UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN

FACULTAD DE MEDICINA

CORRELACIÓN ENTRE EL PERFIL DE CITOCINAS MODULADORAS DE LA RESPUESTA INFLAMATORIA (IL-1β, IL-6, IL-8, IL-10 Y FNTα) EN PACIENTES CON Y SIN RUPTURA PREMATURA DE MEMBRANAS Y EL NEURODESARROLLO DE SUS HIJOS

Por

DR. LUIS ABEL GUZMÁN OCHOA

COMO REQUISITO PARCIAL PARA OBTENER EL GRADO DE

SUBESPECIALISTA EN MEDICINA MATERNO FETAL

ENERO, 2023

CORRELACIÓN ENTRE EL PERFIL DE CITOCINAS MODULADORAS DE LA RESPUESTA INFLAMATORIA (IL-1β, IL-6, IL-8, IL-10 Y FNTα) EN PACIENTES CON Y SIN RUPTURA PREMATURA DE MEMBRANAS Y EL NEURODESARROLLO DE SUS HIJOS

Aprobación de la tesis:

Dr. med. Abel Guzmán López
Director de la tesis
Jefe del Departamento de Ginecología y Obstetricia

Dr. Lezmes Dionicio Valdez Chapa
Jefe de Enseñanza
Departamento de Ginecología y Obstetricia

Dra. Óscar Rubén Treviño Montemayor
Coordinador de Investigación
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.

Al **Departamento de Ginecología y Obstetricia** del Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González” de la UANL por apoyarme y permitir la conducción de este proyecto de investigación.

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 de posgrado y pregrado** quienes fueron de gran apoyo en el reclutamiento de las pacientes de este estudio.

DEDICATORIA

A mis padres, **Abel y Cristy**,
por su apoyo incondicional, sus enseñanzas y la oportunidad de una educación Universitaria. 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 esposa, **Gabriela**, y a mi hija **Helena**,
por su compañía, amor y ayuda en todo momento en lograr la meta de ser subespecialista.

INDICE

CAPITULO I *9*

RESUMEN 9

CAPITULO II *11*

MARCO TEÓRICO 11

CAPITULO III *13*

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA 13

JUSTIFICACIÓN 13

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN 13

CAPITULO IV *14*

HIPÓTESIS 14

4.1 Hipótesis alterna 14

4.2 Hipótesis nula 14

CAPITLO V *15*

OBJETIVOS 15

5.1 Objetivo general 15

5.2 Objetivos especificos 15

CAPITULO VI *16*

MATERIAL Y METODOS 16

6.1 Tipo de estudio 16

6.2 Criterios de elegibilidad 16

6.5 Cálculo de la muestra 18

6.6 Análisis estadístico 18

CAPITULO VII *20*

RESULTADOS 20

7.1 Caracteristicas de la población de estudio 20

7.2 Correlación de resultados de ASQ-3 entre pacientes con RPM y sin RPM 21

7.3 Niveles de citocinas pro y antiinflamatorias en líquido amniótico y resultados de ASQ-3 21

7.4 Niveles de citocinas pro y antiinflamatorias en suero y resultados de ASQ-3 23

CAPITULO VIII *25*

DISCUSIÓN 25

CAPITULO IX *27*

CONCLUSIONES 27

CAPITULO X *28*

REFERENCIAS 28

CAPITULO XI *30*

ANEXOS **30**
Carta de aceptación 30
Ejemplo de cuestionario ASQ-3 (33 meses) 32
CAPITULO XII ***34***
RESUMEN AUTOBIOGRÁFICO **34**

LISTA DE ABREVIATURAS

dL: decilitro

FNTα: Factor de necrosis tumoral alfa

g: gramos

Hb: hemoglobina

IL-1β: Interleucina 1 beta

IL-6: Interleucina 6

IL-8: Interleucina 8

IL-10: Interleucina 10

Leu: leucocitos

mL: mililitro

µL: microlitro

Neu: neutrófilos

pg: picogramo

Plt: plaquetas

RPM: Ruptura prematura de membranas

SDG: Semanas de gestación

TLR: Toll like receptor

CAPITULO I

RESUMEN

La inflamación intrauterina juega un papel relevante en la fisiopatología del parto prematuro espontáneo principalmente en edades gestacionales más tempranas. Es frecuentemente observada en mujeres con trabajo de parto prematuro o con RPM pretérmino, la cual representa un factor de riesgo de eventos perinatales adversos. Adicionalmente, representa un riesgo mayor de eventos adversos en el recien nacido (RN) como sepsis temprana, displasia broncopulmonar, hemorragia intraventricular y parálisis cerebral que consecuentemente afecta al neurodesarrollo del RN.

El retraso en el neurodesarrollo y sus problemas asociados pueden ser una causa de morbilidad de por vida que disminuye la calidad de vida de los pacientes, así como sus familias, y a su vez puede significar gastos económicos elevados para el sistema de salud. Es por esto que la busqueda de factores que lo predispongan y que pudieren prevenirse serían de gran utilidad para los pacientes y los sistemas de salud.

El objetivo del presente estudio es determinar si existe correlacion entre el perfil de citocinas y el neurodesarrollo de infantes de pacientes con y sin RPM. Por lo tanto se realizó una comparación entre dos grupos: hijos de madres con y sin antecedente de RPM y su perfil de citocinas moduladoras de la respuesta inflamatoria y se evaluó su neruodesarrollo mediante el cuestionario ASQ-3.

Al evaluar y comparar los resultados de la encuesta ASQ-3 para la valoracion del neurodesarrollo en pacientes con y sin antecedente de RPM, no se encontró diferencia estadisticamente significativa. Al evaluar los niveles de las citocinas pro y antiinflamatorias en líquido amniótico y suero de pacientes con y sin RPM correlacionando con sus resultados en la encuesta ASQ-3, no se encontró diferencia significativa.

Concluyendo que el antecedente de RPM no mostró diferencia en el neurodesarrollo de los pacientes comparado con pacientes cuyos embarazos culminaron sin complicaciones. Y los niveles de las diferentes citocinas en liquido amniotico y suero

materno no se vieron relacionados con un mejor o peor desempeño en la encuesta ASQ-3.

CAPITULO II

MARCO TEÓRICO

La ruptura prematura de membranas (RPM) se define como la pérdoda de continuidad del amnios antes del inicio del trabajo de parto, en caso de que la RPM ocurra antes de las 37 semanas de gestación se denomina RPM pretérmino. Su incidencia es alrededor del 3% de los embarazos. Tanto la edad gestacional a la cual ocurre la RPM como la edad gestacional al nacer son predictivas de resultados adversos neonatales[1,2].

