

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN

FACULTAD DE MEDICINA



**“RELACIÓN ENTRE NIVELES DE CITOCINAS PROINFLAMATORIAS EN
LÍQUIDO AMNIÓTICO Y DESENLACES CLÍNICOS NEONATALES EN
PACIENTES CON Y SIN RUPTURA DE MEMBRANAS”.**

Por

DRA. GABRIELA VALENZUELA SOSA

**COMO REQUISITO PARCIAL PARA OBTENER EL GRADO DE
ESPECIALISTA EN PEDIATRÍA**

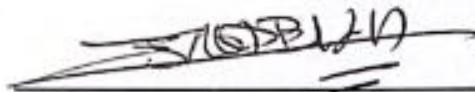
DICIEMBRE, 2023

**"RELACIÓN ENTRE NIVELES DE CITOCINAS PROINFLAMATORIAS EN
LÍQUIDO AMNIÓTICO Y DESENLACES CLÍNICOS NEONATALES EN
PACIENTES CON Y SIN RUPTURA DE MEMBRANAS".**

Aprobación de la tesis:



**Dr. med. Manuel de la O Cavazos
Director de la tesis**




**Dr. med. Isaías Rodríguez Balderrama
Codirector de la tesis**



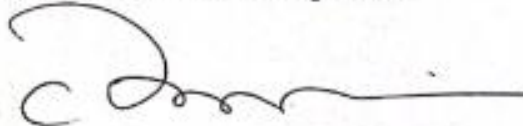
**Dra. med. Consuelo Treviño Garza
Coordinador de Enseñanza**



**Dr. Fernando García Rodríguez
Coordinador de Investigación**



**Dr. med. Manuel de la O Cavazos
Profesor Titular del Programa**



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

DEDICATORIA

Abel,
gracias por nunca dejarme sola y
haberme acompañado estos 3 años a pesar de todo.

Fue un camino largo y difícil pero
solo contigo a mi lado lo hubiera logrado. Te amo

Helena,
aún eres muy pequeña para entenderlo,
pero esto es por y para ti.

AGRADECIMIENTOS

Quiero agradecer también a mi familia, al Dr. Abel, la Dra. Cristy, Aldo, gracias por estos 3 años de acompañarme en el camino con sus consejos y enseñanzas.

Y un especial agradecimiento a todo el equipo detrás de este trabajo, sin su ayuda esto no se habría logrado.

Tabla de contenido

CAPÍTULO I	6
RESÚMEN	6
CAPÍTULO II	7
INTRODUCCIÓN	7
CAPÍTULO III	10
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	10
CAPÍTULO IV	11
JUSTIFICACION	11
CAPÍTULO V	12
HIPOTESIS	12
3.1 HIPÓTESIS	12
3.2	13
CAPÍTULO VI	13
OBJETIVOS	13
4.1	14
4.2	14
CAPÍTULO VII	14
MATERIAL Y MÉTODOS	14
5.1 TIPO DE ESTUDIO	14
5.2 SITIO DE REALIZACIÓN	14
5.3 CRITERIOS DE INCLUSIÓN	14
5.4 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN	15
5.5 CRITERIOS DE ELIMINACIÓN.	15
5.6 OBTENCIÓN DE CONSENTIMIENTO INFORMADO.	15
5.7 RECOPIACIÓN DE INFORMACIÓN	15
5.8 CALCULO DE LA MUESTRA	18

5.9 ANÁLISIS ESTADÍSTICO	19
CAPÍTULO VIII	21
RESULTADOS	21
6.1 CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN DE ESTUDIO.	21
6.2 CORRELACIÓN ENTRE NIVELES DE INTERLEUCINAS A CAPTURO, APGAR, SILVERMAN ANDERSON, PESO, TALLA, INGRESO A UCIN, NACIMIENTOS PRETERMINO.	23
6.3 NIVELES DE CITOCINAS IL-6 E IL8 EN LÍQUIDO AMNIÓTICO EN PACIENTES CON Y SIN INGRESO A LA UCIN	24
6.4 NIVELES DE CITOCINAS PRO Y ANTIINFLAMATORIAS EN LÍQUIDO AMNIÓTICO EN PACIENTES CON Y SIN RPM	24
CAPÍTULO IX	26
DISCUSIÓN	26
CAPÍTULO X	28
CONCLUSIONES	28
CAPÍTULO XI	29
BIBLIOGRAFÍA	29
CAPÍTULO XII	32
ANEXOS	32
11.1 INDICE DE TABLAS	32
11.2 LISTA DE ABREVIATURAS	32

Capítulo I

RESÚMEN

Durante el periodo prenatal, el líquido amniótico juega un papel muy importante en el desarrollo del feto, ya que este ayuda al desarrollo de diversos órganos, así como también a facilitar la movilidad del feto y brinda una barrera de protección hacia el exterior que lo rodea. Se ha encontrado que en el líquido amniótico se encuentran diferentes tipos de interleucinas, las cuales ayudan con la comunicación intercelular y del sistema inmunológico, algunas de las citocinas que se encuentran presentes son la IL-1®, IL-6, IL-8, IL-10, FNT- α ; estas interleucinas se ha encontrado que en ocasiones pueden tener efectos negativos sobre el feto dependiendo de los niveles de las mismas, es por eso que este estudio buscó encontrar una relación entre los niveles de estas citocinas en líquido amniótico y los desenlaces neonatales, dentro de los que se incluyó peso, talla, Capurro, APGAR, Silverman Anderson, sepsis neonatal, ingreso a la UCIN, parto prematuro, entre otros. En este estudio se logró incluir un total de 86 pacientes, con una edad promedio de 24.8 años. Al comparar los niveles de citocinas con los diferentes enlaces clínicos se encontró una correlación entre los niveles de IL-6 e IL-8 con un coeficiente de correlación de 0.240 y 0.309 respectivamente, así como también se encontró que IL-6 E IL-10 se encontraban elevadas en valores estadísticamente superiores en las mujeres que cursaron con ruptura prematura de membranas, sin encontrar relación entre estas y el parto prematuro. En el resto de las citocinas, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas

