



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

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DELEGACIÓN SUR DEL DISTRITO FEDERAL
JEFATURA DE PRESTACIONES MÉDICAS

UNIDAD MÉDICA FAMILIAR NÚMERO 28
“GABRIEL MANCERA “

COORDINACIÓN CLÍNICA DE EDUCACIÓN E
INVESTIGACIÓN EN SALUD

TESIS

**ASOCIACIÓN ENTRE LOS INDICADORES DE CRECIMIENTO DEL RECIÉN
NACIDO CON LA CONCENTRACIÓN DE INSULINA E IRISINA DE LA LECHE
MATERNA**

Que para obtener el título en la especialidad de Medicina Familiar

P R E S E N T A

MOLINA MELO ERICK DANIEL

ASESORAS DE TESIS

DRA. MARICELA RODRÍGUEZ CRUZ
DRA. LOURDES GABRIELA NAVARRO SUSANO



CIUDAD DE MÉXICO 2021



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

AUTORIZACIÓN DE TESIS

**ASOCIACIÓN ENTRE LOS INDICADORES DE CRECIMIENTO DEL RECIÉN NACIDO
CON LA CONCENTRACIÓN DE INSULINA E IRISINA DE LA LECHE MATERNA**

DRA. KATIA GABRIELA CRUZ NÚÑEZ
DIRECTORA DE LA UMF No. 28, "GABRIEL MANCERA "

DRA. LOURDES GABRIELA NAVARRO SUSANO
COORDINADORA CLÍNICA DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN EN SALUD

Vo Bo.

DR JOSÉ HUMBERTO ROJAS VELÁZQUEZ
PROFESOR TITULAR DE LA RESIDENCIA MEDICA

AUTORIZACIÓN DE TESIS

**ASOCIACIÓN ENTRE LOS INDICADORES DE CRECIMIENTO DEL RECIÉN NACIDO
CON LA CONCENTRACIÓN DE INSULINA E IRISINA DE LA LECHE MATERNA**

DRA. MARICELA RODRÍGUEZ CRUZ
DOCTORA EN CIENCIAS
INVESTIGADOR TITULAR. SNI, NIVEL 3
ASESOR METODOLÓGICO DE TESIS

DRA. LOURDES GABRIELA NAVARRO SUSANO
COORDINADORA CLÍNICA DE EDUCACIÓN E INVESTIGACION EN SALUD
ASESOR CLINICO DE TESIS



GOBIERNO DE
MÉXICO



2020
LEONA VICARIO
COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN

Dirección de Prestaciones Médicas
Unidad de Educación, Investigación y Políticas de Salud
Coordinación de Investigación en Salud
División de Desarrollo de la Investigación
Comité de Ética en Investigación

Oficio No. 09 B5 61 61 2820/2020/0805

Ciudad de México, a 23 de junio de 2020.

Dra. Maricela Rodríguez Cruz
Investigador Responsable
Unidad en Investigación Médica en Nutrición
UMAE, Hospital de Pediatría, CMN Siglo XXI
Presente

En relación al protocolo titulado: "Caracterización de la microbiota intestinal del recién nacido y su asociación con la microbiota de la leche de mujeres con diferente estado de nutrición", con número de registro 2017-785-055, el Comité Nacional de Investigación Científica con No. Registro COFEPRIS CI: 17 CI 09 015 006, **revisó y se da por enterado de la enmienda** relativa a la inclusión de Rut Haydee Hernández Sánchez y Erick Daniel Molina Melo como alumnos del proyecto.

Sin otro particular, reciba un cordial saludo.

Atentamente

Dra. Susana Navarrete Navarro
Secretaria del Comité de Investigación
Coordinación en Investigación en Salud
Centro Médico Nacional Siglo XXI
No. Registro COFEPRIS CI:17CI09015006

SNN/iah
FCNIC-2017-46

Av. Cuauhtémoc No. 330 Bloque "B" – 4º. Piso, Anexo a la Unidad de Congresos del Centro Médico Nacional Siglo XXI, Col. Doctores, Alcaldía Cuauhtémoc, Ciudad de México., C. P. 06720Tel. (55) 5627-6900, Ext. 21230

AGRADECIMIENTOS

A Dios, por todo.

A mi esposa Karla y mis hijas Valentina y Ana, por ser el motor de mi vida.

A mis padres y hermanos por su amor y apoyo incondicional.

A mis suegros por estar en momentos difíciles.

A mis maestros por su guía, consejos y paciencia.

A mis amigos por su acompañamiento en las dificultades.

“Mil Gracias”

“La normalidad es un camino pavimentado: es cómodo para caminar, pero no crecen flores en él”

Vicent Van Gogh

ÍNDICE GENERAL

TABLA DE CONTENIDO

RESUMEN.....	1
Marco teórico	1
Objetivo.....	1
Resultados	2
Conclusión	2
MARCO TEORICO	4
Lactancia materna.....	4
Beneficios de la leche materna	4
Anatomía de la glándula mamaria	5
Fisiología de la glándula mamaria y lactancia	6
Desarrollo de la glándula mamaria	6
Lactogénesis.....	7
Mecanismos celulares de la secreción de leche.....	10
Tipos de leche.....	11
Calostro	11
Leche de transición.....	12
Leche madura.....	12
Compuestos bioactivos	14
Insulina	14
Irisina.....	20
Indicadores de crecimiento infantil	22
Peso para la edad.....	23
Peso para la talla	23
Talla para la edad	24
IMC para la edad	24
ANTECEDENTES.....	26
Insulina y crecimiento del recién nacido	26
Irisina y crecimiento del recién nacido	27
Evidencia en modelos animales	27
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	30

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	30
JUSTIFICACIÓN.....	31
OBJETIVOS	32
Objetivo general.....	32
Objetivos específicos	32
HIPÓTESIS	32
MATERIAL Y MÉTODOS	33
Diseño.....	33
Lugar del estudio.....	33
Población del estudio	33
Criterios de selección de los sujetos de estudio	33
Inclusión	33
Exclusión	33
Eliminación	34
TAMAÑO DE LA MUESTRA:.....	34
DEFINICIÓN DE VARIABLES	35
Variables del estudio	35
DESCRIPCIÓN OPERATIVA.....	37
Talleres de lactancia materna	37
Visita domiciliaria y medición de parámetros antropométricos.....	37
Extracción de leche materna	37
Recomendaciones nutricionales.....	38
Técnicas de medición.....	38
Cuantificación de irisina	38
Cuantificación de insulina	39
Análisis estadístico.....	39
Aspectos éticos	40
Tipo de riesgo	40
Principios éticos	40
Contribuciones y beneficios del estudio para los participantes y la sociedad.....	40
Balance riesgo/beneficio	41
Procedimientos para seguir que garantizan la confidencialidad de la información.....	41
Obtención de consentimiento informado.	42
Selección de los potenciales participantes.	42
Beneficios al finalizar el estudio.....	42

Riesgos	42
RESULTADOS	43
Edad, antropometría y composición corporal de la madre durante el primer mes de la lactancia.....	43
Parámetros antropométricos e indicadores de crecimiento del infante durante el primer mes de vida.....	45
DISCUSION.....	54
CONCLUSIONES	58
BIBLIOGRAFÍA.....	59
ANEXO 1.- Carta de consentimiento informado	62
ANEXO 2.- Cronograma de actividades.....	66
ANEXO 3.- Tablas de la OMSS	67

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Indicadores de valores de z-score de peso para la edad.

Tabla 2. Indicadores de valores de z-score peso para la talla.

Tabla 3. Indicadores de valores de z-score score talla para la edad.

Tabla 4. Indicadores de valores de z-score índice de masa corporal para la edad.

Tabla 5. Edad, antropometría y composición corporal de la madre durante el primer mes de la lactancia.

Tabla 6. Parámetros antropométricos e indicadores de crecimiento del infante durante el primer mes de vida.

Tabla 7. Concentración de insulina e irisina en suero y en leche de mujeres.

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Correlación entre la concentración de insulina en calostro con la ganancia de peso corporal para la talla al primer mes de vida.

Figura 2. Correlación entre la concentración de insulina en el calostro con la ganancia de talla a las dos semanas de vida respecto al nacimiento.

Figura 3. Correlación entre la concentración de insulina en suero 3-7 días posparto con la concentración de insulina en calostro.

Figura 4. Correlación entre la concentración de insulina en suero a los 14-15 días posparto con la concentración de insulina en la leche de transición.

Figura 5. Correlación entre la concentración de insulina en suero a los 30 días posparto con la concentración de insulina en la leche madura.

Figura 6. Correlación entre la concentración de irisina en calostro con la circunferencia cefálica para la edad en el primer mes de vida.

ABREVIATURAS

LME = lactancia materna exclusiva

LM = lactancia materna

OMS = Organización Mundial de la Salud

RE = retículo endoplásmico

SRP = reconocimiento citosólico

RNAm = RNA mensajero

Ser/Thr = serina/treonina

IR = receptor de insulina

RTK's = receptor de cinasas de tirosina

PI3K = fosfatidilinositol 3-cinasa

MAP cinasas = cinasas activadas por mitógenos

3GSK-3 = Glucógeno sintasa quinasa

Akt = proteína quinasa

Aa = aminoácidos

UCP1 = desacoplamiento de la proteína 1

HRP = Horseradish peroxidase conjugate

ELISA = Ensayo por inmunoadsorción ligado a enzimas

PCR = Polymerase Chain Reaction

TMB = tetrametilbenzidina

HRP = peroxidasa de rábano picante

HRP = Horseradish peroxidase

CV = Coeficiente de variación

DM = diabetes mellitus

GDM = mujeres embarazadas con Diabetes gestacional

DE = Desviaciones Estándar

RESUMEN

Asociación entre los indicadores de crecimiento del recién nacido con la concentración de insulina e irisina de la leche materna

¹Erick Daniel Molina Melo, ²Maricela Rodríguez Cruz, ³Gabriela Navarro Susano.

¹Unidad de Medicina Familiar número 28 IMSS, Consulta Externa, ²Laboratorio de Nutrición Molecular, Unidad de Investigación Médica en Nutrición, Hospital de Pediatría CMN Siglo XXI IMSS, ³Coordinación de Educación e Investigación en Salud Unidad de Medicina Familiar número 28 IMSS.

Marco teórico

La alimentación recomendada por la OMS para el lactante es la leche materna de manera exclusiva, cuya finalidad es proporcionar una adecuada alimentación para el desarrollo del lactante. La leche materna es un fluido altamente complejo por su composición variada en sustancias como macronutrientes, micronutrientes, células y compuestos bioactivos, entre ellos las hormonas como la insulina y la irisina. La insulina, considerada como regulador de la homeostasis energética y el apetito puede estar relacionada con el crecimiento fetal y postnatal temprano.

La irisina, se asocia de manera positiva con el peso al nacer y su disminución se ha relacionado con restricción del crecimiento intrauterino, lo que puede resultar en una disminución del tejido adiposo en el neonato. Teniendo un gran impacto en etapas tempranas de la vida del ser humano. Por lo que, en este estudio se analizará la asociación entre la concentración de irisina e insulina de la leche materna con los indicadores de crecimiento del recién nacido. Los resultados de esta investigación nos permitirán conocer la posible implicación de la insulina e irisina en la regulación del crecimiento neonatal.

Objetivo

Determinar si existe una asociación entre los indicadores de crecimiento en el recién nacido con la concentración de irisina e insulina de la leche materna. Material y métodos. Mediante un estudio analítico, transversal, prolectivo y observacional. El cual se llevará a cabo en el Laboratorio de Nutrición Molecular de la Unidad de Investigación Médica en Nutrición, Hospital de pediatría Centro Médico Nacional Siglo XXI del Instituto Mexicano del Seguro Social. En el estudio se incluirán a 47 mujeres primigestas sanas con edades entre 18 a 35 años, en etapa de lactancia de la UMF número 4, 10 y 28 del IMSS, que decidan alimentar a su hijo con leche materna exclusiva, que hayan tenido embarazo normo evolutivo, sin toxicomanías y previa firma de consentimiento informado. Se les realizó seguimiento mediante llamadas telefónicas a partir de la semana 38 de gestación y hasta los primeros

días después del parto. Se realizarán visitas domiciliarias en las que se tomen mediciones antropométricas de la madre y del lactante, además de extracción de leche materna. Se medirán las concentraciones de irisina e insulina en leche materna, mediante el método de ELISA. Los datos se analizarán con el programa SPSS versión 24 (v. 22.0; SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA). Para determinar la asociación entre la concentración de las hormonas, con los valores antropométricos del lactante, se utilizó la correlación de Pearson o Spearman dependiendo de la distribución de los datos.

Resultados

Se puede observar que la edad de la población de estudio corresponde a mujeres en edad reproductiva óptima (28.2 ± 4.9 DE). La población de este estudio tuvo un IMC pregestacional considerado como sobrepeso (25.1 ± 4.2 DE) y de obesidad considerando la masa grasa (>30%). Las mujeres tuvieron una ganancia de peso durante el embarazo en promedio de 10.1 ± 5.0 DE, por lo que, se encontraron dentro de los rangos recomendados de acuerdo con la IOM para su sobrepeso u obesidad inicial. Con respecto al peso corporal de los lactantes al nacimiento, la población de estudio tuvo 3124.9 ± 350 g (promedio \pm DE), el cual se encuentra dentro de parámetros normales según las tablas de la OMS. Los parámetros antropométricos del infante (Media \pm DE), peso corporal (3124.9 ± 350), longitud (49.8 ± 1.4), indicadores de crecimiento como el peso para la edad, peso para la talla y talla para la edad al nacimiento, durante la primera y segunda semana y el primer mes de vida de los lactantes, muestran que son los esperados para un recién nacido sano. La concentración (UI/mL) de insulina es mayor en la leche de calostro, de transición y madura (17.5 ± 8.9 , 15.6 ± 5.8 y 22.6 ± 47.4 respectivamente) que en el suero correspondiente (12.5 ± 9.5 , 13.6 ± 8.1 , 13.6 ± 22.1 respectivamente). Los lactantes que consumieron una mayor concentración de insulina en el calostro tuvieron una menor ganancia de longitud a las dos semanas de vida ($r = -0.295$, $p = 0.024$), además, la insulina del calostro contribuye con el 7.5% ($r = 0.274$, $p = 0.037$) en la ganancia de peso corporal al mes de nacimiento. Existe una mayor concentración (ng/mL) de irisina en suero de la madre (8595.3 ± 5650.2) que la observada en la leche madura, (157.5 ± 267.4). Finalmente, si aumenta la concentración de irisina en el calostro ($r = -0.224$, $p = 0.044$) hay una menor circunferencia cefálica para la edad en el primer mes de vida.

Conclusión

Los lactantes alimentados con leche materna de manera exclusiva que contiene más insulina tienen un mayor peso corporal y ganan menos longitud durante el primer mes de

vida. Aunque, la leche de calostro tiene más irisina, la circunferencia cefálica para la edad es menor durante el primer mes de vida.

MARCO TEORICO

Lactancia materna

La Organización Mundial de la Salud (OMS) define como lactancia materna exclusiva (LME) la alimentación del lactante con leche materna de la madre o de otra mujer, sin ningún suplemento sólido o líquido, lo que incluye el agua. Por otro lado, lactancia materna predominante es la alimentación con leche materna o de otra mujer, más líquidos, infusiones y vitaminas, y la lactancia materna complementaria es la alimentación con leche materna, incluidos sólidos o semisólidos y leche no humana [1].

En el 2002 durante la 55ª Asamblea Mundial de Salud conocida como «Estrategia mundial para la alimentación del lactante y del niño pequeño» realizada en Ginebra, se recomendó que la LME deba realizarse durante los primeros seis meses de vida, y continuar posteriormente con alimentos complementarios, hasta los 2 años como mínimo [1].

Beneficios de la leche materna

La lactancia materna es la mejor estrategia para mejorar la salud y prevenir la mortalidad infantil. Los menores amamantados experimentan menor mortalidad, incluido el síndrome de muerte súbita, y menor frecuencia y gravedad de morbilidad por diarreas, infecciones respiratorias y dermatitis [2].

Los niños amamantados tienen mayor coeficiente intelectual, menor riesgo de desarrollar diabetes, obesidad, asma y leucemia. Por su parte, en las mujeres que amamantan de acuerdo con las recomendaciones de la Organización Mundial de la Salud (OMS), se observa una supresión de la ovulación y una mayor pérdida de peso en los primeros meses posparto comparadas con mujeres que no amamantan o lo hacen con menor intensidad. Asimismo, la lactancia materna se asocia con menor riesgo de sufrir cáncer de mama o de ovarios, y de diabetes en la mujer [2].

Además, la lactancia materna (LM) se asocia con ahorros familiares sustanciales asociados a la compra de lácteos de fórmula y parafernalia, por consultas médicas y medicamentos. Las empresas se benefician económicamente por un menor ausentismo laboral materno y una mayor productividad de madres lactantes [2].

La leche materna se produce en las glándulas mamarias, las cuales inician su desarrollo es de antes del nacimiento [2].

Anatomía de la glándula mamaria

El primer indicio de las glándulas mamarias es un engrosamiento a manera de banda de la epidermis, la línea o cresta mamarias en el embrión de siete semanas, se extiende a ambos lados del cuerpo desde la base de la extremidad superior hasta la región de la extremidad inferior. Hacia el final de la vida intrauterina, los brotes epiteliales se canalizan y forman los conductos galactóforos, mientras que los esbozos constituyen los conductos de menor calibre y los alveolos de la glándula. Las glándulas dentro de las mamas se clasifican como glándulas túbulo alveolares compuestas y consisten en 15 a 20 lóbulos que se irradian desde el pezón y se separan entre sí por tejidos adiposos y conectivo colagenoso [3].

Cada lóbulo es drenado por su conducto lactífero propio que lleva directamente al pezón, y antes de llegar al pezón cada uno se dilata para formar un seno lactífero y a continuación se estrecha antes de desembocar en el pezón. El epitelio escamoso queratinizado de la piel supra adyacente se hunde en los orificios del pezón y después se transforman en un epitelio cúbico de doble capa que tapiza los conductos. Los conductos y lobulillos están tapizados por dos tipos de células. Las mioepiteliales contráctiles con miofilamentos que se disponen como una malla sobre la membrana basal y las células epiteliales luminales que se superponen a las células mioepiteliales. Se postula que una célula madre comprometida en el conducto terminal puede dar lugar a las células tanto luminales como mioepiteliales [3].

También existen dos tipos de estroma mamario. El estroma interlobulillar, que corresponde a un tejido conjuntivo fibroso denso mezclado con tejido adiposo, y el estroma intralobulillar que rodea a los acinos de los lobulillos y está constituido por células similares a los fibroblastos con respuesta hormonal [3].

Las glándulas mamarias son glándulas sudoríparas modificadas que se sitúan sobre la fascia superficial, anteriores a la musculatura pectoral y a la pared torácica anterior. Cerca de 80 a 85% de a mama normal es tejido adiposo en condiciones de no lactancia [3].

Los tejidos mamarios están unidos a la piel que los recubre y al tejido subcutáneo mediante bandas fibrosas o aponeuróticas llamadas ligamentos de Cooper, que sostienen a la mama en posición erecta sobre la pared torácica. Esta se extiende justo por debajo de la segunda costilla por la parte inferior hasta la sexta o séptima costilla. La protuberancia de la mama está situada entre el borde esternal externo y el pliegue axilar anterior. El espacio retro mamario separa la mama de la fascia profunda del músculo pectoral mayor y proporciona cierto grado de movimiento sobre las estructuras subyacentes [3].

Fisiología de la glándula mamaria y lactancia

La función principal de la glándula mamaria es la de producir leche para alimentar y proteger al niño después del nacimiento. La glándula mamaria constituye la característica fundamental de los mamíferos quienes alimentan a sus crías con el producto de su secreción. La histología de la glándula mamaria es similar en todas las especies: un parénquima glandular, compuesto de alvéolos y conductos y un estroma de soporte. Cada célula alveolar se comporta como una unidad de secreción, produciendo leche completa, sintetizando y transportando desde el plasma sanguíneo proteínas, grasas, hidratos de carbono, sales, anticuerpos y agua. El proceso de síntesis y secreción celular es similar en todas las especies de mamíferos. La composición química de la leche y la disposición anatómica del sistema de almacenamiento y secreción de la leche varía en las diversas especies [4].

