
Analfabeta	2 (5.7)	12 (20.7)	
Primaria	9(25.7)	37(63.8)	
Secundaria	21 (60)	9 (15.59)	
Profesional	3 (8.6)	0 (0)	
Ocupación	n (%)	n (%)	0.331
Hogar	32 (91.4)	52 (89.7)	
Empleada	2 (5.7)	6 (10.3)	
Estudiante	1 (2.9)	0 (0)	
Control Prenatal	n (%)	n (%)	0.442
Si	24 (68.6)	44(75.9)	
No	11 (31.4)	14 (24.1)	
Tabaquismo	n (%)	n (%)	
Positivo	0 (0)	0 (0)	
Negativo	35 (100)	58 (100)	
Alcoholismo	n (%)	n (%)	0.519
Positivo	7 (20)	15 (25.9)	
Negativo	28 (80)	43 (74.1)	
Medicamentos	n (%)	n (%)	0.059
Positivo	20(57.1)	44(75.9)	
Negativo	15 (42.9)	14 (24.1)	

Las características clínicas maternas por grupos de estudio se muestran en la Tabla 2, encontrando diferencias estadísticamente significativas en el peso pre-embarazo y en el peso al final de embarazo ($p=0.019$, $0=0.001$, respectivamente) siendo menor en ambos casos en el grupo de PBEG en comparación con el de PAEG.

TABLA 2.

Características clínicas maternas en dos grupos de estudio.

	n	PBEG	n	PAEG	p
Peso Pre embarazo (kgs)	25	55.42±11.55	47	63.57±14.74	0.019*
Talla (mts)	25	1.56(1.45-1.68)	47	1.59(1.48-1.70)	
IMC Pre embarazo	22	n (%)	38	n (%)	0.043*
Bajo		2(5.7%)		0(0%)	
Normal		12(34.3%)		21(36.2%)	
Sobrepeso		7(20%)		7(12.1%)	
Obesidad		1(2.9%)		10(17.2%)	
Peso Final Embarazo (kgs)	27	65.30±11.71	55	77.05±14.88	0.001*
Ganancia Peso en 21 embarazo (kgs)		12.02±5.64	46	13.6±6.09	0.221
Categoría Ganancia Peso		n (%)		n (%)	0.262
Inadecuado		7 (20)		7 (12.1)	
Recomendado		4 (11.4)		9 (15.5)	
Excesivo		7 (20)		21 (36.2)	
Perdidos		17 (48.6)		21 (36.2)	

PBEG, peso bajo para edad gestacional; PAEG, peso adecuado para edad gestacional; kg, kilogramos; mts, metros.

Datos proporcionados como medias \pm DE y medianas (percentiles 25-75).

$p \leq 0.05$ estadísticamente significativo.

Características Neonatales

Las características clínicas neonatales por grupos de estudio se muestran en la Tabla 3, siendo diferente el peso, talla y perímetro cefálico por grupos de estudio, ya que este ha sido el criterio para su clasificación, y mostrando una distribución homogénea por género y tipo de nacimiento.

TABLA 3.

Características clínicas neonatales en dos grupos de estudio.

	PBEG	PAEG	p
	n=35	n=58	
Género	n (%)	n (%)	0.093
Masculino	19 (54.3)	22 (37.9)	
Femenino	16 (45.7)	36 (62.1)	
Tipo Nacimiento	n (%)	n (%)	0.306
Parto	19 (54.3)	27 (46.6)	
Cesárea	16 (45.7)	31 (53.4)	
Edad Gestacional (semanas)	39.12 ±0.86	38.95 ±1.19	0.453
Peso (grs)	2589.14±256.22	3418.28±381.94	<0.005*
Talla (cms)	48 (43-51)	50 (45-54)	<0.005*
Perímetro Cefálico (cms)	33 (30-37)	34 (31-37)	<0.005*

PBEG, peso bajo para edad gestacional; PAEG, peso adecuado para edad gestacional; grs, gramos; cms, centímetros.

Datos proporcionados como medias±DE y medianas (percentiles 25-75).

$p \leq 0.05$ estadísticamente significativo.

Visfatina

La visfatina en la muestra total presentó una distribución no normal, y al analizarse por grupos de estudio en el grupo de PBEG presentó una distribución no normal y en el grupo de PAEG presentó una distribución normal.

Los niveles de visfatina en la muestra total obtenidos fueron: 2.9 (1.93-4.78) ng/ml, y por grupos de estudio fueron: PBEG, 2.78(1.86-4.49) ng/ml, PAEG, 3.28(1.98-4.97) ng/ml. Figura 4.

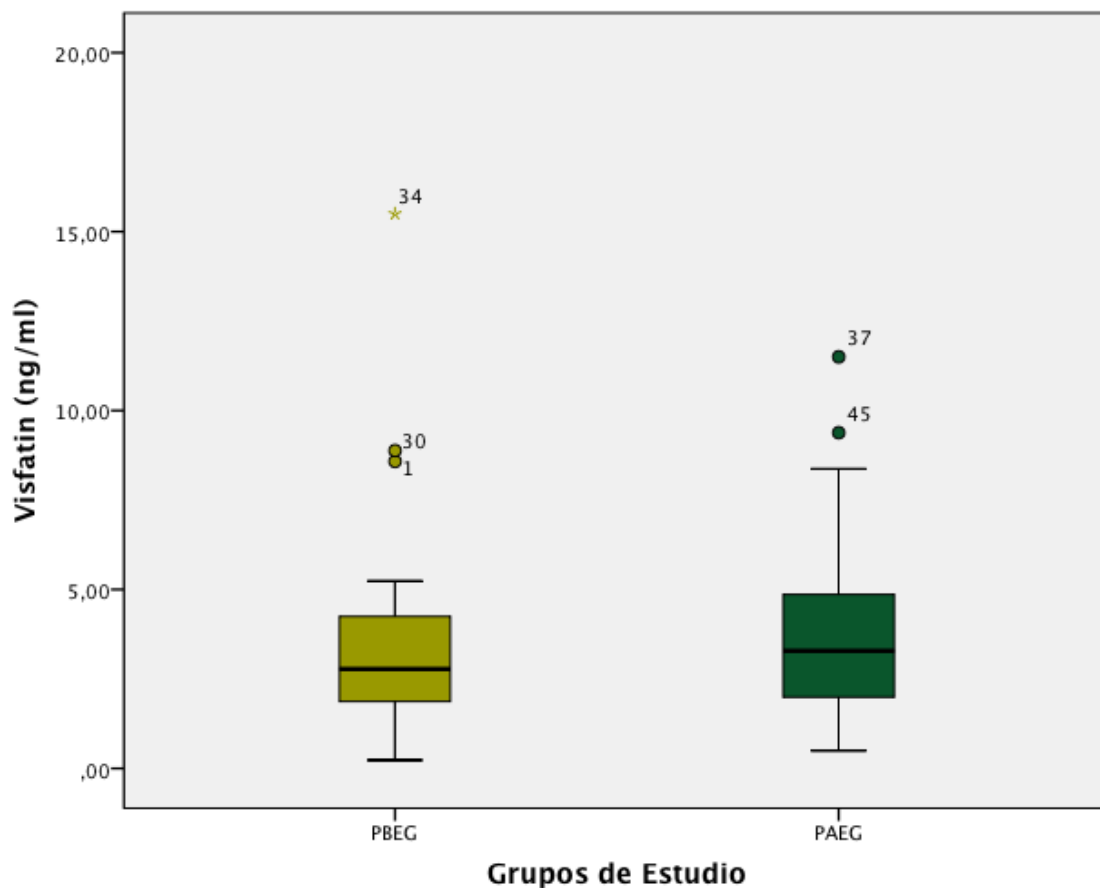


Figura 4.

Concentraciones de visfatina en sangre del cordón umbilical en los dos grupos de estudio.

PBEG, peso bajo para edad gestacional; PAEG, peso adecuado para edad gestacional.

6.1.2 Estadística Inferencial

Los niveles de visfatina no mostraron diferencias entre los grupos de estudio ($p=0.168$).

Figura 4.

Correlaciones

Las correlaciones de los niveles de visfatina con variables clínicas maternas se muestran en la tabla 4 sin encontrar significancia estadística con ninguna de las variables.

Las correlaciones de los niveles de visfatina con variables antropométricas del recién nacido se muestran en la tabla 5 sin encontrar significancia estadística con ninguna de las variables.

TABLA 4.

Correlaciones de visfatina con variables clínicas maternas.

	Visfatina (ng/ml)	
	<i>r</i>	<i>p</i>
Peso madre pre embarazo	0.043	0.721
Talla madre	-0.024	0.843
Peso madre final embarazo	-0.057	0.614
Ganancia de peso en embarazo	-0.233	0.058

 $p \leq 0.05$ estadísticamente significativo.**TABLA 5.**

Correlaciones de visfatina con variables antropométricas del recién nacido.

	Visfatina (ng/ml)	
	<i>r</i>	<i>p</i>
Peso nacimiento (grs)	0.02	0.82
Talla nacimiento (cms)	-0.51	0.63
Perímetro Cefálico (cms)	-0.24	0.82

grs, gramos; cms, centímetros.

 $p \leq 0.05$ estadísticamente significativo.

Análisis de Regresión Lineal

Se creó el modelo A en donde se colocó como variable dependiente a la visfatina y como variables independientes a las características clínicas maternas al inicio del embarazo para así analizar el valor predictivo de las mismas sobre los niveles de visfatina (Tabla 6), reportando que dichas variables no predicen los niveles de visfatina al analizarse como modelo y al realizar el análisis por variable, la edad de la madre muestra ser predictor en los niveles de visfatina ($r^2=0.044$, $p=0.044$).

Se creó el modelo B en donde se colocó como variable dependiente a la visfatina y como variables independientes a las características clínicas maternas al final embarazo para así analizar el valor predictivo de las mismas sobre los niveles de visfatina (Tabla 7), reportando que dichas variables no predicen los niveles de visfatina, ni al analizarse como modelo ($r^2=0.109$, $p=0.061$), ni al realizar el análisis por variable.

Se creó el modelo C en donde se colocó como variable dependiente a la visfatina y como variables independientes a las características del recién nacido para así analizar el valor predictivo de las mismas sobre los niveles de visfatina (Tabla 8), reportando que dichas variables no predicen los niveles de visfatina, ni al analizarse como modelo ($r^2=0.016$, $p=0.921$), ni al realizar el análisis por variable.

TABLA 6.

Análisis de regresión lineal con visfatina como variable dependiente y variables maternas prenatales como variables independientes.

Paso	Parámetro	$\beta \pm \text{s.e.m.}$	$B \pm \text{s.e.m.}$	p
Modelo A: Visfatina $r^2=0.087$, $p=0.269$				
Variables independientes: edad de la madre, peso madre pre embarazo, talla madre, IMC pre embarazo				
1	Edad madre	-0.233 \pm 1.633	-0.107 \pm 0.66	0.108
2	Peso pre embarazo	2.474 \pm 1.099	0.452 \pm 0.412	0.277
3	Talla madre	-0.844 \pm 1.113	-35.732 \pm 32.105	0.270
4	IMC pre embarazo	-1.987 \pm 1.026	-1.095 \pm 1.067	0.310

IMC, índice de masa corporal.

$p \leq 0.05$ estadísticamente significativo.

TABLA 7.

Análisis de regresión lineal con visfatina como variable dependiente y variables maternas al final del embarazo como variables independientes.

Paso	Parámetro	$\beta \pm \text{s.e.m.}$	$B \pm \text{s.e.m.}$	p
Modelo B: Visfatina $r^2=0.109$, $p=0.061$				
Variables independientes: edad de la madre, peso madre final embarazo, ganancia de peso en embarazo				
1	Edad madre	-0.243 \pm 1.932	-0.116 \pm 0.060	0.058
2	Peso final embarazo	0.140 \pm 1.015	0.025 \pm 0.024	0.314
3	Ganancia de peso	-0.269 \pm 2.054	-0.123 \pm 0.060	0.044

$p \leq 0.05$ estadísticamente significativo.

TABLA 8.

Análisis de regresión lineal con visfatina como variable dependiente y medidas antropométricas del recién nacido como variables independientes.

