

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN

FACULTAD DE MEDICINA



**COMPARACIÓN DEL PERFIL DE CITOCINAS MODULADORAS DE LA
RESPUESTA INFLAMATORIA (IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-10 Y FNT α) EN
PACIENTES CON Y SIN RUPTURA PREMATURA DE MEMBRANAS**

Por

DR. LUIS ABEL GUZMÁN OCHOA

**COMO REQUISITO PARCIAL PARA OBTENER EL GRADO DE
ESPECIALISTA EN GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA**

DICIEMBRE, 2020

**"COMPARACIÓN DEL PERFIL DE CITOCINAS MODULADORAS DE LA
RESPUESTA INFLAMATORIA (IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-10 Y FNT α) EN
PACIENTES CON Y SIN RUPTURA PREMATURA DE MEMBRANAS"**

Aprobación de la tesis:



**Dr. med. Abel Guzmán López
Director de la tesis**

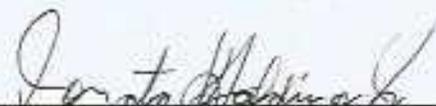


**Dra. C. Paula Cordero Pérez
Co-Director de la tesis**

~~**Dr. Lezmes Valdes Chapa
Jefe de Enseñanza
Departamento de Ginecología y Obstetricia**~~



**Dra. C. Geraldina Guerrero González
Coordinador de Investigación
Departamento de Ginecología y Obstetricia**



**Dr. med. Donato Saldívar Rodríguez
Jefe del Departamento de Ginecología y Obstetricia**



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

AGRADECIMIENTOS

Al **Dr. med. Abel Guzmán López** director de esta tesis por su apoyo, esfuerzo e interés mostrado durante el desarrollo de este trabajo de investigación.

A la **Dra. C. Paula Cordero Pérez** co-directora de esta tesis por sus enseñanzas, paciencia y motivación durante este proyecto.

Al **Departamento de Ginecología y Obstetricia** del Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González” de la UANL y, en especial a su jefe, **Dr. med. Donato Saldívar Rodríguez**, por apoyarme y permitir la conducción de este proyecto de investigación.

A la **Unidad de Hígado** del Departamento de Medicina Interna del Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González” de la UANL, en especial a su jefe, **Dra. PhD. Linda Muñoz Espinoza** por permitirme llevar a cabo el análisis de las muestras.

A la **Dra. C. Liliana Torres González** por apoyarme en el análisis de las muestras y compartir su experiencia como Investigadora.

Al **Dr. Lezmes Valdez Chapa**, jefe de enseñanza del Departamento de Ginecología y Obstetricia, por todas sus atenciones y enseñanzas durante este camino.

A mis **compañeros residentes** quienes fueron de gran apoyo en el reclutamiento de las pacientes de este estudio.

DEDICATORIA

A mis padres, **Abel y Cristy**, por apoyarme en todo momento, por los valores que me han inculcado y por haberme dado la oportunidad de tener una excelente educación en el transcurso de mi vida. A mi hermano, **Aldo**, por ser una parte muy importante de mi vida y haberme apoyado en las buenas y en las malas.

A mi prometida, **Gabriela**, por haberme acompañado durante todo este proceso de convertirme en especialista, por su amor y apoyo incondicional.

TABLA DE CONTENIDO

CAPÍTULO I	1
RESÚMEN	1
CAPÍTULO II	3
INTRODUCCIÓN	3
CAPÍTULO III	9
HIPOTESIS	9
3.1 Hipótesis.....	9
3.2 Hipótesis nula.....	9
CAPÍTULO IV	10
OBJETIVOS	10
4.1 Objetivo general.....	10
4.2 Objetivos específicos.....	10
CAPÍTULO V	11
MATERIAL Y MÉTODOS	11
5.1 Criterios de inclusión	11
5.2 Criterios de exclusión	11
5.3 Criterios de eliminación.	11
5.4 Obtención de consentimiento informado.	11
5.5 Toma de muestras	12
5.6 Cálculo de la muestra	12
5.7 Medición de citocinas	12
5.8 Análisis estadístico	13
CAPÍTULO VI	14
RESULTADOS	14
6.1 Características de la población de estudio.	14
6.2 Incidencia de infección en pacientes con ruptura prematura de membranas	14
6.3 Niveles de citocinas pro y antiinflamatorias en líquido amniótico sin RPM y con RPM.....	15
6.4 Nivel de citocinas pro y antiinflamatorias en suero sin RPM y con RPM	16
6.5 Correlación entre niveles de citocinas en líquido amniótico y suero. ...	16
6.6 Niveles de citocinas pro y antiinflamatorias en líquido amniótico y suero sin RPM.	17
6.7 Niveles de citocinas pro y antiinflamatorias en líquido amniótico y suero con RPM.....	18
CAPÍTULO VII	19

DISCUSIÓN	19
CAPÍTULO VIII	23
CONCLUSIONES	23
CAPÍTULO IX	24
ANEXOS	24
9.1 Carta de aceptación.....	24
9.2 Consentimiento informado.....	25
CAPÍTULO X	33
BIBLIOGRAFÍA	33
CAPÍTULO XI	39
RESUMEN AUTOBIOGRÁFICO	39

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Características de la población de estudio.....	14
Tabla 2. Parámetros paraclínicos evaluados que descartan infección en los grupos de estudio.....	15
Tabla 3. Nivel de citocinas en líquido amniótico con y sin RPM.....	15
Tabla 4. Nivel de citocinas en suero con y sin RPM.	16
Tabla 5. Correlación de citocinas en líquido amniótico y suero con RPM.....	16
Tabla 6. Correlación de citocinas en líquido amniótico y suero sin RPM.....	17
Tabla 7. Nivel de citocinas en líquido amniótico y suero sin RPM.....	17
Tabla 8. Nivel de citocinas en líquido amniótico con RPM y suero con RPM.	18

LISTA DE ABREVIATURAS

dL: decilitro

FNT α : Factor de necrosis tumoral alfa

g: gramos

Hb: hemoglobina

IL-1 β : Interleucina 1 beta

IL-6: Interleucina 6

IL-8: Interleucina 8

IL-10: Interleucina 10

Leu: leucocitos

mL: mililitro

μ L: microlitro

Neu: neutrófilos

pg: picogramo

Plt: plaquetas

RPM: Ruptura prematura de membranas

SDG: Semanas de gestación

TLR: Toll like receptor

CAPÍTULO I

RESÚMEN

La ruptura prematura de membranas (RPM) se define como la “pérdida de la continuidad de las membranas amnióticas con salida de líquido amniótico transvaginal que se presenta antes del inicio del trabajo de parto” ⁽¹⁾. La ruptura de membranas es una de las principales causas de parto pretérmino, el cual afecta 1 de cada 10 nacimientos ⁽²⁾. Esta complicación afecta aproximadamente al 3% de los embarazos a nivel mundial ⁽³⁾. Diversas evidencias sugieren que la cascada inflamatoria tiene un papel importante en el trabajo de parto a término o no, con infecciones o no.

Objetivo: Evaluar el perfil de citocinas moduladoras de la respuesta inflamatoria en muestras de líquido amniótico y suero de pacientes con y sin RPM y la correlación de los niveles de estas citocinas en pacientes con y sin RPM.

Material y métodos: Se incluyeron 86 pacientes de edad promedio de 23.5 años, distribuida en dos grupos, un grupo control (n=40) y un grupo con ruptura prematura de membranas (n=46).

Resultados: Al evaluar los niveles de las citocinas pro y antiinflamatorias de líquido amniótico de pacientes con y sin RPM, se encontró diferencia significativa sólo en las citocinas proinflamatorias IL-1 β (P 0.0379) e IL-8 (P 0.008). Al evaluar los niveles de las citocinas pro y antiinflamatorias de suero en ambos grupos de estudios no se encontró diferencia significativa. Al evaluar los niveles de las citocinas pro y antiinflamatorias de suero y líquido amniótico de pacientes sin RPM, se encontró diferencia significativa en IL-6 (P <0.0001), IL-8 (P <0.0001), IL-10 (P 0.0135). Sin embargo, al evaluar los niveles de las citocinas pro y antiinflamatorias de suero y líquido amniótico de

pacientes con RPM, se encontró diferencia significativa en las citocinas proinflamatorias IL-1 β , IL-6, IL-8 (P<0.0001) y FNT- α (P<0.0075); y no, en la antiinflamatoria IL-10 (P>0.9999).

Conclusiones: El perfil de citocinas proinflamatorias en líquido amniótico, pero no en suero, permitió diferenciar a pacientes con o sin RPM, observándose principalmente IL-1 β e IL-8 más elevadas en pacientes con RPM. La incidencia de infección en la población de estudio fue de 0%. No se encontró correlación entre los niveles de citocinas en suero y líquido amniótico de pacientes con y sin RPM en la mayoría de los mediadores de la respuesta inflamatoria estudiados, a excepción de IL-6 en pacientes sin RPM, por lo que carece de implicación clínica.

Palabras clave: Ruptura prematura de membranas (RPM), citocinas, IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-10 y FNT α .