La inflamación es un proceso biológico que se presenta en tejidos vascularizados como respuesta a una agresión física, química o biológica. Esta puede clasificarse como aguda o crónica. El proceso inflamatorio agudo, se considera que aparece entre horas y días, y en éste 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[3].

La inflamación intrauterina juega un papel relevante en la fisiopatología del parto prematuro espontáneo principalmente en edades gestacionales más tempranas. Es frecuentemente observada en mujeres con trabajo de parto prematuro o con RPM pretérmino, la cual representa un factor de riesgo de eventos perinatales adversos. Adicionalmente, representa un riesgo mayor de eventos adversos en el recien nacido (RN) como sepsis temprana, displasia broncopulmonar, hemorragia intraventricular y parálisis cerebral que consecuentemente afecta al neurodesarrollo del RN[4,5].

La etiología de la parálisis cerebral (PC) es multifactorial. La prematuridad, la infección y la inflamación son factores de riesgo importantes que pueden interferir con la mielinización de la sustancia blanca en el cerebro del feto o del lactante, lo

que lleva a la parálisis cerebral, es por esto que la inflamación y en algunos casos la sepsis materna se relaciónan con la afección del neurodesarrollo en los RN[6].

Una cohorte retrospectiva reportó que las pacientes que presentaban citoquinas inflamatorias elevadas secundarias a un proceso infeccioso en líquido amniótico juegan un rol en la génesis de lesiones en la sustancia blanca del cerebro[7].

A través de un estudio en pacientes con RPM <20 semanas comparado con pacientes con RPM >20 semanas realizado por Van der Marel y colaboradores reportaron complicaciones maternas en el 50% de los casos incluida infección intrauterina, en cuanto a los RN tuvieron una mortalidad más alta[8,9].

Nuestro objetivo es llenar el vacío de conocimiento sobre la correlacion existente entre la alteracion del perfil inflamatorio en pacientes con y sin RPM y el neurodesarrollo sus hijos en población mexicana.

CAPITULO III

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Existe la necesidad de sintetizar el conocimiento de los estudios sobre este tema en la poblacion mexicana para comprender mejor la importancia clínica de la inflamación intraamniótica en los resultados neurológicos de los niños, incluido el papel de la edad gestacional y el estado de la madre en el momento del diagnóstico.

JUSTIFICACIÓN

No se han realizado estudios que valoren el riesgo de presentar trastornos del neurodesarrollo en hijos de madres con RPM en población mexicana. El seguimiento regular del desarrollo neurológico y la intervención temprana pueden beneficiar sus resultados a largo plazo.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es la correlación entre el perfil de citocinas moduladoras de la respuesta inflamatoria (IL-1β, IL-6, IL-8, IL-10 y TNFα) en pacientes con y sin ruptura prematura de membranas y el neurodesarrollo de sus hijos?

CAPITULO IV
HIPÓTESIS

4.1 Hipótesis alterna

Las mujeres con el antecedente de RPM y alteracion en el perfil de citocinas desarrollarán alguna alteración del neurodesarrollo de sus hijos comparado con infantes sin alteraciones del mismo.

4.2 Hipótesis nula

Las mujeres con el antecedente de RPM y alteracion en el perfil de citocinas no desarrollarán alguna alteración del neurodesarrollo de sus hijos comparado con infantes sin alteraciones del mismo.

CAPITLO V

OBJETIVOS

5.1 Objetivo general

- Determinar la correlacion entre el perfil de citocinas y el neurodesarrollo de infantes de pacientes con y sin RPM.

5.2 Objetivos especificos

- Determinar si existe diferencia estadisticamente significativa en el neurodesarrollo de pacientes con antecedente de RPM y sin antecedente de RPM.
- Determinar si existe correlacion entre el perfil de citocinas en liquido amniótico y el neurodesarrollo de infantes de pacientes con y sin RPM.
- Determinar si existe correlacion entre el perfil de citocinas en suero materno y el neurodesarrollo de infantes de pacientes con y sin RPM.

CAPITULO VI

MATERIAL Y METODOS

Este estudio se realizó en el Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González” de Monterrey, N.L., México durante enero 2023. Fue aprobado por el Comité de Ética de dicha institución, registrado con la clave GI23-00002.

6.1 Tipo de estudio

Estudio observacional, transversal y descriptivo.

6.2 Criterios de elegibilidad

6.2.1 Criterios de inclusión

Hijos o hijas de mujeres con el antecedente de haber participado en el estudio de investigacion “Comparación del perfil de citocinas moduladoras de la respuesta inflamatoria (IL-1β, IL-6, IL-8, IL-10 Y FNTα) en pacientes con y sin ruptura prematura de membranas” del Departamento de Ginecología y Obstetricia del Hospital Universitario Dr. José Eleuterio Gonzalez en Monterrey, N.L., México, los cuales sean localizados y su tutor acepte participar en el estudio.

6.2.2 Criterios de exclusión:

Aquellos en los que no se obtenga aceptación de participar en el estudio o no haya sido posible localizarlos.

6.3 Metodología

6.3.1 Estrategia de recultamiento y muestreo

Se realizó recultamiento a través de una llamada teléfonica. Los datos de las pacientes a considerar fueron obtenidos a través de una base de datos, posteriormente se les invitó a participar en el estudio y se les pidió su consentimiento de forma verbal habiéndoles explicado claramente los beneficios de participar en el estudio, así como el riesgo nulo en caso de hacerlo, dando oportunidad a preguntar cualquier duda que puedieran tener. En caso de aceptar la invitación a participar,

se precedió a realizar una encuesta con el fin evaluar el neurodesarrollo en sus hijos, la encuesta usada se determinó dependiendo de la edad del infante.

6.3.2 Procedimientos a realizar

Se realizó la encuesta ASQ-3, la cual consiste en cuestionarios sencillos que se han utilizado para verificar el neurodesarrollo en niños y niñas. Existen 21 cuestionarios ASQ-3 para niños/as desde 1 mes hasta 66 meses de edad (un cuestionario para cada etapa, adjuntos en la sección de anexos). Se aplicó cada una de estas de acuerdo a la edad del paciente.

La escala ASQ-3 evalua principalmente 5 áreas del desarrollo:

1. Comunicación: Las habilidades lingüísticas de su niño/a, tanto lo que él/ella entiende como lo que puede decir.
2. Motora gruesa: La manera en que su niño/a usa brazos y piernas otros músculos mayores para sentarse, gatear, caminar, correr y hacer otras actividades.
3. Motora fina: El movimiento y coordinación de las manos y dedos de su niño/a.
4. Resolución de problemas: La manera en que su niño/a juega con juguetes y resuelve problemas.
5. Socio-individual: Las habilidades que tiene su niño/a para ayudarse a sí mismo/a y la interacción con los demás.

