



POTOSÍ
PARA LOS POTOSINOS
GOBIERNO DEL ESTADO 2021-2027



HOSPITAL CENTRAL
DR. IGNACIO
MORONES PRIETO



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE SAN LUIS POTOSÍ

FACULTAD DE MEDICINA

HOSPITAL CENTRAL DR. INGANCIO MORONES PRIETO

Trabajo de investigación para obtener el diploma en la especialidad de Neonatología:

“Expresión de microRNA’s relacionados al síndrome metabólico en el calostro de madres con obesidad y con diabetes gestacional en comparación con madres sanas”.

Dra. Karenn Rafaella Serrano Alvarez

DIRECTOR CLÍNICO

Dra. Ma. Victoria Lima Rogel

CO DIRECTOR CLINICO

Dra. Mariana Salgado Bustamante

DIRECTOR METODOLÓGICO

Dra. Anamaria Bravo Ramírez

Marzo 2023



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE SAN LUIS POTOSÍ

FACULTAD DE MEDICINA

HOSPITAL CENTRAL DR. IGNACIO MORONES PRIETO

Trabajo de investigación para obtener el diploma en la especialidad de Neonatología

“Expresión de microRNA’s relacionados al síndrome metabólico en el calostro de madres con obesidad y con diabetes gestacional en comparación con madres sanas”.

Dra. Karenn Rafaella Serrano Alvarez

No. de CVU 1138852; Identificador de ORCID 009-0003-4582-2294

DIRECTOR CLÍNICO

Dra. Ma. Victoria Lima Rogel

No. de CVU 122919 del CONACYT; Identificador de ORCID 0003-3144-6577

CO DIRECTOR CLINICO

Dra. Mariana Salgado Bustamante

No. de CVU 4315 del CONACYT; Identificador de ORCID 0000-0003-0242-7190

DIRECTOR METODOLÓGICO

Dra. Ana maría Bravo Ramírez

No. de CVU 480584 del CONACYT; Identificador de ORCID 0000-0003-4362-7738

SINODALES

Dr. Francisco Escalante Padrón
Presidente

Dra. Ma. Cristina González Amaro
Sinodal

Dr. José Gabriel Anguiano Delgado
Sinodal

Marzo 2023

“Expresión de microRNA’s relacionados al síndrome metabólico en el calostro de madres con obesidad y con diabetes gestacional en comparación con madres sanas” por Karenn Rafaella Serrano Alvarez se distribuye bajo una [Licencia Creative Commons Atribución-NoComercial-SinDerivadas 4.0 Internacional](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/)



Resumen.

Introducción: La obesidad es la morbilidad más importante en México y en parte del mundo, sus consecuencias a largo plazo incrementan la mortalidad, cuando se asocia con embarazo el riesgo de diabetes gestacional se incrementa lo que impacta en la programación fetal que finalmente lleva al recién nacido en la etapa adulta, al síndrome metabólico. La búsqueda de redes moleculares en el calostro como los microRNAs, permitirán ampliar el conocimiento y tener más evidencias de la importancia de la salud perinatal y su impacto en la programación fetal y la prevención de enfermedades metabólicas.

Objetivo principal: Comparar la expresión de microRNA's relacionados al síndrome metabólico en el calostro entre madres con obesidad y con diabetes gestacional, comparando con madres sanas.

Metodología: Se realizó un estudio prospectivo y analítico, en el Hospital Central "Dr. Ignacio Morones Prieto", de Septiembre del 2021 a Enero 2022 en el que se incluyeron tres grupos de pacientes: madres obesas, madres con diabetes mellitus gestacional y madres sanas a las que se les tomó muestra de calostro para comprar la expresión de microRNA's. Para el análisis estadístico se empleó el paquete Rcmdr del software R, se realizó un análisis descriptivo de las variables, en el cual las continuas se expresaron como promedio (\pm desviación estándar) o mediana [rango IQ] de acuerdo con la distribución de las variables, de los miRNA-146a y miRNA-30b. Para la estadística inferencial de las variables continuas se empleó análisis ANOVA o Kruskal-Wallis y se consideró el valor de $p < 0.05$ como significativo.

Resultados: Se demostró que la expresión de miRNA-146a se encuentra disminuida en el calostro de mujeres con obesidad y con diabetes gestacional en comparación con las mujeres control sanas ($p=0.0004$), en relación con el miRNA-30, no hubo diferencia significativa ($p=0.1402$).

Conclusiones: Este es un primer reporte de la expresión diferencial de microRNA's en calostro de mujeres mexicanas, de acuerdo con su índice de masa corporal y condición metabólica. Estas moléculas bioactivas modulan la expresión génica y con ello el metabolismo, la inflamación y su disminución puede tener un importante papel en la programación metabólica de los neonatos en etapas posteriores para el desarrollo de enfermedades metabólicas.

Palabras Clave: Calostro, microRNAs, Obesidad.

ÍNDICE

	Página
Resumen.....	1
Índice.....	2
Lista de cuadros.....	4
Lista de figuras.....	5
Lista de abreviaturas.....	6
Lista de definiciones.....	7
Dedicatorias.....	8
Agradecimientos.....	9
Antecedentes.....	10
Justificación.....	20
Pregunta de investigación.....	21
Hipótesis.....	21
Objetivos.....	21
Sujetos y métodos.....	22
Análisis estadístico.....	25
Ética.....	26
Resultados.....	30
Discusión.....	38
Limitaciones y/o nuevas perspectivas de investigación.....	39
Conclusiones.....	40
Bibliografía.....	41
Anexo1. Carta aceptación comité de ética.....	44

Anexo 2. Carta aceptación del comité de investigación.....	45
Anexo 3. Enmienda	46
Anexo 4. Consentimiento informado.....	47
Anexo 5. Recolección de datos.....	56
Anexo 6. Cronograma de actividades	57

LISTA DE CUADROS

	Página
Cuadro 1. Cuadro de Variables.....	24
Cuadro 2. Datos demográficos de los grupos.....	30
Cuadro 3. Datos demográficos del recién nacido	31
Cuadro 4. Análisis ANOVA de los grupos	32

LISTA DE FIGURAS

	Página
Figura 1. Efectos globales en la programación fetal.....	15
Figura 2. Algoritmo del procesamiento de las muestras.....	29
Figura 3. Expresión relativa del miRNA 146a en los diferentes grupos.....	31
Figura 4. Expresión relativa del miRNA 30b en los diferentes grupos.....	32
Figura 5. Distribución de peso en recién nacidos por grupo.....	34
Figura 6. Distribución de talla en recién nacidos por grupo.....	35
Figura 7. Distribución de semanas de gestación en recién nacidos por grupo...35	
Figura 8. Peso materno pregestacional por grupo.....	36
Figura 9. Peso materno progestacional por grupo.....	36
Figura 10. IMC materno pregestacional por grupo.....	37
Figura 11. IMC materno progestacional por grupo.....	37

LISTA DE ABREVIATURAS Y SÍMBOLOS

- **DNA:** Ácido Desoxirribonucleico.
- **RNA:** Ácido Ribonucleico.
- **miRNA:** microRNA
- **ENSANUT:** Encuesta Nacional de Salud y Nutrición
- **GBD:** Global Burden of Disease
- **IMC:** Índice de Masa Corporal

LISTA DE DEFINICIONES

- **Calostro:** Fluido biológico vivo cuya composición va variando a lo largo del tiempo y es capaz de adaptarse a los requerimientos nutricionales e inmunológicos del recién nacido en desarrollo.
- **Epigenética:** Denomina a veces también epigenómica, es un campo de estudio centrado en los cambios del ADN que no implican alteraciones de la secuencia subyacente. Las letras del ADN y las proteínas que interactúan con el ADN pueden tener modificaciones químicas que cambian el nivel en el que los genes se activan y desactivan. Ciertas modificaciones epigenéticas se pueden transmitir de la célula progenitora a la célula hija durante la división celular o de una generación a la siguiente.
- **miRNA:** Son una clase de RNA pequeños de entre 19 y 25 nucleótidos de longitud con un grupo fosfato en el extremo 5' y un grupo hidroxilo en el extremo 3'. Juegan un papel regulador en la síntesis de proteínas uniéndose a los mensajeros (RNAm).
- **Obesidad:** Se define como una acumulación anormal o excesiva de grasa que puede ser perjudicial para la salud con un índice de masa corporal (IMC) superior a 30.
- **Diabetes Mellitus Gestacional:** Cualquier grado de intolerancia a la glucosa que se diagnostica por primera vez durante el embarazo, independientemente de que pudiera existir previamente, de las semanas de gestación, de que requiriera insulina o que persista tras el parto.

Dedicatoria

A todos mis pacientes, en especial a Sol Irem, Pepito, Matías, Victoria y Alvarito por que fueron y serán mis mejores maestros, desafiando los libros forjaron mi fe y me demostraron que no hay diagnostico que limite su fortaleza y la voluntad de Dios. A sus padres a quienes les tengo un especial aprecio por nunca perder la esperanza en estos grandes guerreros y depositar su confianza en nosotros, porque su lucha era la mía también.

A mis padres Elena y Rafael por su profundo amor, respaldo, entrega, quienes me demostraron día con día que somos una preciosa familia, que todo lo podemos porque nunca nos han soltado, gracias por ser ejemplo de fortaleza y perseverancia. A mis leales hermanas Carolina, Rebeca y Ludwika, porque a pesar de la distancia siempre estuvieron conmigo en cada crisis, logro y alegría, siendo las mejores amigas que Dios me pudo mandar, comprobando que nuestra hermandad es invaluable y nuestro amor siempre trasciende.

A mi gran amiga Araceli, por ser pilar durante la etapa crítica, convirtiéndose de manera sorpresiva en una verdadera amiga para toda la vida, porque sabes que nuestras diferencias siempre serán nuestra fortaleza.

A Rene por regalarme una nueva perspectiva de la vida, por su confianza y genuina dedicación para encontrar respuestas sin juzgarme, fuiste un gran maestro.

A Jorge y Rubén por ser los hermanos que nunca tuve, soy muy afortunada de tenerlos en mi vida, los quiero con todo mi corazón.

Finalmente y no menos importante a mí, por resistir a cada tropiezo impuesto casi de manera continua, por mi apertura y fortaleza que logró hacerme entender que no hay oportunidad mala para crecer, cuestionarse y aprender, estoy profundamente agradecida por la oscuridad que me trajo luz y contra todo pronóstico puedo decir...¡Lo logré! ¡Soy Neonatóloga!

Agradecimientos

A la Dra. Mariana Salgado por ser pilar en este proyecto, gracias por su gran contribución y entrega para su realización, siempre con una sonrisa y la mejor disposición, por ser una gran investigadora, pero sobre todo una gran mujer a quien admiro.

Al Dr. Escalante (PacoVAFO) por su optimismo e inagotable disposición no solo en nuestra formación como neonatólogos si no como personas, cuidando siempre de nosotros, encontrando las mejores soluciones en momentos de estrés, agradecida con su gran lección: ciencia, conciencia y presencia.

A la Dra. Cristina González Amaro por su calidez humana, su cariño, esencial e invaluable contribución en mi formación, por mostrarme la magia del seguimiento en la consulta, me llevo tantos gratos recuerdos con usted que siempre atesoraré, gracias por creer en mí, de todo corazón.

A la Dra. Victoria Lima por su profesionalismo y tenacidad demostrándonos que no hay fronteras para lograr nuestros objetivos.

A la Dra. Frida Sofia por tu gran disposición y dedicación para los pacientes, pero sobre todo por tu ayuda desinteresada, soy muy afortunada de haber coincidido contigo.

A la Dra. Ana Karenina Rocha por su colaboración en la parte metodológica, sin su ayuda esto no hubiera sido posible.

Y a la Dra. Ana Ruth Mejía, Dr. Raúl Roque, Dra. Ingrid Khun por ser Neonatólogos integrales y de excelencia, me llevo lo mejor de cada uno de ustedes.

Antecedentes.

La etapa neonatal es reconocida como el período más crítico del ser humano, así como también en la etiología de la cronicidad de las enfermedades. Esto puede incrementar cuando un ambiente desfavorable interactúa con una predisposición genética y la labilidad fisiológica de un recién nacido para el desarrollo de las enfermedades crónico-degenerativas, tales como la obesidad, hipertensión, dislipidemias y diabetes.(1)

Es bien sabido que la salud general del ser humano depende de varios factores en conjunto como es la genética, el medio ambiente, los hábitos dietéticos y su implicación epigenética, siendo tan importante desde la gestación el tipo de ambiente intrauterino al que fue expuesto el feto en formación, pudiendo llegar a impactar en su salud a largo plazo.

El concepto de programación fetal se describe como el conjunto de mecanismos moleculares y celulares que participan en el establecimiento de las respuestas ante estímulos y factores ambientales del recién nacido, que pueden determinar el fenotipo de respuestas metabólicas y desarrollo de enfermedades a lo largo de la vida.

El desequilibrio nutricional materno y sus alteraciones metabólicas pueden tener un efecto persistente e intergeneracional en la salud de la descendencia, determinado por una disfunción placentaria durante toda la gestación, generando riesgo para desarrollar enfermedades cardiovasculares y crónico degenerativas.(1)

Recientemente se ha demostrado en estudios científicos que es un conjunto de estímulos como el ambiente intrauterino, alimentación materna, situaciones de estrés, enfermedades maternas o perinatales, estado de ánimo, entre otros factores, o más bien la suma de todos los

factores maternos que pueden tener un efecto intrauterino y participar en la programación fetal.

