

**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE CIUDAD JUÁREZ**  
**INSTITUTO DE CIENCIAS BIOMÉDICAS**  
**DEPARTAMENTO DE CIENCIAS QUÍMICO-BIOLÓGICAS**



**EFFECTO AGUDO DE DOS ALIMENTOS SOBRE LA FLEXIBILIDAD  
METABÓLICA EN SUJETOS CON EL SNP RS1527479 DE LA PROTEÍNA  
FAT/CD36**

**TESIS**

**Que para obtener el grado de**

**MAESTRÍA EN CIENCIAS**

**QUÍMICO BIOLÓGICAS**

**Presenta**

**RUTH ALEJANDRA ZAVALA LIRA**

**Cd. Juárez, Chih., México**

**Noviembre del 2022**

## APROBACIÓN DE LA TESIS

Efecto agudo de dos alimentos sobre la flexibilidad metabólica en sujetos con el SNP rs1527479 de la proteína FAT/CD36, reporte de investigación preparado por Ruth Alejandra Zavala Lira como requisito parcial para obtener el grado de

### MAESTRÍA EN CIENCIAS QUÍMICO-BIOLÓGICAS

ha sido aprobado y aceptado por:



Dr. Arnulfo Ramos Jiménez

DIRECTOR DE TESIS



Dr. Joaquín Rodrigo García

ASESOR



Dr. José Alberto López Díaz

ASESOR



Dr. Jorge Alberto Pérez León

ASESOR



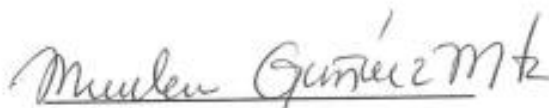
Dr. José Alberto Nuñez Gastelum

ASESOR

## DECLARACIÓN INSTITUCIONAL

### **EFFECTO AGUDO DE DOS ALIMENTOS RICOS EN LÍPIDOS SOBRE LA FLEXIBILIDAD METABÓLICA EN SUJETOS CON EL SNP RS1527479 DE LA PROTEÍNA FAT/CD36**

Se permite el uso académico de información contenida en esta tesis, siempre y cuando se otorgue el crédito correspondiente al autor. Para la reproducción parcial o total de este documento con fines académicos, se deberá contar con la autorización escrita de las autoridades que avalan esta tesis.



**Dra. Miroslava Quiñonez Martínez**

**COORDINADORA DE LA MAESTRÍA EN CIENCIAS QUÍMICO-BIOLÓGICAS**



**Dr. José Alberto López Díaz**

**JEFE DEL DEPARTAMENTO DE CIENCIAS QUÍMICO-BIOLÓGICAS**



**C.D. Salvador David Nava Martínez**

**DIRECTOR DEL INSTITUTO DE CIENCIAS BIOMÉDICAS**

## **DEDICATORIA**

Dedico este trabajo a mis padres, hermanos, Adolfo.

## **AGRADECIMIENTOS**

Agradezco el apoyo, la paciencia y el cariño que mis padres, hermanos y Adolfo me dieron a lo largo de este proceso. Muchas gracias por acompañarme a través de todos los momentos felices y los momentos difíciles. Gracias por siempre creer en mi potencial.

Agradezco al Doctor Arnulfo Ramos Jiménez por compartir conmigo su conocimiento y guiarme en este proyecto.

Agradezco a los doctores que componen mi comité tutorial por sus consejos y puntos de vista que enriquecieron mi trabajo.

Agradezco a la Universidad Autónoma de Ciudad Juárez y al CONACYT por permitirme llevar a cabo este proyecto como parte de la Maestría en Ciencias Químico-Biológicas.

## RESUMEN

### **EFFECTO AGUDO DE DOS ALIMENTOS SOBRE LA FLEXIBILIDAD METABÓLICA EN SUJETOS CON EL SNP RS1527479 DE LA PROTEÍNA FAT/CD36**

Elaborado por: Ruth Alejandra Zavala Lira

La flexibilidad metabólica es la habilidad de un organismo para adaptar la utilización de sustratos energéticos a las necesidades metabólicas, se manifiesta desde el momento en que el alimento es ingerido hasta que ingresa a la mitocondria para su completa oxidación. Depende de varios factores como lo son el estado nutricional de la persona, el ejercicio físico que realice y el tipo de alimentos que ingiere. En este sentido, existe el paradigma de que la oxidación de lípidos o carbohidratos se acentúa por el alto consumo de cada uno de ellos; sin embargo, este mecanismo no se ha estudiado de manera conjunta con el ejercicio físico, por lo que se requiere más investigación al respecto.

El presente estudio tiene como objetivo analizar la respuesta metabólica a dos tipos de alimentos (alto en lípidos vs alto en carbohidratos) posterior a la realización de un ejercicio aeróbico y su asociación con el SNP rs1527479 de la proteína FAT/CD36 en hombres adultos sedentarios con obesidad. Se analizaron a 7 participantes (Edad=  $30.9 \pm 9.7$  años, IMC=  $32.5 \pm 5.5$  Kg/m<sup>2</sup>, %MG=  $32.5 \pm 5.9$ ), los cuales realizaron dos sesiones en las que hicieron una hora de actividad física a la intensidad marcada por el Fatmax para posteriormente consumir en orden aleatorizada un alimento por sesión. El alelo CC mostró una mayor oxidación de los macronutrientes predominante en cada alimento.

## CONTENIDO

APROBACIÓN DE LA TESIS .....	ii
DECLARACIÓN INSTITUCIONAL .....	iii
DEDICATORIA .....	iv
AGRADECIMIENTOS .....	v
RESUMEN .....	vi
CONTENIDO .....	vii
INDICE DE TABLAS .....	1
INDICE DE FIGURAS .....	2
INTRODUCCIÓN .....	3
ANTECEDENTES .....	3
1. MARCO TEÓRICO .....	7
1.1 Carbohidratos .....	7
1.1.1 Clasificación .....	7
1.1.2 Digestión y absorción .....	8
1.1.3 Metabolismo .....	8
2.1 Lípidos .....	10
1.2.1 Clasificación .....	10
1.2.2 Fuentes alimentarias .....	12
1.2.3 Digestión y absorción .....	13
1.2.4 Metabolismo .....	14
1.3 Proteína FAT/CD36 .....	15
1.4 Componente genético .....	17
1.4.1 Polimorfismos .....	18

1.5 Adaptación metabólica.....	19
1.5.1 Medición del gasto calórico.....	21
2. HIPÓTESIS.....	23
3. OBJETIVO GENERAL.....	23
4. OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	23
4.1.....	23
4.2.....	23
5. MATERIALES Y MÉTODOS.....	24
5.1 Diseño del estudio.....	24
5.3 Muestra de estudio.....	24
5.4 Consideraciones éticas.....	24
5.5 Criterios de inclusión.....	25
5.6 Criterios de exclusión.....	25
5.7 Estructura de los alimentos.....	26
5.8 Procedimiento con los sujetos de estudio.....	28
5.8.1 Sesión 1: Llenado de documentos y composición corporal.....	28
5.8.2 Sesión 2. Composición corporal y tasa metabólica en reposo.....	28
5.8.3 Sesión 3. Prueba FAT <sub>MAX</sub> y de esfuerzo.....	29
5.8.4 Sesión 4. Consumo del primer alimento.....	30
5.8.4 Sesión 5. Consumo del segundo alimento.....	30
5.9. Análisis estadísticos.....	31
6. RESULTADOS Y DISCUSION.....	32
6.1 Análisis proximales.....	32
6.2 Sujetos de estudio.....	32

6.4 Genotipificación.....	34
6.5 Ejercicio.....	35
6.6 Cinéticas de oxidación.....	36
6.7 Correlaciones .....	43
7. Conclusión.....	46
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	47
ANEXOS.....	54
Anexo 1: NORMA Oficial Mexicana NOM-012-SSA3-2012, Que establece los criterios para la ejecución de proyectos de investigación para la salud en seres humanos.....	54
Anexo 2: Carta de consentimiento informado .....	74
Anexo 3: Historia Médica e informe de Lesiones .....	78
Anexo 4: Cuestionario Internacional de Actividad física.....	84
Anexo 5: Registro de Ingesta de Alimentos .....	88
Anexo 6: Formato para pruebas Fat <sub>max</sub> y VO <sub>2max</sub> .....	89

## INDICE DE TABLAS

<b>Tabla 1.</b> Ingredientes de los alimentos consumidos por el grupo de obesidad	27
<b>Tabla 2.</b> Métodos usados en los análisis proximales de los ingredientes.....	28
<b>Tabla 3.</b> Resultados de los análisis proximales .....	32
<b>Tabla 4.</b> Características de los sujetos de estudio .....	32
<b>Tabla 5.</b> Composición de la dieta habitual .....	33
<b>Tabla 6.</b> Datos sobre el requerimiento energético .....	34
<b>Tabla 7.</b> Frecuencia en los sujetos de estudio de los alelos en el SNP rs1527479 .....	35
<b>Tabla 8.</b> Resultados prueba FAT <sub>max</sub> y VO <sub>2max</sub> .....	35
<b>Tabla 9.</b> Correlación para las variables de composición corporal, fenotipo dietario y flexibilidad metabólica .....	44

## INDICE DE FIGURAS

<b>Figura 1.</b> Metabolismo de la glucosa .....	9
<b>Figura 2.</b> Fuentes alimentarias de ácidos grasos .....	12
<b>Figura 3.</b> Metabolismo de los ácidos grasos.....	15
<b>Figura 4.</b> Estructura grafica de FAT/CD36 .....	16
<b>Figura 5.</b> Valores del RQ.....	22
<b>Figura 6.</b> Procedimiento seguido durante las sesiones 3 y 4.....	31
<b>Figura 7.</b> Oxidación de lípidos al consumir el alimento alto en lípidos .....	36
<b>Figura 8.</b> Oxidación de carbohidratos al consumir el alimento alto en lípidos..	37
<b>Figura 9.</b> TMR con el consumo del alimento alto en lípidos.....	37
<b>Figura 10.</b> Oxidación de lípidos al consumir el alimento alto en carbohidratos	39
<b>Figura 11.</b> Oxidación de carbohidratos al consumir el alimento alto en carbohidratos .....	39
<b>Figura 12.</b> TMR con el consumo del alimento alto en carbohidratos .....	40
<b>Figura 13.</b> Oxidación de lípidos en el total de la muestra .....	41
<b>Figura 14.</b> Oxidación de carbohidratos en el total de la muestra .....	42

## **INTRODUCCIÓN**

Entendemos como flexibilidad metabólica a la capacidad de un organismo para adaptarse rápidamente a los cambios alimentarios, climáticos, niveles de estrés y actividades de la vida diaria, lo cual le permite mantener un equilibrio metabólico saludable (Goodpaster y Sparks, 2017). La obesidad, resistencia a la insulina y diabetes mellitus tipo II (DM2) se encuentran estrechamente relacionadas con la alteración de este mecanismo, lo cual se conoce como inflexibilidad metabólica (deficiencias en el equilibrio metabólico saludable) (Corpeleijn *et al.*, 2009). En los mecanismos involucrados en la inflexibilidad metabólica destacan la presencia de algunos genes susceptibles al medio ambiente, estilos de vida y alimentación. El componente genético y sus polimorfismos representan actualmente marcadores fiables del comportamiento de varias patologías (Ramírez-Bello *et al.*, 2013). Los polimorfismos de un solo nucleótido (SNPs) son un tipo de variaciones genéticas producidas por sustituciones de un solo nucleótido en la secuencia del genoma que pueden dar como resultado la inflexibilidad metabólica (Salinas, 2017). Se ha demostrado que los SNPs identificados en el gen CD36 están relacionados con niveles elevados de lípidos plasmáticos, el riesgo a padecer síndrome metabólico y diabetes (Pietka *et al.*, 2014).

## **ANTECEDENTES**

El componente genético y sus polimorfismos sumados a su interacción con factores como la dieta consumida representan actualmente marcadores fiables del comportamiento de varias patologías (Ramírez-Bello *et al.*, 2013), entre ellas, el sobrepeso, la obesidad, DM2, dislipidemias e hipertensión (Salinas, 2017).

Lo reportado por la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2021 (ENSANUT

2021) muestra que, en México, enfermedades como el sobrepeso y obesidad cuentan con una prevalencia del 37.8% y 31.8% respectivamente en hombres adultos. Estas cifras confirman que son un grave problema de salud pública de causas multifactoriales en donde se ven implicados los factores genéticos, psicológicos y ambientales. Dentro de los factores ambientales y psicológicos se toma en cuenta el tipo de dieta consumida por las personas (Hernández-Corona *et al.*, 2021). En lo que respecta a los factores genéticos, es importante señalar el funcionamiento de las proteínas implicadas en el correcto metabolismo de los sustratos energéticos, como lo es la proteína FAT/CD36 y cuyos polimorfismos identificados en el gen que la codifica están relacionados con la susceptibilidad a presentar enfermedades de este tipo (Pietka *et al.*, 2014).

Dilucidar si pacientes mexicanos que presentan el polimorfismo específico (rs1527479) en el gen que codifica a la proteína FAT/CD36 modifican su capacidad metabólica tras consumir una dieta alta en lípidos, nos permitirá comprender mejor dichas patologías desde la interacción entre gen y dieta, siendo el primer paso para implementar programas de alimentación más acordes a las características de la población mexicana y así disminuir la prevalencia de dichas enfermedades.

Algunos de los trabajos realizados que comparten similitudes con este proyecto son los siguientes:

Corpeleijn y colaboradores (2006) estudiaron a 675 sujetos (Edad: >40 años; IMC: >25 kg/m<sup>2</sup>) con historia hereditaria de DM2 y observaron una relación de la presencia del polimorfismo rs1527479 del gen CD36 con la incidencia de este padecimiento. Sin embargo, el estudio no incluyó el control de variables relacionadas con actividad física o dieta habitual.

Talanian y colaboradores en el 2007 sometieron a 8 mujeres deportistas sanas (Edad: 22 ± 1 años; Peso: 65.0 ± 2.2 kg; VO<sub>2</sub>pico: 2.36 ± 0.24 l/min) a siete

sesiones de entrenamiento interválico de alta intensidad (HIIT, por sus siglas en inglés). Observaron un incremento del 35% en la utilización de triacilglicerolés intramusculares sin aumento de expresión de la proteína FAT/CD36, posterior a 60 min de ciclismo a una intensidad del 60% del  $VO_{2pico}$ .

En el año 2012, Battaglia y colaboradores publicaron un estudio que realizaron en Estados Unidos, donde fueron incluidos 12 sujetos masculinos delgados (IMC:  $25 \text{ kg/m}^2$ ) y 10 sujetos masculinos obesos (IMC  $30 \text{ kg/m}^2$ ) de entre 18 y 30 años. Cada participante consumió una dieta alta en lípidos (distribución de macronutrientes: 70% lípidos, 15% carbohidratos y 15% proteína; calculada para ser eucalórica y mantener la masa corporal) durante 3 días sin realización de actividad física. Después de un período de lavado (sin intervención) de 2 a 3 semanas, los sujetos se ejercitaron durante 10 días consecutivos y consumieron una dieta alta en lípidos entre los días 8 y 10 de actividad física al 70% del  $VO_{2pico}$ . Encontraron que a 3 días de consumir la dieta aumentó la oxidación de lípidos en el músculo esquelético de los sujetos delgados, pero no ocurrió lo mismo en los sujetos obesos. En cambio, la realización de actividad física si incrementó la oxidación de lípidos en el músculo esquelético en ambos grupos, sin presentar una mejora incremental con la adición de la dieta alta en lípidos. No se llevó a cabo ningún tipo de genotipificación y el estudio se enfocó en los cambios en la flexibilidad metabólica sin tomar en cuenta las modificaciones en la proteína FAT/CD36.

Gautam y colaboradores publicaron en 2013 los resultados de un estudio que realizaron en India, en el cual tomaron muestras de sangre de 100 pacientes diagnosticados con DM (edad:  $48.12 \pm 5.69$  años) y 100 pacientes sin patologías (edad:  $53.74 \pm 9.14$  años). A partir de dichas muestras se realizó una genotipificación para identificar la presencia de polimorfismos como el rs1984112, rs1527479 y rs3211938 en la proteína FAT/CD36. Como resultados encontraron asociación entre el polimorfismo rs3211938 (T/G) con el padecimiento de DM2,

mientras que los SNP rs1984112 (A/G) y rs1527479 (T/C) no mostraron asociación. También reportaron que los alelos menores de los polimorfismos ("G" de rs1984112, "C" de rs1527479 y "G" de rs3211938) mostraron una asociación significativa con los perfiles clínicos de pacientes con DM2. Sin embargo, el estudio no contó con monitoreo ni control de la dieta ni del ejercicio realizado por los participantes.

En el año 2016 fue publicado un estudio realizado por Jayewardene y colaboradores en Australia, en el cual fueron incluidos 34 sujetos físicamente activos que presentaban los polimorfismos rs1527479 y rs1984112 en la proteína FAT/CD36 (22 hombres y 12 mujeres; edad:  $22.7 \pm 0.6$  años) y que completaron sesiones de ciclismo por 4 semanas, en las cuales la intensidad a la que entrenaron fue determinada en relación con su  $VO_{2\text{máx}}$  obtenido en la prueba inicial y se fue incrementando progresivamente de modo que los participantes pedalearon al 60% del  $VO_{2\text{pico}}$  durante las semanas 1 y 2, al 70% del  $VO_{2\text{pico}}$  durante la semana 3 y al 75% del  $VO_{2\text{pico}}$  durante la semana 4. Dando como resultado que los portadores del polimorfismo rs1527479 presentaban una oxidación de grasas significativamente mayor que los portadores del polimorfismo rs1984112 al 40% y 60% del  $VO_{2\text{pico}}$ . Sin embargo, no se llevó un control riguroso del tipo de dieta consumida por los participantes durante su participación en el estudio, solo se les pidió realizar 3 diarios de alimentos los días antes de la prueba inicial.

Actualmente los descubrimientos realizados en este campo de investigación se encuentran enfocados en población no latinoamericana y no se ha estudiado la relación entre el polimorfismo rs1527479 de la proteína FAT/CD36 con un riguroso control de la dieta y ejercicio en población mexicana.

# 1. MARCO TEÓRICO

## 1.1 Carbohidratos

Los carbohidratos, también conocidos como hidratos de carbono o glúcidos son fuentes óptimas de sustratos necesarios para que el organismo los convierta en energía en forma de ATP (trifosfato de adenosina; Campos-Montiel *et al.*, 2022).

Son los compuestos orgánicos más abundantes en la naturaleza, el ser humano los incorpora a su dieta a través de alimentos provenientes del reino vegetal (frutas, verduras, raíces, granos, leguminosas) y en menor proporción a partir de alimentos de origen animal (Badui, 2013).

### 1.1.1 Clasificación

Los carbohidratos o hidratos de carbono son compuestos de carbono, hidrogeno y oxígeno, siguiendo la formula general  $(CH_2O)_n$ , en algunos casos contiene elementos como lo son azufre, fosforo y nitrógeno. Se clasifican por el número de unidades de azúcares sencillos que contienen en (Vanbergen y Wintle, 2019):

- **Monosacáridos:** Aldehídos o cetonas polihidroxilados. Cuando contiene un grupo funcional aldehído se les llama aldosas, mientras que cuando tienen un grupo ceto se les denominan cetosas. También es posible clasificarlos en base al número de átomos de carbono que contienen (triosas, tetrosas, pentosas, hexosas). En este grupo se encuentran la glucosa y la fructosa.
- **Disacáridos:** Moléculas formadas por dos monosacáridos unidos mediante un enlace glucosídico. En este grupo se encuentran la lactosa, maltosa, celobiosa y sacarosa.
- **Oligosacáridos:** Polímeros que contienen de 3 a 10 monómeros mediante enlaces glucosídicos y que en gran medida se encuentran unidos a polipéptidos en ciertas glucoproteínas.

- **Polisacáridos:** Grandes cantidades de monosacáridos conectados por enlaces glucosídicos. A su vez se pueden clasificar como homoglucanos si están formados por un solo tipo de monosacárido o heteroglucanos, si están formados por dos o más tipos de monosacáridos (Makee *et al.*, 2003).

### 1.1.2 Digestión y absorción

La digestión de los carbohidratos comienza en la boca, donde el almidón es degradado por la  $\alpha$ -amilasa salival, una vez que el alimento llega al estómago el jugo gástrico inhibe su acción. En el intestino delgado, tanto la  $\alpha$ -amilasa salival como la amilasa pancreática actúan sobre los polisacáridos ingeridos hidrolizando los enlaces  $\alpha$ -1,4 pero respetan los enlaces  $\alpha$ -1,6 y los enlaces terminales  $\alpha$ -1,4. Como resultado de la digestión de la  $\alpha$ -amilasa se obtienen oligosacáridos. Los oligosacáridos que intervienen como enzimas en la digestión adicional de derivados de almidón están situados en el borde en cepillo de las células epiteliales del intestino delgado. La deficiencia de dichas enzimas puede causar diarrea, meteorismo y flatulencia (Ganong *et al.*, 2010).

Una vez que los carbohidratos consumidos son reducidos a moléculas más simples, se unen a transportadores anclados en la membrana de las células, el transportador permite que la glucosa atraviese la membrana y después la libera. Si la concentración de glucosa es mayor a un lado de la membrana que al otro, se transportará del área de mayor concentración a la de menor concentración. En ciertas células epiteliales especiales de la membrana gastrointestinal y en los túbulos renal la glucosa se transporta por medio de un mecanismo de co-transporte activo de sodio-glucosa (Hall y Guyton, 2011).