Recordemos que la glándula mamaria pasa por etapas de desarrollo para que lograr su función reproductiva, enseguida hablaremos de estas etapas [4].

Desarrollo de la glándula mamaria

La embriogénesis de la glándula mamaria comienza entre las 18 y 19 semanas de vida intrauterina, período en que se pueden identificar brotes mamarios epidérmicos que penetran a la mesénquima subepidérmica en la región anterior del tórax, en la denominada "línea de la leche". Simultáneamente, parte del mesénquima se extiende bajo la dermis para formar el cojinete graso y los conductos se extienden, ramifican y canalizan hasta formar el sistema ductal mamario rudimentario presente en el recién nacido [4].

Durante el periodo neonatal puede producirse escasa secreción láctea, producto del estímulo de prolactina materna liberada por la supresión de los esteroides placentarios después del parto [4].

Durante el período prepuberal las vesículas mamarias se transforman en conductos, por crecimiento longitudinal y ramificación, sin que sea posible reconocer alvéolos. Con anterioridad al inicio de la telarquia, el tejido mamario rudimentario permanece inactivo y las glándulas mamarias sólo crecen en forma isométrica con el cuerpo, sin presentar modificaciones estructurales [4].

Durante el desarrollo puberal en la niña, entre los 10 y 12 años de edad, se inicia el funcionamiento del eje endocrino hipotálamo-hipófisis-ovárico. Los folículos ováricos inician

la secreción de estrógenos, que sumados a un factor que probablemente sea la hormona de crecimiento, determinan el crecimiento de los brotes epiteliales y la maduración de la glándula mamaria (telarquía). Luego, al comenzar los ciclos ovulatorios, se inicia la producción cíclica de progesterona que, sumándose a los estrógenos, determina un nuevo crecimiento de la glándula, con formación de los primeros alvéolos [4].

El desarrollo mamario durante el ciclo menstrual se caracteriza por cambios cíclicos que reflejan las variaciones hormonales. El estrógeno estimula la proliferación del parénquima con la formación y ramificación de los conductos. La progesterona en la fase lútea favorece la dilatación de los conductos y la diferenciación de las células alveolares. Estos cambios no regresan con la menstruación, lo que permite a la mama continuar su desarrollo durante la edad adulta [4].

Durante el embarazo, al elevarse los niveles de progesterona, prolactina y lactógeno placentario, los lobulillos se expanden en forma de racimos y la glándula mamaria se prepara para cumplir su función primordial, la secreción de leche. El período inicial del embarazo se caracteriza por una gran proliferación de los elementos epiteliales y del sistema de conductos, por una gran actividad mitótica en los acinos y la formación de nuevos acinos. Entre la 5a y la 8a semana de gestación se aprecian cambios visibles en las mamas: aumentan notablemente de tamaño, se intensifica la pigmentación de la areola y el pezón y se dilatan las venas superficiales. Al final del primer trimestre aumenta el flujo sanguíneo por dilatación de los vasos sanguíneos y neoformación de capilares alrededor de los lobulillos. El crecimiento de la mama continúa durante toda la gestación. Después de las 20 semanas, cesa la proliferación del epitelio alveolar y las células inician su actividad secretora. Los alvéolos están formados por una sola capa de células epiteliales cuboideas o cilíndricas bajas, organizados en acinos cada una de las cuales tiene la capacidad de producir leche completa. Las células mioepiteliales que rodean al alvéolo se alargan y adelgazan [4].

Lactogénesis

Hacia el término de la gestación, los alvéolos muestran en su interior una sustancia compuesta por células epiteliales descamadas y leucocitos, en este periodo se puede detectar lactosa en la sangre y en la orina de la madre, lo que se ha correlacionado con síntesis de lactosa en la glándula mamaria [4].

Es en el último periodo de la gestación que se inicia la síntesis de los componentes de la leche y se le denomina **lactogénesis**, la cual se lleva a cabo en dos etapas lactogénesis I y lactogénesis II [4].

Hasta el momento del parto, la producción de grandes volúmenes de leche, o **lactogénesis II**, está inhibida por antagonismo de los esteroides sexuales placentarios, particularmente la progesterona. El período de la lactancia se inicia después del parto. El nivel de progesterona en la sangre de la madre baja progresivamente y se suprime la acción inhibidora que esta hormona tiene sobre la síntesis de la primera leche denominada calostro. Es posible que las variaciones sutiles en la velocidad de depuración de progesterona después del parto expliquen las diferencias individuales observadas en el tiempo que lleva el establecimiento de la lactogénesis II. Un ejemplo de esto es el retraso de la lactogénesis II de cerca de 24 horas que se observa en las mujeres con Diabetes Mellitus tipo I y en mujeres obesas [4].

Luego del parto, hay un cambio rápido en la composición de la leche debido primero, a la disminución del sodio y cloro, que se inicia inmediatamente después del parto y se completa a las 72 horas por el cierre de los espacios intercelulares bloqueando la vía para celular, y luego al aumento en la síntesis de la lactosa y proteínas, al aumento de la síntesis y secreción de grasas y a los cambios en la tasa de transporte de inmunoglobulinas y otras proteínas no sintetizadas por la célula mamaria. A esto se suma la acción osmótica de la lactosa que atrae agua, produciendo un aumento del volumen de leche. La producción de calostro y la "bajada de la leche", se produce independiente del vaciamiento o la succión del niño, pero estos facilitan el establecimiento de la lactancia [4].

Se denomina galactopoyesis al proceso que mantiene la producción de la leche una vez establecida la lactancia. Esta etapa de la lactogénesis depende tanto del ambiente hormonal del plasma materno como de la remoción de la secreción láctea de la mama así que, la lactancia se establece en los primeros 30 días postparto cuando se ha establecido la retroalimentación entre los requerimientos del lactante y la producción de leche de la madre [4].

La producción de leche se puede regular a dos niveles hormonales, el primero regula la tasa de síntesis y secreción de leche y el segundo regula la eyección de leche. Aunque estos procesos dependen de la succión del niño u otros estímulos del pezón, que permiten el vaciamiento de la mama, los mecanismos centrales y locales que participan son muy diferentes. La secreción láctea de la mama depende, por lo tanto, del control endocrino, regulado por prolactina (síntesis de láctea) y oxitocina (eyección de la leche) y del control

autocrino, regulado por el vaciamiento de la mama y por el factor inhibidor de la lactancia [4].

El reflejo liberador de prolactina es controlado por las neuronas dopaminérgicas del hipotálamo. El estímulo del pezón y de la areola produce por vía de un reflejo neuro hormonal, la inhibición de la secreción de dopamina (PIF). La cantidad de dopamina que alcanza a las células lactotropas de la hipófisis anterior determina la cantidad de prolactina secretada por ellas. El estímulo del pezón-areola inhibe la secreción de dopamina y por lo tanto permite la liberación de prolactina por la hipófisis anterior. La prolactina liberada alcanza a las células del alvéolo mamario, estimulando la secreción de la leche. El efecto lactógeno de la prolactina es apoyado por otras hormonas: insulina, cortisol, hormonas tiroideas, paratiroideas y hormonas de crecimiento [4].

Aproximadamente 30 minutos de amamantamiento determinan un aumento de los niveles plasmáticos de prolactina por 3 a 4 horas, con un pico entre los 20 a 40 minutos de iniciada la secreción. Dado que se ha observado que una mayor frecuencia de tetadas aumenta la producción de leche, y que como respuesta a la succión se observa un alza de prolactina, se ha asumido que es la prolactina la que genera la mayor producción de leche. La leche no fluye espontáneamente hacia los conductos y por lo tanto no se encuentra disponible para el niño. Para que la leche fluya desde los alvéolos es necesario que éstos sean contraídos por las células mioepiteliales que los rodean. La contracción de estas fibras, o reflejo eyecto lácteo, es producida por la liberación de oxitocina por la hipófisis posterior. Las fibras mioepiteliales de la mama y el útero tienen receptores específicos para la oxitocina especialmente en los primeros 5 días después del parto. La oxitocina es la hormona galactopoyética más importante e indispensable para el vaciamiento de la leche durante el amamantamiento [4].

El reflejo liberador de oxitocina no sólo responde a los estímulos sensoriales y mecánicos del pezón-areola, sino que también puede ser desencadenado por estímulos visuales, auditivos u olfatorios, pudiendo llegar a ser un reflejo condicionado y a diferencia del reflejo de prolactina, éste puede ser bloqueado por estrés o dolor que produzcan liberación de catecolaminas. Los estímulos físicos o psicológicos repentinos, por efecto de la adrenalina, pueden inhibir temporalmente el reflejo eyecto lácteo, sin embargo, no se ha demostrado que el estrés leve o crónico lo afecte; sólo puede demorarlo ligeramente. Se ha observado que el período de latencia promedio entre el inicio de la succión y la eyección de la leche es de más o menos 58 segundos, con importantes variaciones individuales [4].

Estudios en humanos demuestran que la secreción de oxitocina generada por la succión del niño, especialmente en las horas próximas al parto puede favorecer el establecimiento del vínculo entre madre e hijo y tener efecto a largo plazo [4].

El control interno de la secreción láctea en el alvéolo está regulado por el vaciamiento de las mamas. Se ha establecido claramente que la producción de leche se correlaciona con los requerimientos del niño, es decir, es el niño quien establece una lactancia a libre demanda, y quien determina el volumen de leche que produce su madre. También se ha demostrado que el grado de vaciamiento de la mama al final de una tetada determina la velocidad de producción de leche en las horas siguientes y que la velocidad de producción de leche puede aumentarse con extracción de leche después de la tetada. Durante el vaciamiento de la mama se identifican dos tipos de leche; la leche frontal, que se secreta al inicio de la tetada y tiene menor contenido graso que la leche escondida que se secreta al final, esto se relaciona con el grado de vaciamiento de la mama [4].

El destete es un proceso que determina la involución de la glándula mamaria. Esto ocurre cuando desaparece la extracción regular de la leche. Involucra una serie de eventos secuenciales que incluyen el aumento de la concentración de lactoferrina, apertura de las uniones entre las células alveolares, cambios en la secreción de proteasas seguido de la remodelación de la matriz extracelular, retornando la mama a su estado pregestacional.

Mecanismos celulares de la secreción de leche

Cada célula del epitelio mamario produce leche completa cuyos componentes se secretan o transporta por 5 vías diferentes: exocitosis (I), síntesis y secreción de lípidos (II), transporte a través de la membrana apical (III), trancitosis (IV) y paracelular (V) [4].

La vía I, o exocitosis se inicia en el núcleo con la síntesis de RNAm específico para las proteínas de la leche. Las moléculas de proteínas son modificadas en el aparato de Golgi hasta formar parte de una vesícula secretora. La principal proteína del suero de la leche humana es la α -lactoalbúmina, la que es parte de la enzima lactosa sintetasa, responsable de la síntesis de lactosa en el galactocito. En el mismo Golgi se sintetiza la lactosa, la que atrae agua hacia la célula. Gran parte de la lactosa se sintetiza a partir de la glucosa del plasma, pero también existe hexoneogénesis, es decir, síntesis de lactosa en la célula mamaria a partir de otros sustratos diferentes de la glucosa. Este mecanismo es especialmente utilizado en períodos de ayuno. Ahí también se forman las micelas de

caseína, ligadas a Ca, Zn, Fe y Cu. Todo el contenido avanza en las vesículas secretoras hacia la membrana plasmática del lumen alveolar descargándose en exocitosis [4].

La vía II es la que usan los lípidos. Los triglicéridos sintetizados en el retículo endoplásmico liso a partir de ácidos grasos y glicerol son envueltos por la membrana plasmática y salen en forma de micelas. La vía III, de transporte a través de la membrana apical, es la que usan el sodio, potasio, cloro, algunos monosacáridos y el agua, pero no es usada por el calcio, fosfato ni citrato. La vía IV permite el paso de proteínas intactas entre las que se encuentran la IGA, insulina, prolactina, factores de crecimiento y otras hormonas que son transportadas del plasma hacia la leche. La vía V es el paso de sustancias entre las células. Esta vía se observa durante el embarazo, durante episodios de mastitis o durante el período de destete, pero no está presente durante la lactancia ya que las células se unen estrechamente [4].

Tipos de leche

La leche es un fluido vivo que se adapta a los requerimientos nutricionales e inmunológicos del niño a medida que éste crece y se desarrolla. Se distinguen: la leche de pretérmino, el calostro, la leche de transición y la leche madura [5].

Calostro

El primer tipo de leche que se produce es el calostro durante los primeros 6 a 7 días después del parto. Las mamas se llenan de calostro y el volumen de leche aumenta de 50 hasta 500 mL del primero al 4to día postparto [5].

Es un líquido amarillento y espeso de alta densidad y poco volumen. En los 3 primeros días postparto el volumen producido es de 2 a 20 mL por tetada, siendo esto suficiente para satisfacer las necesidades del recién nacido. La transferencia de leche menor de 100 mL el primer día, aumenta significativamente entre las 36 y 48 horas postparto, y luego se nivela a volúmenes de 500-750 ml/ 24 horas a los 5 días postparto [5].

El calostro aporta 67 Kcal/100 ml, contiene 2 g/100 mL de grasa, 4 g/100 mL de lactosa y 2 g/100 mL de proteína. La lactosa, grasa y vitaminas hidrosolubles se encuentra en menor cantidad que en la leche madura, mientras que contiene mayor cantidad de proteínas, vitaminas liposolubles (E, A, K), carotenos y algunos minerales como sodio y zinc. El betacaroteno le confiere el color amarillento y el sodio un sabor ligeramente salado. En el

calostro la concentración promedio de Ig A y la lactoferrina, son proteínas protectoras que están muy elevadas en el calostro, y aunque se diluyen al aumentar la producción de leche, se mantiene una producción diaria de 2-3 g de IgA y lactoferrina. Junto con los oligosacáridos, que también están elevados en el calostro (20 g/L), una gran cantidad de linfocitos y macrófagos (100,000 mm³) confieren al recién nacido una eficiente protección contra los gérmenes del medio ambiente [5].

Leche de transición

La leche de transición es la leche que se produce entre el 4º y el 15º día postparto. Entre el 4º y el 6º día se produce un aumento brusco en la producción de leche (bajada de la leche), la que sigue aumentando hasta alcanzar un volumen notable, aproximadamente 600 a 800 mL/día, entre los 8 a 15 días postparto. En relación con el calostro, esta leche presenta un aumento del contenido de lactosa, grasa, calorías y vitaminas hidrosolubles y disminuye en proteínas, inmunoglobulinas y vitaminas liposolubles. Se ha constatado que hay una importante variación individual en el tiempo en que las madres alcanzan el volumen estable de su producción de leche. Los cambios de composición y volumen son muy significativos entre mujeres y dentro de una misma mujer, durante los primeros 8 días, para luego estabilizarse. La leche de transición va variando día a día hasta alcanzar las características de la leche madura [5].

Leche madura

La leche materna madura tiene una gran variedad de elementos. La variación de sus componentes se observa no sólo entre mujeres, sino también en la misma madre, entre ambas mamas, entre tetadas, durante una misma tetada y en las distintas etapas de la lactancia. Estas variaciones no son aleatorias, sino funcionales, y cada vez está más claro que están directamente relacionadas con las necesidades del niño, de manera que también el volumen responde a estas necesidades. El volumen promedio de leche madura producida por una mujer es de 700 a 900 mL/día durante los 6 primeros meses postparto y aproximadamente 500 mL/día en el segundo semestre. Aporta 75 Kcal/100 mL. Si la madre tiene que alimentar a más de un niño, producirá un volumen suficiente (de 700 a 900 ml) para cada uno de ellos [5].

Composición de la leche madura. Los principales componentes de la leche son: agua, macronutrientes (proteínas, hidratos de carbono, grasas), micronutrientes (minerales y vitaminas), compuestos bioactivos (hormonas, enzimas y factores de crecimiento) y células (maternas y bacterias) [5].

La leche materna contiene un 88% de agua, posee (0,9 g/100 mL) de proteínas. La proteína de la leche humana está compuesta de 30% de caseína y 70% de otras proteínas, con respecto a los carbohidratos la leche humana tiene un alto contenido de lactosa, 7 g/dL (cerca de 200 mM), provee el 40% de la energía, pero además tiene otras funciones. Además de la lactosa, en la leche humana se han identificado más de 50 oligosacáridos de diferente estructura, muchos de los cuales contienen nitrógeno, los componentes de estos azúcares complejos incluyen glucosa, galactosa, fructosa, n-acetilglucosamina y ácido siálico y representan una porción significativa del nitrógeno no proteico de la leche humana. La grasa es el componente más variable de la leche humana. Las concentraciones de grasa aumentan desde 2 g/100 mL en el calostro, hasta alrededor de 4 a 4,5 g/100 mL a los 15 días post parto, a partir de este día la concentración sigue siendo relativamente estable, pero con bastantes variaciones interindividuales tanto en el contenido total de grasa, como en la composición de los ácidos grasos [5].

Respecto a las vitaminas, la concentración de éstas es la adecuada para el niño, pero puede variar según la ingesta de la madre. Las vitaminas liposolubles que podemos encontrar en la leche materna son la A, D, E y K, a diferencia de las vitaminas liposolubles la concentración de las vitaminas hidrosolubles puede variar dependiendo de la dieta materna. Las deficiencias de estas vitaminas en los niños son raras, aún en casos de mujeres desnutridas o vegetarianas que tienen mayor riesgo de deficiencia de vitamina B. La concentración de vitamina B12 en la leche humana es muy baja, pero su biodisponibilidad aumenta por la presencia de un factor específico de transferencia. Las concentraciones de niacina, ácido fólico y ácido ascórbico son generalmente más altas que en la leche de los mamíferos rumiantes. En general, los niveles de vitaminas son más altos en las madres bien nutridas, de ahí que es necesario que la madre las consuma diariamente en su dieta [5].

Respecto a los minerales, las concentraciones de estos en la leche humana son más bajas que en cualquiera de los sustitutos lácteos y están mejor adaptados a los requerimientos nutricionales y capacidades metabólicas del lactante. Los minerales que encontramos presentes en la leche materna son: calcio, fósforo, hierro, flúor, selenio, zinc. La relación calcio-fósforo en la leche humana es de 2:1 [5].

Compuestos bioactivos

Una lista completa de las hormonas de la leche incluiría a las ya mencionadas: oxitocina, prolactina, esteroides suprarrenales y ováricos, prostaglandinas y otras como la hormona liberadora de gonadotropina, factor de liberación de hormona del crecimiento, somatostatina, relaxina, calcitonina y neurotensina, la hormona de liberación de la tirotrópina, hormona tiroideo estimulante, tiroxina, triiodotironina, eritropoyetina, **insulina** e **irisina** [5].

Estas dos últimas hormonas han adquirido una gran importancia en los últimos años y se describen a continuación.

Insulina

Síntesis

La insulina se sintetiza en el páncreas, el cual es un órgano glandular y blando que desempeña funciones exocrinas y endocrinas. La función endocrina depende de conjuntos de células llamados islotes pancreáticos o islotes de Langerhans. Los islotes pancreáticos secretan dos hormonas, insulina y glucagón. En el ámbito microscópico, las células más notorias en los islotes son las células α y β . Las células α secretan la hormona glucagón, y las células β secretan insulina. Después de la ingesta de alimentos que contienen carbohidratos, o de ingerir una bebida azucarada, aumenta la concentración plasmática de glucosa. Este aumento de la glucosa en el plasma estimula las células β de los islotes para que incrementen su secreción de insulina [6].

El apropiado almacenamiento y liberación de energía durante los estados de alimentación y ayuno son esenciales para la sobrevivencia y son controlados principalmente por la acción de la insulina. Además, regula el metabolismo de lípidos, proteínas y promueve la división y el crecimiento celular a través de sus efectos mitogénicos [7].