Capítulo II

INTRODUCCIÓN

El líquido amniótico, un fluido crucial para el desarrollo fetal, contiene diversas interleucinas que desempeñan un papel fundamental en la regulación de la respuesta inmunitaria y el bienestar del feto. Estas interleucinas son proteínas de señalización que facilitan la comunicación entre las células del sistema inmunitario y desempeñan un papel esencial en la gestación. A continuación, se presentan algunos de los tipos de interleucinas que pueden encontrarse en el líquido amniótico:

- Interleucina 1 (IL-1®): Produce inflamación sistémica a través de la activación de la ciclooxygenasa-2 (COX-2), contribuyendo a la formación de prostaglandinas lo cual causa fiebre. Su presencia en niveles elevados puede indicar un riesgo para el desarrollo fetal. (1)
- Interleucina-6 (IL-6): La IL-6 es potenciadora del efecto de la IL-1 y del factor de necrosis tumoral alfa (FNT α), además de tener un importante rol en la hematopoyesis. Esta aumenta a su vez la velocidad de sedimentación globular y sus niveles aumentan en respuesta a infecciones, asociándose con un mayor riesgo de complicaciones durante el embarazo. (2,3)
- Interleucina-8 (IL-8): IL-8 Su principal función es la quimio atracción de neutrófilos, a su vez estimulando la angiogénesis. Su presencia en el líquido amniótico puede ser un indicador de inflamación intraamniótica. (4)
- Interleucina-10 (IL-10): A diferencia de las interleucinas proinflamatorias mencionadas anteriormente, IL-10 es una interleucina antiinflamatoria que puede desempeñar un papel protector durante el embarazo. Inhibe 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. (5)
- El factor de necrosis tumoral (FNT- α) es un mediador central de la respuesta inmunológica en la inflamación. Sus acciones son inducir apoptosis,

diferenciación de linfocitos y producción de caquectina. Su sensibilidad para predecir una infección temprana es del 78%, sin embargo, su especificidad es del 441%. (6)

El síndrome de distrés respiratorio neonatal (SDR), es una afección neonatal caracterizada por insuficiencia respiratoria, consecuencia de una deficiencia de surfactante pulmonar y asociado a nacimientos prematuros. (7) Uno de los métodos más utilizados para evaluar la gravedad del SDR y seguir su evolución es la escala Silverman Anderson, la cual se utiliza para medir la dificultad respiratoria en recién nacidos y lactantes. Esta asigna puntuaciones basadas en el tiraje intercostal, aleteo nasal, disociación toracoabdominal, quejido respiratorio y retracción esternal. (8) Cuanto más alta sea la puntuación, más grave será la dificultad respiratoria y, por lo tanto, más crítica será la situación del recién nacido. A cada evaluación se le puede asignar un 0 en caso de no estar presente y 2 en caso de ser más marcada. Su tratamiento se basa en aplicación de oxigenación suplementaria con presión positivo a través de dispositivos de presurización continua de la vía aérea (CPAP) con aplicación de surfactante pulmonar vía inhalada. (9,10)

Por otra parte, la sepsis neonatal se define como un síndrome clínico en un recién nacido de 28 días de vida o menos, causado por una infección sistémica e invasiva. Esta se clasifica según el tiempo de inicio. Sepsis temprana (en las primeras 72 horas de vida) o sepsis tardía (72 horas posteriores al nacimiento). (11) En los pacientes con sepsis temprana el 85% presentara signos clínicos de sepsis dentro de las primeras 24 horas algunos de ellos como dificultad en la succión, apneas, bradicardia, fiebre, dificultad respiratoria, ictericia, vómitos, entre otros. (12) El diagnóstico definitivo se realiza por hemocultivo, sin embargo, se requiere esperar entre 24 y 72 horas para obtener un resultado definitivo y solo se reporta positivo el 19.2% de los casos, por lo cual un resultado negativo no descarta el diagnóstico.