Durante los primeros 1000 días post natales, los estímulos ambientales también pueden ser capaces de modificar a través de mecanismos epigenéticos, la expresión génica, resultando en modificaciones adaptativas que contribuyen con el desarrollo de las respuestas durante la vida y pueden determinar el desarrollo de enfermedades metabólicas y nutrición del individuo. (2)

Es así, como la epigenética juega un papel fundamental, siendo descrito su término por primera vez por el biólogo Conrad Hal Waddington, definiéndola como el resultado de la interacción entre los genes y el ambiente en el establecimiento de un fenotipo, siendo capaz de alterar la organización y función de la señalización postranscripcional a través del RNA con codificante como son los miRNA, motivo de nuestro estudio. (1)

Obesidad

De acuerdo con el grupo Carga Global de la Enfermedad GBD por sus siglas en inglés (Global burden of disease), en el año 2015 se reportaron 603.7 millones de adultos con obesidad. Se atribuyen 4 millones de muertes en el mundo solamente al índice de masa corporal elevado y más de 2/3 de estos pacientes fallecen por enfermedad cardiovascular.(3)

La obesidad es la morbilidad más importante en México (4) y en la mayor parte del mundo. Resultados de la encuesta nacional de Salud y Nutrición (ENSANUT) del 2018 reporta que más del 70% de la población presentan obesidad y se estima que para el año 2050 la tasa aumenta al 91% de la población, con alta prevalencia en mujeres en edad reproductiva. (5)

La Organización Mundial de la Salud (OMS) la define como el índice de masa corporal (IMC) mayor o igual a 30 kg/m², sus consecuencias a largo plazo incrementan la mortalidad y cuando se asocia con embarazo, el riesgo de diabetes mellitus gestacional se incrementa, afectando en la salud de la descendencia.(5)

En México, de acuerdo con Rivera Dommarco et al, el 72.2% de las mujeres adultas entre 20 y 49 años son obesas y a nivel mundial México ocupa el primer lugar en obesidad en la adolescencia. (6)

Heerwagen y col. informan que los recién nacidos de mujeres obesas y con diabetes gestacional fueron expuestos a un ambiente proinflamatorio y por consiguiente se traduce en incremento en la adiposidad de la descendencia y riesgo de alteraciones en el desarrollo fetal, ya que la función mitocondrial en donde se lleva a cabo el metabolismo de los lípidos esta alterada. Esta teoría explica los cambios en la programación intrauterina posterior al nacimiento por alteración en el balance energético que está regulado por los cambios epigenéticos de la madre.(7)

Aún no se tiene un único mecanismo específico responsable de los efectos adversos perinatales asociados a la obesidad materna durante la gestación, sin embargo, se sabe que la obesidad genera un ambiente de estrés oxidativo que parecen contribuir a una disfunción placentaria y fetal temprana.(8)

Diabetes Mellitus Gestacional

Según la actualización de la GPC de Diagnóstico y Tratamiento de la Diabetes en el embarazo 2016 la define como la intolerancia a los carbohidratos con diversos grados de severidad que se reconoce por

primera vez durante el embarazo y que puede o no resolverse desde de este, definido también por las guías NICE 2015 y ADA 2016, (9) siendo la complicación medica más común durante la gestación.(10)

La DM gestacional en México tiene una prevalencia hasta el 19.6% de los embarazos.(9) Se estima que el 60% de las mujeres que cursan con diabetes mellitus gestacional, dos a cinco años después del parto, tendrán diabetes tipo 2.(5) Los hijos de madres diabéticas tienen un riesgo elevado de desarrollar un alto grado de adiposidad y enfermedades metabólicas secundario a cambios regulados por los microRNAs entre otros mecanismos moleculares. (6) Así como, 4-10 veces más riesgo a desarrollar malformaciones congénitas, con un incremento en la mortalidad neonatal hasta 15 veces más. (9)

Se ha reportado el riesgo absoluto de malformaciones congénitas en relación con el porcentaje de Hemoglobina glucosilada HbA1C con un IC del 95%, con HbA1C de 7 a 11% el riesgo va de 4.8 a 20.1% respectivamente.(11)

Los trastornos metabólicos atribuibles a la Diabetes Gestacional fomentan la formación de especies reactivas de oxígeno con disminución de antioxidantes no solo en la madre sino también en el feto, resultando en alteraciones homeostáticas energéticas, desarrollo de obesidad en la infancia y aparición temprana de diabetes tipo 2 en la descendencia. (12)

Ante un ambiente metabólico subóptimo intrauterino, Ornoy y cols han descritos que los factores de transcripción en las células pancreáticas que producen la insulina se ven afectados siendo más sensibles, observando que la hiperglucemia persistente es el principal agente en el establecimiento de modificaciones epigenéticas elevando el riesgo de desarrollar intolerancia a los carbohidratos en el feto.(13)

Se ha descubierto que un efecto adverso desencadenado por la Diabetes Mellitus Gestacional es el acortamiento de los telómeros en los fetos en desarrollo secundario a una programación *in útero* desfavorable por la diabetes, lo que impacta en la longevidad y en el desarrollo de estados patológicos. (14)

Síndrome Metabólico

El síndrome metabólico materno se considera un factor iniciador de modificaciones epigenéticas en los ovocitos fetales, lo que puede ser indicativo de herencia intergeneracional de una predisposición a enfermedades metabólicas y cardiovasculares.(15)

A través de la modificación adecuada en la dieta, las mujeres embarazadas modifican no solo en el peso corporal del niño sino también, la acción epigenética y los efectos a largo plazo sobre la salud, incluida la funcionalidad del sistema nervioso y esquelético a lo largo de la vida, y minimizan los trastornos cardiovasculares y los síndromes metabólicos relacionados con los riesgos de la obesidad, conducta y preferencias alimentarias. (15)

El síndrome metabólico materno puede tener consecuencias tan graves como la afectación en la función multiorgánica fetal (15) teniendo como consecuencia una excesiva carga de glucocorticoides durante el periodo crítico de organogénesis secundario a hiperglicemia materna persistente, llegando a inducir la reducción de nefronas, disfunción vascular, aumento de la resistencia vascular sistémica, disminución del número de células beta del páncreas y por consiguiente insensibilidad a la insulina y leptina, alteración en la regulación del apetito, elevación del cortisol, hiperglicemia y maduración precoz relacionados con enfermedades crónicas no transmisibles en la descendencia. (16)

En la Figura 1 se ilustran los efectos que influyen en la programación fetal ante un ambiente intrauterino inadecuado.(1)

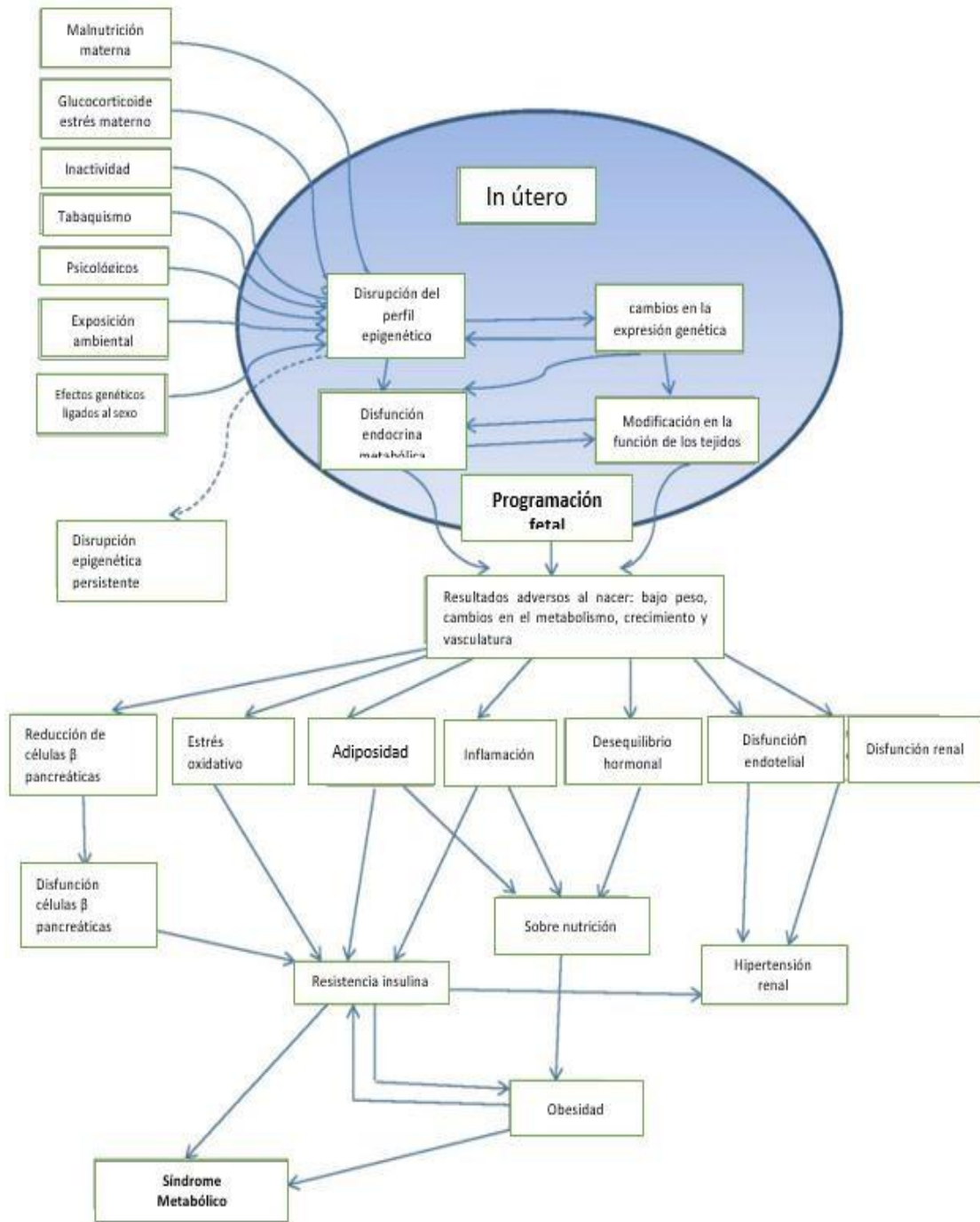


Figura 1. Efectos globales en la programación fetal

Leche HumanaLa leche humana es una cornucopia de moléculas bioactivas que protegen a los recién nacidos de problemas metabólicos, inflamatorios e infecciosos, uno de sus constituyentes son los microRNA's quienes regulan la expresión génica se encuentran dentro de exosomas o en forma libre y en los glóbulos de grasa. (17)

La leche humana aporta varios componentes con funciones críticas a nivel nutricional con aporte de macronutrientes (carbohidratos, proteínas y grasas), anticuerpos, microbiota y biomoléculas (exosomas y microRNAs) para modular y formar parte en las funciones de crecimiento y desarrollo humano temprano, actuando como un importante regulador epigenético en la salud y enfermedad. (18)

Debido al avance tecnológico y la aplicación de nuevas técnicas de secuenciación, análisis atómicos y de alta resolución, se ha logrado el análisis molecular de la leche humana para explorar no solamente sus componentes si no también poder comenzar a conocer los múltiples efectos benéficos a la salud, así como su implicación en la nutrición de los infantes.(18)

Contamos ahora con bases científicas sobre la gran variedad de microRNAs en la leche materna relacionados con el metabolismo e inmunoregulación, demostrado por diversos autores. (19)

Weber et al, estudió la distribución de miRNA en 12 fluidos corporales incluyendo leche humana, saliva, líquido amniótico, líquido peritoneal y líquido cefalorraquídeo entre otros, encontrando una amplia diversidad de funciones e inmunoregulación de las mismas.(20)

Posteriormente Kosaka et al. informan un alto contenido de microRNAs en la leche humana, lográndose identificar hasta el momento la presencia de 1400 miRNAs, con implicación en diversas funciones tales como inmunomodulación, regulación en la maduración intestinal, reguladores clave del metabolismo de los lípidos y homeostasis del colesterol, oxidación de ácidos grasos, control del crecimiento, apoptosis, programación del desarrollo, diferenciación de células madre, y aumento o disminución en el riesgo de cáncer. (18)

Además, se asocian con plasticidad sináptica, capacidad cognitiva y presencia o ausencia de trastornos neurológicos, con regulación de la maduración intestinal e inflamación. (18)

Hasta el momento, no se ha reportado en población mexicana la expresión de microRNAs en calostro (leche materna temprana). A pesar, de contar con información que apoya su presencia e importancia en este fluido biológico. (21)

microRNA's

Los microRNAs son cadenas sencillas de RNA, transcritos cortos de 20 nucleótidos aproximadamente, los cuales han demostrado tener importante función de regulación sobre diversos procesos fisiológicos, han sido llamados o orquestadores maestros de la mayoría de los procesos de importancia funcional en eucariotas; ciclo circadiano, ciclo celular, apoptosis, división celular, vascularización, respuesta inmunológica, respuesta metabólica, entre otros, por lo que una alteración en su expresión, la presencia o ausencia de estos reguladores se relaciona directamente con alguna enfermedad. Motivo por el cual han destacado como posibles biomarcadores de desarrollo de enfermedades, seguimiento y respuesta a tratamiento y pronóstico. (22)

Para fines de nuestro estudio nos vamos a enfocar en 2 especiales microRNA, el miRNA-146a y miRNA-30b.

miRNA-146a

El miRNA-146a es expresado en diferentes órganos y por diferentes tipos celulares, es considerado un microRNA que responde a estímulos inflamatorios, sin embargo, diferentes evidencias sugieren que puede comportarse más como un microRNA antiinflamatorio, o al menos inmuno modulador de las respuestas inflamatorias exacerbadas. En algunos casos ha sido propuesto como biomarcador en diferentes patologías con algún componente inflamatorio como diferentes tipos de cáncer, enfermedades cardiovasculares, enfermedades degenerativas y autoinmunes. Sin embargo, al encontrarse en diferentes tejidos o fluidos biológicos es necesario explorar su participación en otros procesos de inmunomodulación, así como explorar si su presencia en calostro tiene algún papel en la transmisión de señales materno-recién nacido. (23)

miRNA-30b

otro miRNA que ha sido reportado en leche materna es microRNA-30b, el cual ha sido reportado en niveles elevados en pacientes con cáncer de mama. Además, los niveles circulantes de miR-30b fueron significativamente más altos en pacientes con ganglios linfáticos axilares positivos y pacientes metastásicos *de novo*. En cáncer pancreático se confirmó que el eje miR-30b-*Tex10* está involucrado en la regulación de los efectos biológicos de GATA3-AS1, incluida la viabilidad celular, la proliferación celular, la invasión celular, la apoptosis y la troncalidad celulares, así como Wnt1/ β -catenina. En conjunto, estos datos indicaron que el eje GATA3-AS1-miR-30b-*Tex10* modula la tumorigénesis en el cáncer pancreático, lo que puede estar asociado con la vía de señalización de Wnt/ β -catenina. (24) Este microRNA no se valorado en calostro de población mexicana, sin embargo, dada su importancia en

modular procesos anti-apoptóticos en fluidos biológicos generados en tejidos mamarios, además de su participación en procesos proliferativos, es interesante conocer su expresión en calostro debido a la trascendencia de señales materno-recién nacido y sus implicaciones fisiológicas.