CAPÍTULO II

INTRODUCCIÓN

La ruptura prematura de membranas (RPM) se define como la “pérdida de la continuidad de las membranas amnióticas con salida de líquido amniótico transvaginal que se presenta antes del inicio del trabajo de parto”.⁽¹⁾

El nacimiento pretérmino es una de las principales causas de morbi-mortalidad en el neonato, afectando un 10% de los nacimientos.⁽²⁾ Se estima que un tercio de los partos prematuros está asociado a la RPM⁽³⁾, así como también el 10% de las muertes perinatales.⁽⁴⁾ Se considera nacimiento pretermino cuando el producto nace antes de las 37 semanas de gestación (SDG). El 60% de los partos pretérmino, no tienen una causa definida, por lo que se describen como idiopáticos⁽⁵⁾.

Acorde a las guías de práctica clínica de la Secretaria de Salud, la RPM puede clasificarse en dos:

1. Ruptura de membranas a término: es aquella que ocurre después de las 37 SDG.
2. Ruptura de membranas pretérmino: es aquella que se presenta antes de las 37 SDG. Esta a su vez se puede clasificar en:
 - a. Previales (<23 SDG)
 - b. Remota a término (de 24 a 32 SDG)
 - c. Cercana a término (de 33 a 36 SDG)

Dentro de la distribución de prematurez, durante el año 2006 en Estados Unidos se encontró que el 71.4% de los prematuros era de las 34 a las 36 SDG, el 12.6 de las 32 a 33 SDG, el 10% de las 28 a las 31 SDG y el 5.9% de < 28 SDG.⁽⁶⁾

La RPM desencadenará el trabajo de parto en el 80-90% de las embarazadas durante las primeras 24 horas, y en las siguientes 48 horas se desencadenará el trabajo de parto en un 50%.⁽⁷⁾ Aunque no se conoce el mecanismo preciso, se han definido diversos factores que pueden debilitar las membranas, algunos de ellos son: iatrogénicos por lesión directa a membranas, mecánico por sobredistensión y condiciones como el polihidramnios, genéticos como defectos en la colágena, edad materna avanzada, RPM en embarazo previo e idiopáticos.⁽⁸⁾ Además podemos encontrar en un 30% de los casos inflamación y/o infección asociada a las concentraciones de citocinas y proteínas en el líquido amniótico.⁽⁹⁾ También se ha encontrado presente inflamación en partos prematuros sin ruptura de membranas, sin embargo en estos predominan los procesos inflamatorios con ausencia de microorganismos patógenos.⁽¹⁰⁾

En la madre, la RPM puede traer como consecuencia infecciones ascendentes. Se estima que entre un 30-50% de estas pacientes generará corioamnionitis principalmente por *Ureaplasma urealyticum* (47-68%) y en segundo lugar *Mycoplasma hominis* (15-31%).⁽¹¹⁾ Este tipo de infecciones pueden provocar desprendimiento de placenta, metrorragia, taquicardia, septicemia y en casos extremos muerte materna.

En el feto, la RPM puede ocasionar una hipoplasia pulmonar⁽⁷⁾ (si esta se produce en el segundo trimestre de embarazo), ya que los pulmones no se desarrollan correctamente debido a la pérdida de líquido. En consecuencia, habrá pérdida del bienestar fetal por oligohidramnios, la cual puede dar lugar a la compresión del cordón y obligaría a una extracción fetal urgente. También produce presencia de infecciones fetales, las cuales se incrementan a partir de las 24 horas de la ruptura, poniendo al producto en riesgo de sufrir: una sepsis neonatal, prolapso del cordón (cuando el feto no se encuentra encajado), desprendimiento de placenta y hemorragias.⁽¹²⁾ Los avances en perinatología y neonatología han permitido incrementar las tasas de supervivencia en productos prematuros, sin embargo las estadísticas indican que de los bebés nacidos entre las semanas 24 a 27, 1 de cada 4 sufrirá al

menos una discapacidad mayor, dentro de las que se incluyen enfermedades pulmonares crónicas, retraso mental, parálisis cerebral, ceguera o sordera; a los bebés nacidos entre las 32 y 36 semanas se incrementa el riesgo de síndrome de dificultad respiratoria respiratorio, dificultades para alimentación, ictericia y retraso en el desarrollo cerebral.⁽¹³⁾

La diferencia fundamental entre un parto a término de uno pretérmino, resulta de la activación fisiológica de los componentes de la vía común en el parto a término y la activación prematura de uno o más de estos en el parto pretérmino. La vía común del parto se compone por 1) incremento en la contractilidad del miometrio 2) cambios cervicales 3) activación de la decidua y membranas corioamnióticas. La progesterona es la hormona central para el mantenimiento del embarazo, esta promueve la relajación del miometrio y limita la formación de las uniones GAP o de hendidura, así como la inhibición de la maduración cervical⁽¹⁴⁾ y disminución de la producción de citocinas como la IL-8.^(14, 15) Roberson, et. al. encontraron que la expresión de IL-1 β incrementa la reducción de progesterona aumentando su metabolismo, lo cual sería responsable de un trabajo de parto pretérmino.⁽¹⁶⁾

El diagnóstico de la RPM se basa en la clínica, a partir de la manifestación de salida franca de líquido amniótico en la paciente y un buen interrogatorio en el que se descarte el líquido fuera orina, tapón mucoso o alguna otra secreción vaginal. Una vez realizado el interrogatorio, se procederá a la exploración física, en la que se deberá solicitar a la paciente realizar una maniobra de Valsalva, en la que se observa salida franca de líquido o la acumulación de este en el fondo de saco vaginal⁽¹⁷⁾. La prueba del laboratorio más utilizada es la cristalografía, y combinada con la clínica puede dar una exactitud diagnóstica del 98%.⁽¹⁷⁾ También puede utilizarse la detección de fibronectina, sin embargo su valor predictivo negativo es muy alto y tiene una sensibilidad baja.⁽¹⁸⁾

El tratamiento es preferiblemente conservador, con administración de antibióticos para la prevención y tratamiento de infecciones, corticoesteroides (para el desarrollo pulmonar fetal), monitoreo de la frecuencia cardiaca fetal constante y cantidad de líquido amniótico dentro de la cavidad, esto con la finalidad de poder otorgar al producto el mayor tiempo posible para completar su maduración. A la primer señal de sufrimiento fetal, infección grave o peligro para una o ambas vidas se interrumpirá el embarazo.⁽⁸⁾

Existe evidencia que sugiere que la cascada inflamatoria tiene un papel crucial en el trabajo de parto ya sea pretérmino o no, con infecciones o no.

La inflamación es un proceso biológico que se presenta en tejidos vascularizados como respuesta a una agresión física, química o biológica.⁽¹⁹⁾ Esta puede clasificarse como aguda o crónica. El proceso inflamatorio agudo, se considera que aparece entre horas y días y en este predomina la presencia de polimorfonucleares, especialmente neutrófilos. Los polimorfonucleares son células de núcleos multilobulados que se dividen en neutrófilos, eosinófilos y basófilos. Existen otras moléculas llamadas citocinas moduladoras de la respuesta inflamatoria, las cuales promueven o estimulan la inflamación aguda. Estas son proteínas y péptidos solubles con efectos biológicos potentes sobre las células.⁽¹⁹⁾

En este protocolo serán medidas las interleucinas IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-10 y FNT α , los cuales tienen funciones diferentes así como también son producidos por diferentes células durante el proceso inflamatorio, las cuales son:

- **La interleucina 1 (IL-1)** es producida por los macrófagos, monocitos, células dendríticas, células NK, células B y endotelio. La IL-1 β produce inflamación sistémica por la activación de la ciclooxigenasa-2, contribuyendo a la formación de prostaglandinas lo cual causa fiebre. También puede co-estimular la proliferación de linfocitos y de otras citocinas como IL-6, IL-8 y FNT α .⁽¹⁹⁾ Y se conoce que tiene un rol

importante en endometrio, el cual es constantemente expuesto a diferentes microorganismos.^(19,20)

- **La interleucina 6 (IL-6)** es una citocina pleiotrópica, potenciadora del efecto de la IL-1 y del FNT, además de un importante rol en la hematopoyesis. Esta se produce por macrófagos, monocitos, fibroblastos, células endoteliales y linfocitos Th2, esta además aumenta la velocidad de sedimentación globular.^(19, 21)
- **La interleucina 8 (IL-8)** es una citocina quimio atrayente que se produce en fibroblastos, células endoteliales, monocitos y macrófagos y su principal función es la quimio atracción de neutrófilos, regulando la producción de proteínas de adhesión. También estimula la angiogénesis.^(19, 22)
- **La interleucina 10 (IL-10)** también conocida como factor de inhibición de la síntesis de proteínas por su habilidad para inhibir la activación y efectos de las funciones de las células T, monocitos y macrófagos, además regula el crecimiento y diferenciación de diferentes células que participan en la modulación de la reacción inflamatoria como las células B, Natural Killer, células T, Células MAST, granulocitos, células dendríticas, entre otras. Es producida por monocitos y en menor cantidad por linfocitos, específicamente las células T.^(19, 23)
- **El factor de necrosis tumoral (FNT)** es un mediador central de la respuesta inmunológica en la inflamación, es producido por monocitos, macrófagos, células dendríticas, células NK, células Th y células B sus acciones son inducir apoptosis, diferenciación de linfocitos y producción de caquectina, la cual es una molécula responsable de un mecanismo catabólico acelerado de proteínas.^(19, 24)

Las membranas son consideradas como una parte primordial para la regulación del trabajo de parto, siendo la decidua el tejido con más producción leucocitaria de estas⁽²⁵⁾

Kora, K., et. al. describieron la presencia de Receptores de Tipo Toll (TLR, del inglés Toll Like Receptor) en las membranas amnióticas, placenta y decidua basal, estos receptores pueden reconocer los Patrones Moleculares Asociados a Patógenos (PAMPs) y demostró la existencia de 11 tipos TLR diferentes, de los cuales el tejido placentario expresa 10 tipos de TLR, encontrados desde el primer trimestre expresados por los trofoblastos primarios, lo cual sugiere la importancia del rol de estos para la señalización de la placenta durante el embarazo. TLR-6 se expresa en la placenta hasta el 3 trimestre del embarazo y una placenta a término presenta mayor número de TLR 4 que en el primer trimestre. También se encontró TLR-2 soluble en el líquido amniótico, sugiriendo así que este último regula la reacción inflamatoria intra-amniótica.⁽²⁶⁾

CAPÍTULO III

HIPOTESIS

3.1 Hipótesis

El perfil de citocinas moduladoras de respuesta inflamatoria en pacientes con ruptura prematura de membranas es diferente al de las pacientes sin este diagnóstico.