Estructura de la insulina.

La insulina es una hormona de naturaleza proteica con un peso molecular aproximado de 6000 dáltones. Está formada por 2 cadenas polipeptídicas, la cadena A formada por 21 aminoácidos (aa) y la cadena β constituida por 30 aa, estas cadenas están conectadas por 2 enlaces disulfuro intermoleculares entre el aminoácido 7 de cada una de las cadenas y el 20 de la cadena A con el 19 de la cadena B y un enlace intramolecular en la cadena A, entre los aminoácidos 6 y 11 [8].

Síntesis de la insulina.

La insulina se sintetiza en las células β del islote pancreático, como una preprohormona que es procesada después de su traducción, para dar una molécula biológicamente activa. El precursor de la insulina es una cadena polipeptídica de ~9,000 daltones, llamado proinsulina. El producto inmediato de la traducción del RNA mensajero (RNAm) de la proinsulina, es un péptido de 11,500 daltones. Este precursor ha sido llamado preproinsulina; el cual consta de un péptido señal de 24 aa, seguido por la cadena B, un péptido conector (péptido C) que contiene cerca de 30 aa y finalmente la cadena A1. La preproinsulina recién sintetizada y empacada dentro de gránulos secretores, es procesada durante su transporte a través del retículo endoplásmico y el aparato de Golgi. El péptido señal actúa como una contraseña que dirige el transporte de la proteína naciente desde los ribosomas hasta el retículo endoplásmico (RE). Este proceso involucra la interacción con una partícula de reconocimiento citosólica (SRP), la cual causa una asociación del complejo proteína-ribosoma, con el receptor a SRP presente en el RE, durante esta transferencia, una peptidasa remueve el péptido señal, convirtiendo la preproinsulina en proinsulina. La proinsulina se mueve a través de la formación de vesículas, desde el retículo endoplásmico hasta el aparato de Golgi. La conversión de insulina y péptido C tiene lugar en el complejo de Golgi por efecto de dos endopeptidasas. El péptido C es co-secretado con la insulina [8].

Regulación de la síntesis de insulina.

La regulación de la secreción de insulina implica eventos no solamente a nivel génico, sino que intervienen también eventos de conductancia iónica, segundos mensajeros y de tipo metabólico. Los aspectos génicos tienen que ver con la regulación de la expresión del gen, así como con el procesamiento del RNAm y su posterior traducción a proteína. Los eventos relacionados con la conductancia iónica tienen que ver de manera muy importante con la

presencia de diferentes tipos de canales iónicos en la célula β y su función en la movilización de ciertos iones importantes en la secreción de insulina. Los segundos mensajeros y los productos del metabolismo de la glucosa y otros secretagogos participan de manera conjunta pues el metabolismo de estas moléculas lleva a la producción de segundos mensajeros que participan en la cascada de eventos que llevan a la secreción de la insulina. La biosíntesis y secreción de la insulina por las células β pancreáticas es regulada por una gran variedad de factores incluyendo a la glucosa, algunos aminoácidos, neurotransmisores y hormonas [8]. Entre los diversos elementos capaces de estimular la secreción de insulina, la glucosa es fisiológicamente el más importante. Se sabe que el estímulo que promueve la liberación de insulina es el metabolismo de la glucosa u otros nutrientes secretagogos, lo que provoca la secuencia de eventos que acoplan al cierre de canales de K^+ regulados por ATP con la liberación de insulina; proceso en el que los cambios en la concentración citoplásmica de Ca^{2+} en las células β , es esencial. La regulación de la síntesis de la insulina por glucosa se lleva a cabo en diferentes niveles [8].

Regulación de la concentración de insulina.

El control a largo plazo de la producción de insulina está mediado por los cambios en la cantidad de su RNAm. Así que, la célula β puede restablecer rápidamente los almacenamientos de insulina, permitiéndole responder a cambios en los niveles de glucosa en sangre a lo largo del día y al mismo tiempo tiene la capacidad de adaptarse a cambios dietarios a largo plazo o a periodos de ayuno. Otros nutrientes y hormonas que regulan los niveles del RNAm de la insulina son la L-leucina y su producto metabólico 2-cetoisocaproato, ambos incrementan el RNAm de la insulina en islotes aislados de rata, lo que enfatiza el papel del metabolismo mitocondrial en la generación de señales que controlan la transcripción del gen de insulina [8].

Regulación de la vida media del mensajero

La glucosa también tiene efecto sobre la vida media del RNAm de la insulina. Estos efectos fueron observados midiendo la tasa de decaimiento del RNAm de insulina marcado con 3H -uridina en islotes incubados en presencia y ausencia del inhibidor transcripcional, actinomicina

D. El RNAm de la insulina se encontró relativamente estable, con una vida media de 30 h. Esta vida media fue casi tres veces más larga en islotes cultivados con 17 mM de glucosa, comparados con 3.3 mM de glucosa [6]. También los glucocorticoides tienen efecto sobre la vida media del mensajero de la insulina. La dexametasona desestabiliza el RNAm de la insulina, regulando así negativamente la expresión del gen de insulina en células HIT T15 y en preparaciones de islotes que han sido disgregados [8].

Además, un análisis de la distribución celular del RNA mensajero de la preproinsulina en islotes pancreáticos de rata, sugiere que la glucosa incrementa la tasa de iniciación de la traducción. La exposición de islotes a glucosa, en concentraciones mayores de 3.3 mM, resultó en un incremento en la transferencia del RNAm de insulina desde el citoplasma a las fracciones subcelulares que contienen ribosomas y polisomas [8]. Asimismo, investigaciones sobre traducción in vitro en homogenados de islotes indican que la estimulación de la producción de preproinsulina por glucosa, puede ser el resultado de un incremento en la asociación del complejo de iniciación con el receptor a SRP. La adición de receptor a SRP purificado de homogenados de islotes pancreáticos de perro, incrementa la incorporación de la tirosina- 125 I a la preproinsulina. Esta respuesta fue aún mayor cuando los islotes se incubaron en glucosa 16.7 mM; lo que indica que en islotes estimulados con glucosa la SRP puede ser alterada estructuralmente, aumentando la interacción con su receptor [8].

Las acciones de la insulina son mediadas por cascadas de señalización intracelular, en las cuales la fosforilación inicial del receptor en residuos de tirosina (Tyr) lleva a una serie de eventos de fosforilación/desfosforilación de cinasas de Tyr y serina/treonina (Ser/Thr). Estas cinasas son las responsables de transmitir la señal de la insulina para la regulación de eventos metabólicos dentro de la célula [7]. Su principal función es la de mantener la concentración de glucosa en sangre en un rango normal, entre 80-105 mg/dL favoreciendo la entrada y almacenamiento de este nutriente en el músculo y en el tejido adiposo, en hígado se favorece su almacenamiento y se inhibe su producción. De manera que, la insulina promueve la disminución de la glucosa en sangre y el almacenamiento de energía en forma de glucógeno y grasa. El glucagón tiene efectos antagónicos que aumentan la concentración de glucosa en sangre [6].

Receptor y señalización de insulina

La insulina inicia sus acciones biológicas por su unión a receptores específicos localizados en la membrana celular. El receptor de insulina (RI) es una glucoproteína que pertenece a la familia de receptores para factores de crecimiento con actividad intrínseca de cinasas de Tyr (RTK's), los cuales al ser estimulados por su ligando se autofosforilan en residuos de Tyr. El RI es un heterotetrámero compuesto por dos subunidades α y dos subunidades β unidas por puentes disulfuro. Las subunidades α se encuentran localizadas en el exterior de la membrana plasmática y contienen sitios de unión a la insulina, mientras que las subunidades β tienen una porción extracelular, una transmembranal y una porción intracelular en donde se localiza el dominio con actividad de cinasa de Tyr. En la región intracelular se han identificado tres regiones estructurales que incluyen: 1) región yuxtamembranal intracelular, que parece ser importante en la transmisión de la señal y en donde se localizan las tirosinas Tyr965 y Tyr972. 2) región reguladora en donde se encuentran las tirosinas Tyr1158, Tyr1162 y Tyr1163. La autofosforilación de estos tres aa aumenta de 10 a 20 veces la actividad de cinasa del receptor y 3) región con sitios de fosforilación en el extremo carboxilo terminal (Tyr1328, Tyr1334) que al parecer puede jugar un importante papel regulador, pero no en la señalización del receptor. En condiciones de no estímulo, las subunidades α ejercen un papel regulador sobre las subunidades β , inhibiendo la capacidad del receptor para autofosforilarse. Después de que la insulina se une a su receptor, las subunidades α tienen cambios conformacionales que permiten que las subunidades β se activen y sean capaces de autofosforilarse en residuos de Tyr. El mecanismo de autofosforilación al parecer se da por procesos de cis- y trans-autofosforilación mediante las cuales ciertos aa son fosforilados por la actividad de fosfotransferasa de la misma subunidad β (cis-), mientras que otros son sustrato de la actividad de cinasa de la subunidad β opuesta (trans-). Además, algunos estudios han reportado que se requiere de al menos 7 sitios de fosforilación en Tyr en el RI y de la actividad enzimática de cinasa de Tyr para el apropiado funcionamiento del receptor [7].

Una vez que la insulina interacciona con su receptor y éste es activado, se inicia el encendido de cascadas de señalización que dependen de un orquestado número de interacciones proteicas. Dos vías principales de transducción son activadas por acción de la insulina: la vía de la fosfatidil inositol 3-cinasa (PI3K) y la vía de las cinasas activadas por mitógenos (MAP cinasas). Ambas vías regulan la mayoría de las acciones de la insulina asociadas a la regulación del metabolismo energético, de la expresión genética y de efectos mitogénicos [7]. El transporte de la glucosa a través de la membrana celular se lleva a cabo por dos familias de proteínas de membrana: los transportadores de glucosa acoplados a sodio (SGLT) y las

proteínas facilitadoras del transporte de glucosa (GLUT). Los primeros se expresan principalmente en epitelios que se encargan de la absorción y de la reabsorción de nutrientes, esto es, el epitelio del intestino delgado y el epitelio tubular renal respectivamente. Los GLUT se expresan en todas las células del organismo y permiten mover la glucosa de un compartimiento a otro. Hasta la fecha se ha reportado la existencia de 14 miembros de esta gran familia de proteínas acarreadoras. Estos transportadores se expresan en todos los tejidos del organismo, constituyendo el principal mecanismo de entrada de la glucosa a todas las células [9].

Insulina en la leche materna

Función en el tejido mamario

Existen hallazgos de que los niveles de insulina en la leche materna son más altos que las concentraciones de insulina circulante en la madre. Esto sugiere que la insulina debe ser transportada activamente desde la circulación materna a la leche y/o sintetizada en la glándula mamaria. El hecho de que las concentraciones de insulina en leche humana superan a las de la circulación materna sugieren que los lactantes están expuestos a altas dosis crónicas de administración oral de insulina. Aunque no se ha demostrado completamente el papel de la insulina en la leche materna, la evidencia mostrada hasta el momento sugiere que la insulina es necesaria para la maduración del epitelio intestinal del lactante. Sin embargo, algunos estudios han reportado que la leche de mujeres con sobrepeso u obesidad tienen una mayor concentración de insulina que la leche de mujeres con normo peso. Así que, los hijos de madres con obesidad están expuestos crónicamente a dosis relativamente más altas de insulina oral durante la lactancia que aquellos de madres con peso normal [10].

Cuando hay concentraciones elevadas de glucosa e insulina en la leche de una madre diabética, puede predisponer al lactante a la deficiencia de insulina o predisponer a obesidad en la edad adulta [11].

Suman Ahuja y colaboradores en el 2011 realizaron un estudio en donde se analizaron las relaciones entre el índice de masa corporal (IMC) previo al embarazo de las madres y los niveles de glucosa e insulina en la leche materna. En este estudio participaron 32 madres lactantes que fueron asignadas a dos grupos dependiendo de su IMC anterior al embarazo, con peso normal (Grupo 1: $n = 21$, IMC entre 18.5 y 24.9 kg/m^2) o con sobrepeso / obesidad (Grupo 2: $n = 11$, IMC $\geq 25 \text{ kg/m}^2$). Se obtuvieron muestras de leche materna a las seis

semanas después del parto, en las cuales se midió la concentración de glucosa e insulina en las muestras de leche materna. Los autores reportaron que los valores medios de glucosa en la leche de los Grupos 1 y 2 fueron (32.6 ± 21.8 mg/dL) y (51.9 ± 20.5 mg/dL) respectivamente. Los valores de insulina en la leche fueron (4.5 ± 7.6 μ U/mL) y (30.1 ± 56.3 μ U/mL), respectivamente. Los autores reportaron que la concentración de glucosa del Grupo 2 era mayor que la del Grupo 1, $t(30) = 2.43$, $p = 0.02$; e insulina en la leche fue mayor en el Grupo 2 que en el Grupo 1, $t(30) = 2.075$, $p = 0.05$. El IMC previo al embarazo de las madres se encontró correlacionado con la glucosa de la leche materna ($r = 0.483$, $p = 0.005$) y la insulina ($r = 0.565$, $p = 0.001$). Los hallazgos de este estudio reportan que, en comparación con las madres con peso normal, las madres con sobrepeso/obesidad tienen mayores concentraciones de glucosa e insulina en la leche materna [11].

Se necesitan más estudios para explicar los mecanismos subyacentes y las posibles consecuencias de la exposición infantil a niveles más altos de glucosa e insulina en la leche materna.

Irisina

Esta hormona se descubrió en el 2012 por Boström y colaboradores [12]. En el que se buscaban genes relacionados a la termogénesis y al desarrollo de tejido adiposo marrón. En este estudio utilizaron como modelo a ratones transgénicos que sobreexpresan *pgc-1 α* en el músculo estriado, este genotipo les confiere un fenotipo resistente a diabetes y obesidad asociada al envejecimiento. Uno de los hallazgos de esta investigación fue identificar que fibronectin type III domain-containing protein 5 (FNDC5), la cual es una proteína de membrana (cuya expresión es dependiente del co-activador *pgc-1 α*), está constituida por un péptido señal, dos dominios de fibronectina y un dominio hidrofóbico, pero sólo se secreta a la circulación el dominio N-terminal por acción proteolítica conocido como irisina [13]. Huh y colaboradores reportaron que se expresa más FNDC5 en ciertos tejidos como son el músculo principalmente y seguido por el pericardio, corazón, arterias intracraneales, sistema nervioso (nervio óptico y cerebro). Debido a que FNDC5 se expresa principalmente en el músculo, la irisina correlaciona positivamente con la circunferencia del bíceps (utilizada como un marcador sustituto de la masa muscular) [14].

Así, la irisina fue descrita como una mioquina, la cual pertenece a un grupo de citoquinas secretadas por el músculo esquelético que pueden actuar de forma paracrina, autocrina o

endocrina. La Irisina induce el pardeamiento del tejido adiposo blanco permitiendo la oxidación de este por la proteína desacoplante UCP1 y, en consecuencia, provocando pérdida de peso corporal y disminuyendo la resistencia a la insulina [13]. El modelo actual de la vía de señalización de irisina implica la regulación de esta hormona por PGC-1 α , tal y como se ha observado en el modelo animal y el receptor activado por proliferadores de peroxisomas (PPAR) en el músculo esquelético, mediadores importantes en el gasto de energía inducido por el ejercicio [13].

Esto promueve la expresión de FNDC5, la cual, por una acción proteolítica (aún desconocida), se libera irisina a la circulación, actuando sobre el tejido adiposo blanco. En este tejido, promueve el pardeamiento y también regula positivamente la expresión de proteína desacoplante 1 (UCP1, por sus siglas en inglés) en la membrana externa de la mitocondria, lo que conduce al aumento en la termogénesis (producción de calor) debido a la oxidación de ácidos grasos [14].

La concentración de irisina se correlaciona negativamente con la edad, la insulina, el colesterol y los niveles de adiponectina, lo que indica un posible papel compensatorio de esta hormona en la regulación metabólica. Por lo que, actualmente se considera a la irisina como un biomarcador potencial del síndrome metabólico y la obesidad. Además, de un factor protector contra el deterioro de la función de las células beta del páncreas en la obesidad con acantosis nigricans asociada a hiperinsulinemia. Asimismo, el precursor de irisina, FNDC5, disminuye en pacientes con obesidad [14].

Regulación

Si bien, el estudio de la irisina se ha enfocado a su regulación en músculo y, principalmente a su función en la termogénesis, se ha reportado que esta hormona también está involucrada cumpliendo funciones regulatorias de otros procesos, como diferenciación de células neuronales, que cumple funciones reguladoras sobre el sistema nervioso central, regulación del apetito como factor pro miogénico, como inhibidor de la hormona del crecimiento, incluso se le ha relacionado con enfermedad de Alzheimer. Asimismo, existe evidencia de que la irisina tiene un papel regulatorio a nivel cardíaco y que podría estar regulando, en músculo esquelético, a miostatina y troponina pudiendo tener un papel en la atrofia muscular [14]. Así que, la evidencia actual generada en estudios en humanos y

modelos animales, nos indica que la irisina podría ser más relevante de lo que se pensaba desde un comienzo, ya que estaría actuando no solo como una mioquina regulando la termogénesis [14].

La irisina también está presente en la leche humana.

La irisina también está presente en la leche humana, debido a que el gen de la irisina no se expresa en el tejido mamario, la fuente de esa hormona proviene de circulación sanguínea. Este péptido bioactivo que se encuentra en la leche materna es importante para el crecimiento, la regulación energética y maduración del sistema gastrointestinal en neonatos. La concentración sérica de irisina durante la primera semana de vida se correlaciona positivamente con parámetros antropométricos que incluyen peso al nacer, longitud al nacer y circunferencia cefálica al nacer [15]. La concentración de irisina en la leche materna es necesaria para la adaptación a la termorregulación postnatal, además de regular el metabolismo de la glucosa y mantener la homeostasis neonatal. Estas funciones enfatizan la importancia de la lactancia materna temprana [15].

La concentración de esta hormona se mantiene estable, tal y como lo describieron Aydin y col., los autores sugieren que la concentración de irisina es similar en el calostro, en la leche de transición y en la leche madura. Reportando también que, en el plasma, en el calostro y en la leche de transición las concentraciones de irisina son menores en mujeres con diabetes gestacional en comparación con mujeres sanas [15]. La concentración de irisina tiene un impacto en los infantes tal y como lo reportó Nina Mol y colaboradores en el 2018. Los autores demuestran que los recién nacidos pequeños para la edad gestacional presentan disminución en la concentración de irisina en suero, en comparación con neonatos nacidos a término. Esto se explica por una menor masa muscular y menor cantidad de tejido adiposo marrón [16].

Indicadores de crecimiento infantil

La evaluación del crecimiento infantil se realiza mediante parámetros antropométricos, para lo cual la Organización Mundial de la Salud, propone indicadores de crecimiento desde el

lactante hasta el niño de 5 años. Estos se basan en el peso, la talla, edad, IMC, desarrollando tablas y curvas de crecimiento, las cuales permiten ubicar la condición de crecimiento del infante, y de esta manera ubicar a los niños con retardo del crecimiento, aquellos con sobrepeso y obesidad [17].

Los parámetros antropométricos más usados actualmente son:

Peso para la edad

Refleja la masa corporal alcanzada en relación con la edad cronológica. Es un índice compuesto, influenciado por la estatura y el peso relativo. Globalmente, los valores de -1.5 y +1.0 en z-score corresponden a peso para la edad como adecuados [17].

Tabla 1 Indicadores de valores de z score de peso para la edad.

<i>Indicador (z-score)</i>	<i>Diagnóstico antropométrico</i>
Menor a -3.0	Muy Bajo peso
Entre -2.0 y -3.0	Bajo peso
Entre -1.5 y -2.0	Alerta Bajo peso
Entre -1.5 y +1.0	Peso adecuado
Entre +1.0 y +2.0	Riesgo sobrepeso
Mayor a +2.0	Alto peso

Peso para la talla

Refleja el peso relativo para una talla dada y define la probabilidad de la masa corporal, independientemente de la edad. Se valora mediante percentiles o calculando puntuaciones en z-score. Valora la relación del peso para la talla independientemente de la edad. En general los valores de +2 a -2 en z-score corresponde a un peso para la talla adecuados [17].