Paso	Parámetro	$\beta \pm \text{s.e.m.}$	$B \pm \text{s.e.m.}$	p
Modelo C: Visfatina $r^2=0.016$, $p=0.921$				
Variables independientes: género, tipo de nacimiento, peso al nacer, talla al nacer, perímetro cefálico				
1	Género	0.034±0.308	0.171±0.554	0.759
2	Tipo de nacimiento	-0.042±0.380	-0.208±0.549	0.705
3	Peso al nacer	0.163±0.915	0.001±0.001	0.363
4	Talla al nacer	-0.159±0.933	-0.175±0.188	0.353
5	Perímetro Cefálico	-0.032±0.240	-0.054±0.224	0.811

$p \leq 0.05$ estadísticamente significativo.

6.2 Tres grupos de estudio

Se anexa el análisis estadístico realizado con la inclusión de un tercer grupo de estudio, el grupo de PGEG, que permite el enriquecimiento de este trabajo (Anexo 9.4).

6.2.1 Estadística Descriptiva

La muestra total obtenida fue de 128 recién nacidos, 35 sujetos fueron nacidos con PBEG, 58 con PAEG, y 35 sujetos con PGEG. Figura 9. (Anexo 9.4).

Características Maternas

Las características demográficas maternas por grupos de estudio se reportan en la Tabla 9 (Anexo 9.4), encontrando diferencias estadísticamente significativas en la escolaridad ($p=0.012$), presentando el grupo de PBEG y de PGEG la secundaria como el nivel de escolaridad predominante (60% y 91.4%, respectivamente), y en el grupo de PAEG la primaria como el nivel de escolaridad predominante (63.8%); además se encontró diferencias en el empleo de medicamentos durante el embarazo, teniendo mayor porcentaje en el grupo de PBEG y PAEG al positivo empleo de medicaciones (57.1%, 75.9%, respectivamente), y en el grupo de PGEG el negativo empleo de medicaciones presentó el mayor porcentaje (71.4%).

Las características clínicas maternas por grupos de estudio se muestran en la Tabla 10, encontrando diferencias estadísticamente significativas en el peso pre embarazo y en el peso al final de embarazo ($p=0.019$, $p=0.001$, respectivamente) siendo menor en el grupo de PBEG en comparación con el de PAEG y PGEG.

Características Neonatales

Las características clínicas neonatales por grupos de estudio se muestran en la Tabla 11 (Anexo 9.4), siendo diferente el peso, talla y perímetro cefálico por grupos de estudio ya que este ha sido el criterio para su clasificación, así mismo el tipo de nacimiento muestra diferencias entre los grupos de estudio mostrando el grupo de PGEG el mayor porcentaje (74.3%) de los recién nacidos vía cesárea. La muestra presentó una distribución homogénea por género.

Visfatina

La visfatina en la muestra total presentó una distribución no normal, y al analizarse por grupos de estudio en el grupo de PBEG presentó una distribución no normal y el grupo de PAEG y PGEG presentó una distribución normal.

Los niveles de visfatina en la muestra total obtenidos fueron: 3.09(2.98-4.85) ng/ml, y por grupos de estudio fueron: PBEG, 2.78(1.86-4.49) ng/ml, PAEG, 3.28(1.98-4.97) ng/ml y PGEG, 3.45(2.48-5.38) ng/ml. Figura 6. (Anexo 9.4).

6.2.2 Estadística Inferencial

Los niveles de visfatina no mostraron diferencias entre los tres grupos de estudio ($p=0.141$). Figura 10. (Anexo 9.4).

Correlaciones

Las correlaciones de los niveles de visfatina con variables clínicas maternas se muestran en la tabla 12 (Anexo 9.4), encontrando una correlación negativa estadísticamente significativa con GPE ($r= -0.218$, $p=0.036$).

Las correlaciones de los niveles de visfatina con variables antropométricas del recién nacido se muestran en la tabla 13 sin encontrar significancia estadística con ninguna de las variables.

Análisis de Regresión Lineal

Se creó el modelo A en donde se colocó como variable dependiente a la visfatina y como variables independientes a las características clínicas maternas al inicio del embarazo para así analizar el valor predictivo de las mismas sobre los niveles de visfatina (Tabla 14) (Anexo 9.4), reportando que dichas variables no predicen los niveles de visfatina al analizarse como modelo; al realizar el análisis por variable, la edad de la madre muestra ser predictor en los niveles de visfatina ($r^2=0.045$, $p=0.017$).

Se creó el modelo B en donde se colocó como variable dependiente a la visfatina y como variables independientes a las características clínicas maternas al final embarazo para así analizar el valor predictivo de las mismas sobre los niveles de visfatina (Tabla 15) (Anexo 9.4), reportando que dichas variables predicen los niveles de visfatina, al analizarse como modelo ($r^2=0.097$, $p=0.027$), y al realizar el análisis por variable, la edad de la madre ($r^2=0.045$, $p=0.017$), y la GPE ($r^2=0.047$, $p=0.036$) muestran ser predictores en los niveles de visfatina.

Se creó el modelo C en donde se colocó como variable dependiente a la visfatina y como variables independientes a las características del recién nacido para así analizar el valor predictivo de las mismas sobre los niveles de visfatina (Tabla 16) (Anexo 9.4), reportando que dichas variables no predicen los niveles de visfatina, ni al analizarse como modelo ($r^2=0.011$, $p=0.929$), ni al realizar el análisis por variable.

CAPITULO VII

DISCUSIÓN

Se realizó el proyecto original con la inclusión de dos grupos de estudio, PBEG y PAEG, cuyos resultados se muestran previamente. Sin embargo, se decide la inclusión del grupo de PGEG debido a que la logística del estudio lo permitió y para así enriquecer el proyecto original y poder contrastar los resultados con el grupo de PGEG, del cual es conocido que la exposición a un medio ambiente intrauterino adverso de obesidad con o sin diagnóstico de diabetes gestacional resultando en peso alto en el recién nacido incrementa el riesgo de síndrome metabólico en la vida adulta (84).

Por lo anterior, este estudio incluyó la determinación de los niveles de visfatina en la sangre del cordón umbilical de tres grupos de estudio (PBEG, PAEG, PGEG). El total de muestra incluyó recién nacidos de término de madres sin comorbilidades. La caracterización de las tradicionales y nuevas adipocinas en estas poblaciones puede ayudar a construir un perfil de riesgo alto para la GPE y comorbilidades metabólicas.

En un estudio realizado por Malamistsi-Puchner et al. (74) reportan no encontrar diferencias en los niveles de visfatina de sangre del cordón umbilical entre los dos grupos incluidos: recién nacidos de término con RCIU y con PAEG. Su muestra incluyó recién nacidos de madres con preclampsia e hipertensión (con diagnóstico agregado de diabetes

gestacional, hipotiroidismo, anemia por deficiencia de hierro, obesidad extrema, hábito de fumar). Debido a que es conocido que la visfatina se origina de las membranas fetales humanas durante el embarazo y es aumentada durante la labor (85), ellos atribuyen la falta de diferencia a la producción de visfatina en membranas inconsistente en los dos grupos. Sin embargo, al día 4 del nacimiento, reportan niveles de visfatina circulantes más altos en neonatos con RCIU en comparación con los de PAEG, y aunque las mediciones de sangre del cordón hechas al nacimiento son el reflejo del medio ambiente intrauterino, y no así las mediciones hechas durante el período neonatal, ellos proveen dos posibles explicaciones para este hallazgo: la primera se refiere a que se ha sugerido que los recién nacidos con peso bajo al nacimiento pueden tener almacén graso visceral incrementado (86, 87), siendo este último la fuente predominante de visfatina (50); sin embargo, debido a que la masa grasa no fue directamente medida y la distribución grasa no fue valorada, no pueden documentar si la relación entre niveles circulantes de visfatina y grasa visceral existe al momento del nacimiento. La segunda explicación dada involucra a la evidencia existente acerca de que los niveles de visfatina son más altos en estados de resistencia a la insulina (88), y se ha establecido una fuerte relación entre RCIU y el desarrollo de resistencia a la insulina y diabetes tipo 2 (89, 90). Ellos concluyen que aunque los niveles más altos de visfatina en neonatos con RCIU pueden servir como un marcador temprano con valor pronóstico para el desarrollo posterior de síndrome metabólico en esta población (74).

Meral et al. (75) incluyó tres grupos de estudio clasificados de acuerdo al peso al nacimiento (PBEG, PAEG, PGEG). Los recién nacidos de madres sin comorbilidades fueron incluidos. Los investigadores reportaron que los del grupo PGEG presentaron

concentraciones más altas de visfatina seguidos por el grupo PBEG y finalmente por el grupo de PAEG, soportando la idea de que la visfatina puede probablemente servir como un marcador de resistencia a la insulina, teniendo además un valor pronóstico para el futuro desarrollo de síndrome metabólico en esta población. Sugieren que el peso al nacimiento alto y el tejido adiposo no pueden ser las únicas razones para los niveles de visfatina altos, ya que los neonatos de PBEG, similar a los de PGEG, también presentaron niveles de visfatina más altos, soportando a lo anterior Harrington et al al aplicando imagen de resonancia magnética no encontraron diferencias en el tejido adiposo intraabdominal entre neonatos de PBEG y de PGEG. Sin embargo, finalmente concluyen que la visfatina puede ser empleada como un marcador para la búsqueda de alteraciones en el metabolismo de la glucosa. Así mismo, Shang et al. (91) reportaron niveles de visfatina incrementados en recién nacidos con RCIU, seguidos por el grupo de PGEG y finalmente el grupo control de PAEG, concluyendo que cambios en los niveles de visfatina pueden estar relacionados a la incidencia de RCIU y de macrosomía fetal.

Cekmez et al. (76) quienes evaluaron niveles de visfatina en sangre del cordón umbilical en dos grupos de estudio de PGEG vs PAEG reportaron encontrar niveles elevados en el grupo de PGEG sugiriendo que esta adipocina puede ser usada como un buen predictor de síndrome metabólico. Posteriormente, midieron niveles de visfatina en los grupos de PBEG y PAEG reportando niveles ligeramente más altos en el grupo PBEG comparados con el grupo PAEG sugiriendo nuevamente que esta adipocina puede ser usada como un indicador temprano de resistencia a la insulina, misma que ha sido sugerida como un defecto programado mayor del metabolismo ligado al medio ambiente intrauterino adverso

y al subsecuente peso al nacimiento bajo con un riesgo incrementado de diabetes tipo 2 en la vida posterior (63).

Mientras tanto, El Shemi et al. (77) incluyó tres grupos de estudio donde midieron concentraciones de visfatina en sangre del cordón umbilical: grupo RCIU (incluyendo recién nacidos de madres con pre-eclampsia, con diagnóstico de enfermedades autoinmunes o hipertensión crónica); grupo de recién nacidos PAEG y PGEG, (incluyendo madres con diabetes gestacional o pre gestacional). Ellos reportaron concentraciones de visfatina de sangre del cordón incrementados en los grupos PGEG, seguidos por el grupo con RCIU, atribuyendo este hallazgo a las siguientes razones: la cantidad incrementada de grasa visceral en neonatos con PGEG puede ser la razón de este elevación; infieren que las concentraciones de visfatina circulantes estaban incrementadas en paralelo con la hiperglicemia teniendo un efecto insulino mimético y disminuyendo el nivel de glucosa en plasma; las membranas fetales sobre distendidas y la placenta más grande lleva al incremento de visfatina en cordón en neonatos de PGEG como se probó *in vitro* (92); y finalmente, atribuyéndolo al origen materno con transferencia trans placentaria. Los autores concluyen que el uso de la visfatina como un marcador para la búsqueda de alteraciones en la homeostasis de glucosa requiere de más investigación.

Así mismo fue previamente descrita que la visfatina puede simplemente representar un marcador de acumulación grasa, al medir sus niveles en recién nacidos de término y mostrar una correlación positiva en el día 1 y 4 de nacimiento con las percentilas de peso al nacimiento, excluyendo solo aquellos neonatos con síntomas de infección intrauterina y síndromes genéticos (78).

Recientemente se ha reportado un estudio que reporta concentraciones de visfatina

significativamente más altas en recién nacidos de PBEG que los nacidos con PGEG (79). En adición a lo reportado, Ibañez et al. (80) encuentra diferencias en los niveles de visfatina de sangre del cordón umbilical de acuerdo al género, pero solo en el grupo de PBEG, siendo mayores en las niñas que en los niños, hallazgo no encontrado en el grupo de PAEG concluyendo que la restricción en el crecimiento prenatal conduce en las niñas a un déficit relativo de grasa que es más marcado que en los niños.