Aquellos pacientes que cumplieron los criterios y aceptaron participar en el estudio fueron divididos en 2 grupos de investigacion. Estos consisten en los siguientes:

1) Participantes que cuenten con el antecedente de RPM
2) Participantes que cuenten no cuenten con el antecedente de RPM

6.4 Variables a estudiar

Nombre de la variable	Definición	Tipo de variable	Reportada como
Edad de la madre	Edad en años	Cuantitativa, discreta.	Media y desviación estándar
Número de gesta	Número de embarazos	Cuantitativa, continua.	Media y desviación estándar
ASQ-3 escala	Escala	Cualitativa, nominal.	Media y desviación estándar
Niveles de citocinas	Niveles en suero y liquido de citocinas	Cuantitativa continua	Media y desviación estándar

6.5 Cálculo de la muestra

Se calculó una muestra a conveniencia basándose en una base de datos obtenida previamente en el estudio "Comparación del perfil de citocinas moduladoras de la respuesta inflamatoria (IL-1β, IL-6, IL-8, IL-10 Y FNTα) en pacientes con y sin ruptura prematura de membranas" del Departamento de Ginecología y Obstetricia del Hospital Universitario Dr. José Eleuterio Gonzalez en Monterrey, N.L., México.

6.6 Análisis estadístico

Los datos se analizaron utilizando el paquete estadístico PRISM®. Se realizó un análisis descriptivo; las variables continuas se describen como medias y desviación estándar, medianas y rangos de acuerdo a su distribución. Para la comparación de variables cuantitativas entre dos grupos, se utilizó la prueba T Student. Para analizar

la correlacion entre 2 variables cuantitativas no parametricas se utilizó la prueba R Spearman. Se tomó como significativo un valor de p menor a 0.05.

CAPITULO VII

RESULTADOS

7.1 Caracteristicas de la población de estudio

En este estudio se logró incluir una población total de 42 pacientes. Aunque en principio la muestra estimada fue de 86 pacientes, no fue posible localizar a todas las pacientes incluidas en la base de datos mencionada. Por tanto, se conformaron a conveniencia dos grupos de pacientes. A) Grupo con RPM con 24 pacientes y B) Grupo sin RPM con 18 pacientes. La edad promedio registrada fue de 23.5 años. No se encontró diferencia significativa entre las caracteristicas 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**
*Edad (años)**	25 (18-38)	24 (19-37)	26.3 (18-38)	0.402
*Gesta (número de embarazos)**	2.3 (1-6)	2 (1-6)	2.5 (1-5)	0.065
*Edad gestacional(semanas)***	38.7±1.46	38.3±1.67	39.3±0.8	0.102

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

7.2 Correlación de resultados de ASQ-3 entre pacientes con RPM y sin RPM

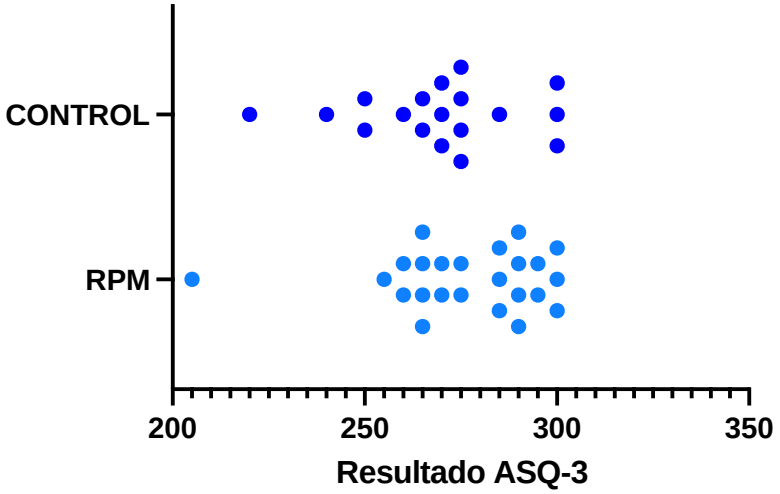
Al evaluar y comparar los resultados de la encuesta ASQ-3 para la valoracion del neurodesarrollo en pacientes con y sin antecedente de RPM, no se encontró diferencia estadisticamente significativa. (Tabla 2 y Figura 1)

*Tabla 2. Resultados de encuesta ASQ-3 en pacientes con y sin RPM.**

	Pacientes con RPM	**Pacientes sin RPM**	**P**
Resultados ASQ-3	**276.45 ±20.43**	**269.16 ±20.22**	**0.255**

*Media±DE; RPM: ruptura prematura de membranas

Figura 1. Resultados de encuesta ASQ-3 en pacientes con y sin RPM.



7.3 Niveles de citocinas pro y antiinflamatorias en líquido amniótico y resultados de ASQ-3

Al evaluar los niveles de las citocinas pro y antiinflamatorias en líquido amniótico de pacientes con y sin RPM correlacionando con sus resultados en la encuesta ASQ-3, no se encontró diferencia significativa (Tabla 3 y Figuras 2, 3, 4, 5 y 6).

*Tabla 2. Nivel de citocinas en líquido amniótico y resultados de ASQ-3.**

Citocina	**Niveles en líquido amniótico (pg/mL)**	**ASQ-3**	**P**
IL-1β	14.08 ±37.18	273.3 ±20.91	0.5745
IL-6	338.58 ±160.13	273.3 ±20.91	0.1353
IL-8	1040.18 ±528.40	273.3 ±20.91	0.4988
IL-10	103.1 ±271.53	273.3 ±20.91	0.9455
FNTα	7.8 ±31.9	273.3 ±20.91	0.1609