Tabla 2 Indicadores de valores de z-score peso para la talla.

<i>Indicador (z-score)</i>	<i>Diagnóstico antropométrico</i>
Mayor a +3	Obesidad
De +2 a + 3	Sobrepeso
De +2 a -2	Normal
De -2 a -3	Desnutrición aguda moderada
Menor a -3	Desnutrición aguda

Talla para la edad

Refleja el crecimiento lineal alcanzado en relación con la edad cronológica y sus déficits, de manera general, valores > -1.5 y $< +2.0$ en z-score indican una talla para la edad adecuada [17].

Tabla 3 Indicadores de valores de z-score score talla para la edad

<i>Indicador (z-score)</i>	<i>Diagnóstico antropométrico</i>
Menor a -3.0	Muy baja talla
Entre < -2.0 y > -3.0	Baja Talla
Entre < -1.5 y > -2.0	Alerta baja talla
Entre > -1.5 y $< +2.0$	Talla Adecuada
Mayor a +2 .0	Alta Talla

IMC para la edad

El índice de masa corporal es la relación entre el peso (en kilos) y la longitud en posición en decúbito o la estatura en posición vertical (en metros cuadrados). Este índice es útil para evaluar la calidad del estado nutricional. El IMC se determina por la fórmula: $\text{peso}/\text{talla}^2$. Desde el punto de vista estadístico, se ha visto que es un mejor indicador del estado nutricional que el peso para la talla por correlacionar mejor con el grado de adiposidad del

sujeto. Debe interpretarse calculando la puntuación z-score, globalmente incluyen de < -1.5 Z y $< +1.0$ para z-score [17].

Tabla 4 Indicadores de valores de z-score índice de masa corporal para la edad.

<i>Indicador (z-score)</i>	<i>Diagnóstico antropométrico</i>
Menor a -3.0	Muy bajo peso
Entre < -2.0 y > -3.0	Bajo Peso
Entre < -1.5 y > -2.0	Alerta bajo peso
Entre < -1.5 y $< +1.0$	Peso adecuado
Entre $> +1.0$ y $< +2.0$	Riesgo sobrepeso
$> +2.0$ Z y $< +3.0$	Alto peso
Mayor a +3.0	Muy alto peso

ANTECEDENTES

Insulina y crecimiento del recién nacido

Varias hormonas favorecen el crecimiento fetal; las principales son la insulina, los IGF (factores de crecimiento tipo insulina) y las hormonas tiroideas, pero también las hormonas hipofisarias. Su papel beneficioso sobre el crecimiento fetal se ha demostrado experimentalmente, ya que su ausencia induce trastornos del crecimiento [43].

La insulina es un factor de crecimiento fetal crucial, ampliamente descrito no sólo en los seres humanos, sino también en un número importante de otras especies animales. Las células del páncreas secretan la insulina. Se trata de una hormona polipeptídica y, por tanto, de alto peso molecular y que no atraviesa la placenta [44].

En consecuencia, la insulinemia fetal constituye el reflejo directo de la secreción de insulina por el propio feto [42].

En experimentos en ovejas, en particular, la ausencia de insulina inducía el retraso del crecimiento que afectaba a la «globalidad» del feto (disminución del crecimiento a la mitad), además con retraso en el crecimiento que afectaba a todos los órganos de manera uniforme [45]. Se han encontrado resultados similares en la especie humana en pacientes con agenesia pancreática o anomalías del receptor de la insulina [42].

Por el contrario, las situaciones de hiperinsulinemia fetal conducían a un crecimiento fetal (apenas) aumentado en la mayoría de las especies, probablemente debido a que la insulina lleva al aumento de la grasa corporal, que no presenta la misma proporción en todas las especies. Así, el aumento del crecimiento fetal fue mayor en los seres humanos, al tener una mayor proporción de masa grasa que especies como las ratas, por ejemplo [46].

Por otra parte, la insulina desempeña un papel directo en la multiplicación celular y, a priori, no posee efecto sobre la diferenciación celular [47].

La insulina es una hormona con propiedades anabolizantes, a través del metabolismo de los aminoácidos y de la glucosa [43].

La insulina favorece de este modo un importante gradiente de concentración a uno y otro lado de la «barrera» placentaria que conduce al aumento de la tasa de paso transplacentario de la glucosa, a través de un mecanismo de difusión facilitada [49].

La glucosa, una vez capturada por los tejidos fetales, se utiliza en reacciones químicas oxidativas y no oxidativas que desembocan en la producción de CO₂ y en el almacenamiento de energía en forma de glucógeno. Por lo tanto, las tasas de oxidación de la glucosa están directamente relacionadas con la insulinemia y el crecimiento fetal [49].

Irisina y crecimiento del recién nacido

Desde su descubrimiento, se ha llevado a cabo una extensa investigación para entender el papel de la irisina en los desórdenes metabólicos, como la obesidad y la diabetes mellitus (DM). Durante el embarazo se presentan algunos cambios metabólicos entre los que se incluye una mayor concentración de irisina en circulación en comparación con la observada en mujeres no embarazadas. Interesantemente, la concentración de irisina es más baja en mujeres embarazadas con DM gestacional (GDM) en comparación con aquellas mujeres embarazadas sanas con normopeso [19].

Aunque se sabe que las alteraciones metabólicas maternas pueden conducir a complicaciones como macrosomía en recién nacidos, existen pocos estudios que evidencien la relación de la irisina circulante de la madre con alteraciones en el producto. La poca información reportada por Baka y colaboradores en el 2015, muestra que la concentración de irisina neonatal se correlaciona ($r = 0.374$, $p = 0.042$) con el peso al nacer. En este estudio los autores observan que la menor concentración de irisina en muestras de sangre de cordón umbilical de recién nacidos se ha relacionado con restricción del crecimiento intrauterino, lo que puede resultar en una disminución del tejido adiposo en el neonato. Por lo tanto, la irisina podría desempeñar un papel importante en la regulación de la homeostasis de glucosa materno-fetal [19].

Evidencia en modelos animales

Natalicchio y colaboradores realizaron un estudio en donde evaluaron el efecto la administración de irisina vía intraperitoneal, sobre la concentración de leptina y grelina, así como la expresión del ARNm, sobre los principales reguladores del apetito hipotalámico y factores neurotróficos cerebrales, así como el comportamiento de alimentación en ratones sanos [25].

En la investigación incluyeron ratones macho C57BL/6 de 6 semanas de edad, los cuales fueron aleatorizados en dos grupos inyectando a un grupo irisina intraperitoneal (0.5 µg/g/d

de peso corporal, o un buffer de fosfatos, durante 14 días. En el último día de administración de la irisina, se cuantificó la concentración circulante de leptina y grelina mediante el método inmunoabsorbente ligado a enzimas (ELISA). El ARNm de los genes de interés fue analizados mediante reacción en cadena de polimerasa con transcripción inversa cuantitativa (qRT-PCR) en extractos de cerebro [25].

Los resultados de este estudio mostraron que la administración de irisina no cambia las concentraciones séricas de leptina y grelina. Sin embargo, incrementa los niveles del ARNm que codifica para el transcrito regulado por anfetaminas y cocaína (CART), pro-opiomelanocortina (POMC), neuropéptido Y (NPY) y factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF), sin afectar la expresión del ARNm del neuropéptido relacionado con agutí (AgRP), orexina, hormona concentradora de pro-melanina (PMCH) y proteínas desacopladoras mitocondriales UCP2. Aunque, el tratamiento con irisina no modificó el peso corporal y la conducta alimentaria. A pesar de esto, la evidencia de los autores demuestra aumenta la expresión de genes anorexigenicos y neurotróficos en el cerebro de los ratones [20].

Se sabe que la pro-opiomelanocortina (POMC) / neuronas de cocaína y CART disminuyen la ingesta de alimentos y aumentan el gasto energético. Por lo contrario, el NPY / neuronas de neuropéptidos relacionados con agutí (AgRP) aumentan la ingesta de alimentos y disminuyen del gasto energético. Así que, al tener influencia la irisina en la transcripción de estos neurotransmisores, que se encargan de inhibir o estimular la expresión de orexina y hormona concentradora de pro-melanina (PMCH) en las áreas hipotalámicas periféricas y laterales, respectivamente, tendría influencia sobre la reducción o aumento de la ingesta de alimentos [26].

La evidencia sugiere que la irisina es una mioquina que parece regular respuestas metabólicas, promoviendo el gasto de energía, en parte estimulando el pardeamiento del tejido adiposo blanco, así como su importante papel regulador en la homeostasis de la glucosa. Además, la evidencia reciente sugiere que tiene efectos en cerebro, páncreas, musculo esquelético, hígado y tejido graso. Numerosos estudios reportan niveles reducidos de irisina en pacientes con diabetes tipo 2 y concentraciones elevadas en suero o plasma se correlacionan con patologías como sobrepeso, obesidad, síndrome de ovario poliquístico, síndrome metabólico. Estas alteraciones probablemente se deben a un deterioro en la sensibilidad a la insulina o para compensar una resistencia subyacente a la

irisina. Por todas estas razones, se le considera a la irisina como una mioquina crítica en el metabolismo corporal [27].

Por otra parte, la evidencia científica muestra que la irisina influye en la expresión de proteína de desacoplamiento mitocondrial 2 (UCP2), que es un miembro de la familia de proteínas de desacoplamiento asociadas principalmente con neuronas hipotalámicas NPY/AgRP, jugando un importante papel en su activación y de esta manera aumentando la ingesta alimentaria y disminuyendo el gasto energético. Influyendo en la expresión de UCP2 según el tiempo de exposición a la irisina, esto evidenciado en modelos animales, hipotálamo de ratas. En tiempos cortos, disminuye la expresión de ARNm de UCP2 en el hipotálamo de rata, mientras que efectos opuestos fueron observados después de una perfusión intracerebroventricular a largo plazo [28].

También se ha encontrado que irisina aumenta la expresión del factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF), una neurotrofina que regula la actividad neuronal supervivencia, neurogénesis y formación de sinapsis y puede mejorar la función cognitiva [29].

Referente a la leptina y a la grelina, se ha reconocido desde hace mucho tiempo que tienen una gran influencia sobre la regulación de la alimentación y el peso corporal. La leptina es liberada por el tejido adiposo al torrente sanguíneo y alcanza el núcleo arqueado hipotalámico donde inhibe NPY / AgRP y estimula neuronas POMC / CART, que suprimen la ingesta de alimentos [30].

Por lo contrario, la grelina, secretada en gran parte por el estómago antes de una comida, estimula NPY / AgRP e inhibe las neuronas POMC / CART, promoviendo la alimentación [30].

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Los componentes de la leche materna cada vez adquieren mayor importancia que nos permiten entender los beneficios en la nutrición del infante. Entre estos componentes, es de nuestro interés las hormonas como la insulina y la irisina por sus efectos sobre el crecimiento del lactante.

Esta propuesta se basa en evidencia reportada por Baka y colaboradores en el 2015, en la que se muestra que la concentración de irisina e insulina neonatal se correlaciona ($r = 0.374$, $p = 0.042$) con el peso corporal al nacer. Los autores observaron que la menor concentración de irisina en muestras de sangre de cordón umbilical de recién nacidos se relaciona con restricción del crecimiento intrauterino, lo que puede resultar en una disminución del tejido adiposo en el neonato. Por otro lado, las concentraciones más altas de insulina en cordón umbilical se correlacionan con recién nacidos grandes para la edad gestacional, en comparación con los adecuados para la edad gestacional.

Por lo que, ambas hormonas secretadas en la leche materna podrían regular los indicadores de crecimiento del recién nacido.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Existe asociación entre la concentración de insulina e irisina de la leche materna, con los indicadores de crecimiento del recién nacido?

JUSTIFICACIÓN

La alimentación recomendada por la OMS para el lactante es la leche materna de manera exclusiva, cuya finalidad es proporcionar una adecuada alimentación para el desarrollo del lactante. La leche materna es un fluido altamente complejo por su composición variada en sustancias como macronutrientes, micronutrientes, células y compuestos bioactivos, entre ellos las hormonas como la insulina y la irisina. La insulina, considerada como regulador de la homeostasis energética y el apetito puede estar relacionada con el crecimiento fetal y postnatal temprano.

La irisina, se asocia de manera positiva con el peso al nacer y su disminución se ha relacionado con restricción del crecimiento intrauterino, lo que puede resultar en una disminución del tejido adiposo en el neonato. Teniendo un gran impacto en etapas tempranas de la vida del ser humano. Por lo que, en este estudio se analizará la asociación entre la concentración de irisina e insulina de la leche materna con los indicadores de crecimiento del recién nacido.

Los resultados de esta investigación nos permitirán conocer la posible implicación de la insulina e irisina en la regulación del crecimiento neonatal.

Además, el conocimiento de que la concentración de la insulina e irisina de la leche se asocian crecimiento del lactante, nos permitirá proponer estrategias prenatales y gestacionales con la finalidad de mejorar el estado de salud de la madre para mantener las concentraciones adecuadas de estas hormonas en la leche, lo que repercutirá en la salud del lactante.

OBJETIVOS

Objetivo general

Determinar si existe una asociación entre los indicadores de crecimiento en el recién nacido con la concentración de irisina e insulina de la leche materna.

Objetivos específicos

- Determinar la concentración de irisina e insulina en la leche materna.
- Conocer los parámetros antropométricos e indicadores de crecimiento del recién nacido.
- Analizar la asociación entre la concentración de irisina e insulina de leche la materna con los indicadores de crecimiento en el recién nacido.

HIPÓTESIS

La concentración de insulina e irisina de la leche materna se asocia de manera positiva con los indicadores de crecimiento del recién nacido.

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño

Analítico, transversal, prolectivo y observacional.

Lugar del estudio

Laboratorio de Nutrición Molecular de la Unidad de Investigación Médica en Nutrición, Hospital de pediatría Centro Médico Nacional Siglo XXI del Instituto Mexicano del Seguro Social (CMN SXXI IMSS).

Población del estudio

Mujeres en etapa de lactancia de la UMF número 4, 10 y 28 del IMSS.

Niños alimentados al seno materno de manera exclusiva.

Criterios de selección de los sujetos de estudio

Inclusión

- Mujeres primigestas.
- Que acepten y hayan firmado consentimiento informado.
- Entre 18 y 35 años de edad.
- Embarazo normo evolutivo a término > 37 SDG.
- Producto único.
- Sin antecedentes de drogas o tabaco durante el embarazo.
- Que tuvieran planeado alimentar a su hijo con leche materna al menos durante el primer mes de vida.

Exclusión

- Tener grietas o heridas en alguno o ambos pezones, ya que la presencia de sangre podría contaminar la muestra de leche materna.
- Tener mastitis activa de manera bilateral
- Complicaciones perinatales

Eliminación

- Mujeres que, durante el periodo de lactancia, hayan presentado algún padecimiento, decidan retirarse del estudio o utilicen anticonceptivos hormonales.
- Retiro voluntario para participar en la investigación.

TAMAÑO DE LA MUESTRA:

El cálculo del tamaño de la muestra para determinar la correlación entre la concentración de irisina e insulina con los parámetros antropométricos del lactante, se realizó con base al estudio reportado por Dominick JL., y colaboradores en el 2016.

Dónde:

n : Tamaño de la muestra

$Z\alpha$: Valor de Z para $\alpha = 1.96$

$Z\beta$: Valor más bajo de Z para $\beta = 0.84$

$r = 0.400$

$$n = \left(\frac{Z_{1-\alpha/2} + Z_{1-\beta}}{\frac{1}{2} \ln \left(\frac{1+r}{1-r} \right)} \right)^2 + 3$$

$$n = \left(\frac{1.96 + 0.84}{\frac{1}{2} \ln \left(\frac{1+0.4}{1-0.4} \right)} \right)^2 + 3 \quad n = 46.69$$

Así que en este estudio se incluirán a 47 mujeres para contestar las preguntas de investigación.

DEFINICIÓN DE VARIABLES

VARIABLES del estudio

<i>Variable</i>	<i>Definición conceptual</i>	<i>Categorías</i>	<i>Unidad de medición</i>	<i>Descripción operativa</i>
VARIABLES INDEPENDIENTES				
Insulina	La insulina es una hormona polipeptídica, producida y secretada por las células beta de los islotes de Langerhans del páncreas. La insulina interviene en el aprovechamiento metabólico, sobre todo con el anabolismo de los glúcidos.	Cuantitativa continua	(μ UI/mL)	Se determina por medio de ELISA. (Ensayo por inmunoadsorción ligado a enzimas).
Irisina	Es una hormona la cual fue descrita como una mioquina, las cuales pueden actuar de forma paracrina, autocrina o endocrina. La Irisina induce el pardeamiento del tejido adiposo blanco permitiendo la oxidación de este.	Cuantitativa continua	ng/mL	Se determina por medio de ELISA.
VARIABLES DEPENDIENTES				
Peso	Peso: desde el punto de vista médico es un indicador de crecimiento y estado nutricional. (proteico-calórico), así como una interpretación del equilibrio energético.	Cuantitativa continua	g	El análisis de los parámetros antropométricos del lactante se realizará a través de los indicadores de crecimiento en z-score: Peso para la edad, peso para la talla
Peso para la edad	Refleja la masa corporal alcanzada en relación con la edad cronológica. Es un índice compuesto, influenciado por la estatura y el peso relativo.	Cuantitativa continua	z-score	El análisis de los parámetros antropométricos del lactante se realizará a través de los indicadores de crecimiento en z-score: Globalmente, los valores de -1.5 y +1.0 en z-score corresponden a peso para la edad como adecuados
peso para la talla	Refleja el peso relativo para una talla dada y define la probabilidad de la masa corporal,	Cuantitativa continua	z-score	El análisis de los parámetros antropométricos del

	independientemente de la edad. Se valora mediante percentiles o calculando puntuaciones en z-score. Valora la relación del peso para la talla independientemente de la edad.			lactante se realizará a través de los indicadores de crecimiento en z-score: En general los valores de +2 a -2 en z-score corresponde a un peso para la talla adecuados
Talla	Altura de una persona desde los pies a la cabeza	Cuantitativa continua	cm	El análisis de los parámetros antropométricos del lactante se realizará a través de los indicadores de crecimiento en z-score: talla para la edad
Talla para la edad	Refleja el crecimiento lineal alcanzado en relación con la edad cronológica y sus déficits.	Cuantitativa continua	z-score	El análisis de los parámetros antropométricos del lactante se realizará a través de los indicadores de crecimiento en z-score: de manera general, valores > -1.5 y $< +2.0$ en z-score indican una talla para la edad adecuada

DESCRIPCIÓN OPERATIVA

Talleres de lactancia materna

Previa inclusión de la enmienda por el comité de ética en investigación CONBIOÉTICA-09-CEI-009-20160601 al proyecto con número de registro 2015-785-046, se realizaron asesorías sobre los beneficios e importancia de la lactancia materna en las Unidades de Medicina Familiar número 4, 10 y 28 del Instituto Mexicano del Seguro Social a mujeres embarazadas derechohabientes en un periodo comprendido entre el 2016 al 2020. Al finalizar mencionadas asesorías se les invita a participar en el proyecto de investigación, en el cual se incluyó aquellas derechohabientes que cumplen con los criterios de inclusión anteriormente descritos. A las candidatas a participar en el estudio, se les dio seguimiento por medio de llamadas telefónicas a partir de la semana 36 de gestación, hasta los primeros días después del parto, para programar una visita domiciliaria entre el día 28 y 30 posparto.