En el grupo de investigación formado entre el Departamento de Bioquímica de la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de San Luis Potosí y el Servicio de Neonatología del Hospital Central Dr. Ignacio Morones Prieto, en los últimos 7 años nos hemos dedicado a estudiar a estas moléculas reguladoras y su participación en programación fetal de respuestas metabólicas e inflamatorias. (25)

Los resultados han demostrado expresión diferencial de microRNAs entre mujeres con IMC pregestacional diferente. IMC elevado antes y durante la gestación produce que la expresión de los microRNAs esté alterada y aquellos con función reguladora sobre respuestas inflamatorias se encuentren aumentados, también se ha podido demostrar que en los recién nacidos se presentan microRNAs con expresión diferente entre aquellos desarrollados en ambientes intrauterinos adversos, como es ambiente obesogénico comparado con aquellos que provienen de madres con IMC pregestacional y gestacional $<25 \text{ Kg/m}^2$. (25)

Estos antecedentes nos indican que, los microRNAs son moléculas importantes que participan en la regulación y la comunicación necesaria entre el binomiomadre/feto. Y podrían continuar participando de forma importante durante la lactancia, ya que se encuentran en la leche materna como algunos investigadores lo han reportado, por lo que es de interés para el grupo de investigación, continuar con estudios que demuestren que la expresión de microRNAs no solo es diferente en la circulación sanguínea, sino también en otros fluidos biológicos que continúan con la comunicación entre madre-recién nacido y son

importantes para determinar programas de respuesta metabólica. (26)

Por lo anterior, en el presente trabajo proponemos determinar y cuantificar la expresión relativa de los microRNAs en calostro de las primeras horas post- parto. Para conocer si el IMC materno y la alteración en la regulación del metabolismo de carbohidratos como sucede en la diabetes gestacional, promueven cambios en la composición de los microRNAs en la leche humana y si estos se mantienen alterados en la descendencia, con impacto metabólico en el programa de respuesta metabólica relacionada con la salud y susceptibilidad a enfermedad de los individuos. Los miR-146a, miR-30b, están relacionados con la regulación metabólica.

Justificación.

En el Hospital Central “Dr. Ignacio Morones Prieto” del año 2016 al 2018 se atendieron 12,567 embarazos con productos vivos, de los cuales, en 673 de ellos, las madres fueron obesas o diabéticas, lo que corresponde al 5.3%. El riesgo de síndrome metabólico en sus productos, de acuerdo con la literatura, es elevado, por lo que es importante conocer el perfil de microRNAs en el calostro involucrados en la expresión de genes relacionados con el síndrome metabólico.

De acuerdo con estudios recientes, se ha podido demostrar que la incidencia y prevalencia de diabetes gestacional ha incrementado hasta el 12% del total de los embarazos. El ambiente intrauterino adverso, obesogénico y más aún la hiperglucemia y la hiperinsulinemia, se asocian con el riesgo de sobrepeso, obesidad y síndrome metabólico, con todas las consecuencias en la progenie a lo largo de la vida. Se han estudiado diversos biomarcadores y recientemente ha cobrado relevancia la composición y el importante papel que puede llevar a cabo la lactancia materna como regulador en la determinación de respuestas

metabólicas. En México no existen estudios que se centren en los mecanismos moleculares que podrían estar modulados a través de la lactancia materna y su impacto sobre la expresión y modulación de respuestas inflamatorias y metabólicas en la descendencia. Por lo que en este estudio, consideramos importante conocer el perfil de expresión de microRNAs en el calostro y su papel regulador, que potencialmente participa en las señales materno-recién nacido y que puede determinar el futuro metabólico de estos neonatos durante su vida.

Pregunta de investigación.

¿La expresión de microRNAs: 146a y 30b en el calostro de madres con obesidad y con diabetes gestacional será diferente, cuando se compare con el calostro de madres sanas?

Hipótesis.

La expresión de los microRNAs: 146a y 30b estará incrementada en el calostro de las mujeres obesas y con diabetes gestacional comparado con la expresión de los microRNAs en calostro de mujeres sanas.

Objetivos.

- **Objetivo general**
Comparar la expresión de microRNAs: 146a y 30b relacionados al síndrome metabólico en el calostro de madres con obesidad, con diabetes gestacional y madres sanas.
- **Objetivos específicos**
Determinar la expresión de los microRNAs: 146 a y 30 b en calostro

de mujeres de los tres grupos de estudio

Comparar la expresión entre los grupos de estudio mediante el método 2-DDct.

Sujetos y métodos.

Lugar de realización: Hospital Dr. Ignacio Morones Prieto, servicio neonatología, cunero y alojamiento conjunto.

Universo de estudio: Calostro de madres diabéticas, con obesidad y sanas, se requieren 3 ml de muestra de calostro tomado en las primeras 12 h posparto. Se seleccionaron si a su ingreso contaban con el diagnóstico metabólico objeto del estudio entre Julio 2021 a Febrero 2022.

Aislamiento de microRNAs de calostro y amplificación mediante RT-PCR tiempo real: se recuperaron 3 ml de calostro de cada participante en tubos Falcón de 15 ml, se agregaron 3 ml de buffer TE pH 8.0, se centrifugaron a 2500 rpm por 10 min, el sobrenadante se recuperó en tubos de 1.5 ml Eppendorf y se agregaron 500 μ l de trizol (invitrogene) mezclando con ayuda de la pipeta, se agregaron 300 μ l de cloroformo y se mezclaron por inversión, se dejaron en reposo 5 min a temperatura ambiente, se centrifugaron a 12,000 rpm por 10 min y se separó el sobrenadante sin tocar la interfase, a un tubo de 600 μ l, se agregaron 200 μ l de isopropanol y se mezclaron mediante inversión, centrifugación de 10,000 rpm por 10 min y se decantó el sobrenadante, se agregaron 200 μ l de etanol al 75% y se centrifugó a 10,000 rpm por 10 min, al terminar se retiró el sobrante con pipeta y se dejó evaporar el resto en termoblock a 50°C durante 15 min. El pellet se diluyó con 25 μ l de agua DEPC y se almacenó a -80°C hasta la determinación de los microRNAs.

Determinación de microRNAs:

Se cuantificaron los microRNAs (miR-146a, miR-30b) en calostro de mujeres post- parto. Los microRNAs participan en la regulación del sistema inmunológico y el metabolismo, además ya han sido determinados en los estudios anteriores. Se empleó un kit comercial de Applied biosystem. Se verificó la calidad del RNA mediante espectrofotometría (absorbancia a 260/230nm y 260/280 nm). Se utilizaron los kits comerciales TaqMan@MicroRNA Reverse transcription para la reacción de retro transcripción y TaqMan@microRNA assay (Applied Biosystem, Foster City, CA) para la cuantificación relativa de microRNAs. Las reacciones de retro transcripción y amplificación se realizaron en un equipo CFX96 touch de BioRad siguiendo los protocolos de amplificación recomendados para cada uno, sin embargo, cada ensayo se optimizó y validó. La determinación de los microRNAs se hizo en multiplex para optimizar tiempos de análisis y empleo de la muestra. Los resultados se reportaron como expresión relativa (RQ) que se obtuvo empleando el método de $2^{-\Delta\Delta Ct}$ empleando como grupo calibrador en las mujeres sanas.

Criterios de selección:

- **Inclusión**

- Madres con obesidad

- Madres con diabetes gestacional

- Madres sanas

- Que acepten en participar en el estudio, firmando consentimiento

- **Exclusión**

- Que la paciente no pueda extraerse calostro

- **Eliminación**

- Pacientes que no acepten participar en el estudio.

Retiro del consentimiento informado.

Variables en el estudio (Variable Dependiente)

- Variable Independiente
- Variables Confusoras

Cuadro1. Variables dependientes e independientes

Variables Dependientes				
Variable	Definición operacional	Valores posibles	Unidades	Tipo de variable
microRNA	Moléculas de expresión inducida de acuerdo con las condiciones fisiológicas (miRNA146 a y miRNA 30 b)	0-200	Expresión relativa	Continua
Variables Independientes				
Madres con Obesidad	Obesidad Índice de masa corporal mayor o igual a 30kg/m ² antes del embarazo	obesa	Si No	Categoría dicotómica
Madres con Diabetes Gestacional	Diabetes gestacional o Diabetes Mellitus y puede o no resolverse al termino	Diabética	Si No	Categoría dicotómica
Madres Sanas	Sanas Pacientes con embarazo dentro de lo normal	Sana	Si No	Categoría dicotómica

Tipo de muestreo

No probabilístico, determinado por los criterios de inclusión.

Cálculo del tamaño de la muestra

Por desconocer la variabilidad de los microRNA's, este estudio se considera un estudio piloto, por lo que se planea incluir un mínimo de 10 pacientes hasta un máximo de 30 pacientes en cada grupo.

Método de aleatorización

No aplica.

Prueba piloto

Si.

Análisis estadístico.

Para el análisis estadístico se empleó el paquete Rcmdr del software R, con un nivel de confianza al 95%. (27)

Se realizó un análisis descriptivo de las variables, en el cual las continuas se expresarán como promedio (\pm desviación estándar) o mediana [rango IQ] de acuerdo con la distribución de las variables, y las categóricas como porcentajes. Para la estadística inferencial de las variables continuas se empleará un análisis ANOVA o Kruskal-Wallis, y se considerará el valor de $p < 0.05$ como significativo.(28)

Ética.

De acuerdo con la Ley General de Salud en Materia de Investigación Título 1ero. Capítulo I artículo 17, y a las normas de la conferencia de Helsinki de 1964 y su revisión en el 2013; (29) nuestra investigación se cataloga como un estudio con riesgo bajo, ya que implica la toma de muestra de calostro. Estudio no viola los principios éticos establecidos. Adicionalmente siguiendo las recomendaciones de la Norma Oficial Mexicana sobre los criterios para la ejecución de investigación para la salud en seres humanos publicada en el Diario Oficial de la Federación, Ley General de Salud de los Estados Unidos Mexicanos y en el reglamento de la Ley en materia de investigación para la salud referida. El protocolo fue aceptado por parte del Comité Académico de la Especialidad de Neonatología del Hospital Central Dr. Ignacio Morones Prieto, y autorizado por los Comités de Investigación y de Ética en Investigación del mismo Hospital.

En caso de aceptar participar en el estudio, se solicitará la firma de consentimiento informado a los pacientes para la obtención, resguardo, análisis y posible publicación de los datos de acuerdo con la ley de protección de datos personales en posesión de sujetos obligados.

La información obtenida se mantendrá resguardada y codificada. Para garantizar la confidencialidad de la información, los resultados serán reportados en conjunto, de manera que no será posible identificar individualmente cada uno de los casos.

Declaración de conflictos de interés

Los investigadores del proyecto declaramos no tener ningún conflicto de interés.

Plan de trabajo

El estudio se realizó con puérperas que acudieron al Hospital Central para la resolución del embarazo y que cumplan con los criterios de inclusión. Fueron examinadas clínicamente por un médico especialista y se invitarán a participar en el estudio. Cada embarazada involucrada en el estudio firmo el consentimiento informado antes de ser incluida.

Entrevista de datos clínicos

Se tuvo acceso al expediente clínico y se cuestionó y registro los datos correspondientes para cumplir con los criterios de inclusión. Los datos se almacenarán en una base de datos codificada para asegurar anonimato.

Colección de las muestras

Las muestras de calostro se solicitaron después del parto, 30 a 90 min posteriores al desayuno, en el intervalo de dos tomas de leche, dentro de las primeras 24 horas posparto, horario entre las 9 y 11 de la mañana. Una vez aceptado y firmado el consentimiento informado. Posteriormente el médico residente del Servicio de Neonatología del Hospital Central “Dr. Ignacio Morones Prieto”, se encargó de la toma de muestra de calostro y la Dra. Victoria Lima Rogel y la Dra. Ana Ruth Mejía Elizondo se encargaron de proporcionar los medios para la recolección del calostro.

Las muestras de calostro (3 ml) se manejaron en recipientes de transporte para mantener cadena fría. Se procesaron en el departamento de Bioquímica, el mismo día se separa el sedimento de calostro y se almacenarán adecuadamente para su posterior análisis.