En nuestro estudio nosotros reportamos que no existe diferencia en los niveles de visfatina entre los tres grupos de estudio. Una posible explicación de este comportamiento en relación a los estudios previamente mencionados pueden ser las diferencias en la definición de recién nacido con PBEG y al empleo de diversas curvas de crecimiento, como las de Lubchenco, las cuales parecen infra estimar el porcentaje de infantes nacidos con PBEG y sobre estimar el porcentaje de infantes nacidos con PGEG (83); en ciertos casos al uso indiferenciado del término PBEG y RCIU; aún más estas discordancias pueden ser atribuibles a la etnicidad, ya que los estudios referenciados fueron conducidos en poblaciones de Turquía y China. Otra posible causa radica en el método de medición de los niveles de visfatina, ya que en uno de los estudios la visfatina fue medida por ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas (ELISA) (77), una de las técnicas menos usadas para mediciones de visfatina en esta población, limitando así la generalización de sus resultados. Finalmente, en nuestra población se excluyó a recién nacidos de madres sin comorbilidades, mientras que los estudios previamente mencionados si las incluyen.

Por otro lado, el estudio de Mazaki-Tovi et al. (81) quienes incluyeron recién nacidos de término con PAEG y PBEG de madres normo tensas, reportaron que no existen diferencias en las concentraciones de visfatina en sangre del cordón, ellos excluyen madres con diagnóstico de pre-eclampsia, hipertensión gestacional, anemia por deficiencia de hierro, diabetes gestacional, hipotiroidismo y arritmias cardíacas. Lopez-Bermejo et al. (82) realizaron un estudio midiendo visfatina en sangre del cordón umbilical de recién nacidos de PAEG reportando no encontrar relación de dichas mediciones y los índices de tamaño fetal, igualmente ellos excluyeron madres con pre-emclapsia y con diabetes gestacional. Similar a lo ocurrido en nuestro estudio, pareciendo ser estas, las variables confusoras más relevantes.

Ha sido previamente sugerido que tener PBEG y PGEG incrementa el riesgo de desarrollar resistencia a la insulina (84, 93). Un cuestionamiento que todavía debe ser respondido en futuros estudios es la interacción de visfatina-insulina y su relación con adiposidad e inflamación.

Recientemente, Mashhad T (94) et al realizaron un estudio en donde incluyeron 41 mujeres embarazadas quienes fueron divididas en dos grupos de acuerdo al IMC previo al embarazo como sigue: normal (18.5-25 kg/m²) (Grupo A) y sobrepeso y obesidad (≥ 25 kg/m²) (Grupo B). Ellos realizaron mediciones de niveles de visfatina en la madre durante el primer y segundo trimestre del embarazo. En el grupo A reportan una fuerte correlación entre circunferencia cefálica al nacimiento y niveles de visfatina del primer y segundo trimestre, además una correlación negativa entre longitud al nacimiento y niveles de

visfatina del segundo trimestre en el grupo con sobrepeso y obesidad. Además revelan que en el grupo B los niveles de visfatina del segundo trimestre fueron un predictor significativo de longitud al nacimiento, sugiriendo un posible mecanismo de visfatina entrando a la circulación sanguínea fetal a través de la placenta como un resultado de cambios endocrinos. Concluyen que la visfatina tiene grandes efectos en la fisiología y patología del embarazo materno y especialmente en las consecuencias neonatales y su efecto es diferente en las mujeres con peso normal y con sobrepeso. Todavía aún más, el IMC pre embarazo parece ser un factor determinante en crear la diferencia y la cantidad de visfatina en plasma materno durante el embarazo, lo cual puede predecir la visfatina en suero materno y resultados neonatales y maternos.

Respecto a los niveles de visfatina de acuerdo al tipo de nacimiento, nosotros no encontramos diferencias entre los neonatos nacidos vía vaginal comparados con aquellos nacidos via cesarea en la población en general o por grupos de estudio; sin embargo, El Shemi et al. (77) reporta concentraciones incrementadas de visfatina en el grupo RCIU en neonatos nacidos vía vaginal comparados con aquellos nacidos vía cesárea. Esto pudiera ser porque en nuestro estudio a pesar de haber documentado el tipo de nacimiento, el tiempo de labor antes del nacimiento no fue registrado, ya que una posible asociación de visfatina incrementada durante la labor es conocida (85).

Previamente ha sido reportado que la edad materna avanzada y el embarazo en adolescentes son asociados con riesgo incrementado de resultados adversos en el embarazo. La prevalencia de diabetes, hipertensión, sobrepeso y obesidad incrementa con la edad (95), y adolescentes más jóvenes tienen un riesgo incrementado de anemia

maternal, parto pretérmino, hemorragia postparto, preeclampsia, niveles de enzimas hepáticas incrementadas, trombocitopenia (96).

Aunque la edad no influencia significativamente el peso al nacimiento (97), en este estudio, nosotros encontramos correlación negativa entre edad materna y niveles de visfatina. Mas estudios que incluyan población blanca (adolescentes) son necesarios para determinar la asociación entre edad materna y visfatina.

La GPE es uno de los predictores más importantes de peso al nacimiento (98-100). Nosotros encontramos una asociación entre GPE y peso al nacimiento. Además, encontramos GPE como un predictor de los niveles de visfatina en sangre del cordón, con una correlación negativa entre GPE y niveles de visfatina, lo cual puede reflejar alteraciones en el metabolismo insulina-glucosa en recién nacidos quienes el crecimiento fetal ocurrió en condiciones subóptimas resultando en peso bajo al nacimiento.

La visfatina interactúa en una amplia red neuroendócrina, el no encontrar diferencias entre las poblaciones descritas abre nuevas hipótesis y garantiza la inclusión de la visfatina en los estudios a largo plazo con la meta de evaluar el riesgo metabólico. Futuros estudios dirigidos a varios componentes de la red neuroendócrina compuesta de adipocinas recientemente descubiertas permitirán el entendimiento más profundo acerca del rol de visfatina en el período neonatal.

CAPITULO VIII

CONCLUSIÓN

En esta población de estudio, ninguna diferencia en los niveles de visfatina de sangre del cordón entre los grupos de estudio fue encontrada. El nacimiento vía vaginal y cesárea no influye en los niveles de visfatina en sangre del cordón umbilical. La ganancia de peso en el embarazo es un predictor independiente de los niveles de visfatina en la sangre del cordón umbilical de recién nacidos de término.

La caracterización adicional de otras adipocinas y sus interacciones es necesaria para entender el impacto metabólico de la visfatina en peso al nacimiento y el riesgo de desarrollar futuras enfermedades (101).

CAPITULO IX

9. ANEXOS

9.1. Carta de consentimiento informado



UANL

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN



FACULTAD DE MEDICINA Y HOSPITAL UNIVERSITARIO

CONSENTIMIENTO PARA SER UN SUJETO EN LA INVESTIGACIÓN

Este documento se presenta de conformidad con el artículo 100 Sección IV de la Ley General de Salud en vigor con la última modificación del mismo, publicada en el Diario Oficial de la Federación el 28 de junio del 2005. El consentimiento informado por escrito debe ser obtenido de la sujeto en quien se llevará a cabo la investigación, o de su representante legal en el caso de incapacidad legal de la sujeto, una vez que hayan sido informados de los objetivos de la investigación y de las posibles consecuencias positivas o negativas que podría tener para su salud.

Esta forma de consentimiento describe el estudio de investigación y su papel como participante. Por favor lea este formulario cuidadosamente. No dude en hacer cualquier pregunta con respecto a la información proporcionada. Esto debería estimular sus preguntas. Su médico, enfermera, o una persona del equipo le describirá el estudio y responderá a sus preguntas.

1.- CONSENTIMIENTO INFORMADO

"Impacto del alcance en el crecimiento en niños pequeños para edad gestacional en las adipocinas marcadoras de riesgo cardiovascular"

Se le pide participar en un estudio de investigación. Antes de dar su consentimiento para ser voluntario, es importante que lea la siguiente información y hacer tantas preguntas como sea necesario para asegurarse de que entiende lo que se le pide que haga.

2.- LOS INVESTIGADORES

Investigador Principal
Dra. Cynthia María Estrada Zúñiga
Departamento de Pediatría
Hospital Universitario "José Eleuterio González"
Av. Francisco I. Madero Pte. Y Av. Gonzalitos
Col. Mitras Centro. C.P. 64460 Monterrey, N.L.
México Teléfono (81) 83 48 54 21

Impacto del crecimiento en niños SGA en las adipocinas

Forma de Consentimiento de Investigación

01 de marzo del 2012. Versión 2

Iniciales del Participante: _____

SUB-DIRECCIÓN DE INVESTIGACIÓN



Departamento de Pediatría
Y ESPECIALIDADES, HOSPITAL UNIVERSITARIO, UANL

DEPARTAMENTO DE PEDIATRÍA
Av. Francisco I. Madero Pte. y Av. Gonzalitos
Col. Mitras Centro C.P. 64460 Monterrey, N.L.
México Apartado 1-4459 Tel.: (81) 8348 5421
Tel. y Fax: 8346 9959



UANL

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN



FACULTAD DE MEDICINA Y HOSPITAL UNIVERSITARIO

Asesor

Dra. Med. Consuelo Treviño Garza

Departamento de Pediatría

Hospital Universitario "José Eleuterio González"

Av. Francisco I. Madero Pte. Y Av. Gonzalitos

Col. Mitras Centro. C.P. 64460 Monterrey, N.L.

México Teléfono (81) 83 48 54 21

3.- INTRODUCCIÓN

La obesidad es considerada en la actualidad como un problema de salud mundial, sus raíces se encuentran en la infancia y su incidencia ha ido en aumento. Actualmente, los niños con sobrepeso y obesidad en nuestra población representan el 26% y hoy México ocupa el primer lugar en obesidad infantil en el mundo. Existen diversas hormonas que se encuentran en la sangre que se han relacionado con la obesidad y con enfermedades del corazón en la vida adulta. Nuestro estudio tiene el propósito de determinar las concentraciones de dichas hormonas y correlacionar sus niveles con la forma en que crecen los niños hasta los primeros años de vida.

4.- OBJETIVO DE LA INVESTIGACIÓN

Este estudio está diseñado para evaluar el impacto del crecimiento durante los primeros dos años de vida en niños pequeños para edad gestacional en las hormonas (adipocinas) relacionadas con la obesidad y con enfermedades del corazón en la vida adulta.

5.- PROCEDIMIENTOS

Si usted se ofrece como voluntario para participar en este estudio, se le tomará en el momento del nacimiento, del cordón umbilical de la placenta de su hijo una muestra de sangre de aproximadamente 5 ml (una cucharita), posterior a esto se le realizarán a su bebe los cuidados de recién nacido que estén indicados.

Impacto del crecimiento en niños SGA en las adipocinas

Forma de Consentimiento de Investigación

01 de marzo del 2012. Versión 2

Iniciales del Participante: _____



DEPARTAMENTO DE PEDIATRÍA
Av. Francisco I. Madero Pte. y Av. Gonzalitos
Col. Mitras Centro C.P. 64460 Monterrey, N.L.
México Apartado 1-4459 Tel.: (81) 8348 5421
Tel. y Fax: 8346 9959



Departamento de Pediatría
Y ESPECIALIDADES, HOSPITAL UNIVERSITARIO, UANL



UANL

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN



FACULTAD DE MEDICINA Y HOSPITAL UNIVERSITARIO

Al ser dado de alta se le citará para que acuda a la consulta número 13 en donde, como cualquier otro bebé, será atendido por el equipo de salud de enfermería y nutrición al mes de vida y posteriormente se le solicitará acudir al cumplir 2, 6, 8, 10, 12, 18 y 24 meses de vida. En esta última visita se requerirá tomar una muestra de sangre por personal entrenado, esta será extraída de una vena del brazo de su hijo, misma que consistirá en 5 ml.

6.- ENTRE LOS POSIBLES RIESGOS O MOLESTIAS

Los posibles efectos secundarios a la extracción de la sangre son locales, caracterizados por enrojecimiento, formación de área morada o dolor. En general, no hay riesgos previsibles asociados con el estudio.

