



*RESOLUCIÓN de 1 de septiembre de 2015, de la Secretaría General, por la que se da publicidad al Convenio de Colaboración entre el Servicio Extremeño de Salud, la Universidad de Extremadura y la Fundación para la Formación e Investigación de los Profesionales de la Salud de Extremadura para el apoyo y fomento de la I+D+i en el Centro de Reproducción Humana Asistida del Servicio Extremeño de Salud. (2015062005)*

Habiéndose firmado el día 30 de abril de 2015, el Convenio de Colaboración entre el Servicio Extremeño de Salud, la Universidad de Extremadura y la Fundación para la Formación e Investigación de los Profesionales de la Salud de Extremadura para el apoyo y fomento de la I+D+i en el Centro de Reproducción Humana Asistida del Servicio Extremeño de Salud, de conformidad con lo previsto en el artículo 8.º del Decreto 217/2013, de 19 de noviembre, por el que se regula el Registro General de Convenios de la Administración de la Comunidad Autónoma de Extremadura,

**RESUELVO :**

La publicación en el Diario Oficial de Extremadura del Convenio que figura como Anexo de la presente resolución.

Mérida, a 1 de septiembre de 2015.

La Secretaria General,  
PD La Jefa de Servicio de Legislación y Documentación.  
(Resolución 5 de agosto de 2015),  
M.ª MERCEDES ARGUETA MILLÁN



CONVENIO DE COLABORACIÓN ENTRE EL SERVICIO EXTREMEÑO DE SALUD,  
LA UNIVERSIDAD DE EXTREMADURA Y LA FUNDACIÓN PARA LA FORMACIÓN E  
INVESTIGACIÓN DE LOS PROFESIONALES DE LA SALUD DE EXTREMADURA PARA  
EL APOYO Y FOMENTO DE LA I+D+i EN EL CENTRO DE REPRODUCCIÓN HUMANA  
ASISTIDA DEL SERVICIO EXTREMEÑO DE SALUD

En Mérida, a 30 de abril de 2015.

REUNIDOS

De una parte, el Sr. D. Joaquín García Guerrero, en nombre y representación del Servicio Extremeño de Salud (en adelante también, el SES), en su calidad de Director Gerente de dicho Organismo, cargo para el que fue nombrado por Decreto 238/2012, de 4 de diciembre (DOE n.º 235 de 5 de diciembre de 2012), con domicilio a estos efectos en Avda. de las Américas n.º 2, 06800 en Mérida (Badajoz), y en el ejercicio de la competencia atribuida en el art. 4.d) del Decreto 221/2008, de 24 de octubre, por el que se aprueban los Estatutos del Organismo Autónomo Servicio Extremeño de Salud.

De otra parte, el Sr. D. Segundo Píriz Durán, en calidad de Rector Magnífico de la Universidad de Extremadura por Decreto 226/2010, de 29 de diciembre, con facultades suficientes para la celebración de este acto, con sede en Badajoz y en Cáceres, avda. de Elvas, s/n., y Plaza de Caldereros, s/n., respectivamente.

Y de otra parte, D. Javier Lorente Redondo, con DNI 08824624F, actuando en nombre y representación de la Fundación para la Formación e Investigación de los Profesionales de la Salud de Extremadura (en adelante FUNDESALUD), en su calidad de Director Gerente de la misma, nombrado por Acuerdo del Consejo de Gobierno de 12 de febrero de 2013, con CIF G06427728, y con domicilio en Calle Adriano, 4, 06800, Mérida (Badajoz).

Intervienen las partes en el ejercicio de las facultades que legalmente les confieren los cargos que desempeñan, reconociéndose legitimación para la suscripción del presente Convenio y en orden al mismo,

EXPONEN

PRIMERO. El SES es un Organismo Autónomo de carácter administrativo, adscrito a la Consejería competente en materia sanitaria de la Administración de la Comunidad Autónoma de Extremadura, dotado de personalidad jurídica propia y plena capacidad de obrar para el cumplimiento de sus fines, disponiendo de tesorería propia y facultades de gestión del patrimonio afecto.

El SES tiene como funciones, entre otras, la planificación, organización, dirección y gestión de los centros y de los servicios sanitarios adscritos al mismo, y que operen bajo su dependencia orgánica y/o funcional, así mismo realizará esas mismas funciones en cuanto a la gestión



de los recursos humanos, materiales y financieros que le estén asignados para el desarrollo de las funciones que tenga encomendadas. En el ámbito de la Junta de Extremadura, el SES impulsa la investigación e innovación, fomentando la actividad investigadora en los equipos de profesionales que, en ese concreto nivel asistencial, desarrollen proyectos de investigación de calidad sobre los resultados en salud de la práctica clínica habitual, y cuyas conclusiones puedan ser transferidas al resto de los profesionales del sistema.