Análisis de microRNAs

Una vez que se han procesado las muestras, se aisló el RNA total mediante el método de trizol, de acuerdo con la metodología previamente descrita en este protocolo. Se evaluó la calidad del ARN mediante su

relación de absorbancia en ultravioleta 260/280 y 230/260 nm (Bioanalyser y Nanodrop). Se realizó RT-PCR (miScript Reverse Transcription Kit (QIAGEN, Valencia, CA, USA). Se realizó PCR en tiempo real (miScript SYBR Green Kit (QIAGEN, Valencia, CA, USA) para la amplificación de los microRNAs. Los niveles de expresión de microRNAs se cuantificarán usando un termociclador de tiempo real CFX96 touch de Biorad siguiendo las instrucciones del fabricante.

Recursos humanos y materiales.

Universidad Autónoma de San Luis Potosí: Participó el Laboratorio de Biología Molecular y Epigenética del Departamento de Bioquímica de la Facultad de Medicina. En este Laboratorio se llevó a cabo el procesamiento y almacenamiento adecuado de las muestras de calostro para los estudios de miRNAs.

Hospital Central “Ignacio Morones Prieto”: Fue la Institución de Salud vinculada con el desarrollo del proyecto. Participó en el reclutamiento de las participantes, valoración clínica y seguimiento, la participación del residente fue esencial porque se encargó de documentar la historia clínica de las embarazadas, y realizó las notas y antecedentes clínicos de importancia y verificar la colección de las muestras en los tiempos establecidos.

Servicio de Neonatología: Se encargó del seguimiento de las madres participantes del estudio y realizó la valoración clínica, seguimiento del recién nacido en las 12 horas posteriores, se encargó de la correcta recolección de las muestras, datos clínicos y la custodia y resguardo hasta el laboratorio de biología molecular.

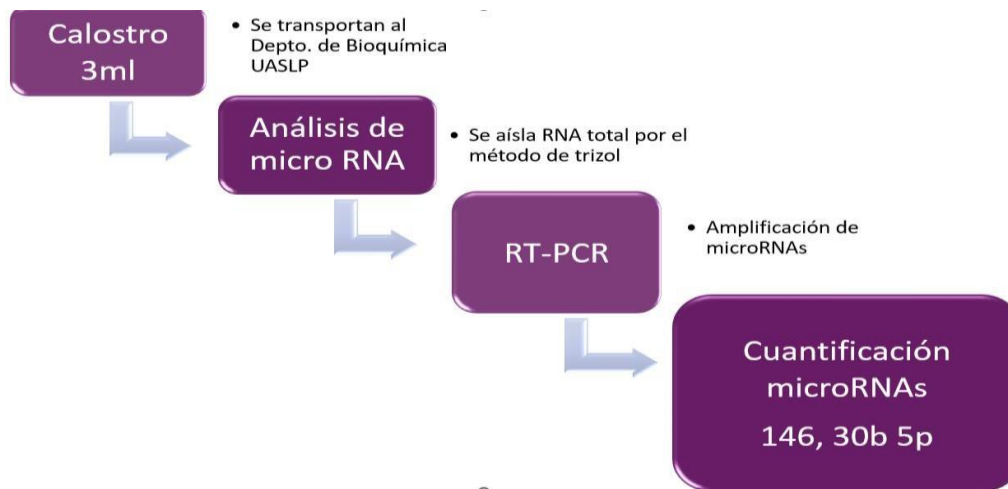


Figura 2. Algoritmo del procesamiento de las muestras

Resultados.

Se analizaron 15 pacientes con normopeso, 8 con obesidad y 7 con Diabetes Gestacional, como se puede observar en el cuadro 2 y 4, las embarazadas con obesidad tuvieron mayor peso e Índice de masa corporal en relación con las pacientes con Diabetes y normopeso. En cuadro 3 se describen los datos demográficos de los recién nacidos en los 3 grupos, el peso y la talla se mantuvieron dentro de lo normal para su edad gestacional.

Cuadro 2. Datos demográficos de los grupos

	Normal peso (n 15)	Obesidad (n 8)	Diabetes (n 7)
Edad Media ± DE Mediana, RIQ (rango)	21.33 ± 3.4 20, 5 (18-29)	25.88 ± 5.6 24.5, 11(19-35)	28.86 ± 4.9 28, 7 (20-35)
Semanas de gestación Media ± DE Mediana, RI (rango)	39.7 ± 0.96 39.4, 1 (38-41.2)	38.9 ± 0.51 39.1, 0.9 (38-39.4)	38.7 ± 1.47 38, 2.7 (37-41)
Peso pregestacional (Kg) Media ± DE Mediana, RI (rango)	51.12 ± 6.3 52, 8 (40-62)	82.75 ± 8.8 81, 13 (75-101)	77.17 ± 4.6 76, 5 (70-85)
Peso actual (Kg) Media ± DE Mediana, RI (rango)	59.24 ± 4.9 59.6, 8.3 (51.2-67.9)	83.18 ± 8.9 80.8, 13.2 (69.2_96.7)	86.3 ± 10.3 90, 16 (66.9-96.5)
Talla (cm) Media ± DE Mediana, RI (rango)	156.5 ± 3.9 157, 4 (147-162)	160.4 ± 5.4 159.5, 7 (152-170)	157.43 ± 8.5 155, 7 (147-174)
IMC PG Media ± DE Mediana, RI (rango)	23.08 ± 4.9 22.4, 7.4 (16.6-32.4)	31.6 ± 5.2 30.6, 1.1 (25.3-43.7)	24.75 ± 6.6 24.5, 12.9 (14.9-33.7)
Apgar 1 Media ± DE Mediana, RI (rango)	8.13 ± 0.64 8, 1 (7-9)	8.25 ± 0.46 8, 1 (8-9)	8.14 ± 0.69 8, 1 (7-9)
Apgar 5 Media ± DE Mediana, RI (rango)	9 ± 0.26 9, 0 (9-10)	9 ± 0 9, 0 (9-9)	8.8 ± 0.38 9, 0 (8-9)
Peso RN (kg) Media ± DE Mediana, RI (rango)	3.16 ± 0.26 3.26, 0.4 (2.7-3.6)	3.46 ± 0.36 3.5, 0.5 (2.8-3.9)	3.12 ± 0.28 3.17, (2.6-3.4)
Longitud RN (cm) Media ± DE Mediana, RIQ (rango)	50.3 ± 2 51, 2 (46-54)	50.9 ± 1.8 51.5, (48-53)	49.4 ± 1.9 49, 4 (47-52)

Cuadro 3. Datos demográficos de los RN de cada grupo

	Normopeso	Obesidad	DM gestacional
Edad gestacional			
Media ± DE	39.6 ± 0.96	38.9 ± 0.51	38.7 ± 1.47
Mediana, RIQ (rango)	39.4, 1 (38-41-2)	39.1, 0.9 (38-39.4)	38,2.7 (37-41)
Peso			
Media ± DE	3.2 ± 0.3	3.5 ± 0.4	3.1 ± 0.3
Mediana, RIQ (rango)	3.3, 0.4(2.73-3.6)	3.5, 0.5 (2.78-3.89)	3.1, 0.5 (2.78-3.89)
Talla			
Media ± DE	50.3 ± 2	50.9 ± 1.7	49.4 ± 2
Mediana, RIQ (rango)	51, 2 (46-54)	51.5, 3.1 (48-53)	49, 4 (47-52)

Este estudio se comparó la expresión de dos miRNA de importancia biológica: miRNA-146a y miRNA-30b en calostro de madres con obesidad y con diabetes mellitus gestacional en comparación con madres sanas, identificando su expresión mediante el método 2-DDct, donde la expresión relativa del miRNA 146 fue mayor en el grupo de madres sanas ya que se ha visto que es un importante inmunomodulador de la respuesta inflamatoria en enfermedades cardiovasculares.

En relación con los resultados de los miRNA, el 146a se encontró disminuido en pacientes con obesidad y Diabetes Gestacional, como puede observarse en la figura 1.

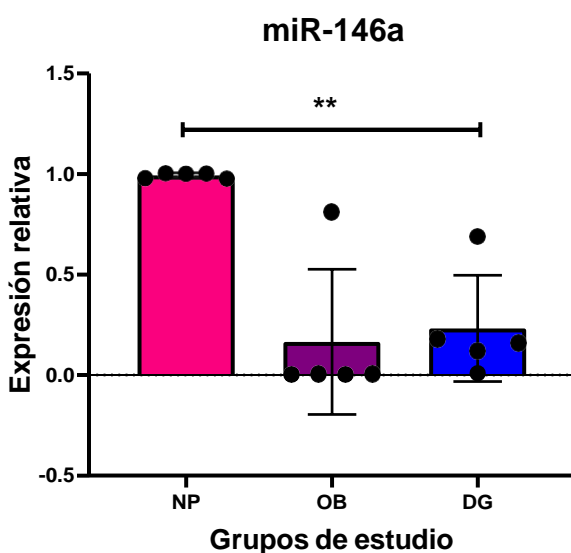


Figura 3. Expresión relativa del miRNA 146a en los diferentes grupos

En el miRNA 30b, no se encontraron diferencias significativas entre los grupos, Figura 4.

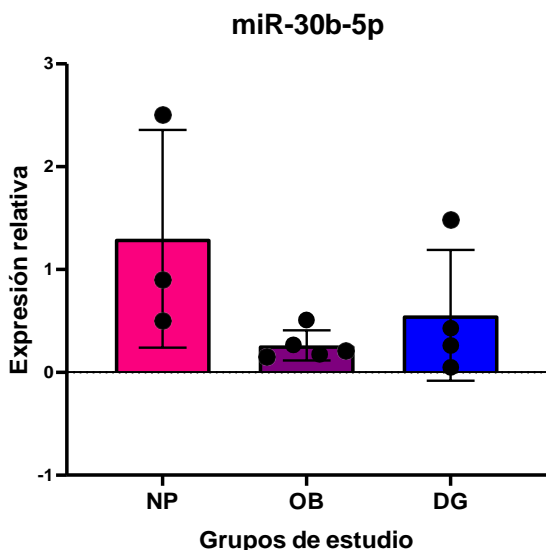


Figura 4. Expresión relativa del miRNA 30b en los diferentes grupos.

Se analizaron las variables clínicas mediante la prueba de ANOVA, encontrando diferencias estadísticamente significativas, en edad materna, peso pre y posgestacional, IMC pregestacional y posparto y peso al nacer, no se encontraron diferencias entre los grupos en semanas de gestación, APGAR 1 y 5 minutos y talla al nacer (cuadro 4, figuras 5-11).

Cuadro 4. Análisis de ANOVA de las variables clínicas

	Normopeso G1(N=15)	Obesidad G2(N=8)	DM gestacional G3(N=7)	Total (N=30)	Prueba ANOVA	Post Hocs	p
Edad							
Media (SD)	21.3 (3.46)	25.9 (5.67)	28.9 (4.98)	24.3 (5.38)	0.00271	G1 vs G3	0.00279
Median [Min, Max]	20.0 [18.0, 29.0]	24.5 [19.0, 35.0]	28.0 [20.0, 35.0]	23.5 [18.0, 35.0]			
Semanas de gestación							
Media (SD)	39.7 (0.965)	38.9 (0.518)	38.7 (1.47)	39.3 (1.08)	0.07705		
Median [Min, Max]	39.4 [38.0, 41.2]	39.2 [38.0, 39.4]	38.0 [37.0, 41.0]	39.4 [37.0, 41.2]			

Peso Pregestacional							
Media (SD)	51.1 (6.32)	82.8 (8.84)	77.1 (4.63)	65.6 (16.3)	<0.001	G1 vs G2	<0.001
Median [Min, Max]	52.0 [40.0, 62.0]	81.0 [75.0, 101]	76.0 [70.0, 85.0]	66.0 [40.0, 101]		G1 vs G3	<0.001
Peso Posgestacional							
Media (SD)	59.2 (4.92)	83.2 (8.86)	86.3 (10.3)	71.9 (14.9)	<0.001	G1 vs G2	<0.001
Median [Min, Max]	59.6 [51.2, 67.9]	80.8 [69.2, 96.7]	90.0 [66.9, 96.5]	67.4 [51.2, 96.7]		G1 vs G3	<0.001
Talla							
Media (SD)	156 (3.94)	160 (5.42)	157 (8.46)	158 (5.67)	0.2959		
Median [Min, Max]	157 [147, 162]	160 [152, 170]	155 [147, 174]	158 [147, 174]			
IMC Pregestacional							
Media (SD)	23.1 (4.89)	31.6 (5.25)	24.8 (6.62)	25.7 (6.38)	0.00455	G2 vs G3	0.053
Median [Min, Max]	22.4 [16.6, 32.4]	30.6 [25.3, 43.7]	24.5 [14.9, 33.7]	25.5 [14.9, 43.7]			
IMC Posgestacional							
Media (SD)	24.2 (1.75)	32.5 (4.27)	35.0 (4.89)	28.9 (5.90)	<0.001	G1 vs G3	<0.001
Median [Min, Max]	23.9 [20.8, 26.6]	32.2 [27.7, 41.9]	36.6 [26.4, 41.2]	26.5 [20.8, 41.9]			
APGAR 1							
Media (SD)	8.13 (0.640)	8.25 (0.463)	8.14 (0.690)	8.17 (0.592)	0.9034		
Median [Min, Max]	8.00 [7.00, 9.00]	8.00 [8.00, 9.00]	8.00 [7.00, 9.00]	8.00 [7.00, 9.00]			
APGAR 5							
Media (SD)	9.07 (0.258)	9.00 (0)	8.86 (0.378)	9.00 (0.263)	0.2245		
Median [Min, Max]	9.00 [9.00, 10.0]	9.00 [9.00, 9.00]	9.00 [8.00, 9.00]	9.00 [8.00, 10.0]			
Peso Bebe							
Media (SD)	3.16 (0.268)	3.47 (0.356)	3.12 (0.280)	3.23 (0.319)	0.04843	G2 vs G3	0.0806
Median [Min, Max]	3.26 [2.73, 3.60]	3.52 [2.78, 3.89]	3.17 [2.55, 3.36]	3.28 [2.55, 3.89]			
Talla Bebe							
Media (SD)	50.3 (2.02)	50.9 (1.78)	49.4 (1.99)	50.3 (1.96)	0.342		
Median [Min, Max]	51.0 [46.0, 54.0]	51.5 [48.0, 53.0]	49.0 [47.0, 52.0]	50.5 [46.0, 54.0]			