### 1.1.3 Metabolismo

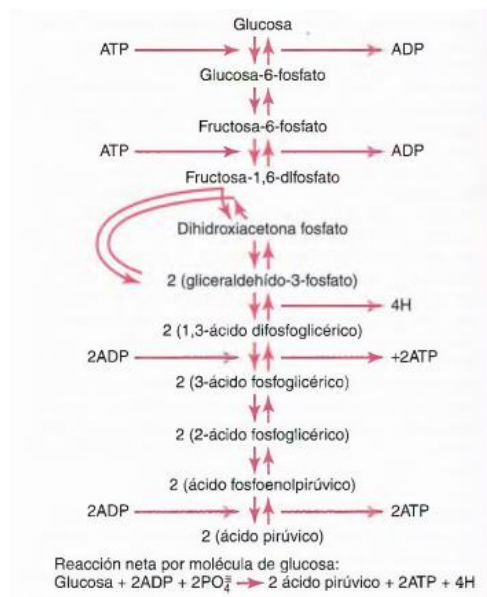
La glucosa que se encuentra en el torrente sanguíneo viaja a las células que la necesitan para ser degradada por la vía glucolítica cuando las reservas de

energía en las células son bajas. Esta vía se compone de dos fases: 1) La glucosa se fosforila dos veces y se fracciona para formar dos moléculas de gliceraldehído-3-fosfato. Se consumen dos moléculas de ATP durante esta fase. 2) El gliceraldehído-3-fosfato se convierte en piruvato. Se producen cuatro moléculas de ATP y dos de NADH. Como consecuencia del consumo de dos ATP en la fase 1, la producción total de moléculas de ATP por cada molécula de glucosa degradada es dos (Makee *et al.*, 2003).

También es posible obtener energía a partir del glucógeno almacenado en el tejido muscular e hígado, esto puede ocurrir por dos vías:

- Glucólisis aerobia: El piruvato obtenido a partir del glucógeno entra al ciclo del ácido cítrico para metabolizarse hasta CO<sub>2</sub> y H<sub>2</sub>O por vía enzimática.
- Glucólisis anaerobia: El piruvato no entra al ciclo del ácido cítrico, en su lugar se reduce a lactato. Permite la producción de cantidades mucho menores de enlaces de fosfato de alta energía sin necesitar oxígeno (Ganong *et al.*, 2010).

**Figura 1.** Metabolismo de la glucosa



Tomada de: Hall y Guyton, 2011.

## 2.1 Lípidos

Siendo una de las principales macromoléculas que conforman a los alimentos, se define como lípidos al conjunto de biomoléculas compuestas por carbono, hidrogeno y oxígeno, integrados en cadenas hidrocarbonadas alifáticas o aromáticas las cuales también contienen fósforo y nitrógeno (Badui, 2013). Aunque comúnmente los términos “grasa” y “aceite” se suelen utilizar de manera indiscriminada como sinónimo de “lípidos”, las “grasas” son lípidos que se encuentran en estado sólido, mientras que los “aceites” son lípidos que a temperatura ambiente se encuentran en estado líquido (Cabezas-Zábala *et al.*, 2015).

### 1.2.1 Clasificación

Son compuestos cuya una estructura general cuenta con una cola hidrófoba formada por una cadena de hidrocarburo (carbono e hidrogeno) y una cabeza hidrófila compuesta por carbono, hidrogeno y oxigeno (Vanbergen y Wintle, 2019).

Las grasas y aceites naturales son triglicéridos (3 moléculas de ácidos grasos unidas a una molécula de glicerina), mientras que un monoglicérido es una molécula de ácido graso unida a una molécula de glicerina y un diglicérido son dos moléculas de ácidos grasos unidas a una molécula de glicerina (Barros, 2009). Los ácidos grasos le confieren diferencias en sus propiedades fisicoquímicas a los lípidos y se encuentran clasificados en dos grupos (Badui, 2013):

- **Ácidos grasos saturados:** Cuentan con un contenido de átomos de carbono que va desde las 4 hasta las 26 unidades, el largo de las cadenas formadas por estas unidades les confiere su punto de fusión (a mayor largo

de la cadena, más alto será su punto de fusión) (Badui, 2013). Aquellos de bajo peso molecular (cadenas menores a 14 carbonos) solo están presentes en la leche de coco y palma, mientras que los de peso molecular mayor (cadenas mayores a 18 carbonos) son fáciles de encontrar en las leguminosas. Su consumo desmedido se encuentra relacionado con el aumento del índice de masa corporal (IMC), desarrollo de obesidad, esteatosis hepática y resistencia a la insulina (Cabezas-Zábala *et al.*, 2016).

- **Ácidos grasos insaturados:** Cuentan con un contenido de átomos de carbono de 16 o más unidades. En cuanto a su punto de fusión se conoce que este disminuye conforme aumentan el número de dobles ligaduras, una de sus características más notorias en su reactividad química beneficiada por las insaturaciones que presentan (Badui, 2013). A su vez, se pueden clasificar según la estructura de su molécula en conformación “*cis*” o “*trans*”. La mayoría de los ácidos grasos insaturados que consumimos a través de la dieta tienen conformación *cis*, sin embargo, en carne y la leche de los rumiantes, se pueden detectar cantidades de ácidos grasos insaturados en conformación *trans*. Se encuentran con frecuencia en peces y oleaginosas (Cabezas-Zábala *et al.*, 2016).

Asimismo, se puede llevar a cabo una clasificación de estas macromoléculas tomando como punto de partida su contenido de átomos de carbono, teniendo como resultado cuatro tipos de ácidos grasos:

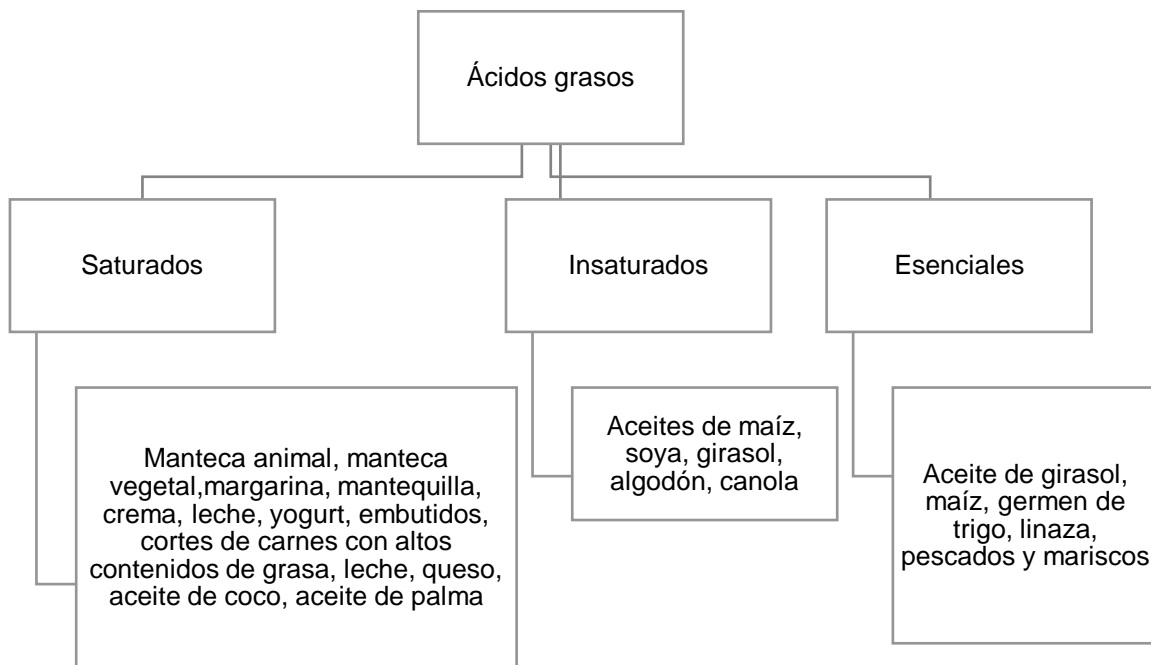
- Ácidos grasos de cadena corta (AGCC): Aquellos que en su estructura contienen de 4 a 6 átomos de carbono.
- Ácidos grasos de cadena media (AGCM): Aquellos que en su estructura contienen de 8 a 14 átomos de carbono.

- Ácidos grasos de cadena larga (AGCL): Aquellos que en su estructura contienen de 16 a 18 átomos de carbono.
- Ácidos grasos de cadena muy larga (AGCML): Aquellos que en su estructura contienen 20 o más átomos de carbono (Vasudevan *et al.*, 2011).

### 1.2.2 Fuentes alimentarias

Según el tipo de ácido graso del que se hable serán los alimentos en los que se pueda encontrar preferentemente. A continuación, se muestran algunos ejemplos de alimentos para cada tipo de ácido graso (Figura 2):

**Figura 2.** Fuentes alimentarias de ácidos grasos



(Quintero, 2014).

### 1.2.3 Digestión y absorción

La digestión de los lípidos comienza en la boca, con la lipasa lingual que es producida por las glándulas de la lengua y cuyo trabajo es complementado con el de la lipasa gástrica producida por el estómago. Es hasta que los lípidos continúan su recorrido y llegan hasta la primera porción de intestino delgado (duodeno) que se lleva a cabo la mayor proporción de digestión, gracias a la lipasa pancreática. Las lipasas se enfocan en hidrolizar los enlaces 1 y 3 de los triglicéridos con relativa facilidad, sin embargo, cuando actúan sobre los enlaces 2 el proceso se realiza a una velocidad muy lenta, de manera que los principales productos de su acción son los ácidos grasos libres y los 2-monoglicéridos (2-monoacilgliceroles) (Goodman, 2010).

Las grasas son relativamente insolubles, lo que limita su capacidad para llegar a la superficie de las células de la mucosa. Sin embargo, por la acción detergente en el intestino delgado de las sales biliares, la lecitina y los monoglicéridos se produce una emulsificación. Los lípidos y las sales biliares interactúan formando micelas, lo cual promueve su transporte hacia los enterocitos. Por consiguiente, las micelas se desplazan a través de su gradiente de concentración traspasando la capa inerte hacia el borde en cepillo de las células de la mucosa. Los lípidos se difunden fuera de las micelas y se mantiene una solución acuosa saturada de lípidos en contacto con el borde en cepillo de las células de la mucosa. Los ácidos grasos que contienen menos de 10 a 12 átomos de carbono tienen la capacidad de ser hidrosolubles y pasan a través del enterocito sin modificarse, por lo que son transportados activamente hacia la sangre de la vena porta. En el caso de los lípidos que contiene más de 10 a 12 átomos de carbono necesitan ser reesterificados a triglicéridos en los enterocitos (Barret *et al.*, 2010), siendo dependientes de proteínas de membrana para poder ingresar al interior de las células. Una de las proteínas de membrana más importantes es la proteína FAT/CD36, está altamente expresada en la mucosa intestinal proximal

(Goodman, 2010).

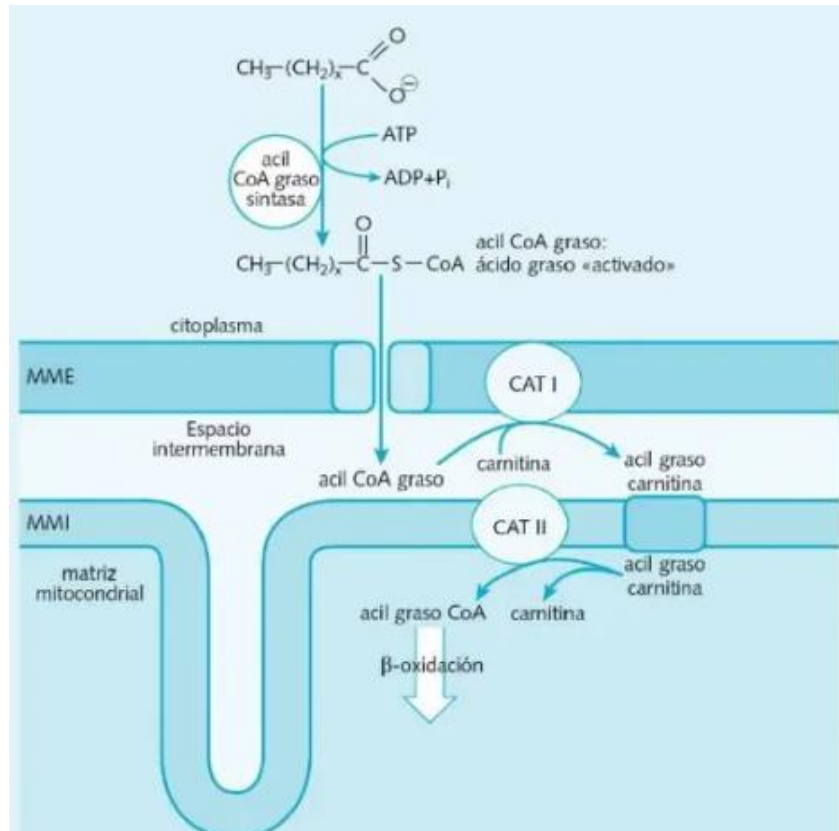
#### **1.2.4 Metabolismo**

La formación de triacilgliceroles requiere glicerol y ácidos grasos que se transformen en glicerol-3P y acil-CoA graso para de esta manera poder ser utilizados como sustratos. La gliceroneogénesis es la producción de glicerol-3P a partir de sustratos gluconeogénicos como lo es el piruvato. La proporción de glicerol-3P producido a partir de la glucólisis y por glicerogénesis varía con el estado nutricional (estado postprandial o en ayunas). Una vez que se encuentran en el citoplasma celular, los ácidos grasos y la coenzima A se esterifican en acil-coenzima A (acil-CoA) por acción de las enzimas acil-coenzima A sintetasa (Large *et al.*, 2004; Hounten y Wanders, 2010).

Los ésteres de acil-CoA de cadena media y larga se transportan dentro las células por la proteína de unión acil-CoA (ACBP) que tiene una alta afinidad por estas moléculas, pero no se unen a los ácidos grasos (Large *et al.*, 2004).

Una vez dentro de la mitocondria, los acil-CoA se degradan en unidades de acetil-CoA a través de la beta-oxidación. En este proceso, los acil-CoA son acortados provocando que los dos átomos de carbono carboxi-terminales se liberen como unidades de acetil-CoA cada vez que se completa un ciclo. Cada ciclo produce un acil-CoA acortado por dos átomos de carbono, un acetil-CoA, una nicotinamida dinucleótido de adenina (NADH) y una flavina adenina dinucleótido (FADH<sub>2</sub>) como transportadores de electrones (o equivalentes). El acil-CoA resultante puede entrar en el ciclo del ácido cítrico para producir ATP (Hounten y Wanders, 2010). Entre las proteínas involucradas en el transporte de ácidos grasos, la proteína FAT/ CD36 juego un papel sumamente importante.

**Figura 3.** Metabolismo de los ácidos grasos



Tomada de: Vanbergen y Wintle, 2019.

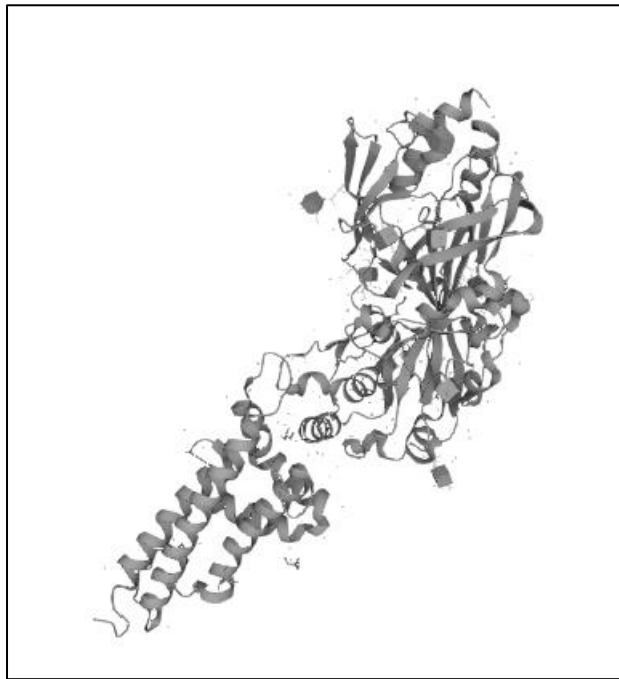
### 1.3 Proteína FAT/CD36

La proteína FAT/CD36 es una proteína glicosilada que pertenece a la familia de los receptores tipo B (scavengers) que participa en la captación de ácidos grasos, particularmente de cadena larga y no solo se encuentra en la membrana plasmática de la célula, también se encuentra en la membrana mitocondrial. Se le conoce por otros nombres como lo son: antígeno CD36, antígeno de diferenciación de leucocitos CD36, translocasa de ácidos grasos (FAT), GPIV, glicoproteína IIIb (GPIIIB), glicoproteína plaquetaria y receptor de colágeno plaquetario. Se encuentra principalmente en el tejido adiposo, el tejido

esquelético y en intestino delgado (Rać *et al.*, 2007).

Es una proteína conformada por una sola cadena de 472 aminoácidos con una masa total de aproximadamente 53 kDa. Esta cadena cuenta con dos áreas transmembrana en horquilla donde tanto el NH<sub>2</sub> como el COOH terminan como segmentos cortos anclados en el citoplasma celular, dos dominios intracelulares cortos y un gran bucle extracelular (Koonen *et al.*, 2011). Además, tiene dos sitios de fosforilación, tres puentes disulfuro externos, y contiene cuatro sitios de palmitoilación, dos en los extremos NH<sub>2</sub> y COOH. La última parte de la proteína es el dominio terminal COOH de CD36, donde contiene dos sitios de ubiquitinación (Figura 4; Glatz *et al.*, 2016).

**Figura 4.** Estructura grafica de FAT/CD36



Tomada de: Uniprot.

FAT/CD36 cumple con el 50% del transporte total de ácidos grasos en el tejido adiposo y el tejido muscular en seres humanos y ratones. Se sabe que los seres humanos con deficiencia de FAT/CD36 también muestran una absorción

significativamente menor de ácidos grasos en el corazón, los músculos y el tejido adiposo (Hao *et al.*, 2020). Aún se desconoce la manera exacta en la que transporta los ácidos grasos a través de la membrana plasmática, sin embargo, a partir del conocimiento de su estructura se ha considerado que la manera en la que realiza su función es la siguiente: 1) los ácidos grasos son capturados en el espacio extracelular; 2) Se abren camino desde el exterior hacia el interior de la membrana mediante un proceso llamado "flip flop", en el cual el grupo carboxilo polar de los ácidos grasos se mueve a través del interior de la bicapa para reubicarse en la interfaz opuesta; 3) Una vez que han conseguido atravesar la membrana plasmática, los ácidos grasos se unen a la proteína de unión a ácidos grasos citoplásmicos (FABP, por sus siglas en inglés); 4) Los ácidos grasos son activados a acil-CoA graso por la intervención de acil-CoA sintetasa; 5) Gracias a la presencia de la proteína FAT/CD36 en la membrana mitocondrial, los ácidos grasos ingresan en la mitocondria (Glatz *et al.*, 2018). Esto permite que el acetil-CoA necesario para participar en la creación de ATP sea obtenido por medio de la beta-oxidación (Lundsgaard *et al.*, 2018).

Otra función de la proteína es su capacidad para detectar el sabor de los ácidos grasos en la cavidad oral, lo cual se debe a que la detección del sabor la realizan proteínas quimiosensibles específicas ubicadas en el lado apical de las papilas gustativas. La presencia de sensores de lípidos con una alta afinidad por los ácidos grasos de cadena larga en las papilas gustativas favorece la detección eficiente de lípidos en la dieta (Martin *et al.*, 2011).

#### **1.4 Componente genético**

La existencia de una variación entre seres humanos relacionada con la respuesta a la dieta y a los propios nutrientes refuerza la importancia del estudio y entendimiento del componente genético dentro del concepto de la interacción

gen-dieta o gen-nutriente (Caicedo *et al.*, 2019).

### **1.4.1 Polimorfismos**

Dentro de las variaciones genéticas específicas que se pueden producir en los individuos podemos encontrar a los polimorfismos de un solo nucleótido o por sus siglas en inglés *SNPs* (*Single Nucleotide Polymorphism*), los cuales son consecuencia de sustituciones de un solo nucleótido en la secuencia del genoma que pueden dar como resultado una adaptación metabólica insuficiente ante los estímulos como lo son la alimentación y la actividad física (Salinas, 2017).

Estas variaciones genéticas se agrupan tomando en cuenta a su localización y funcionalidad, teniendo tres tipos:

- Polimorfismos s: Se encuentran en los promotores de los genes encargados de codificar proteínas, estos impactan los niveles de expresión génica.
- Polimorfismos rs: Se encuentran en los ARNm primarios (aquellos que contienen intrones) y en secundarios (aquellos que ya no contienen intrones), regiones no traducidas, regiones intrónicas y codificantes (en las que no ocurre un cambio de aminoácido). Pueden afectar la función y estructura de los ARN, la funcionalidad de las proteínas y la estabilidad de los ARNm, entre otros procesos biológicos propios de las células.
- Polimorfismos codificantes: Se encuentran en exones, a su vez pueden ser sinónimos (si al realizarse el cambio de nucleótido no se lleva a cabo un cambio de aminoácidos o bien) o no sinónimos (si al efectuarse el cambio de nucleótido también se lleva a cabo un cambio de aminoácido) (Glatz y Luiken, 2018).

En presencia de un polimorfismo, los individuos presentan distintos nucleótidos

o variantes en una posición concreta del genoma, a lo cual se le llama locus. Cada posible variante es un alelo, si se trata de un SNP, serán dos los posibles alelos en un mismo locus. Si los individuos presentan 2 alelos idénticos, serán homocigotos, mientras que cuando presenten dos diferentes alelos serán heterocigotos (Iniasta *et al.*, 2005).