7.- LOS BENEFICIOS POTENCIALES DE LA INVESTIGACIÓN/JUSTIFICACION

Su hijo/hija/menor en el futuro, podrían beneficiarse de éste y otros estudios de investigaciones médicas. En este caso, los beneficios incluyen:

- Control de niño sano en la Consulta #13 del Departamento de Pediatría de Hospital Universitario "José Eleuterio González" de manera gratuita en las citas especificadas previamente, con valoración y consejería por el departamento de Nutrición.
- La información que se obtenga del comportamiento de las hormonas en relación al crecimiento de su hijo en los primeros 2 años de vida serán de gran relevancia para la ciencia médica, debido a que permitirá la detección de periodos ventana para intervenciones oportunas en niños pequeños para edad gestacional para evitar los conocidos factores de riesgo cardiovascular posibles y la obesidad.

8.- CONFIDENCIALIDAD Y ALMACENAMIENTO DE DATOS

La información personal y médica de su hijo/hija/menor se mantendrá confidencial. Se mantendrá en un archivo asegurado. Usted puede pedir en cualquier momento que se le muestre la información personal de su hijo/hija/menor (como nombre y domicilio), y corregirla si lo considera necesario.

Impacto del crecimiento en niños SGA en las adipocinas

Forma de Consentimiento de Investigación

01 de marzo del 2012. Versión 2

Iniciales del Participante: _____



Departamento de Pediatría
Y ESPECIALIDADES, HOSPITAL UNIVERSITARIO, UANL

DEPARTAMENTO DE PEDIATRÍA
Av. Francisco I. Madero Pte. y Av. Gonzalitos
Col. Mitras Centro C.P. 64460 Monterrey, N.L.
México Apartado 1-4459 Tel.: (81) 8348 5421
Tel. y Fax: 8346 9959



UANL

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN



FACULTAD DE MEDICINA Y HOSPITAL UNIVERSITARIO

La información médica de su hijo/hija/menor se combinará con información de otras personas que también participan en el estudio. Esta información del estudio se utilizará para generar conocimientos. La información recabada, será solo accesible para el Investigador Principal y el Asesor del proyecto, ya mencionados previamente, y se almacenará en forma codificada que no incluirá el nombre, iniciales, domicilio u otros identificadores directos de su hijo/hija/menor.

La información del estudio acerca de su hijo/hija/menor que no sea útil para su atención médica no le será proporcionada ni a usted ni a otros. Esto significa que nadie tendrá acceso a esta información durante el estudio.

La información codificada que recabe el médico del estudio se procesará de la siguiente forma:

- Se guardará y analizará electrónicamente, para averiguar los resultados del presente estudio.
- Se revelarán los resultados del estudio en publicaciones médicas (esto no incluirá información que identifique directamente a su hijo/hija/menor).
- Se utilizará para planificar nuevos estudios y otros tipos de investigación, u otros propósitos médicos.

9.- PARTICIPACIÓN EN EL RETIRO

Su participación en este estudio es voluntaria. Como participante, usted puede negarse a participar en cualquier momento. Para retirarse del estudio por favor contacte a:

Investigador Principal
 Dra. Cynthia María Estrada Zúñiga
 Departamento de Pediatría
 Hospital Universitario "José Eleuterio González"
 Av. Francisco I. Madero Pte. Y Av. Gonzalitos
 Col. Mitras Centro. C.P. 64460 Monterrey, N.L.
 México Teléfono (81) 83 48 54 21

Impacto del crecimiento en niños SGA en las adipocinas

Forma de Consentimiento de Investigación

01 de marzo del 2012. Versión 2

Iniciales del Participante: _____



DEPARTAMENTO DE PEDIATRÍA
 Av. Francisco I. Madero Pte. y Av. Gonzalitos
 Col. Mitras Centro C.P. 64460 Monterrey, N.L.
 México Apartado 1-4459 Tel.: (81) 8348 5421
 Tel. y Fax: 8346 9959



Departamento de Pediatría
Y ESPECIALIDADES, HOSPITAL UNIVERSITARIO, UANL



UANL

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN



FACULTAD DE MEDICINA Y HOSPITAL UNIVERSITARIO

Si usted decide retirar a su hijo/hija/menor del estudio, se podrían seguir utilizando los datos obtenidos antes de que su hijo/hija/menor haya salido del estudio.

10.- LAS PREGUNTAS SOBRE LA INVESTIGACIÓN

Si usted tiene alguna pregunta acerca de la investigación, por favor hable con:

Investigador Principal

Dra. Cynthia María Estrada Zúñiga

Departamento de Pediatría

Hospital Universitario "José Eleuterio González"

Av. Francisco I. Madero Pte. Y Av. Gonzalitos

Col. Mitras Centro. C.P. 64460 Monterrey, N.L.

México Teléfono (81) 83 48 54 21

11.- EN EL CASO DE LESIÓN

No aplica para esta investigación.

12.- COSTOS:

No aplica para esta investigación.

13.- INCENTIVOS PARA PARTICIPAR

No aplica para esta investigación.

14. GRABACIÓN DE AUDIO O VÍDEO (opcional)

No aplica para esta investigación.

15. LAS RAZONES PARA LA EXCLUSIÓN DE ESTE ESTUDIO

No aplica para esta investigación.

Este proyecto ha sido revisado y aprobado por el Comité de Ética y el Comité de Investigación de la Facultad de Medicina y del Hospital Universitario "Dr. José Eleuterio González" de la Universidad de Autónoma de Nuevo León. Si usted cree que hay alguna

Impacto del crecimiento en niños SGA en las adipocinas

Forma de Consentimiento de Investigación

01 de marzo del 2012. Versión 2

Iniciales del Participante: _____



DEPARTAMENTO DE PEDIATRÍA
Av. Francisco I. Madero Pte. y Av. Gonzalitos
Col. Mitras Centro C.P. 64460 Monterrey, N.L.
México Apartado 1-4459 Tel.: (81) 8348 5421
Tel. y Fax: 8346 9959



Departamento de Pediatría
Y ESPECIALIDADES, HOSPITAL UNIVERSITARIO, UANL



UANL

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN



FACULTAD DE MEDICINA Y HOSPITAL UNIVERSITARIO

violación a sus derechos como sujeto de investigación, puede comunicarse con el Presidente del Comité,
 Dr. José Gerardo Garza Leal
 Presidente del Comité de Ética
 Teléfono de Contacto: 8329-4050 ext 2870-74

Se le ha dado la oportunidad de hacer preguntas y éstas han sido contestadas a su satisfacción. Si firma abajo indica que está de acuerdo para participar como voluntario en este estudio de investigación.

PARTE 2: FIRMAS QUE DOCUMENTAN EL ACUERDO

16.- ACUERDO

Su consentimiento para participar en la investigación será voluntario e informado. Si usted está de acuerdo en participar y si sus preguntas han sido contestadas a su entera satisfacción, usted deberá firmar esta forma. Una vez firmada la forma, usted está de acuerdo en participar en este estudio. En caso de que usted se rehúse a participar, usted podrá retirarse sin pérdida de alguno de sus beneficios médicos.

Una vez que usted haya consentido, usted aún tendrá el derecho de retirarse en cualquier momento sin que esto afecte su atención médica. Para retirarse, lo único que usted deberá hacer es informar a su médico de su decisión.

Se le ha proporcionado una copia de esta forma para quedársela y para que haga referencia a ella cuando sea necesario.

Fecha	Firma de la Sujeto	Nombre en letra de molde

Impacto del crecimiento en niños SGA en las adipocinas
 Forma de Consentimiento de Investigación
 01 de marzo del 2012. Versión 2
 Iniciales del Participante: _____



DEPARTAMENTO DE PEDIATRÍA
 Av. Francisco I. Madero Pte. y Av. Gonzalitos
 Col. Mitras Centro C.P. 64460 Monterrey, N.L.
 México Apartado 1-4459 Tel.: (81) 8348 5421
 Tel. y Fax: 8346 9959

Departamento de Pediatría
 Y ESPECIALIDADES, HOSPITAL UNIVERSITARIO, UANL



UANL

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN



FACULTAD DE MEDICINA Y HOSPITAL UNIVERSITARIO

Fecha	Firma del Primer Testigo	Nombre en letra de molde
-------	--------------------------	--------------------------

Relación del Primer Testigo con Sujeto del Estudio	Dirección
--	-----------

Fecha	Firma del Segundo Testigo	Nombre en letra de molde
-------	---------------------------	--------------------------

Relación del Primer Testigo con Sujeto del Estudio	Dirección
--	-----------

II. ASEGURAMIENTO DEL INVESTIGADOR O DEL MIEMBRO DEL EQUIPO

He discutido lo anterior con esta persona. A mi más leal saber y entender, el sujeto está proporcionando su consentimiento tanto voluntariamente como de una manera informada, y él/ella posee el derecho legal y la capacidad mental suficiente para otorgar este consentimiento.

Fecha	Firma de la Persona que Obtuvo el Consentimiento /Investigador Principal	Nombre en letra de molde
-------	--	--------------------------

Impacto del crecimiento en niños SGA en las adipocinas

Forma de Consentimiento de Investigación

01 de marzo del 2012. Versión 2

Iniciales del Participante: _____



DEPARTAMENTO DE PEDIATRÍA
 Av. Francisco I. Madero Pte. y Av. Gonzalitos
 Col. Mitras Centro C.P. 64460 Monterrey, N.L.
 México Apartado 1-4459 Tel.: (81) 8348 5421
 Tel. y Fax: 8346 9959



9.2. Formato de visita

Fecha: _____

proyecto:

“Impacto del alcance en el crecimiento en niños de peso bajo para edad gestacional en el perfil de adipocinas”.

Clave: _____

Nombre: _____

Registro: _____

Domicilio: _____

Teléfono: _____

Datos del menor			
Nacimiento en el “HU”	1. Si	2. No	
Género	1. Masculino	2. Femenino	
Tipo de nacimiento	1. Parto	2. Cesárea	
Semanas de gestación por capurro		Semanas	
Peso al nacer en gramos	grs		
Clasificación peso para edad gestacional	1. < -2 (Bajo)	2. -2 a 2 (Adecuado)	
	3. >2 (Alto)		
Longitud al nacer en centímetros	cms		
Clasificación longitud para edad gestacional	1. < -2 (Bajo)	2. -2 a 2 (Adecuado)	
	3. >2 (Alto)		
Perímetro Cefálico	cms		
Clasificación perímetro cefálico p/ edad	1. < -2 (Bajo)	2. -2 a 2 (Adecuado)	
	3. >2 (Alto)		

Enfermedades Intercurrentes (cualquiera)	
Tratamiento enfermedades intercurrentes	

Datos de la madre			
Edad en años			años
Estado Civil	1. Con compañero	2. Sin compañero	
Escolaridad	1. Analfabeta	2. Primaria	
	3. Secundaria y/o técnica	4. Profesional	
Ocupación	1. Hogar	2. Empleada	
Control Prenatal \geq 5 Consultas c/ 1 US	1. Si	2. No	
Peso en kgs antes del embarazo	kgs		
Talla en cms	cms		
Peso en kgs al final del embarazo	kgs		
Ganancia de peso durante el embarazo	kgs		
Número de gesta		P: , A: , C:	
Antecedente de peso al nacimiento en otros hijos		Peso hijo 1	kgs
	1. Pretérmino	2. Término	
		Peso hijo 2	kgs
	1. Pretérmino	2. Término	
		Peso hijo 3	kgs
	1 Pretérmino	2. Término	
		Peso hijo 4	kgs
	1. Pretérmino	2. Término	
Estatus Socioeconómico	1. A/B	2. C +	
	3. D +	4. C	

	5. D	6. E	
Tabaquismo durante el embarazo (a partir de FUM)	1. Positivo	2. Negativo	
	1. Cantidad de cigarrillos al día		
Alcoholismo durante el embarazo (a partir de FUM)	1. Positivo	2. Negativo	
	1. Cantidad diaria/semanal/mensual		
Drogas/Medicamentos durante el embarazo (a partir de FUM)	1. Positivo	2. Negativo	
	1. Nombre		
	2. Indicación		
	3. Dosis		
	3. Fecha/tiempo		
Enfermedades Intercurrentes			
Tratamiento enfermedades intercurrentes			

Recolección de muestra			
Se recolecta la muestra de la sangre del cordón	1. Si	2. No	
Se obtiene muestra adecuada	1. Si	2. No	
Hora de la recolección (24 hrs)			:
Hora de procesamiento de la muestra (24 hrs)			:
Número de alícuotas almacenadas			

Variables Hormonales		
Valor de Visfatina		ng/ml

9.3. Fotografías del ensayo para visfatina



Figura 5.