*Media±DE; RPM: ruptura prematura de membranas

Figura 2. Nivel de IL-1b en líquido amniótico y resultados de ASQ-3

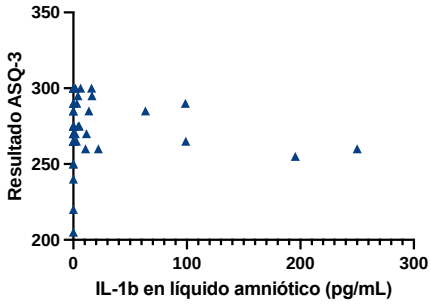


Figura 3. Nivel de IL-6 en líquido amniótico y resultados de ASQ-3

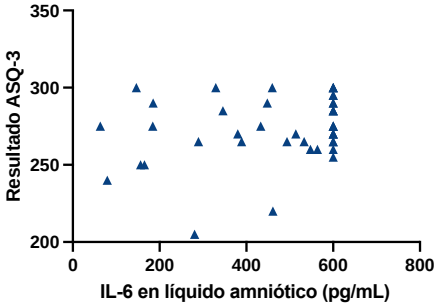


Figura 4. Nivel de IL-8 en líquido amniótico y resultados de ASQ-3

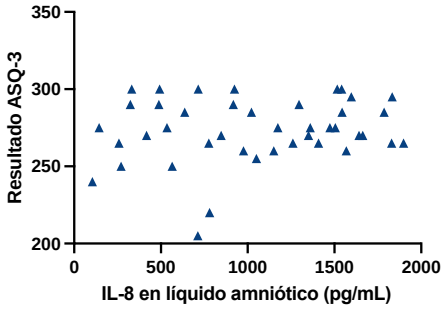


Figura 5. Nivel de IL-10 en líquido amniótico y resultados de ASQ-3

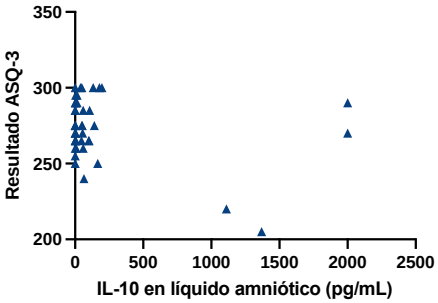
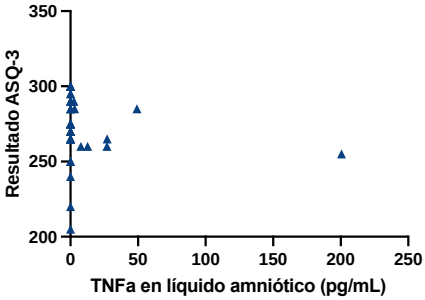


Figura 6. Nivel de TNFa en líquido amniótico y resultados de ASQ-3



7.4 Niveles de citocinas pro y antiinflamatorias en suero y resultados de ASQ-3

Al evaluar los niveles de las citocinas pro y antiinflamatorias de suero materno de pacientes con y sin RPM correlacionando con sus resultados en la encuesta ASQ-3, no se encontró diferencia significativa (Tabla 4 y Figuras 7, 8, 9, 10 y 11).

*Tabla 4. Nivel de citocinas en líquido amniótico y resultados de ASQ-3.**

Citocina	**Niveles en líquido amniótico (pg/mL)**	**ASQ-3**	**P**
IL-1β	0.3 ±1.72	273.3 ±20.91	0.2304
IL-6	16.37 ±22.44	273.3 ±20.91	0.7812
IL-8	28.55 ±89.08	273.3 ±20.91	0.2072
IL-10	18.41 ±30.77	273.3 ±20.91	0.6388
FNTα	0.13 ±0.69	273.3 ±20.91	0.2304

*Media±DE

Figura 7. Nivel de IL-1b en suero materno y resultados de ASQ-3

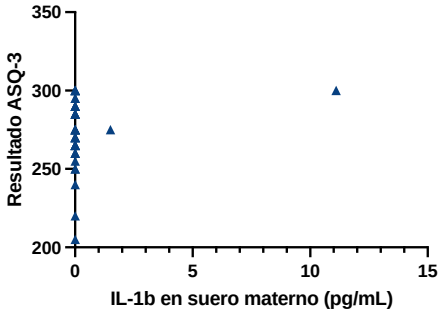


Figura 8. Nivel de IL-6 en suero materno y resultados de ASQ-3

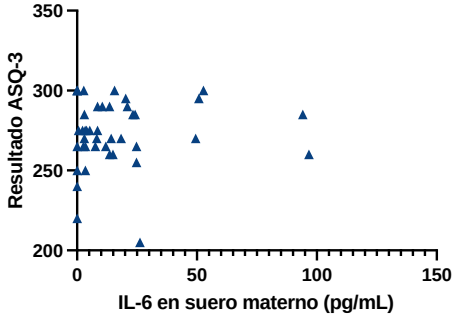


Figura 9. Nivel de IL-8 en suero materno y resultados de ASQ-3

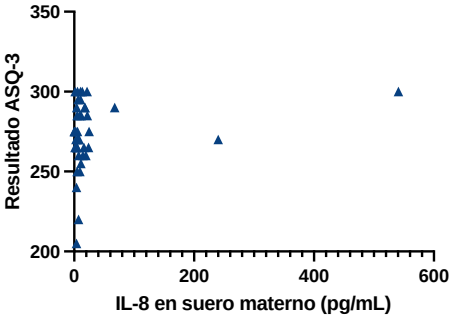


Figura 10. Nivel de IL-10 en suero materno y resultados de ASQ-3

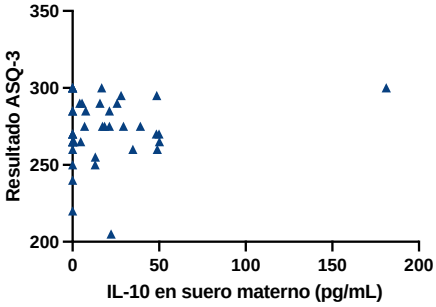
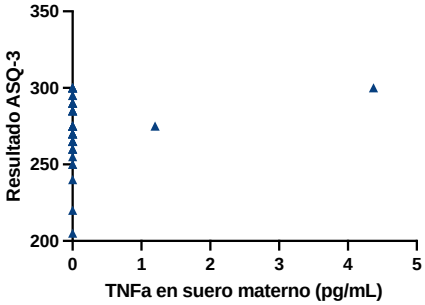


Figura 11. Nivel de TNFa en suero materno y resultados de ASQ-3



CAPITULO VIII

DISCUSIÓN

El retraso en el neurodesarrollo y sus problemas asociados pueden ser una causa de morbilidad de por vida que disminuye la calidad de vida de los pacientes, así como sus familias, y a su vez puede significar gastos económicos elevados para el sistema de salud. Es por esto que la busqueda de factores que lo predispongan y que pudieren prevenirse serían de gran utilidad para los pacientes y los sistemas de salud. Algunos estudios han tratado de comprobar la relación que existe entre la proliferación de citocinas y su afección a las celulas gliales durante el desarrollo intra y extrauterino, lo cual podría provocar futuros problemas en el neurodesarrollo.