Visita domiciliaria y medición de parámetros antropométricos

En estas visitas se realizan las mediciones antropométricas de la madre y del lactante, además de la extracción de leche materna. Antes de los procedimientos, estos se explican de manera verbal y a través de consentimiento informado, el cuál es firmado por cada una de las madres que participan en el estudio. Durante esta visita se procede a tomar las muestras de leche mediante una bomba de extracción eléctrica de leche materna grado hospitalario (Medela, modelo Lactina Selec, Suiza) así como material estéril para realizar la toma de muestras. Posteriormente, los recién nacidos se pesan y se mide su longitud usando una báscula pesa bebés (marca Seca 334 con año de registro en el 2013, calibración Metrológica bajo norma NTC 17025, registro Invima: 2013DM-0010000 Hamburgo Alemania). Estas mediciones se realizan por triplicado para obtener un promedio final.

Extracción de leche materna

Antes de extraer la leche se prepararon ambos pechos limpiando la mama con agua destilada estéril y con clorhexidina (0.12%) dando masajes circulares oprimiendo firmemente el pecho con los dedos en un mismo punto, sin deslizar los dedos sobre la piel. Posteriormente, se realizará un masaje conocido como de barrido, frotando cuidadosamente el seno de la parte superior hacia el pezón. Estos masajes se realizaron con la finalidad de extraer la leche final (escondida) caracterizada por tener un alto contenido de lípidos. Para realizar la extracción se

utilizó una bomba eléctrica grado hospitalario (Modelo, modelo Lactina Selec, Suiza). La leche se recolecta en contenedores previamente lavados y esterilizados. Una vez vaciados ambos pechos, la leche se mezcla para homogenizarla y se toma una alícuota de 10 mL en un tubo cónico que contiene inhibidor de proteasas. Las muestras se transportan en frío al laboratorio para almacenar a -70°C hasta el momento de llevar a cabo su análisis.

Recomendaciones nutricionales

Se realiza mediante método de recordatorio de 24h de la frecuencia de consumo de alimentos con la finalidad de conocer la frecuencia y la distribución de posibles desequilibrios dietéticos o nutricionales. De esta manera, lograr dar asesoría nutricional dirigida a mejorar los hábitos alimentarios y el nivel de salud de las madres que están lactando. Este procedimiento lo realizan Nutriólogos, que es personal profesional nutricional capacitado, teniendo un beneficio directo para las participantes al otorgar recomendaciones nutricias adaptadas a esta etapa de la vida a las mujeres, considerando sus hábitos, horarios, patrones de consumo y factores económicos [21].

Técnicas de medición

Cuantificación de irisina

La cuantificación de estas hormonas se realizó mediante el método de ELISA tipo sándwich. En la que cada pozo de la placa de microtitulación suministrada está recubierta con un anticuerpo de captura específico. Se añaden estándares o muestras (100 µL) al pozo, en donde la insulina funciona como antígeno y al anticuerpo de captura. El anticuerpo de detección no unido se elimina por lavado. Luego se agrega un conjugado de peroxidasa de rábano picante Avidin que se une a la biotina (HRP). El conjugado de Avidina -HRP no unido se elimina por lavado. Luego se agrega un sustrato (tetrametilbenzidina) TMB que reacciona con la enzima HRP dando como resultado un color azul. Se agrega una solución de paro de ácido sulfúrico para terminar la reacción de desarrollo del color y luego se mide la densidad óptica del pozo a una longitud de onda de 450 nm ± 2 nm. La densidad óptica de una muestra desconocida se puede comparar con una curva estándar de densidad óptica generada usando las concentraciones de antígeno conocidas para determinar su concentración de antígeno.

Cuantificación de insulina

La determinación de insulina se llevó a cabo mediante el método de ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas (ELISA) por sus siglas en inglés el cual consiste en agregar un conjugado que son anticuerpos dirigidos a anticuerpos humanos o antígenos, los cuales se unirán a una enzima, estas enzimas son capaces de modificar el sustrato en presencia de un cromógeno produciendo un producto color rojo que es detectado por un espectrofotómetro.

A partir del suero de la leche, se realizó la cuantificación de insulina mediante el kit Human Insulin ELISA (Sigma-Aldrich, USA). Las muestras de suero y los reactivos se descongelaron una hora antes de la medición y se mantuvieron a una temperatura entre 18-25°C. La sensibilidad de este ensayo es de 4 $\mu\text{UI/mL}$. El (Coeficiente de variación) CV intra-ensayo es <10% mientras que el CV inter-ensayo es <12%.

El ensayo se realiza de acuerdo con las instrucciones del fabricante, en una placa de micro titulación de 96 pocillos recubierta con el anticuerpo de captura específico. Se añaden 100 μL de cada estándar y de la muestra a los pocillos, incubándose toda la noche a una temperatura de 4°C con agitación suave. (Se agregan 20 μL de muestra y 80 μL de solución estándar). Se mide la concentración de esa dilución y con el factor 2:10 se calcula la concentración real de la muestra). Se hacen 4 lavados. Se agregan 100 μL del anticuerpo de detección (biotinilado), se incubo durante una hora a temperatura ambiente con agitación suave. Después de la incubación, se realizan nuevamente los lavados y se añade la Streptoavidina-HRP, manteniéndose en incubación 45 minutos a temperatura ambiente, al terminar la incubación se agrega el sustrato de la HRP permaneciendo durante media hora, para finalmente adicionar la solución de paro. Se miden las absorbancias a 450nm con el espectrofotómetro para microplacas EPOCH 2 (BioTek, USA). Finalmente, para realizar las curvas estándar y calcular las concentraciones de la insulina en cada muestra se utiliza el software Master Plex 2010 versión 5.0.0.77 (Hitachi software Engineering America).

Análisis estadístico

Los datos se analizaron con el programa SPSS versión 24 (v. 22.0; SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA). Para determinar la asociación entre la concentración de las hormonas, con los índices de crecimiento del lactante se utilizará la correlación de Pearson o Spearman dependiendo de la distribución de los datos.

Aspectos éticos

El estudio fue sometido a evaluación por la Comisión de Ética de Investigación de la Comisión Nacional de Investigación Científica del IMSS para estudios clínicos en humanos.

Tipo de riesgo

De acuerdo con el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación, el presente estudio es considerado de riesgo mínimo por la extracción de leche en la madre y por las mediciones antropométricas (pesar, medir longitud y circunferencia craneal) en el recién nacido (población vulnerable).

Principios éticos

Los procedimientos de este protocolo se apegan a las normas éticas, al Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud (publicada en el diario Oficial de la Federación el 7 de febrero de 1984) y se da cumplimiento a los artículos 13 y 14, del Título Segundo y de acuerdo al artículo 17 de la misma ley, así como los lineamientos de la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial sobre Principios Éticos para las Investigaciones Médicas en Seres Humanos (revisión de Edimburgo Escocia Octubre 2000).

Carta del consentimiento

Después de explicarles a las mujeres participantes el objetivo principal del estudio se les solicito que firmen la carta de consentimiento (**Anexo 1**). Además, se les explico de manera detallada en qué consiste el estudio con un lenguaje entendible y se aclaró cualquier duda que ellas tuvieron.

Contribuciones y beneficios del estudio para los participantes y la sociedad

A todas las madres, se les explicará que como parte del estudio se les dará a conocer el estado de nutrición de ella y de su hijo(a), siendo esto un beneficio importante para embarazos posteriores. Además, se les ofrecerá orientación nutricional con la finalidad de que las participantes mejoren su nutrición. La asesoría nutricional se les proporcionará a las madres cuando dejen de lactar, en caso de que la acepten se les invitará a que asistan para recibir dicha asesoría. **Recomendaciones nutricionales.** Se realiza mediante método de recordatorio de 24h de la frecuencia de consumo de alimentos con la finalidad de conocer la frecuencia y la distribución de posibles desequilibrios dietéticos o nutricionales y de esta manera lograr dar asesoría nutricional dirigida a mejorar los hábitos alimentarios y el nivel de salud de las madres lactantes, esto realizado por personal nutricional capacitado.

Un beneficio importante para la sociedad es en primera instancia promover la lactancia materna exclusiva a través de asesorías en donde se explican los beneficios tanto para la madre como para su hijo la alimentación al seno materno. Lo cual resulta en un beneficio para la sociedad al disminuir la desnutrición infantil, y una disminución en enfermedades infecciosas y crónicas degenerativas. Además, la promoción de la lactancia materna tendrá un impacto en la economía de las familias y de las instituciones de salud. La información generada de este estudio nos permitirá establecer las bases para proponer estrategias dietéticas destinadas a favorecer el estado de salud de la madre y por ende, del recién nacido.

Balance riesgo/beneficio

Considerando los riesgos, toma de muestra de leche, aunque indolora podría resultar un poco incómoda para la madre y los beneficios arriba mencionados, podemos decir que los beneficios para las voluntarias son mayores a los riesgos.

Procedimientos para seguir que garantizan la confidencialidad de la información.

Toda la información personal proporcionada que pudiera ser utilizada para identificar al sujeto de estudio (nombre, número telefónico, dirección) será manejada bajo estricta confidencialidad y privacidad y se utilizará exclusivamente para fines de esta investigación. Además, todas las muestras biológicas serán etiquetadas con un número y usaremos este número en lugar del nombre de la participante. Así que los resultados serán confidenciales y sólo se entregarán a las madres.

Obtención de consentimiento informado.

La obtención del consentimiento informado estará a cargo de la responsable de esta investigación, Dra. Maricela Rodríguez Cruz indicando la fecha y hora en el documento, previa explicación verbal del objetivo principal de la investigación, así como de los riesgos y beneficios.

Selección de los potenciales participantes.

Mujeres primigestas entre 18 y 35 años de edad y que presenten un embarazo normo evolutivo, a término (≥ 37 semanas de gestación) con producto único, lactancia exclusiva durante el primer mes posparto, sin antecedentes de tabaquismo, alcoholismo y drogas durante el embarazo y/o la lactancia y que firmen la carta de consentimiento (Anexo 1). Recién nacidos (25 a 27 días de nacido) a término (≥ 37 semanas de gestación) y que el peso al nacimiento sea mayor a 2.5 Kg.

Beneficios al finalizar el estudio.

Las mujeres que participen en el estudio conocerán su estado nutricional y el de su hijo, siendo esto un beneficio importante para embarazos posteriores. Además, se les ofrecerá asesoría nutricional, en caso de que ellas la acepten se les proporcionará cuando dejen de lactar.

La investigación generará conocimiento nuevo acerca de la asociación que existe entre los indicadores de crecimiento del recién nacido y la concentración de hormonas bioactivas como la insulina e irisina en la leche materna. La información generada de este estudio permitirá establecer las bases para proponer estrategias dietéticas destinadas a favorecer estilos de vida saludable como fomento de la lactancia materna de forma exclusiva, mantener peso adecuado y de esta manera favorecer el estado de salud de la madre y por ende del recién nacido, transfiriendo hormonas bioactivas hacia el lactante permitiéndole un adecuado crecimiento y desarrollo.

Riesgos

Los riesgos de esta investigación para las mujeres que participen son los generados por la extracción de leche, aunque indolora podría resultar un poco incómoda para la madre.

RESULTADOS

Edad, antropometría y composición corporal de la madre durante el primer mes de la lactancia.

En la tabla 5 se muestran la edad, parámetros antropométricos y la composición corporal de las madres que participaron en el estudio. La edad promedio corresponde a una población, joven en edad reproductiva óptima de 28.2 ± 4.9 años, el IMC pregestacional corresponde a mujeres con sobrepeso y el promedio de la ganancia de peso corporal de 10.1 ± 5.0 fue el recomendado en el embarazo.

Además, como se puede observar en la tabla, de acuerdo con el IMC las mujeres se mantuvieron en sobrepeso durante el primer mes posparto. Respecto a la composición corporal, observamos que el porcentaje de masa grasa a los 3-7, 15 y 30 días posparto corresponde a una adiposidad no saludable ya que está por arriba del 30%. Los valores de masa muscular disminuyen durante el posparto de 45.0 ± 5.9 a 40.6 ± 3.8 kg.

Tabla 5. Edad, antropometría y composición corporal de la madre durante el primer mes de la lactancia.

Característica,	Media ± desviación estándar
Edad, años (<i>n</i> = 140)	28.2 ± 4.8
Peso corporal previo al embarazo, kg (<i>n</i> =141)	63.9 ± 12.4
Índice de masa corporal (IMC) antes del embarazo (<i>n</i> = 141)	25.1 ± 4.2
Último peso en el embarazo, kg (<i>n</i> =139)	74.1 ± 12.1
Ganancia de peso durante el embarazo, kg (<i>n</i> =139)	10.1 ± 5.0
Tres a siete días posparto	
Peso corporal, kg (<i>n</i> =105)	69.0 ±12.3
Talla, cm (<i>n</i> =141)	159.4 ± 5.5
IMC, kg/cm ² (<i>n</i> =105)	27.0 ±4.2
Composición corporal	
Masa grasa, % (<i>n</i> =105)	30.6 ± 6.5
Agua, % (<i>n</i> =95)	49.2 ± 4.5
Masa muscular, kg (<i>n</i> =95)	45.0 ± 5.9
Masa ósea, kg (<i>n</i> =95)	2.4 ± 0.3
Quince días posparto	
Peso corporal, kg (<i>n</i> =128)	66.0 ± 12.1
IMC, kg/cm ² (<i>n</i> =128)	25.9 ± 4.1
Composición corporal	
Masa grasa, % (<i>n</i> =128)	33.2 ± 6.6
Agua, % (<i>n</i> =117)	46.9 ± 4.0
Masa muscular, kg (<i>n</i> =117)	41.3 ± 4.3
Masa ósea, kg (<i>n</i> =117)	2.2 ± 0.2
Treinta días posparto	
Peso corporal, kg (<i>n</i> =120)	64.5 ± 11.7
IMC, kg/cm ² (<i>n</i> =120)	25.3 ± 3.9
Composición corporal	
Masa grasa, % (<i>n</i> =119)	32.6 ± 6.6
Agua, % (<i>n</i> =108)	47.2 ± 4.1
Masa muscular, kg (<i>n</i> =108)	40.6 ± 3.7
Masa ósea, kg (<i>n</i> =108)	2.2 ± 0.1

Parámetros antropométricos e indicadores de crecimiento del infante durante el primer mes de vida.

En la tabla 6 se muestran los parámetros antropométricos y los indicadores de crecimiento, del infante durante el primer mes de vida. Los resultados muestran que el peso corporal y la talla, así como el peso para la edad, peso para la talla y talla para la edad al nacimiento, en la primera y segunda semana y el primer mes de vida son los esperados para un recién nacido sano.

Tabla 6. Parámetros antropométricos e indicadores de crecimiento del infante durante el primer mes de vida.

Característica	Media ± Desviación estándar
Al nacimiento	
Peso corporal, g (<i>n</i> = 140)	3124.9 ± 350.1
Longitud, cm (<i>n</i> = 140)	49.8 ± 1.4
Peso corporal para la edad, z-score (<i>n</i> = 138)	- 0.4 ± 0.8
Peso corporal para la talla, z-score (<i>n</i> = 138)	- 0.7 ± 1.0
Talla para la edad, z-score (<i>n</i> = 138)	0.1 ± 0.8
Primera semana de nacimiento	
Edad, días (<i>n</i> = 110)	5.4 ± 1.3
Peso corporal, g (<i>n</i> = 109)	3149.0 ± 350.1
Ganancia de peso con relación al peso corporal al nacimiento, g (<i>n</i> = 110)	32.7 ± 197.0
Talla del infante, cm (<i>n</i> = 110)	48.9 ± 1.7
Ganancia de talla con respecto al nacimiento, cm (<i>n</i> = 110)	- 0.9 ± 1.5
Perímetro cefálico, cm (<i>n</i> = 108)	34.2 ± 1.0
Peso corporal para la edad, z-score (<i>n</i> = 108)	- 0.6 ± 0.7
Peso corporal para la talla, z-score (<i>n</i> = 108)	- 0.1 ± 1.0
Talla para la edad, z-score (<i>n</i> = 108)	- 0.9 ± 0.9
Circunferencia cefálica para la edad, cm (<i>n</i> = 105)	- 0.5 ± 0.8
Segunda semana de nacimiento	
Edad del infante, días (<i>n</i> = 115)	12.4 ± 1.9
Peso corporal, g (<i>n</i> = 115)	3362.9 ± 398.3
Ganancia de peso corporal con relación al nacimiento, g (<i>n</i> = 115)	239.9 ± 267.3
Talla del infante, cm (<i>n</i> = 115)	50.2 ± 1.8
Ganancia de talla con respecto al nacimiento, cm (<i>n</i> = 115)	0.4 ± 1.6
Perímetro cefálico, cm (<i>n</i> = 113)	35.1 ± 1.1
Ganancia de perímetro cefálico con relación a la primera visita, cm (<i>n</i> = 90)	0.9 ± 0.6
Peso corporal para la edad, z-score (<i>n</i> = 115)	- 0.6 ± 0.9
Peso corporal para la talla, z-score (<i>n</i> = 115)	- 0.2 ± 1.0
Talla para la edad, z-score (<i>n</i> = 115)	- 0.7 ± 0.9
Circunferencia cefálica para la edad, cm (<i>n</i> = 114)	- 0.2 ± 0.9
Primer mes de nacimiento	
Edad del infante, días (<i>n</i> = 119)	30.9 ± 5.4
Peso corporal, g (<i>n</i> = 119)	4009.0 ± 539.3
Ganancia de peso corporal con relación al nacimiento, g (<i>n</i> = 119)	880.7 ± 453.1
Talla del infante, cm (<i>n</i> = 119)	52.6 ± 1.8
Ganancia de talla con respecto al nacimiento, cm (<i>n</i> = 119)	2.7 ± 1.5
Perímetro cefálico del infante, cm (<i>n</i> = 119)	36.6 ± 1.1
Ganancia de perímetro cefálico con relación a la primera visita, cm (<i>n</i> = 93)	2.5 ± 1.0
Peso corporal para la edad, z-score (<i>n</i> = 118)	- 0.7 ± 0.9
Peso corporal para la talla, z-score (<i>n</i> = 119)	0.1 ± 1.1
Talla para la edad, z-score (<i>n</i> = 119)	- 0.9 ± 0.9

Insulina e irisina en suero y leche materna.

En la tabla 7 se muestra la concentración de irisina en suero la cual es significativamente mayor ($p < 0.005$) que la observada en la leche madura.

Tabla 7. Concentración de insulina e irisina en suero y en leche de mujeres.

INSULINA, UI/mL	
Suero a los 3 a 7 días posparto ($n = 58$)	12.5 ± 9.5
Calostro ($n = 58$)	17.5 ± 8.9*
Suero a los 14 a 15 días posparto ($n = 58$)	13.6 ± 8.1
Leche de transición ($n = 58$)	15.6 ± 5.8*
Suero a los 30 días posparto ($n = 109$)	13.6 ± 22.1
Leche madura ($n = 109$)	22.6 ± 47.4*
IRISINA, ng/mL	
Calostro	97.7 ± 64.3
Leche de transición ($n = 81$)	97.4 ± 105.0
Leche madura ($n = 31$)	157.5 ± 267.4
Suero a los 30 días posparto ($n = 96$)	8595.3 ± 5650.2*

*Wilcoxon, comparado con el suero correspondiente al mismo día posparto.

En la figura 1 se observa que la concentración de insulina en calostro se correlaciona de forma significativa ($r = 0.274$, $p = 0.037$) con la ganancia de peso corporal para la talla (z-score) al primer mes de vida.