Recientemente se han realizado múltiples investigaciones destinadas a evaluar la posible relación entre los niveles de las múltiples citocinas proinflamatorias presentes en líquido amniótico y su correlación con desenlaces clínicos neonatales como el síndrome de distrés respiratorio y sepsis neonatal, así como nacimientos

prematuros y edad pequeña para la edad gestacional. A sí mismo, en el contexto de una ruptura prematura de membranas (RPM) en donde se ha demostrado una alteración en los niveles de estas citocinas y mayor asociación con nacimientos pretérmino la evaluación de estas podría ofrecer un biomarcador pronóstico en dichas pacientes para implementar estrategias preventivas dirigidas a los desenlaces neonatales ya mencionados. (13, 14, 15)

Capítulo III

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La RPM se asocia con una alta morbimortalidad materna y neonatal, se trata de un evento frecuente que ocurre hasta en aproximadamente el 10% de los embarazos. (16) La incidencia de síndrome de distrés respiratorio en pacientes con RPM es significativamente elevada, así mismo la incidencia de sepsis neonatal puede alcanzar hasta el 5%. (17) Existen múltiples factores de riesgo para desarrollar RPM, el más significativo de ellos es la infección materna, lo cual aumenta el riesgo fetal a desarrollar infecciones por el paso ascendente de bacterias. Además de los desenlaces previamente mencionados, la enterocolitis necrotizante y hemorragias interventriculares también se asocian a la RPM. (18)

La detección oportuna y el manejo temprano puede disminuir de manera significativa la morbimortalidad del producto y la madre. Una prueba no invasiva al recién nacido que pudiera predecirnos de manera confiable la probabilidad de desarrollar sepsis neonatal pudiese ser de utilidad para la decisión de administrar antibioticoterapia de manera temprana o no. A su vez, en pacientes con RPM, la toma de muestras de líquido amniótico al momento de la ruptura con la subsecuente medición de citocinas proinflamatorias podría ayudarnos a identificar qué pacientes se encuentran ante un alto riesgo de SDR o displasia broncopulmonar.

Capítulo IV

JUSTIFICACION

Realizar una investigación que evalúe la relación entre las citocinas proinflamatorias en el líquido amniótico y desenlaces neonatales adversos, como el síndrome de distrés respiratorio del neonato y la sepsis neonatal, es de vital importancia por varias razones. En primer lugar, estas condiciones representan una carga significativa en términos de morbilidad neonatal y costos de atención médica, lo que hace que su prevención y manejo adecuado sean imperativos para mejorar la salud de los recién nacidos y reducir la carga económica en el sistema de salud. En segundo lugar, la ruptura prematura de membranas (RPM) es un evento obstétrico común y un factor de riesgo importante para el nacimiento prematuro. Comprender cómo la RPM puede desencadenar una respuesta inflamatoria en el líquido amniótico y cómo esto puede afectar directamente la salud pulmonar y el riesgo de infección del neonato es esencial para desarrollar estrategias de intervención y prevención más efectivas. Si se establece una correlación entre las citocinas proinflamatorias y los desenlaces adversos neonatales en casos de RPM, esto podría llevar a protocolos de monitoreo más precisos y oportunidades de tratamiento prenatal. En tercer lugar, esta investigación puede ayudar a identificar biomarcadores tempranos que permitan una detección temprana de complicaciones neonatales y la implementación de intervenciones específicas para reducir el riesgo de SDR y sepsis en recién nacidos expuestos a RPM. Esto no solo mejoraría la calidad de atención neonatal, sino que también podría reducir las estancias hospitalarias y los costos asociados.

Capítulo V

HIPOTESIS

3.1 Hipótesis

1. Las escalas clínicas del recién nacido se asocian a niveles elevados de citocinas proinflamatorias en líquido amniótico.
2. El desarrollo de sepsis durante el periodo neonatal se asocia a niveles elevados de citocinas proinflamatorias en líquido amniótico.
3. La ruptura prematura de membranas se asocia a niveles elevados de citocinas proinflamatorias en líquido amniótico.

3.2 Hipótesis nula

1. Las escalas clínicas del recién nacido no se asocian a niveles elevados de citocinas proinflamatorias en líquido amniótico.
2. El desarrollo de sepsis durante el periodo neonatal no se asocia a niveles elevados de citocinas proinflamatorias en líquido amniótico.
3. La ruptura prematura de membranas no se asocia a niveles elevados de citocinas proinflamatorias en líquido amniótico.

Capítulo VI

OBJETIVOS

4.1 Objetivo general

Determinar la relación entre el perfil de citocinas proinflamatorias en líquido amniótico (IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-10, FNT- α) y escalas clínicas del recién nacido (Escala de Silverman-Anderson, Escala de Apgar, Escala de Capurro).

4.2 Objetivos específicos

- I. Determinar la relación entre el perfil de citocinas proinflamatorias en líquido amniótico (IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-10, FNT- α) y desarrollo de sepsis durante el periodo neonatal.
- II. Determinar la relación entre la ruptura de membranas y los niveles de citocinas proinflamatorias en líquido amniótico.

Capítulo VII

MATERIAL Y MÉTODOS

5.1 Tipo de estudio

Estudio observacional, longitudinal, analítico y retrospectivo.

5.2 Sitio de realización

Piso de hospitalización, servicio de Ginecología y Obstetricia, y Servicio de Pediatría del Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González”, Universidad Autónoma de Nuevo León, Monterrey, México.

5.3 Criterios de inclusión

- Pacientes que cursaron un embarazo normoevolutivo, con y sin presencia de ruptura prematura de membranas que participaron en el estudio de investigación “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” en el Departamento de Ginecología y Obstetricia del Hospital Universitario Dr. José Eleuterio González en Monterrey, N.L., México, cuyos criterios de inclusión fueron:
 - Mujeres de ≥ 18 años de edad.
 - Pacientes que se encuentren cursando embarazo ≥ 27 SDG.
 - Pacientes sin comorbilidad asociada.
 - Pacientes que firmen consentimiento informado
- Recién nacidos cuyas madres participaron en el estudio de investigación “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” en el Departamento de Ginecología y Obstetricia del Hospital Universitario Dr. José Eleuterio González en Monterrey, N.L., México.
 - Recién nacidos >27 SDG

- Recién nacidos que cuenten con expediente completo

5.4 Criterios de exclusión

- Hijos o hijas de madres que hayan cursado con sepsis durante el embarazo por causa no relacionada a ruptura prematura de membranas.
- Mujeres <18 años de edad
- Mujeres embarazadas con comorbilidades durante el embarazo como diabetes mellitus gestacional, preeclampsia, eclampsia, enfermedades autoinmunitarias.