Dammann estudió la relación existente entre los niveles de citocinas pro y antiinflamatorias IL-1, IL-6, TNFα prenatales y su relación a la parálisis cerebral infantil y/o daño cerebral. Encontró asociación epidemiológica entre las infecciones intrauterinas y la presencia de daño cerebral en los pacientes[10]. Bo Hyun, reportó que los infantes con riesgo a padecer daños a la sustancia blanca pueden ser identificados de manera temprana por las concentraciones elevadas de IL-6 e IL-1b en líquido amniótico[11]. Spann estudió 36 mujeres, a las cuales se realizó una medición de IL-6 y PCR entre las 34 y 37 semanas de gestación. Posteriormente se midió el desarrollo cognitivo de los productos a los 14 meses de vida con la escala Bayley. Encontraron que la inflamación materna se asocia a cambios en el comportamiento de los productos a corto y largo plazo[12].

A diferencia de los estudios previos, en el presente estudio no se encontró diferencia estadísticamente significativa de que el aumento o descenso de los mediadores pro y antiinflamatorios en pacientes con y sin ruptura prematura de membranas pudiese haber predispuesto a los infantes a disminución en el potencial de su neurodesarrollo o daño cerebral.

Sin embargo, se pudieran utilizar diferentes métodos de evaluación psicológica y cognitiva como lo es la escala de Bayley, así como toma de estudios de imagen

para valorar la anatomía cerebral de estos pacientes. Abriendo puerta a posibles futuros estudios.

Como limitantes del estudio considero que fue de suma importancia el tipo de población estudiada, ya que al ser ésta de muy bajos recursos económicos, fue de gran dificultad la localización de las pacientes para el seguimiento postnatal, por lo tanto, se tuvieron que eliminar aquellas pacientes no encontradas, reduciendo de forma importante la muestra de estudio.

CAPITULO IX

CONCLUSIONES

- El antecedente de RPM no mostró diferencia en el neurodesarrollo de los pacientes comparado con pacientes cuyos embarazos culminaron sin complicaciones.
- Los niveles de las diferentes citocinas en liquido amniotico no se vieron relacionados con un mejor o peor desempeño en la encuesta ASQ-3.
- Los niveles de las diferentes citocinas en suero materno no se vieron relacionados con un mejor o peor desempeño en la encuesta ASQ-3.

CAPITULO X

REFERENCIAS

1. Prelabor Rupture of Membranes: ACOG Practice Bulletin, Number 217. Obstet Gynecol. 2020 Mar;135(3): e80-e97. doi: 10.1097/AOG.0000000000003700. PMID: 32080050.
2. Meller CH, Carducci ME, Cernadas JMC, Otaño L. Preterm premature rupture of membranes. Vol. 116, Archivos Argentinos de Pediatria. Sociedad Argentina de Pediatria; 2018. p. e575–81
3. Salinas Carmona, M. C. (2010). La Inmunología en la Salud y la Enfermedad (1st ed.). Argentina: Panamericana.
4. Rodríguez-Trujillo A, Ríos J, Ángeles MA, Posadas DE, Murillo C, Rueda C, et al. Influence of perinatal inflammation on the neurodevelopmental outcome of premature infants. Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine. 2019 Apr 3;32(7):1069–77.
5. Soucy-Giguère L, Gasse C, Giguère Y, Demers S, Bujold E, Boutin A. Intra-amniotic inflammation and child neurodevelopment: A systematic review protocol. Syst Rev. 2018 Jan 22;7(1).
6. Drassinower D, Friedman AM, Običan SG, Levin H, Gyamfi-Bannerman C. Prolonged latency of preterm premature rupture of membranes and risk of cerebral palsy*. Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine. 2016 Sep 1;29(17):2748–52.
7. Hyun Yoon B, Kwan Jun J, Romero R, Hoon Park K, Gomez R, Choi JH, et al. Received for publication October 10. Vol. 177, Am J Obstet Gynecol. 1997.

8. Pendse A, Panchal H, Athalye-Jape G, Campbell C, Nathan E, Rao S, et al. Neonatal outcomes following previable prelabour rupture of membranes before 23 weeks of gestation - A retrospective cohort study. J Neonatal Perinatal Med. 2021;14(1):9–19.
9. Van der Marel I, de Jonge R, Duvekot J, Reiss I, Brussé I. Maternal and Neonatal Outcomes of Preterm Premature Rupture of Membranes before Viability. Klin Padiatr. 2016 Mar 1;228(2):69–76.
10. Dammann, O., Leviton, A. Maternal Intrauterine Infection, Cytokines, and Brain Damage in the Preterm Newborn. Pediatr Res 42, 1–8 (1997). https://doi.org/10.1203/00006450-199707000-00001
11. Bo Hyun Yoon, MD, PIzD, Department of Obstetrics and Gynecology, Seoul National University Hospital, Seoul, 110-744, Korea.
12. Spann, M. N., Monk, C., Scheinost, D., & Peterson, B. S. (2018). Maternal Immune Activation During the Third Trimester Is Associated with Neonatal Functional Connectivity of the Salience Network and Fetal to Toddler Behavior. The Journal of Neuroscience, 38(11), 2877–2886. doi:10.1523/jneurosci.2272-17.2018

CAPITULO XI

ANEXOS

Carta de aceptación

UANL

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN

FACULTAD DE MEDICINA Y HOSPITAL UNIVERSITARIO

DR. med. ABEL GUZMÁN LÓPEZ
Investigador Principal
Departamento de Ginecología y Obstetricia.
Hospital Universitario "Dr. José Eleuterio González"
Presente.-

Estimado Dr. Guzmán:

En respuesta a su solicitud con número de ingreso **PI22-00383** con fecha del **25 de noviembre de 2022**, recibida en las oficinas de la Secretaría de Investigación Clínica de la Subdirección de Investigación, se extiende la siguiente notificación con fundamento en el artículo 41 BIS de la Ley General de Salud; los artículos 14 inciso VII, 99 inciso I, 102, 109 y 112 del Decreto que modifica a la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la salud publicado el día 2 de abril del 2014; además de lo establecido en los puntos 4.4, 6.2, 6.3.2.8, 8 y 9 de la Norma Oficial Mexicana NOM-012-SSA3-2012, que establece los criterios para la ejecución de proyectos de investigación para la salud en seres humanos; así como por el Reglamento interno de Investigación de nuestra Institución.