SEGUNDO. En el ejercicio de sus funciones, el Servicio Extremeño de Salud está interesado en el desarrollo de diferentes actividades que tengan como objetivo el impulso y fomento de la I+D+i en Salud. Estas actividades tendrán los siguientes objetivos:

Apoyar la investigación clínica fomentando los recursos disponibles en los centros sanitarios, con la finalidad de mejorar la gestión de los medicamentos en investigación y garantizar las necesidades asistenciales requeridas por esta investigación.

Apoyar la investigación en los servicios de salud en el desarrollo de proyectos de I+D+i en Salud, mediante el fomento de los recursos humanos y materiales necesarios para un adecuado desarrollo de los mismos.

TERCERO. La constitución de FUNDESALUD fue autorizada mediante Decreto 62/2004, de 20 de abril, constituida en Mérida el 13 de junio de 2004, según consta en la escritura pública 1.381 otorgada ante el notario del Ilustre Colegio de Extremadura, Don Rafael Soriano Montalvo. FUNDESALUD fue inscrita en el Registro de Fundaciones de competencia estatal con el número 788 mediante Orden ECI/4550/2004, de 22 de diciembre, por la que se inscribe en el Registro de Fundaciones la Fundación para la Formación e Investigación de los Profesionales de la Salud de Extremadura.

Que entre los fines de FUNDESALUD se encuentran el fomento de la I+D+i en el ámbito de la salud; el desarrollo de proyectos y estudios en el ámbito de la Salud y afines; el desarrollo de proyectos y estudios en el ámbito de la salud; el apoyo y fortalecimiento de las estructuras de I+D+i, de la región de Extremadura, a través del fomento de los recursos materiales y humanos, de las inversiones en infraestructuras y la consolidación de la red de agentes actores tanto nacionales como internacionales; el fomento de las estrategias de calidad en los servicios de salud a través del desarrollo de proyectos, programas, y cualquier tipo de intervención encaminada a mejorar la capacitación y la investigación de los profesionales de la salud en esta materia.

Para la consecución de sus fines, y entre otras actividades, FUNDESALUD organiza, gestiona y controla proyectos de I+D+i y/o de carácter asistencial, dirigidos a la mejora de la salud de los ciudadanos, la satisfacción de los profesionales de la salud y el fortalecimiento de las instituciones; promueve la participación de los profesionales de la salud de Extremadura en programas y proyectos de I+D+i, foros, seminarios, congresos, consorcios o cualquier otro tipo de acciones nacionales e internacionales, que redunden en la mejora de los sistemas de



gestión clínica, en la calidad de los servicios de salud y en las condiciones de vida de los ciudadanos, y en especial de la salud.

CUARTO. Que la Universidad de Extremadura (en adelante UEX) se define por su dedicación a la docencia e investigación, para lo cual resulta necesaria la colaboración de otras instituciones. Entre sus fines se contempla el apoyo científico y técnico al desarrollo social, económico y cultural, así como el mejor conocimiento en todos sus aspectos de la Comunidad Autónoma de Extremadura, que constituye su ámbito.

QUINTO. Teniendo en cuenta las funciones atribuidas a las mencionadas entidades, en el marco de sus fines y competencias, consideran de interés establecer un instrumento de colaboración para facilitar el desarrollo y potenciación de la I+D+i en Salud.

En virtud de lo que antecede y en cumplimiento de los objetivos de las citadas instituciones, reconociéndose capacidad y competencia suficiente para intervenir en este acto, proceden a formalizar el presente Convenio de Colaboración de acuerdo con las siguientes

## CLÁUSULAS

### **PRIMERA. OBJETO.**

Constituye el objeto del presente Convenio regular las condiciones en las que las partes colaborarán en el desarrollo del Proyecto de I+D+i "Efecto de la melatonina sobre el estado oxidativo del líquido folicular y su correlación con la calidad de los oocitos en mujeres con problemas de fertilidad" conforme se recoge en el Anexo I a este Convenio de Colaboración, constituyendo elemento integrante del mismo.

### **SEGUNDA. FINANCIACIÓN.**

Los fondos para el desarrollo de esta actividad se estiman en 26.600 € (veintiseis mil seiscientos euros), en el que se incluyen gastos de personal, material fungible y de gestión. Estos gastos se imputarán en dos fases, tal y como se describe en la memoria económica del Anexo I.

Dichos costes serán financiados por FUNDESALUD.

