

	UNIVERSIDAD SURCOLOMBIANA GESTIÓN DE BIBLIOTECAS						
	CARTA DE AUTORIZACIÓN						
CÓDIGO	AP-BIB-FO-06	VERSIÓN	1	VIGENCIA	2014	PÁGINA	1 de 1

Neiva, Marzo 2023

Señores

CENTRO DE INFORMACIÓN Y DOCUMENTACIÓN

UNIVERSIDAD SURCOLOMBIANA

Ciudad

El (Los) suscrito(s):

Jalil Rashid Forero, con C.C. No. 1.072.662.528, Autor(es) de la tesis y/o trabajo de Titulado Relación de los niveles Sérico Maternos de IL-6 en parto pretérmino con la sepsis neonatal, como biomarcador temprano en pacientes atendidas en el ESE Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo presentado y aprobado en el año 2023 como requisito para optar al título de Especialista en Pediatría;

Autorizo (amos) al CENTRO DE INFORMACIÓN Y DOCUMENTACIÓN de la Universidad Surcolombiana para que, con fines académicos, muestre al país y el exterior la producción intelectual de la Universidad Surcolombiana, a través de la visibilidad de su contenido de la siguiente manera:

- Los usuarios puedan consultar el contenido de este trabajo de grado en los sitios web que administra la Universidad, en bases de datos, repositorio digital, catálogos y en otros sitios web, redes y sistemas de información nacionales e internacionales "open access" y en las redes de información con las cuales tenga convenio la Institución.
- Permita la consulta, la reproducción y préstamo a los usuarios interesados en el contenido de este trabajo, para todos los usos que tengan finalidad académica, ya sea en formato Cd-Rom o digital desde internet, intranet, etc., y en general para cualquier formato conocido o por conocer, dentro de los términos establecidos en la Ley 23 de 1982, Ley 44 de 1993, Decisión Andina 351 de 1993, Decreto 460 de 1995 y demás normas generales sobre la materia.
- Continúo conservando los correspondientes derechos sin modificación o restricción alguna; puesto que, de acuerdo con la legislación colombiana aplicable, el presente es un acuerdo jurídico que en ningún caso conlleva la enajenación del derecho de autor y sus conexos.

De conformidad con lo establecido en el artículo 30 de la Ley 23 de 1982 y el artículo 11 de la Decisión Andina 351 de 1993, "Los derechos morales sobre el trabajo son propiedad de los autores", los cuales son irrenunciables, imprescriptibles, inembargables e inalienables.

EL AUTOR/ESTUDIANTE: Jalil Rashid Forero
 Firma: Rashid

Vigilada Mineducación

La versión vigente y controlada de este documento, solo podrá ser consultada a través del sitio web Institucional www.usco.edu.co, link Sistema Gestión de Calidad. La copia o impresión diferente a la publicada, será considerada como documento no controlado y su uso indebido no es de responsabilidad de la Universidad Surcolombiana.

	UNIVERSIDAD SURCOLOMBIANA GESTIÓN DE BIBLIOTECAS					   	
	DESCRIPCIÓN DE LA TESIS Y/O TRABAJOS DE GRADO						
CÓDIGO	AP-BIB-FO-07	VERSIÓN	1	VIGENCIA	2014	PÁGINA	1 de 5

TÍTULO COMPLETO DEL TRABAJO: Relación de los niveles Sérico Maternos de IL-6 en parto pretérmino con la sepsis neonatal, como biomarcador temprano en pacientes atendidas en el ESE Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo.

AUTOR O AUTORES:

Primero y Segundo Apellido	Primero y Segundo Nombre
Rashid Forero	Jalil

DIRECTOR Y CODIRECTOR TESIS:

Primero y Segundo Apellido	Primero y Segundo Nombre

ASESOR (ES):

Primero y Segundo Apellido	Primero y Segundo Nombre
Amaya	Ana
Fonseca	Carlos Eduardo
Narváez	Carlos Fernando

PARA OPTAR AL TÍTULO DE: Especialista en Pediatría

FACULTAD: Salud

PROGRAMA O POSGRADO: Especialización en Pediatría

CIUDAD: Neiva **AÑO DE PRESENTACIÓN:** 2023 **NÚMERO DE PÁGINAS:** 85

Vigilada Mineducación

La versión vigente y controlada de este documento, solo podrá ser consultada a través del sitio web Institucional www.usco.edu.co, link Sistema Gestión de Calidad. La copia o impresión diferente a la publicada, será considerada como documento no controlado y su uso indebido no es de responsabilidad de la Universidad Surcolombiana.