5.5 Criterios de eliminación.

- Ausencia de información suficiente en expediente clínico para recopilación de datos.
- Pacientes que hayan tenido su parto en otra institución

5.6 Obtención de consentimiento informado.

Al tratarse de un estudio observacional, descriptivo y sin riesgo en donde únicamente se recopilaron expedientes clínicos, así como información ya existente. Se solicitó la exención del consentimiento informado por escrito al comité de investigación al no aplicar en este contexto.

5.7 Recopilación de información

A partir de la base de datos realizada para el 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”, se recopiló la información clínica requerida en los expedientes médicos del recién nacido con respecto al score Silverman-Anderson al nacer, Apgar al nacer, Capurro al nacer, peso y talla al nacer. A su vez, se evaluará la incidencia de sepsis temprana en la población estudiada.

Obtención de muestras de líquido amniótico

En el 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” se procedió a realizar una toma de muestra de líquido transvaginal al momento de la exploración física o tras parto en mujeres con ruptura prematura de membrana, en aquellas sin ruptura de membranas, esta muestra se tomó transcesárea o tras parto.

Medición de citocinas proinflamatorias

Los valores de citocinas proinflamatorias fueron recopilados retrospectivamente a partir de una base de datos ya existente. Con respecto a la técnica realizada, 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 será medido mediante espectrofotometría. Como sustrato se utilizó ABTS, produciendo un color verde que será leído a una longitud de onda de 405 nm.

Variables

Variable	Operacionalización	Tipo de variable	Medidas	Forma de reporte
Edad materna	Edad materna en años	Cuantitativa, discreta	Años	Media y DE o mediana y RIC
Antecedentes personales patológicos	Antecedentes personales patológicos	Cualitativa, nominal	Sí No	Frecuencia y porcentaje
Antecedente de tabaquismo	Antecedente de tabaquismo	Cualitativa, nominal	Sí No	Frecuencia y porcentaje
Antecedente de consumo alcohol	Antecedente de consumo de alcohol	Cualitativa, nominal	Sí No	Frecuencia y porcentaje

Antecedente de consumo de drogas	Antecedente de consumo de drogas ilícitas	Cualitativa, nominal	Sí No	Frecuencia y porcentaje
Número de gestas	Número de gestas	Cuantitativa, discreta	Gestas	Media y DE o mediana y RIC
Número de partos	Número de partos	Cuantitativa, discreta	Partos	Media y DE o mediana y RIC
Número de cesáreas	Número de cesáreas	Cuantitativa, discreta	Cesáreas	Media y DE o mediana y RIC
Número de abortos	Número de abortos	Cuantitativa, discreta	Abortos	Media y DE o mediana y RIC
Número de nacidos vivos	Número de nacidos vivos	Cuantitativa, discreta	Nacidos vivos	Media y DE o mediana y RIC
Semanas de gestación	Semanas de gestación	Cuantitativa, discreta	Semanas	Media y DE o mediana y RIC
Vía de nacimiento	Vía de nacimiento del producto	Cualitativa, nominal	Parto Cesárea	Frecuencia y porcentaje
Ruptura prematura de membranas	Ruptura prematura de membranas	Cualitativa, nominal	Sí No	Frecuencia y porcentaje
Horas de evolución tras ruptura	Horas de evolución tras ruptura	Cuantitativa, discreta	Horas	Media y DE o mediana y RIC
Corioamnionitis	Desarrollo de corioamnionitis	Cualitativa, nominal	Sí No	Frecuencia y porcentaje
Sepsis neonatal	Cumplimiento de criterios para sepsis neonatal temprana	Cualitativa, nominal	Sí No	Frecuencia y porcentaje
Hemoglobina	Hemoglobina	Cuantitativa, continua	g/dl	Media y DE o mediana y RIC
Leucocitos	Leucocitos	Cuantitativa, continua	Miles/mcl	Media y DE o mediana y RIC
Neutrófilos	Neutrófilos	Cuantitativa, continua	Miles/mcl	Media y DE o mediana y RIC