3.2 Hipótesis nula

El perfil de citocinas moduladoras de respuesta inflamatoria es similar en paciente con ruptura prematura de membranas y pacientes sin este diagnóstico.

CAPÍTULO IV

OBJETIVOS

4.1 Objetivo general

Determinar el perfil de citocinas moduladoras de respuesta inflamatoria (IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-10 y FNT α) en pacientes con y sin ruptura prematura de membranas.

4.2 Objetivos específicos

- I. Determinar la incidencia de infección en pacientes con ruptura prematura de membranas.
- II. Determinar los niveles de las citocinas moduladoras de respuesta inflamatoria (IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-10 y FNT α) en líquido amniótico por ELISA en pacientes con y sin ruptura prematura de membranas.
- III. Determinar los niveles de las citocinas moduladoras de respuesta inflamatoria (IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-10 y FNT α) en suero materno por ELISA de las pacientes con y sin ruptura prematura de membranas.
- IV. Determinar si existe correlación entre los niveles de las citocinas en líquido amniótico y suero de las pacientes con y sin ruptura prematura de membranas, así como con la presencia o ausencia de infección en ambos grupos de estudio.

CAPÍTULO V

MATERIAL Y MÉTODOS

Este estudio se realizó en el Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González” durante el periodo de agosto 2018 a octubre 2020. Se trata de un estudio observacional, transversal, prospectivo y analítico, de casos y controles, en el cual se dividió la población en los siguientes grupos:

- Grupo 1: Pacientes con diagnóstico de ruptura prematura de membranas.
- Grupo 2 (control o sin RPM): Pacientes sin diagnóstico de ruptura prematura de membranas.

5.1 Criterios de inclusión

- Mujeres de ≥ 18 años de edad.
- Pacientes que cursaban embarazo ≥ 27 SDG.
- Pacientes sin comorbilidad asociada.
- Pacientes que firmaron consentimiento informado.

5.2 Criterios de exclusión

- Pacientes embarazadas con patologías adyacentes como diabetes mellitus gestacional, preeclampsia, eclampsia, enfermedades auto-inmunes, entre otras.

5.3 Criterios de eliminación.

- Pacientes que atendieron el nacimiento en otra institución.

5.4 Obtención de consentimiento informado.

Una vez hecho el diagnóstico e informando a la paciente sobre las medidas y riesgos posibles del presente protocolo, se obtuvo la firma del consentimiento

informado con la presencia de al menos un familiar como testigo, así como la presencia del cónyuge o concubino, en el área de observación de tococirugía del Departamento de Ginecología y Obstetricia, Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González” Universidad Autónoma de Nuevo León ubicado en Av. Gonzalitos S/N Col. Mitras Centro C.P. 64460 Monterrey, Nuevo León, México.

5.5 Toma de muestras

A cada paciente se le realizó una toma de líquido amniótico.

- En pacientes con ruptura se tomó una muestra de líquido transvaginal al momento de la exploración física, trans parto o durante la cesárea (5 mL).
- En pacientes sin ruptura se tomó una muestra de líquido durante la cesárea parto (5 mL).

Además se tomó una muestra sanguínea venosa (7 mL) del pliegue del codo de la madre a su ingreso, para la realización de perfil de citocinas séricas.

5.6 Cálculo de la muestra

El cálculo de la muestra fue realizada en base a población finita, usando la fórmula correspondiente. Utilizando un tamaño de población de 240 pacientes (8000 nacimientos al año, 3% RPM) con nivel de confianza de 95% y un margen de error del 10%. Se calculó una N= 69 pacientes para cada grupo.

El cálculo de la incidencia de infección en pacientes con RPM se realizó mediante la siguiente fórmula: $TI=I/PT$ (donde: TI: incidencia, I: numero de casos (pacientes con infección), PT: numero de pacientes incluidas en el estudio).

5.7 Medición de citocinas

La concentración sérica de citocinas IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-10 y FNT- α , se midió mediante un método de ELISA-sandwich (PeproTech, México). Se utilizó avidina conjugada con peroxidasa (complejo avidina-HRP) para producir un

cromógeno de concentración proporcional a la de la citocina evaluada, que fue medido mediante espectrofotometría. Como sustrato se utilizó ABTS, produciendo un color verde que fue leído a una longitud de onda de 405 nm.

5.8 Análisis estadístico

Se realizó un test de normalidad para valorar el modelo de la distribución y diferenciar las variables paramétricas de las no paramétricas. En el análisis descriptivo de las variables discretas se utilizó la mediana, y en las continuas la media. Se analizaron las variables demográficas cualitativas con tablas de contingencia utilizando Chi cuadrada y prueba exacta de Fisher; las cuantitativas comparando medias con uso de Chi cuadrada. En aquellas variables paramétricas se aplicó la T de Student y en las no paramétricas se utilizó U de Mann Whitney y Kruskal-Wallis. El análisis estadístico se llevará a cabo mediante el programa PRISM® y se tomó el valor de $p < 0.05$ como estadísticamente significativo.

CAPÍTULO VI

RESULTADOS

6.1 Características de la población de estudio.

En este estudio se logró incluir una población total de 86 pacientes. Aunque en principio la muestra estimada fue de 69 pacientes para cada grupo, debido a la pandemia por SARS-CoV-2 la afluencia de pacientes disminuyó severamente en la institución. Por tanto, se conformaron a conveniencia dos grupos de pacientes. A) Grupo con RPM con 46 pacientes y B) Grupo sin RPM con 40 pacientes. La edad promedio registrada fue de 23.5 años. No se encontró diferencia significativa entre las características evaluadas en la población de estudio, como se observa en la tabla 1.

Tabla 1. Características de la población de estudio.

Variable	Total	RPM	Sin RPM	P
<i>Edad (años)*</i>	23.5 (18-38)	23 (18-37)	25.5 (18-38)	0.402
<i>Gesta (número de embarazos)*</i>	2 (1-6)	2 (1-6)	3(1-5)	0.065
<i>Edad gestacional(semanas)**</i>	38.2±2.87	37.3±2.53	39.2±1.038	0.102
<i>Vía de nacimiento</i>				0.528
<i>Parto</i>	13	8	5	
<i>Cesárea</i>	73	38	35	

*Mediana (rango intercuartil) ** Media±DE; RPM: ruptura prematura de membranas

6.2 Incidencia de infección en pacientes con ruptura prematura de membranas

Para determinar la incidencia de infección en pacientes con ruptura prematura de membranas se evaluaron los criterios de Gibbs, es decir, fiebre, descarga vaginal o líquido amniótico fétido, taquicardia materna, taquicardia fetal, hipersensibilidad uterina, leucocitosis de >15,000 y/o neutrofilia. No se

encontró ningún dato clínico en ninguno de los dos grupos, ni diferencia significativa entre los datos paraclínicos (Tabla 2).

Tabla 2. Parámetros paraclínicos evaluados que descartan infección en los grupos de estudio.

Variable	Total	RPM	Sin RPM	P
<i>Corioamnionitis</i>	0	0	0	1.0
<i>Sepsis Neonatal</i>	0	0	0	1.0
<i>Hb (g/dL)</i>	11.79 ±1.29	11.87 ±1.24	11.69 ±1.35	0.414
<i>Leu (k/μL)</i>	10.33 ± 3.12	10.46 ±2.26	10.17 ±3.92	0.481
<i>Neu (k/μL)</i>	7.80 ± 3.22	7.62 ±2.18	8.02 ±4.18	0.416
<i>Plt (k/μL)</i>	223.5 ± 55.17	234 ±54.15	211 ±54.03	0.529

RPM: Ruptura Prematura de Membranas; Hb: Hemoglobina; Leu: Leucocitos; Neu: Neutrófilos; Plt: Plaquetas

6.3 Niveles de citocinas pro y antiinflamatorias en líquido amniótico sin RPM y con RPM

Al evaluar los niveles de las citocinas pro y antiinflamatorias de líquido amniótico de pacientes con y sin RPM, se encontró diferencia significativa sólo en las citocinas proinflamatorias IL-1β e IL-8 (Tabla 3).

Tabla 3. Nivel de citocinas en líquido amniótico con y sin RPM.