SD: Desviación estándar

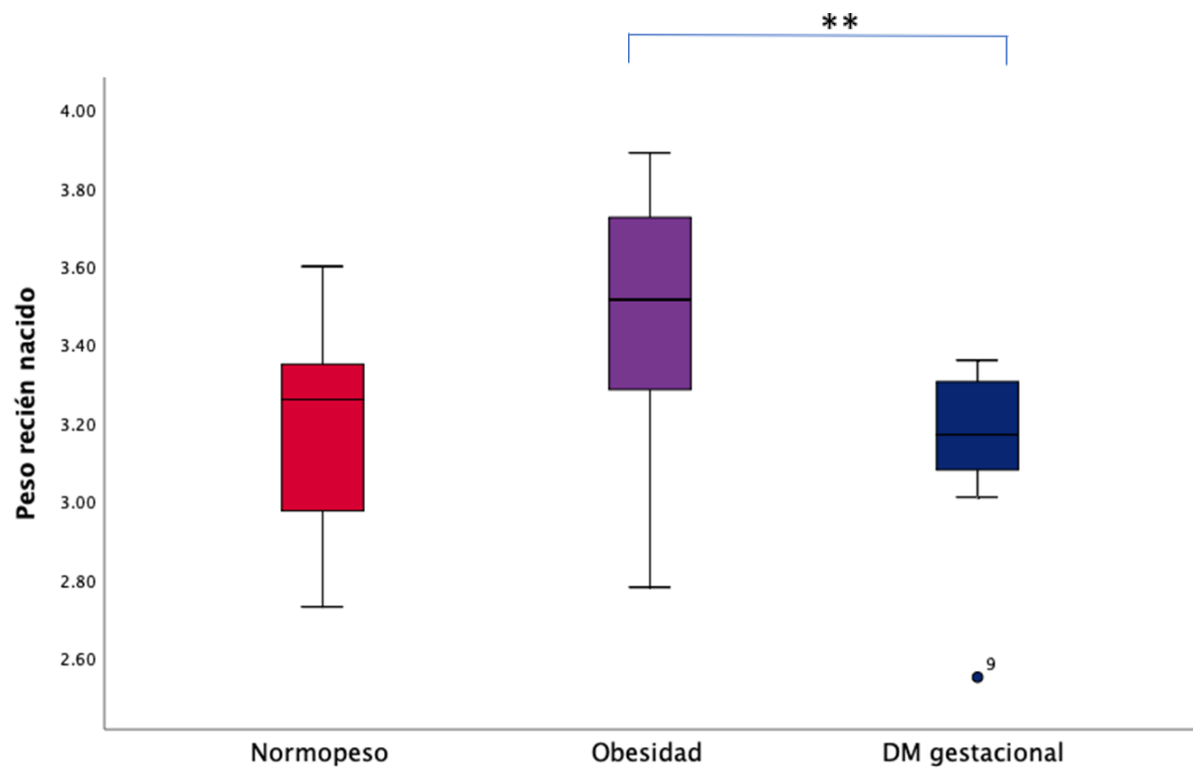


Figura 5. Distribución de peso en recién nacido por grupo.

** ANOVA

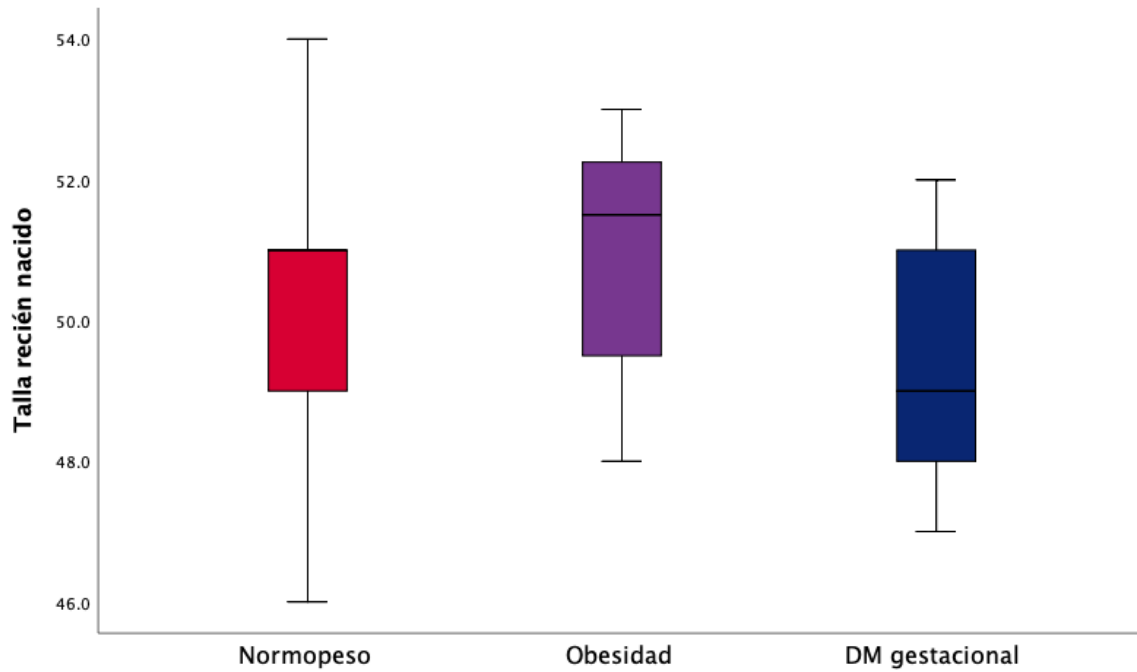


Figura 6. Distribución de talla en recién nacidos por grupo.

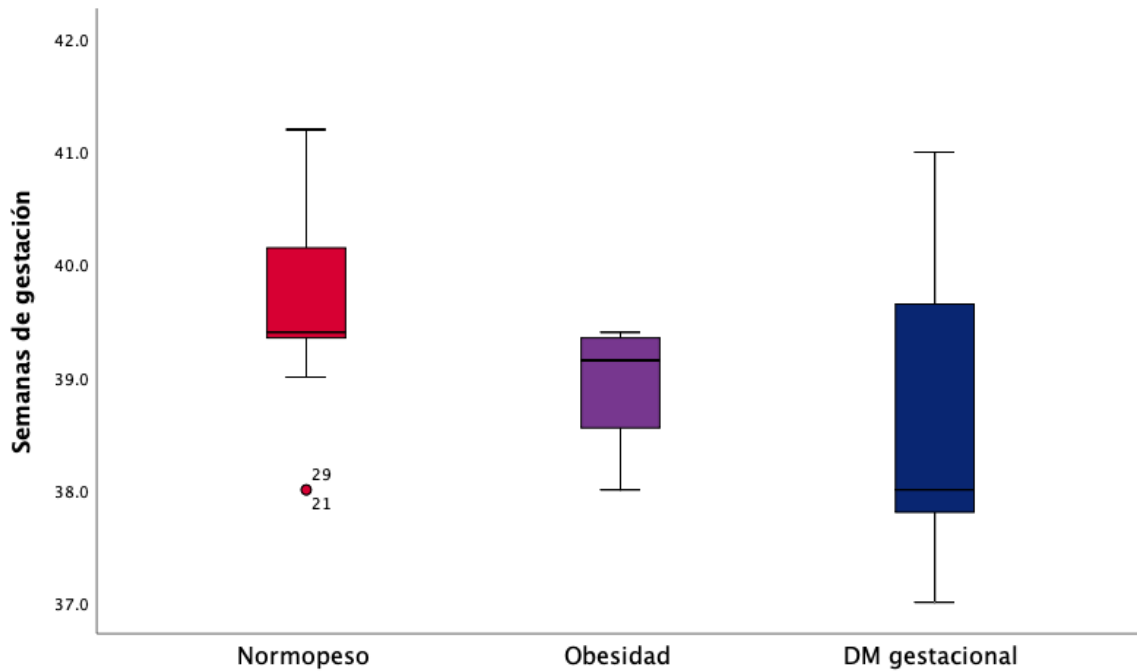


Figura 7. Distribución de semanas de gestación en recién nacidos por grupo.

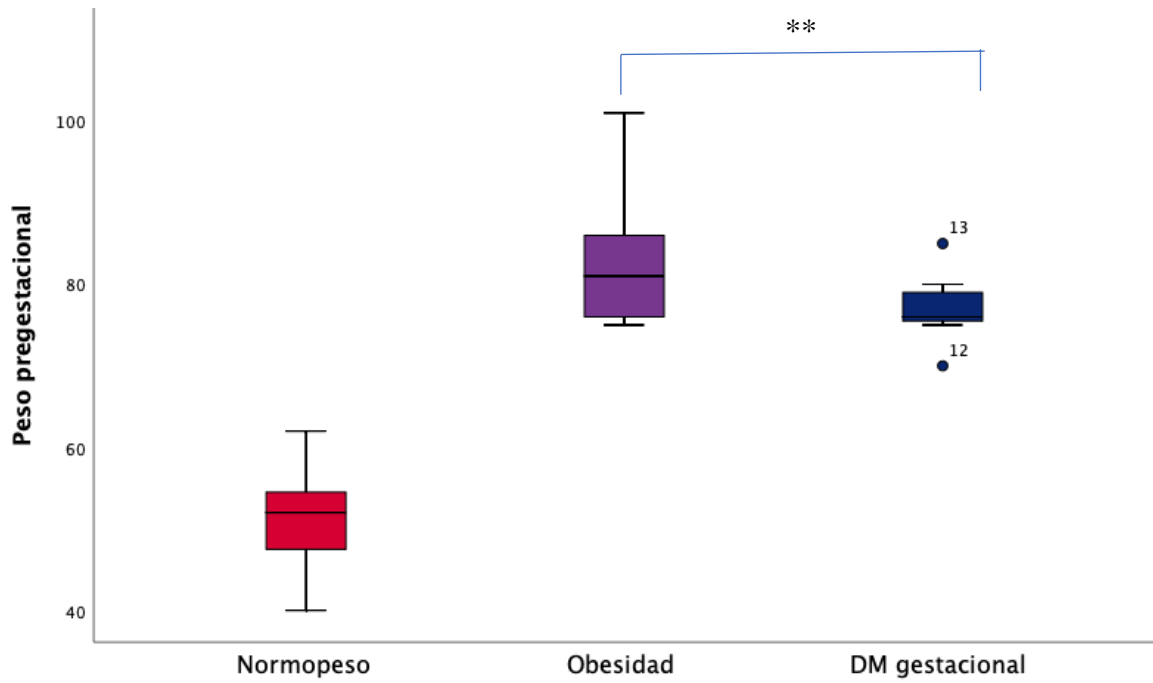


Figura 8. Peso materno pregestacional por grupo.