Se le informa que el Comité a mi cargo ha determinado que su proyecto de investigación clínica abajo mencionado cumple con los aspectos éticos necesarios para garantizar el bienestar y los derechos de los sujetos de investigación que la sociedad mexicana demanda, por lo cual ha sido **APROBADO.**

Titulado **"Asociación entre la ruptura prematura de membranas y el neurodesarrollo en pacientes pretérmino comparado con pacientes a término."**

De igual forma el siguiente documento:

NOMBRE DEL DOCUMENTO	VERSIÓN	FECHA
Protocolo titulado: Asociación entre la ruptura prematura de membranas y el neurodesarrollo en pacientes pretérmino comparado con pacientes a término".	1.1	Dic 2022
Un cuestionario completado por los padres para evaluar a los niños, Cuestionario 18 meses	2da Edición	2003
Un cuestionario completado por los padres para evaluar a los niños, Cuestionario 33 meses	2da Edición	2003

Por lo tanto, usted ha sido **autorizado** para realizar dicho estudio en el **Departamento de Ginecología y Obstetricia** del Hospital Universitario como Investigador Responsable. Su proyecto aprobado ha sido registrado con la clave **GI23-00002.** La vigencia de aprobación de este proyecto es al día **05 de enero del 2024.**

Participando además el Dr. Luis Abel Guzmán Ochoa, Dra. Hilda Cristina Ochoa Bayona y la MIP Carolina Cervantes Arellano como Co-Investigadores.

Toda vez que el protocolo original, así como la carta de consentimiento informado o cualquier documento involucrado en el proyecto sufran modificaciones, éstas deberán someterse para su re-aprobación.

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: 81 8329 4050, Ext. 2870 a 2874. Correo Electrónico: investigacionclinica@meduanl.com

Full Accreditation

Septiembre 18, 2017

Será nuestra obligación realizar visitas de seguimiento a su sitio de investigación para que todo lo anterior se encuentre debidamente consignado. En caso de no apegarse, este Comité tiene la autoridad de suspender temporal o definitivamente la investigación en curso, todo esto con la finalidad de resguardar el bienestar y seguridad de los sujetos en investigación.

El proyecto aprobado será revisado:

1. Al menos una vez al año, en base a su naturaleza de investigación.
2. Cuando cualquier enmienda pudiera o claramente afecte bienestar y los derechos de los sujetos de investigación o en la conducción del estudio.
3. Cualquier evento o nueva información que pueda afectar la proporción de beneficio/riesgo del estudio.
4. Así mismo llevaremos a cabo auditorias por parte de la Coordinación de Control de Calidad en Investigación aleatoriamente o cuando el Comité lo solicite.
5. Toda revisión será sujeta a los lineamientos de las Buenas Prácticas Clínicas en Investigación, la Ley General de Salud, el Reglamento de la Ley General de Salud en materia de investigación para la salud, la NOM-012-SSA3-2012, el Reglamento Interno de Investigación de nuestra Institución, así como las demás regulaciones aplicables.

Atentamente,
"Ars Flammam Veritatis"
Monterrey, Nuevo León., 05 de enero del 2023

COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN
COMITÉ DE INVESTIGACIÓN

DR. med. OSCAR DE LA GARZA CASTRO
Presidente del Comité de Ética en 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: 81 8329 4050, Ext. 2870 a 2874. Correo Electrónico: investigacionclinica@meduanl.com

Full Accreditation
Septiembre 18, 2017

Ejemplo de cuestionario ASQ-3 (33 meses)

Edades y Etapas: Un Cuestionario Completado por los Padres para Evaluar a los Niños*
Segunda Edición
Por **Diane Bricker** y **Jane Squires**
con la ayuda de ***Linda Mounts, LaWanda Potter, Robert Nickel, Elizabeth Twombly,*** *y* ***Jane Farrell***
Copyright © 1999 por Paul H. Brookes Publishing Co.

33 Meses Cuestionario

Lo que sigue a continuación son unas preguntas sobre diferentes actividades que los niños hacen. Puede ser que su niño/a ya haya realizado algunas y todavía no haya realizado otras. Después de leer cada cosa, marque la respuesta que indique lo que su niño/a ha hecho en el pasado o lo que hace ahora.

Cosas Importantes que Recordar:

- ☑ Le rogamos que intente cada actividad individualmente con su niño/a antes de contestar las preguntas.
- ☑ Trate de que al llenar este cuestionario sea un juego que es divertido para usted y su niño/a.
- ☑ Asegúrese de que su niño/a ha descansado, que ha comido y que viene listo para jugar.

Si tiene alguna pregunta o preocupación acerca de su bebé o acerca de este cuestionario, por favor Comunicarse con la Dra. Teresa Cobo a: bbprematur@gmail.com

*Translated from the English:
Ages & Stages Questionnaires: A Parent-Completed, Child-Monitoring System, Second Edition, Bricker et al.
© 1999 Paul H. Brookes Publishing Co.

ASQ

1

Edades y Etapas: Un Cuestionario Completado por los Padres para Evaluar a los Niños*
Segunda Edición
Por **Diane Bricker** y **Jane Squires**
con la ayuda de ***Linda Mounts, LaWanda Potter, Robert Nickel, Elizabeth Twombly,*** *y* ***Jane Farrell***
Copyright © 1999 por Paul H. Brookes Publishing Co.

33 Meses Cuestionario

Por favor da la siguiente información.

Nombre del niño/a: _____

Fecha de nacimiento del niño/a: _____

Día de hoy: _____

Complete este cuestionario antes de: _____

Persona llenando este cuestionario: _____

¿Cuál es su relación con el niño/a? _____

Su teléfono: _____

Su dirección (para correspondencia): _____

_____

Ciudad: _____

Estado: _____ Código postal: _____

Haga una lista de cualquiera otra persona que le asista en el llenar de este cuestionario: _____

_____

Programa de administración/proveedor: _____

*Translated from the English:
Ages & Stages Questionnaires: A Parent-Completed, Child-Monitoring System, Second Edition, Bricker et al.
© 1999 Paul H. Brookes Publishing Co.