Citocina	Líquido amniótico sin RPM	Líquido amniótico con RPM	P
<i>IL-1β pg/mL</i>	17.81 ±52.24	42.72 ±85.34	0.0379
<i>IL-6 pg/mL</i>	316.1 ±21.00	481.8 ±16.00	0.1675
<i>IL-8 pg/mL</i>	705.3 ±616.70	969.6 ±455.60	0.009
<i>IL-10 pg/mL</i>	148.3 ±354.60	201.3 ±481.80	>0.9999
<i>FNTα pg/mL</i>	3.469 ±10.28	16.19 ±44.70	0.3128

IL-1β: Interleucina 1 beta; IL-6: Interleucina 6; IL-8: Interleucina 8; IL-10: Interleucina 10; FNT-α: Factor de necrosis tumoral alfa

6.4 Nivel de citocinas pro y antiinflamatorias en suero sin RPM y con RPM

Al evaluar los niveles de las citocinas pro y antiinflamatorias de suero en ambos grupos de estudios no se encontró diferencia significativa en ninguna de las citocinas analizadas. (Tabla 4).

Tabla 4. Nivel de citocinas en suero con y sin RPM.

Citocina	Suero sin RPM	Suero con RPM	P
<i>IL-1β pg/mL</i>	7.29 \pm 17.51	1.246 \pm 6.97	0.6392
<i>IL-6 pg/mL</i>	7.29 \pm 12.55	41.71 \pm 89.85	0.1124
<i>IL-8 pg/mL</i>	22.49 \pm 84.46	24.32 \pm 56.95	>0.9999
<i>IL-10 pg/mL</i>	11.22 \pm 16.59	46.20 \pm 111.70	0.3469
<i>FNTα pg/mL</i>	0.24 \pm 1.32	0.87 \pm 5.30	>0.9999

IL-1 β : interleucina 1 beta; IL-6: interleucina 6; IL-8: interleucina 8; IL-10: interleucina 10; FNT- α : factor de necrosis tumoral alfa.

6.5 Correlación entre niveles de citocinas en líquido amniótico y suero.

No se encontró correlación entre los niveles de las citocinas pro y antiinflamatorias del estudio en suero y líquido amniótico con RPM (Tabla 5).

Tabla 5. Correlación de citocinas en líquido amniótico y suero con RPM.

Citocinas	R	P
<i>IL-1β pg/mL</i>	0.119	0.431
<i>IL-6 pg/mL</i>	0.270	0.069
<i>IL-8 pg/mL</i>	0.063	0.678
<i>IL-10 pg/mL</i>	0.037	0.806
<i>FNTα pg/mL</i>	-0.125	0.409

IL-1 β : interleucina 1 beta; IL-6: interleucina 6; IL-8: interleucina 8; IL-10: interleucina 10; FNT- α : factor de necrosis tumoral alfa.

No se encontró correlación entre los niveles de las citocinas pro y antiinflamatorias del estudio en suero y líquido amniótico sin RPM (Tabla 6).

Tabla 6. Correlación de citocinas en líquido amniótico y suero sin RPM.

Citocinas	R	P
<i>IL-1β</i> pg/mL	-0.170	0.294
<i>IL-6</i> pg/mL	0.582	8.259$\times 10^{-5}$
<i>IL-8</i> pg/mL	0.153	0.346
<i>IL-10</i> pg/mL	-0.278	0.082
<i>FNTα</i> pg/mL	0.233	0.149

IL-1 β : interleucina 1 beta; IL-6: interleucina 6; IL-8: interleucina 8; IL-10: interleucina 10; FNT- α : factor de necrosis tumoral alfa.

6.6 Niveles de citocinas pro y antiinflamatorias en líquido amniótico y suero sin RPM.

Al evaluar los niveles de las citocinas pro y antiinflamatorias de suero y líquido amniótico sin RPM, se encontró sólo diferencia significativa en las citocinas proinflamatorias IL-6, IL-8 y en la antiinflamatoria IL-10 (Tabla 7).

Tabla 7. Nivel de citocinas en líquido amniótico y suero sin RPM.

Citocina	Líquido amniótico sin RPM	Suero sin RPM	P
<i>IL-1β</i> pg/mL	17.81 \pm 52.24	7.29 \pm 17.51	>0.9999
<i>IL-6</i> pg/mL	316.10 \pm208.00	7.29 \pm12.55	<0.0001
<i>IL-8</i> pg/mL	705.30 \pm616.70	22.49 \pm84.46	<0.0001
<i>IL-10</i> pg/mL	148.30 \pm354.60	11.22 \pm16.59	0.0135
<i>FNTα</i> pg/mL	3.47 \pm 10.28	0.24 \pm 1.32	>0.9999

IL-1 β : interleucina 1 beta; IL-6: interleucina 6; IL-8: interleucina 8; IL-10: interleucina 10; FNT- α : factor de necrosis tumoral alfa.

6.7 Niveles de citocinas pro y antiinflamatorias en líquido amniótico y suero con RPM

Sin embargo, al evaluar los niveles de las citocinas pro y antiinflamatorias de suero y líquido amniótico con RPM, se encontró diferencia significativa en todas las citocinas proinflamatorias; y no, en la antiinflamatoria IL-10. (Tabla 8).

Tabla 8. Nivel de citocinas en líquido amniótico con RPM y suero con RPM.

Citocina	Líquido amniótico con RPM	Suero con RPM	P
<i>IL-1β</i> pg/mL	42.72 \pm85.34	1.246 \pm6.97	<0.0001
<i>IL-6</i> pg/mL	481.8 \pm16	41.71 \pm89.85	<0.0001
<i>IL-8</i> pg/mL	969.6 \pm455.60	24.32 \pm56.95	<0.0001
<i>IL-10</i> pg/mL	201.3 \pm 481.80	46.20 \pm 111.7	>0.9999
<i>FNTα</i> pg/mL	16.19 \pm44.70	0.8733 \pm5.30	0.0075

IL-1 β : interleucina 1 beta; IL-6: interleucina 6; IL-8: interleucina 8; IL-10: interleucina 10; FNT- α : factor de necrosis tumoral alfa.

CAPÍTULO VII

DISCUSIÓN

La RPM puede ser desencadenada por diversos factores, entre los cuales la presencia de una respuesta inflamatoria ha sido reportada por diversos estudios en diferentes matrices biológicas, entre las cuales destacan el líquido amniótico y fluido cervicovaginal. Cabe resaltar que la mayoría de estos estudios hacen referencia a la elevación de estos mediadores pro inflamatorios asociados a la presencia de infección intraamniótica. Sin embargo, en el presente estudio la población evaluada de pacientes con y sin RPM no presentaron ningún proceso de infeccioso confirmado por la ausencia de leucocitosis en la biometría hemática, ausencia de datos de infección de orina en el examen general de orina, ausencia de datos clínicos como la fiebre y taquicardia materna, hipersensibilidad uterina, leucorrea o taquicardia fetal. Entre los mediadores inflamatorios más reportados se encuentran IL-1 β , IL-6 y IL-8.

Tian, reportó que los niveles séricos de IL-1 β no permitieron diferenciar entre pacientes con y sin RPM (con corioamnionitis), en el presente estudio se observaron resultados similares pero en población sin corioamnionitis ⁽²⁷⁾. Por otro lado, Hirano demostró la elevación de IL-1 β en líquido amniótico en pacientes con RPM sin infección intraamniótica ⁽²⁸⁾, esto concuerda con los resultados del presente estudio donde también los niveles de IL-1 β fueron más elevados en líquido amniótico. Fukuda describió altas concentraciones del receptor antagonista de IL-1 (IL-1ra), en el líquido amniótico de pacientes con RPM ⁽²⁹⁾. Aunque en el presente estudio no se evaluó el IL-1ra, sí se encontró más elevada la concentración de IL-1 β en líquido amniótico con RPM y como Fukuda sugiere, la elevación de esta citocina antiinflamatoria puede estar relacionada con la prevención del desarrollo de una inflamación manifiesta.

Fakuda reportó que altas concentraciones de IL-6 en líquido amniótico presentes en pacientes con RPM son indicativas de inflamación intrauterina, probablemente debido a una infección subclínica⁽²⁹⁾. Lamont estableció que la cuantificación de IL-6 en líquido amniótico podría ser útil para predecir infección intraamniótica, no así la proteína C reactiva y el conteo de glóbulos blancos.⁽⁷⁾ Por su parte, Romero, R., et. al. asociaron la presencia de IL-6 en líquido amniótico a la infección aguda, la cual mostró un aumento en la predisposición al desarrollo de un parto pretérmino o una RPM.⁽³⁰⁾ Otro estudio, describió cómo la IL-6 por sí sola no contribuye al desencadenamiento del trabajo de parto, si no que ésta requiere de la presencia de una infección para activar otros factores inflamatorios que lo desencadenen.⁽³¹⁾ En el presente estudio no se encontró diferencia entre los niveles de IL-6 en líquido amniótico en pacientes con y sin RPM, esto pudiera ser atribuido a que la población evaluada no presentó infección intraamniótica.