Porcentaje de neutrófilos	Porcentaje de neutrófilos	Cuantitativa, continua	Porcentaje	Media y DE o mediana y RIC
Nitritos en orina	Nitritos en orina	Cualitativa, ordinal	Escasos Moderados Abundantes	Media y DE o mediana y RIC
Leucocitos en orina	Leucocitos en orina	Cuantitativa, continua	Leucocitos/ campo	Media y DE o mediana y RIC
Esterasa leucocitaria en orina	Esterasa leucocitaria en orina	Cuantitativa, continua	Aproximación	Media y DE o mediana y RIC
Factor de necrosis tumoral alfa	Nivel de Factor de necrosis tumoral alfa en líquido amniótico	Cuantitativa, continua	Pg/ml	Media y DE o mediana y RIC
Interleucina 1	Nivel de Interleucina 1 en líquido amniótico	Cuantitativa, continua	Pg/ml	Media y DE o mediana y RIC
Interleucina 6	Nivel de Interleucina 6 en líquido amniótico	Cuantitativa, continua	Pg/ml	Media y DE o mediana y RIC
Interleucina 8	Nivel de Interleucina 8 en líquido amniótico	Cuantitativa, continua	Pg/ml	Media y DE o mediana y RIC
Interleucina 10	Nivel de Interleucina 10 en líquido amniótico	Cuantitativa, continua	Pg/ml	Media y DE o mediana y RIC
Peso al nacer	Peso en kilogramos al nacer	Cuantitativa, continua	Kilogramos	Media y DE o mediana y RIC
Talla al nacer	Talla en centímetros al nacer	Cuantitativa, continua	Centímetros	Media y DE o mediana y RIC
Score de Silverman Anderson	Score de Silverman Anderson al momento del nacimiento	Cuantitativa, continua	0-10	Media y DE o mediana y RIC

Score de Apgar	Score de Apgar al minuto de nacimiento	Cuantitativa, continua	0-10	Media y DE o mediana y RIC
Score de Capurro	Score de Capurro al momento del nacimiento	Cuantitativa, continua	29-42	Media y DE o mediana y RIC

DE: Desviación estándar; RIC: Rango intercuartil

5.8 Calculo de la muestra

La literatura científica publicada sobre el tema ha estimado una probabilidad de síndrome de distrés respiratorio (desenlace clínico evaluado a través de la escala Silverman-Anderson) de hasta 3 veces mayor en hijos de madres con niveles elevados de citocinas proinflamatorias como el factor de necrosis tumoral alfa en líquido amniótico. (19) De acuerdo con dichos datos se estimó en consenso encontrar una correlación moderada directamente proporcional entre desenlaces neonatales adversos y elevación de citocinas proinflamatorias. Se consideró un valor alfa del 0.05 y un valor beta de 0.8 con un coeficiente de correlación estimado en 0.35. Con base en estos datos se estimó un total de 62 participantes en el estudio.

α (two-tailed) = 0.05 Threshold probability for rejecting the null hypothesis. Type I error rate.

β = 0.20 Probability of failing to reject the null hypothesis under the alternative hypothesis. Type II error rate.

r = 0.35 The expected correlation coefficient.

Calculate

The standard normal deviate for $\alpha = Z_{\alpha} = 1.9600$

The standard normal deviate for $\beta = Z_{\beta} = 0.8416$

$C = 0.5 * \ln[(1+r)/(1-r)] = 0.3654$

Total sample size = $N = [(Z_{\alpha}+Z_{\beta})/C]^2 + 3 = 62$

5.9 Análisis estadístico

Las variables cuantitativas se reportaron en media y desviación estándar o mediana y rango inter-cuartilico de acuerdo con si presentaron una distribución paramétrica o no paramétrica con previa confirmación a través de la prueba de Kolmogorov-Smirnov y evaluación de la asimetría y curtosis de cada variable. Las variables categóricas se reportaron en frecuencia y porcentaje. Para el análisis bivariado se utilizó la prueba t de Student o U de Mann Whitney para variables cuantitativas paramétricas y no paramétricas, respectivamente. Para el análisis bivariado de variables categóricas se utilizó la prueba exacta de Fisher o prueba de X^2 según aplicó. Para la correlación de variables paramétricas se utilizó el coeficiente de correlación de Pearson o Spearman en caso de correlación de variables no paramétricas.

Capítulo VIII

RESULTADOS

6.1 Características de la población de estudio.

En este estudio se incluyó una población total de 86 pacientes. Dentro de los cuales se encontró que la edad promedio de la población de madres fue de 24.89 años. En el 68.9% de la muestra, se trató de al menos su segunda gesta y un 14.9% de las pacientes presentaron un antecedente de aborto. La vía de nacimiento fue abdominal en el 85.1% de los casos y la tasa de ruptura prematura de membranas fue del 54%. Un 6.9% requirió ingreso a Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales y el 13.8% de los nacimientos fue pretérmino. En la tabla 1 se pueden apreciar el resto de las características demográficas de las madres, así como los resultados generales de laboratorio, niveles de interleucinas en líquido amniótico y variables clínicas neonatales. **(Tabla 1)**

<i>Tabla 1 Características clínicas y demográficas</i>	
	N= 86
Edad, años (media, DE)	24.89 (5.66)
Gestas (n, %)	
1	27 (31.3)
2	22 (25.5)
3	24 (27.9)
4+	13 (15.1)
Partos (n, %)	
0	63 (73.2)
1	15 (17.4)
2	6 (6.9)
3+	2 (2.3)
Cesáreas (n, %)	
0	36 (41.8)
1	33 (38.3)
2	17 (19.7)
Abortos (n, %)	