Alícuotas almacenadas y previamente etiquetadas que son retiradas de congelación a -70°C .



Figura 6.

Reactivos del kit Visfatin-C Terminal (Human) Cat No: EK-003-80.

Proveído por Phoenix Pharmaceuticals, Inc.

Inmunoplaaca, sellador acetato de placa, anticuerpo primario (anti-IgG conejo), peptido standard, control positivo, peptido biotinilado, peroxidasa de rábano, solución de sustrato.

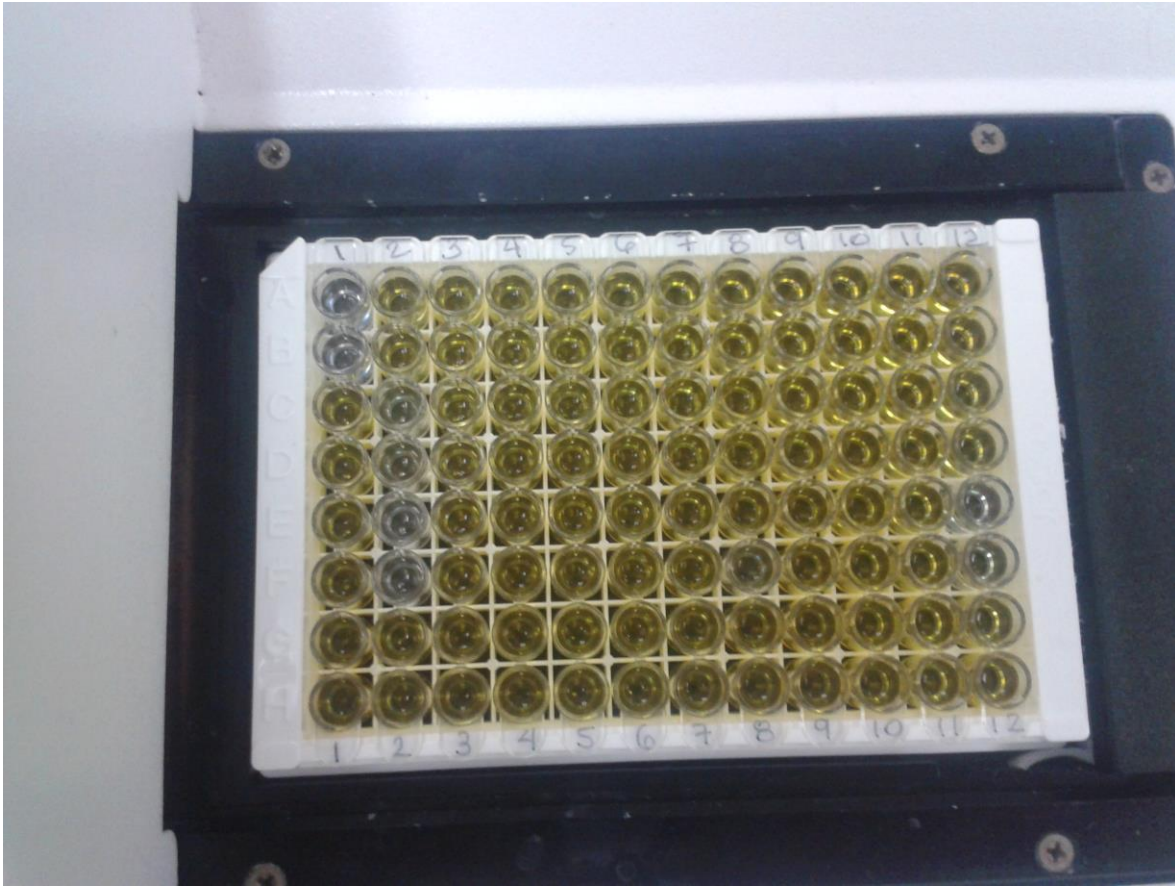


Figura 7.

Final del ensayo con muestras preparadas para el cálculo de los resultados.

La intensidad de la coloración amarilla es directamente proporcional a la cantidad de complejo péptido biotinilado y peroxidasa de rábano en las muestras.



Figura 8.

Fotómetro lector de placa. Placa con 96 depósitos.

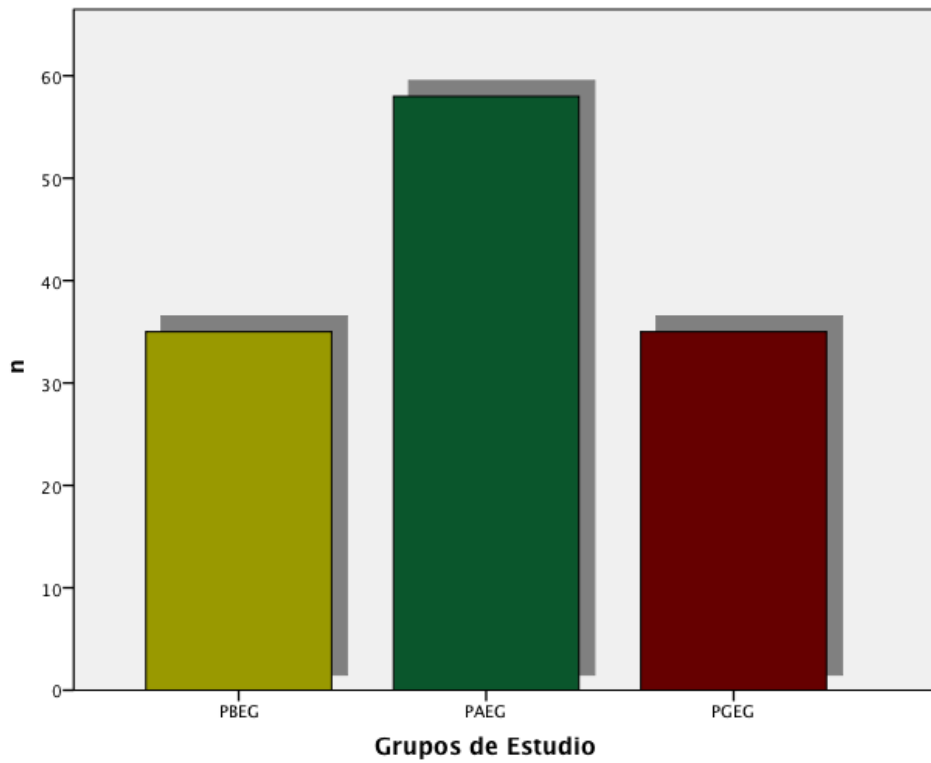


Figura 9.

Distribución de la muestra por tres grupos de estudio.

PBEG, peso bajo para edad gestacional; PAEG, peso adecuado para edad gestacional;

PGEG, peso grande para edad gestacional.

TABLA 9.

Características demográficas maternas en tres grupos de estudio.

	PBEG n=35	PAEG n=58	PGEG n=35	p
Edad Madre (años)	22 (18-34)	25 (17-39)	25 (18-34)	0.152
Estado Civil	n (%)	n (%)	n (%)	
Con compañero	31 (88.6)	48 (82.8)	26(74.3)	0.292
Sin Compañero	4 (11.4)	10 (17.2)	9(25.7)	
Escolaridad	n (%)	n (%)	n (%)	0.012*
Analfabeta	2 (5.7)	12 (20.7)	0(0)	
Primaria	9(25.7)	37(63.8)	2(5.7)	
Secundaria	21 (60)	9 (15.59)	32(91.4)	
Profesional	3 (8.6)	0 (0)	1(2.9)	
Ocupación	n (%)	n (%)	n (%)	0.495
Hogar	32 (91.4)	52 (89.7)	31(88.6)	
Empleada	2 (5.7)	6 (10.3)	4(11.4)	
Estudiante	1 (2.9)	0 (0)	0(0)	
Control Prenatal	n (%)	n (%)	n (%)	0.532
Si	24(68.6)	44(75.9)	28(80)	
No	11 (31.4)	14 (24.1)	7(20)	
Tabaquismo	n (%)	n (%)	n (%)	0.067
Positivo	0 (0)	0 (0)	2(5.7)	

Negativo	35 (100)	58 (100)	33(94.3)	
Alcoholismo	n (%)	n (%)	n (%)	0.053
Positivo	7 (20)	15 (25.9)	2(5.7)	
Negativo	28 (80)	43 (74.1)	33(94.3)	
Medicamentos	n (%)	n (%)	n (%)	<0.005*
Positivo	20 (57.1)	44(75.9)	10(28.6)	
Negativo	15 (42.9)	14 (24.1)	25(71.4)	

PBEG, peso bajo para edad gestacional; PAEG, peso adecuado para edad gestacional; PGEG, peso grande para edad gestacional.

$p \leq 0.05$ estadísticamente significativo.

TABLA 10.

Características clínicas maternas en tres grupos de estudio.

	n	PBEG	n	PAEG	n	PGEG	p
Peso Pre embarazo (kgs)	25	55.42±11.55	47	63.57±14.74	26	64.99±11.55	0.019*
Talla (mts)	25	1.56(1.45-1.68)	47	1.59(1.48-1.70)	26	1.59(1.50-1.72)	0.102
IMC Pre embarazo		n (%)		n (%)		n (%)	
Bajo		2(5.7%)		0(0%)		0(0%)	0.056
Normal		12(34.3%)		21(36.2%)		11(31.4%)	
Sobrepeso		7(20%)		7(12.1%)		9(25.7%)	
Obesidad		1(2.9%)		10(17.2%)		3(8.6%)	
Peso Final Embarazo (kgs)	27	65.30±11.71	55	77.05±14.88	27	65.30±11.71	0.001*
Ganancia Peso en 21 embarazo (kgs)		12.02±5.64	46	13.6±6.09	21	12.02±5.64	0.100
Categoría Ganancia Peso		n (%)		n (%)			0.151
Inadecuado		7 (20)		7 (12.1)			
Recomendado		4 (11.4)		9 (15.5)			
Excesivo		7 (20)		21 (36.2)			
Perdidos		17 (48.6)		21 (36.2)			

PBEG, peso bajo para edad gestacional; PAEG, peso adecuado para edad gestacional; kgs, kilogramos; mts, metros.

Datos proporcionados como medias±DE y medianas (percentilas 25-75).

$p \leq 0.05$ estadísticamente significativo.

TABLA 11.

Características clínicas neonatales en tres grupos de estudio.

	PBEG n=35	PAEG n=58	PGEG n=35	p
Género	n (%)	n (%)	n (%)	0.086
Masculino	19 (54.3)	22 (37.9)	21 (60)	
Femenino	16 (45.7)	36 (62.1)	14 (40)	
Tipo Nacimiento	n (%)	n (%)	n (%)	0.041*
Parto	19 (54.3)	27 (46.6)	9 (25.7%)	
Cesárea	16 (45.7)	31 (53.4)	26 (74.3%)	
Edad Gestacional (semanas)	39.12± 0.86	38.95 ±1.19	38.95±1.16	0.467
Peso (grs)	2589.14±256.22	3418.28±381.94	4274.57±327.50	<0.005*
Talla (cms)	448 (43-51)	50 (45-54)	53 (49-56)	<0.005*
Perímetro Cefálico (cms)	33 (30-37)	34 (31-37)	36 (33-38)	<0.005*

PBEG, peso bajo para edad gestacional; PAEG, peso adecuado para edad gestacional; PGEG, peso grande para edad gestacional; grs, gramos; cms, centímetros.

Datos proporcionados como medias±DE y medianas (percentilas 25-75).

$p \leq 0.05$ estadísticamente significativo.