Un ejemplo de SNP de tipo rs es el rs1527479 encontrado en la proteína CD36, el cual está implicado en el metabolismo desregulado de ácidos grasos y lípidos en condiciones fisiopatológicas, particularmente en la resistencia a la insulina inducida por una dieta alta en grasas y en la miocardiopatía diabética (Glatz y Luiken, 2018).

### **1.5 Adaptación metabólica**

La adaptación metabólica producida en el cuerpo humano ante situaciones amenazantes para el mantenimiento de la homeostasis energética (también conocida como flexibilidad metabólica) se ve ligada a la buena detección de dichas situaciones, el uso de los sustratos energéticos y los requisitos de energía para afrontar de manera óptima las situaciones que pudieran tener un impacto negativo. El consumo excesivo de sustratos, la disminución en la realización de actividad física y un funcionamiento poco eficiente de los procesos metabólicos modifican de manera negativa la flexibilidad metabólica, lo que puede desencadenar el padecimiento de patologías (Palmer y Clegg, 2022).

El término flexibilidad metabólica fue utilizado por primera vez en 1999 cuando Kelley y colaboradores realizaron un estudio comparando la selección de combustible en el músculo esquelético de individuos delgados y de individuos obesos tras ser sometidos a un ayuno nocturno. Al término del estudio observaron una mejor adaptabilidad de los individuos delgados en cuanto a

preferencia de combustible (Smith *et al.*, 2018).

Algunos tejidos necesitan glucosa como principal fuente de energía (por ejemplo, el cerebro, los glóbulos rojos y las células de la retina), mientras que la mayoría de los tejidos tienen la capacidad de cambiar entre glucosa y ácidos grasos para obtener energía que necesitan. Un ejemplo de esto es el músculo, considerado como un tejido importante para el almacenamiento y uso de glucosa y ácidos grasos (Turner *et al.*, 2014).

Dos determinantes clave de la flexibilidad metabólica son la oxidación máxima de grasas durante el ejercicio y la intensidad del ejercicio que permite llegar a esa oxidación máxima, conocida como  $Fat_{max}$ , por sus siglas en inglés. A su vez, tanto la oxidación máxima de grasas como el  $Fat_{max}$  están influenciados por el sexo, la edad, el porcentaje de masa muscular y la aptitud cardiorrespiratoria del individuo (Amaro-Gahete *et al.*, 2019).

La preferencia del sustrato utilizado en el músculo depende de la intensidad del ejercicio o actividad física que se realice. Los ácidos grasos son la principal fuente de energía durante el ejercicio de baja intensidad; a una intensidad >65% del  $VO_2max$  disminuye rápidamente la oxidación de grasas mientras que la oxidación de carbohidratos aumenta (Aslankeser y Balci, 2017).

La oxidación de grasas hace adaptaciones lentas a medida que aumenta la ingesta de grasas en la dieta. Una vez que disminuye el gasto de energía, se produce un balance de ácidos grasos positivo que con el tiempo conduce a un aumento gradual de peso, lo que también puede ser perjudicial para la señalización de la insulina al generar varios procesos lipotóxicos (Coperlejin *et al.*, 2010).

### 1.5.1 Medición del gasto calórico

Es posible calcular el gasto energético total (GET) de un individuo a partir de los datos obtenidos por medio de calorimetría indirecta. Este es un método de tipo indirecto y no invasivo que se encarga de estimar el gasto energético basal (GEB) a partir de los equivalentes calóricos de oxígeno ( $VO_2$ ) utilizado y dióxido de carbono ( $VCO_2$ ) producido en la respiración, una vez obtenido el gasto energético basal se puede introducir este dato en la ecuación del GET:

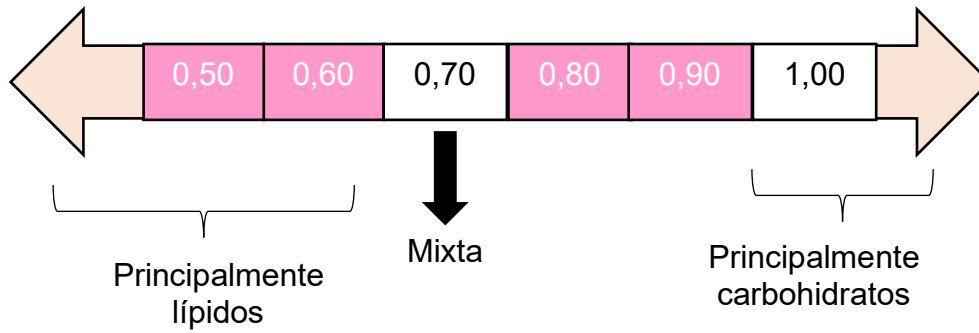
$$\text{GET} = \text{GEB} + \text{AF} + \text{ETA}$$

**Donde:**

- AF: Gasto por Actividad física
- ETA: Efecto termogénico de los alimentos (10% sobre el GEB; Nicolalde *et al.*, 2019).

Además de la estimación del gasto energético basal, la calorimetría indirecta permite determinar otros parámetros como lo son la utilización de sustratos (lípidos, carbohidratos). La relación entre el oxígeno y el dióxido de carbono censados se conoce como cociente respiratorio (RQ, por sus siglas en inglés). Como muestra la figura, un RQ con valores iguales o mayores a 1,0 habla de que se están utilizando principalmente carbohidratos para generar energía; mientras que, un RQ con valores cercanos a 0,70 habla de que se está llevando a cabo una utilización mixta de sustratos; y un RQ con valores menores a 0,70 indica la utilización principalmente de lípidos para generar energía (Delsoglio *et al.*, 2019).

**Figura 5.** Valores del RQ



También se puede hacer una estimación de la oxidación en gramos para cada sustrato haciendo uso de las siguientes ecuaciones:

Oxidación de carbohidratos:  $4.55 \times VCO_2 - 3.21 \times VO_2 - 2.87$ .

Oxidación de lípidos:  $1.67 \times VO_2 - 1.67 \times VCO_2 - 1.92$  (Frayn, 1983).

## **2. HIPÓTESIS**

El polimorfismo rs1527479 de la proteína FAT/CD36 disminuye la flexibilidad metabólica en hombres adultos sedentarios con obesidad.

## **3. OBJETIVO GENERAL**

Evaluar la interacción entre el polimorfismo rs1527479 de la proteína FAT/CD36 y la flexibilidad metabólica en hombres adultos sedentarios con obesidad.

## **4. OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

**4.1** Establecer la relación entre el porcentaje de grasa, el fenotipo dietario y la flexibilidad metabólica en respuesta al ejercicio en hombres sedentarios con obesidad que presentan el SNP rs1527479 de la proteína FAT/CD36.

**4.2** Analizar la respuesta metabólica de dos tipos de alimentos (alto en lípidos vs alto en carbohidratos) posterior a la realización de un ejercicio aeróbico y su asociación con el SNP rs1527479 de la proteína FAT/CD36 en hombres adultos sedentarios con obesidad.

## **5. MATERIALES Y MÉTODOS**

### **5.1 Diseño del estudio**

Este proyecto de investigación fue transversal observacional con un diseño aleatorizado cruzado en ciego.

### **5.2 Población de estudio**

El presente estudio se enfocó en la población de hombres adultos mexicanos sedentarios con obesidad.

### **5.3 Muestra de estudio**

Se estudió a una muestra de 7 hombres adultos sedentarios que se encontraban dentro de la categoría de obesidad comprobado por medio del porcentaje de grasa corporal, de los cuales una parte contaron con el alelo silvestre y el resto contaron con el alelo mutante (SNP rs1527479) de la proteína FAT/CD36.

### **5.4 Consideraciones éticas**

Todos los experimentos se condujeron acorde a la declaración de Helsinki y la Norma Oficial Mexicana NOM-012-SSA3-2012 (Anexo 1), que establecen los criterios para la realización de estudios de investigación para la salud en seres humanos y la autorización del Comité de Ética en la Investigación perteneciente a la UACJ (CEI-2021-1-277).

## 5.5 Criterios de inclusión

Los candidatos fueron seleccionados al contar con características que cumplen con cada uno de los siguientes criterios:

**Edad:** Contar con una edad mayor a 18 y menor a 35 años.

**Genotipo:** Contar con el alelo silvestre (TT) o el alelo mutante (TC, CC) del SNP rs1527479 de la proteína FAT/CD36.

**Índice de masa corporal (IMC):** Mayor a 30 Kg/m<sup>2</sup>.

**Porcentaje de masa grasa (%MG):** Mayor de 24%.

**Frecuencia cardiaca en reposo (FCR):** Menor a 90 lat/min.

**Presión sanguínea en reposo (PS):** Menor a 120/80 mmHg.

**Glucosa en ayuno (Glucb):** En un rango de 70 a 110 mg/dL.

**Historia clínica:** Libre de enfermedades metabólicas, fisiológicas o lesiones físicas.

## 5.6 Criterios de exclusión

No cumplir con los criterios de inclusión.

No cumplir con el 100% de las evaluaciones del presente protocolo.

## 5.7 Estructura de los alimentos

Se emplearon dos alimentos en presentación de batidos para favorecer una rápida absorción a nivel intestinal que permitiera apreciar cambios en la tasa metabólica en el menor tiempo posible. Los alimentos consumidos fueron:

1. Alimento rico en lípidos
2. Alimento rico en carbohidratos

Ambos alimentos fueron diseñados para ser isocalóricos y proveer el 25% del gasto energético total de 24 h. La estimación del gasto energético total de 24 h se realizó con los datos obtenidos a partir de una medición inicial del GEB para posteriormente introducir el dato obtenido a la ecuación del GET.

La distribución de energía aportada por los macronutrientes en cada alimento fue:

1. Alimento rico en lípidos: Del total de energía el 70% provenía de lípidos, el 15% de proteínas y el 15% de carbohidratos.
2. Alimento rico en carbohidratos: Del total de energía el 70% provenía de carbohidratos, el 15% de proteínas y el 15% de lípidos.

En la Tabla 1 se enlistan los ingredientes que conformaron a ambos alimentos, cada sujeto de estudio consumió ambos alimentos que fueron formulados sin excluir ningún ingrediente.

**Tabla 1.** Ingredientes de los alimentos consumidos por el grupo de obesidad

<b>Ingredientes</b>	
<b>Alimento alto en lípidos</b>	<b>Alimento alto en carbohidratos</b>
Leche light (1%)	Leche light (1%)
Aceite de coco 100% puro	Aceite de coco 100% puro
Proteína en polvo	Avena integral y sémola de trigo
Plátano	Manzana verde

Para asegurar que ambos batidos contaron con la estructura previamente descrita se realizaron análisis proximales siguiendo los métodos propuestos por la Asociación de Químicos Analíticos Oficiales (AOAC, por sus siglas en inglés) para la leche, aceite de coco, proteína en polvo y avena (AOAC, 2015). Mientras que para las frutas (plátano y manzana verde) se utilizaron los valores encontrados en la base de datos del Departamento de Agricultura de los Estados Unidos (USDA) (Tabla 2) (USDA, 2018). A partir de esto fue posible individualizar cada batido para que efectivamente fueran aportados la energía y la proporción de macronutrientes previamente descrita.

**Tabla 2.** Métodos usados en los análisis proximales de los ingredientes

Ingredientes	Humedad	Cenizas	Proteína Cruda	Lípidos totales	Carbohidratos totales
Leche light (1%)	Método 926.12	Método 945.46	Método 991.2	Método de Gerber	Valores obtenidos por diferencia (carbohidratos - 100 - $\sum$ de cálculos anteriores)
Aceite de coco 100% puro				Método de Gerber	
Avena integral y sémola de trigo				Extracción Soxhlet	
Plátano	Valores de la base de datos del departamento de agricultura de los Estados Unidos (USDA)				
Manzana verde					

## 5.8 Procedimiento con los sujetos de estudio

El trabajo dentro del laboratorio con los sujetos de estudio fue dividido en 5 sesiones por individuo. A continuación, se describe lo pertinente a cada sesión:

### 5.8.1 Sesión 1: Llenado de documentos y composición corporal

Se realizó el llenado de formatos (historia clínica, Anexo 3; Cuestionario Internacional de Actividad Física (IPAQ, por sus siglas en inglés), Anexo 4; y recordatorios de 24 h, Anexo 5), medición del IMC, FCR, PS y Glucb. Una vez confirmado que los candidatos cumplían con lo estipulado dentro de los criterios de inclusión y se procedió a firmar la carta de consentimiento informado (Anexo 2).

### 5.8.2 Sesión 2. Composición corporal y tasa metabólica en reposo

El sujeto de estudio llegó al laboratorio en condiciones de ayuno (no mayor a 10 h) y se le midió su composición corporal por medio de pletismografía de desplazamiento del aire (utilizando el analizador BODPOD) y su tasa metabólica

en reposo por medio de calorimetría indirecta (utilizando el calorímetro CORTEX Metalyzer 3B). Además, se tomó una muestra de sangre venosa que posteriormente fue enviada al laboratorio de Laboratorio de Medicina Molecular y Genómica Aplicada de la Universidad Autónoma de Chihuahua, en donde se realizó una genotipificación por Reacción en Cadena de Polimerasa (PCR) en tiempo real.

### **5.8.3 Sesión 3. Prueba FAT<sub>MAX</sub> y de esfuerzo**

Los sujetos de estudio llegaron al laboratorio con un ayuno no mayor a 10 h, habiendo consumido con anticipación una cena equilibrada en macronutrientes diseñada para cubrir el 30% del GET diario. Los porcentajes aportados por cada macronutriente al valor calórico total fueron: carbohidratos: 50%; lípidos: 20%; proteínas: 30%.

Se utilizó el valor obtenido en la medición del GEB como parte de la ecuación del GET.

- **Prueba de máxima oxidación de grasas (Fat<sub>max</sub>):** Se colocó el pulsímetro (POLAR T61- CODED) y la mascarilla del calorímetro. Se llevó a cabo una primera punción capilar para obtener una muestra de sangre que permitió la medición de los niveles de lactato en estado basal (Nova biomedical- LACTATE PLUS). Una vez registrado este valor se hizo una medición de 15 min de la tasa metabólica basal. Contando con el registro de los datos basales (frecuencia cardiaca, lactato en sangre y tasa metabólica basal, Anexo 6) se llevó a cabo el trabajo en banda sin fin (Quinton Q-strees TM-55), el cual se encuentra dividido en etapas con una duración de tres min cada una. Comenzando con una velocidad de 1.9 mill/h, incrementando 0.6 mill/h cada tres min, el porcentaje de inclinación se mantuvo estable a lo largo de la prueba. Antes del término de cada

una de las etapas se tomaron nota de los valores dados para la frecuencia cardiaca, la escala de percepción del esfuerzo de Borg y los niveles de lactato en sangre. Dando por terminada la prueba al momento en el que los sujetos llegaron a un RQ de 1.00.

- **Prueba de esfuerzo ( $VO_{2max}$ ):** Se implementó de manera inmediata al término de la prueba del FatMax (sin detener el calorímetro y la banda sin fin). Al aumentar la velocidad en cada etapa también se aumentó en 1% la inclinación. La prueba terminó en el momento en que los sujetos indicaron mediante la escala de Borg que alcanzaron su máximo esfuerzo o cuando mostraron indicios de no poder continuar, para lo cual se disminuyó la velocidad e inclinación a valores que les permitan estabilizar su frecuencia cardiaca. Con los datos arrojados, se desarrolló de manera individualizada una sesión de 60 min en banda sin fin.

#### **5.8.4 Sesión 4. Consumo del primer alimento**

Se midió la tasa metabólica del sujeto de estudio en estado preprandrial durante 15 min, se elaboró y consumió uno de los alimentos (el orden de consumo fue aleatorizado) y se realizó la medición de la tasa metabólica durante el periodo postprandial (los últimos 15 min de cada hora durante 4 h).

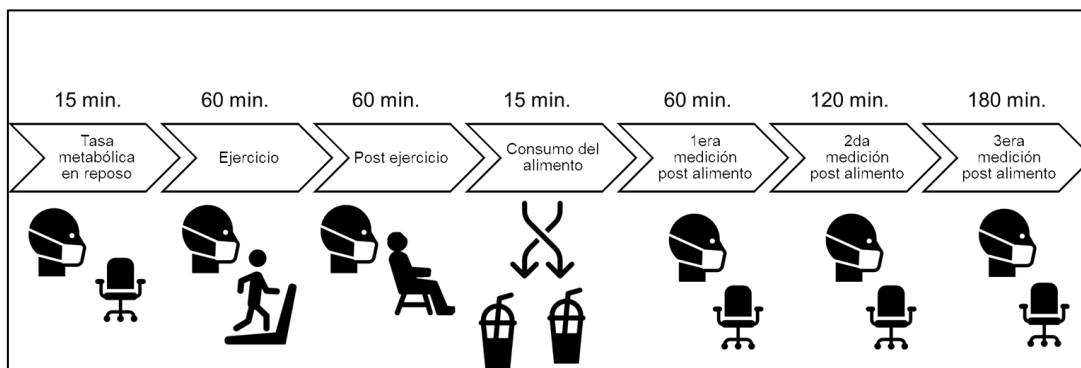
#### **5.8.4 Sesión 5. Consumo del segundo alimento**

Se midió la tasa metabólica del sujeto de estudio en estado preprandrial durante 15 min posterior a una hora de realización de ejercicio al  $FAT_{max}$  y una hora de reposo, una vez hecho esto se elaboró y consumió el otro alimento y se realizó

la medición de la tasa metabólica durante el periodo postprandial (los últimos 15 min de cada hora durante 3 h).

Para garantizar que la metodología realizada en la sesión 3 no influirá en los datos obtenidos en la sesión 4 estas estuvieron separadas por un periodo de limpieza de al menos 4 días. En la Figura 1 se observa el procedimiento seguido durante estas dos sesiones.

**Figura 6.** Procedimiento seguido durante las sesiones 3 y 4



## 5.9. Análisis estadísticos

Los datos recopilados fueron analizados utilizando el paquete estadístico SPSS versión 25 para Windows con una confiabilidad del 95% ( $p < 0.5$ ), siendo expresados como media  $\pm$  desviación estándar.

Los sujetos de estudio estuvieron separados por grupos según el alelo que presentaron y se llevaron a cabo pruebas de correlación bivariada y pruebas ANOVA de dos vías para variables independientes. Se consideraron como variables dependientes a los datos obtenidos de FAT<sub>máx</sub> y máxima oxidación de carbohidratos; mientras que las variables independientes fueron los tipos de alelos y alimentos. Por último, como co-variables se consideraron al %MG, umbral de lactato y  $VO_{2max}$  alcanzados en la prueba de esfuerzo.

## 6. RESULTADOS Y DISCUSION

### 6.1 Análisis proximales

A partir de los análisis proximales y la información encontrada en la base de datos de la USDA fue posible obtener los resultados observados en la Tabla 3, corroborando que los ingredientes de los batidos permitían alcanzar los porcentajes de macronutrientes requeridos.

**Tabla 3.** Resultados de los análisis proximales

Ingrediente	Marca comercial	CHO	P	L	Cenizas	Agua
Leche	Lala Light (1%)	7.6	3.01	1	0.71	88.02
Aceite de coco 100% puro	LouAna	0	0	100	0	0
Avena integral y sémola de trigo	1 Minuto	77.13	10.8	3.75	1.29	9.74
Proteína de soya en polvo		17.34	71.6	1.18	3.79	6.72
Plátano		22.84	1.09	0.33	0.82	74.91
Manzana verde		13.81	0.26	0.17	0.19	85.56

Datos expresados como porcentaje (%). CH: Carbohidratos; P: Proteínas; L: Lípidos.

### 6.2 Sujetos de estudio

Tanto la edad ( $30.9 \pm 9.7$  años), IMC ( $32.5 \pm 5.5$  Kg/m<sup>2</sup>) y el porcentaje de masa grasa ( $34.7 \pm 5.9$  %) mostraron que la muestra estudiada a lo largo de este proyecto cumplió con los criterios de inclusión previamente descritos (Tabla 4).

**Tabla 4.** Características de los sujetos de estudio

Edad (Años)	$30.9 \pm 9.7$
Peso (Kg)	$100.8 \pm 17.5$
Talla (m)	$1.8 \pm 0.1$
IMC (Kg/m <sup>2</sup> )	$32.5 \pm 5.5$
Masa grasa (Kg)	$35.5 \pm 10.9$
Masa grasa (%)	$34.7 \pm 5.9$
Índice de masa grasa (Kg/m <sup>2</sup> )	$11.5 \pm 3.7$
Masa libre de grasa (Kg)	$65.4 \pm 9.3$
Masa libre de grasa (%)	$65.3 \pm 5.9$

n=7, los valores se presentan como medias  $\pm$  desviación estándar.

El análisis de la dieta habitual se realizó con lo reportado con 6 de los individuos incluidos en el proyecto, debido a que uno de los individuos no hizo entrega de los recordatorios de 24 h (Tabla 5).

**Tabla 5.** Composición de la dieta habitual

Consumo total de energía (Kcal)	2342 $\pm$ 839
Lípidos en la dieta (%)	28 $\pm$ 7
Carbohidratos en la dieta (%)	49 $\pm$ 8
Proteínas de la dieta (%)	21 $\pm$ 7

n=6, los valores se presentan como medias  $\pm$  desviación estándar.

Los porcentajes de lípidos y carbohidratos reportados a partir de los recordatorios de 24 h se encuentran dentro de los rangos normales, mientras que el porcentaje de proteínas esta ligeramente elevado. Esto en comparación con las recomendaciones de macronutrientes para adultos mexicanos (Carbohidratos: 55-63%; Lípidos: 25-30%; Proteínas: 12-15%; Fernández y Navarro, 2010). Es importante resaltar que al tratarse de pacientes cuyo historial clínico y las mediciones de glucosa sanguínea solo reportan obesidad como único padecimiento clínico, los porcentajes obtenidos pueden ser producto de una subestimación de lo consumido habitualmente.