ASQ

2

COMUNICACIÓN *Intente hacer cada actividad con su niño/a.*	SÍ	A VECES	TODAVÍA NO	
1. Cuando le pide a su niño/a que apunte a la nariz, al pelo, a los piés, a las orejas, etc., ¿puede apuntar a por lo menos *siete* partes del cuerpo? Puede señalarse en sí mismo, en Ud. o en una muñeca.	☐	☐	☐	___
2. ¿Puede construir frases de tres o cuatro palabras? Escriba un ejemplo: _____ _____	☐	☐	☐	___
3. Sin darle pistas ni gestos, dígale: "Pon el zapato *encima de* la mesa" y "Pon el libro *debajo de* la silla". ¿Puede seguir las dos instrucciones correctamente?	☐	☐	☐	___
4. Al mirar un libro de muchas fotografías o dibujos, ¿Puede su niño/a decirle lo que pasa en la fotografía o en el dibujo? Por ejemplo, Cuando Ud. le pregunta ¿Qúe hace el perro (el niño)? El ladra, corro, llora o come.	☐	☐	☐	___
5. Enseñe a su niño/a como el cierre de un abrigo sube y baja. Dígale: "Mira esto sube y baja." Ponga el cierre en el centro y pídale que lo baje. Ponga el cierre en el centro otra vez y pídale que lo suba. Repita esto varias veces antes de pedirle que lo haga solo/a. ¿Siempre sube el cierre cuando Ud. le dice "súbelo" y siempre lo baja al decirle "bájalo"?	☐	☐	☐	___
6. Al preguntarle: ¿cómo te llamas?", ¿responde con su nombre y apellido?	☐	☐	☐	___
			TOTAL PARA COMUNICACIÓN	___

MOVIMIENTOS AMPLIOS *Intente hacer cada actividad con su niño/a.*				
1. ¿Sabe correr bastante bien, parándose sin darse golpes o caerse?	☐	☐	☐	___
2. Sin apoyarse en ningún objeto, ¿sabe dar una patada a un balón moviendo la pierna hacia atrás y luego hacia adelante?	☐	☐	☐	___
3. ¿Sabe saltar levantando los dos pies del suelo a la misma vez?	☐	☐	☐	___

MOVIMIENTOS AMPLIOS *(continuación)*	SÍ	A VECES	TODAVÍA NO	
4. ¿Sabe subir las escaleras poniendo un pie en cada escalón? (El pie izquierdo en un escalón y el derecho en el siguiente). Se permite que se apoye en la barandilla o en la pared. (Mire esto en otros lugares. Puede ser en una tienda, en un parque de juegos o en casa.)	☐	☐	☐	___
5. ¿Puede pararse en un solo pie por un segundo sin agarrarse de nada?	☐	☐	☐	___
6. Al estar de pie ¿sabe tirar una pelota al frente, levantando el brazo *a la altura del hombro*? (No lo cuente si deja caer la pelota o tira la pelota desde la altura de la cintura.)	☐	☐	☐	___
			TOTAL PARA MOVIMIENTOS AMPLIOS	___

MOVIMIENTOS FINOS *Intente hacer cada actividad con su niño/a.*				
1. Después de observarle a Ud. dibujar una línea de arriba abajo en una hoja de papel con un lápiz, una crayola o una pluma, pida le que haga una línea como la suya. No le deje dibujar encima de la suya. ¿Hace lo que hizo Ud., dibujando una línea vertical? Marque afirmativamente Marque negativamente	☐	☐	☐	___
2. ¿Sabe meter un cordón por el agujero de una bolita de madera o por los agujero del zapato?	☐	☐	☐	___
3. Después de observarle a Ud. dibujar una línea de un lado al otro de la hoja de papel, pida a su niño/a que haga una línea como la suya. No le deje usar papel transparente o dibujar encima de la suya. ¿Hace lo que Ud. hizo, dibujando una línea horizontal? Marque afirmativamente Marque negativamente	☐	☐	☐	___

MOVIMIENTOS FINOS *(continuación)*

	SÍ	A VECES	TODAVÍA NO	
4. Después de observarle a Ud. dibujar un solo círculo, pida a su niño/a que dibuje un círculo como el suyo. No le deje usar papel transparente o dibujar encima del suyo. ¿Hace lo que Ud. hizo, dibujando un círculo?	☐	☐	☐	___
5. ¿Sabe pasar las hojas de un libro una por una?	☐	☐	☐	___
6. ¿Intenta cortar papel con las tijeras (que no son peligrosas para niños)? (No es necesario que llegue a cortar el papel, pero sí debe saber abrirlas y cerrarlas mientras que agarra el papel con la otra mano. Ud. puede enseñarle cómo se usan las tijeras.)	☐	☐	☐	___
TOTAL PARA MOVIMIENTOS FINOS				___

Marque afirmativamente

Marque negativamente

RESOLUCIÓN de PROBLEMAS *Intente hacer cada actividad con su niño/a.*

1. Al mirarse al espejo, pregúntele: "¿dónde está _____?" (Use el nombre de su niño/a). ¿Se señala en el espejo?	☐	☐	☐	___
2. Mientras su niño/a le observe, ponga cuatro objetos, como unos cubos o unos carritos, en línea recta. ¿Intenta imitarle poniendo los *cuatro* objetos en línea recta? (También puede usar carretes de hilo, unas cajitas u otros juguetes.)	☐	☐	☐	___
3. Si quiere algo que no alcanza, ¿Busca una silla o una caja para subirse encima para poderlo alcanzarlo?	☐	☐	☐	___
4. Al señarle esta figura y preguntarle "¿qué es?", ¿responde con una palabra que haga referencia a una persona? Respuestas como "muñeco de nieve", "niño", "señor", "niña", "papá" son correctas. Escriba la respuesta de su niño/a a continuación: _____	☐	☐	☐	___
5. Al decirle: "Di siete tres", ¿sabe repetir *solamente* los dos números en el orden correcto? No repita los números. Sí es necesario, intente otro par de números y diga: "Di ocho dos". Sólamente es necesario que el niño repita uno de los dos pares de números para que Ud. pueda responder afirmativamente a la pregunta.	☐	☐	☐	___
6. Después de hacer un dibujo o un garabato, ¿le cuenta su hijo lo que acaba de dibujar? Ud. le puede decir "Cuéntame sobre tu dibujo" o preguntar "¿Qué es?"	☐	☐	☐	___
TOTAL PARA RESOLUCIÓN de PROBLEMAS				___

SOCIO-INDIVIDUAL *Intente hacer cada actividad con su niño/a.*

	SÍ	A VECES	TODAVÍA NO	
1. ¿Sabe meterse la cuchara en la boca sin que normalmente se le caiga la comida?	☐	☐	☐	___
2. ¿Sabe empujar un carrito de compras o un cochecito de bebé o un carrito con ruedas evitando dar golpes a las cosas y salirse de un rincón si no puede girar?	☐	☐	☐	___
3. ¿Sabe ponerse el abrigo, su chaqueta o su camisa sin ayuda?	☐	☐	☐	___
4. Después de meterle los pantalones por los pies, ¿se los sube hasta la cintura?	☐	☐	☐	___
5. Al mirarse su niño/a en el espejo y Ud. le pregunta: "¿Quién está ahí?", ¿contesta "yo" o dice su nombre?	☐	☐	☐	___
6. Hágale la siguiente pregunta empleando estas mismas palabras: "¿eres una niña o un niño?" ¿Sabe responder correctamente?	☐	☐	☐	___
TOTAL PARA SOCIO-INDIVIDUAL				___