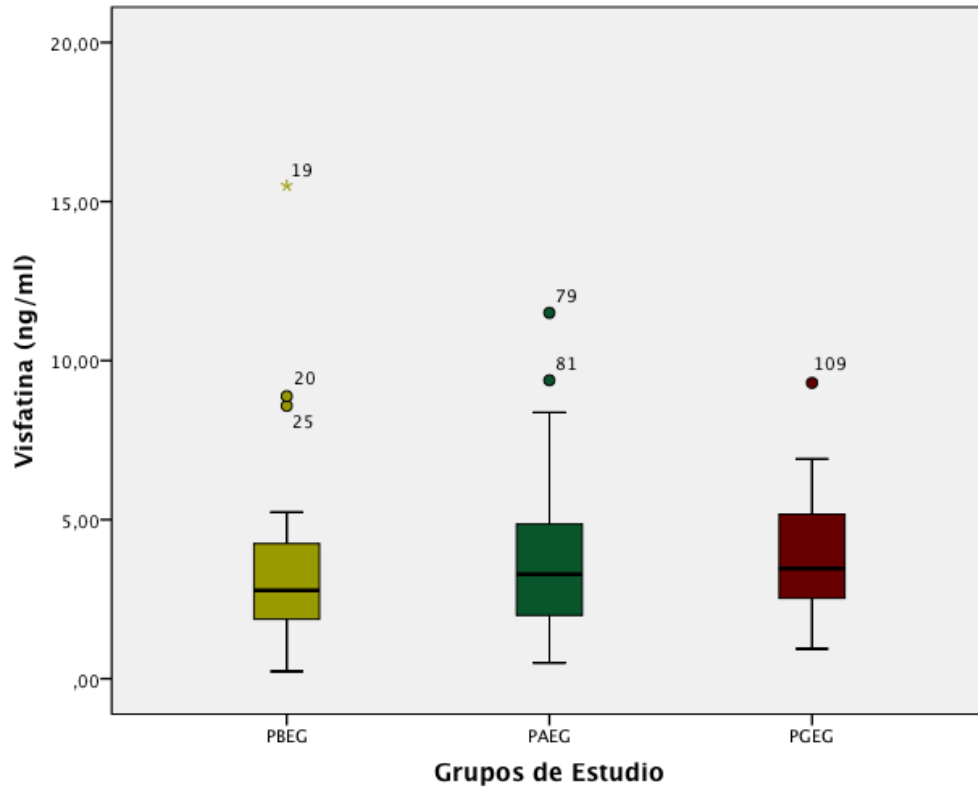


Figura 10.

Concentraciones de visfatina en sangre del cordón umbilical en tres grupos de estudio.

PBEG, peso bajo para edad gestacional; PAEG, peso adecuado para edad gestacional;

PEGE, peso grande para edad gestacional

TABLA 12.

Correlaciones de visfatina con variables clínicas maternas en tres grupos de estudio.

	Visfatina (ng/ml)	
	<i>r</i>	<i>p</i>
Peso madre pre embarazo	0.030	0.770
Talla madre	0.123	0.228
Peso madre final embarazo	-0.035	0.717
Ganancia de peso en embarazo	-0.218	0.036*

$p \leq 0.05$ estadísticamente significativo.

TABLA 13.

Correlaciones de visfatina con variables antropométricas en tres grupos de estudio.

	Visfatina (ng/ml)	
	<i>r</i>	<i>p</i>
Peso nacimiento (grs)	0.027	0.766
Talla nacimiento (cms)	-0.032	0.722
Perímetro Cefálico (cms)	0.009	0.917

$p \leq 0.05$ estadísticamente significativo.

TABLA 14.

Análisis de regresión lineal con visfatina como variable dependiente y variables maternas prenatales como variables independientes en tres grupos de estudio.

Paso	Parámetro	$\beta \pm \text{s.e.m.}$	$B \pm \text{s.e.m.}$	<i>p</i>
Modelo A: Visfatina $r^2=0.078$, $p=0.165$				
Variables independientes: edad de la madre, peso madre pre embarazo, talla madre, IMC pre embarazo				
1	Edad madre	-0.249 \pm 2.174	-0.107 \pm 0.049	0.033
2	Peso pre embarazo	0.248 \pm 0.874	0.043 \pm 0.049	0.385
3	Talla madre	0.158 \pm 1.440	0.016 \pm 0.011	0.154
4	IMC pre embarazo	-0.155 \pm 0.550	-0.079 \pm 0.144	0.584

IMC, índice de masa corporal.

$p \leq 0.05$ estadísticamente significativo.

TABLA 15.

Análisis de regresión lineal con visfatina como variable dependiente y variables maternas al final del embarazo como variables independientes en tres grupos de estudio.

Paso	Parámetro	$\beta \pm \text{s.e.m.}$	$B \pm \text{s.e.m.}$	p
Modelo B: Visfatina $r^2=0.097$, $p=0.027$				
Variables independientes: edad de la madre, peso madre final de embarazo, ganancia de peso en embarazo				
1	Edad	-0.232 \pm 2.194	-0.103 \pm 0.047	0.031
2	Peso	0.133 \pm 0.962	0.018 \pm 0.019	0.339
3	Ganancia de peso	-0.258 \pm 2.289	-0.098 \pm 0.043	0.024

$p \leq 0.05$ estadísticamente significativo.

TABLA 16.

Análisis de regresión lineal con visfatina como variable dependiente y medidas antropométricas del recién nacido como variables independientes en tres grupos de estudio.

Paso	Parámetro	$\beta \pm s.e.m.$	$B \pm s.e.m.$	p
Modelo C: Visfatina $r^2=0.011$, $p=0.929$				
Variables independientes: género, tipo de nacimiento, peso al nacer, talla al nacer, perímetro cefálico				
1	Género	0.026±0.278	0.122±0.437	0.781
2	Tipo de nacimiento	-0.027±-0.279	-0.125±0.448	0.780
3	Peso al nacer	0.172±0.950	0.001±0.001	0.344
4	Talla al nacer	-0.165±-1.001	-0.146±0.145	0.319
5	Perímetro Cefálico	-0.001±-0.004	-0.001±0.178	0.997

$p \leq 0.05$ estadísticamente significativo.

CAPITULO X

BIBLIOGRAFÍA

1. Hanson MA, Gluckman PD. Early developmental conditioning of later health and disease: physiology or pathophysiology? *Physiol Rev.* 2014;94:1027–76.
2. Kermack W, McKendrick A, McKinlay P. Death-rates in Great Britain and Sweden. Some general regularities and their significance*. *Int J Epidemiol.* 2001;30:678–83.
3. Koletzko B. Developmental origins of adult disease: Barker's or Dörner's hypothesis? *Am J Hum Biol.* 2005;17:381–2.
4. Barker D. Fetal origins of coronary heart disease. *BMJ.* 1995;311:171-4.
5. Barker D. The developmental origins of well-being. *Phil Trans R Soc Lond B.* 2004;359:1359-66.
6. Roseboom T, de Rooij S, Painter R. The Dutch famine and its long-term consequences for adult health. *Early Hum Dev.* 2006;82:485-91.
7. Barker D, Osmond C, Winter P, Margetts B, Simmonds S. Weight In infancy and death from ischaemic heart disease. *Lancet.* 1989;334:577–80.
8. Barker DJ, Osmond C, Golding J, Kuh D, Wadsworth ME. Growth in utero, blood pressure in childhood and adult life, and mortality from cardiovascular disease. *BMJ.* 1989;298:564–7.

9. Barker DJ, Osmond C. Infant mortality, childhood nutrition, and ischaemic heart disease in England and Wales. *Lancet*. 1986;1:1077–1081.
10. Panchenko PE, Voisin S, Jouin M, Jouneau L, Prézelin A, Lecoutre S, Breton C, Jammes H, Junien C, Gabory A. Expression of epigenetic machinery genes is sensitive to maternal obesity and weight loss in relation to fetal growth in mice. *Clin Epigenetics*. 2016;8:22.
11. Bateson P, Gluckman P. Plasticity and robustness in development and evolution. *Int J Epidemiol*. 2012;41:219–23.
12. West-Eberhard MJ. Developmental plasticity and the origin of species differences. *Proc Natl Acad Sci*. 2005;102:6543–9.
13. Saenger P, Czernichow P, Hughes I, Reiter EO. Small for gestational age: short stature and beyond. *Endocr Rev*. 2007;28:219–51.
14. Reinehr T, Kleber M, Toschke A. Small of gestational age status is associated with metabolic syndrome in overweight children. *Eur J Endocrinol*. 2009;160:579-84.
15. Briana DD, Malamitsi-Puchner A. Intrauterine growth restriction and adult disease: the role of adipocytokines. *Eur J Endocrinol*. 2009;160:337-47.
16. Keller G, Zimmer G, Mall G, Ritz E, Amann K. Nephron number in patients with primary hypertension. *New Engl J Med*. 2003;348,101–8.
17. Ingelfinger JR. Is microanatomy destiny? *New Eng J Med* 2003;348:99–100.
18. Joss-Moore LA, Lane RH. The developmental origins of adult disease. *Curr Opin Pediatr*. 2009;21:230–4.
19. Magee TR, Han G, Cherian B, Khorram O, Ross MG, Desai M. Down-regulation of transcription factor peroxisome proliferator-activated receptor in programmed hepatic lipid dysregulation and inflammation in intrauterine growth–restricted offspring. *Am J Obstet Gynecol*. 2008;199:271.e1-271.e5.

20. Gatford KL, Mohammad SNB, Harland ML, Blasio MJD, Fowden AL, Robinson JS, Owens JA. Impaired β -Cell Function and Inadequate Compensatory Increases in β -Cell Mass after Intrauterine Growth Restriction in Sheep. *Endocrinology*. 2008;149:5118–27.
21. Hales C, Barker D. Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus: the thrifty phenotype hypothesis. *International Journal of Epidemiology*. 2013;42:1215–22.
22. Metcalfe NB, Monaghan P. Compensation for a bad start: grow now, pay later? *Trends Ecol Evol*. 2001;16:254–60.
23. Eriksson JG, Forsen T, Tuomilehto J, Osmond C, Barker D. Early growth and coronary heart disease in later life: longitudinal study. *BMJ*. 2001;322:949–53.
24. Victora CG, Adair L, Fall C, Hallal PC, Martorell R, Richter L, Singh Sachdev H, for the maternal and child undernutrition study. Maternal and child undernutrition: consequences for adult health and human capital. *Lancet*. 2008;371:340–57.
25. Barker D, Eriksson J, Forsén T, Osmond C. Fetal origins of adult disease: strength of effects and biological basis. *Int J Epidemiol*. 2002;31:1235–9.
26. Felsenfeld G. A brief history of epigenetics. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2014;6:a018200.
27. Ke X, Lei Q, James SJ, Kelleher SL, Melnyk S, Jernigan S, Yu X, Wang L, Callaway CW, Gill G, Chan G, Albertine K, McKnight R, Lane R. Uteroplacental insufficiency affects epigenetic determinants of chromatin structure in brains of neonatal and juvenile IUGR rats. *Physiol Genomics*. 2006;25:16–28.
28. Canani RB, Costanzo MD, Leone L, Bedogni G, Brambilla P, Cianfarani S, Nobili V, Pietrobelli A, Agostoni C. Epigenetic mechanisms elicited by nutrition in early life. *Nutr Res Rev*. 2011;24:198–205.

29. McKay JA, Mathers JC. Diet induced epigenetic changes and their implications for health. *Acta Physiol.* 2011;202:103–18.
30. Zeisel S. Epigenetic mechanisms for nutrition determinants of later health outcomes. *Am J Clin Nutr.* 2009;89:1488S-93S.
31. Gueant J, Namour F, Guéant-Rodriguez R, Daval J. Folate and fetal programming: a play in epigenomics? *Trends Endocrinol Metab.* 2013;24:279-89.
32. Welch G, Upchurch G, Loscalzo J. Homocysteine, oxidative stress and vascular disease. *Hosp Pract.* 1997;32:81-92.
33. Gabory A, Attig L, Junien C. Developmental programming and epigenetics. *Am J of Clin Nutr.* 2011;9:1943S-52S.
34. Woo M, Patti M. Diabetes risk begins in utero. *Cell Metab.* 2008;8:5-7.
35. Proença A, Sertié R, Oliveira A, Campaã A, Caminhotto R, Chimin P, Lima F. New concepts in white adipose tissue physiology. *Braz J Med Biol Res.* 2014;47:192–205.
36. Smekal A, Vaclavik J. Adipokines and cardiovascular disease: A comprehensive review. *Biom Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub.* 2017;161:31–40.
37. Pi-Sunyer FX. The relation of adipose tissue to cardiometabolic risk. *Clin Cornerstone.* 2006;8:S14-S23.
38. Lyon C, Law R, Hsueh W. Minireview: adiposity, inflammation, and atherogenesis. *Endocrinology.* 2003;144:2195-2200.
39. Kershaw EE, Flier JS. Adipose tissue as an endocrine organ. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89:2548–56.
40. Trayhurn P, Wood I. Signalling role of adipose tissue: adipokines and inflammation in obesity. *Biochem Soc Trans.* 2005;33:1078–81.