** ANOVA

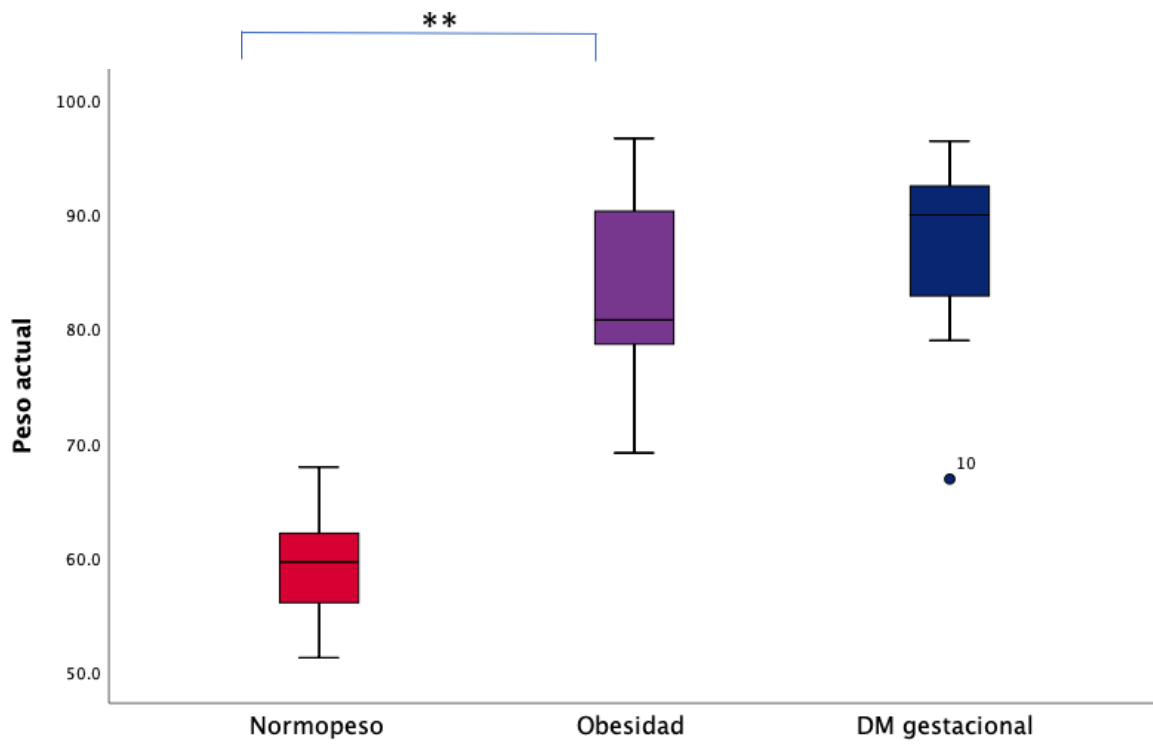


Figura 9. Peso materno posgestacional por grupo

** ANOVA

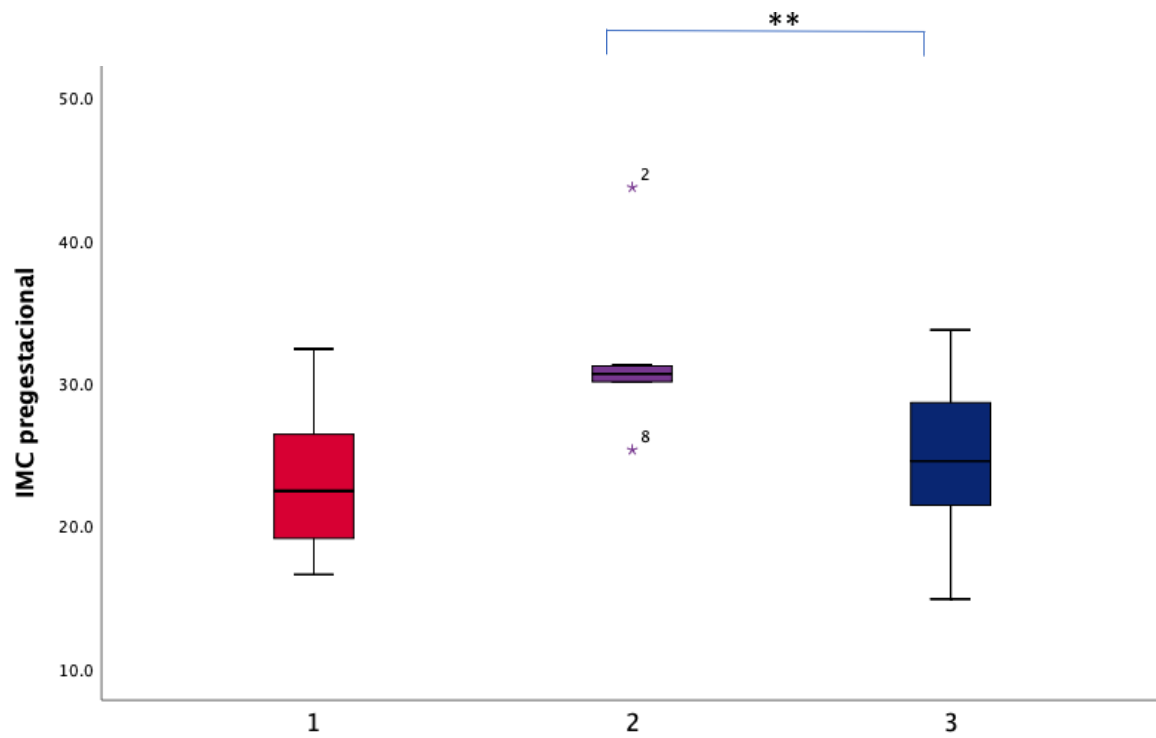


Figura 10. IMC materno pregestacional por grupo.

** ANOVA

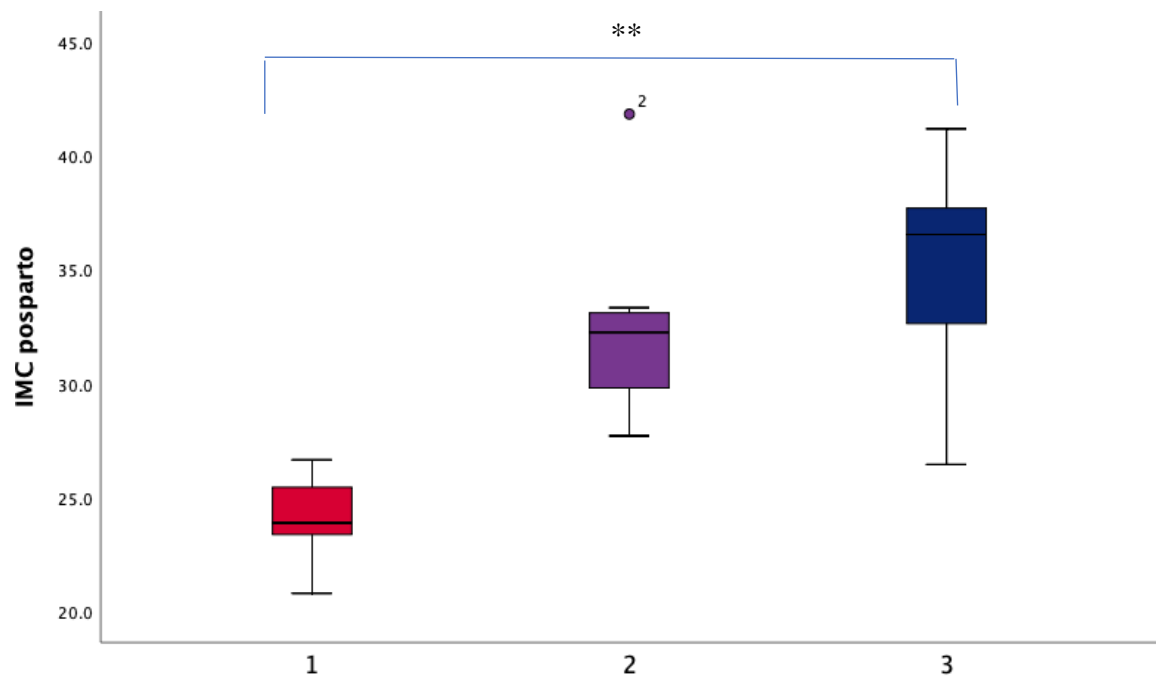


Figura 11. IMC materno posgestacional por grupo.

** ANOVA

Discusión

En este estudio se determinó que la expresión de los miRNA-146a y 30b en el calostro de madres con obesidad y Diabetes Mellitus gestacional fue diferente en comparación con la expresión en el calostro de las madres sanas normopeso.

En el estudio de Rubio y cols. en el análisis de 10 muestras de leche humana se encontraron 1,002 miRNA, sin embargo, solo reportan algunos diez ya que la expresión relativa no fue significativa en el resto, entre los identificados está el miRNA-146a, al igual que este estudio, no así, el miRNA-30b. (30)

Kosaka y cols. estudiaron la función inmunológica de los miRNAs en ocho mujeres durante el periodo de lactancia de los 4 días de vida a los 11 meses postnatales y en el análisis de su leche, no reportan los miRNA de este estudio (146 a y 30 b) ya que su objetivo fue tratar de correlacionar los miRNA con la diferenciación de los linfocitos B.(19)

Zamanillo y cols. investigaron la relación miRNAs con la regulación de las hormonas que intervienen en la adipogénesis, de forma interesante, reporta el miRNA-146a con expresión aumentada en la leche humana de madres con normopeso a diferencia de las madres con obesidad en las que se encuentra disminuida, lo que se relaciona con una programación de respuesta metabólica proinflamatoria.(31)

Shah y cols. estudiaron el contenido de miRNAs en leche humana de mujeres obesas y con sobrepeso, en el primer mes de lactancia y los relacionaron con la composición corporal de sus hijos en el primer mes de vida, el miRNA-30b tuvo una expresión relativa disminuida en las madres obesas y con sobrepeso, lo que se correlacionó con masa grasa y mayor peso en su descendencia. (32) También Shah y cols. encontraron los mismos resultados en madres con diabetes mellitus gestacional. (33)

En el estudio de Salgado-Bustamante M et al. realizado en recién nacidos hijos de madre obesas la expresión relativa del miRNA-146a sérica se encontró disminuida.(25) En el análisis del calostro de madres obesas y con diabetes mellitus gestacional, comparado con calostro de mujeres normo peso en este estudio la expresión diferencial de miRNA-146a también se expresó a la baja. ($p= 0.0004$), Estos hallazgos pueden estar relacionados con el incremento en la inflamación, ya que una de las funciones del miRNA 146a es inhibir la inflamación al bloquear dos moléculas IRAK-1 y TRAF-6 sin las que la producción de citocinas inflamatorias no puede efectuarse. (34)

De igual manera el miRNA-146a participa en la regulación del estrés oxidativo al interactuar con la enzima superóxido dismutasa, cuya función es inhibir las especies reactivas de oxígeno producidas en condiciones de estrés oxidativo. (23)

El miRNA-146a es un biomarcador potencial para el seguimiento de estos recién nacidos, ya que pudiera ser que con modificación de la dieta modifique la expresión y disminuya el riesgo respuestas metabólicas alteradas. (25)

En relación con el miRNA-30b, se analizó su expresión en calostro por la regulación que ejerce en cáncer, enfermedad cardiovascular y alteraciones metabólicas, sin embargo, no hubo diferencia significativa cuando se compararon los 3 grupos ($p=0.14$). (24) al igual que el estudio de Wu et al. (35)

Limitaciones y/o nuevas perspectivas de investigación.

No fue posible realizar más determinaciones de miRNA por las limitaciones económicas del país en investigación.

Deberá realizarse un estudio con un tamaño mayor de la muestra.

Conclusiones.

miRNA-146a se expresa de forma diferencial en el calostro entre los grupos de estudio, demostrando que su expresión y excreción mediante la leche materna tiene una relación con la salud metabólica materna y puede tener un importante papel como inmunomodulador en la comunicación materno-recién nacido, participando en la programación de respuestas metabólicas.

Bibliografía

1. Marciniak A, Patro-Małyśza J, Kimber-Trojnar Ż, Marciniak B, Oleszczuk J, Leszczyńska-Gorzela B. Fetal programming of the metabolic syndrome. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2017;56(2):133-8.
2. Agosti M, Tandoi F, Morlacchi L, Bossi A. Nutritional and metabolic programming during the first thousand days of life. *Pediatr Med Chir.* 2017;39(2):157.
3. Afshin A, Forouzanfar MH, Reitsma MB, Sur P, Estep K, Lee A, et al. Health Effects of Overweight and Obesity in 195 Countries over 25 Years. *N Engl J Med.* 2017;377(1):13-27.
4. Barker DJ. The origins of the developmental origins theory. *J Intern Med.* 2007;261(5):412-7.
5. Levy T, Nasu LC, Martinez MR, Gaona EB, Pineda L. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición. Instituto Nacional de Salud Pública; 2018.
6. Dommarco JR, Colchero M, Fuentes M, Martínez GDC. La obesidad en México. Estado de la política pública y recomendaciones para su prevención y control. Cuernavaca, Morelos, México: Instituto Nacional de Salud Pública; 2018.
7. Heerwagen MJ, Miller MR, Barbour LA, Friedman JE. Maternal obesity and fetal metabolic programming: a fertile epigenetic soil. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2010;299(3):R711-22.
8. Catalano PM, Shankar K. Obesity and pregnancy: mechanisms of short term and long term adverse consequences for mother and child. *BMJ.* 2017;356:j1.
9. Ríos B, Castillo, Nieves MAdl, Díaz MF, Velázquez, Pamela F, et al. Diagnóstico y Tratamiento de la Diabetes en el Embarazo. Ciudad de México: IMSS; 2016.
10. Alfadhli EM. Gestational diabetes mellitus. *Saudi Med J.* 2015;36(4):399-406.
11. ACOG Practice Bulletin No. 190: Gestational Diabetes Mellitus. *Obstet Gynecol.* 2018;131(2):e49-e64.
12. Berry DC, Boggess K, Johnson QB. Management of Pregnant Women with Type 2 Diabetes Mellitus and the Consequences of Fetal Programming in Their Offspring. *Curr Diab Rep.* 2016;16(5):36.
13. Ornoy A. Prenatal origin of obesity and their complications: Gestational diabetes, maternal overweight and the paradoxical effects of fetal growth restriction and macrosomia. *Reprod Toxicol.* 2011;32(2):205-12.
14. Xu J, Ye J, Wu Y, Zhang H, Luo Q, Han C, et al. Reduced fetal telomere length in gestational diabetes. *PLoS One.* 2014;9(1):e86161.
15. Duque-Guimarães DE, Ozanne SE. Nutritional programming of insulin resistance: causes and consequences. *Trends Endocrinol Metab.* 2013;24(10):525-35.
16. Perrone S, Santacrose A, Picardi A, Buonocore G. Fetal programming and early identification of newborns at high risk of free radical-mediated diseases. *World J Clin Pediatr.* 2016;5(2):172-81.