TIPO DE ILUSTRACIONES (Marcar con una X):

Diagramas___ Fotografías___ Grabaciones en discos___ Ilustraciones en general_X_
 Grabados___ Láminas___ Litografías___ Mapas___ Música impresa___ Planos___
 Retratos___ Sin ilustraciones___ Tablas o Cuadros_X_

SOFTWARE requerido y/o especializado para la lectura del documento:

MATERIAL ANEXO:

PREMIO O DISTINCIÓN (En caso de ser LAUREADAS o Meritoria):

PALABRAS CLAVES EN ESPAÑOL E INGLÉS:

Español	Inglés
1. Sepsis	Sepsis
2. Neonato	Neonate
3. Ruptura prematura membranas	Premature rupture of membranes
4. Sepsis neonatal	Neonatal sepsis
5. Biomarcador	Biomarker
6. Interleucina 6	Interleukin 6

RESUMEN DEL CONTENIDO: (Máximo 250 palabras)

Objetivo. Identificar la relación de los niveles de IL-6 en gestantes con parto pretérmino y la sepsis neonatal.

Metodología. Se realizó un estudio analítico observacional de casos y controles anidado a un grupo de gestantes realizado en la ESE Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo, una institución de cuarto nivel de la Ciudad de Neiva, Huila en un periodo de tiempo comprendido entre julio 2021 a junio 2022. Se obtuvo muestra de plasma en gestantes y recién nacidos que cumplieran criterios de elegibilidad, evaluando los niveles

Vigilada Mineducación

La versión vigente y controlada de este documento, solo podrá ser consultada a través del sitio web Institucional www.usco.edu.co, link Sistema Gestión de Calidad. La copia o impresión diferente a la publicada, será considerada como documento no controlado y su uso indebido no es de responsabilidad de la Universidad Surcolombiana.



séricos circulantes de IL-6 materna y neonatales mediante un inmunoensayo ligado a enzimas (ELISA), al igual que el análisis de los factores de riesgo de parto pretérmino, desenlaces maternos y perinatales. La magnitud de la asociación entre variables se expresó como razón de posibilidades (OR) (intervalo de confianza [IC] del 95%). Se registraron criterios clínicos y análisis paraclínico incluido los reactantes de fase aguda como la IL-6, siendo el estándar de oro para el diagnóstico de sepsis neonatal el hemocultivo.

Resultados. Se obtuvo muestra de plasma de 12 "casos" (sepsis neonatal) y 21 "controles" (no sepsis neonatal). Un bajo porcentaje de maternas tuvo un nivel óptimo de controles prenatales fueron 19 gestantes equivalente al (57.5%). Los principales factores de riesgo para sepsis neonatal fueron el bajo peso al nacer, la obesidad materna y la ruptura prematura de membranas. Los niveles IL-6 maternos tuvieron una mediana de 7,54 pg/mL (RIC = 3,83 – 10,94) y los niveles de IL-6 en los neonatos tuvieron una mediana de 7,36 pg/mL (RIC = 3,66 – 14,72). Se encontró una diferencia significativa en las medianas de los niveles de IL-6 maternos en el grupo de gestantes con obesidad según el IMC, dado que el grupo con obesidad mostró una mediana y varianza significativamente más altas comparada con el grupo de sobrepeso (Dunn's Pairwise = -2.993; p = 0.0083). Se encontró una diferencia estadísticamente significativa entre el grupo que presentó sepsis neonatal y el que no en las variables edad gestacional, ruptura prematura de membranas y diagnóstico de sepsis gestacional a pesar de la baja potencia de este estudio. Finalmente, no se tuvo una asociación fuerte y estadísticamente significativa para establecer un buen rendimiento y utilidad diagnóstica de la IL-6 materna como biomarcador sérico temprano predictor de sepsis neonatal.