41. Weisberg SP, McCann D, Desai M, Rosenbaum M, Leibel RL, Ferrante AW. Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. *J Clin Invest*. 2003;112:1796-1808
42. Zhang L, Keung W, Samokhvalov V, Wang W, Lopaschuk GD. Role of fatty acid uptake and fatty acid β -oxidation in mediating insulin resistance in heart and skeletal muscle. *Biochim Biophys Acta*. 2010;180:1–22.
43. Choe SS, Huh JY, Hwang IJ, Kim JI, Kim JB. Adipose tissue remodeling: Its role in energy metabolism and metabolic disorders. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2016;7:30.
44. Carobbio S, Guénant A-C, Samuelson I, Bahri M, Vidal-Puig A. Brown and beige fat: From molecules to physiology and pathophysiology. *Biochim Biophys Acta Cell Biol Lipids*. 2019;1864:37–50.
45. Spalding KL, Arner E, Westermark PO, Bernard S, Buchholz BA, Bergmann O, Blomqvist L, Hoffstedt J, Näslund E, Britton T, Concha H, Hassan M, Rydén M, Frisén J, Arner P. Dynamics of fat cell turnover in humans. *Nature*. 2008;453:783–7.
46. Harrington TAM, Thomas EL, Frost G, Modi N, Bell JD. Distribution of adipose tissue in the newborn. *Pediatr Res*. 2004;55:437–41.
47. Samal B, Sun Y, Stearns G, Xie C, Suggs S, Mcniece I. Cloning and characterization of the cDNA encoding a novel human pre-B-cell colony-enhancing factor. *Mol Cell Biol*. 1994;14:1431–7.
48. Rongvaux A, Shea RJ, Mulks MH, Gigot D, Urbain J, Leo O, Andris F. Pre-B-cell colony-enhancing factor, whose expression is up-regulated in activated lymphocytes, is a nicotinamide phosphoribosyltransferase, a cytosolic enzyme involved in NAD biosynthesis. *Eur J Immunol*. 2002;32:3225–34.

49. Hognoni L, Simiti L. The cardiovascular impact of visfatin an inflammation predictor biomarker in metabolic syndrome. *Clujul Medical*. 2014;89:322-26.
50. Fukuhara A, Matsuda M, Nishizawa M, Segawa K, Tanaka M, Kishimoto K, Matsuki Y, Murakami M, Ichisaka T, Murakami H, Watanabe E, Takagi T, Akiyoshi M, Ohtsubo T, Kihara S, Yamashita S, Makishima M, Funahashi T, Yamanaka S, Hiramarsu R, Marsuzawa Y, Shimomura I. Visfatin: a protein secreted by visceral fat that mimics the effects of insulin. *Science*. 2005;307:426–30.
51. Moschen AR, Kaser A, Enrich B, Mosheimer B, Theurl M, Niederegger H, Tilg H. Visfatin, an adipocytokine with proinflammatory and immunomodulating properties. *J Immunol*. 2007;178:1748-58.
52. Romacho T, Villalobos L, Cercas E, Carraro R, Sanchez-Ferrer C, Peiró C. Visfatin as a novel mediator released by inflamed human endothelial cells. *PLoS One*. 2013;8:e78283.
53. Romacho T, Sanchez-Ferrer C, Peiró C. Visfatin/Nampt: an adipokine with cardiovascular impact. *Mediators Inflamm*. 2013;946427.
54. Fukuhara A, Matsuda M, Nishizawa M, Segawa K, Tanaka M, Kishimoto K, Matsuki Y, Murakami M, Ichisaka T, Murakami H, Watanabe E, Takagi T, Akiyoshi M, Ohtsubo T, Kihara S, Yamashita S, Makishima M, Funahashi T, Yamanaka S, Hiramarsu R, Marsuzawa Y, Shimomura I. Retraction. *Science*. 2007;318:565.
55. Curat CA, Wegner V, Sengenès C, Miranville A, Tonus C, Busse R, Bouloumié. Macrophages in human visceral adipose tissue: increased accumulation in obesity and a source of resistin and visfatin. *Diabetologia*. 2006;49:744–7.
56. Stastny J, Bienertova-Vasku J, Vasku A. Visfatin and its role in obesity development. *Diabetes Metab Syndr*. 2012;6:120–4.

57. Berndt J, Kloting N, Kralisch S, Kovacs P, Fasshauer M, Schon MR, Stumvoll M, Blüher. Plasma visfatin concentrations and fat depot-specific mRNA expression in humans. *Diabetes*. 2005;54:2911–6.
58. Araki S, Dobashi K, Kubo K, Kawagoe R, Yamamoto Y, Kawada Y, Asayama K, Shirahata A. Plasma visfatin concentration as a surrogate marker for visceral fat accumulation in obese children. *Obesity*. 2008;16:384–8.
59. Pagano C, Pilon C, Olivieri M, Mason P, Fabris R, Serra R, Milan G, Rossato M, Federspil G, Vettor R. Reduced plasma Visfatin/Pre-B cell colony-enhancing factor in obesity is not related to insulin resistance in humans. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91:3165–70.
60. Jian W-X, Luo T-H, Gu Y-Y, Zhang H-L, Zheng S, Dai M, Han J, Zhao Y, Li G, Luo M. The visfatin gene is associated with glucose and lipid metabolism in a Chinese population. *Diabet Med*. 2006;23:967–73.
61. Varma V, Yao-Borengasser A, Rasouli N, Bodles A, Phanavanh B, Lee M, Starks T, Kern L, Spencer H, McGehee R, Fried S, Kern P. Human Visfatin expression: relationship to insulin sensitivity, intramyocellular lipids, and inflammation. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92:666-72.
62. Filippatos TD, Derdemezis CS, Kiortsis DN, Tselepis AD, Elisaf MS. Increased plasma levels of visfatin/pre-B cell colony-enhancing factor in obese and overweight patients with metabolic syndrome. *J Endocrinol Invest*. 2007;30:323–6.
63. Cekmez F, Canpolat FE, Pirgon O, Aydemir G, Tanju I, Genc F, Tunc T, Aydinoz S, Yildirim S, Ipcioglu O, Sarici S. Adiponectin and visfatin levels in extremely low birth weight infants; they are also at risk for insulin resistance. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2013;17:501-6.

64. Xie H, Tang S-Y, Luo , Huang J, Cui R, Yuan L, Zhou H, Wu X, Liao E. Insulin-like effects of visfatin on human osteoblasts. *Calcif Tissue Int.* 2007;80:201–10.
65. Revollo JR, Körner A, Mills KF, Satoh A, Wang T, Garten A, Dasgupta B, Sasaki Y, Wolberger C, Rowsend R, Milbrandt J, Kiess W, Imai S. Nampt/PBEF/Visfatin regulates insulin secretion in β cells as a systemic NAD biosynthetic enzyme. *Cell Metab.* 2007;6:363–75.
66. Chen M-P, Chung F-M, Chang D-M, Tsai JC-R, Huang H-F, Shin S-J, Lee Y. Elevated plasma level of Visfatin/Pre-B Cell colony-enhancing factor in patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91:295-9.
67. El-Mesallamy HO, Kassem DH, El-Demerdash E, Amin AI. Vaspin and visfatin/Nampt are interesting interrelated adipokines playing a role in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *Metabolism.* 2011;60:63–70.
68. Al-Suhaimi EA, Shehzad A. Leptin, resistin and visfatin: the missing link between endocrine metabolic disorders and immunity. *Eur J Med Res.* 2013;18:12.
69. Giapros V, Kiortsis D, Evagelidou E, Challa A, Cholevas V, Siomou E, Bairaktari E, Andronikou S. Visfatin levels in prepubertal children born small or large for gestational age. *Horm Metab. Res* 2012;44:135–9.
70. Ponzio C, Palomino Z, Puccini R, Strufaldi M, Franco M. Does low birth weight affect the presence of cardiometabolic risk factors in overweight and obese children? *Eur J Pediatr.* 2013;172:1687–92.
71. Jaleel A, Aheed B, Jaleel S, Majeed R, Zuberi A, Khan S, Ahmed B, Shoukat F, Hashim H. Association of adipokines with obesity in children and adolescents. *Biomark Med.* 2013;7:731–5

72. Nourbakhsh M, Nourbakhsh M, Gholinejad Z, Razzaghy-Azar M. Visfatin in obese children and adolescents and its association with insulin resistance and metabolic syndrome. *Scand J Clin Lab Invest*. 2015;75:183–8.
73. Willers S, Brunekreef B, Abrahamse-Berkeveld M, Heijning B, Beek E, Postma D, Kerkhof M, Smit H, Wijga A. Serum visfatin and leptin in relation to childhood adiposity and body fat distribution: The PIAMA Birth Cohort Study. *Ann Nutr and Metab*. 2015;66:63–71.
74. Malamitsi-Puchner A, Briana DD, Boutsikou M, Kouskouni E, Hassiakos D, Gourgiotis D. Perinatal circulating visfatin levels in intrauterine growth restriction. *Pediatrics*. 2007;119:e1314.
75. Meral C, Cekmez F, Pirgon O, Tanju IA, Ipcioglu OM, Karademir F, Gocmen I. The relationship between serum visfatin, adiponectin, and insulin sensitivity markers in neonates after birth. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2011;24:166–70.
76. Cekmez F, Canpolat F, Pirgon O, Cetinkaya M, Aydinöz S, Suleymanoglu S, Ipcioglu O, Sarici S. Apelin, vaspin, visfatin and adiponectin in large for gestational age infants with insulin resistance. *Cytokine*. 2011;56:387-91.
77. El Shemi MS, Mohamed MH, AbdelRahman AO, Abdel AH, Ramadan NM. Effect of intrauterine growth pattern on serum visfatin concentrations in full-term infants at birth and at 6 months of life. *J Neonatal Perinatal Med*. 2016;9:73-82.
78. Briana D, Boutsikopu M, Gourgiotis D, Kontara L, Baka S, Iacovidou N, Hassiakos D, Malamitsi-Puchner. Role of Visfatin, insulin-like growth factor-I and insulin in fetal growth. *J Perinat Med*. 2007;35:326-9.
79. Yalinbas E, Binay C, Simsek E, Aksit M. The role of umbilical cord blood concentration of IGF-I, IGF-II, leptin, adiponectin, ghrelin, resistin, and visfatin in fetal growth. *Am J Perinatol*. 2018 doi: 10.1055/s-0038-1672141.

80. Ibañez L, Sebastiani G, Lopez-Bermejo A, Díaz M, Gómez-Roig MD, Zegher FD. Gender specificity of body adiposity and circulating adiponectin, visfatin, insulin, and insulin growth factor-I at term birth: relation to prenatal growth. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93:2774–8.
81. Mazaki-Tovi S, Vaisbuch E, Romero R, Kusanovic JP, Chaiworapongsa T, Kim S, Nhan-Chang C, Gomez R, Savasan Z, Madan I, Yoon B, Yeo L, Mittal P, Ogge G, Gonzalez J, Hassan S. Maternal and neonatal circulating visfatin concentrations in patients with pre-eclampsia and a small-for-gestational age neonate. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2010;23:1119–28.
82. Lopez-Bermejo A, Zegher F, Díaz-Silva M, Vicente M, Valls C, Ibañez L. Cord serum visfatin at term birth: maternal smoking unmasks the relation to foetal growth. *Clinical Endocrinology.* 2008;68:77-81.
83. Olsen IE, Groveman SA, Lawson ML, Clark RH, Zemel BS. New intrauterine growth curves based on United States data. *Pediatrics.* 2010;125:e214-24.
84. Boney CM, Verma A, Tucker R, Vohr B. Metabolic syndrome in childhood: association with birth weight, maternal obesity, and gestational diabetes mellitus. *Pediatrics.* 2005;115:e290-6.
85. Ognjanovic S, Bryant-Greenwood GD. Pre-B-cell colony-enhancing factor, a novel cytokine of human fetal membranes. *Am J Obstet Gynecol.* 2002;187:1051–8.
86. Yajnik CS, Lubree HG, Rege SS, Naik SS, Deshpande JA, Deshpande SS, et al. Adiposity and hyperinsulinemia in Indians are present at birth. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87:5575–80.
87. Yajnik C. Early life origins of insulin resistance and type 2 diabetes in India and other Asian countries. *J Nutr.* 2004;134:205-10.