Algo a considerar al realizar encuestas alimentarias, como el recordatorio de 24 h, es que la tendencia a subestimar la ingesta alimentaria se encuentra en un 37% o incluso más. Esto se atribuye principalmente a factores que abarcan la capacidad del encuestado para recordar, su estado de ánimo y el conocimiento con el que cuente sobre porciones de alimentos que tiene. También juega un papel importante el buen manejo del encuestador sobre las técnicas de encuestas alimentarias y el uso de material de apoyo para complementar la encuesta (Pinheiro *et al.*, 2019).

El GET tuvo valores de  $2959 \pm 708$  Kcal, de las cuales  $2298 \pm 530$  Kcal provenían de la TMR calculada a partir de la calorimetría indirecta, solo  $501 \pm 364$  Kcal eran utilizadas por los individuos para la realización de actividad física, valor obtenido a partir de la aplicación de la IPAQ y el resto equivalían al 10% de la TMR. Este desequilibrio energético entre las Kcal consumidas y las gastadas es una parte fundamental de la obesidad de la obesidad presente en la muestra estudiada.

El conocer las cifras para cada uno de los componentes del GET también permitió la creación de la cena que los individuos consumieron previo a realizar las sesiones en el laboratorio y la creación de los alimentos consumidos en las sesiones 3 y 4 (Tabla 6).

**Tabla 6.** Datos sobre el requerimiento energético

AF (Kcal)	$501 \pm 364$
TMR (Kcal)	$2298 \pm 530$
GET (Kcal)	$2959 \pm 708$
GET (Kj)	$12380 \pm 2963$
Energía aportada por la cena (Kcal)	$888 \pm 213$
Energía aportada por la cena (Kj)	$3714 \pm 889$
Energía aportada por alimento (Kcal)	$3095 \pm 741$
Energía aportada por alimento (Kj)	$12949 \pm 3099$

n=7, los valores se presentan como medias  $\pm$  desviación estándar.

#### 6.4 Genotipificación

Los resultados de las pruebas PCR en tiempo real mostraron que el 71% de los individuos participantes contaban con alguno de los dos alelos mutantes, siendo está la mayor porción de la muestra, mientras que el 29% restante tenían el alelo silvestre (Tabla 7). La base de datos de la biblioteca nacional de medicina (NIH, por sus siglas en inglés) reporta que en una población latinoamericana con ascendencia europea y nativo americana el alelo silvestre (T) tiene una

frecuencia de 50%, mientras que el alelo mutante (C) tiene una frecuencia de 49% (NIH, 2021).

**Tabla 7.** Frecuencia en los sujetos de estudio de los alelos en el SNP rs1527479

	Genotipo (n=7)		
	Homocigotos (TT)	Heterocigotos (TC)	Homocigotos (CC)
n	2	3	2
%	29	43	29
%	71		

Los valores se muestran como número (de participantes (n) y porcentaje de la muestra total (%).

## 6.5 Ejercicio

El  $FAT_{m\acute{a}x}$  en este estudio tuvo valores de máxima oxidación de lípidos de  $0.26 \pm 0.10$  g/min (Tabla 8), siendo muy similares a los valores reportados por Osuna-Prieto y colaboradores en el año 2022 ( $0.24 \pm 0.09$  g/min), donde contaron con una muestra de 24 hombres adultos sedentarios con sobrepeso y obesidad que realizo la prueba  $FAT_{m\acute{a}x}$  en ergómetro. Amaro-Gahete y colaboradores en el año 2019 realizaron un estudio con una muestra de 24 hombres adultos sedentarios con obesidad que realizaron la prueba  $FAT_{m\acute{a}x}$  en banda sin fin, obteniendo una máxima oxidación de lípidos de  $0.41 \pm 0.03$  g/min.

**Tabla 8.** Resultados prueba  $FAT_{max}$  y  $VO_{2max}$

Máxima oxidación de lípidos (g/min)	$0.26 \pm 0.10$
Oxidación de carbohidratos al $FAT_{max}$ (g/min)	$16.33 \pm 5.36$
$VO_{2max}$ al $FAT_{max}$ (%)	$34.46 \pm 6.65$
Consumo de oxígeno al $FAT_{max}$ (L)	$1.36 \pm 0.30$
Frecuencia cardiaca al $FAT_{max}$ (lat/min)	$103.86 \pm 13.89$
Lactato al $FAT_{max}$ (mM)	$0.84 \pm 0.40$
Oxidación total de lípidos (g/min)	$138.14 \pm 89.55$
Oxidación total de carbohidratos (g/min)	$658.58 \pm 235.21$
Gasto energético en el ejercicio (Kcal/h)	$1161.80 \pm 241.33$
Gasto energético en el ejercicio (Kj/h)	$277.94 \pm 57.73$

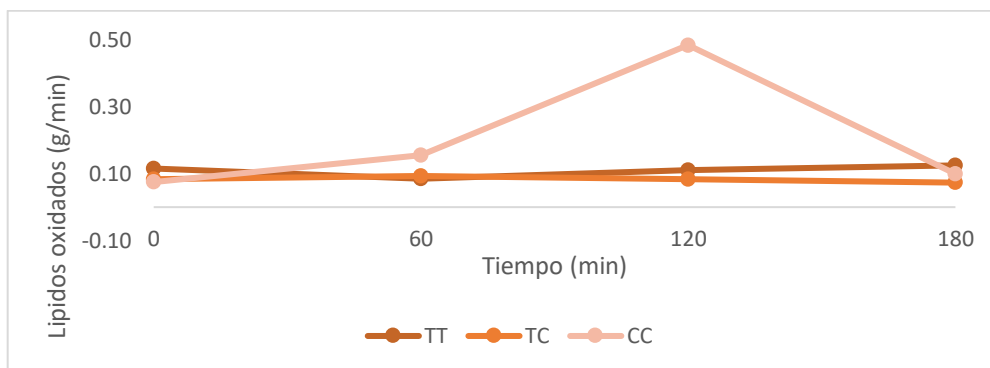
n=7, los valores se presentan como medias  $\pm$  desviación estándar.

## 6.6 Cinéticas de oxidación

Los individuos fueron agrupados en base a la genotipificación, resultando esto en la creación de tres grupos (alelo TT, TC y CC), una vez hecho esto se pudo observar cómo se comportaba la cinética de oxidación para lípidos y carbohidratos tras el consumo de los dos alimentos utilizados.

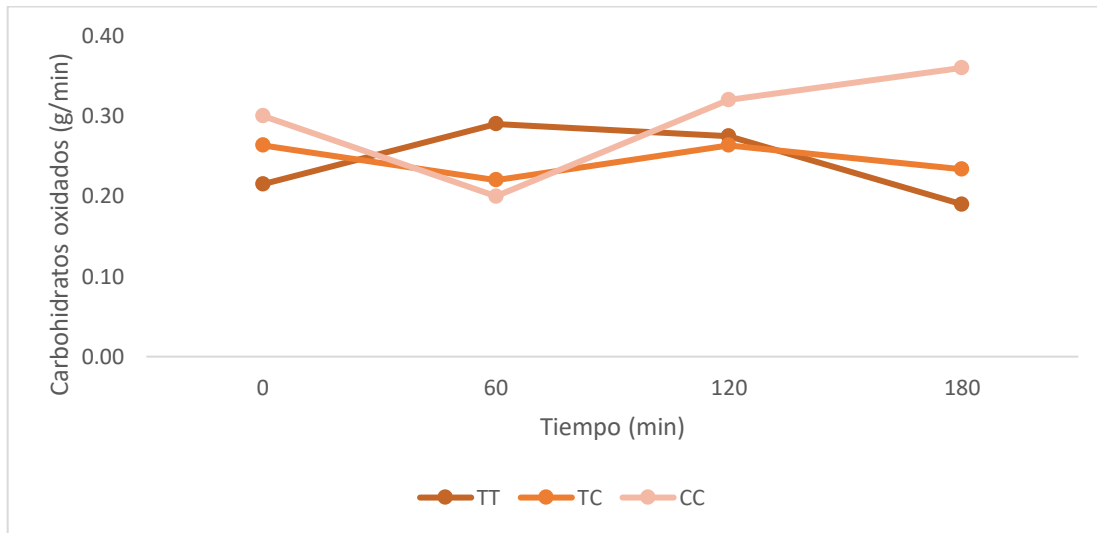
En la Figura 7 se puede observar como la cinética de oxidación de lípidos tras el consumo del alimento alto en lípidos se comportó relativamente similar en los alelos TT y TC, mientras que el alelo CC presentó una mayor cantidad de lípidos oxidados desde el min 60. En la oxidación de carbohidratos los alelos que se comportaron de forma similar a los 60 y 120 min fueron TC y CC, sin embargo, CC continuó incrementando la oxidación al min 180 (Figura 8).

**Figura 7.** Oxidación de lípidos al consumir el alimento alto en lípidos



TT: Alelo TT; TC: Alelo TC; CC: Alelo CC

**Figura 8.** Oxidación de carbohidratos al consumir el alimento alto en lípidos

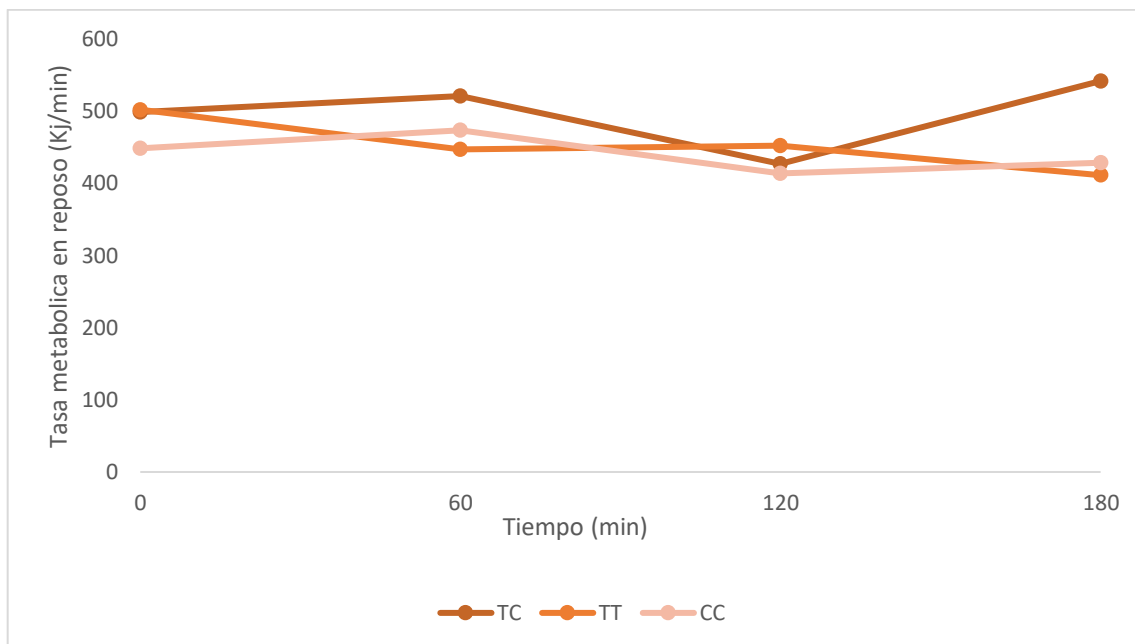


TT: Alelo TT; TC: Alelo TC; CC: Alelo CC

La literatura menciona que el consumo de alimentos con proporciones más altas de un macronutriente en específico ya sea lípidos o carbohidratos, incrementa la capacidad del individuo para oxidar el macronutriente primario consumido (Purdom *et al.*, 2018). Según lo observado en la sesión con el alimento alto en carbohidratos, el alelo CC fue el único que cumplió con ese comportamiento.

La TMR tuvo cifras similares para los alelos TC y CC, mientras que el alelo TT tuvo un comportamiento opuesto, disminuyendo a los 60 min y aumentando a los 120 min. Aun así, los tres alelos reportaron valores similares de TMR (Figura 9).

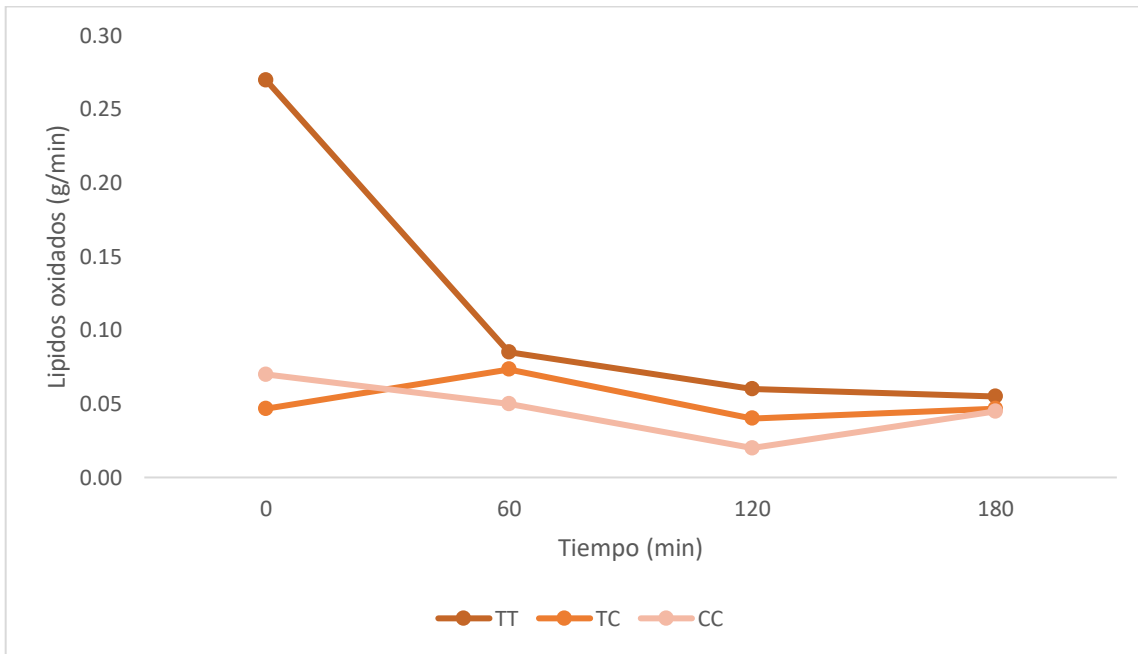
**Figura 9.** TMR con el consumo del alimento alto en lípidos



TT: Alelo TT; TC: Alelo TC; CC: Alelo CC

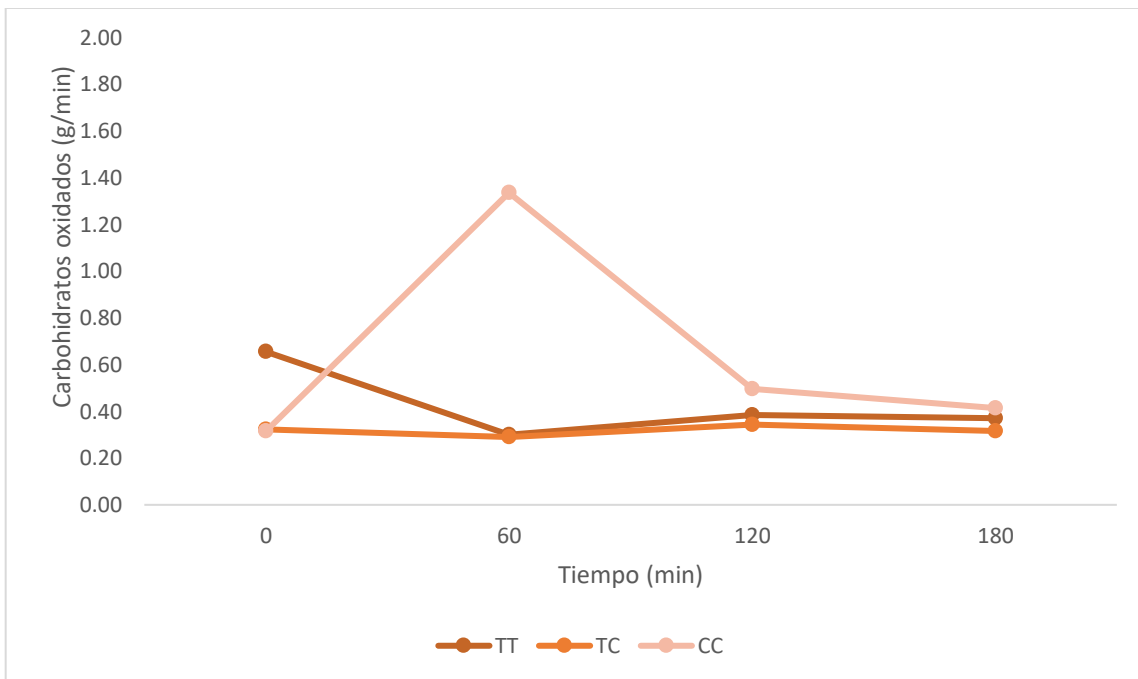
La oxidación de lípidos tras el consumo del alimento alto en carbohidratos fue similar entre los tres grupos a partir del min 60 (Figura 10). En cuanto a la oxidación de carbohidratos, los alelos TT y TC tuvieron un comportamiento similar mientras que el alelo CC incremento la cantidad de carbohidratos oxidados al min 60 y disminuyo a partir del min 120, teniendo un comportamiento similar a lo reportado en la literatura (Figura 11).

**Figura 10.** Oxidación de lípidos al consumir el alimento alto en carbohidratos



TT: Alelo TT; TC: Alelo TC; CC: Alelo CC

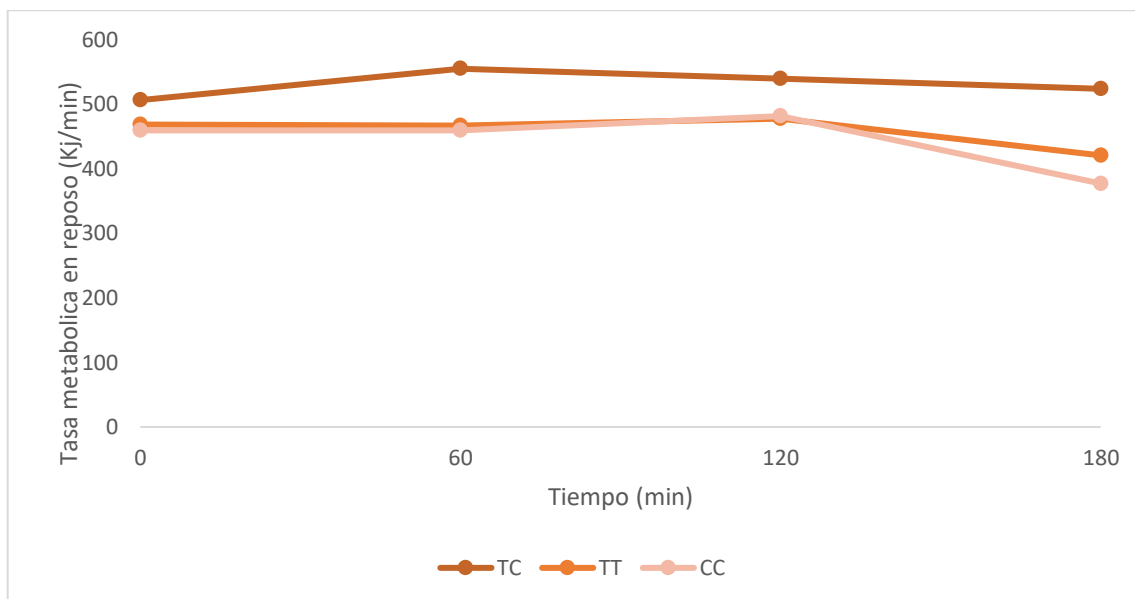
**Figura 11.** Oxidación de carbohidratos al consumir el alimento alto en carbohidratos



TT: Alelo TT; TC: Alelo TC; CC: Alelo CC

En la Figura 12 se observa el comportamiento de la TMR durante la sesión en que los sujetos de estudio consumieron el alimento alto en carbohidratos, la cual tuvo un comportamiento similar entre los tres alelos.

**Figura 12.** TMR con el consumo del alimento alto en carbohidratos



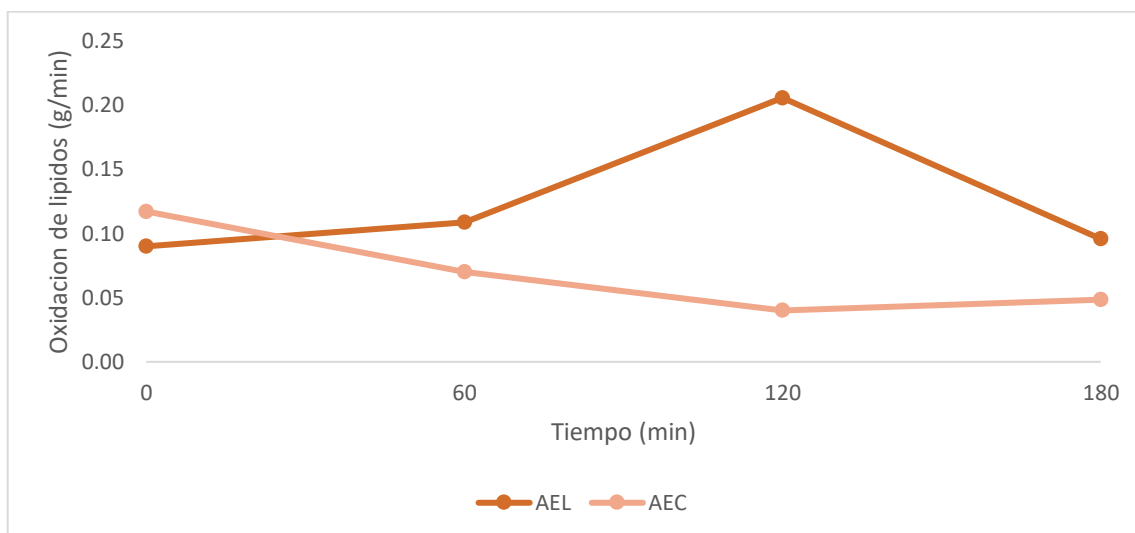
TT: Alelo TT; TC: Alelo TC; CC: Alelo CC

Es posible observar diferencias en la manera en que cada grupo de alelos adaptó su oxidación de los macronutrientes al consumo de ambos alimentos. El alelo CC tuvo una mayor capacidad oxidativa de lípidos cuando se consumió el alimento alto en lípidos y una mayor capacidad oxidativa cuando se consumió el alimento alto en carbohidratos.