### **TERCERA. OBLIGACIONES DE LAS PARTES.**

— Obligaciones de FUNDESALUD:

- Coordinar junto con las demás partes firmantes del Convenio la dirección, gestión y organización de las actividades relacionadas con el proyecto.
- Desarrollar las actividades en colaboración con el SES, mediante la aportación de un técnico de I+D+i.



- Financiar la totalidad de los costes del Convenio establecidos en la Cláusula Segunda.
  - Gestionar económica y administrativamente la realización de las actividades y de todos los pagos e ingresos generados durante el desarrollo del mismo.
  - Velar por el correcto mantenimiento de los medios materiales aportados para la realización del proyecto y de su asignación a los fines especificados en el mismo.
  - Abonar a la UEX la partida correspondiente a gastos generales.
- Obligaciones del SES:
- Coordinar junto con las demás partes firmantes del Convenio la dirección, organización y gestión de las actividades.
  - Facilitar los espacios y medios materiales, técnicos y organizativos, para el cumplimiento de los proyectos.
  - Participar en el desarrollo de las actividades a realizar en el CERHA.
  - Velar por el correcto mantenimiento de los medios materiales aportados para la realización del proyecto y de su asignación a los fines especificados en el mismo.
  - Asegurar el adecuado cumplimiento de la legislación y normativa específica que fuera de aplicación en el desarrollo del Proyecto.
- Obligaciones de la UEX:
- Coordinar junto con las demás partes firmantes del Convenio la dirección, organización y gestión de las actividades.
  - Facilitar los espacios y medios materiales, técnicos y organizativos, para el cumplimiento del Proyecto.
  - Desarrollar las actividades en colaboración con el SES a través del Investigador principal del proyecto.
  - Facilitar al Investigador principal, el cumplimiento de las actividades objeto del presente convenio, quedando expresamente excluidas todas aquellas tareas que impliquen cualquier contenido de carácter asistencial o de acceso al Sistema de Información Sanitaria que integre los datos administrativos y clínicos de los pacientes.
  - Velar por el correcto mantenimiento de los medios materiales aportados para la realización del proyecto y de su asignación a los fines especificados del mismo.
  - Asegurar el adecuado cumplimiento de la legislación y normativa específica que fuera de aplicación en el desarrollo del Proyecto.

***CUARTA. EFICACIA DEL CONVENIO.***

El presente convenio producirá efectos desde el día de su firma hasta la finalización de la actividad contemplada en el Anexo I.

***QUINTA. CONFIDENCIALIDAD Y PROTECCIÓN DE DATOS.***

Será obligación de las partes, así como del personal que interviene en nombre del mismo, tomar aquellas medidas destinadas a garantizar el respeto y la confidencialidad de los datos a los que se tenga acceso, de acuerdo con lo establecido en la Ley Orgánica 15/1999 de Protección de Datos de Carácter Personal, en el Real Decreto 1720/2007, de 21 de diciembre, por el que se aprueba el Reglamento de desarrollo de la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de protección de datos de carácter personal, Ley 3/2005, de 8 de julio, de información sanitaria y autonomía del paciente y la Ley 7/2011, de 23 de marzo, de salud pública de Extremadura.

Esta obligación subsistirá incluso una vez finalizados los trabajos objetos del presente Convenio.

***SÉXTA. EXTINCIÓN Y RESOLUCIÓN DEL CONVENIO.***

El Convenio se extinguirá de conformidad con lo estipulado en la Cláusula Cuarta, a la finalización de la actividad contemplada en el Anexo I, sin necesidad de preaviso alguno por las partes.

El Convenio podrá ser resuelto en los siguientes casos:

- Acuerdo mutuo de las partes formalizado por escrito.
- Como consecuencia del incumplimiento por alguna de las partes de cualquiera de las obligaciones establecidas en el presente Convenio, previa denuncia que habrá de comunicarse a la otra parte por escrito, con un plazo de preaviso de quince días hábiles.
- Por imposibilidad de cualquiera de las partes para continuar con el Proyecto o falta de interés científico en continuar con los trabajos previstos, previa comunicación por escrito al resto de partes con un plazo de preaviso de quince días hábiles.

La resolución del presente convenio no repercutirá en las actividades que en ese momento estuvieran en curso, existiendo el compromiso por las partes de finalizar las acciones ya iniciadas hasta su término.

***SÉPTIMA. RÉGIMEN JURÍDICO Y RESOLUCIÓN CONTROVERSIAS.***

Este convenio de colaboración es de carácter administrativo, de los contemplados en el artículo 4.1 c) del Real Decreto Legislativo 3/2011, de 14 de noviembre, por el que se aprueba



el texto refundido de la Ley de Contratos del Sector Público, por lo que queda fuera de su ámbito de aplicación, sin perjuicio de la aplicación de los principios y criterios en él contenidos para resolver las dudas o lagunas que pudieran producirse.