17. Alsaweed M, Lai CT, Hartmann PE, Geddes DT, Kakulas F. Human milk miRNAs primarily originate from the mammary gland resulting in unique miRNA profiles of fractionated milk. *Scientific Reports*. 2016;6(1):20680.
18. Yi DY, Kim SY. Human Breast Milk Composition and Function in Human Health: From Nutritional Components to Microbiome and MicroRNAs. *Nutrients*. 2021;13(9).
19. Kosaka N, Izumi H, Sekine K, Ochiya T. microRNA as a new immune-regulatory agent in breast milk. *Silence*. 2010;1(1):7.
20. Weber JA, Baxter DH, Zhang S, Huang DY, Huang KH, Lee MJ, et al. The microRNA spectrum in 12 body fluids. *Clin Chem*. 2010;56(11):1733-41.
21. Hui LL, Kwok MK, Nelson EAS, Lee SL, Leung GM, Schooling CM. Breastfeeding in Infancy and Lipid Profile in Adolescence. *Pediatrics*. 2019;143(5).
22. Lamadrid M, Diaz F, Molina A. Los microRNA: una herramienta que podría ser usada como biomarcadores de la corticogenesis fetal. 2014. p. 53.
23. Ji G, Lv K, Chen H, Wang T, Wang Y, Zhao D, et al. MiR-146a regulates SOD2 expression in H₂O₂ stimulated PC12 cells. *PLoS One*. 2013;8(7):e69351.
24. Zhang Q, Liu S, Zhang J, Ma X, Dong M, Sun B, et al. Roles and regulatory mechanisms of miR-30b in cancer, cardiovascular disease, and metabolic disorders. *Exp Ther Med*. 2021;21(1):44.
25. Méndez-Mancilla A, Lima-Rogel V, Toro-Ortíz JC, Escalante-Padrón F, Monsiváis-Urenda AE, Noyola DE, et al. Differential expression profiles of circulating microRNAs in newborns associated to maternal pregestational overweight and obesity. *Pediatr Obes*. 2018;13(3):168-74.
26. Rodil-García P, Salazar-Olivo LA. La expresión neonatal de microRNAs como potenciales biomarcadores tempranos del síndrome metabólico. *Perinatología y Reproducción Humana*. 2015;29(1):14-20.
27. López MP, Hernández CP, Mirelles ER, Garcia JA. Normatividad que rige la investigación clínica en seres humanos y requisitos que debe cumplir un centro de investigación para participar en un estudio clínico en México. Ciudad de México, México 2016. p. 175-82.
28. Thabane L, Ma J, Chu R, Cheng J, Ismaila A, Rios LP, et al. A tutorial on pilot studies: the what, why and how. *BMC Med Res Methodol*. 2010;10:1.
29. Association WM. World Medical Association Declaration of Helsinki. Ethical principles for medical research involving human subjects. *Nurs Ethics*. 2002;9(1):105-9.
30. Rubio M, Bustamante M, Hernandez-Ferrer C, Fernandez-Orth D, Pantano L, Sarria Y, et al. Circulating miRNAs, isomiRs and small RNA clusters in human plasma and breast milk. *PLoS One*. 2018;13(3):e0193527.
31. Zamanillo R, Sánchez J, Serra F, Palou A. Breast Milk Supply of MicroRNA Associated with Leptin and Adiponectin Is Affected by Maternal Overweight/Obesity and Influences Infancy BMI. *Nutrients*. 2019;11(11).

32. Shah KB, Chernausek SD, Garman LD, Pezant NP, Plows JF, Kharoud HK, et al. Human Milk Exosomal MicroRNA: Associations with Maternal Overweight/Obesity and Infant Body Composition at 1 Month of Life. *Nutrients*. 2021;13(4).
33. Shah KB, Fields DA, Pezant NP, Kharoud HK, Gulati S, Jacobs K, et al. Gestational Diabetes Mellitus Is Associated with Altered Abundance of Exosomal MicroRNAs in Human Milk. *Clin Ther*. 2022;44(2):172-85.e1.
34. Rusca N, Monticelli S. MiR-146a in Immunity and Disease. *Mol Biol Int*. 2011;2011:437301.
35. Wu F, Zhi X, Xu R, Liang Z, Wang F, Li X, et al. Exploration of microRNA profiles in human colostrum. *Ann Transl Med*. 2020;8(18):1170.

ANEXO 1. Carta de aceptación por el comité de ética



HOSPITAL CENTRAL
"DR. IGNACIO
MORONES PRIETO"

San Luis Potosí, S.L.P., a 23 de junio de 2021

Ma. Victoria Lima Rogel
Investigador principal
Hospital Central "Dr. Ignacio Morones Prieto"
Presente.-

Título del Protocolo:	"Expresión de microRNA's relacionados al síndrome metabólico en el calostro de madres con obesidad, con diabetes gestacional en comparación con madres sanas"
Registro en Comité:	39-19

Por medio de la presente le informo que el Comité de Ética en Investigación del Hospital Central "Dr. Ignacio Morones Prieto", con registro CONBIOETICA-24-CEI-001-20160427, ha revisado y aprobado la siguiente documentación:

Documento	Fecha
Protocolo enmendado	19-mayo-2021
Resumen de cambios	19-mayo-2021
Formato de consentimiento informado	19-mayo-2021

Cualquier duda, quedo a sus órdenes para aclaración.

Atentamente,

Dr. Juan José Ortiz Zamudio
Presidente del Comité de Ética en Investigación
Hospital Central Dr. Ignacio Morones Prieto



c.c.p. Archivo

ANEXO 2. Carta de aceptación por el comité de Investigación



HOSPITAL CENTRAL
"DR. IGNACIO
MORONES PRIETO"

San Luis Potosí, S.L.P., a 23 de junio de 2021

Ma. Victoria Lima Rogel
Investigador principal
Hospital Central "Dr. Ignacio Morones Prieto"
Presente.-

Título del Protocolo:	"Expresión de microRNA's relacionados al síndrome metabólico en el calostro de madres con obesidad, con diabetes gestacional en comparación con madres sanas"
Registro en Comité:	39-19

Por medio de la presente le informo que el Comité de Investigación del Hospital Central "Dr. Ignacio Morones Prieto", con registro COFEPRIS 17 CI 24 028 093, ha revisado y aprobado la siguiente documentación:

Documento	Fecha
Protocolo enmendado	19-mayo-2021
Resumen de cambios	19-mayo-2021
Formato de consentimiento informado	19-mayo-2021

Cualquier duda, quedo a sus órdenes para aclaración.

Atentamente,

[Redacted signature box]

Dr. Mario Aurelio Martínez Jiménez
Secretario del Comité de Investigación
Hospital Central Dr. Ignacio Morones Prieto



23 JUN. 2021

COMITE INVESTIGACION

c. c. p. Archivo

Av. Venustiano Carranza No. 2395
Zona Universitaria
San Luis Potosí, S.L.P. C.P. 78290
Tel. 01 (444) 198-10-00
www.hospitalcentral.gob.mx
www.slp.gob.mx

ANEXO 3. Enmienda



HOSPITAL CENTRAL
"DR. IGNACIO
MORONES PRIETO"

San Luis Potosí, S.L.P., a 28 de mayo de 2021

Ma. Victoria Lima Rogel
Investigador principal
Hospital Central "Dr. Ignacio Morones Prieto"
Presente.-

Título del Protocolo:	"Expresión de microRNA's relacionados al síndrome metabólico en el calostro de madres con obesidad, con diabetes gestacional en comparación con madres sanas"
Registro en Comité:	39-19
Fecha de aprobación:	29 de mayo de 2019

Por medio de la presente me permito informarle que el Comité de Investigación ha recibido y revisado el avance actual del protocolo incluido en su carta con fecha 20 de mayo de 2021.

Otorgamos su re-aprobación con vigencia del 29 de mayo de 2021 al 29 de mayo de 2022.



28 MAYO 2021

Atentamente,





COMITE INVESTIGACION

Dr. Mario Aurelio Martínez Jiménez
Presidente del Comité de Investigación
Hospital Central Dr. Ignacio Morones Prieto

c.c.p. Archivo

Av. Venustiano Carranza No. 2395
Zona Universitaria
San Luis Potosí, S.L.P. C.P. 78290
Tel. 01 (444) 198-10-00
www.hospitalcentral.gob.mx
www.slp.gob.mx

Anexo 4. Consentimiento informado

 <p>Hospital Central Dr. Ignacio Morones Prieto</p> <p>23 JUN. 2021</p>	 <p>SSLP PROFESIONALES UNIDOS SUBCOMITÉ DEL ESTADO DE SAN LUIS POTOSÍ</p> <p>Hospital Central Dr. Ignacio Morones Prieto</p> <p>23 JUN. 2021</p>
<p>Anexos</p> <p>COMITE DE ETICA EN INVESTIGACION SAN LUIS POTOSI S.L.P.</p>	<p>COMITE INVESTIGACION</p>
<p>1. Carta de consentimiento o carta de confidencialidad</p>	
<p>DOCUMENTO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA EL PACIENTE HOSPITAL CENTRAL "DR. IGNACIO MORONES PRIETO" SERVICIO DE NEONATOLOGÍA PADRES O TUTOR DE PACIENTE MENOR DE EDAD</p>	
<p>TÍTULO DEL PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN</p>	
<p>"Expresión de microRNA's relacionados al síndrome metabólico en el calostro de madres con obesidad y con diabetes gestacional en comparación con madres sanas".</p>	
<p>Nº REGISTRO DEL PROTOCOLO AUTORIZADO ANTE EL COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN</p>	<p>PERIODO DE EJECUCIÓN DEL PROTOCOLO AUTORIZADO</p>
<p>39-19</p>	<p>29may 2021- 29may 2022</p>
<p>INVESTIGADOR PRINCIPAL Y RESPONSABLE EN EL HOSPITAL CENTRAL</p>	<p>ADSCRIPCIÓN DEL INVESTIGADOR PRINCIPAL</p>
<p>Dra. Ma Victoria Lima Rogel</p>	<p>Departamento de Neonatología. Hospital Central "Dr. Ignacio Morones Prieto"</p>
<p>INVESTIGADOR ASOCIADO EN EL HOSPITAL</p>	<p>ADSCRIPCIÓN DEL INVESTIGADOR ASOCIADO</p>
<p>Dra. Karenn Rafaella Serrano Álvarez</p>	<p>Residente de 4o. año Departamento de Neonatología. Hospital Central "Dr. Ignacio Morones Prieto"</p>
<p>FECHA DE LA PRESENTACIÓN DEL CONSENTIMIENTO INFORMADO</p>	
<p>Nº DE IDENTIFICACIÓN DEL PACIENTE</p>	
<p>El Departamento de Neonatología del Hospital Central Dr. Ignacio Morones Prieto está realizando un estudio de investigación con el objetivo de estudiar la expresión de microRNAs en el calostro de las mujeres con obesidad, diabetes gestacional y en mujeres sanas. Este estudio se realizará en el servicio de Pediatría y Neonatología del Hospital Central "Dr. Ignacio Morones Prieto".</p>	

Información para los padres o tutores de la paciente

El Servicio de Pediatría y el servicio de Neonatología del Hospital Central "Dr. Ignacio Morones Prieto", está realizando la investigación que tiene como objetivo estudiar pequeñas partículas, que se encuentran en su leche de los primeros 3 días después del parto y que se llama calostro. Es importante comparar estas pequeñas partículas en mamás sanas y mamás con obesidad o diabetes gestacional, ya que se conoce que pueden modificar como se desarrollen en la edad adulta sus hijos en cuanto a obesidad, presión arterial alta y diabetes.

Procedimientos a los que se someterá la paciente

Este estudio se realizará en el calostro (leche materna) de mujeres que acepten participar en el estudio y comparar con las mujeres sanas.

Si usted acepta participar en el estudio le pediremos información sobre su historia médica y se le solicitarán 3 ml de su calostro.

El personal que realiza el estudio está altamente calificado para la toma de muestras y puede responder cualquier duda que usted pudiera tener con respecto a este estudio.

También se le solicitará que autorice a los investigadores de este estudio a consultar su expediente clínico y el de su bebé durante su hospitalización para obtener algunos datos importantes, como los resultados de los análisis que le han realizado, tratamiento, somatometría, entre otros y que serán utilizados junto con los datos de los demás participantes para el análisis de todos los resultados del estudio.

Sus datos personales y clínicos se mantendrán en anonimato y se les asignará un código de identificación.

Beneficios para la paciente:

Ni usted ni su hijo (o paciente menor de edad de la cual es usted tutor) recibirán beneficios directos de esta investigación, sin embargo, ustedes estarán colaborando para que se conozca cómo evitar que los bebés hijos de madres con obesidad o con diabetes gestacional, tengan enfermedades como la presión alta, infartos y diabetes en el futuro.

Beneficios para la sociedad:

Usted no recibirá un beneficio directo, sin embargo, estará colaborando con el grupo de investigación para poder detectar de manera más temprana los efectos negativos de la obesidad y la diabetes gestacional sobre los recién nacidos, como brindar un tratamiento efectivo, rápido, sin dolor y de menor costo.



Potenciales riesgos/compensación:

Los riesgos potenciales que implican su participación en este estudio son mínimos. Si alguna de las preguntas que le realizarán la hicieran sentir incómoda, tiene el derecho de no responderla. El personal que realiza el estudio está altamente capacitado. Sin embargo, en el remoto caso de que sintiera alguna otra molestia generada por la investigación, es necesario notificarla inmediatamente a la Dra. Karenn Rafaella Serrano Álvarez y la Dra. Maria Victoria Lima Rogel, quienes se encargarán de proporcionarle la atención necesaria, la cual no generará algún costo para usted.

Confidencialidad:

La información personal y médica obtenida de la entrevista que le haremos en este estudio, será utilizada únicamente por el equipo de investigación de este proyecto para analizar y complementar los resultados obtenidos y no estará disponible para ningún otro propósito. Esta información se conjuntará con la de otros participantes para realizar el presente estudio. Con la finalidad de mantener el anonimato, se le asignará un código para el uso de sus datos.

Participación o retiro:

La participación en este estudio es absolutamente voluntaria, ha sido seleccionada, pero tiene la libertad de decidir si participa o no, también tiene la libertad de retirarse del estudio en el momento que así lo decida sin que sea necesario dar una explicación al respecto. La atención médica y el trato de la institución no dependerán de su participación en el estudio. Usted siempre contará con la atención médica que requiera.

Privacidad y confidencialidad:

Todos los datos que nos proporcione serán tratados con confidencialidad, se otorgará un código numérico por lo que serán protegidos sus datos personales. Los datos serán empleados para el estudio científico que ya se ha explicado, de determinar una moléculas de RNA que pueden ayudar a entender como la lactancia puede regular respuestas metabólicas en el recién nacido.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

Este estudio se considera de bajo riesgo debido a que únicamente se le pedirá que recolecte una muestra de calostro de 3 ml en un recipiente que se proporcione y se le indicará como hacerlo.