0	73 (84.8)
1	11 (12.7)
2	2 (2.3)
Nacidos vivos (n, %)	
1	28 (32.5)
2	23 (26.7)
3	29 (33.7)
4+	6 (6.9)
RPM (n, %)	47 (54)
Vía de nacimiento abdominal (n, %)	74 (85.1)
Hemoglobina (media, DE)	11.75 (1.32)
Leucocitos (media, DE)	10.34 (3.09)
% Neutrofilos (media, DE)	7.77 (3.16)
Leucocitos en EGO (mediana, RIC)	2 (1-4)
Esterasa leucocitaria en EGO (mediana, RIC)	0 (0-70)
TNF-a (media, DE)	0.57 (3.95)
IL-1b (media, DE)	0.68 (5.08)
IL-6 (mediana, RIC)	5.45 (0-20.98)
IL-8 (mediana, RIC)	7.43 (4.37-15.68)
IL-10 (mediana, RIC)	5.45 (0-22.54)
Consultas prenatales (n, %)	6.73 (2.91)
Capurro (media, DE)	38.25 (2.06)
Peso, gramos (media, DE)	3081 (654)
Talla, cm (media, DE)	49.37 (3.35)
Silverman Anderson (media, DE)	0.19 (0.8)
Apgar 1 minuto (media, DE)	7.94 (1.16)
Apgar 5 minutos (media, DE)	8.78 (0.93)
Ingreso UCIN (n, %)	6 (6.9)
Pretérmino (n, %)	12 (13.8)

DE: Desviación estándar; RIC: Rango intercuartil; UCIN: Unidad Cuidados Intensivos Neonatales IL-1®: interleucina 1 beta; IL-6: interleucina 6; IL-8: interleucina 8; IL-10: interleucina 10; FNT-(α): factor de necrosis tumoral alfa

6.2 Correlación entre niveles de interleucinas a capturo, APGAR, Silverman Anderson, Peso, Talla, Ingreso a UCIN, nacimientos pretérminos.

Se analizó la correlación entre las interleucinas IL-1b, IL-6, IL-8, IL-10 y TNF-a con los siguientes desenlaces neonatales: puntaje Capurro, puntaje Apgar al minuto, puntaje Silverman-Anderson, peso al nacer, talla al nacer, ingreso a UCIN y nacimiento pretérmino. Se encontró una correlación estadísticamente significativa y directamente proporcional entre mayores niveles de IL-6 e IL-8 e ingreso a la UCIN, con un coeficiente de correlación de 0.240 y 0.309, respectivamente. El resto de las correlaciones no fueron estadísticamente significativas. **(Tabla 2)**

Tabla 2 . Correlación entre citocinas proinflamatorias y desenlaces clínicos

	Capurro	Apgar	Silverman-Anderson	Peso	Talla	Ingreso UCIN	Pretérmino
IL-1b	.003	-.208	-.060	-.113	-.078	-.066	.065
IL-6	-.144	.017	.129	-.087	-.040	.240*	.087
IL-8	-.081	.057	.05	-.101	-.006	.309'	.210
IL-10	.009	-.149	.181	.073	.080	.208	-.010
TNF-a	-.008	-.207	-.060	-.090	-.010	-.066	.061

*Valor de p .033; 'Valor de p .006

IL-1®: interleucina 1 beta; IL-6: interleucina 6; IL-8: interleucina 8; IL-10: interleucina 10; FNT-(\): factor de necrosis tumoral alfa

6.3 Niveles de citocinas IL-6 e IL8 en líquido amniótico en pacientes con y sin ingreso a la UCIN

Debido a la asociación estadísticamente significativa de dichas interleucinas con el ingreso a UCIN, se compararon los valores de estas en pacientes que ingresaron a UCIN y pacientes con cuidados neonatales normales comprobando también una diferencia estadísticamente significativa. **(Tabla 3)**

Tabla 3 Comparación de valores de citocinas en pacientes que ingresaron a UCIN

	Ingreso a UCIN (n= 6)	Alojamiento conjunto (n= 73)	Valor de p
<i>IL-6 (mediana, RIC)</i>	19 (9.44-185.76)	4.45 (0-19.85)	.034
<i>IL-8 (mediana, RIC)</i>	18.68 (14.46-112.9)	7.41 (4.26-15.45)	.006

IL-1®: interleucina 1 beta; IL-6: interleucina 6; IL-8: interleucina 8; IL-10: interleucina 10; FNT-⌐: factor de necrosis tumoral alfa

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

Como análisis secundario se compararon los niveles de citocinas proinflamatorias en líquido amniótico en pacientes con y sin ruptura de membranas. Encontramos valores de IL-6 e IL-10 estadísticamente superiores en mujeres con antecedente de ruptura prematura de membranas. En el resto de las citocinas, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas. (Tabla 4)

Tabla 4 Comparación de niveles de citocinas en pacientes con y sin ruptura prematura de membranas

	RPM (n= 47)	No RPM (n= 40)	Valor de p
<i>TNF-a (media, DE)</i>	0.85 (5.24)	0.23 (1.32)	.888
<i>IL-1b (media, DE)</i>	1.21 (6.89)	0.06 (.28)	.907
<i>IL-6 (mediana, RIC)</i>	15.52 (4.23-26.17)	2.52 (0-6.9)	<.0001
<i>IL-8 (mediana, RIC)</i>	9.96 (4.37-16.79)	6.6 (4.29-11.32)	.279
<i>IL-10 (mediana, RIC)</i>	13.17 (0-29.35)	0 (0-17.26)	.030

IL-1®: interleucina 1 beta; IL-6: interleucina 6; IL-8: interleucina 8; IL-10: interleucina 10; FNT-⌐: factor de necrosis tumoral alfa

Capítulo IX

DISCUSIÓN

Spong et al. evaluaron los niveles de IL-10 y su relación con la incidencia de productos pequeños para la edad gestacional a partir de líquido de amniocentesis durante el tercer trimestre sin encontrar una relación entre ambas variables. (20) Este estudio no encontró correlación entre los niveles de IL-10 y el peso al nacer de los productos de este estudio

Leaños-Miranda et al. determinaron la asociación entre niveles elevados de IL-6 como marcador de inflamación intraamniótica y parto pretérmino en mujeres con membranas intactas. (21) En este estudio se encontró que los niveles de IL.6 fueron mayores en pacientes con ruptura prematura de membranas en comparación con pacientes con membranas integra, además no se encontró correlación al nacimiento pretérmino.