88. Haider D, Holzer G, Schaller G, Weghuber D, Widhalm K, Wagner O, Kapiotis S, Wolzt M. The adipokine visfatin is markedly elevated in obese children. *JPGN*. 2006;43:548-9.
89. Simmons D. Differences in umbilical cord insulin and birth weight in non-diabetic pregnancies of women from different ethnic groups in New Zealand. *Diabetologia*. 1994;37:930–6.
90. Barker DJP, Hales CN, Fall CHD, Osmond C, Phipps K, Clark PMS. Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus, hypertension and hyperlipidaemia (syndrome X): relation to reduced fetal growth. *Diabetologia*. 1993;36:62–7.
91. Shang LX, Tang QL, Wang J, Zhang F, Wu N, Wang S, Li P. Relationship of adiponectin and visfatin with fetus intrauterine growth. *Chin J Obstet Gynecol*. 2009;44:246-8.
92. Telejko B, Kuzmicki M, Zonenberg A, Szamatowicz J, Wawrusiewicz-Kurylonek N, Nikolajuk A, Kretowski A, Gorska M. Visfatin in gestational diabetes: serum level and mRNA expression in fat and placental tissue. *Diabetes Res Clin Pract*. 2009;84:68–75.
93. Setia S, Sridhar M, Bhat V, Chaturvedula L, Vinayagamooti R, John M. Insulin sensitivity and insulin secretion at birth in intrauterine growth retarded infants. *Pathology*. 2006;38:236–8.
94. Mashhad Taraqi A, Tehranian N, Aghoozi M, Yousefi S, Kazemnejad A, Roudbaneh S, Esmailzadeh M. Visfatin as a predictor metabolism for growth of fetus and infant. *Turk J Obstet Gynecol*. 2018;15:80-6.
95. Wang C, Wang XY, Yang HX. Effect of maternal age on pregnancy outcomes in Beijing *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi*. 2017;52:514-20.
96. Kawakita T, Wilson K, Grantz KL, Landy HJ, Huang C-C, Gomez-Lobo V. Adverse maternal and neonatal outcomes in adolescent pregnancy. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. 2016;29:130–6.

97. Spada E, Chiossi G, Coscia A, Monari F, Facchinetti F. Effect of maternal age, height, BMI and ethnicity on birth weight: an Italian multicenter study. *J Perinat Med*. 2018;46:1016:21.
98. Thapa M, Paneru R. Gestational weight gain and its relation with birth weight of the newborn. *J Nepal Med Assoc* 2017;56:309–13.
99. Sridhar SB, Xu F, Hedderson MM. Trimester-specific gestational weight gain and infant size for gestational age. *PLoS One*. 2016;11:1-7.
100. Chung JG, Taylor RS, Thompson JM, Anderson NH, Dekker GA, Kenny LC, McCowan L, SCOPE Consortium. Gestational weight gain and adverse pregnancy outcomes in a nulliparous cohort. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2013;167:149–53.
101. Estrada-Zúñiga CM, De la O Cavazos ME, Mancillas-Adame L, Lavallo-González F, Lavallo-Cantú A, Villarreal-Pérez J, Treviño-Garza C. Are cord blood visfatin concentrations different depending on birth weight category? *Endocrinol Diabetes Nutr*. 2019;66:35-40.

CAPÍTULO XI

RESUMEN AUTOBIOGRÁFICO

Cynthia María Estrada Zúñiga

Candidato para el Grado de

Doctor en Medicina

Tesis: “Diferencias en los niveles de visfatina en recién nacidos de término saludables de peso bajo para edad gestacional vs peso adecuado para edad gestacional”.

Campo de Estudio: Ciencias de la Salud

Biografía

Datos Personales: Nacida en Monterrey, Nuevo León el 25 de marzo de 1981, hija de Ignacio A. Estrada Burgos y Minerva L. Zúñiga Mendoza.

Educación: Egresada de la Universidad Autónoma de Nuevo León, grado obtenido Médico Cirujano y Partero en junio 2007.

Experiencia Profesional:

Servicio Social. Hospital Universitario “Dr. José E. González”. Departamento de Pediatría, 2007

Médico General, Sección 50. Médico Familiar en atención al público en Consulta Externa.

Médico familiar, Christus Muguerza, Monterrey, N.L. 2009. Médico Familiar en atención al público en Consulta Externa.

Médico General, IMSS, Monterrey, NL. 2009-2013. Médico Eventual en la Unidad de Medicina Familiar No. 69.

Coordinador de Investigación Clínica 2010-2012. Departamento de Pediatría, Hospital Universitario; Monterrey, N.L.

Investigación. Participación con rol de sub investigador en cuatro proyectos de Investigación con la Industria Farmacéutica en fase III y IV en el Departamento de Pediatría del Hospital Universitario “José Eleuterio González”.

Publicaciones:

Treviño-Garza C, Bosques-Padilla FJ, **Estrada-Zúñiga CM**, Mancillas-Adame L, Villarreal-Perez JZ, Abrego-Moya V, Argente J. Typical Leptin Fall Is Mitigated by Breastfeeding in Female Infants. Archives of Medical Research 2010;41:373-7.

Elisa Dávila-Sotelo, Óscar Flores-Caloca, Idalia Cura-Esquivel, Tariana Caballero-Talavera, **Cynthia Estrada-Zúñiga**, Manuel Enrique de la O-Cavazos, Consuelo Treviño-Garza. Correlation of waist circumference with cardiovascular risk factors in children. Medicina Universitaria 2012;14:211-6.

Treviño-Garza C, Mancillas-Adame L, Villarreal-Pérez JZ, De la O-Cavazos ME, **Estrada-Zúñiga CM**, Bosques-Padilla FJ, Argente J. Association between Umbilical Cord Leptin and Weight Gain According to Feeding Type in the Early Postnatal Period, a Brief Report. Revista de Investigación Clínica 2012;64:615-9

Treviño-Garza C, Mancillas-Adame L, **Estrada-Zúñiga CM**, Villarreal-Pérez JZ, Villarreal-Martinez L, De la O-Cavazos ME. Measurement of Leptin by RIA Versus MIA in a Population of Healthy Newborns. Journal of Clinical Laboratory Analysis 2015;0:1–4.

Treviño-Garza C; Villarreal-Martínez L; **Estrada-Zúñiga CM**; Leal-Treviño M; Rodríguez-Balderrama I; Nieto-Sanjuanero A; Cárdenas-Del Castillo B; Montes-Tapia FF; de la O-Cavazos ME. Leptin, IL-6 and TNF- α Levels in

Umbilical Cord Blood of Healthy Term Newborns in Relation To Mode Of Delivery. Journal of Obstetrics and Gynaecology 2016;1-3.

Treviño-Garza C, **Estrada-Zúñiga CM**, Mancillas-Adame L, Villarreal-Martínez C, Villarreal-Pérez JZ, Rodríguez-Balderrama I, Montes-Tapia FF, De la O Cavazos ME. Adding multiple adipokines into the model do not improve weight gain prediction bt leptin levels in newborns. J Clin Res Pediatr Endocrinol 2016; 8:321-324.

Estrada-Zúñiga CM, De la O Cavazos ME, Mancillas-Adame L, Lavalle-González FJ, Lavalle-Cantú AL, Villareal-Pérez JZ, Treviño-Garza C. Are cord blood visfatin concentrations different depending on birth weight category? Endocrinol Diabetes Nutr 2018;

Hernandez-Rodriguez CE, **Estrada Zuñiga CM**, De la O-Cavazos ME, Montes-Tapia FF, Gerez-Martinez BP, Lavalle-Gonzalez FJ, Treviño Garza C. Vaspin, a compensatory mechanism against high glucose levels since birth? J Clin Res Pediatr Endocrinol. 2018 Oct 16. doi: 10.4274/jcrpe.0141.

Cursos

“Cálculo del tamaño de la muestra: las diez formas más utilizadas”. Incubadora INVEST. 11 noviembre 2015.

“El Expediente Clínico en Investigación”. Incubadora INVEST. 30 octubre 2015.

"Taller: Análisis de Datos Aplicado a la Investigación Científica". XXVIII Congreso Nacional de Investigación en Medicina. Octubre 2015.

“Fundamentos de matrimonio”. Fundación Nairobi. Septiembre-Noviembre 2015.

“Los jóvenes y los retos de siglo XXI”. Centro Panamericano de Humanidades. Enero-Junio 2015.

Revisor de manuscrito de Journal of Obstetrics and Gynaecology. Julio 2014.

“Niños fuertes, jóvenes valientes” Centro Panamericano de Humanidades. Septiembre-Noviembre 2014.

“Adolescencia Reto y Promesa”. Centro Panamericano de Humanidades (CPH). Enero-Mayo 2014.

“Actualización de Primer Contacto” CONAMEGE y LIVEMED Institute. Junio 2013.

“El secreto del amor en el matrimonio.” Centro Panamericano de Humanidades (CPH). Septiembre-Noviembre 2013.

“Estrenar la vida”, Centro Panamericano de Humanidades (CPH). Enero-Mayo 2013.

“Dilemas Éticos de la Tecnología”. Centro Panamericano de Humanidades (CPH). Septiembre-Diciembre 2012.

“Actualización del Embarazo con Riesgo en el Primer Nivel de Atención”. Unidad de Medicina Familiar No. 64, IMSS. Marzo-Abril 2012.

“Inteligencia, Corazón y Voluntad”. Centro Panamericano de Humanidades (CPH). Enero-Mayo 2012.

“Familia: Aprender a Educar”. Centro Panamericano de Humanidades (CPH). Septiembre-Diciembre del 2011.

Presentación de trabajo oral: “Medición de Circunferencia de Cintura de Manera Rutinaria en la Consulta Pediátrica”. XXVI Congreso Nacional de Investigación en Medicina. 22-24 Septiembre 2011.

“Curso de Reanimación Cardiopulmonar Básica y Soporte Avanzado a la Vida en Pediatría”. PALS, Grado de Proveedor. 11-13 de agosto del 2011.

“Primer Lugar al Premio a la Investigación Pediátrica (observacional descriptivo). Trabajo: Descenso Típico de Leptina es Mitigado por la Alimentación al Seno Materno en Infantes de Género Femenino”. XVIII Simposio de Investigación en Pediatría “Dr. Don Joaquín Cravioto Muñoz”. 2 de julio del 2011.

“Encuentro Interinstitucional de Integrantes de Cuerpos Académicos y Grupos de Investigación”. UANL, 17-18 de febrero del 2011.

“Good Clinical Practice Guideline Course”. University of London, 24 de enero del 2011.

“Actualización en Vigilancia Epidemiológica” Unidad de Medicina Familiar No. 64, IMSS. 20 de mayo al 10 de junio del 2010.

“Revisión de la Guía Clínica de Diabetes Mellitus 2 e Hipertensión Arterial” Unidad de Medicina Familiar No. 64, IMSS. 04 al 26 de marzo del 2010.

Actualización de Primer Contacto, CONAMEGE y LIVEMED Institute. Marzo 2009.

“Derechos Humanos” IMSS. 01 de diciembre del 2008.

“Ética y Valores Institucionales”, IMSS. 02 de diciembre del 2008.

“Integración de la Misión Institucional, Sindical y Seguridad e Higiene en el Trabajo”, IMSS. 04 de diciembre del 2012.

“Reanimación Cardio-Cerebro-Pulmonar” IMSS Hospital General de Zona Regional No. 25, México. 17 de octubre del 2008.

XXXI Examen Nacional de Aspirantes a Residencias Médicas, Seleccionado. Enero 2008.

Marco Legal en la Medicina. Facultad de Medicina, UANL. 20 de octubre 2007.

XXV Congreso Nacional de Investigación Biomédica. Octubre 2007.

“1eras Jornadas de Residentes y Ex Residentes de Pediatría”, UDEM, UMAE Hospital de Especialidades No. 25. 10 y 11 de agosto del 2007.

“Competencia Suficiente Requerida en el Idioma Inglés”, EXCI, UANL. Junio del 2007.

CENEVAL Testimonio de Desempeño Satisfactorio. Febrero 2007.

“Impacto de la Alergia y Asma en el Nuevo Milenio”. Facultad de Medicina, UANL. 15 de julio del 2006.

Soporte Vital Básico, Facultad de Medicina, UANL. Diciembre del 2005.

XXIII Congreso Nacional de Investigación Biomédica, Facultad de Medicina, UANL. 27 al 29 de Octubre del 2005.

XXII Congreso Nacional de Investigación Biomédica, Facultad de Medicina, UANL. 20 al 22 de octubre del 2004.