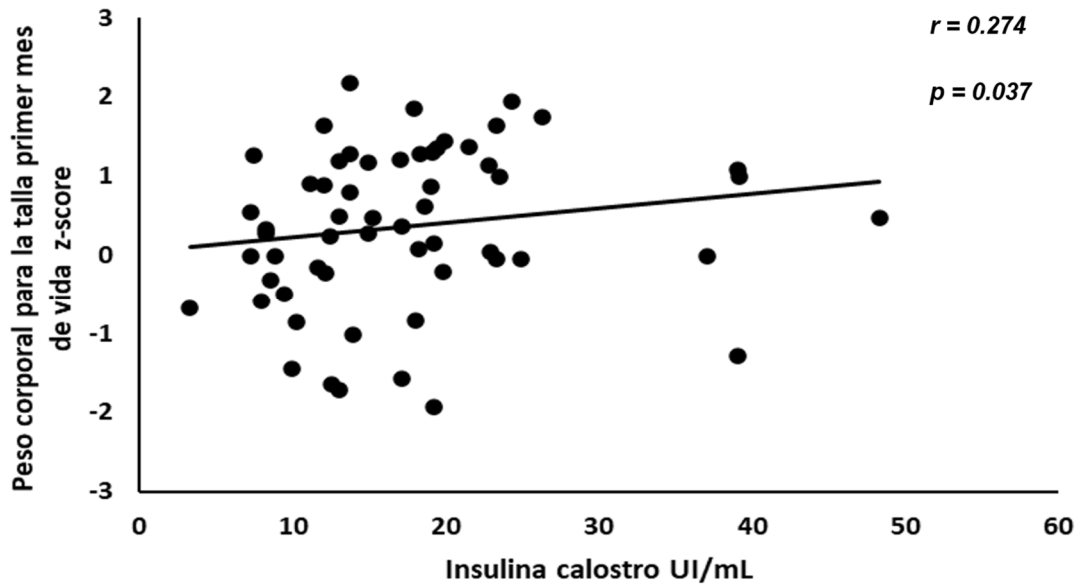


Figura 1. Correlación entre la concentración de insulina en calostro con la ganancia de peso corporal para la talla al primer mes de vida, $n = 58$. Análisis de correlación mediante la prueba Spearman.

En la figura 2 se observa que la concentración de insulina en el calostro se correlaciona de forma significativa ($r = -0.295$, $p = 0.024$) con la ganancia de talla a las dos semanas de vida respecto al nacimiento.

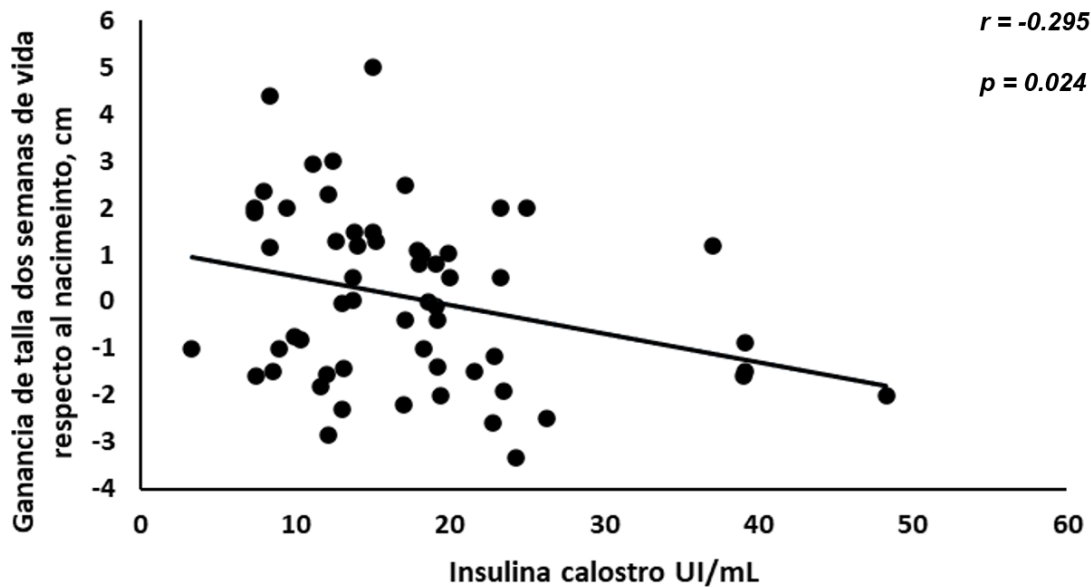


Figura 2. Correlación entre la concentración de insulina en el calostro con la ganancia de talla a las dos semanas de vida respecto al nacimiento, $n = 58$. Análisis de correlación mediante la prueba Spearman.

En la figura 3 se observa que la concentración de insulina en suero a los 3-7 días posparto se correlaciona de significativa ($r = 0.478$, $p < 0.005$) con la concentración de insulina en el calostro.

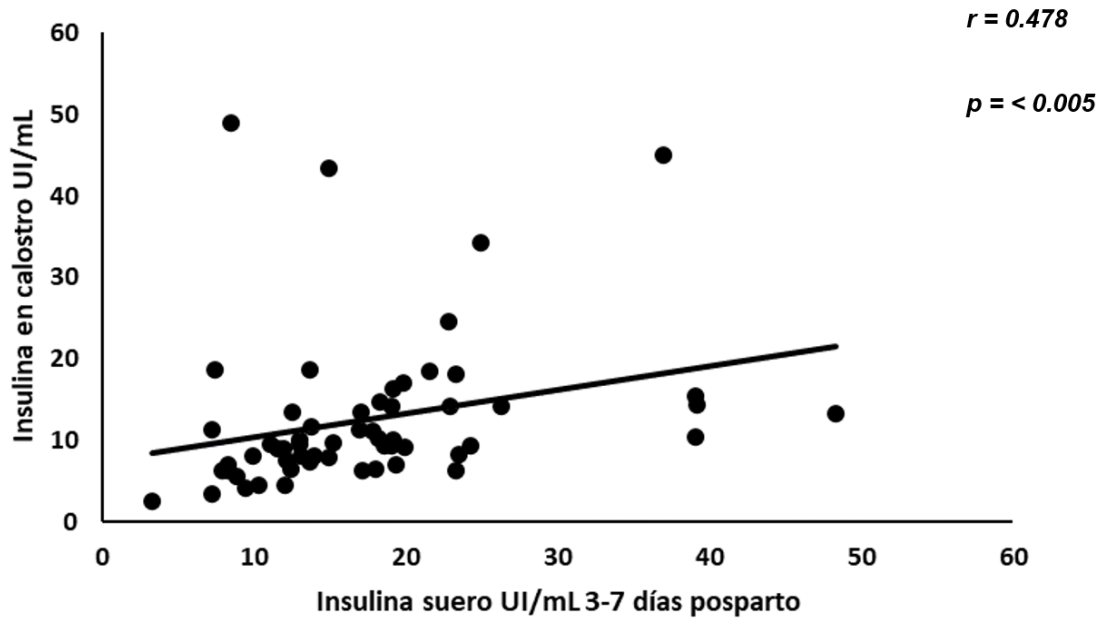


Figura 3. Correlación entre la concentración de insulina en suero 3-7 días posparto con la concentración de insulina en calostro, $n = 58$. Análisis de correlación mediante la prueba Spearman.

En la figura 4 se observa que la concentración de insulina en suero a los 14-15 días posparto, se correlaciona de manera significativa ($r = 0.643$, $p < 0.005$) con la concentración de insulina en la leche de transición.

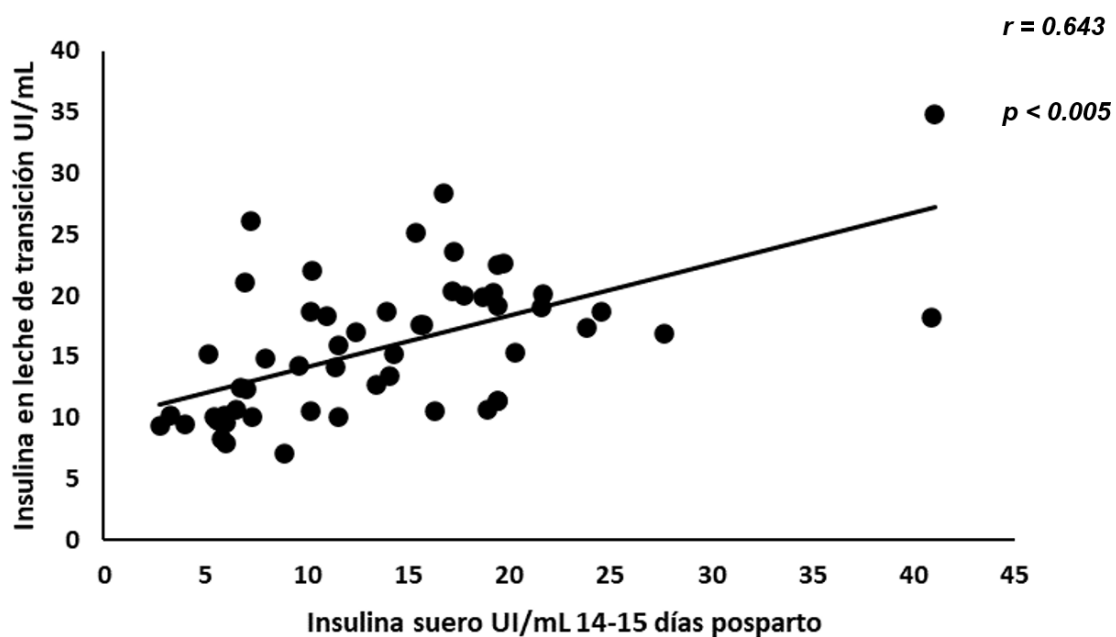


Figura 4. Correlación entre la concentración de insulina en suero a los 14-15 días posparto con la concentración de insulina en la leche de transición, $n = 58$. Análisis de correlación mediante la prueba Spearman.

En la figura 5 se observa que la concentración de insulina en suero a los 30 días posparto se correlaciona de forma positiva con la concentración de insulina en la leche madura, encontrando una diferencia significativa ($r = 0.354$ y $p = < 0.005$).

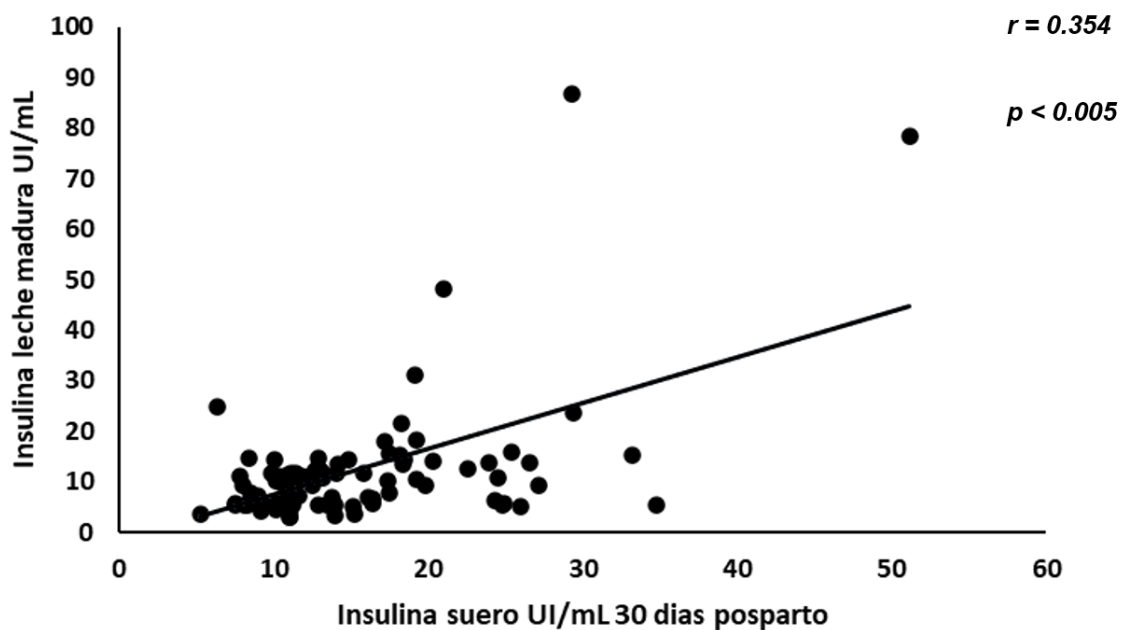


Figura 5. Correlación entre la concentración de insulina en suero a los 30 días posparto con la concentración de insulina en la leche madura, $n = 109$. Análisis de correlación mediante la prueba Spearman.

En la figura 6 se observa que la concentración de irisina en el calostro se correlaciona de forma significativa ($r = -0.224$, $p = 0.044$) con la circunferencia cefálica para la edad en el primer mes de nacimiento.

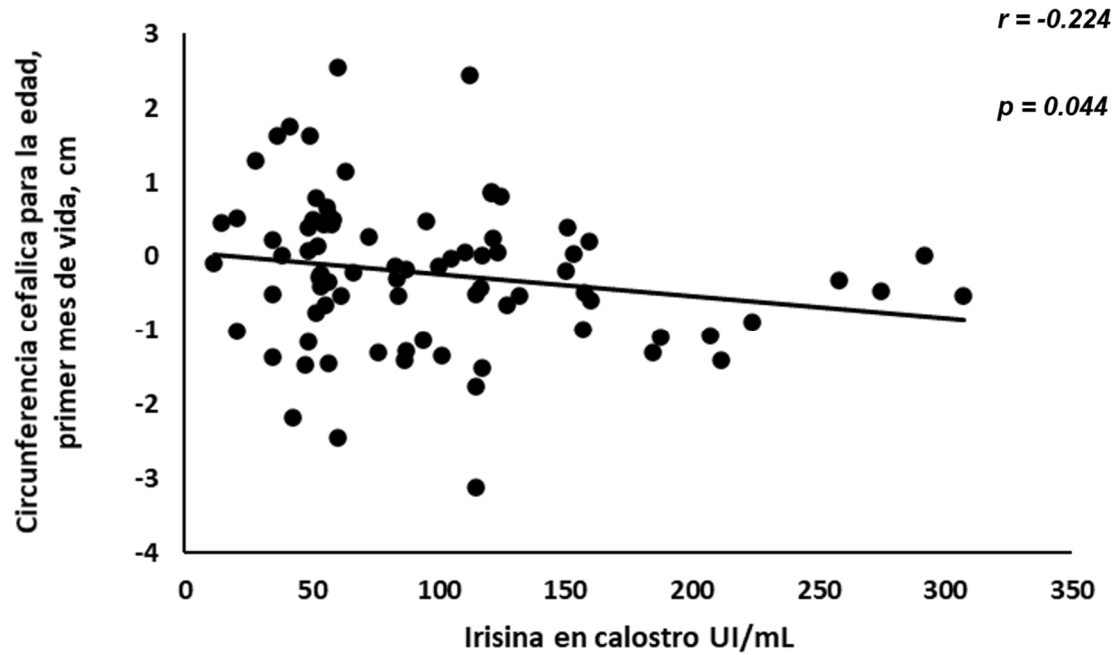


Figura 6. Correlación entre la concentración de irisina en calostro con la circunferencia cefálica para la edad en el primer mes de vida, $n = 81$. Análisis de correlación mediante la prueba Spearman.

DISCUSION

En este estudio, se determinó la asociación que existe entre los indicadores de crecimiento de lactantes alimentados con leche materna exclusiva durante el primer mes de vida con la concentración de irisina e insulina en la leche materna. Para cumplir este objetivo se analizó el binomio de mujeres y sus hijos, mediante un estudio analítico, transversal, prolectivo y observacional, durante un periodo de tiempo de un mes.

Los resultados muestran que la edad de la población de estudio corresponde a mujeres en edad reproductiva óptima (28.2 ± 4.9 DE). Según lo reportado por la Dirección General de Información en Salud/SSA e INEG, Nacidos vivos registrados (NVR), proyecciones CONAPO al 2010/2050, las mujeres menores de 20 años y mayores de 35 años de edad tienen un mayor riesgo de muerte asociadas a la maternidad, por lo que, se recomienda que la edad reproductiva optima debe ser en mujeres mayores de 20 años y menores de 35 años [22].

Además, la población de este estudio tuvo un IMC pregestacional considerado como sobrepeso (25.1 ± 4.2 DE) y de obesidad considerando la masa grasa (>30%). La OMS recomienda que las mujeres sanas, bien alimentadas, ganen entre 10 y 14 kg durante el embarazo para reducir el riesgo de complicaciones. Además, recomienda que las mujeres con un IMC inferior a 18.5 ganen un peso más cercano al límite superior recomendado (14 kg), mientras que las mujeres con un IMC mayor a 25, consideradas mujeres con sobrepeso y obesas, ajusten su ganancia de peso al límite inferior de la recomendación, 10kg. Sin embargo, las recomendaciones que son más aceptadas actualmente son las indicadas por el Instituto de Medicina de EEUU (IOM), dichas recomendaciones establecen que las mujeres con un IMC normal deben ganar entre 11.5 y 16 kg, las mujeres con bajo peso entre 12.5 y 18.0 kg, mientras que las mujeres con sobrepeso entre 7.0 y 11.5 kg, por último, las mujeres con obesidad entre 5.0 y 9.0 Kg (23). Así que, las mujeres que participaron en nuestro estudio tuvieron una ganancia de peso durante el embarazo en promedio de 10.1 ± 5.0 DE, por lo que, se encontraron dentro de los rangos recomendados de acuerdo con la IOM para su sobrepeso u obesidad inicial. Aunque, según la OMS, ganaron más peso de lo recomendado.

Con respecto al peso corporal de los lactantes al nacimiento, la población de estudio tuvo 3124.9 ± 350 g (promedio \pm DE), el cual se encuentra dentro de parámetros normales según las tablas de la OMS. Los parámetros antropométricos (peso corporal y la talla) e indicadores de crecimiento (peso para la edad, peso para la talla y talla para la edad al nacimiento) en los lactantes, durante la primera y segunda semana y el primer mes de vida, muestran que son los esperados para un recién nacido sano. Esto, según la OMS ya que propone indicadores

de crecimiento desde el recién nacido y hasta el niño de 5 años. Dichos indicadores se basan en el peso corporal, la talla, edad e IMC, para lo cual desarrollaron tablas y curvas de crecimiento, que permiten conocer la condición de crecimiento del infante, y de esta manera ubicar a los niños con crecimiento adecuado, retardo del crecimiento o aquellos con sobrepeso o con obesidad [17].

El crecimiento fetal y posnatal temprano, es un período crítico del desarrollo, y las alteraciones en este periodo se asocian con consecuencias a largo plazo para la salud. La leche humana es fundamental en la etapa postnatal, ya que brinda al lactante un soporte no sólo nutricional adecuado debido a sus componentes nutricios, también le proporciona compuestos bioactivos dentro de las cuales son de interés para este trabajo, la insulina y la irisina, estas parecen ser necesarias en el control del metabolismo energético.

Con lo que respecta a la insulina, en nuestro trabajo se observa, que existe una mayor concentración de insulina en leche de calostro, de transición y madura que en el suero correspondiente. Esto es consistente con la evidencia científica reportada por Young y colaboradores, 2017. Los autores reportaron que la concentración de insulina en la leche materna fue 98% más alta que la insulina plasmática materna a las 2 semanas y 32% más alta a los 4 meses después del parto. Posiblemente, la mayor concentración en la leche es necesaria para la maduración intestinal del lactante, aunque es importante mencionar que esta depende del estado de nutrición de la madre. La población de mujeres de nuestro estudio tuvo sobrepeso (IMC >25 y <30), lo que puede influir en la concentración de insulina en la leche materna. Esta propuesta se sustenta con la evidencia de que la concentración de insulina es consistentemente más alta ($p < 0.03$) en la leche de mujeres con sobrepeso que la observada en la leche de mujeres con normopeso [24].

Con respecto a los lactantes, nuestros hallazgos sugieren que los lactantes que consumieron una mayor concentración de insulina en el calostro tuvieron una menor ganancia de longitud a las dos semanas de vida. Aunque debemos considerar que de acuerdo con el valor de correlación ($r = -0.295$, valor de $r = 0.295^2 \times 100 = 8.7\%$), este tiene relevancia clínica ya que explica que el 8.7 % de la menor ganancia de longitud a las dos semanas de vida, se atribuye a la concentración de insulina en calostro. Adicionalmente, la insulina en el calostro también contribuye (7.5%, $r = 0.274$) en la ganancia de peso corporal al mes de nacimiento. Nuestros hallazgos son consistentes con lo reportado según Field y colaboradores, 2012 en 19 binomios madre-hijo. Encontrando que la concentración de insulina en la leche madura se asocia negativamente con el peso corporal ($r = -0.49$, $p = 0.06$), con el peso para la talla ($r = -0.51$, $p = 0.05$), IMC ($r = -0.58$, $p = 0.02$) y la masa magra ($r = -0.53$, $p = 0.03$) del lactante [25].