Bamberg et al. evaluaron los niveles de IL-6, FNT-a e IL-8 durante el segundo trimestre de la gestación y su papel como predictores de desenlaces adversos del embarazo. Sin embargo, no se logró encontrar una correlación entre dichos valores y desenlaces como aborto, parto pretérmino y preeclampsia. (22) En este estudio se encontró que los niveles elevados de IL-6 e IL.8 tienen mayor relación con un ingreso a la UCIN que otras interleucinas, por lo cual confirma que son predictores a desenlaces adversos del embarazo.

Jung et al. examinaron el efecto de la exposición a infección de líquido amniótico y niveles elevados de citocinas en la mortalidad neonatal, así como desenlaces pulmonares, neurológicos, e intersticiales en neonatos nacidos pretérmino y si dicha asociación persistía después de un ajuste para la edad gestacional. A través de un análisis de regresión demostraron que niveles elevados de IL-6 e IL-8 se asociaron con desenlaces adversos, un efecto no independiente de la edad gestacional ya que únicamente se encontró dicho fenómeno en pacientes nacidos pretérmino. (23) En este estudio se encontró que esta correlación no es únicamente de los pacientes nacidos pretérmino, sino que también afecta a los nacidos a término y pudiera ser un marcador igualmente predictivo.

Capítulo X

CONCLUSIONES

- No se encontró asociación entre los niveles de citocinas proinflamatorias y los desenlaces clínicos neonatales dentro de los que se incluye peso, talla, edad gestacional, capurro, APGAR, Silverman Anderson.
- No se encontró correlación entre los niveles de citocinas proinflamatorias y el desarrollo de sepsis neonatal en este estudio.
- La ruptura prematura de membranas se asoció a niveles elevados del IL-6 e IL-10.
- Se encontró correlación entre los niveles elevados de IL-6 e IL-8 y el ingreso a una unidad de cuidados intensivos neonatales, con un coeficiente de correlación de 0.240 y 0.309, respectivamente

Capítulo XI

BIBLIOGRAFÍA

1. Scott LM, Bryant AH, Rees A, Down B, Jones RH, Thornton CA. Production, and regulation of interleukin-1 family cytokines at the materno-fetal interface. *Cytokine*. 2017 Nov;99:194-202. doi: 10.1016/j.cyto.2017.07.005. Epub 2017 Jul 13. PMID: 28712670.
2. Oshima Y, Tanaka S, Tsumura K, Tsuda S, So K, Shinagawa T, et al. Amniotic fluid Gram stain and interleukin-6 can predict early-onset neonatal sepsis. *J Obstet Gynaecol Res*. 2021;47(2):726–33.
3. Musilova I, Andrys C, Drahosova M, Soucek O, Pliskova L, Jacobsson B, Kacerovsky M. Cervical fluid interleukin 6 and intra-amniotic complications of preterm prelabor rupture of membranes. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2018 Apr;31(7):827-836. doi: 10.1080/14767058.2017.1297792. Epub 2017 Mar 9. PMID: 28277919.
4. Hedegaard SS, Wisborg K, Hvas AM. Diagnostic utility of biomarkers for neonatal sepsis - a systematic review. *Infect Dis (Auckl)*. 2015;47(3):117–24.
5. Dudley DJ, Hunter C, Mitchell MD, Varner MW. Amniotic fluid interleukin-10 (IL-10) concentrations during pregnancy and with labor. *J Reprod Immunol*. 1997 Jun;33(2):147-56. doi: 10.1016/s0165-0378(97)00020-x. PMID: 9234213.
6. Uchide N, Ohyama K, Bessho T, Toyoda H. Induction of pro-inflammatory cytokine gene expression and apoptosis in human chorion cells of fetal membranes by influenza virus infection: possible implications for maintenance and interruption of pregnancy during infection. *Med Sci Monit*. 2005 Jan;11(1):RA7-16. PMID: 15614205.
7. Diagnóstico y Tratamiento de Síndrome de Dificultad Respiratoria en el Recién Nacido, México 2010
8. Cavallin F, Balestri E, Calia M, Biasci F, Tolera J, Pietravalle A, Manenti F, Trevisanuto D. Training on the Silverman and Andersen score improved how