Millar LK, et al. ha propuesto que en ausencia de infección la sobreexpresión de la hormona relaxina pudiera estar involucrada en las pacientes con ruptura prematura de membranas. La relaxina es una hormona colagenolítica que aumenta la producción de metaloproteinasas de la matriz y es uno de una serie de estímulos capaces de provocar un aumento de citocinas proinflamatorias como IL-6 e IL-8 en las membranas, similar a los efectos de una infección ⁽³²⁾. Por su parte, Lee encontró que las concentraciones de IL-6 e IL-8 fueron mayores en pacientes con invasión microbiana de la cavidad amniótica.⁽³³⁾ Al no tener infecciones intraamnióticas dentro de la población estudiada, no se puede describir esta relación. A diferencia de Berthiaume, quien no encontró hallazgos significativos que pudieran relacionar la IL-8 y la RPM (sin infección intraamniótica)⁽³⁴⁾, en el presente estudio se encontró diferencia significativa entre los valores de IL-8 en líquido amniótico con y sin RPM, encontrando mayor concentración de ésta en pacientes con RPM.

Puchner no encontró asociación de IL-10 con la aparición de RPM.⁽³⁵⁾ Por otro lado, Azizieh, R., et. al. encontraron que los niveles de IL-10 sí se elevan en

pacientes cuyo embarazo no tendrá complicaciones en comparación con pacientes que, al tener niveles bajos de IL-10, eran más propensas a sufrir de complicaciones como la RPM ⁽³⁶⁾. En el presente estudio no se encontró diferencia significativa entre los niveles de IL-10 de pacientes con y sin RPM, tanto en líquido amniótico como en suero, sugiriendo que hasta el momento del nacimiento hay ausencia de un proceso antiinflamatorio.

Por su parte, TNFa es una citocina pro-inflamatoria que ha mostrado un papel en la estimulación de la actividad uterina, así como madurez cervical. Shobokshi reportó que los valores promedio de TNF- α en el líquido amniótico de pacientes con ruptura de membranas eran aproximadamente 4 veces más altos que los del suero materno, también se observó un incremento significativo de TNF- α en líquido amniótico en pacientes con RPM en comparación con pacientes de parto a término en ausencia de infección; por otra parte, los niveles séricos de TNF- α de las pacientes con RPM no presentaron diferencia significativa al compararse con los niveles séricos de las pacientes sin ruptura de membranas⁽³⁷⁾. En otros estudios realizados en pacientes con RPM se reportó que los niveles TNF- α en el líquido amniótico fueron más altos en comparación con pacientes sin ruptura de membrana, sin embargo, en suero no se encontró diferencia significativa. ⁽³⁸⁻³⁹⁾ En el presente estudio los resultados concuerdan con lo reportado en los estudios previos donde los niveles de TNF fueron más altos en líquido amniótico de pacientes con RPM.

Aunque el principal mecanismo descrito para RPM es la presencia de infección que desencadena un proceso inflamatorio, existen otras vías por las cuales se puede presentar este proceso en ausencia de corioamnionitis. Entre algunos de estos mecanismos está referida la activación de la vía de la relaxina que da como resultado la degradación de la amplia gama de componentes de la matriz extracelular presentes en las membranas fetales (tales como del activador del plasminógeno tisular, la colagenasa intersticial, la estromelina y la gelatinasa B) y en consecuencia se presenta una ruptura prematura de las membranas

⁽⁴⁰⁾. Por lo que se sugiere que los hallazgos en la presente población de estudio, en donde hubo ausencia de infección, pudieran estar asociados a la activación de esta hormona. Sin embargo, futuros estudios son requeridos para comprender y establecer la vía de expresión de la relaxina.

CAPÍTULO VIII

CONCLUSIONES

- El perfil de citocinas proinflamatorias en líquido amniótico, pero no en suero, permitió diferenciar a pacientes con o sin RPM, observándose principalmente IL-1 β e IL-8 más elevadas en pacientes con RPM.
- La incidencia de infección en la población de estudio fue de 0%.
- No se encontró correlación entre los niveles de citocinas en suero y líquido amniótico de pacientes con y sin RPM en la mayoría de los mediadores de la respuesta inflamatoria estudiados, a excepción de IL-6 en pacientes sin RPM, por lo que carece de implicación clínica.

CAPÍTULO IX

ANEXOS

9.1 Carta de aceptación



UANL

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN



FACULTAD DE MEDICINA Y HOSPITAL UNIVERSITARIO

DR. ABEL GUZMAN LOPEZ
Investigador principal
Departamento de Ginecología y Obstetricia
Presente.-

Estimado Dr. Guzmán:

Les informo que nuestro **Comité de Ética en Investigación** del Hospital Universitario "Dr. Jose Eleuterio Gonzalez", ha **evaluado y aprobado** el proyecto de investigación titulado: "**Comparación del perfil de citosinas moduladoras de la respuesta inflamatoria (IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-10 y FNT α) en pacientes con y sin ruptura prematura de membranas**", registrado con la clave **GI18-00009**, participando además el Dr. Luis Abel Guzmán Ochoa, Dra. C. Paula Cordero Pérez, Dra. C. Liliana Torres González, Dr. Oscar Treviño Montemayor y la Est. Gabriela Valenzuela Sosa como Co-Investigadores. Además del siguiente documento.

- Protocolo en extenso, versión 1.1 de fecha 15 de junio del 2018.
- Formato de Consentimiento Informado, versión 1.1 de fecha 15 de junio de 2018.

Le pedimos mantenernos informados del avance o terminación de su proyecto.

Sin más por el momento, me despido de ustedes.

Atentamente,
"Alere Flamman Veritatis"
Monterrey, N.L. 05 de Julio del 2018

DR. med. JOSE GERARDO GARZA LEAL
Presidente del Comité de Ética en Investigación

SUB-DIRECCIÓN DE INVESTIGACIÓN



COMITÉ DE ÉTICA
COMITÉ DE INVESTIGACIÓN

Comité de Ética en Investigación

Av. Francisco I. Madero y Av. Gonzalitos s/n, Col. Mitras Centro, C.P. 64460, Monterrey, N.L. México
Teléfonos: 818329 4050, Ext. 2670 a 2674. Correo Electrónico: investigacionclinica@meduani.com



9.2 Consentimiento informado



UANL

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN



FACULTAD DE MEDICINA Y HOSPITAL UNIVERSITARIO

FORMATO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Título del Estudio	Comparación del perfil de citocinas moduladoras de la respuesta inflamatoria (IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-10 y FNT α) en pacientes con y sin ruptura prematura de membranas.
Nombre del Investigador Principal	Dr. med. Abel Guzmán López
Servicio/Departamento	Ginecología y Obstetricia
Teléfono de Contacto	8182536143
Persona de Contacto	Dr. Luis Abel Guzmán Ochoa
Versión de Documento	1.1
Fecha de Documento	15 de junio de 2018

Usted ha sido invitado(a) a participar en un estudio de investigación. Este documento contiene información importante acerca del propósito del estudio, lo que Usted hará si decide participar, y la forma en que nos gustaría utilizar su información personal y la de su salud. Puede contener palabras que Usted no entienda. Por favor solicite a su médico o al personal del estudio que le explique cualquier palabra o información que no le quede clara.

¿CUÁL ES EL PROPÓSITO DEL ESTUDIO?

El propósito de este estudio es determinar el nivel de moléculas que regulan el proceso de inflamación conocidas como citocinas encontradas en líquido amniótico y suero materno de pacientes con y sin ruptura de membranas para poder determinar si existe diferencia significativa entre ambas que permita en un futuro un diagnóstico precoz y oportuno para la prevención del parto pretérmino (el cual es aquel ocurrido antes de 37 semanas de gestación, en oposición a la mayoría de los embarazos que duran más de 37 semanas, contadas desde el primer día de la última menstruación).

Se solicita su participación al cumplir los criterios necesarios para este estudio, dentro de los cuales se encuentra ser mayor de edad, estar cursando un embarazo y no tener alguna enfermedad conocida.

La investigación en la que Usted participará es importante porque con los resultados obtenidos se espera poder desarrollar a futuro un diagnóstico oportuno que permita la prevención de la ruptura prematura de membranas y de esta manera disminuir el número de partos pretérmino, la cual afecta 1 de cada 10 nacimientos.

DEPARTAMENTO DE GINECO-OBSTETRICIA

Av. Francisco I. Madero Pte. s/n y Av. Gonzalitos, Col. Mitras Centro, 64460
Monterrey, N.L., México Apartado Postal 1-4469 Tel. directo (81) 8346 3443
Commutador (81) 8389111 ext. 3157 y 3206 Tel. Fax 81234538

Formato de Consentimiento Informado V.1.1

COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN



UANL

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN



FACULTAD DE MEDICINA Y HOSPITAL UNIVERSITARIO

¿CUÁL SERÁ LA DURACIÓN DEL ESTUDIO Y CUÁNTOS PARTICIPANTES HABRÁ EN ESTE ESTUDIO?

La duración del estudio será de aproximadamente 1 año, pero a Usted solo se le solicitará su participación durante la atención del nacimiento.

Se incluirá un total de 138 pacientes, que acudan al área de urgencias del Servicio de Obstetricia del Hospital Universitario "Dr. José Eleuterio González".

¿CUÁLES SON LOS REQUISITOS QUE SE TOMARÁN EN CUENTA PARA MI PARTICIPACIÓN?

Los criterios de inclusión y exclusión son los siguientes:

Criterios de inclusión

- *Mujeres de 18 años de edad o más*
- *Pacientes que se encuentren cursando un embarazo de 27 semanas o más*
- *Pacientes embarazadas sin enfermedades adyacentes conocidas*

Criterios de exclusión

- *Mujeres menores de <18 años de edad*
- *Pacientes embarazadas con enfermedades adyacentes como diabetes mellitus gestacional, pre eclampsia, eclampsia, enfermedades auto-inmunes, entre otras.*
- *Pacientes que no acepten firmar el consentimiento informado*

Criterios de eliminación

- *Pacientes en que la atención del nacimiento sea en otra Institución*

¿CUÁLES SON LOS PROCEDIMIENTOS QUE SE ME REALIZARÁN?