Se analizó la cinética de oxidación de ambos macronutrientes posterior al consumo de cada uno de los alimentos utilizados en este estudio, agrupando al total de la muestra. En la Figura 13 se observa que posterior al consumo del alimento alto en lípidos la oxidación de lípidos fue en aumento, siendo el min 120

el momento en que se oxidaron mayor cantidad de lípidos. Mientras que posterior al consumo del alimento alto en carbohidratos la oxidación de lípidos descendió.

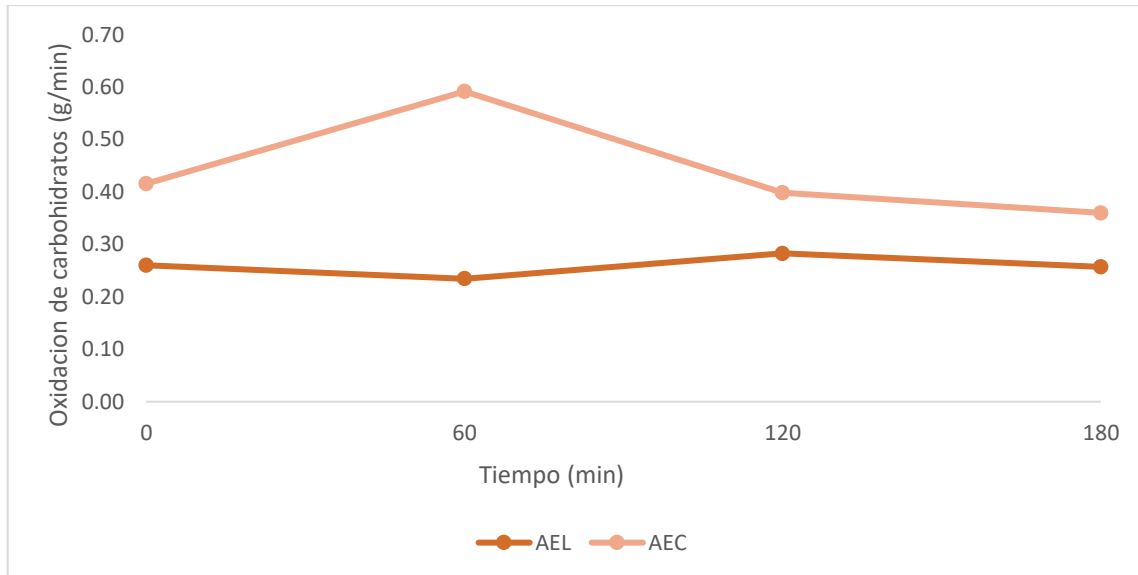
**Figura 13.** Oxidación de lípidos en el total de la muestra



n=7; AEL: Alimento alto en lípidos; AEC: Alimento alto en carbohidratos

La oxidación de carbohidratos tras el consumo del alimento alto en lípidos tuvo un ligero aumento cuyas cifras se mantuvieron cercanas a lo reportado en el tiempo basal. Posterior al consumo del alimento alto en carbohidratos, la oxidación de carbohidratos aumento al llegar al min 60 para regresar a valores similares a los basales desde el min 120 (Figura 14).

**Figura 14.** Oxidación de carbohidratos en el total de la muestra



AEL: Alimento alto en lípidos; AEC: Alimento alto en carbohidratos

Al analizar el comportamiento del total de la muestra sobre la oxidación de macronutrientes, los resultados obtenidos fueron congruentes con lo reportado en la literatura. Aun y cuando en el total de la muestra predominan los individuos con los alelos mutantes, tras el consumo del alimento alto en lípidos la oxidación de lípidos incrementó, mientras que posterior al consumo del alimento alto en carbohidratos la oxidación de carbohidratos incrementó.

Al analizar la oxidación de macronutrientes según el alelo presente, se encontró que solo el alelo CC cumplió con un comportamiento similar al reportado en la literatura. En el estudio realizado por Gautam y colaboradores en el 2013, los polimorfismos estudiados tuvieron una relación importante con los parámetros bioquímicos para el diagnóstico de DMT2 encontrando que la combinación de alelos mutantes (rs1984112 [A/G en el exón 1A, rs1527479 [T/C en el intrón IB], rs3211938 [T/G en el exón 10]) mostraban un elevado riesgo de padecer DMT2, a diferencia de solo contar con uno de los alelos mutantes. Mientras que en el año 2016 Jayewardene y colaboradores contaron con una muestra de 56 adultos

(28 hombres y 28 mujeres) normopeso, físicamente activos y que además tenían el SNP rs1527479 en el gen que codifica a la proteína FAT/CD36. Posterior al consumo de un alimento alto en lípidos, no hubo una relación entre ser portadores del SNP y los cambios en la oxidación de lípidos medidos. Dicho estudio cuenta con una metodología similar a la de este proyecto, difiriendo principalmente en la muestra estudiada y en que continuaron las mediciones hasta el min 240, sin la realización de ejercicio previo al consumo del alimento, además de que tomaron en cuenta parámetros bioquímicos y la presencia de más SNPs, En el año 2018, Yang y colaboradores no encontraron relación entre los alelos rs1527479 y rs1761667 del gen que codifica a la proteína FAT/CD36 y el desarrollo de diabetes gestacional (DG). Sin embargo, si mostraron relación con la ganancia de peso gestacional, los niveles de glucosa en plasma durante el ayuno, niveles de triglicéridos en plasma y la resistencia a la insulina. Es importante resaltar que la muestra estudiada fueron mujeres cuyo IMC pregestacional se encontraba dentro de lo normal.

Las diferencias entre los resultados obtenidos los estudios, pueden estar relacionados con la variación de las características de las muestras estudiadas (sexo, padecimiento de enfermedades, grado de activación física) y el tipo de intervención realizada (ejercicio, dieta).

## **6.7 Correlaciones**

La correlación entre las variables de composición corporal (IMC, porcentaje de masa grasa), las variables del fenotipo dietario (energía consumida en la dieta habitual, el porcentaje de los lípidos y carbohidratos de la dieta habitual) y las variables de flexibilidad metabólica (total de lípidos y carbohidratos oxidados) se muestran en la Tabla 9.

**Tabla 9.** Correlación para las variables de composición corporal, fenotipo dietario y flexibilidad metabólica

	Masa grasa (%)	Energía consumida en dieta habitual (Kcal)	Lípidos dieta habitual (%)	Carbohidratos dieta habitual (%)	Total de lípidos oxidados (g/min)	Total de carbohidratos oxidados (g/min)
IMC (Kg/m <sup>2</sup> )	0.709	0.552	0.811	-0.204	0.176	0.511
Masa grasa (%)		0.395	.858*	-0.488	0.569	0.546
Energía consumida en dieta habitual (Kcal)			0.528	-0.495	0.144	-0.403
Lípidos dieta habitual (%)				-0.611	0.158	0.443
Carbohidratos dieta habitual (%)					0.211	-0.059
Total de lípidos oxidados (g/min)						0.001

\*p<0.01

La alta y positiva correlación del porcentaje de masa grasa corporal con los lípidos consumidos en la dieta habitual, es un indicador de que a mayor porcentaje de masa grasa mayor será el porcentaje de lípidos que se consumen con regularidad. También se presentó una correlación alta y positiva del IMC con el porcentaje de masa grasa, el porcentaje de lípidos consumidos en la dieta habitual. Lo cual es un indicador de que a mayor IMC mayor es el porcentaje de masa grasa corporal en el individuo y mayores son sus consumos habituales de lípidos.

El consumo elevado de alimentos que contiene lípidos en grandes cantidades y que además cuentan con índices glucémicos altos puede aumentar el peso corporal al aumentar las reservas de masa grasa, contribuyendo a la aparición de estrés oxidativo, al incremento de la inflamación crónica de bajo grado y como consecuencia, el desarrollo de enfermedades cardiometabólicas (Hernández Rodríguez, 2018).

Las variables que tuvieron una correlación moderada y positiva fueron el porcentaje de masa grasa y los totales de lípidos y carbohidratos oxidados en las sesiones de trabajo con los alimentos, a mayor porcentaje de masa grasa de los individuos, mayor fue la oxidación de lípidos y proteínas tras el consumo de los alimentos consumidos en las sesiones dentro del laboratorio.

## 7. Conclusión

En base a los resultados obtenidos tras la realización de las sesiones de trabajo con los sujetos de estudio y del análisis de los datos, se concluye que la hipótesis se descarta, el SNP rs1527479 de la proteína FAT/CD36 no disminuye la flexibilidad metabólica ya que no se muestran comportamientos que difieran de lo normal para la oxidación de macronutrientes cuando un alelo mutante se encuentra presente. Sin embargo, alelo CC mostró una mayor oxidación de los macronutrientes predominante en cada alimento.

La correlación entre las variables de composición corporal, fenotipo dietario y flexibilidad metabólica si mostraron relaciones positivas entre ellas. Haciendo notar que, a mayor porcentaje de masa grasa en un individuo, mayor será su consumo de lípidos en su dieta habitual y de manera moderada en el trabajo dentro del laboratorio.

También es posible concluir que el consumo de un alimento alto en lípidos en conjunto con la realización de ejercicio al FAT<sub>max</sub> promueve la oxidación de lípidos, mientras que el alimento alto en carbohidratos disminuye la oxidación de lípidos cuando siendo combinado con la realización de ejercicio al FAT<sub>max</sub> tanto en los individuos con el alelo silvestre, como en los individuos portadores del SNP rs1527479 de la proteína FAT/CD36.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Amaro-Gahete, F. J., Sanchez-Delgado, G., Ara, I., & R. Ruiz, J. (2019). Cardiorespiratory fitness may influence metabolic inflexibility during exercise in obese persons. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 104(12), 5780-5790.
- AOAC. Official Methods of Analysis of AOAC International. 2015. Recuperado de: [http://www.aoac.org/aoac\\_prod\\_imis/AOAC/Publications/Official\\_Methods\\_of\\_Analysis/AOAC\\_Member/Pubs/OMA/AOAC\\_Official\\_Methods\\_of\\_Analysis.aspx](http://www.aoac.org/aoac_prod_imis/AOAC/Publications/Official_Methods_of_Analysis/AOAC_Member/Pubs/OMA/AOAC_Official_Methods_of_Analysis.aspx)
- Badui, S. (2013). *Química de los alimentos*. 5ª edición. México: Pearson Educación.
- Barros, C. (2009). Los aditivos en la alimentación de los españoles y la legislación que regula su autorización y uso. Editorial Visión Libros.
- Battaglia, G. M., Zheng, D., Hickner, R. C., & Houmard, J. A. (2012). Effect of exercise training on metabolic flexibility in response to a high-fat diet in obese individuals. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, 303(12), E1440-E1445.
- Cabezas-Zábala, C.; Hernández-Torres, B. y Vargas-Zárate, M .2016. Aceites y grasas: efectos en la salud y regulación mundial. *Rev. Fac. Med.* 64 (4). 761-768.
- Caicedo, L.; Velásquez, K. y Franco, A. 2019. La nutrigenética y su importancia en la nutrición personal. 3(4). 93-114.
- Cameron-Smith, D.; Burke, L.; Angus, D.; Tunstall, R.; Cox, J.; Bonen, A. ... Hargreaves, M. 2003. A short-term, high-fat diet up-regulates lipid

metabolism and gene expression in human skeletal muscle. *American Journal of Clinical Nutrition*. 77 (2). 313-318.

Campos-Montiel, R. G., Estefes-Duarte, J. A., González-Lemus, U., Jottar-Bernal, A., & Hernández-Fuentes, A. D. 2022. Utilidad del índice glucémico y la carga glucémica de los alimentos como herramientas de recomendación dietética. *Boletín de Ciencias Agropecuarias del ICAP*, 8(15), 15-26.

Corpeleijn, E., Petersen, L., Holst, C., Saris, W. H., Astrup, A., Langin, D., ... & Blaak, E. E. 2010. Obesity-related polymorphisms and their associations with the ability to regulate fat oxidation in obese Europeans: the NUGENOB study. *Obesity*, 18(7), 1369-1377.

Corpeleijn, E.; Saris, W.; Blaak, E. 2009. Metabolic flexibility in the development of insulin resistance and type 2 diabetes: effects of lifestyle. *Obes Rev*. 10(2). 178-193.

Corpeleijn, E.; Van der Kallen, C.; Kruijshoop, M.; Magagnin, M.; De Bruin, T.; Feskens, E. ... Blaak, E. 2006. Direct association of a promoter polymorphism in the CD36/FAT fatty acid transporter gene with Type 2 diabetes mellitus and insulin resistance. *Diabet Med*. 23(8). 907-11.

Delsoglio, M., Achamrah, N., Berger, M. M., & Pichard, C. (2019). Indirect calorimetry in clinical practice. *Journal of clinical medicine*, 8(9), 1387.

Frayn, K. N. (1983). Calculation of substrate oxidation rates in vivo from gaseous exchange. *Journal of applied physiology*, 55(2), 628-634.

Fernández, A. S., & Navarro, K. H. (Eds.). (2010). *El ABCD de la evaluación del estado de nutrición*. McGraw-Hill.

Ganong, W. F., Barrett, K. E., Barman, S. M., Boitano, S., & Brooks, H. L. (2010).

Ganong. McGraw-Hill Interamericana Editores.

- Gautam, S., Pirabu, L., Agrawal, C. G., & Banerjee, M. (2013). CD36 gene variants and their association with type 2 diabetes in an Indian population. *Diabetes technology & therapeutics*, 15(8), 680-687.
- Glatz, J. F., Nabben, M., Heather, L. C., Bonen, A., & Luiken, J. J. (2016). Regulation of the subcellular trafficking of CD36, a major determinant of cardiac fatty acid utilization. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular and Cell Biology of Lipids*, 1861(10), 1461-1471.
- Glatz, J. y Luiken, J. (2018). Dynamic role of the transmembrane glycoprotein CD36 (SR-B2) in cellular fatty acid uptake and utilization. 59. 1084-1093.
- Goodman, B. E. (2010). Insights into digestion and absorption of major nutrients in humans. *Advances in physiology education*, 34(2), 44-53.
- Goodpaster, H. y Sparks, M. 2017. Metabolic flexibility in health and disease. *Cell Metab.* 25(5):1027-1036.
- Hao, J. W., Wang, J., Guo, H., Zhao, Y. Y., Sun, H. H., Li, Y. F., ... & Zhao, T. J. (2020). CD36 facilitates fatty acid uptake by dynamic palmitoylation-regulated endocytosis. *Nature communications*, 11(1), 1-16.
- Hall, J. E., & Guyton, A. C. (2011). *Fisiología médica*. Guyton y Hall. 12o, 1003-1017.
- Hernández-Corona, D. M., Ángel-González, M., Vázquez-Colunga, J. C., Berenice Lima-Colunga, A., Vázquez-Juárez, C. L., & Colunga-Rodríguez, C. (2021). hábitos de alimentación asociados a sobrepeso y obesidad en adultos mexicanos: una revisión integrativa. *Ciencia y enfermería*, 27.
- Hernández Rodríguez, J. (2018). La obesidad y la inflamación crónica de bajo

grado. Revista Cubana de Endocrinología, 29(3), 1-3.

Houten, S. M., & Wanders, R. J. (2010). A general introduction to the biochemistry of mitochondrial fatty acid  $\beta$ -oxidation. *Journal of inherited metabolic disease*, 33(5), 469-477.

Iniesta, R., Guinó, E., & Moreno, V. 2005. Análisis estadístico de polimorfismos genéticos en estudios epidemiológicos. *Gaceta Sanitaria*, 19, 333-341.

Jayewardene, A. F., Mavros, Y., Hancock, D. P., Gwinn, T., & Rooney, K. B. (2016). Associations between CD36 gene polymorphisms, fat tolerance and oral fat preference in a young-adult population. *European Journal of Clinical Nutrition*, 70(11), 1325-1331.

Jayewardene, A. F., Mavros, Y., Gwinn, T., Hancock, D. P., & Rooney, K. B. (2016). Associations between CD36 gene polymorphisms and metabolic response to a short-term endurance-training program in a young-adult population. *Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism*, 41(2), 157-167.

Koonen, D. P., Jensen, M. K., & Handberg, A. (2011). Soluble CD36– a marker of the (pathophysiological) role of CD36 in the metabolic syndrome?. *Archives of physiology and biochemistry*, 117(2), 57-63.

Large, V., Peroni, O., Letexier, D., Ray, H., & Beylot, M. (2004). Metabolism of lipids in human white adipocyte. *Diabetes & metabolism*, 30(4), 294-309.

Lundsgaard, A. M., Fritzen, A. M., & Kiens, B. (2018). Molecular regulation of fatty acid oxidation in skeletal muscle during aerobic exercise. *Trends in Endocrinology & Metabolism*, 29(1), 18-30.

McKee, T., McKee, J. R., & González de Buitrago, J. M. (2003). *Bioquímica: la base molecular de la vida*.

Martin, C., Chevrot, M., Poirier, H., Passilly-Degrace, P., Niot, I., & Besnard, P. (2011). CD36 as a lipid sensor. *Physiology & behavior*, 105(1), 36-42.

National Library of Medicine. Rs1527479. Recuperado de: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/rs1527479>

Nicolalde, M., Álvarez, L., Fonseca, D., Guevara, M., Poveda, C., Heredia, S., & Peralta, L. (2019). Comparación de la estimación del gasto energético en reposo por ecuación de predicción y calorimetría indirecta en población adulta. *La Ciencia al Servicio de la Salud*, 10(Ed. Esp.), 142-148.

Norma Oficial Mexicana NOM-030-SSA2-2009, Para la prevención, detección, diagnóstico, tratamiento y control de la hipertensión arterial sistémica. México, 31 de mayo del 2010.

Organización Mundial de la Salud. *10 datos sobre la obesidad*. Recuperado de: <https://www.who.int/features/factfiles/obesity/facts/es/>

Osuna-Prieto, F. J., Acosta, F. M., Perez de Arrilucea Le Floc'h, U. A., Riquelme-Gallego, B., Merchan-Ramirez, E., Xu, H., ... & Ruiz, J. R. (2022). Dihydrocapsiate does not increase energy expenditure nor fat oxidation during aerobic exercise in men with overweight/obesity: a randomized, triple-blinded, placebo-controlled, crossover trial. *Journal of the International Society of Sports Nutrition*, 19(1), 417-436.

Palmer, B. F., & Clegg, D. J. (2022, March). Metabolic Flexibility and Its Impact on Health Outcomes. In *Mayo Clinic Proceedings*. Elsevier.

Pietka, T.; Schappe, T.; Conte, C.; Fabbrini, E.; Patterson, B.; Klein, S. ... LoveGregory, L. 2014. Adipose and muscle tissue profile of CD36 transcripts in obese subjects highlights the role of CD36 in fatty acid homeostasis and insulin resistance. *Diabetes Care*. 37 (7). 1990-1997.

- Pinheiro Fernandes, A. C., Araneda Flores, J., Illanes Yamada, K., & Pedraza Valencia, C. (2019). Evaluación de la precisión y exactitud de una encuesta alimentaria de registro con apoyo de imagen digital en tiempo real. *Nutrición Hospitalaria*, 36(2), 356-362.
- Purdom, T., Kravitz, L., Dokladny, K., & Mermier, C. (2018). Understanding the factors that affect maximal fat oxidation. *Journal of the International Society of Sports Nutrition*, 15(1), 3.
- Salinas, M. (2017). Identificación de SNPs implicados en la diferente respuesta a componentes de la dieta y asociación con enfermedades relacionadas con la alimentación: Estudios nutrigenéticos. Tesis doctoral. Universidad Autónoma de Madrid.
- Shamah-Levy T, Romero-Martínez M, Barrientos-Gutiérrez T, Cuevas- Nasu L, Bautista-Arredondo S, Colchero M, et al. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2021 sobre Covid-19. Resultados nacionales. Cuernavaca: Instituto Nacional de Salud Pública, 2022.
- Smith, R.; Soeters, M.; Wüst, R.; y Houtkooper, R. 2018. Metabolic Flexibility as an Adaptation to Energy Resources and Requirements in Health and Disease. *Endocr Rev.* 39(4). 489–517.
- Rač, M. E., Safranow, K., & Poncyljusz, W. (2007). Molecular basis of human CD36 gene mutations. *Molecular Medicine*, 13(5), 288-296.
- Ramírez-Bello, J.; Vargas-Alarcón, G.; Tovilla-Zárate, C. y Fragoso, J. 2013. Polimorfismos de un solo nucleótido (SNP): Implicaciones funcionales de los SNP reguladores (rsNP) y de los SNP-ARN estructurales (srSNP) en enfermedades complejas. *Gaceta Medica de México*. 149 (2). 220-228.
- Talanian, J. L., Galloway, S. D., Heigenhauser, G. J., Bonen, A., & Spriet, L. L.