Se le entregará una copia de este consentimiento informado, firmada por el investigador responsable y en donde se incluyen sus datos de contacto y del Comité de Ética en Investigación de este hospital para aclarar cualquier duda que pudiese surgir.



23 JUN. 2021

COMITE DE ETICA
EN INVESTIGACION
SAN VALE POTOSI S.S.P.



23 JUN. 2021

COMITE INVESTIGACION

PROCESAMIENTO DE LAS MUESTRAS AL FINALIZAR EL ESTUDIO

Las muestras de calostro empleadas en el presente estudio de investigación serán descartadas una vez concluido el mismo. Serán utilizadas únicamente para los fines que el presente trabajo ha especificado y que le han explicado y que el Comité de Ética en Investigación revisó y autorizó. Las muestras no se utilizarán para el desarrollo de líneas celulares continuas o inmortalizadas o con fines de identificación personal.

En caso de dudas o aclaraciones relacionadas con el estudio podrá dirigirse con la Dra. Ma. Victoria Lima Rogel al teléfono: (444) 8342799 ext.1522; del Hospital Central "Dr. Ignacio Morones Prieto".

Privacidad:

La información personal y médica que usted (o la paciente menor de edad de la cual es usted tutor) proporcione para en este estudio será de carácter estrictamente confidencial y se utilizará únicamente por los miembros del equipo de investigación de este proyecto y no estará disponible para ningún otro propósito. Esta información se conjuntará con la de otras participantes para realizar el presente estudio. Con la finalidad de mantener el anonimato, se le asignará un código para el uso de sus datos.

Los resultados de este estudio serán publicados con fines científicos, en revistas especiales dirigidas al personal médico, de enfermería químicos e investigadores relacionados con el área de la salud; pero los datos clínicos de todas las participantes se presentarán de forma anónima y de tal manera que no podrán ser identificadas.

Si usted así lo decide, los investigadores responsables de este estudio le podrán informar al médico tratante que usted ha aceptado participar en este estudio, para que la información que se obtenga sea incluida en su expediente clínico. Con esta finalidad, le pediremos que indique al final de este documento si está o no de acuerdo en lo anterior.

Existen instituciones u organismos mexicanos como la Secretaría de Salud, la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos sanitarios (COFEPRIS), la Comisión Nacional de Bioética (CONBIOETICA) o incluso el Comité de Ética en Investigación (CEI) de este hospital, que se encargan de vigilar el buen manejo de los datos personales y médicos que usted y los demás pacientes han autorizado para que sean utilizados en la realización de estudios de investigación como el presente. Estas instituciones u organismos pueden solicitar en cualquier momento a los investigadores de este estudio, la revisión de los procedimientos que se realizan con la información, con la finalidad de verificar que se haga un uso correcto y ético de los mismos; por lo que podrán tener acceso a esta información que ha sido previamente asignada con un código de identificación, cuando así lo requieran. De acuerdo a la Ley General de Protección de Datos Personales en Posesión de Sujetos Obligados y a Ley de Protección de Datos Personales del estado de San Luis Potosí, sus datos personales no podrán tratarse, transferirse o utilizarse para fines no descritos expresamente en este documento, a menos que sea

estrictamente necesario para cumplir con una obligación legal justificable en función del bienestar del paciente o de la salud de la población. Cualquier otro uso que se requiera para el uso de sus datos o análisis o manejo de sus muestras y/o resultados de los análisis que se describen en este documento, deberá ser informado y solicitado con la debida justificación al Comité de Ética en Investigación de este Hospital, quien determinará la pertinencia de la solicitud y en su caso, autorizará un uso diferente para sus datos, muestras y/o productos derivados de sus muestras y/o resultados. Siempre en apego a los lineamientos y normas legislativos nacionales e internacionales y en beneficio y protección de la integridad de los actores participantes.

Consideraciones Éticas:

Este estudio se considera de riesgo bajo debido a que los investigadores responsables de este estudio no realizarán intervenciones en el tratamiento de su hijo (a). Se le entregará una copia de este consentimiento informado, firmada por el investigador responsable donde se incluyen sus datos de contacto y los datos del Comité de Ética en Investigación de este hospital para aclarar cualquier duda que pudiese surgir.

Datos de contacto en el caso de tener dudas

En caso de dudas o aclaraciones relacionadas con el estudio podrá dirigirse con:

Investigador principal
Dra. Ma. Victoria Lima Rogel.
Departamento de Neonatología.
Hospital Central Dr. Ignacio Morones Prieto
Av. Venustiano Carranza 2395, Colonia Universitaria
C.P. 78290, San Luis Potosí, S.L.P.
Tel. (444) 8342700 ext. 1522
lmv@hotmail.com

Si usted tiene alguna pregunta con respecto a sus derechos como participante en el estudio de investigación, también puede ponerse en contacto con una persona no involucrada con el equipo de investigadores en este estudio:

Comité de ética en Investigación
Dr. Juan José Ortiz Zamudio, presidente del Comité
Av. Venustiano Carranza 2395, Colonia Universitaria
C.P. 78290, San Luis Potosí, S.L.P. Tel. (444) 8342700 ext. 1710



23 JUN. 2021

COMITE INVESTIGACION

DECLARACIÓN DE ACEPTACIÓN DEL CONSENTIMIENTO INFORMADO

Si usted desea participar de manera voluntaria en esta investigación, por favor proporcione su nombre, firma y fecha este documento en los espacios proporcionados en la parte inferior. Su firma significa que usted acepta lo siguiente:

1. Se me ha dado la información completa y adecuada en forma verbal y por escrito sobre el objetivo del estudio y me han explicado los riesgos y los beneficios de mi participación en lenguaje claro.
2. Se me ha informado que puedo retirar mi consentimiento y terminar la participación en este estudio en cualquier momento sin afectar su derecho a recibir atención médica.
3. Es mi responsabilidad preguntar para aclarar cualquier punto que no entienda en relación a mi participación en este estudio. He hecho todas las preguntas a la persona que realiza el proceso de consentimiento y he recibido respuestas satisfactorias.
4. No he ocultado o distorsionado cualquier condición médica actual o cualquier antecedente médico relacionado con mi salud y he respondido a todas las preguntas en forma precisa y verdadera.
5. Soy mayor de edad y legalmente capaz de dar este consentimiento.
6. Acepto participar en este estudio de manera voluntaria sin que me haya presionada u obligada. Entiendo que mi negación a su participación o la discontinuación de su participación en cualquier momento, no implicará penalidad o pérdida de beneficios a los que de otra forma tiene derecho.
7. Entiendo y estoy de acuerdo en que la información obtenida a partir del presente estudio puede ser utilizada para la publicación de estos resultados con fines académicos como parte de la divulgación científica y como apoyo a la práctica clínica, pero que en todo momento se utilizará un código asignado para mantener el anonimato y la confidencialidad de mis datos.
8. Me han explicado que la información personal y clínica que he consentido en proporcionar, conservará mi privacidad y que se utilizará solo para los fines que deriven de este estudio.
9. Los investigadores que participan en este proyecto se han comprometido a proporcionarme la información actualizada que se obtenga durante el estudio en el momento en el que lo solicite y me entregarán una copia de este documento de consentimiento informado.

Autorización para el uso de datos clínicos

Se le solicita que indique su acuerdo o desacuerdo para que los investigadores responsables de este proyecto puedan utilizar sus datos clínicos de manera anónima para la realización de este protocolo



23 JUN. 2021

COMITE INVESTIGACION

de investigación, cuyos objetivos y procedimientos se le han explicado y que usted de manera libre y voluntaria les ha proporcionado, Marque con una X su respuesta:

Sí, doy mi autorización a los investigadores que participan en este proyecto para el uso los datos clínicos que les hemos proporcionado a cerca de mi salud en la investigación que me han explicado.

No doy mi autorización a los investigadores que participan en este proyecto para el uso los datos clínicos que les hemos proporcionado acerca de mi salud.

Autorización para informar al médico tratante de mi participación en este estudio de investigación y para que mis resultados sean incluidos en el expediente clínico.

Se le solicita que indique su acuerdo o desacuerdo para que los investigadores responsables de este estudio de investigación le informen a su médico tratante el Dr. (a) _____, que ha

aceptado participar en este estudio con el número de registro

39-19 ante el CEI de este hospital y para que los resultados

obtenidos de las mediciones del flujo de sangre en las arterias de su cerebro, que ha consentido en que se realicen, sean incluidos en su expediente clínico para que puedan ser utilizados como referencia para su tratamiento por su médico tratante.

Marque con una X su respuesta:

Sí, doy mi autorización a los investigadores para que informen al médico tratante mi participación en este estudio de investigación y para que se incluyan sus resultados en mi expediente, de acuerdo a lo anterior mencionado y como me han explicado.

No doy mi autorización a los investigadores para que informen al médico tratante mi participación en este estudio de investigación y para que se incluyan los resultados en mi expediente, de acuerdo a lo anterior mencionado y como me han explicado.

Por medio del presente documento de consentimiento informado acepto participar en el estudio médico denominado "Expresión de microRNA's relacionados al síndrome metabólico en el calostro de madres con obesidad y con diabetes gestacional en comparación con madres sanas.

NOMBRE DEL PACIENTE O NOMBRE DEL TUTOR LEGAL	FIRMA DEL PACIENTE O TUTOR LEGAL
FECHA DE LA OBTENCIÓN DEL CONSENTIMIENTO INFORMADO	PARENTESCO

Hospital Central
Dr. Ignacio Morones Prieto

23 JUN. 2021

COMITE DE ETICA
EN INVESTIGACION
SAN JUAN POTOSI S.L.P.

SLP
PROGRESAMOS JUNTOS
Luchando por la Salud del SLP

Hospital Central
Dr. Ignacio
Morones Prieto

23 JUN. 2021

COMITE INVESTIGACION

23

Dra. Ma. Victoria Lima Rogel

**INVESTIGADOR PRINCIPAL
 RESPONSABLE DEL PROTOCOLO
 DE INVESTIGACIÓN**
 Departamento de adscripción
 (Departamento de Neonatología)
 Institución (Hospital Dr. "Ignacio
 Morones Prieto")
CÉDULA PROFESIONAL 435586

Dra. Karenn Rafaella Serrano Álvarez

**INVESTIGADOR ASOCIADO
 ADSCRIPCIÓN (Servicio de
 Neonatología)**
**INSTITUCIÓN (Hospital Central
 "Ignacio Morones Prieto")**
**CÉDULA PROFESIONAL
 10135267**

DIRECCIÓN/TELEFONO DE CONTACTO

NOMBRE DEL TESTIGO 1	FIRMA DEL TESTIGO 1
FECHA DE LA OBTENCIÓN DEL CONSENTIMIENTO INFORMADO	PARENTESCO
DIRECCIÓN/TELÉFONO DE CONTACTO	

NOMBRE DEL TESTIGO 2	FIRMA DEL TESTIGO 2
FECHA DE LA OBTENCIÓN DEL CONSENTIMIENTO INFORMADO	PARENTESCO
DIRECCIÓN/TELÉFONO DE CONTACTO	

(nombre y firma de quien obtiene el consentimiento informado)
INVESTIGADOR PARTICIPANTE EN EL PROTOCOLO



23 JUN. 2021

COMITE INVESTIGACION

REVOCACIÓN DEL CONSENTIMIENTO INFORMADO

Manifiesto al Investigador Principal, La Dra. Ma. Victoria Lima Rogel, que es mi voluntad revocar el consentimiento informado que he aceptado el día _____ para participar en el protocolo de Investigación titulado "Expresión de microRNA's relacionados al síndrome metabólico en el calostro de madres con obesidad y con diabetes gestacional en comparación con madres sanas".

Es mi derecho solicitar que los datos clínicos y personales, así como los resultados de las pruebas que me han realizado hasta el momento sean eliminadas de esta investigación y ya no sean incluidas en los resultados finales y los reportes o publicaciones que se generarán de este estudio de investigación.

NOMBRE DEL PACIENTE O NOMBRE DEL TUTOR LEGAL	FIRMA DEL PACIENTE O TUTOR LEGAL
FECHA DE LA REVOCACIÓN DEL CONSENTIMIENTO INFORMADO	

NOMBRE DEL TESTIGO 1	FIRMA DEL TESTIGO 1
FECHA DE LA REVOCACIÓN DEL CONSENTIMIENTO INFORMADO	

NOMBRE DEL TESTIGO 2	FIRMA DEL TESTIGO 2
FECHA DE LA REVOCACIÓN DEL CONSENTIMIENTO INFORMADO	

Dra. Ma. Victoria Lima Rogel
INVESTIGADOR PRINCIPAL
RESPONSABLE DEL PROTOCOLO
DE INVESTIGACIÓN
Departamento de Neonatología
Hospital Dr. Ignacio Morones Prieto
CÉDULA PROFESIONAL 435583



23 JUN. 2021

COMITE INVESTIGACION

ANEXO 5. Recolección de datos

Anexo 3.

Hoja de Recolección de datos.

Ficha Identificación

Número progresivo de paciente _____

Fecha de nacimiento: _____ Edad de la madre: _____

Antecedentes Maternos

Semanas de gestación _____ Peso pregestacional: _____ Peso actual: _____

Talla: _____ IMC _____

Antecedentes neonatales

Terminación de embarazo: 1. Parto eutócico _____

Apgar (1min) _____ 5min _____ sexo: 1. masculino 2. Femenino 3. Indiferenciado.

Peso: _____ Longitud: _____

Determinación de miRNA 146 a y miRNA 30b

ANEXO 5. Cronograma de Actividades

	Marzo -Julio 2021 Enmienda	Recolección De datos Julio 2021 - febrero 2022	Análisis miRNA Septiembre- Diciembre 2022	Enero 2023 – Marzo 2023
Elaboración del protocolo				
Recolección de datos				
Interpretación de los datos obtenidos y análisis estadístico				
Presentación de los resultados				