Como consecuencia de la naturaleza administrativa señalada, las cuestiones litigiosas se resolverán en el orden jurisdiccional contencioso-administrativo.

Y en prueba de conformidad con el contenido del presente Convenio de Colaboración, las partes lo firman por triplicado, en el lugar y fecha arriba indicados.

Por el Servicio Extremeño de Salud

Por FUNDESALUD

Fdo.: D. Joaquín García Guerrero  
Director Gerente

Fdo.: D. Javier Lorente Redondo  
Director Gerente

Por la Universidad de Extremadura

Fdo.: D. Segundo Píriz  
Rector

**Anexo I. Memoria de actividades**

1. PROYECTO DE I+D+I "EFECTO DE LA MELATONINA SOBRE EL ESTADO OXIDATIVO DEL LÍQUIDO FOLICULAR Y SU CORRELACIÓN CON LA CALIDAD DE LOS OOCITOS EN MUJERES CON PROBLEMAS DE FERTILIDAD"

**1.1. Responsable del Proyecto y Centro de realización del Proyecto.**

El proyecto se desarrollará en el Centro Extremeño de Reproducción Humana Asistida (CERHA) del Servicio Extremeño de Salud y en el Departamento de Fisiología de la Facultad de Ciencias de la Universidad de Extremadura (UEX), siendo su responsable la Dra. Ana Beatriz Rodríguez Moratinos conforme al siguiente Equipo de investigación:

Función	Nombre	Entidad
Investigador Principal	<b>Dra. Ana Beatriz Rodríguez Moratinos</b> Profesora Titular Universidad, Dpto. Fisiología. Facultad de Ciencias. Coordinadora grupo "Neuroinmunofisiología y Crononutrición"	UEX
Investigadores colaboradores	<b>Dra. María Macedo Morales</b> Jefe de Sección de Ginecología y Obstetricia del Hospital Materno Infantil de Badajoz. Médico responsable del CERHA <b>Dra. María Isabel Jiménez García</b> Responsable del laboratorio del CERHA <b>Dra. Águeda Ortiz Ruiz</b> Embriología del CERHA <b>Dra. Graciela Lozano Cordero</b> Embriología del CERHA <b>D<sup>a</sup> Camina Rodríguez Moratinos</b> Supervisora de enfermería del CERHA	SES





Fundación para la Formación e Investigación de los Profesionales de la Salud de Extremadura



	<b>Dr. José Antonio Pariente Llanos</b>  Catedrático Universidad. Dpto. Fisiología. Facultad de Ciencias.	UEX
	<b>Técnico de I+D+i (a contratar)</b>	Fundesalud

**1.2. Proyecto.****1.2.1. Introducción.**

Tanto la melatonina como los ritmos circadianos influyen en la reproducción, sobre todo, durante el embarazo (1). La melatonina y sus metabolitos secundarios, terciarios y cuaternarios funcionan como secuestradores de radicales libres, de manera que la melatonina neutraliza muchas más especies reactivas que las vitaminas antioxidantes (2). Además, la melatonina presenta acciones antioxidantes indirectas, ya que estimula a las enzimas antioxidantes y la producción de glutatión (3). La melatonina es producida tanto en el ovario como en la placenta, donde previene el daño molecular y la disfunción celular causada por el estrés oxidativo (4, 5). La placenta, en particular, es a menudo un lugar de producción excesiva de especies reactivas de oxígeno debido a procesos de hipoxia persistente o intermitente que causan generación masiva de especies reactivas de oxígeno y disfunción orgánica. Esto puede contribuir a complicaciones durante el embarazo, como la preeclampsia. En este sentido, se ha demostrado que la melatonina disminuye el daño oxidativo en la placenta y el feto, tal y como se ha observado en mamíferos no humanos (6, 7). Además, estudios previos han probado que la suplementación diaria con melatonina (3 mg/día) es efectiva reduciendo el daño molecular inducido por el estrés oxidativo en ovocitos humanos (8), mientras que dosis de 6 mg/día de melatonina previene el daño en el ADN de espermatozoides humanos inducido por radicales libre (9).

Por otro lado, el mantenimiento de un ciclo óptimo de luz/oscuridad y sueño/vigilia en la madre es importante para programar, a través del ritmo de melatonina, el sistema circadiano en desarrollo del feto (1). Así, estudios experimentales han mostrado que la disrupción de los ritmos circadianos maternos, en particular, el ciclo de melatonina, tienen consecuencias negativas para el desarrollo del sistema circadiano del feto, lo cual puede conducir a problemas psicológicos y de comportamiento en el recién nacido (10, 11). Finalmente, la melatonina actúa de manera sinérgica junto con la oxitocina para promover el parto. Puesto que los niveles circulantes de melatonina están normalmente elevados durante el período de oscuridad, la propensión de dar a luz durante la noche puede estar relacionada con los altos niveles de melatonina durante este período, la cual trabaja junto con la oxitocina para aumentar la intensidad de las contracciones uterinas (12).