(2007). Two weeks of high-intensity aerobic interval training increases the capacity for fat oxidation during exercise in women. *Journal of applied physiology*.

UniProt. P16671·CD36\_HUMAN. Recuperado de:  
<https://www.uniprot.org/uniprotkb/P16671/entry>

U.S. DEPARTMENT OF AGRICULTURE. FoodData Central. Recuperado de:  
<https://fdc.nal.usda.gov/>

Vanbergen, O., & Wintle, G. (2019). *Lo esencial en Metabolismo y nutrición: Curso Crash*. Elsevier Health Sciences.

Vasudeban, Dm.; Sdreekumari. S y Kannan, V. (2011). *Texto de bioquímica*. 6ª edición. Panamá: Editorial Cuéllar Ayala.

Yang, Y., Luo, B. R., Hu, M., Zhao, D. M., & Jing, W. J. (2018). Association of CD36 gene single nucleotide polymorphism with gestational diabetes mellitus in Chinese Han population. *Clinical and Experimental Obstetrics & Gynecology*, 45(2), 266-271.

## ANEXOS

### **Anexo 1: NORMA Oficial Mexicana NOM-012-SSA3-2012, Que establece los criterios para la ejecución de proyectos de investigación para la salud en seres humanos.**

Al margen un sello con el Escudo Nacional, que dice: Estados Unidos Mexicanos. - Secretaría de Salud.

GERMAN ENRIQUE FAJARDO DOLCI, Subsecretario de Integración y Desarrollo del Sector Salud y Presidente del Comité

Consultivo Nacional de Normalización de Innovación, Desarrollo, Tecnologías e Información en Salud, con fundamento en lo dispuesto por los artículos 39 de la Ley Orgánica de la Administración Pública Federal; 4o. de la Ley Federal de Procedimiento

Administrativo, 3o. fracción XI, 38 fracción II, 40 fracciones III y XI, 41, 43, 47 fracciones III y IV de la Ley Federal sobre Metrología y Normalización; 2o. fracción VII, 3o. fracciones I, II y IX, 13 apartado A fracciones I, II y IX, 45, 48, 78, 79, 81, 96, 98, 99, 100, 101, 102 y 103 de la Ley General de Salud; 28 y 34 del Reglamento de la Ley Federal sobre Metrología y Normalización; 3o., 4o., 5o., 22, 62, 78, 108, 115, 116 y 119 del Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud; 2o. apartado A fracción I, 8o. fracción V y 9o. fracción IV Bis del Reglamento Interior de la Secretaría de Salud, me permito ordenar la publicación en el Diario Oficial de la Federación de la Norma Oficial Mexicana NOM-012-SSA3-2012, Que establece los criterios para la ejecución de proyectos de investigación para la salud en seres humanos.

#### CONSIDERANDO

Que con fecha 5 de noviembre de 2009, fue publicado en el Diario Oficial de la Federación el proyecto de esta norma, en cumplimiento a la aprobación del mismo por parte del Comité Consultivo Nacional de Normalización de Innovación, Desarrollo, Tecnologías e Información en Salud; de conformidad con lo previsto en el artículo 47 fracción I de la Ley Federal sobre Metrología y Normalización, a efecto de que en los siguientes 60 días naturales posteriores a dicha publicación, los interesados presentaran sus comentarios ante el Comité Consultivo Nacional de Normalización de Innovación, Desarrollo, Tecnologías e Información en Salud.

Que durante el periodo de Consulta Pública de 60 días, que concluyó el 5 de enero de 2010 fueron recibidos en la sede del mencionado Comité, comentarios respecto del Proyecto de Norma Oficial Mexicana, razón por la que con fecha previa fueron

publicadas en el Diario Oficial de la Federación las respuestas a los comentarios recibidos por el mencionado Comité, en los términos del artículo 47 fracción III de la Ley Federal sobre Metrología y Normalización.

Que en atención a las anteriores consideraciones, contando con la aprobación del Comité Consultivo Nacional de Normalización de Innovación, Desarrollo, Tecnologías e Información en Salud, se expide la siguiente:

**NORMA OFICIAL MEXICANA NOM-012-SSA3-2012, QUE ESTABLECE LOS CRITERIOS PARA LA**

**EJECUCION DE PROYECTOS DE INVESTIGACION PARA LA SALUD EN SERES HUMANOS**

**PREFACIO**

En la elaboración de esta norma participaron:

**CONSEJO DE SALUBRIDAD GENERAL**

**SECRETARIA DE SALUD**

Subsecretaría de Integración y Desarrollo del Sector Salud

Dirección General de Calidad y Educación en Salud

Comisión Coordinadora de Institutos Nacionales de Salud y Hospitales de Alta Especialidad

Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán

Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Ismael Cosío Villegas

Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco Suárez

Instituto Nacional de Pediatría

Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes

Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente Muñiz

Instituto Nacional de Rehabilitación

Instituto Nacional de Medicina Genómica

Instituto Nacional de Salud Pública

Hospital General de México

Hospital General Dr. Manuel Gea González

Hospital Infantil de México Federico Gómez

Hospital Juárez de México

Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios

Comisión Nacional de Arbitraje Médico

Consejo Nacional de Salud

INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES DE LOS TRABAJADORES  
DEL ESTADO

Dirección Médica

SECRETARIA DE LA DEFENSA NACIONAL

Dirección General de Sanidad Militar

INSTITUTO NACIONAL DE ESTADISTICA, GEOGRAFIA E INFORMATICA

SECRETARIA DE EDUCACION PUBLICA

Subsecretaría de Educación Superior

Dirección General de Educación Superior Universitaria

CONSEJO NACIONAL DE CIENCIA Y TECNOLOGIA

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

Facultad de Medicina

INSTITUTO POLITECNICO NACIONAL

Escuela Superior de Medicina

Escuela Nacional de Medicina y Homeopatía

UNIVERSIDAD ANAHUAC

Escuela de Medicina

UNIVERSIDAD LA SALLE

Facultad de Medicina

ASOCIACION NACIONAL DE HOSPITALES PRIVADOS, A.C.

CAMARA NACIONAL DE LA INDUSTRIA FARMACEUTICA, A.C.

FUNDACION MEXICANA PARA LA SALUD, A.C.

HOSPITAL ANGELES DE LAS LOMAS, S.A. DE C.V.

HOSPITAL AMERICAN BRITISH COWDRAY, I.A.P.

HOSPITAL MEDICA SUR, S.A. DE C.V.

SOCIEDAD DE LA BENEFICENCIA ESPAÑOLA, I.A.P.

INDICE

0. Introducción

1. Objetivo

2. Campo de aplicación

3. Referencias

4. Definiciones

5. Generalidades
6. De la presentación y autorización de los proyectos o protocolos de investigación
7. Del seguimiento de la investigación y de los informes técnico-descriptivos
8. De las instituciones o establecimientos donde se realiza una investigación
9. De la constitución, inscripción y funcionamiento de los Comités de Investigación, Ética en la Investigación y Bioseguridad
10. Del Investigador principal
11. De la seguridad física y jurídica del sujeto de investigación
12. De la información implicada en investigaciones
13. Concordancia con normas internacionales y mexicanas
14. Bibliografía
15. Vigilancia
16. Vigencia

## 0. Introducción

La investigación científica, clínica, biomédica, tecnológica y biopsicosocial en el ámbito de la salud, son factores determinantes para mejorar las acciones encaminadas a proteger, promover y restaurar la salud del individuo y de la sociedad en general, por lo que resulta imprescindible orientar su desarrollo en materias específicas y regular su ejecución en los seres humanos, de tal manera que la garantía del cuidado de los aspectos éticos, del bienestar e integridad física de la persona que participa en un proyecto o protocolo de investigación y del respeto a su dignidad, se constituyan en la regla de conducta para todo investigador del área de la salud.

Esta norma, define los elementos mínimos que deben cumplir de manera obligatoria los investigadores que realizan esta actividad en seres humanos, de acuerdo con las disposiciones que en esta materia se establecen con carácter irrenunciable para la Secretaría de Salud como autoridad sanitaria, según lo establece la propia Ley General de Salud y su Reglamento en materia de investigación para la salud.

En este sentido, una vez que se ha cumplido con las disposiciones de carácter obligatorio que establece el marco jurídico sanitario mexicano, quienes realizan investigación para la salud en seres humanos; deberán adaptarse a los principios científicos y éticos que justifican a la investigación médica que se encuentra en los instrumentos internacionales universalmente aceptados y a los criterios que en la materia emita la Comisión Nacional de Bioética.

## 1. Objetivo

Esta norma establece los criterios normativos de carácter administrativo, ético y metodológico, que en correspondencia con la Ley General de Salud y el Reglamento en materia de investigación para la salud, son de observancia obligatoria para solicitar la

autorización de proyectos o protocolos con fines de investigación, para el empleo en seres humanos de medicamentos o materiales, respecto de los cuales aún no se tenga evidencia científica suficiente de su eficacia terapéutica o rehabilitatoria o se pretenda la modificación de las indicaciones terapéuticas de productos ya conocidos, así como para la ejecución y seguimiento de dichos proyectos.

## 2. Campo de aplicación

Esta norma es de observancia obligatoria, para todo profesional de la salud, institución o establecimiento para la atención médica de los sectores público, social y privado, que pretendan llevar a cabo o realicen actividades de investigación para la salud en seres humanos, con las características señaladas en el objetivo de la presente norma.

## 3. Referencias

Para la correcta interpretación y aplicación de esta norma, es necesario consultar las Normas Oficiales Mexicanas siguientes o las que las sustituyan:

3.1 Norma Oficial Mexicana NOM-004-SSA3-2012, Del expediente clínico.

3.2 Norma Oficial Mexicana NOM-220-SSA1-2002, Instalación y operación de la farmacovigilancia.

## 4. Definiciones

Para los efectos de esta norma, se entenderá por:

4.1 Atención médica, al conjunto de servicios que se proporcionan al individuo con el fin de promover, proteger y restaurar su salud.

4.2 Autorización de una investigación para la salud en seres humanos, al acto administrativo mediante el cual, la Secretaría de Salud permite al profesional de la salud la realización de actividades de investigación para la salud, en las que el ser humano es el sujeto de investigación, para el empleo de medicamentos o materiales de acuerdo con el objetivo de esta norma.

4.3 Carta de consentimiento informado en materia de investigación, al documento escrito, signado por el investigador principal, el paciente o su familiar, tutor o representante legal y dos testigos, mediante el cual el sujeto de investigación acepta participar voluntariamente en una investigación y que le sea aplicada una maniobra experimental, una vez que ha recibido la información suficiente, oportuna, clara y veraz sobre los riesgos y beneficios esperados. Deberá indicarse los nombres de los testigos, dirección y la relación que tienen con el sujeto de investigación.

4.4 Comités en materia de investigación para la salud, al conjunto de profesionales pertenecientes a una institución o establecimiento donde se realiza investigación para la salud o de otros sectores, encargados de revisar, aprobar y vigilar que los proyectos o protocolos de investigación se realicen conforme a los principios científicos de investigación, ética en la investigación y de bioseguridad que dicta la *lex artis* médica y de conformidad con el marco jurídico-sanitario mexicano.

4.5 Efecto adverso, al conjunto de signos y síntomas no calculados e inesperados que se presentan en un sujeto de investigación, como consecuencia de la aplicación de maniobras experimentales previstas en un protocolo o proyecto de investigación para la salud en seres humanos y que potencialmente representen un riesgo para su salud.

4.6 Enmienda, cualquier cambio a un documento que forma parte del proyecto o protocolo de investigación, derivado de variaciones a la estructura metodológica, sustitución del investigador principal o ante la identificación de riesgos en los sujetos de investigación. Los documentos susceptibles de enmienda son: proyecto o protocolo, carta de consentimiento informado, manual del investigador, documentos para el paciente, escalas de medición y cronograma.

4.7 Evidencia científica suficiente, conocimiento del que se puede afirmar la validez de su contenido como verdadero, con certeza y sin duda.

4.8 Informe anual, al documento que deben presentar los Comités de Investigación, de Ética en la Investigación y de Bioseguridad a la Secretaría de Salud durante los primeros 10 días hábiles del mes de junio de cada año, sobre la integración y actividades de dichos Comités.

4.9 Informe técnico final, al documento que presenta el investigador principal a la Secretaría de Salud, para comunicar los resultados finales de un protocolo o proyecto de investigación conforme al objetivo y campo de aplicación de esta norma, así como, los principales hallazgos obtenidos al inicio, durante y al final de la ejecución.

4.10 Informe técnico parcial, al documento que debe presentar el investigador principal a la Secretaría de Salud en cualquier tiempo o al menos una vez al año, para comunicar los avances y resultados parciales de una investigación, conforme al objetivo y campo de aplicación de esta norma.

4.11 Institución o establecimiento donde se realiza investigación para la salud, a todo aquel donde se proporcionen servicios de atención médica, perteneciente a los sectores público, social o privado, cualquiera que sea su denominación, que pueda efectuar actividades preventivas, diagnósticas, terapéuticas y de rehabilitación, por sí misma o subrogadas, dirigidas a mantener o reintegrar el estado de salud de las personas y efectuar actividades de formación y desarrollo de personal para la salud, así como de investigación.

4.12 Investigación para la salud en seres humanos, en la que el ser humano es el sujeto de investigación y que se desarrolla con el único propósito de realizar aportaciones científicas y tecnológicas, para obtener nuevos conocimientos en materia de salud.

4.13 Investigador principal, al profesional de la salud, a quien la Secretaría de Salud autoriza un proyecto o protocolo para la ejecución de una investigación para la salud en seres humanos, conforme al objetivo y campo de aplicación de esta norma y es responsable de conducir, coordinar y vigilar el desarrollo de dicha investigación.

4.14 Lex artis médica, conjunto de reglas y conocimientos generados para el ejercicio de la medicina, contenidos en distintos medios de almacenamiento, conservación y consulta, acerca de técnicas y procedimientos que han sido universalmente

aceptados, que se basan en los principios científicos y éticos que orientan la práctica médica.

4.15 Maniobra experimental, al empleo de medicamentos o materiales, respecto de los cuales aún no se tenga evidencia científica suficiente de su eficiencia terapéutica o rehabilitatoria o se pretenda la modificación de las indicaciones terapéuticas de productos ya conocidos, en un sujeto de investigación, con la finalidad de obtener información científica respecto de la eficacia de su uso con fines preventivos, diagnósticos, terapéuticos o rehabilitatorios.

4.16 Medicamentos o materiales, a los principios farmacológicos, químicos, biológicos, materiales y dispositivos médicos, utilizados o aplicados en seres humanos con fines de investigación científica, respecto de los cuales no se tenga evidencia científica suficiente para probar su eficacia preventiva, terapéutica o rehabilitatoria.

4.17 Modificación, cualquier cambio de tipo administrativo que no altere el proyecto o protocolo de investigación, como son: cambio de domicilio, razón social, cambio en la integración del equipo o grupo de trabajo del investigador, entre otros.

4.18 Patrocinador, persona física o moral que acepta responsabilidades que se expresan por escrito, para participar y financiar total o parcialmente un proyecto o protocolo de investigación.

4.19 Procedimiento invasivo, es aquel que se vale de una o varias técnicas médicas que invaden el cuerpo, con un fin diagnóstico o terapéutico.

4.20 Proyecto o protocolo de investigación para la salud en seres humanos, al documento que describe la propuesta de una investigación para la salud en seres humanos, conforme al objetivo y campo de aplicación de esta norma, integrado al menos por los capítulos de: planeación, programación, organización y presupuestación; estructurado de manera metodológica y sistematizada en sus diferentes fases de trabajo, que se realizarán bajo la responsabilidad, conducción y supervisión de un investigador principal.

4.21 Sujeto de investigación, al individuo que otorga su consentimiento informado, por sí mismo o por conducto de su representante legal, para que en su persona sean practicados determinados procedimientos con fines de investigación para la salud en seres humanos.

## 5. Generalidades

5.1 Para los efectos de esta norma, cuando se haga mención a "Reglamento", "Secretaría", "investigación" e "institución", se entenderá que se trata del Reglamento de la Ley General de Salud en materia de investigación para la salud, la Secretaría de Salud, investigación para la salud en seres humanos y la institución o establecimiento donde se realice investigación para la salud, respectivamente.

5.2 Todo proyecto o protocolo de investigación para el empleo de medicamentos o materiales, respecto de los cuales aún no se tenga evidencia científica suficiente de su eficiencia terapéutica o rehabilitatoria o se pretenda la modificación de las indicaciones terapéuticas de productos ya conocidos, deberá contar con autorización de la Secretaría antes de iniciar su desarrollo

5.3 La Secretaría, para el otorgamiento de la autorización de una investigación para la salud en seres humanos conforme al objetivo y campo de aplicación de esta norma, deberá corroborar que en el proyecto o protocolo de investigación, prevalezcan los criterios de respeto a la dignidad del sujeto de investigación, la protección de sus derechos, principalmente el de la protección de la salud, así como el bienestar y la conservación de su integridad física.

5.4 Es facultad de la Secretaría, en el ámbito de su competencia, y de conformidad con las disposiciones jurídicas aplicables, el seguimiento y control de los proyectos o protocolos de investigación autorizados conforme al objetivo y campo de aplicación de esta norma, los cuales deberán ajustarse a los principios científicos y éticos que orientan la práctica médica.

5.5 Toda investigación debe garantizar que no expone al sujeto de investigación a riesgos innecesarios y que los beneficios esperados son mayores que los riesgos predecibles, inherentes a la maniobra experimental.

En el caso de investigaciones en menores de edad o incapaces, se deberá considerar lo señalado en los artículos 38 y 39 del Reglamento. En mujeres embarazadas, se deberá tomar en cuenta lo especificado en el artículo 44 del mismo ordenamiento.

5.6 Para la autorización de una investigación, conforme al objetivo y campo de aplicación de esta norma, el proyecto o protocolo de investigación debe describir con amplitud los elementos y condiciones que permitan a la Secretaría, evaluar la garantía de seguridad de los sujetos de investigación, en su caso, podrá observar las Buenas Practicas de investigación clínica.

5.7 Toda investigación debe garantizar de manera clara, objetiva y explícita, la gratuidad de la maniobra experimental para el sujeto de investigación, lo cual deberá ser considerado en el presupuesto de la investigación, de conformidad con el numeral 10.6, de esta norma.

5.8 En todo proyecto o protocolo de investigación, se deberá estimar su duración, por lo que es necesario que se anoten las fechas tentativas de inicio y término, así como el periodo calculado para su desarrollo.

5.9 Las condiciones descritas en el proyecto o protocolo de investigación, incluyendo las fechas estimadas de inicio y término, así como el número necesario de sujetos de investigación, serán considerados requisitos indispensables para la autorización de una investigación para la salud en seres humanos.

5.10 La justificación de los proyectos o protocolos de investigación que se presente con la solicitud de autorización de una investigación para la salud en seres humanos, debe incluir: la información y elementos técnicos suficientes para suponer, que los conocimientos que se pretenden adquirir, no es posible obtenerlos por otro medio.

5.11 El investigador principal, así como los demás profesionales y técnicos de la salud que intervengan en una investigación, deberán cumplir en forma ética y profesional las obligaciones que les impongan la Ley General de Salud y el Reglamento, así como esta norma.

5.12 En toda investigación, los expedientes de los sujetos de investigación serán considerados expedientes clínicos, por lo que se deberá cumplir con lo señalado en la Norma Oficial Mexicana, referida en el numeral 3.1 de esta norma.

5.13 Quien realice una investigación sin ajustarse a las disposiciones de esta norma, se hará acreedor a las sanciones que establece la Ley General de Salud y su Reglamento.

5.14 En el presupuesto de la investigación deberá incluirse la disponibilidad de un fondo financiero, así como los mecanismos para garantizar la continuidad del tratamiento médico y la indemnización a que legalmente tendrá derecho el sujeto de investigación, en caso de sufrir daños directamente relacionados con la misma; en su caso, este fondo financiero puede ser cubierto con el seguro del estudio.

5.15 En los establecimientos de los sectores público, social y privado, en los que se desarrollen proyectos o protocolos de investigación para la salud en seres humanos, el responsable sanitario, representante legal o persona facultada para tal efecto, podrán solicitar la evaluación de la conformidad respecto de esta norma, ante los organismos acreditados y aprobados para dicho propósito.

## 6. De la presentación y autorización de los proyectos o protocolos de investigación

6.1 A efecto de solicitar la autorización de una investigación para la salud en seres humanos, de conformidad con el objetivo y campo de aplicación de esta norma, los interesados deberán realizar el trámite ante la Secretaría, utilizando el formato correspondiente.

6.2 Anexo al formato de solicitud de autorización, el proyecto o protocolo de investigación deberá contener como mínimo los

siguientes elementos:

6.2.1 Título del proyecto o protocolo de investigación;

6.2.2 Marco teórico;

6.2.3 Definición del problema;

6.2.4 Antecedentes;

6.2.5 Justificación;

6.2.6 Hipótesis (en su caso);

6.2.7 Objetivo general (en su caso, objetivos específicos);

6.2.8 Material y métodos;

6.2.9 Diseño: criterios de inclusión y exclusión, captura, procesamiento, análisis e interpretación de la información;

6.2.10 Referencias bibliográficas;

6.2.11 Nombres y firmas del investigador principal e investigadores asociados (señalar un máximo de 5, en orden de su participación en la investigación); y

6.2.12 Otros documentos relacionados con el proyecto o protocolo de investigación.

6.3 Al formato de solicitud para la autorización de un proyecto o protocolo de investigación, se deberá anexar un escrito libre, que contenga la siguiente información:

6.3.1 Datos de identificación, que integre el título del proyecto o protocolo de investigación, nombre del investigador e institución o establecimiento donde se desarrollará la investigación, así como en su caso, la unidad, departamento o servicios a la que estará adscrita.