A cada paciente se le realizará una toma de líquido amniótico.

- *En pacientes con ruptura se tomará una muestra de líquido transvaginal al momento de la exploración física o trans parto (5 mL equivalente a una cucharadita).*
- *En pacientes sin ruptura se tomará una muestra de líquido trans cesárea y/o trans parto (5 mL equivalente a una cucharadita).*

DEPARTAMENTO DE GINECO-OBSTETRICIA

Av Francisco I Madero Pte s/n y Av Gonzalitos, Col Mitras Centro, 64460
Monterrey N L México Apartado Postal 1-4469 Tel directo (81) 8346 3443
Conmutador (81) 83891111ext 3157 y 3206 Tel Fax 81234538

Formato de Consentimiento Informado V. 1.1



COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN



UANL

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN



FACULTAD DE MEDICINA Y HOSPITAL UNIVERSITARIO

Además se tomará una muestra sanguínea venosa del pliegue del codo (7 mL equivalente a una cucharadita y media) de la madre a su ingreso, para la realización de perfil de citocinas séricas.

Se determinarán citocinas proinflamatorias mediante pruebas de laboratorio (ELISA).

¿QUÉ VA A HACER SI USTED DECIDE PARTICIPAR EN ESTE ESTUDIO?

Si usted decide participar en este estudio, solo se le pedirá su consentimiento para la toma de líquido amniótico y sangre, asegurando que los datos de estas serán totalmente confidenciales.

Usted no tendrá ninguna obligación posterior a la toma de muestras. Una vez recolectadas usted no tendrá que realizar nada más.

¿CUÁLES SON LOS POSIBLES RIESGOS O MOLESTIAS?

Los posibles riesgos o molestias pueden presentarse al momento de la toma de muestra sanguínea, dentro de las cuales puede ser dolor, enrojecimiento del área, hematomas, sangrado.

Durante la obtención de líquido amniótico puede presentar molestias al momento de la colocación del espejo vaginal al realizar la exploración ginecológica armada.

¿CUÁLES SON LOS POSIBLES BENEFICIOS PARA USTED O PARA OTROS?

Es probable que usted no tenga un beneficio directo por su participación en esta investigación, sin embargo su participación ayudará en un futuro a madres con riesgo de una ruptura prematura de membranas a prevenirlo, así como prevenir los problemas que esta puede ocasionarle al bebé prematuro.

¿SU PARTICIPACIÓN EN ESTE ESTUDIO LE GENERARÁ ALGÚN COSTO?

No habrá costos para Usted por participar en este estudio.

Las pruebas (citocinas) o procedimientos que son parte de este estudio serán pagados por los Departamentos involucrados en el mismo.

Los gastos generados propios de su condición, como: la atención del parto, cesárea o atención neonatal, no serán pagados por el equipo de investigación.

¿RECIBIRÁ ALGÚN PAGO POR SU PARTICIPACIÓN EN ESTE ESTUDIO?

Usted no recibirá ningún pago por la participación en este estudio

¿SE ALMACENARÁN MUESTRAS DE SANGRE O TEJIDOS PARA FUTURAS INVESTIGACIONES?

Autorizar el almacenamiento de sus muestras de sangre o líquido amniótico, no le generará un costo para Usted. Sus muestras serán utilizadas sólo para esta investigación y no se comercializarán ni serán usadas para crear líneas celulares inmortales. La investigación que se realice con ellas puede llevar al desarrollo de nuevos productos o medicamentos en un futuro. Usted no recibirá ninguna compensación ahora o en el futuro por el uso de estas muestras. Las muestras (suero y líquido amniótico) serán almacenadas en congelación por un lapso aproximado de 6 meses a 1 año en la Unidad de Hígado, Departamento de

DEPARTAMENTO DE GINECO-OBSTETRICIA
Av. Francisco I. Madero Pte. s/n y Av. Gonzalitos, Col. Mitras Centro, 64460
Monterrey, N.L., México Apartado Postal 1-4469 Tel. directo (81) 8346 3443
Conmutador (81) 83891111 ext. 3157 y 3206 Tel. Fax 81234538

Formato de Consentimiento Informado 1.1



COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN



UANL

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN



FACULTAD DE MEDICINA Y HOSPITAL UNIVERSITARIO

Medicina Interna, Hospital "Dr. José Eleuterio González" Universidad Autónoma de Nuevo León. Av. Gonzalitos 235 Col. Mitras Centro C.P. 64460 Monterrey, Nuevo León, México.

¿QUÉ DEBE HACER SI LE PASA ALGO COMO RESULTADO DE PARTICIPAR EN ESTE ESTUDIO?

Los gastos que genere dicha lesión o enfermedad sólo le serán pagados si el médico del estudio ha decidido que la lesión / enfermedad está directamente relacionada con los procedimientos del estudio, y no es el resultado de una condición pre-existente de la progresión normal de su embarazo, o porque no se han seguido las indicaciones que el médico de estudio ha recomendado.

¿CUÁLES SON SUS DERECHOS COMO SUJETO DE INVESTIGACIÓN?

Si decide participar en este estudio, Usted tiene derecho a ser tratado con respeto, incluyendo la decisión de continuar o no en el estudio. Usted es libre de terminar su participación en este estudio en cualquier momento.

¿PUEDE TERMINAR SU PARTICIPACIÓN EN CUALQUIER MOMENTO DEL ESTUDIO?

Su participación es estrictamente voluntaria. Si desea suspender su participación, puede hacerlo con libertad en cualquier momento. Si elige no participar o retirarse del estudio, su atención médica presente y/o futura no se verá afectada y no incurrirá en sanciones ni perderá los beneficios a los que usted tendría derecho de algún otro modo.

Su participación también podrá ser suspendida o terminada por el equipo de investigación, sin su consentimiento, por cualquiera de las siguientes circunstancias:

- Que el estudio haya sido cancelado.
- Que el médico considere que es lo mejor para Usted.
- Que necesita algún procedimiento o medicamento que interfiere con esta investigación.

¿CÓMO SE PROTEGERÁ LA CONFIDENCIALIDAD DE SUS DATOS PERSONALES Y LA INFORMACIÓN DE SU EXPEDIENTE CLÍNICO?

Si acepta participar en la investigación, el médico del estudio recabará y registrará información personal confidencial acerca de su salud y de su tratamiento. Esta información no contendrá su nombre completo ni su domicilio, pero podrá contener otra información acerca de Usted, tal como iniciales y su fecha de nacimiento. Toda esta información tiene como finalidad garantizar la integridad científica de la investigación. Su nombre no será conocido fuera de la Institución al menos que lo requiera nuestra Ley.

Usted tiene el derecho de controlar el uso de sus datos personales de acuerdo a la Ley Federal de Protección de datos Personales en Posición de Particulares, así mismo de solicitar el acceso, corrección y oposición de su información personal. La solicitud será procesada de acuerdo a las regulaciones de protección de datos vigentes. Sin embargo, cierta información no podrá estar disponible hasta que el estudio sea completado, esto con la finalidad de proteger la integridad del Estudio.

La Facultad de Medicina y Hospital Universitario, así como el Investigador serán los responsables de salvaguardar la información de acuerdo con las regulaciones locales.

Usted tiene el derecho de solicitar por escrito al médico un resumen de su expediente clínico.

DEPARTAMENTO DE GINECO-OBSTETRICIA
Av. Francisco I. Madero Pte. s/n y Av. Gonzalitos, Col. Mitras Centro, 64460
Monterrey N.L. México Apartado Postal 1-4469 Tel. directo (81) 8346 3443
Conmutador (81) 83891111 ext. 3157 y 3206 Tel. Fax 81234538

Formato de Consentimiento Informado V. 1.1





UANL

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN



FACULTAD DE MEDICINA Y HOSPITAL UNIVERSITARIO

La información personal acerca de su salud y de su tratamiento del estudio podrá procesarse o transferirse a terceros en otros países para fines de investigación y de reportes de seguridad, incluyendo agencias reguladoras locales (Secretaría de Salud SSA), así como al Comité de Ética en Investigación y al Comité de Investigación de nuestra Institución.

Para los propósitos de este estudio, autoridades sanitarias como la Secretaría de Salud y el Comité de Ética en Investigación y/o el Comité de Investigación de nuestra Institución, podrán inspeccionar su expediente clínico, incluso los datos que fueron recabados antes del inicio de su participación, los cuales pueden incluir su nombre, domicilio u otra información personal.

En caso necesario estas auditorías o inspecciones podrán hacer fotocopias de parte o de todo su expediente clínico. La razón de esto es asegurar que el estudio se está llevando a cabo apropiadamente con la finalidad de salvaguardar sus derechos como sujeto en investigación.

Los resultados de este estudio de investigación podrán presentarse en reuniones o en publicaciones.

La información recabada durante este estudio será recopilada en bases de datos del investigador, los cuales podrán ser usados en otros estudios en el futuro. Estos datos no incluirán información médica personal confidencial. Se mantendrá el anonimato.