### **1.2.2. Objetivos.**

De manera general, nos proponemos realizar un estudio en mujeres con problemas de fertilidad para analizar el efecto de la administración exógena de melatonina sobre la calidad de los oocitos y los posteriores resultados en las técnicas de reproducción asistida.

Por tanto, los objetivos específicos que nos proponemos desarrollar se llevarán a cabo en dos fases:

1. Estudiar las posibles diferencias en condiciones basales entre los niveles de melatonina del fluido folicular de mujeres con problemas de fertilidad y aquellos de un grupo de mujeres sin problemas de fertilidad. Paralelamente, se cuantificarán los niveles de 6-sulfatoximelatonina (como indicador de niveles sistémicos de melatonina) en la orina de ambos grupos de mujeres.
2. Analizar los efectos del tratamiento con melatonina exógena en mujeres con problemas de fertilidad sobre los niveles de melatonina en el líquido folicular y de melatonina sulfato en orina.
3. Caracterizar el estado oxidativo del fluido folicular de mujeres con problemas de fertilidad en condiciones basales, midiendo niveles de antioxidantes totales, superóxido dismutasa, 8-hidroxi-2'-deoxiguanosina (marcador de estrés oxidativo en el ADN), y peroxidación lipídica, y compararlo con el obtenido para un grupo de mujeres sin problemas de fertilidad.
4. Estudiar los efectos del tratamiento con melatonina exógena en mujeres con problemas de fertilidad sobre el estado oxidativo del fluido folicular, determinando los niveles de antioxidantes totales, superóxido dismutasa, 8hidroxi-2'-deoxiguanosina, y peroxidación lipídica.
5. Correlacionar los marcadores de estrés oxidativo y los parámetros antioxidantes del fluido folicular con la calidad de los oocitos y los posteriores resultados en las técnicas de reproducción asistida en los distintos grupos de pacientes.

### **1.2.3. Metodología.**

#### *Sujetos experimentales.*

El estudio se llevará a cabo en 40 mujeres que acudan al CERHA (30 con problemas de fertilidad y 10 sin problemas de fertilidad), con su consentimiento, confidencialidad y autorización perceptiva (conforme modelo recogido en la presente Memoria).

Respecto a las mujeres sin problemas de fertilidad podrían participar madres solteras y/o mujeres de parejas en las que la infertilidad proviene del varón. Se respetarán los principios



fundamentales establecidos en la Declaración de Helsinki y sus revisiones posteriores para estudios en humanos, en la Ley 14/2007 de investigaciones biomédicas, en el Convenio del Consejo de Europa relativo a los derechos humanos y la biomedicina, en la Declaración Universal de la UNESCO sobre genoma humano y los derechos humanos, y se cumplirán todos los requisitos establecidos en la legislación española en el ámbito de la investigación biomédica, la protección de datos de carácter personal y la bioética del Real Decreto 53/2013, de 1 de febrero.

#### *Diseño experimental.*

Las 40 mujeres participantes en el estudio se distribuirán en 4 grupos. Las 10 mujeres sin problemas de fertilidad conformarán el grupo 1, mientras que las 30 pacientes con problemas de fertilidad (PF) se dividirán aleatoriamente en tres grupos de 10 mujeres: grupo 2, mujeres PF que no tomarán melatonina; grupo 3, mujeres PF que tomarán una dosis diaria de 3 mg de melatonina; y grupo 4, mujeres PF que tomarán una dosis diaria de 6 mg de melatonina. La melatonina se tomará, en ambos casos, una hora antes de irse a acostar desde la primera cita de FIV hasta el día de la punción folicular.

#### *Recogida de muestras.*

Las orinas y los fluidos foliculares se recogerán en condiciones basales (grupos 1 y 2) y después del período de administración de melatonina (grupos 3 y 4). Concretamente, el día de la colección del fluido folicular también se recogerá la primera orina de la mañana. Las muestras se congelarán a -80 °C hasta su posterior análisis.

#### *Determinación del estado oxidativo del líquido folicular.*

La cuantificación de los niveles de antioxidantes totales, superóxido dismutasa, 8-hidroxi-2'-deoxiguanosina, y peroxidación lipídica en los líquidos foliculares se realizará mediante los correspondientes kits comerciales.