6.3.2 Listado de documentos, entre los que se entregarán como mínimo los siguientes:

6.3.2.1 Descripción del nivel de riesgo del estudio, de conformidad con el artículo 17 del Reglamento.

6.3.2.2 Duración prevista: señalando mes y año, de las fechas estimadas de inicio y término, así como el periodo calculado para el desarrollo de la investigación.

6.3.2.3 Tipo de investigación de que se trate;

6.3.2.4 Apoyo externo: nombre de la institución o establecimiento y tipo de apoyo (recursos humanos, materiales, financieros, asesoría, información y otros);

6.3.2.5 Copia simple del formato de inscripción de los Comités de Investigación, Ética en la Investigación y en su caso, de Bioseguridad, con acuse de recibo de la Secretaría.

6.3.2.6 Carta de autorización del titular de la institución o establecimiento para que se lleve a cabo la investigación o parte de ella en sus instalaciones;

6.3.2.7 En su caso, carta de aceptación expresa del cargo del patrocinador de la investigación, en la que se requiere estén señaladas y aceptadas las obligaciones y derechos que el proyecto o protocolo de investigación impone al patrocinador. En el caso de personas morales, el cargo deberá ser aceptado por la persona facultada para ello o por su representante legal, de acuerdo con su estructura orgánica o régimen constitutivo;

6.3.2.8 Dictamen favorable de los Comités de Investigación y Ética en la Investigación de la institución o establecimiento en que se llevará a cabo la investigación. En caso de que se incluya el uso de radiaciones ionizantes o de técnicas de ingeniería genética, será necesario además, el dictamen favorable del Comité de Bioseguridad;

6.3.2.9 Descripción genérica de los recursos con que se cuenta para el manejo de urgencias médicas, de acuerdo con el tipo de estudio de investigación que se desarrolle. La atención médica deberá brindarse con recursos propios o a través de terceros, este hecho se deberá consignar en el contenido de la descripción genérica a que se refiere el presente numeral; y

6.3.2.10 Modelo de carta de consentimiento informado en materia de investigación.

6.3.2.11 En su caso, los interesados podrán presentar con su solicitud de autorización del proyecto o protocolo de investigación, dictamen emitido por tercero autorizado para tal efecto por la Secretaría de Salud, en los términos del artículo 102 de la Ley General de Salud.

6.4 La autorización de una investigación para la salud en seres humanos, no autoriza por sí misma la comercialización de los

medicamentos, procedimientos o aparatos resultantes, aun cuando se haya oficializado la conclusión de la investigación,

mediante la entrega y acuse de recibo del informe final.

## 7. Del seguimiento de la investigación y de los informes técnico-descriptivos

7.1 Se consideran labores de seguimiento: la elaboración y entrega a la Secretaría de un informe técnico-descriptivo de

carácter parcial, respecto del avance de la investigación de que se trate y al término de ésta, uno de carácter final, que describa

los resultados obtenidos.

7.1.1 Cuando se obtengan resultados con aplicaciones tecnológicas, deberá señalarse el área en la que se aportarán los

conocimientos obtenidos, entre las que pueden destacar: el área metodológica, técnica, de procedimientos clínicos,

epidemiológica, nuevos medicamentos o mejora de los existentes, productos biológicos para uso en humanos, equipo médico,

prótesis, órtesis y ayudas funcionales, material de curación, quirúrgico y productos higiénicos, agentes de diagnóstico u otros.

7.2 El titular de la institución o establecimiento, los Comités de Investigación, Ética en la Investigación o Bioseguridad, el

investigador principal y en su caso el patrocinador, serán responsables de acuerdo con su ámbito de competencia en materia de:

a) Seguimiento de la investigación;

b) Daños a la salud derivados del desarrollo de la investigación; así como aquellos daños derivados de la interrupción o

suspensión anticipada del tratamiento por causas no atribuibles al sujeto de investigación;

c) Cumplimiento puntual de los términos en los que la autorización de una investigación para la salud en seres humanos haya

sido emitida;

d) Oportunidad de la información que debe ser presentada a la Secretaría.

7.3 La Secretaría realizará el seguimiento de las investigaciones para la salud en seres humanos, mediante el ejercicio de sus

facultades administrativas y jurídico-sanitarias, entre las que se encuentra la vigilancia sanitaria.

#### 7.4 De los informes técnico-descriptivos

7.4.1 Los informes técnico-descriptivos parciales o finales, deberán contener como mínimo los elementos siguientes:

7.4.1.1 Datos de identificación, entre los que se incluirá el carácter parcial o final del informe, la fecha de inicio del estudio y la fase, periodo o etapa del estudio en relación con los resultados o avances reportados de que se trate;

7.4.1.2 Material y métodos, mencionando los aparatos e instrumentos y haciendo referencia a los mecanismos de control de calidad y seguridad con que fueron utilizados;

7.4.1.3 Resultados, mismos que deberán presentarse en forma descriptiva, apoyados con cuadros, gráficas, dibujos o fotografías, según sea el caso, a los que deberá anexarse el análisis e interpretación correspondientes;

7.4.1.4 Conclusiones, las cuales deberán describir si tuvieron o no relación con la o las hipótesis, así como con los objetivos planteados en el proyecto o protocolo de investigación;

7.4.1.5 Referencias bibliográficas, se deben incluir sólo aquellas que sirvieron de base para la planeación y ejecución de la investigación, así como para el análisis de los resultados; y

7.4.1.6 Los anexos que el investigador considere necesarios para el sustento del informe técnico-descriptivo o los que requiera la institución o establecimiento en donde se lleve a cabo la investigación.

7.4.2 El investigador principal deberá entregar a la Secretaría un informe técnico-descriptivo parcial o final según corresponda, de los avances de la investigación y tendrá la responsabilidad de entregar una copia de cada informe a los titulares de los Comités de Investigación, Ética en la Investigación y en su caso de Bioseguridad, de la institución o establecimiento donde se realiza la investigación.

7.4.3 La Secretaría tiene la facultad de solicitar información adicional o el replanteamiento de la investigación, cuando considere que la información proporcionada es insuficiente, no es clara o no cumple con los requisitos que establece la Ley General de Salud, el Reglamento, ésta y otras Normas Oficiales Mexicanas, así como los demás ordenamientos jurídicos aplicables.

7.4.4 Cuando de la información contenida en los reportes técnico-descriptivos o de la confirmación de algún hecho, se pueda comprobar que la investigación no se ha realizado con apego al proyecto o protocolo de investigación inicial, que sirvió de base para la emisión de la autorización original, la autoridad sanitaria deberá instaurar un procedimiento administrativo en contra del investigador principal y, en su caso, podrá revocar dicha autorización y suspender la investigación, sin perjuicio de las sanciones que correspondan por los hechos posiblemente constitutivos de delito.

7.4.5 En caso de que la investigación sea patrocinada por algún organismo público o privado, deberá garantizarse que ello no

generará conflictos de intereses que puedan provocar la interrupción del tratamiento para el sujeto de investigación, para lo cual deberá anexarse al proyecto o protocolo de investigación una explicación detallada de los recursos con que se cuenta y la forma en que serán proporcionados y distribuidos.

## 8. De las instituciones o establecimientos donde se realiza una investigación

8.1 Toda investigación en seres humanos, deberá realizarse en una institución o establecimiento, el cual deberá contar con la infraestructura y capacidad resolutive suficiente, para proporcionar la atención médica adecuada o en su caso, a través de terceros, ante la presencia de cualquier efecto adverso de la maniobra experimental expresada en el proyecto o protocolo de investigación autorizado.

8.2 El titular de la institución o establecimiento y los Comités en materia de investigación para la salud correspondientes, deben actuar de manera imparcial y objetiva, con apego estricto a los principios éticos y científicos, en todos los asuntos que se desprendan de la investigación que se esté llevando a cabo en sus instalaciones, especialmente cuando se trate de atender las quejas que formulen los sujetos de investigación, por sí o a través de sus representantes legales.

8.3 Las autorizaciones o consentimiento referente a los proyectos o protocolos de investigación que emita el titular de la institución o establecimiento o sus respectivos Comités, deberán elaborarse y firmarse por separado.

8.4 Toda institución o establecimiento en cuyas instalaciones se realice una investigación, deberá supervisar y garantizar que su desarrollo esté a cargo de profesionales de la salud, con apego a los principios científicos y éticos que orientan la práctica médica y que los sujetos de investigación no sean expuestos a daños ni a riesgos innecesarios o mayores que los beneficios esperados.

8.5 No podrá ser condicionada la atención médica a una persona a cambio de otorgar su consentimiento para participar o continuar participando en una investigación.

8.6 Toda institución o establecimiento, en el que se lleve a cabo o se pretenda realizar una investigación, debe contar con un servicio para la atención de urgencias médicas. En su caso, se deberá contar con un convenio suscrito con un establecimiento para la atención médica de mayor capacidad resolutive, que a manera de tercero, brinde dicha atención de urgencias.

8.7 El titular de la institución o establecimiento, debe notificar a la Secretaría, cualquier efecto adverso derivado de la maniobra experimental, en un plazo máximo de 15 días hábiles contados a partir de su presentación, que incluya las medidas de atención adoptadas, las secuelas identificadas, así como un informe detallado sobre el estado físico del paciente, en el que se mencione si se encuentra libre de todo riesgo hasta el momento de la notificación.

8.8 El titular de la institución o establecimiento, los Comités de Investigación, Ética en la Investigación, Bioseguridad o el investigador principal, deberán ordenar la suspensión o cancelación inmediata de la investigación, ante la presencia de cualquier efecto adverso severo, que se constituya en impedimento ético o técnico para continuar con el estudio,

acerca de lo cual, deberá notificar a la Secretaría, en forma detallada, con la oportunidad que se indica en el numeral

8.7. En tal caso, la reanudación de la investigación requerirá de una nueva autorización.

8.9 El investigador principal, deberá informar al Comité de Etica en la Investigación, de todo efecto adverso probable o directamente relacionado con la investigación. Asimismo, deberá informar a dicho Comité con la periodicidad que la misma establezca, sobre la ausencia de efectos adversos en los proyectos o protocolos de investigación que estén bajo su responsabilidad.

8.10 Las reacciones o efectos adversos graves o letales deben ser reportados inmediatamente a la Secretaría. En los casos de sospecha de efectos adversos por medicamentos se debe observar lo que señala la Norma Oficial Mexicana, referida en el numeral 3.2 de esta norma.

9. De la constitución, inscripción y funcionamiento de los Comités de Investigación, Etica en la Investigación y Bioseguridad.

9.1 De la constitución e inscripción de los Comités de Investigación, Etica en la Investigación y Bioseguridad.

9.1.1 La constitución de los Comités de Investigación y Bioseguridad, que se requieran en la institución o establecimiento, deberá ser multidisciplinaria, con profesionales de la salud de distintas especialidades relevantes para los temas sobre los que se investiga en la institución, pudiendo o no tener experiencia en metodología científica aplicada a la investigación. Deberán incluir profesionales de otras disciplinas, usuarios y personas de la sociedad civil, que representen los valores morales, culturales y sociales de los sujetos de investigación, pueden provenir de la propia institución o de otras instituciones médicas.

En el caso de los Comités de Etica en la Investigación, se deberá observar lo dispuesto en la legislación vigente y en los criterios a que se refiere el artículo 41 Bis de la Ley General de Salud.

9.1.2 Los Comités de Investigación y Bioseguridad se integrarán con un mínimo de tres científicos, más los representantes de la sociedad civil que se consideren necesarios, contando en total con al menos 6 integrantes y con máximo 20.

9.1.3 Cuando no sea posible constituir un Comité de Investigación o de Bioseguridad, con personal propio el titular podrá solicitar el apoyo de otros Comités constituidos en el nivel inmediato superior de su propia institución o en instituciones o establecimientos de salud externos.

9.1.4 El titular de la institución o establecimiento deberá registrar los Comités de Investigación, Etica en la Investigación y Bioseguridad, según corresponda, ante la Secretaría, informar acerca de la modificación, designación o sustitución de alguno de sus miembros y entregar un informe anual de sus actividades, referente a la evaluación de proyectos conforme al objetivo y campo de aplicación de esta norma.

9.2 Del funcionamiento de los Comités de Investigación, Etica en la Investigación y Bioseguridad

9.2.1 La constitución y funcionamiento de los Comités se sujetarán a lo dispuesto en la legislación vigente y, en su caso, a los criterios a que se refiere el artículo 41 Bis de la Ley General de Salud.

9.2.2 Los miembros de los Comités permanecerán en funciones el tiempo que se establezca en el acta de instalación, pudiendo ser ratificados al final de cada periodo, en su caso sustituidos de manera escalonada, de lo cual deberá quedar constancia documental. La operación y las actividades de los Comités, deberán ser descritas en las Reglas de Funcionamiento del Comité, que se emitan de conformidad con lo dispuesto en la legislación vigente y, en su caso, de conformidad con los criterios a que se refiere el artículo 41 Bis de la Ley General de Salud.

9.2.3 Los miembros de los Comités de Investigación, Ética en la Investigación y Bioseguridad deberán abstenerse de participar en la evaluación y dictamen de sus propias investigaciones.

9.2.4 Cada Comité designará a la persona que ocupará el puesto de presidente, mismo que será responsable ante el titular de la institución o establecimiento, de las actividades que desarrolle dicho Comité.

9.2.5 El secretario de cada Comité deberá realizar las gestiones necesarias para el desarrollo de las actividades del Comité de que se trate, por lo que se le deberá dotar de las facultades de gestión administrativa para el ejercicio de sus funciones.

9.2.6 Los Comités de Investigación y Bioseguridad contarán, por lo menos, con cuatro vocales que representen a cada una de las áreas afines a la materia del proyecto o protocolo de investigación en fase de dictamen, puede incluir personal médico, de enfermería, administrativo de la propia institución o establecimiento, así como de otros sectores que integren dicho Comité.

9.2.7 En las sesiones de cada Comité, podrán participar integrantes de Comités externos o contar con el apoyo de asesores externos, los cuales tendrán voz pero no voto. En estos casos, podrán participar además, los investigadores de la propia institución o establecimiento, siempre y cuando trabajen en áreas afines a la materia del proyecto o protocolo de investigación en fase de dictamen.

9.2.8 El Comité de Ética en la Investigación debe evaluar al inicio y periódicamente, que los proyectos o protocolos de investigación, se apegan a los principios éticos y a la normatividad vigente aplicable, de conformidad con el reglamento interno que cada Comité haya elaborado. Asimismo, dentro de su ámbito de responsabilidad, tendrá la facultad de aprobar o no, dichos proyectos o protocolos de investigación, que serán sometidos para autorización de la Secretaría.

9.2.9 El Comité de Ética en la Investigación será el encargado de revisar y en su caso, aprobar la carta de consentimiento informado en materia de investigación, formulada por el investigador principal.

9.2.10 El Comité de Ética en la Investigación deberá proponer al titular de la institución o establecimiento donde se realice investigación para la salud, que se suspenda o cancele

la investigación ante la presencia de cualquier efecto adverso que sea impedimento desde el punto de vista ético o técnico, para continuar con el estudio.

9.2.11 El Comité de Bioseguridad vigilará que para cada estudio, según sea el caso, con riesgos tóxico, infectocontagiosos o radiológicos deberá cumplir con los requerimientos para su realización, incluyendo que exista una persona encargada de la seguridad radiológica, la cual deberá estar registrada ante la Comisión Nacional de Seguridad Nuclear y Salvaguardias.

9.2.12 Es atribución de los Comités, emitir la opinión técnica en materia de investigación, ética y bioseguridad en su ámbito de competencia, de acuerdo con la naturaleza de las investigaciones propuestas.

## 10. Del Investigador principal

10.1 La conducción de toda investigación de conformidad con esta norma, estará a cargo del investigador principal, el cual deberá ser un profesional de la salud con la formación académica y experiencia probada en la materia, que le permitan dirigir la investigación que pretenda realizar.

10.2 El investigador principal podrá planear y elaborar el proyecto o protocolo de investigación y debe dirigir el mismo en apego a los aspectos metodológicos, éticos y de seguridad del sujeto de investigación.

10.3 Cuando el investigador principal desee efectuar enmiendas en el diseño metodológico del proyecto o protocolo de investigación inicial, que sirvió de base para la emisión de la autorización original de una investigación para la salud en seres humanos, de conformidad con esta norma, deberá solicitar a la Secretaría una nueva autorización, previo dictamen favorable del Comité que validó el proyecto o protocolo inicial, en los términos del numeral 4.6, de definiciones. En los casos en que se encuentre en peligro la vida de los sujetos de investigación, las enmiendas podrán ser aplicadas de inmediato, previa aprobación del Comité de Ética en la Investigación y posteriormente con la autorización de la Secretaría, de todo lo cual, deberá quedar constancia documental.

10.4 Es atribución del investigador principal, seleccionar y especificar el número de participantes: personal de apoyo técnico y administrativo que participará en la investigación, por lo que será responsable solidario del proceder y pericia de éstos en relación con la investigación, por lo cual deberá tener facultades amplias para, en su caso, solicitar al titular de la institución o establecimiento, que suspenda la participación de cualquiera de ellos.

10.4.1 Para cada investigador principal o asociado, especificar si está adscrito a la institución o establecimiento, cargo o función, horas/semana que dedicará al proyecto o protocolo de investigación, máximo grado académico, el lugar e institución en que se obtuvo (nacional o extranjera) así como la disciplina; si es el caso, categoría en el Sistema Nacional de Investigadores (investigador nacional o candidato).

10.5 El investigador es responsable de suspender la investigación, de conformidad con lo establecido en la fracción VI del artículo 100 de la Ley General de Salud.

10.6 Al formular la carta de consentimiento informado en materia de investigación, el investigador debe cerciorarse de que ésta cumpla con los requisitos y supuestos que se indican en el Reglamento, cuidando que se hagan explícitas la gratuidad para el sujeto de investigación, la indemnización a que tendrá derecho en caso de sufrir daños a su salud directamente atribuibles a la investigación y la disponibilidad del tratamiento médico gratuito para éste, aun en el caso de que decida retirarse de dicha investigación, antes de que concluya.

10.7 El investigador deberá abstenerse de obtener personalmente el consentimiento informado, de aquellos sujetos de investigación que se encuentren ligados a él por algún tipo de dependencia, ascendencia o subordinación.

10.8 Es responsabilidad del investigador principal informar al sujeto de investigación, al familiar, tutor o representante legal, durante el desarrollo de la investigación, acerca de las implicaciones de cada maniobra experimental y de las características de su padecimiento. Asimismo, deberá informar en su caso, acerca de la conveniencia de tomar una opción terapéutica adecuada a sus características particulares.

10.9 El investigador debe informar al Comité de Ética en la Investigación de todo efecto adverso probable o directamente relacionado con la investigación.

10.10 El investigador principal debe elaborar y entregar a la Secretaría los informes técnico-descriptivos, parciales o finales correspondientes, a que se refiere el numeral 7.4.1, de esta norma.

## 11. De la seguridad física y jurídica del sujeto de investigación

11.1 La seguridad del sujeto de investigación respecto del desarrollo de la maniobra experimental, es responsabilidad de la institución o establecimiento, del investigador principal y del patrocinador, en los términos del numeral 7.2, de esta norma.

11.2 El sujeto de investigación, sus familiares, tutor o representante legal, tienen el derecho de retirar en cualquier tiempo, su consentimiento para dejar de participar en la investigación de que se trate, en el momento que así se solicite. Cuando esto suceda, el investigador principal debe asegurar que el sujeto de investigación continúe recibiendo el cuidado y tratamiento sin costo alguno, hasta que se tenga la certeza de que no hubo daños directamente relacionados con la investigación.

11.2.1 En su caso, el investigador principal también podrá retirar al sujeto de investigación para que deje de participar en ella, si considera que durante el desarrollo de dicha investigación, el riesgo es mayor que el beneficio y que por tal motivo obligue a su retiro.

11.2.2 Para garantizar la seguridad del sujeto de investigación, al término de ésta, el investigador principal deberá proveer lo necesario para que se continúe con el tratamiento y cuidados, a fin de evitar que se presenten efectos secundarios derivados de la suspensión de la maniobra experimental que le haya sido practicada.

11.3 La carta de consentimiento informado es requisito indispensable para solicitar la autorización de un proyecto o protocolo

de investigación, por lo que deberá cumplir con las especificaciones que se establecen en los artículos 20, 21 y 22 del Reglamento. En los casos de investigaciones sin riesgo o con riesgo mínimo, la carta de consentimiento informado no será un requisito para solicitar la autorización del proyecto o protocolo de investigación.

11.4 Cuando la investigación implique la aplicación combinada de un procedimiento en fase experimental con otro método ya probado, la responsabilidad de la seguridad del individuo, a causa de su carácter de paciente-sujeto de investigación, será mancomunada entre el investigador y el médico responsable del método probado.

11.5 En la investigación, queda prohibido cobrar cuotas de recuperación a los sujetos de investigación, sus familiares o representante legal, por participar en ella.

11.6 Si durante el desarrollo de un proyecto o protocolo de investigación, el sujeto que participe en ella, presenta signos y síntomas de una patología no contemplada (comorbilidad), que no sea consecuencia de la maniobra experimental y que pudiera llegar a generar daños a su salud o complicarse como resultado de dicha maniobra experimental, el investigador principal deberá evaluar la conveniencia de que el sujeto continúe o sea excluido de la investigación, en concordancia con el numeral 11.2.1, de esta norma. La decisión y su justificación deberán quedar registradas en el expediente clínico del sujeto de investigación.