Así que, la elevada concentración de insulina en la leche materna podría disminuir la masa magra de los lactantes a través de alterar las vías de señalización de la insulina y factores de crecimiento como el IGF-1, también puede influir en la distribución de los nutrientes durante el crecimiento, impactando en el desarrollo de la masa magra. Sin embargo, se requieren más estudios para probar esta hipótesis.

Contrario a lo observado con la insulina, nuestros resultados muestran que hay una mayor concentración de irisina en suero de la madre, que la que la observada en la leche madura. Hasta el momento, no existe evidencia científica que muestra la mayor concentración de irisina en circulación que la observada en la leche materna. Esto podría deberse primero a las demandas fisiológicas propias de la madre, ya que esta hormona tiene funciones esenciales únicas en las vías metabólicas energéticas, además es posible que no tenga un papel importante en la fisiología de la glándula mamaria durante la lactancia. Así que, la concentración de irisina encontrada en la leche materna podría ser suficiente para satisfacer la demanda del lactante. Según la evidencia científica dada por Baka y colaboradores del 2015, en donde encuentran que el aumento de irisina en la leche materna durante la lactancia, responde al incremento del peso al nacer y que este contribuya a un aumento de grasa más lento durante la primera infancia, al promover un mayor gasto total de energía [26].

Interesantemente, observamos que, si aumenta la concentración de irisina en el calostro, hay una menor circunferencia cefálica para la edad en el primer mes de vida. García y colaboradores refieren que la medición de la circunferencia cefálica constituye una de las herramientas disponibles más simples, económicas y rápidas para evaluar el desarrollo del sistema nervioso (SNC) central e identificar a los recién nacidos en riesgo de trastornos del desarrollo neurológico, ya que se correlaciona con el volumen intracraneal y su alteración puede expresar algún grado de daño cerebral [27]. Hasta el momento no existen reportes del posible papel de la irisina en el desarrollo de SNC en humanos. Importantemente, Natalicchio, A y colaboradores reportaron el año pasado, demuestra que la irisina aumenta la expresión del factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF) en ratones. BDNF es una neurotrofina que regula la actividad neuronal supervivencia, neurogénesis y formación de sinapsis y puede mejorar la función cognitiva [28]. Por lo que, Natalicchio el estudio sustenta un efecto benéfico de la irisina a nivel neuronal. Sin embargo, nosotros observamos un efecto opuesto, pero debemos considerar que de acuerdo con el valor de correlación ($r = 0.224$), la menor circunferencia cefálica sólo explica el 5% (poca relevancia clínica) atribuible a la concentración de irisina en el calostro, por lo que, otros factores podrían estar involucrados.

Aunque nosotros no encontramos asociaciones entre la concentración de irisina en la leche materna con los parámetros antropométricos o indicadores de crecimiento del infante, otros autores si han observado algunas asociaciones. Por ejemplo, existe un estudio que evidencia la relación de la irisina circulante de la madre con alteraciones en el producto. Baka y colaboradores en el 2015, muestran que la concentración de irisina del cordón umbilical arterio venosa neonatal, se correlaciona ($r = 0.374$, $p = 0.042$) con el peso al nacer. En este estudio los autores observan que la menor concentración de irisina en muestras de sangre de cordón umbilical de recién nacidos se ha relacionado con restricción del crecimiento intrauterino, lo que puede resultar en una disminución del tejido adiposo en el neonato. Por lo tanto, la irisina podría desempeñar un papel importante en la regulación de la homeostasis de glucosa materno-fetal y el peso del lactante [26].

CONCLUSIONES

- La concentración de insulina (promedio \pm DE, UI/mL) encontrada en la leche de calostro, de transición y madura fue en promedio 17.5 ± 8.9 , 15.6 ± 5.8 y 22.6 ± 47.4 , respectivamente.
- La irisina (promedio \pm DE, ng/mL) se identificó en la leche de calostro, transición y madura en una concentración de 97.7 ± 64.3 , 97.4 ± 105.0 y 157.5 ± 267.4 respectivamente.
- La concentración de insulina es mayor y la de irisina es menor en la leche materna que en su correspondiente suero.
- A medida que aumenta la concentración de insulina en circulación, también aumenta en los diferentes tipos de leche materna.
- Los parámetros antropométricos e indicadores de crecimiento, peso para la edad, peso para la talla, talla para la edad e IMC para edad, durante la primera, segunda semana y el primer mes de vida indican un adecuado crecimiento del recién nacido.
- La concentración de insulina en el calostro se correlaciona de manera negativa con la ganancia de talla a las dos semanas de vida, respecto al nacimiento y de manera positiva con el peso corporal para la talla en el primer mes de vida del recién nacido.
- La concentración de irisina en la leche materna sólo se correlacionó negativamente con la circunferencia cefálica para la edad, en el primer mes de vida del lactante.

Finalmente, los lactantes alimentados con leche materna de manera exclusiva que contiene más insulina tienen un mayor peso corporal y ganan menos longitud durante el primer mes de vida. Aunque, la leche de calostro tiene más irisina, la circunferencia cefálica para la edad durante el primer mes de vida es menor.

BIBLIOGRAFÍA

1. World Health Organization (WHO). 2015. https://www.who.int/nutrition/topics/infantfeeding_recommendation/es/ (último acceso: 31 de Marzo de 2020).
2. González, T., González, D. Deterioro de la lactancia materna: dejar las fórmulas y apegarse a lo básico. Centro de Investigación en Nutrición y Salud, Instituto Nacional de Salud Pública. 2012:1–20.
3. Fernandez, J., Ovares, C. La glándula mamaria, embriología, histología, anatomía y una de sus principales patologías, el cáncer de mama. Ciencias Morfológicas Revista Médica de Costa Rica y Centroamérica. 2012:69(602):317–320.
4. Valdés, V., Pérez, A. Fisiología de la glándula mamaria. Lactancia para la Madre y el Niño. Santiago Mediterráneo. 1994:21:1–5.
5. Schellhorn, C., Valdés, V. Manual de Lactancia Materna. Ministerio de Salud. 2010:3(109):238.
6. Stuart, I. Fisiología humana. Stuart Ira Fox. 2016: 14e:cap 11.
7. Reyes, J., Plancarte, A. Bases moleculares de las Acciones de la Insulina. Revista de Educación Bioquímica. 2008:27(1):9-18.
8. Martínez, S. Mecanismos moleculares que intervienen en la regulación de la síntesis de insulina por glucosa. Revista del Hospital General Dr. Manuel Gea González. 2000:3(3):118-20.
9. Catrejon, V., Carbo, R. Mecanismos moleculares que intervienen en el transporte de la glucosa. Revista de Educación Bioquímica. 2007:26(2):49-57.
10. Young, B., Patinkin, Z. Human milk insulin is related to maternal plasma insulin and BMI: but other components of human milk do not differ by cohort characteristics. European Journal of Clinical Nutrition. 2017:71(9):1094-1100.
11. Suman, A., Mallory, B. Glucose and insulin levels are increased in obese and overweight mothers' breast milk. Food and Nutrition Sciences. 2011:02(03):201-206.
12. Boström, P., Wu, J. A PGC1- α -dependent myokine that drives brown fat like development of white fat and thermogenesis. Nature. 2012:481(7382):463-468.
13. Espinoza, C. Impacto de la vía no canónica de cortisol sobre la expresión de *fndc5* en músculo esquelético de trucha arcoiris. Doctoral dissertation, Universidad Andrés Bello. 2019:1-28.
14. Huh, J., Panagiotou, G. FND5 and irisin in humans: I. Predictors of circulating concentrations in serum and plasma and II. mRNA expression and circulating concentrations in response to weight loss and exercise. Metabolism. 2012:61(12):1725-1738.

15. Aydin, S., Kuloglu, T. Copeptin, adropin and irisin concentrations in breast milk and plasma of healthy women and those with gestational diabetes mellitus. *Peptides*. 2013;47:66–70.
16. Mol, N., Zasada, M. Evaluation of irisin and visfatin levels in very low birth weight preterm newborns compared to full term newborns. A prospective cohort study. *PLoS One*. 2018;13(9):1–11.
17. Organización Mundial de la Salud, Patrones de crecimiento. Departamento de Nutrición para la Salud y el Desarrollo. https://www.who.int/childgrowth/1_que.pdf?ua=1 . Fecha de consulta enero (último acceso: 1 Marzo de 2020).
18. Fowden, A. Endocrine regulation of fetal growth. *Reproduction, Fertility and Development*. 1995;7(3):351-363.
19. Syme, M., Paxton, J. Transferencia de fármacos y metabolismo por la placenta humana. *Farmacocinética Clínica*. 2004;43(8):487-514.
20. Fowden, A. Endocrine regulation of feto placentar growth. *Hormone Research in Paediatrics*. 2009;72(5):257-265.
21. Fowden, A. The role of insulin in prenatal growth. *Journal of developmental physiology*. 1989;12(4):173-182.
22. Fowden, A., Li, J. Glucocorticoides y preparación para la vida después del nacimiento: ¿hay consecuencias a largo plazo del seguro de vida ?. *Actas de la Sociedad de Nutrición*. 1998;57(1):113-122.
23. Fowden, A. The effects of pancreatectomy on the rates of glucose utilization, oxidation and production in the sheep fetus. *Quarterly Journal of Experimental Physiology. Translation and Integration*. 1988;73(6):973-984.
24. Baka, S., Malamitsi, A. Cord blood irisin at the extremes of fetal growth. *Metabolism*. 2015;64(11):1515-1520.
25. Natalicchio, A., Marrano, N. Irisin increases the expression of anorexigenic and neurotrophic genes in mouse brain. *Diabetes Metabolism Research and Reviews*. 2020;36(3):e3238.
26. Schwartz, M., Woods, S. Control del sistema nervioso central de la ingesta de alimentos. *Nature*. 2000;404(6778):661-671.
27. Lourenco, M., Frozza, R. Exercise linked FNDC5 irisin rescues synaptic plasticity and memory defects in Alzheimer's models. *Nature Medicine*. 2019;25(1):16.
28. Erden, Y., Tekin S. Effects of central irisin administration on the uncoupling proteins in rat brain. *Neurosci Lett*. 2016;618:6-13.
29. Park, H., Poo, M. Neurotrophin regulation of neural circuit development and function. *Nature Reviews Neuroscience*. 2013;14(1):7-23.

30. Toshinai, K., Date, Y. Ghrelin induced food intake is mediated via the orexin pathway. *Endocrinology*. 2003;144(4):1506-1512.
31. Ferrari, M. Estimación de la Ingesta por Recordatorio de 24 Horas. *Dieta*. 2013;31(143):20-25.
32. Morales, E., Ayala, M. Epidemiología de la muerte materna en México y el cumplimiento del Objetivo 5 del Desarrollo del Milenio, hacia los objetivos de desarrollo sostenible. *Revista de Especialidades Médico Quirúrgicas*. 2018;23(2):61-86.
33. García, A., Sáenz, M. Ability of neonatal head circumference to predict longterm neurodevelopmental Outcome. *Revista de neurologia*. 2004;39(6):548-554.

ANEXO 1.- Carta de consentimiento informado



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD DE EDUCACIÓN, INVESTIGACIÓN Y POLÍTICAS DE SALUD
COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN EN SALUD
CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPAR EN UN
PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN

México, D. F. a _____ de _____ del 201__

Nombre del estudio: **Composición de la leche durante la lactancia de mujeres con sobrepeso u obesidad: macronutrientes y hormonas reguladoras de la ingesta alimenticia.**

Número de registro ante la Comisión Nacional de Investigación Científica del Instituto Mexicano del Seguro Social con número _____

Justificación y Objetivo del estudio:

La estamos invitando a participar en un estudio de investigación que se llevará cabo en la Unidad de Investigación Médica en Nutrición, porque usted está embarazada y tiene planeado alimentar a su hijo con leche materna exclusivamente al menos durante los 3 primeros meses. Es importante que usted sepa que de acuerdo a organizaciones Internacionales la leche materna es el mejor alimento para su hijo durante su primer año de vida; ya que le proporciona al recién nacido todos los nutrientes para que su hijo se desarrolle bien durante al menos los primeros seis meses de vida, además de que se ha descrito una menor posibilidad de que estos niños tengan sobrepeso y obesidad en un futuro.

El propósito de esta investigación es conocer la composición de la leche en cuanto a sus nutrientes y de algunas moléculas que regulan la ingesta de alimentos, de mujeres con diferente estado nutricional (sobrepeso u obesidad). Esta información será la base para proponer estrategias con la finalidad de mejorar la composición de la leche en estas mujeres. En caso de que la composición de la leche no sea adecuada, tales estrategias podrían ser la suplementación de algún nutrimento específico que mejore el estado nutricional de la madre.

La participación en este estudio es voluntaria por lo que le pedimos lea cuidadosamente la información que le proporcionamos y haga las preguntas que desee con la finalidad de aclarar todas sus dudas antes de aceptar participar.

Procedimientos:

Si usted acepta participar en el estudio, se le solicitará que nos proporcione sus datos para programar cinco citas en su domicilio o en su UMF si usted lo prefiere después del parto, para obtener información de usted y de su hijo, así como una muestra de leche y una de sangre en las tres primeras visitas, tal y como se explica a continuación. En la primera cita se le pedirá que responda un cuestionario que durara aproximadamente 10 minutos, sobre sus datos generales como su edad, consumo de suplementos alimenticios o medicamentos, talla, peso antes del embarazo y si tiene algún padecimiento.

También le solicitamos su autorización para consultar su expediente clínico y tomar las distintas mediciones de peso y talla que se le realizaron durante sus consultas prenatales. Después del parto se volverán a tomar estas medidas en las mismas fechas en que se obtienen las muestras de leche para conocer su estado de nutrición, es decir si su peso es normal, tiene sobrepeso o es obesa. Así mismo se registrarán los valores de peso y talla de su hijo durante los tres primeros meses después del parto.

Obtención de muestras de leche.

La leche se colectará en recipientes libres de gérmenes vaciando simultáneamente ambos pechos utilizando una bomba eléctrica grado hospitalario. Para las mediciones se tomarán una cucharadita y media (equivalente a 7.5 mililitros) de leche de cada pecho, se mezclarán y se transferirán a un tubo estéril. La primera muestra se tomará entre el día 5-7 después del parto, la segunda muestra se tomará entre los días 14-15 después del parto y la tercera muestra se tomará entre los días al día 30 después del parto. Le aseguramos que la cantidad que tomaremos es muy pequeña, por lo que no debe preocuparse de que su hijo se quede sin el alimento suficiente, para satisfacer sus necesidades.

Obtención de Sangre periférica.

Los mismos días que se colecten las muestras de leche, también se le tomará una muestra de sangre periférica por venipuntura equivalente a 1 cucharadita o 5 mL en ayuno de 12h.

Posibles riesgos y molestias:

La evaluación clínica (medición de peso y talla) no es invasiva y por lo tanto no ocasionan dolor, incomodidad o riesgo alguno. La obtención de la muestra de leche no le causará ningún dolor, pero quizá le incomode un poco usar una bomba eléctrica especial para extraer leche. Las molestias durante la toma de sangre son mínimas, en algunas ocasiones

el procedimiento puede causarle un poco de dolor en el momento de la punción y es posible que se le pueda formar un hematoma (moretón), pero le aseguramos que la persona que tome la muestra es experta en este procedimiento, por lo cual disminuyen estos riesgos.

Posibles beneficios que recibirá al participar en el estudio:

Los resultados de las pruebas de laboratorio y clínicas que le realizaremos le proporcionarán información sobre su estado de salud: como la cantidad de insulina presente en la sangre para prevenir que en etapas posteriores usted desarrolle alguna otra patología como diabetes. Por otra parte, se les dará a conocer el contenido nutricional y la composición de su leche, siendo esto un beneficio importante para embarazos posteriores; ya que en caso de observar algún incremento o deficiencia en cuanto a los macronutrientes, se le dará orientación nutricional con la finalidad de mejorar su nutrición.

Otro posible beneficio es que su participación ayude a identificar las diferencias en cuanto al contenido nutricional de la leche materna en mujeres con diferente estado nutricional. Finalmente, en caso de que usted desee asesoría nutricional, ésta se le proporcionará cuando deje de lactar y se le invitará a que asista a la UIMN para recibir dicha asesoría.

Información sobre resultados:

Durante el curso de este estudio, le informaremos de cualquier hallazgo (bueno o malo) que sea importante para la decisión de que continúe participando en este estudio.

Participación o retiro:

La participación en este estudio es completamente voluntaria. Si usted decide no participar, seguirá recibiendo la atención médica brindada por el IMSS con los procedimientos establecidos de esta Institución. Si en un principio desea participar y posteriormente cambia de opinión, usted puede abandonar el estudio en cualquier momento sin que esto modifique los beneficios que tiene en la institución que atiende su salud y la de su familia.

Privacidad y confidencialidad:

La información proporcionada que pudiera ser utilizada para identificarla (nombre, teléfono y dirección) sus respuestas a los cuestionarios y los resultados de la investigación serán manejados de manera confidencial y privada. Sólo proporcionaremos su información si fuera necesario para proteger sus derechos o su bienestar, o si lo requiere la ley. Cuando los resultados de este estudio sean publicados o presentados, le aseguramos que no se dará información que pudiera revelar su identidad. Para lograr esto, todos los resultados que se obtengan se manejarán con un número para mantener el anonimato y usaremos ese número en lugar de su nombre en las hojas que contengan la información de todos los pacientes.

En caso de dudas o aclaraciones relacionadas con el estudio podrá dirigirse a:
Investigadora Responsable: Dra. Maricela Rodríguez Cruz de 8:00 a 16:00 hrs de lunes a viernes, al teléfono 56276900 en la extensión 22483. Laboratorio de Nutrición Molecular. Unidad de Investigación Médica en Nutrición. 4to. Piso, Hospital de Pediatría. Centro Médico Nacional Siglo XXI. Instituto Mexicano del Seguro Social. Correo electrónico: maricela.rodriguez.cruz@gmail.com.

En caso de dudas o aclaraciones sobre sus derechos como participante podrá dirigirse a:
Comisión de Ética de Investigación de la CNIC del IMSS: Avenida Cuauhtémoc 330 4° piso Bloque "B" de la Unidad de Congresos, Colonia Doctores. México, D.F., CP 06720. Teléfono (55) 56 27 69 00 extensión 21230, Correo electrónico: comité.eticainv@imss.gob.mx

Declaración de consentimiento informado:

Declaro que se me ha informado amplia y claramente sobre los posibles riesgos, inconvenientes, molestias y beneficios derivados de mi participación en el estudio, arriba mencionados. Además, he leído o alguien me ha leído este documento que representa mi consentimiento para que yo participe en este estudio. Durante la explicación he realizado todas las preguntas y las respuestas de quien me ha explicado me han aclarado todas las dudas que tengo hasta el momento. Finalmente declaro que al firmar este documento estoy de acuerdo en autorizar mi participación en esta investigación.

Estoy de acuerdo en participar en el estudio: _____ Si _____ No.