Al firmar este documento, Usted autoriza el uso y revelaciones de la información acerca de su estado de salud y tratamiento identificado en esta forma de consentimiento. No perderá ninguno de sus derechos legales como sujeto de investigación. Si hay cambios en el uso de su información, su médico le informará.

SI TIENE PREGUNTAS O INQUIETUDES ACERCA DE ESTE ESTUDIO DE INVESTIGACIÓN, ¿A QUIÉN PUEDE LLAMAR?

En caso de tener alguna pregunta relacionada a sus derechos como sujeto de investigación de la Facultad de Medicina y Hospital Universitario podrá contactar al Dr. José Gerardo Garza Leal, Presidente del Comité de Ética en Investigación de nuestra Institución o al Lic. Antonio Zapata de la Riva en caso de tener dudas en relación a sus derechos como paciente.

Comité de Ética en Investigación del Hospital Universitario "Dr. José Eleuterio González".

Av. Francisco I. Madero y Av. Gonzalitos s/n
Col. Mitras Centro, Monterrey, Nuevo León México.
CP 64460
Teléfonos: (81) 83294000 ext. 2870 a 2874
Correo electrónico: investigacionclinica@meduanl.com

DEPARTAMENTO DE GINECO-OBSTETRICIA

Av. Francisco I. Madero Pte. s/n y Av. Gonzalitos, Col. Mitras Centro, 64460
Monterrey N.L. México Apartado Postal 1-4469 Tel. directo (81) 8346 3443
Conmutador (81) 83891111 ext. 3157 y 3206 Tel. Fax 81234538

Formato de Consentimiento Informado 1.1



COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN



UANL

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN



FACULTAD DE MEDICINA Y HOSPITAL UNIVERSITARIO

RESUMEN CONSENTIMIENTO

PARA LLENAR POR EL SUJETO DE INVESTIGACIÓN

- Mi participación es completamente voluntaria.
- Confirmando que he leído y entendido este documento y la información proporcionada del estudio.
- Confirmando que se me ha explicado el estudio, que he tenido la oportunidad de hacer preguntas y que se me ha dado el tiempo suficiente para decidir sobre mi participación. Sé con quién debo comunicarme si tengo más preguntas.
- Entiendo que las secciones de mis anotaciones médicas serán revisadas cuando sea pertinente por el Comité de Ética en Investigación o cualquier otra autoridad regulatoria para proteger mi participación en el estudio.
- Acepto que mis datos personales se archiven bajo códigos que permitan mi identificación.
- Acepto que mis materiales biológicos (sangre, líquido amniótico) recolectados puedan usarse para los fines que convengan a este estudio.
- Confirmando que se me ha entregado una copia de este documento de consentimiento firmado.

DEPARTAMENTO DE GINECO-OBSTETRICIA
 Av. Francisco I. Madero Pte. s/n y Av. Gonzalitos, Col. Mitras Centro, 64460
 Monterrey N.L. México Apartado Postal 1-4469 Tel. directo (81) 8346 3443
 Conmutador (81) 83891111ext. 3157 y 3206 Tel. Fax 81234538

COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN



Formato de Consentimiento Informado V.1.1



UANL

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN



FACULTAD DE MEDICINA Y HOSPITAL UNIVERSITARIO

Nombre del Sujeto de Investigación

Firma

Fecha

CÓNYUGE O CONCUBINARIO

Nombre

Firma

Fecha

PRIMER TESTIGO

Nombre del Primer Testigo

Firma

Dirección

Fecha

Relación con el Sujeto de Investigación

SEGUNDO TESTIGO

Nombre del Segundo Testigo

Firma

Dirección

Fecha

Relación con el Sujeto de Investigación

DEPARTAMENTO DE GINECO-OBSTETRICIA

Av. Francisco I. Madero Pte. s/n y Av. Gonzalitos, Col. Mitras Centro, 64460 Monterrey, N.L., México. Apartado Postal 1-4469. Tel. directo (81) 8346 3443. Conmutador (81) 83891111 ext. 3157 y 3206. Tel. Fax 81234538.

Formato de Consentimiento Informado V. 1.1





UANL

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN



FACULTAD DE MEDICINA Y HOSPITAL UNIVERSITARIO

PERSONA QUE OBTIENE CONSENTIMIENTO

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

Nombre de la Persona que obtiene el Consentimiento

Firma

Fecha

DEPARTAMENTO DE GINECO-OBSTETRICIA
Av. Francisco I. Madero Pte. s/n y Av. Gonzalitos, Col. Mitras Centro, 64460
Monterrey, N.L., México Apartado Postal 1-4469 Tel. directo (81) 8346 3443
Conmutador (81) 83891111ext. 3157 y 3206 Tel. Fax. 81234538



Formato de Consentimiento Informado 1/1-1

CAPÍTULO X

BIBLIOGRAFÍA

1. Secretaria de Salud. (n.d.). Diagnóstico y tratamiento de la Ruptura Prematura de Membranas en pretermino. Retrieved from http://www.cenetec.salud.gob.mx/descargas/gpc/CatalogoMaestro/44609_Rupturaprematurademembranas/SEDENA-446-09_Ruptura_Prematura_de_Membrana_-_RER.pdf. SEDENA-446-09
2. Chaemsaithong, P., Romero, R., Korzeniewski, S. J., & Martinez-Vaera, A. (2015). A point of care test for interleukin-6 in amniotic fluid in preterm pre labor rupture of membranes: a step toward the early treatment of acute intra-amniotic inflammation/infection. *The journal of maternal-fetal & neonatal medicine*. DOI: 10.3109/14767058.2015.1006621
3. Al-Riyami N, Al-Shezawi F, Al-Ruheili I, Al-Dughaishi T, Al-Khabori M. Perinatal Outcome in Pregnancies with Extreme Preterm Premature Rupture of Membranes (Mid-Trimester PROM). *Sultan Qaboos Univ Med J*. 2013; 13:51–56. PMID: 23573382 PMCID: PMC3616800
4. Rivera, R, Caba, F., Smirnow, M., Aguilera, J., Larrain, A., (2004) Fisiopatología de la rotura prematura de membranas ovulares en embarazos pretermino. *Revista chilena de ginecología y obstetricia-Universidad de Santiago*; 69(3):249-255
5. Christiaens, I., Zaragoza, D. B., Guilbert, L., Robertson, S. A., Mitchell, B. F., & Olson, D. M. (2008). Inflammatory processes in preterm and term parturition *Journal of reproductive immunology*, 79, 50-57. doi:10.1016/j.jri.2008.04.002
6. Palencia, A., MD. (2011). Parto Prematuro. *Programa De Educación Continua En Pediatría*, 9(4), 10-19.
7. Lamont, R. F. (n.d.). El papel de la infección en la etiología y predicción del parto pretérmino. In *Prato prematuro* (XII ed., pp. 53-63). Madrid: Editorial Panamericana.
8. Vadillo-Ortega, F., &Hernández-Guerrero, C. (n.d.). Fisiopatología de la rotura prematura de membranas. In *Obstetricia y medicina Materno-Fetal* (XXX ed., pp. 585-600). Madrid: Editorial Panamericana.
9. Puchner, K., Iavazzo, C., Gourgiotis, D., Boutsikou, M., Baka, S., Hassiakos, D., Creatsas, G. (2011). Mid-trimester Amniotic Fluid Interleukins (IL-1 β , IL-10 and IL-18) as Possible Predictors of Preterm Delivery. *International Journal of Experimental and Clinical Pathology and Drug Research*, 25, 141-148. Online ISSN 1791-7549

10. Chaemsaitong, P., Romero, R., Korzeniewski, S. J., Martinez-Varea, A., Dong, Z., Yoon, B. H., Yeo, L. (2015). A rapid interleukin-6 bedside test for the identification of intra-amniotic inflammation in preterm labor with intact membranes. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, 29(3), 349-359. doi:10.3109/14767058.2015.1006620
11. J. Becker Valdivieso, C. (n.d.). Infección amniótica. Corioamnionitis: Etiología, métodos de diagnóstico y tratamiento. In *Obstetricia y Medicina Materno-Fetal* (XXX ed., pp. 591-595). Madrid: Editorial Panamericana.
12. Gonzalez Bosquet E. (2006). Ruptura prematura de las membranas amnióticas. In *Obstetrician* (5ª ed., pp. 563-576). Barcelona: MASSON.
13. Georgiou, H. M., Quinzio, M. K., Permezel, M., & Brennecke, S. P. (2015). Predicting Preterm Labour: Current Status and Future Prospects. *Disease Markers*, 2015, 1-9. doi:10.1155/2015/435014
14. Espinoza, J. (2008). Fisiopatología del síndrome de parto pretérmino. *Revista Peruana De Ginecología Y Obstetricia*, 54(1), 15-21. ISSN: 2304-5124
15. Ito, A., Imada, K., Sato, T., Kubo, T., Matsushima, K., & Mori, Y. (1994). Suppression of interleukin 8 production by progesterone in rabbit uterine cervix. *Biochemical Journal*, 301(1), 183-186. doi:10.1042/bj3010183
16. Roberson, A. E., Hyatt, K., Kenkel, C., Hanson, K., & Myers, D. A. (2011). Interleukin 1 β Regulates Progesterone Metabolism in Human Cervical Fibroblasts. *Reproductive Sciences*, 19(3), 271-281. doi:10.1177/1933719111419246
17. Ramírez Martínez, J., Soria López, J., Ambriz López, R., & Iglesias Benavides, J. (2012). Comparación entre dos pruebas diagnósticas de rotura prematura de membranas. *Ginecología Y Obstetricia México*, 80(3), 195-200. ISSN-0300-9041
18. Y.J. Heng, S. Liang, M. Permezel, G.E. Rice, M.K. DiQuinzio, H.M. Georgiou, The interplay of the interleukin 1 system in pregnancy and labor *Reprod Sci*, 21 (2014), pp. 122-130. Doi:10.1177/1933719113492204
19. Salinas Carmona, M. C. (2010). *La Inmunología en la Salud y la Enfermedad* (1st ed.). Argentina: Panamericana.
20. Zhang, J., MSc, MD, & An, J., MSc, MD. (2007, April). Cytokines, Inflammation and Pain. *International Anesthesiology Clinics*, 45(2), 27-37. doi:10.1097/AIA.0b013e318034194e.
21. Nishimoto, N., & Kishimoto, T. (01 november 2006). Interleukin 6: From bench to bedside. *Nature Clinical Practice Rheumatology*, 619-626. doi:10.1038/ncprheum0338.
22. Bickel, M. (01 may 1993). The role of interleukin-8 in inflammation and mechanisms of regulation. *Journal of Periodontology*, 64(5), 456-460. doi:PMID:8315568
23. Moore, K. W., De Waal Malefyt, R., Coffman, R. L., & O'Garra, A. (april 2001). Interleukin-10 and the Interleukin-10 Receptor. *Annual Review of Immunology*, 19, 683-765. doi:https://doi.org/10.1146/annurev.immunol.19.1.683