#### *Determinación de los niveles de melatonina.*

Los niveles de melatonina en líquido folicular se analizarán mediante kit comercial ELISA. Alternativamente, se cuantificarán los niveles de 6-sulfatoximelatonina, el principal metabolito urinario de la melatonina, mediante el correspondiente kit comercial ELISA.

#### **1.2.4. Duración.**

El estudio se llevará a cabo durante 12 meses dividido en dos fases de 6 meses de duración cada una conforme al siguiente cronograma de ejecución:



Cronograma de ejecución												
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
	Inicio											Fin
Fase I												
Fase II												

Durante el desarrollo del Proyecto el reclutamiento de las mujeres y la recogida de muestras serán llevados a cabo por parte de los miembros del equipo investigador pertenecientes al CERHA (SES). En cuanto a la determinación del estado oxidativo y de los niveles de melatonina, será realizada por los miembros del equipo investigador en los laboratorios del Departamento de Fisiología en la Facultad de Ciencias (UEX).

Fase I. En esta fase se llevará a cabo el reclutamiento de las mujeres y la recogida de muestras. Asimismo, se caracterizará el estado oxidativo del líquido folicular de los distintos grupos de mujeres, mediante la determinación de los niveles de peroxidación lipídica y 8-hidroxi-2'-deoxiguanosina (marcador de daño oxidativo en el ADN).

Fase II. Durante esta fase se finalizará la recogida de muestras y se determinarán los niveles de melatonina en líquido folicular así como los niveles de 6-sulfatoximelatonina en orina de los distintos grupos de mujeres. Además, se completará la caracterización del líquido folicular de los distintos grupos de estudio, mediante la determinación de los niveles de superóxido dismutasa y capacidad antioxidante total.

### **1.3. Recursos humanos y materiales puestos a disposición del Proyecto.**

Para la correcta ejecución del proyecto, será necesario la contratación, por parte de FundeSalud, de un Técnico de I+D+i con la experiencia y capacitación adecuada para realizar funciones de apoyo al Responsable del Proyecto, quedando expresamente excluidas todas aquellas tareas que impliquen cualquier contenido de carácter asistencial o de acceso al Sistema de Información Sanitaria que integre los datos administrativos y clínicos de los pacientes. Este Técnico se encargará, tras la recogida de muestras, de su correcta identificación y preservación, y llevará a cabo la determinación de los distintos parámetros de estrés oxidativo, principalmente, mediante kits comerciales ELISA o similares. Por ello, deberá tener experiencia contrastable en el análisis de parámetros de estrés oxidativo y niveles de melatonina en células germinales y líquidos corporales, así como manejo de la técnica ELISA y sus variantes.

### **1.4. Presupuesto del Proyecto.**

El coste de los recursos puestos a disposición del Proyecto se estiman en veintiséis mil seiscientos euros (26.600,00 €) conforme se detalla a continuación:



<b>Partidas presupuestarias</b>	<b>Fase I</b>	<b>Fase II</b>
<b>Material fungible</b>	<b>2.500,00</b>	<b>3.100,00</b>
Kit melatonina	0,00	1.140,00
Kit 6-sulfatoximelatonina	0,00	635,00
Kit capacidad antioxidante total	0,00	500,00
Kit superóxido dismutasa	0,00	825,00
Kit peroxidación lipídica	1.230,00	0,00
Kit 8-OHdG	1.270,00	0,00
<b>Personal</b>	<b>7.990,00</b>	<b>7.990,00</b>
Costes administrativos y de gestión Fundesalud	1.300,00	1.300,00
Gastos generales UEX (At. 254.3, Decreto 65/2003 de 23 de mayo)	1.210,00	1.210,00
	<b>13.000,00</b>	<b>13.600,00</b>
	<b>COSTE TOTAL</b>	<b>26.600,00</b>

**1.5. Bibliografía.**

1. Reiter RJ, Tan DX, Korkmaz A, Rosales-Corral SA. Melatonin and stable circadian rhythms optimize maternal, placental and fetal physiology. Hum Reprod Update 2014, 20: 293-307.
2. Martín M, Macias M, Escames G, León J, Acuña-Castroviejo D. Melatonin but not vitamins C and E maintains glutathione homeostasis in t-butyl hydroperoxide-induced mitochondrial oxidative stress. FASEB J 2000, 14: 1677-1679.
3. Rodríguez C, Mayo JC, Sainz RM, Antolín I, Herrera F, Martín V, Reiter RJ. Regulation of antioxidant enzymes: a significant role for melatonin. J Pineal Res 2004, 36:1-9.
4. Itoh MT, Ishizuka B, Kuribayashi Y, Amemiya A, Sumi Y. Melatonin, its precursors, and synthesizing enzyme activities in the human ovary. Mol Human Reprod 1999, 5: 402-408.
5. Lanoix D, Beghdadi H, Lafond J, Vaillancourt C. Human placental trophoblasts synthesize melatonin and express its receptors. J Pineal Res 2008, 45: 50-60.
6. Lanoix D, Guerin P, Vaillancourt C. Placental melatonin production and melatonin receptor expression are altered in preeclampsia: new insights into the role of this hormone in pregnancy. J Pineal Res 2012, 54: 417-425.