Nombre y firma de la participante

Nombre, dirección, parentesco y firma del testigo 1

Nombre, dirección, parentesco y firma del testigo 2

Nombre y firma de quien obtiene el consentimiento

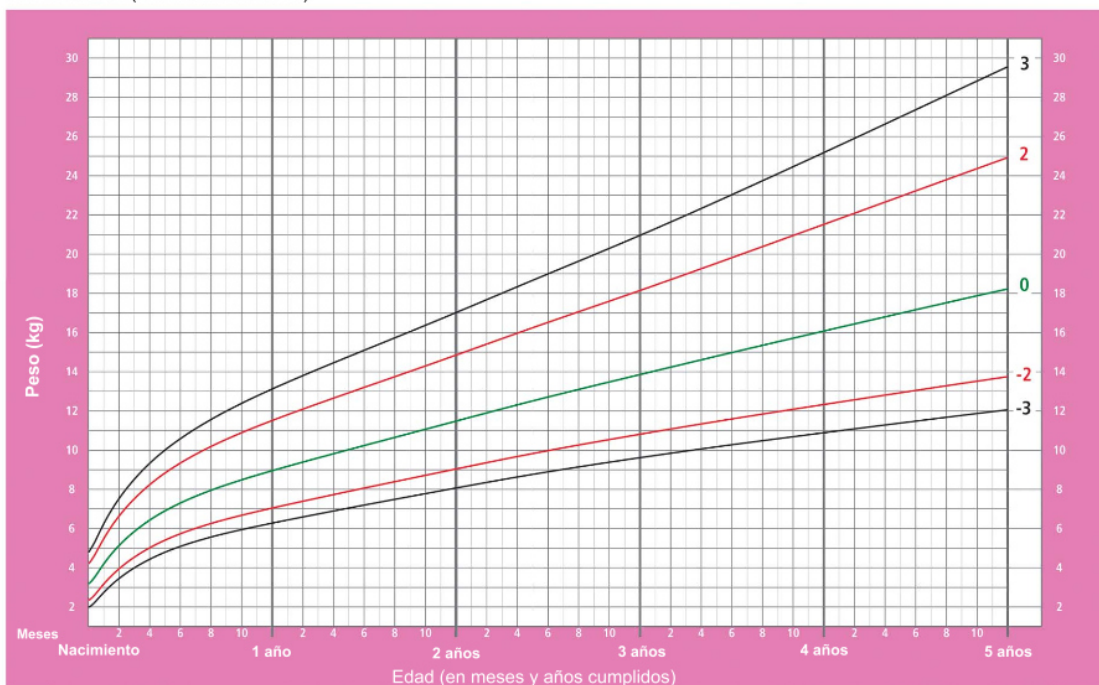
ANEXO 2.- Cronograma de actividades

TEMA / FECHA		MAR 2019	ABR 2019	MAY 2019	JUN 2019	JUL 2019	AGO 2019	SEP 2019	MAY 2020	ABR 2020	AGO 2020	ENE 2020	FEB 2021	MAY 2021	JUN 2021	
ELECCION DEL TEMA DE	DE	XX	XX									0				
INVESTIGACION																
INTRODUCCION				XX	XX	XX										
MARCO TEORICO				XX	XX	XX										
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA					XX	XX										
PREGUNTA DE INVESTIGACION					XX	XX										
JUSTIFICACION					XX	XX										
OBJETIVOS					XX	XX										
HIPOTESIS						XX										
MATERIAL Y METODOS							XX									
DISEÑO DE ESTUDIO								XX								
TAMAÑO DE MUESTRA									XX							
POBLACION DE ESTUDIO									XX							
CRITERIOS DE SELECCION									XX							
VARIABLES DE ESTUDIO									XX							
DESCRIPCION DEL ESTUDIO	DEL ESTUDIO									XX						
RECOLECCION DE DATOS										XX						
CONSENTIMIENTO INFORMADO										XX						
ANALISIS ESTADISTICO										XX						
ASPECTOS ETICOS										XX						
FACTIBILIDAD DEL ESTUDIO										XX						
CONFLICTO DE INTERESES										XX						
RECURSOS										XX						
CRONOGRAMA										XX						
REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS										XX						
INCLUSION DE ENMIENDA											XX					
PROCESAMIENTO DE INFORMACION												XX				
ANALISIS DE DATOS													XX	XX		
RESULTADOS														XX		
DISCUSIÓN														XX		
CONCLUSIONES															XX	
TESIS IMPRESA															XX	

ANEXO 3.- Tablas de la OMSS

Peso para la edad Niñas

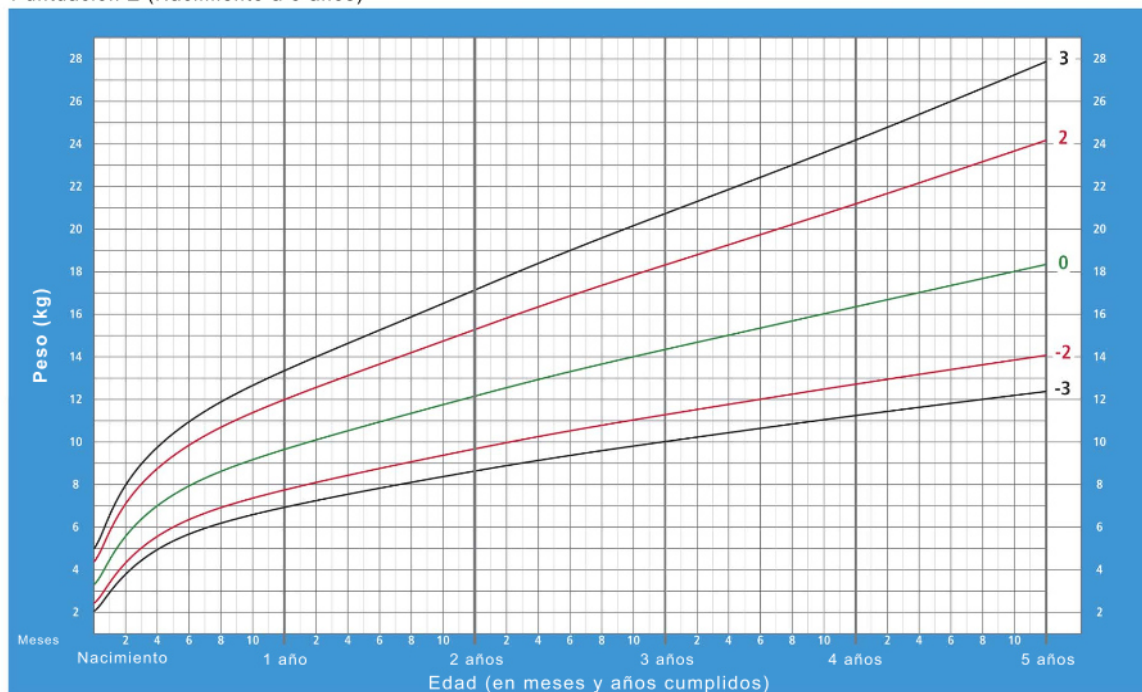
Puntuación Z (Nacimiento a 5 años)



Patrones de crecimiento infantil de la OMS

Peso para la edad Niños

Puntuación Z (Nacimiento a 5 años)



Patrones de crecimiento infantil de la OMS

Peso para la longitud Niñas



Puntuación Z (Nacimiento a 2 años)

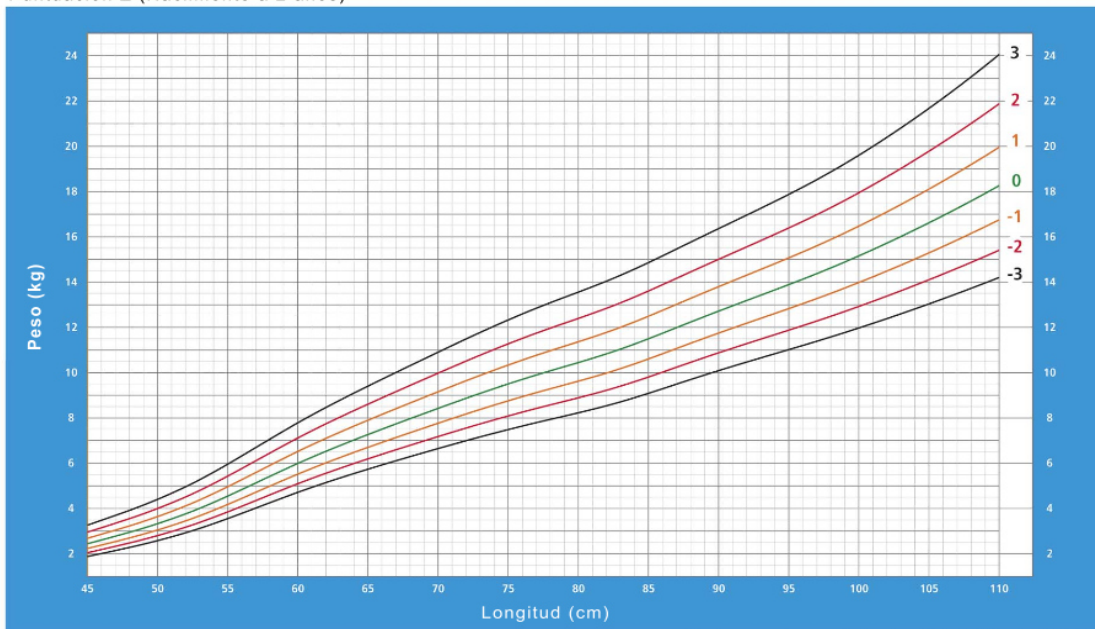


Patrones de crecimiento infantil de la OMS

Peso para la longitud Niños



Puntuación Z (Nacimiento a 2 años)

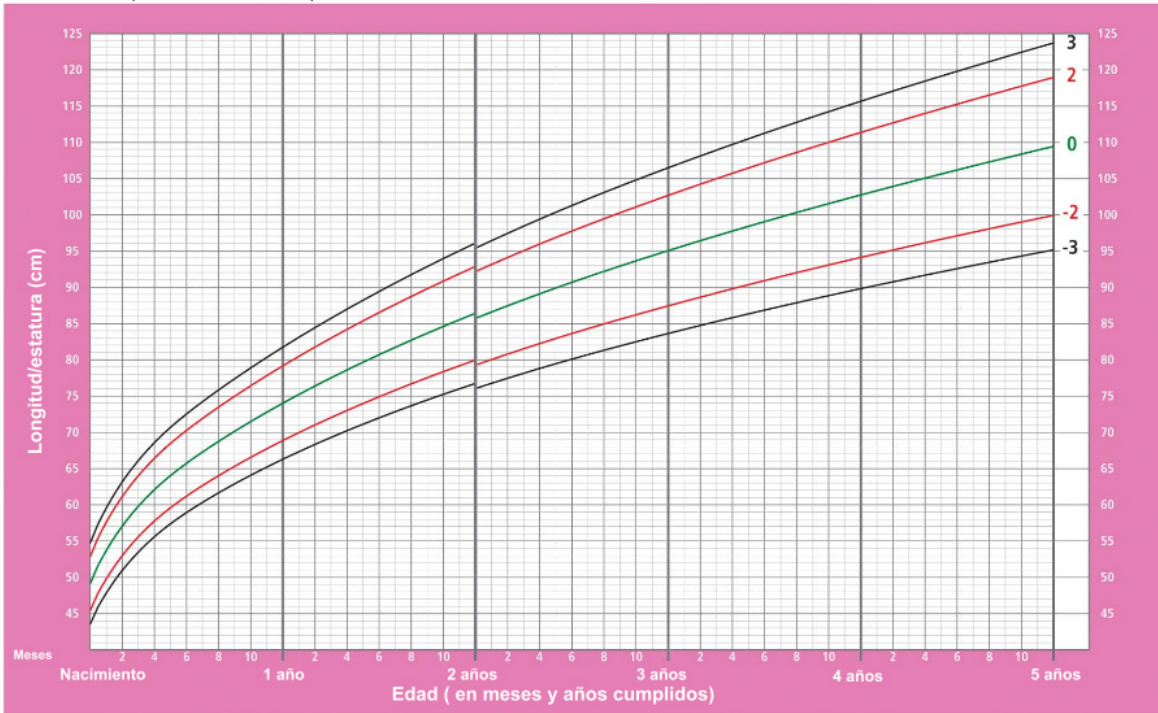


Patrones de crecimiento infantil de la OMS

Longitud/estatura para la edad Niñas



Puntuación Z (Nacimiento a 5 años)

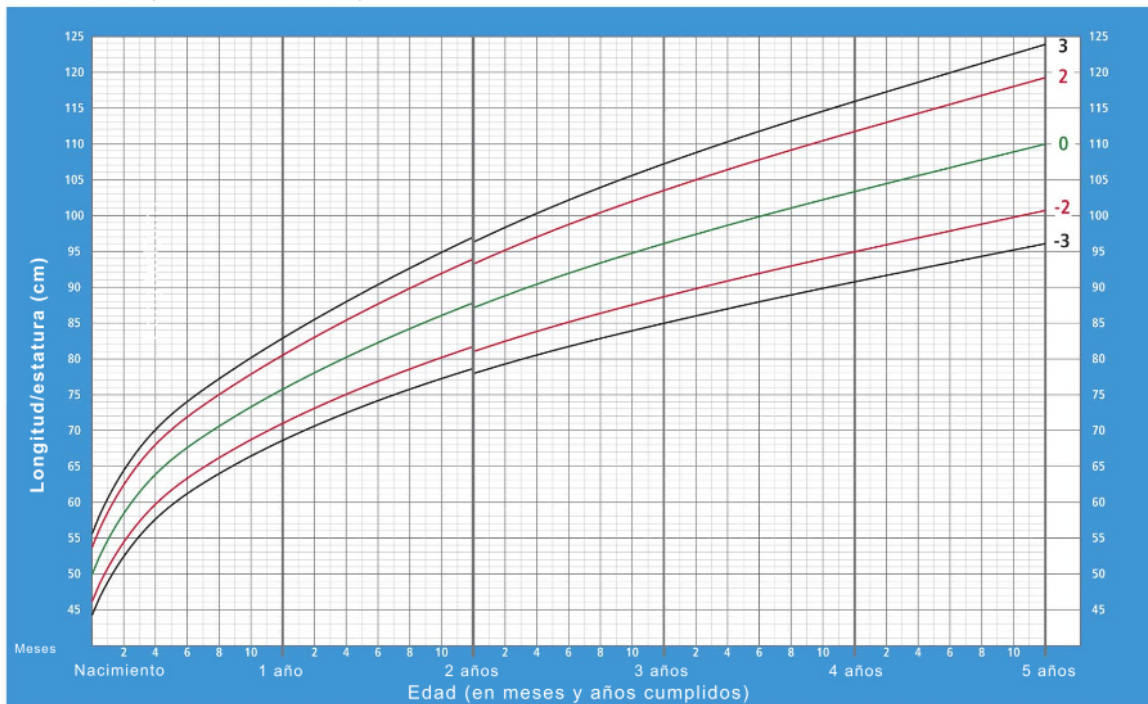


Patrones de crecimiento infantil de la OMS

Longitud/estatura para la edad Niños

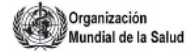


Puntuación Z (Nacimiento a 5 años)

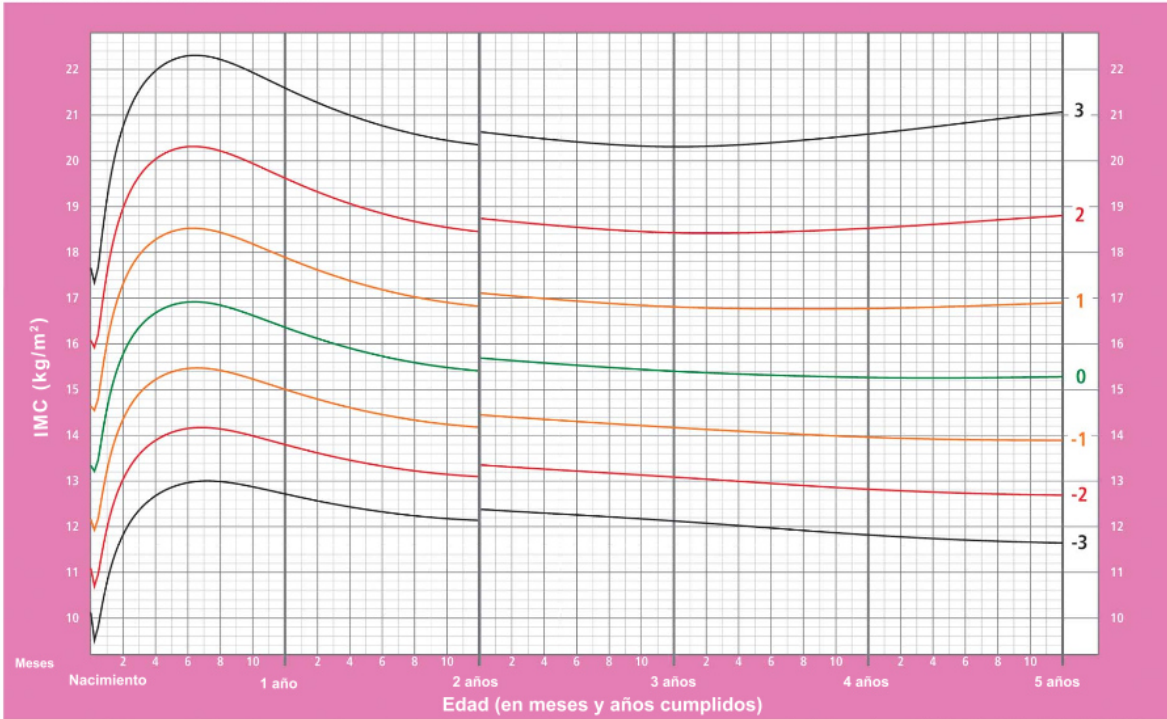


Patrones de crecimiento infantil de la OMS

IMC para la edad Niñas



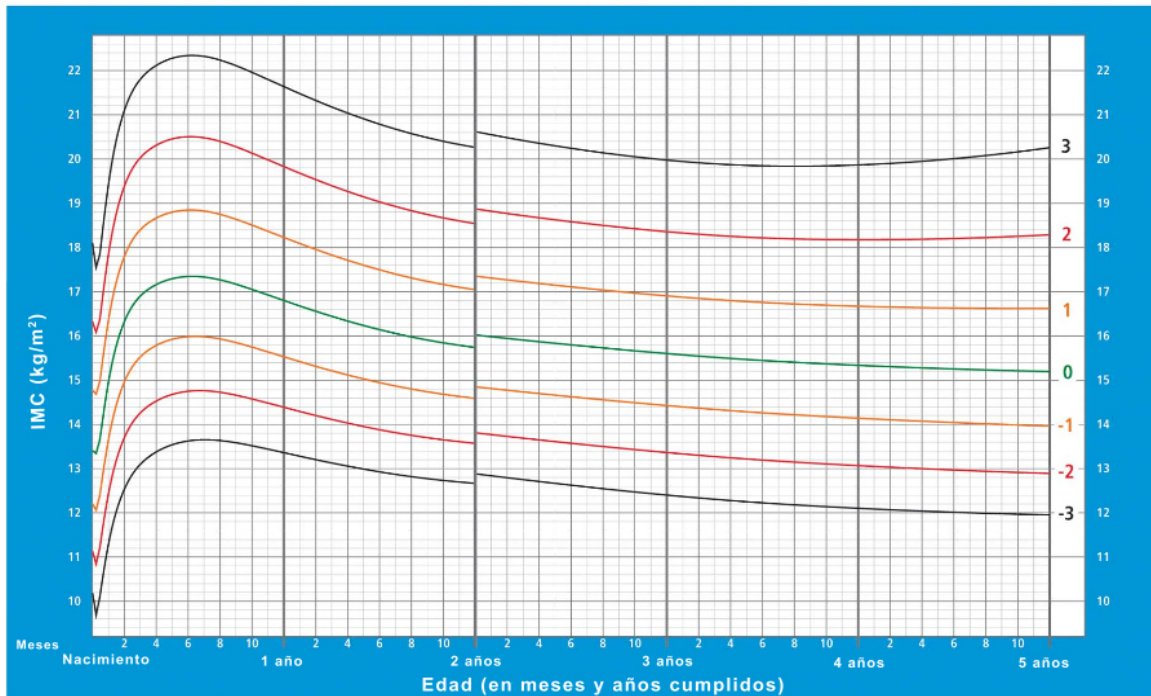
Puntuación Z (Nacimiento a 5 años)



Patrones de crecimiento infantil de la OMS

IMC para la edad Niños

Puntuación Z (Nacimiento a 5 años)



Patrones de crecimiento infantil de la OMS