GENERAL *Padres y proveedores pueden utilizar el reverso para comentarios adicionales.*

1. ¿Cree Ud. que su niño/a oye bien? SÍ ◯ NO ◯
   Si contesta "No", explique: _____
2. ¿Cree Ud. que habla igual que los otros niños de su edad? SÍ ◯ NO ◯
   Si contesta "No", explique: _____
3. ¿Puede Ud. entender casi todo lo que su niño/a le dice? SÍ ◯ NO ◯
   Si contesta "No", explique: _____
4. ¿Cree Ud. que camina, corre y trepa igual que los otros niños de su edad? SÍ ◯ NO ◯
   Si contesta "No", explique: _____
5. ¿Tiene cualquiera de los padres algún antecedente de familia con problemas de sordera durante la infancia o con cualquier otro tipo de deficiencia de los oídos? SÍ ◯ NO ◯
   Si contesta "Sí", explique: _____
6. ¿Tiene Ud. alguna preocupación sobre la vista de su niño/a? SÍ ◯ NO ◯
   Si contesta "Sí", explique: _____
7. ¿Ha tenido su niño/a algún problema médico en los últimos meses? SÍ ◯ NO ◯
   Si contesta "Sí", explique: _____
8. ¿Hay algo de su niño/a que a Ud. le preocupe? SÍ ◯ NO ◯
   Si contesta "Sí", explique: _____

POR FAVOR CONSTESTE LAS SIGUIENTES PREGUNTAS:

1. Cuál es el nivel de Estudios Materno?
- NO ESTUDIOS ◯
- PRIMARIOS ◯
- SECUNDARIOS ◯
- SUPERIORES ◯
- UNIVERSITARIOS ◯

2. La Madre FUMÓ durante la Gestación? SI ◯ NO ◯

3. Dio la madre LACTANCIA MATERNA (LM)?

NO ◯ SI: LM < 6meses ◯
LM > 6meses ◯

4. Da LACTANCIA MATERNA Actualmente? SI ◯ NO ◯

Una vez cumplimentado el Cuestionario enviarlo a:
bbprematur@gmail.com

ASQ

ASQ Sumario Informativo 33to Mes

Nombre del niño/a: _____ Fecha de nacimiento: _____
Persona llenando cuestionario: _____ Parentezco: _____
Dirección de correo: _____ Ciudad: _____ Estado: _____ Código postal: _____
Teléfono: _____ Ayudantes en completar el ASQ: _____
Fecha de hoy: _____

RESUMEN: Por favor traslade las respuestas de la sección total del cuestionario tachando "sí" o "no" y reportando cualquier comentario.

1. ¿Oye bien? Comentarios:	SÍ	NO	5. Historial: ¿Hay problemas auditivos de la familia? Comentarios:	SÍ	NO
2. ¿Habla como otros niños? Comentarios:	SÍ	NO	6. ¿Preocupaciones sobre la vista? Comentarios:	SÍ	NO
3. ¿Puede Ud. comprender a su niño/a? Comentarios:	SÍ	NO	7. ¿Problemas médicos recientes? Comentarios:	SÍ	NO
4. ¿Camina, corre, y trepa como otros niños? Comentarios:	SÍ	NO	8. ¿Otros preocupaciones? Comentarios:	SÍ	NO

ANOTACIÓN DEL CUESTIONARIO

1. Asegúrese de que todas las cosas hayan sido contestadas. Si no cosa ser contestadas, refiérase al equivalente del average del proceso de la Guía de Uso del ASQ.
2. Califique cada parte del cuestionario escribiendo el número apropiado en la línea de los totales.
   SÍ = 10 A VECES = 5 TODAVÍA NO = 0
3. Añada las partes calificadas de cada sección y anote esos resultados en los espacios provistos para totales.
4. Indique el total del niño/a en cada área, llendando los círculos apropiados en el cuadro inferior. Por ejemplo, si la anotación total para el área de comunicación fue 50, llene el círculo debajo del 50 en la primera fila.

Total	0	5	10	15	20	25	30	35	40	45	50	55	60
Comunicación	●	●	●	●	●	●	●	●	○	○	○	○	○
Movimientos amplios	●	●	●	●	●	●	○	○	○	○	○	○	○
Movimientos finos	●	●	●	●	●	●	○	○	○	○	○	○	○
Resolución de problemas	●	●	●	●	●	●	○	○	○	○	○	○	○
Socio-individual	●	●	●	●	●	●	○	○	○	○	○	○	○
Total	0	5	10	15	20	25	30	35	40	45	50	55	60

Examine los círculos llenados en cada área anterior.

5. Si el total del niño/a cae entre ▭ área, el niño/a aparenta estar bien en esa área hasta ahora.
6. Si el total del niño/a cae entre ▬ área, hable con un profesional. Su niño/a quizás necesite más evaluación.

OPCIONAL: Las respuestas específicas de los artículos del cuestionario pueden ser anotadas en este cuadro sinóptico.

33 meses	Tantos	Limite	Comunicación	Movimientos amplios	Movimientos finos	Resolución de problemas	Socio-individual
Comunicación		35.0	1 ○○○	1 ○○○	1 ○○○	1 ○○○	1 ○○○
Movimientos amplios		25.0	2 ○○○	2 ○○○	2 ○○○	2 ○○○	2 ○○○
Movimientos finos		25.0	3 ○○○	3 ○○○	3 ○○○	3 ○○○	3 ○○○
Resolución de problemas		25.0	4 ○○○	4 ○○○	4 ○○○	4 ○○○	4 ○○○
Socio-individual		25.0	5 ○○○	5 ○○○	5 ○○○	5 ○○○	5 ○○○
			6 ○○○	6 ○○○	6 ○○○	6 ○○○	6 ○○○
			S A T	S A T	S A T	S A T	S A T

Administrador o proveedor del programa: BBprematur

CAPITULO XII

RESUMEN AUTOBIOGRÁFICO

Luis Abel Guzmán Ochoa

Candidato para el Grado de

Subspecialidad en Medicina Materno Fetal

Tesis: “Correlación entre el perfil de citocinas moduladoras de la respuesta inflamatoria (IL-1β, IL-6, IL-8, IL-10 y FNTα) en pacientes con y sin ruptura prematura de membranas y el neurodesarrollo de sus hijos”

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 Autonoma de Nuevo León de la carrera de Médico Cirujano y Partero en el año 2016. Especialista en Ginecología y Obstetricia por la Universidad Autónoma de Nuevo León.