7. Tamura H, Nakamura Y, Terrón MP, Flores LJ, Mancehster LC, Tan DX, Sugino N, Reiter RJ. Melatonin and pregnancy in the human. *Reprod Toxicol* 2008, 25: 291-303.
8. Tamura H, Takasaki A, Miwa I, Taniguchi K, Maekawa R, Asada H, Taketani T, Matsuoka A, Yamagata Y, Shimamura K et al. Oxidative stress impairs oocyte quality and melatonin protects oocytes from free radical damage and improves fertilization rates. *J Pineal Res* 2008, 44: 280-287.
9. Ortiz A, Espino J, Bejarano I, Lozano GM, Monllor F, Garcia JF, Pariente JA, Rodriguez A. High endogenous melatonin concentrations enhance sperm quality and short-term in vitro exposure to melatonin improves aspects of sperm motility. *J Pineal Res* 2011, 50: 132-139.
10. Ferreira DS, Amaral FG, Mesquita CC, Barbosa AP, Lellis-Santos C, Turati AO, Santos LR, Sollon CS, Gomes PR, Faria JA. Maternal melatonin programs the daily pattern of energy metabolism and adult offspring.
11. Hardeland R, Madrid JA, Tan DX, Reiter RJ. Melatonin, the circadian multioscillator system and health: the need for detailed analyses of peripheral melatonin signaling. *J Pineal Res* 2012, 47: 109-147.
12. Olcese J, Lazier S, Paradise C. Melatonin and the circadian timing for human parturition. *Reprod Sci* 2013, 20: 168-174.



## MODELO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Proyecto: EFECTO DE LA MELATONINA SOBRE EL ESTADO OXIDATIVO DEL LÍQUIDO FOLICULAR Y SU CORRELACIÓN CON LA CALIDAD DE LOS OOCITOS EN MUJERES CON PROBLEMAS DE FERTILIDAD

Paciente:

Paciente ID#:

Centro:

Centro ID#:

Investigador:

Lea detenidamente la información contenida en este documento y asegúrese que entiende este proyecto de investigación. Por favor si está de acuerdo en participar en este estudio, firme este documento. Con su firma reconoce que ha sido informada de las características del proyecto, de sus requisitos y sus riesgos y que acepta libremente participar en él. Una copia del presente documento le será entregada.

### ***Objeto del Estudio.***

Ha sido invitado/a a participar en un estudio de investigación dirigido a observar los efectos de la melatonina en mujeres con problemas de fertilidad.

### ***Procedimientos y Duración del Estudio.***

El único procedimiento al que será sometido/a será la toma de melatonina (dosis de 3 o 6 mg/día) desde la primera cita de FIV hasta el día de la punción folicular. Usted nos autoriza a la toma de muestras de líquido folicular y orina el día de la punción folicular. Las muestras que cede serán utilizadas exclusivamente con finalidad de investigación sin ánimo de lucro.

### ***Resultados del Estudio.***

Al finalizar el estudio se le informará del resultado global del mismo si usted lo desea, pero NO de su resultado personal, que se tratará con total confidencialidad de acuerdo con la Declaración de Helsinki y la Ley 14/2007, de Investigación biomédica.

### ***Riesgos derivados de la participación en el estudio.***

Los riesgos asociados a la toma de muestras de orina y líquido folicular son mínimos. Se empleará material estéril individual y desechable a fin de eliminar los riesgos de infección y de contagio y las muestras se obtendrán por personal cualificado.

### ***Beneficios.***

La participación en el proyecto no será recompensada económicamente. Aparte de lo comentado anteriormente, se estima que el desarrollo del estudio en el que participará comportará beneficios en el tratamiento de las infertilidad femenina.

**Costes.**

El coste de la extracción y procesamiento de la muestra así como los análisis posteriores serán cubiertos por el proyecto. Su participación no le supondrá ningún coste.

**Información.**

El investigador principal, Ana Beatriz Rodríguez Moratinos, puede ser contactada en cualquier momento en el siguiente teléfono, 696 322770, así como la Jefe de Sección de Ginecología y Obstetricia del Hospital Materno Infantil de Badajoz y médico responsable del CERHA en el teléfono 659 926860.