11.7 Todo sujeto de investigación tiene derecho a la protección de sus datos personales al acceso, rectificación y cancelación de los mismos, así como a manifestar su oposición, en los términos que fijen la ley, la cual establecerá los supuestos de excepción a los principios que fijen el tratamiento de datos, por razones de seguridad nacional, disposiciones de orden público, seguridad y salud pública para proteger los derechos de terceros.

## 12. De la información implicada en investigaciones

12.1 La información relacionada con cualquier investigación que el investigador principal entregue a la Secretaría, será clasificada como confidencial. Los Comités en materia de investigación para la salud de las instituciones o establecimientos en los que se realice investigación, deben guardar total confidencialidad respecto de los informes y reportes que reciban del investigador principal, en particular, cuando se trate de investigaciones cuyos resultados sean susceptibles de patente o desarrollo y explotación comercial.

12.2 Los integrantes de los Comités en materia de investigación para la salud de las instituciones o establecimientos en los que se realice investigación, deben guardar total confidencialidad respecto de los informes y reportes que reciban del investigador

principal, especialmente cuando se trate de investigaciones cuyos resultados sean susceptibles de patente o desarrollo y explotación comercial.

12.3 El investigador principal y los Comités en materia de investigación para la salud de la institución o establecimiento, deben proteger la identidad y los datos personales de los sujetos de investigación, ya sea durante el desarrollo de una investigación, como en las fases de publicación o divulgación de los resultados de la misma, apegándose a la legislación aplicable específica en la materia.

### 13. Concordancia con normas internacionales y mexicanas

Esta norma concuerda parcialmente con las siguientes normas internacionales:

Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial sobre principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos, y Protocolo de Estambul: Manual para la investigación y documentación eficaces de la tortura y otros tratos o penas crueles, inhumanos o degradantes.

No concuerda con ninguna norma mexicana.

### 14. Bibliografía

14.1 Decreto por el que se crea el órgano desconcentrado denominado Comisión Nacional de Bioética.

14.2 Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial sobre principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos. Adoptada por la 18<sup>a</sup> Asamblea Médica Mundial, Helsinki, Finlandia, junio 1964 y enmendada por la 59<sup>a</sup> Asamblea General, Seúl, Corea, octubre 2008. Disponible en: Centro de Documentación de Bioética.

14.3 Guías de Integración y Funcionamiento de los Comités de Ética en Investigación y de Comités Hospitalarios de Bioética de la Comisión Nacional de Bioética.

14.5 Ley Federal de Transparencia y Acceso a la Información Pública Gubernamental.

14.6 Ley Federal de Protección de Datos Personales en Posesión de los Particulares.

14.7 Ley de la Propiedad Industrial.

14.8 Méndez Ramírez: "El Protocolo de investigación" Ed. Trillas, México 1990. Cap. I, Pág. 11-27.

14.9 Oficina del Alto Comisionado de las Naciones Unidas para los Derechos Humanos. Protocolo de Estambul: Manual para la investigación y documentación eficaces de la tortura y otros tratos o penas crueles, inhumanos o degradantes. Naciones Unidas, Nueva York y Ginebra, 2001.

14.10 Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud.

14.11 Reglamento Interior de la Comisión Interinstitucional de Investigación en Salud.

### 15. Vigilancia

La vigilancia de la aplicación de esta norma, corresponde a la Secretaría de Salud y a los gobiernos de las entidades federativas en el ámbito de sus respectivas competencias.

### 16. Vigencia

Esta norma, entrará en vigor a los 60 días naturales, contados a partir de la fecha de su publicación en el Diario Oficial de la Federación.

Sufragio Efectivo. No Reelección.

México, D.F., a 26 de noviembre de 2012.- El Subsecretario de Integración y Desarrollo del Sector Salud y Presidente del Comité Consultivo Nacional de Normalización de Innovación, Desarrollo, Tecnologías e Información en Salud, Germán Enrique Fajardo Dolci.- Rúbrica.

## **Anexo 2: Carta de consentimiento informado**

A través de este documento se le informa que:

Se le está invitando a participar en el proyecto de investigación “Efecto agudo de dos alimentos ricos en lípidos sobre la flexibilidad metabólica en sujetos con el SNP rs1527479 de la proteína FAT/CD36” que tiene como objetivo evaluar la interacción entre el polimorfismo rs1527479 de la proteína FAT/CD36 y el metabolismo de lípidos en hombres adultos. Este proyecto se enfoca en comprender la interacción entre una variación genética específica y el metabolismo de las grasas consumidas en la dieta.

El estudio presenta el beneficio de darle a usted una noción del estado de salud desde el punto de vista nutricional. Los investigadores se comprometen a entregar y explicar a los participantes información actualizada obtenida de los estudios, sin que para usted signifique gasto económico alguno.

Su participación consiste en acudir en cuatro ocasiones al Laboratorio de Fisiología del Ejercicio de la UACJ (edificio Z-104), con ropa deportiva y en estado de ayuno de 8 a 10 h. En dicho lugar permanecerá entre dos a cuatro horas para cada sesión y se le realizará los siguientes estudios y mediciones:

Primera sesión: tiempo aproximado 2 h.

- 1) Llenado del Cuestionario Internacional de Actividad Física
- 2) Llenado del registro de alimentos
- 3) Llenado del formato de historia clínica
- 4) Medición del peso y estatura

- 5) Registro de la frecuencia cardiaca y presión sanguínea en reposo
- 6) Recolección de una muestra de sangre capilar para la medición de la glucosa en ayuno.
- 7) Recolección de una muestra de sangre venosa para genotipificación.

Segunda sesión: tiempo aproximado 2 h.

- 1) Medición del porcentaje de grasa corporal por pletismografía de desplazamiento de aire.
- 2) Medición de la tasa metabólica en reposo por calorimetría indirecta.

Tercera y cuarta sesiones: tiempo aproximado 3-4 h.

Durante estas sesiones consumiré dos alimentos en forma de batido, a cuya formulación se garantiza su seguridad para que las personas la consuman sin perjudicar su salud. El orden de consumo de ambos batidos será aleatorizado:

Aclaraciones:

Para estandarizar los resultados perseguidos en el estudio, la noche anterior a las sesiones tres y cuatro deberá consumir en su casa la dieta que el personal de nutrición le recomiende.

Riesgos que se pueden derivar de los procedimientos: náuseas al momento de consumir los alimentos, sin embargo, en caso de que así sea se suspenderá la sesión para garantizar su bienestar.

Se me ha explicado que mi participación es libre y voluntaria y que puedo abandonar el estudio en el momento que lo desee sin que esto afecte mi relación con las personas a cargo de esta investigación. Se me ha garantizado que mis

datos personales serán confidenciales y solo se harán públicos los resultados que se obtengan sin relacionarme a ellos, teniendo derecho a solicitar que se mantengan en completo anonimato todos los registros que pudieran considerarse particularmente delicados (como fotografías, cintas de video o de audio). Todo lo anterior acorde a la ley de transparencia y protección de datos personales de sujetos obligados y derivados de la participación en estudios de investigación.

Declaro que todo lo que se ha mencionado en este documento me fue explicado verbalmente.

Con fecha \_\_\_\_\_ y, habiendo comprendido lo anterior y una vez que se me aclararon todas las dudas que surgieron con respecto a mi participación, acepto participar en el estudio antes mencionado.

\_\_\_\_\_

Nombre, firma y/o huella digital del/la participante

\_\_\_\_\_

Nombre y firma del testigo: \_\_\_\_\_

Dirección y teléfono: \_\_\_\_\_

Relación que guarda con el participante: \_\_\_\_\_

Este documento se extiende por duplicado, quedando un ejemplar en poder del participante de investigación o de su representante legal, y el otro en poder del investigador. Queda entendido que este documento estará disponible para su consulta y deberá ser conservado por el investigador responsable durante un mínimo de 5 años (NOM-004-SSA3-2012).

Para preguntas o comentarios comunicarse con:

Dr. Arnulfo Ramos Jiménez, responsable del estudio, al teléfono 656 1679309 y/o al correo electrónico [aramos@uacj.mx](mailto:aramos@uacj.mx)

Lic. En Nutrición. Ruth Alejandra Zavala Lira, investigadora, al teléfono 6563178980 y/o al correo electrónico [al199079@alumnos.uacj.mx](mailto:al199079@alumnos.uacj.mx)

**NOTA:** En caso de sentir vulnerados sus derechos, puede comunicarse con la Dra. Gwendolyne Peraza Mercado Presidente del Comité en Ética en la investigación perteneciente a la UACJ, a los correos [gperaza@uacj.mx](mailto:gperaza@uacj.mx)

**Anexo 3: Historia Médica e informe de Lesiones**

Fecha \_\_\_\_\_

Nombre completo \_\_\_\_\_ Sexo: Hombre    Mujer

Fecha de nacimiento \_\_\_\_\_

Lugar de nacimiento \_\_\_\_\_

Dirección

Calle y Número: \_\_\_\_\_

Código Postal \_\_\_\_\_ Colonia \_\_\_\_

Ciudad \_\_\_\_\_ Estado \_\_\_\_\_

Teléfono particular (    ) \_\_\_\_\_

Teléfono de trabajo (    ) \_\_\_\_\_ ext \_\_\_\_\_

Teléfono celular \_\_\_\_\_

Servicio Médico con el que cuenta:

IMSS    ISSSTE    Pensiones    Otro \_\_\_\_\_

Número o clave del servicio médico: \_\_\_\_\_

Fecha del último examen médico:

DD MM AA

Fecha del último examen dental:

DD MM AA

Alergias: \_\_\_\_\_

Medicamentos                    que                    está                    tomando                    actualmente:

\_\_\_\_\_

En caso de urgencia notificar a:	
Nombre	

Dirección	
Teléfono (s)	
Parentesco	

### Historia familiar

Por favor, identifique cualquier problema de salud que haya ocurrido en su familia (padres, abuelos o hermanos consanguíneos).

	si	no	quién		si	no	quién
Alguien menor a 50 años ha muerto súbitamente	si	no		Alergias o asma	si	no	
Alta presión arterial	si	no		Anemias	si	no	
Problemas de corazón	si	no		Diabetes	si	no	
Cáncer o tumores	si	no		Epilepsia	si	no	
Migrañas	si	no		Desórdenes de riñón y vejiga	si	no	
Problemas emocionales	si	no		Desórdenes de estómago	si	no	
				Alteraciones genéticas	si	no	
Número de hermanos y hermanas							

### Historia personal

Ha tenido o tiene alguno de los siguientes problemas de salud

si	no	Dificultades con sus ojos o con la visión
si	no	Dificultades con su nariz o garganta
si	no	Problemas con sus oídos
si	no	Dolor de cabeza, mareos, debilidad, fatiga o problemas de coordinación o equilibrio (subraye cuáles)
si	no	Adormecimiento en cualquier parte de su cuerpo

si	no	Peligro de conmoción (pérdida de conocimiento) o algo de temblor de alguna parte de su cuerpo
si	no	Tos, dificultad de respirar, dolor en el pecho o palpitaciones
si	no	Poco apetito, vómito, dolor abdominal, estreñimiento (subraye)
si	no	Rigidez muscular, hinchamiento, dolor de músculos y /o huesos (subraye cuáles)
si	no	Algún problema de la piel como dolor, comezón, enrojecimiento o sensación de calor, etc.
si	no	¿Algún otro síntoma?

Ha tenido o le han dicho que ha tenido o consultado con un médico por alguno de los siguientes padecimientos:		
si	no	Diabetes, bocio (hipo o hipertiroidismo) o alguna enfermedad de alguna glándula endocrina
si	no	Epilepsia
si	no	Desordenes nerviosos o cualquier enfermedad del cerebro o sistema nervioso
si	no	Problemas del corazón o fiebre reumática
si	no	Venas varicosas, flebitis o hemorroides
si	no	Alguna enfermedad de la sangre, formación fácil de moretones o tendencia de sangrado
si	no	Tuberculosis, asma o cualquier enfermedad de los pulmones o alteraciones del Sist. Respiratorio
si	no	Úlceras o cualquier enfermedad del estómago, intestino hígado o vesícula biliar
si	no	Orina con azúcar, sangre o albúmina o cualquier enfermedad de los riñones u órganos genitourinario
si	no	Artritis, reumatismo, o algún lesión o enfermedad en los huesos, articulaciones, espina dorsal o espalda
si	no	Hernia o cualquier enfermedad de los músculos o la piel
si	no	Cáncer, tumor o cualquier crecimiento en el cuerpo
si	no	Alguna lesión en la cabeza que le ha ocasionado un mareo severo, pérdida de la memoria, vómito, pérdida de la conciencia o requerido atención médica o hospitalización.
si	no	Problemas con deshidratación (pérdida excesiva de agua y/o sales).

si	no	Alguna vez ha tenido problemas de regulación de su temperatura (incremento súbito y sin causa aparente de la temperatura de su cuerpo arriba de 40.5 °C.
		En caso de que si ¿fue hospitalizado?
si	no	Algún otro desorden de control de la temperatura. Especifique
si	no	Ha estado hospitalizado para ser observado o recibir tratamiento de alguna enfermedad. Anemia
si	no	¿Ha cambiado su peso en el último año? Perdido_____kg. Ganado _____ kg.
si	no	¿Qué explicación le da a este cambio de peso? _____Falta de ejercicio_____
si	no	¿Está últimamente más sediento que anteriormente?
si	no	¿Estas actualmente en un programa de pérdida de peso?
		Si tu respuesta es si. ¿Cuál es tu esquema? Dieta_____ Ejercicio_____ Ambos_____

Drogas, complementos alimenticios y agentes varios.		
si	no	¿Está tomando algún medicamento?
si	no	¿Está tomando alguna vitamina?
si	no	¿Está tomando algún estimulante (anfetamina, benzadina, otros)?
si	no	¿Está tomando algún agente anabólico (medicamento o suplemento estimulador del crecimiento)
si	no	¿Está tomando pastillas para dormir?
si	no	¿Está tomando algún otro medicamento que se lo haya indicado un médico? ¿Cuál(es)?
si	no	¿Está tomando algún medicamento no indicado por ningún médico? ¿Cuál(es)?
si	no	¿Fuma?

si	no	¿Toma? Si su respuesta es sí ¿Cuánto por semana?
si	no	Alguna vez algún médico le ha dicho que no practique algún(os) deporte(s) por algún período de tiempo. Si su respuesta es sí.  ¿Cuál(es) deporte(s)?  ¿Cuánto tiempo?
si	no	¿Usa lentes de contacto cuando practica deporte?

Traumas y lesiones corporales		
si	No	¿Se ha lesionado, alguna vez, sus hombros, brazos, codos, o muñecas?
		¿Si su respuesta es si, la lesión lo incapacito por 1 semana o más?
si	no	¿Se ha lesionado, alguna vez, la cabeza, la columna a nivel cervical, torácico o lumbar o en la región sacro-ilíaca?
si	no	¿Tiene algún dolor en su espalda?
si	no	Si su respuesta es sí. ¿Con que frecuencia?  a) rara vez b) ocasionalmente c) frecuentemente d) solo después de ejercicio vigoroso.
si	no	¿Se ha lesionado, alguna vez, su cadera, rodilla, tobillo o pie?
		Si su respuesta fue sí, ¿lo incapacitó por una semana o más?
si	no	¿Se ha lesionado, alguna vez, los cartílagos (meniscos) de alguna articulación?
si	no	¿Ha tenido alguna vez problemas con su rótula (condromalasia o dislocación, etc.)?
si	no	¿Le han dicho alguna vez que los ligamentos de sus rodillas se han dislocado?
si	no	¿Le han dicho alguna vez que le truena la rodilla?
si	no	¿Tiene un perno, clavo o placa en su cuerpo como resultado de alguna intervención quirúrgica para unir 2 huesos?
si	no	¿Ha tenido alguna fractura en los últimos 2 años? Si su respuesta es sí, especifica donde y cuando.

si	no	¿Ha sido sometido a alguna intervención quirúrgica? Si su respuesta es sí, especifique por qué y cuándo. Anginas (5 años), Fractura de muñeca

Carta Médica: Resumen cronológico de las enfermedades y lesiones contestadas con un SI		
Fecha	Nombre del Médico y dirección que lo atendió (consultorio, hospital, etc.)	Naturaleza de la enfermedad o lesión

NOMBRE Y FIRMA DEL PARTICIPANTE

---

## Anexo 4: Cuestionario Internacional de Actividad física

### Formato del IPAQ

<b>Fecha del estudio:</b>			
Nombre:		Fecha de nacimiento:	
Talla (m):	Peso (kg):	IMC:	C. cintura (cm):  C.CADERA:

USA Spanish version translated 3/2003 - SHORT LAST 7 DAYS SELF-ADMINISTERED version of the IPAQ. Traducido al español por Ramos-Jiménez Arnulfo y Hernández Torres Rosa Patricia.

Estamos interesados en saber acerca de la clase de actividad física que la gente hace como parte de su vida diaria. Las preguntas se referirán acerca del tiempo que usted utilizó siendo físicamente activo(a) en los **últimos 7 días**. Por favor responda cada pregunta aún si usted no se considera una persona activa.

Por favor piense en aquellas actividades que usted hace como parte del trabajo, en el jardín y en la casa, para ir de un sitio a otro, y en su tiempo libre de descanso, ejercicio o deporte. Piense acerca de todas aquellas actividades **vigorosas** que usted realizó en los **últimos 7 días**. Actividades **vigorosas** son las que requieren un esfuerzo físico fuerte y le hacen respirar mucho más fuerte que lo normal. Piense *solamente* en esas actividades que usted hizo por lo menos

10 minutos continuos.

1. Durante los **últimos 7 días**, ¿Cuántos días realizó usted actividades físicas **vigorosas** como levantar objetos pesados, excavar, aeróbicos, o pedalear rápido en bicicleta?

\_\_\_\_\_ **días por semana** Ninguna actividad física vigorosa **Pase a la pregunta 3**

2. ¿Cuánto tiempo en total usualmente le tomó realizar actividades físicas **vigorosas** en uno de esos días que las realizó?

\_\_\_\_\_ **horas y/o minutos por día** **No sabe/No está seguro(a)**

Piense acerca de todas aquellas actividades **moderadas** que usted realizo en los **últimos 7 días** Actividades **moderadas** son aquellas que requieren un esfuerzo físico moderado y le hace respirar algo más fuerte que lo normal. Piense *solamente* en esas actividades que usted hizo por lo menos 10 minutos continuos.

3. Durante los **últimos 7 días**, ¿Cuántos días hizo usted actividades físicas **moderadas** tal como cargar objetos livianos, pedalear en bicicleta a paso regular, o jugar dobles de tenis? No incluya caminatas.

\_\_\_\_\_ **días por semana** Ninguna actividad física moderada **Pase a la pregunta 5**

4. Usualmente, ¿Cuánto tiempo dedica usted en uno de esos días haciendo actividades físicas **moderadas**?

\_\_\_\_\_ horas y/o \_\_\_\_\_ minutos por día                      No      sabe/No      está  
**seguro(a)**

Piense acerca del tiempo que usted dedicó a caminar en los **últimos 7 días**. Esto incluye trabajo en la casa, caminatas para ir de un sitio a otro, o cualquier otra caminata que usted hizo únicamente por recreación, deporte, ejercicio, o placer.

5. Durante los **últimos 7 días**, ¿Cuántos días caminó usted por al menos 10 minutos continuos?

\_\_\_\_\_ días por semana                      No caminó ***Pase a la pregunta 7***

6. Usualmente, ¿Cuánto tiempo gastó usted en uno de esos días **caminando**?

\_\_\_\_\_ horas y/o \_\_\_\_\_ minutos por día                      No      sabe/No      está  
**seguro(a)**

La última pregunta se refiere al tiempo que usted permaneció **sentado(a)** en la semana en los **últimos 7 días**. Incluya el tiempo sentado(a) en el trabajo, la casa, estudiando, y en su tiempo libre. Esto puede incluir tiempo sentado(a) en un escritorio, visitando amigos(as), leyendo o permanecer sentado(a) o acostado(a) mirando televisión.

7. Durante los **últimos 7 días**, ¿Cuánto tiempo en promedio permaneció **sentado(a)** por día?

\_\_\_\_\_ horas y/o \_\_\_\_\_ minutos por día  
**seguro(a)**

**No sabe/No está**



## Anexo 6: Formato para pruebas Fat<sub>max</sub> y VO<sub>2max</sub>

Formato de Ejercicio

Nombre:		Fecha de estudio: / /	
Edad:	Sexo: M F	Deporte:	Fecha de nacimiento: / /
Peso (kg):	Estatura (cm):	Categoría:	Especialidad:
Lugar:			
Observaciones:			

Signos vitales en reposo		
	Inicio	Final
FC		
FR		
PS		

Condiciones ambientales		
Temperatura	°F	°C
	Seca	
Húmeda		
HR. (%):	P.B. (mmHg):	

Porcentajes de la frecuencia cardiaca máxima									
100%	95%	90%	85%	80%	75%	70%	65%	60%	55%

Ergómetro:	Protocolo:
Carga Inicial:	Incrementos:

Ejercicio		Tiempo total							
Tie mpo	Etapas	Incl (%) Poten. (W)	Velocidad	P.S. mmHg	F.C. lat/min	Escala	Lactato	VO <sub>2</sub>	
1	B 1								
2	1 2								
3	3								
4	1								
5	2 2								
6	3								
7	1								
8	3 2								
9	3								
10	1								
11	4 2								
12	3								
13	1								
14	5 2								
15	3								

Recuperación		Tiempo total							
3									
5									

Personal técnico:		
Posición	Nombre	Firma
	Arnulfo Ramos Jimenéz (responsable)	

Universidad Autónoma de Ciudad Juárez Deportivo	Instituto de Ciencias Biomédicas	Entrenamiento
--	----------------------------------	---------------