24. Brinkman, B., Zuijdeest, D., Kaijzel, E., Breedveld, F., & Verweij, C. (January 1995). Relevance of the tumor necrosis factor alpha (TNF alpha) -308 promoter polymorphism in TNF alpha gene regulation. *Journal of Inflammation*, 46(1), 32-41. doi:PMID:8832970
25. Osman, I., Young, A., Jordan, F., Greer, I. A., & Norman, J. E. (2006). Leukocyte Density and Proinflammatory Mediator Expression in Regional Human Fetal Membranes and Decidua Before and During Labor at Term. *Journal of the Society for Gynecologic Investigation*, 13(2), 97-103. doi:10.1016/j.jsigi.2005.12.002
26. Kora, K., & Mor, G. (2011). Toll-Like Receptors at the Maternal–Fetal Interface in Normal Pregnancy and Pregnancy Disorders. National Institute of Health. DOI: 10.1111/j.1600-0897.2010.00848.x.
27. Tian, C. F., Lv, F. H., Wang, M., & Gu, X. S. (2014). Serum β -human chorionic gonadotropin and interleukin-1 as diagnostic biomarkers for the premature rupture of membranes and chorioamnionitis. *Biomedical reports*, 2(6), 905-909.
28. Hirano, K., Daitoh, T., Kamada, M., Maeda, N., Ohmoto, Y., & Aono, T. (1993). Predominant Production of Amniotic Interleukin-1 α in Cases With Premature Rupture of the Membranes. *American Journal of Reproductive Immunology*, 29(3), 162-170.
29. Fukuda, H., Masuzaki, H., & Ishimaru, T. (2002). Interleukin-6 and interleukin-1 receptor antagonist in amniotic fluid and cord blood in patients with pre-term, premature rupture of the membranes. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*, 77(2), 123-129.
30. Romero, R., Chaemsaitong, P., Chaiyasit, N., Docheva, N., Dong, Z., Kim, C. J., Korzeniewski, S. J. (2017). CXCL10 and IL-6: Markers of two different forms of intra-amniotic inflammation in preterm labor. *American Journal of Reproductive Immunology*, 78(1). doi:10.1111/aji.12685
31. Shimhan, H. N., MD, MSCR, & Krohn, M. A., PhD. (2009). First-trimester cervical inflammatory milieu and subsequent early preterm birth. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 377.e1-377.e4. DOI: 10.1016/j.ajog.2008.10.038
32. Millar LK, Boesche MH, Yamamoto SY, Killeen J, DeBuque L, Chen R, Bryant-Greenwood GD. A relaxin-mediated pathway to preterm premature rupture of the fetal membranes that is independent of infection. *Am J Obstet Gynecol* 1998;179(1):126-34
33. Lee SM, Park KH, Jung EY, Kook SY, Park H, Jeon SJ (2018) Inflammatory proteins in maternal plasma, cervicovaginal and amniotic fluids as predictors of intra-amniotic infection in preterm premature rupture of membranes. *PLoS ONE* 13(7): e0200311. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0200311>
34. Berthiaume, M., Rousseau, É., Rola-Pleszczynski, M., & Pasquier, J.-C. (2013). Rapid evaluation of the absence of inflammation after rupture of membranes. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, 27(9), 865–869. doi:10.3109/14767058.2013.829814

35. Puchner K, Iavazzo C, Gourgiotis D, Boutsikou M, Baka S, Hassiakos D, Kouskouni E, Economou E, Malamitsi-Puchner A, Creatsas G. Mid-trimester amniotic fluid interleukins (IL-1 β , IL-10 and IL-18) as possible predictors of preterm delivery. *In Vivo*. 2011 Jan-Feb;25(1):141-8. PMID: 21282748.
36. F.Y. Azizieh, R. Raghupathy. IL-10 and pregnancy complications. *Clinical and Experimental Obstetrics & Gynecology*, 2017, 44(2): 252-258
37. Shobokshi A y Shaarawy M. Maternal serum and amniotic fluid cytokines in patients with preterm premature rupture of membranes with and without intrauterine infection. *Int J Gynaecol Obstet* 2002;79:209-215
38. Zhang W, Wang L, Zhao Y, Kang J. Changes in cytokine (IL-8, IL-6 and TNF-alpha) levels in the amniotic fluid and maternal serum in patients with premature rupture of the membranes. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi (Taipei)*. 2000;63(4):311-5. PMID: 10820910.
39. Weiyuan Z, Li W. Study of interleukin-6 and tumor necrosis factor-alpha levels in maternal serum and amniotic fluid of patients with premature rupture of membranes. *J Perinat Med* 1998; 26:491-494
40. Bryant-Greenwood GD, Kern A, Yamamoto SY. et al. Relaxin and the Human Fetal Membranes. *Reprod. Sci.* 14: 42–45 (2007). <https://doi.org/10.1177/1933719107310821>.

ABSTRACT

Premature rupture of membranes (PROM) is defined as the “loss of continuity of the amniotic membranes with transvaginal amniotic fluid leakage that occurs before the onset of labor” ⁽¹⁾. Rupture of membranes is one of the main causes of preterm labor, which affects 1 in 10 births ⁽²⁾. This complication affects approximately 3% of pregnancies worldwide ⁽³⁾. Various evidences suggest that the inflammatory cascade plays an important role in labor at term or not, with infections or not.

Objective: In the present investigation, the profile of modulatory cytokines of the inflammatory response in samples of amniotic fluid and serum from patients with and without PROM and the correlation of the levels of these cytokines in patients with and without PROM were evaluated.

Methods: Eighty-six patients with a mean age of 23.5 years were included, distributed into two groups, a control group which consisted in pregnant patients without PROM (n = 40) and a group with PROM (n = 46).

Results: When evaluating the levels of pro and anti-inflammatory cytokines in amniotic fluid from patients with and without PROM, a significant difference was found only in the pro-inflammatory cytokines IL-1 β (P 0.0379) and IL-8 (P 0.008). When evaluating the levels of serum pro and anti-inflammatory cytokines in both groups of studies, no significant difference was found in any of the cytokines analyzed. When evaluating the levels of pro and anti-inflammatory cytokines in serum and amniotic fluid from patients without PROM, a significant difference was found in IL-6 (P<0.0001), IL-8 (P<0.0001), IL-10 (P 0.0135). However, when evaluating the levels of pro and anti-inflammatory cytokines in serum and amniotic fluid from patients with PROM,

a significant difference was found in pro-inflammatory cytokines IL-1 β , IL-6, IL-8 ($P < 0.0001$) and FNT- α ($P < 0.0075$); contrary to the anti-inflammatory IL-10 results ($P > 0.9999$).

Conclusions: The pro-inflammatory cytokine profile in amniotic fluid, but not in serum, will differentiate patients with or without PROM, mainly observing higher IL-1 β and IL-8 in patients with PROM. The incidence of infection in the study population was 0%. No correlation was found between the levels of cytokines in serum and amniotic fluid in patients with and without PROM in most of the mediators of the inflammatory response studied, with the exception of IL-6 in patients without PROM, for which it lacks clinical implication.

CAPÍTULO XI

RESUMEN AUTOBIOGRÁFICO

Luis Abel Guzmán Ochoa

Candidato para el Grado de

Especialidad en Ginecología y Obstetricia

Tesis: “Comparación del perfil de citocinas moduladoras de la respuesta inflamatoria (IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-10 Y FNT α) en pacientes con y sin ruptura prematura de membranas”.

Campo de estudio: Ciencias de la Salud.

Biografía: Nacido en Monterrey, Nuevo León, el 29 de febrero de 1992, hijo de Abel Guzmán López e Hilda Cristina Ochoa Bayona.

Educación: Egresado de la Universidad Autónoma de Nuevo León de la carrera de Médico Cirujano y Partero en el año 2016.