También puede contactar a fin de recabar información acerca del proyecto y en las siguientes direcciones: Departamento de Fisiología. Facultad de Biología. Avda. Elvas, s/n. (06006 Badajoz), así como en el CERHA del SES en Calle la Violeta n.º 4 en Badajoz.

En ningún caso, su decisión de no participar en el proyecto le supondrá una rebaja en la calidad asistencial por parte de su médico.

**Confidencialidad de su muestra.**

De acuerdo con la normativa legal vigente, los resultados de las muestras se tratarán con total confidencialidad. El protocolo de recogida de datos será archivado, y a cada participante se le asignará una clave de tal modo que no pueda relacionarse la muestra e información obtenida con la identidad del sujeto. Las muestras serán anonimizadas, asegurando la imposibilidad de inferir su identidad, para su estudio y potencial análisis ulterior.

El investigador principal del proyecto se compromete a que la confidencialidad de los datos que se puedan obtener en dicho proyecto será escrupulosamente observada, y que los datos personales de los sujetos participantes no serán conocidos por los investigadores del proyecto. En los casos que corresponda, éstos informarán al responsable médico o a los afectados si creen que algún resultado del proyecto podría ser de su interés.

El investigador principal del proyecto se compromete a no utilizar las muestras para otros estudios diferentes a los de este proyecto y a no traspasar las muestras a otros posibles proyectos o equipos de investigación.

Para todo lo no previsto en este documento, se aplicará la legislación vigente sobre protección de datos de carácter personal (Ley 41/2002, de 14 de noviembre, básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica, BOE 274 de 15 de noviembre de 2002; Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal; BOE 298 de 14 de diciembre de 1999; Real Decreto 1720/2007, de 21 de diciembre, por el que se aprueba el Reglamento de desarrollo de la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de protección de datos de carácter





personal, BOE 17, de 19 de enero de 2008), sobre investigación biomédica (Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación biomédica; BOE 159 de 4 de julio de 2007) y cualquier otra que resultara aplicable.

Si fuese necesario el almacenamiento de las muestras para análisis ulteriores, tal como recoge la Ley 41/2007, de 14 de noviembre, básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica (art. 9.3), el consentimiento escrito del paciente será necesario para cada una de las actuaciones que se lleven a cabo. Acción que podrá ser ejercitada por el paciente, por sus representantes, o por sus herederos si éste hubiera fallecido.

Los resultados del estudio pueden ser publicados en revistas científicas o publicaciones de carácter general. No obstante, la información concerniente a su participación será mantenida como confidencial.

Recibirá una copia de esta hoja de información y del consentimiento informado firmado por usted.

### ***Declaración del Donante.***

He sido informado por el personal relacionado con el proyecto mencionado:

- De las ventajas e inconvenientes de este procedimiento.
- Del fin para el que se utilizarán mis muestras.
- He sido informado de que las muestras que cedo serán utilizados exclusivamente con finalidad de investigación sin ánimo de lucro.
- Que mis muestras serán proporcionadas de forma anónima a los investigadores del proyecto.
- Que en cualquier momento puedo solicitar información genérica sobre los estudios para los que se han utilizado mis muestras.
- Que he comprendido la información recibida y he podido formular todas las preguntas que he creído oportunas.

Usted tiene derecho de participar o no en la investigación y de retirar su consentimiento en cualquier momento. Como se menciona anteriormente, en ningún caso su decisión de no participar en el proyecto le supondrá una rebaja en la calidad asistencial por parte de su médico.



Se me ha proporcionado copia del presente documento. ACEPTO PARTICIPAR EN ESTE ESTUDIO.

Nombre:

Firma:

Declaración del profesional de salud médica de que ha informado debidamente al donante.

Nombre:

Firma:



**INFORME FAVORABLE DEL COMITÉ DE INVESTIGACIÓN ÉTICA (CEIC)**



**JUNTA DE EXTREMADURA**  
Consejería de Salud y Política Social

**D. JULIO BENITEZ RODRIGUEZ, SECRETARIO DEL COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA DEL HOSPITAL REGIONAL UNIVERSITARIO "INFANTA CRISTINA"**

**CERTIFICA QUE:**

Este Comité ha analizado la solicitud del Estudio: "Registro Efecto de la melatonina sobre el estado oxidativo del líquido folicular y su correlación con la calidad de los oocitos en mujeres con problemas de fertilidad". Investigadora Principal: D<sup>a</sup>. Ana Beatriz Rodríguez Moratinos.

Y mediante este documento expresa que este proyecto se ajusta a las normas éticas esenciales utilizadas como referencia en este ámbito y ha decidido por unanimidad expresar la idoneidad científica del proyecto así como su apoyo al mismo.

Lo que Certifico para su conocimiento y efectos en Badajoz a veintisiete de febrero de dos mil quince.