- special care unit nurses assessed neonatal respiratory distress in a low-resource setting. *Acta Paediatr.* 2022 Oct;111(10):1866-1869. doi: 10.1111/apa.16450. Epub 2022 Jun 23. PMID: 35700104.
9. Rubarth LB, Quinn J. Respiratory Development and Respiratory Distress Syndrome. *Neonatal Netw.* 2015;34(4):231–8.
 10. Cavallin F, Balestri E, Calia M, Biasci F, Tolera J, Pietravalle A, Manenti F, Trevisanuto D. Training on the Silverman and Andersen score improved how special care unit nurses assessed neonatal respiratory distress in a low-resource setting. *Acta Paediatr.* 2022 Oct;111(10):1866-1869. doi: 10.1111/apa.16450. Epub 2022 Jun 23. PMID: 35700104.
 11. Sorsa A. Epidemiology of Neonatal Sepsis and Associated Factors Implicated: Observational Study at Neonatal Intensive Care Unit of Arsi University Teaching and Referral Hospital, South East Ethiopia. *Ethiop J Health Sci.* 2019;29(3):333–42.
 12. Salama B, Tharwat EM. A case control study of maternal and neonatal risk factors associated with neonatal sepsis. *J Public health Res.* 2023;12(1):4–7.
 13. Celik IH, Hanna M, Canpolat FE, Mohan Pammi. Diagnosis of neonatal sepsis: the past, present and future. *Pediatr Res.* 2022 Jan;91(2):337-350. doi: 10.1038/s41390-021-01696-z. Epub 2021 Nov 2. PMID: 34728808; PMCID: PMC8818018.
 14. Machado JR, Soave DF, da Silva MV, de Menezes LB, Etchebehere RM, Monteiro ML, dos Reis MA, Corrêa RR, Celes MR. Neonatal sepsis and inflammatory mediators. *Mediators Inflamm.* 2014; 2014:269681. doi: 10.1155/2014/269681. Epub 2014 Dec 30. PMID: 25614712; PMCID: PMC4295603.
 15. Hassanein SM, El-Farrash RA, Hafez HM, Hassanin OM, Abd El Rahman NA. Cord blood interleukin-6 and neonatal morbidities among preterm infants with PCR-positive *Ureaplasma urealyticum*. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2012 Oct;25(10):2106-10. doi: 10.3109/14767058.2012.678435. Epub 2012 May 3. PMID: 22489672.
 16. Ocviyanti D, Wahono WT. Risk Factors for Neonatal Sepsis in Pregnant

- Women with Premature Rupture of the Membrane. *J Pregnancy*. 2018;2018.
17. Belady PH, Farkouh LJ, Gibbs RS. Intra-amniotic infection and premature rupture of the membranes. *Clin Perinatol [Internet]*. 1997;24(1):43–57. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0095-5108\(18\)30183-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0095-5108(18)30183-0)
 18. Beydoun SN, Yasin SY. Premature rupture of the membranes before 28 weeks: Conservative management. *Am J Obs Gynecol*. 1986;155(3).
 19. Kunze, Mirjam, et al. "Cytokines in noninvasively obtained amniotic fluid as predictors of fetal inflammatory response syndrome." *American journal of obstetrics and gynecology* 215.1 (2016): 96-e1.
 20. Spong CY, Sherer DM, Ghidini A, Jenkins CB, Seydel FD, Eglinton GS. Second-trimester amniotic fluid or maternal serum interleukin-10 levels and small for gestational age neonates. *Obstet Gynecol*. 1996;88(1):24–8.
 21. Leañós-Miranda A, Nolasco-Leañós AG, Carrillo-Juárez RI, Molina-Pérez CJ, Isordia-Salas I, Ramírez-Valenzuela KL. Interleukin-6 in amniotic fluid: A reliable marker for adverse outcomes in women in preterm labor and intact membranes. *Fetal Diagn Ther*. 2021;48(4):313–20.
 22. Bamberg C, Fotopoulou C, Thiem D, Roehr CC, Dudenhausen JW, Kalache KD. Correlation of midtrimester amniotic fluid cytokine concentrations with adverse pregnancy outcome in terms of spontaneous abortion, preterm birth, and preeclampsia. *J Matern Neonatal Med*. 2012;25(6):812–7.
 23. Jung EY, Park KH, Han BR, Cho SH, Yoo HN, Lee J. Amniotic fluid infection, cytokine levels, and mortality and adverse pulmonary, intestinal, and neurologic outcomes in infants at 32 weeks' gestation or less. *J Korean Med Sci*. 2017;32(3):480–7.

Capítulo XII

ANEXOS

11.1 Índice de tablas

TABLA 1 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y DEMOGRÁFICAS	21
TABLA 2 . CORRELACIÓN ENTRE CITOCINAS PROINFLAMATORIAS Y DESENLACES CLÍNICOS	23
TABLA 3 COMPARACIÓN DE VALORES DE CITOCINAS EN PACIENTES QUE INGRESARON A UCIN	24
TABLA 4 COMPARACIÓN DE NIVELES DE CITOCINAS EN PACIENTES CON Y SIN RUPTURA PREMATURA DE MEMBRANAS	24

11.2 Lista de abreviaturas

APGAR: aspecto, pulso, irritabilidad, actividad, respiración

C:Citocina

COX-2: ciclooxigenasa 2

CPAP:

DE: desviacion estandar

FNT α : factor de necrosis tumoral alfa

IL-1 β : interleucina 1 beta

IL-6: interleucina 6

IL-8: interleucina 8

IL-10: interleucina 10

Mg: Miligramos

mL: mililitros

PCR: Proteina C Reactiva

pg: picogramos

RIC: rango intercuartil

RPM: ruptura premature de membranas

SDR: sindrome de dificultad respiratoria

UCIN: unidad de cuidados intensivos neonatales