Conclusión. Aunque continúan los avances médicos en la neonatología, la sepsis temprana sigue siendo una de las principales causas de morbilidad en los recién nacidos pretérminos. Finalmente, no se tuvo una asociación fuerte y estadísticamente significativa para establecer un buen rendimiento de la IL-6 materna como biomarcador sérico temprano predictor de sepsis neonatal. El futuro diagnóstico de la sepsis neonatal está en los biomarcadores dado su buen rendimiento y alto valor predictivo negativo, emergiendo así nuevas estrategias como la medición de IL-6 intraamniótica.

ABSTRACT: (Máximo 250 palabras)

Objective. To identify the relationship between IL-6 levels in pregnant women with preterm labor and neonatal sepsis.

Methodology. An observational analytical study of cases and controls nested in a group of pregnant women was carried out at the ESE Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo, a fourth-level institution in the City of Neiva, Huila in a period of time between July 2021 and June 2022. Plasma samples were obtained from pregnant women and newborns who met the eligibility criteria, evaluating the circulating serum levels of maternal and neonatal IL-6 by means of an enzyme-linked immunoassay (ELISA), as well as the analysis

Vigilada Mineducación

La versión vigente y controlada de este documento, solo podrá ser consultada a través del sitio web Institucional www.usco.edu.co, link Sistema Gestión de Calidad. La copia o impresión diferente a la publicada, será considerada como documento no controlado y su uso indebido no es de responsabilidad de la Universidad Surcolombiana.



Methodology. An observational analytical study of cases and controls nested in a group of pregnant women was carried out at the ESE Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo, a fourth-level institution in the City of Neiva, Huila in a period of time between July 2021 and June 2022. Plasma samples were obtained from pregnant women and newborns who met the eligibility criteria, evaluating the circulating serum levels of maternal and neonatal IL-6 by means of an enzyme-linked immunoassay (ELISA), as well as the analysis of risk factors for preterm labor and maternal perinatal outcomes. The magnitude of the association between variables was expressed as odds ratio (OR) (95% confidence interval [CI]). Clinical criteria and paraclinical analysis including acute phase reactants such as IL-6 were recorded, with blood cultures being the gold standard for the diagnosis of neonatal sepsis.

Results. Plasma samples were obtained from 12 "cases" (neonatal sepsis) and 21 "controls" (not neonatal sepsis). A low percentage of mothers had an optimal level of prenatal controls, 19 pregnant women were equivalent to (57.5%). The main risk factors for neonatal sepsis were low birth weight, maternal obesity and premature rupture of membranes. Maternal IL-6 levels had a median of 7.54 pg/mL (IQR = 3.83 – 10.94) and neonate IL-6 levels had a median of 7.36 pg/mL (IQR = 3, 66 – 14,72). A significant difference was found in the median maternal IL-6 levels in the group of obese pregnant women according to BMI, since the obese group showed a significantly higher median and variance compared with the overweight group (Dunn's Pairwise = -2.993; p = 0.0083). A statistically significant difference was found between the group that presented neonatal sepsis and the group that did not in the variables gestational age, premature rupture of membranes and diagnosis of gestational sepsis despite the low power of this study. Finally, there was no strong and statistically significant association to establish good performance and diagnostic utility of maternal IL-6 as an early serum biomarker for predicting neonatal sepsis.

Conclusion. Although medical advances in neonatology continue, early sepsis continues to be one of the main causes of morbidity and mortality in preterm newborns. Finally, there was no strong and statistically significant association to establish a good performance of maternal IL-6 as an early serum biomarker for predicting neonatal sepsis. The future diagnosis of neonatal sepsis is based on biomarkers given their good performance and high negative predictive value, thus emerging new strategies such as the measurement of intra-amniotic IL-6.

Vigilada Mineducación

La versión vigente y controlada de este documento, solo podrá ser consultada a través del sitio web Institucional www.usco.edu.co, link Sistema Gestión de Calidad. La copia o impresión diferente a la publicada, será considerada como documento no controlado y su uso indebido no es de responsabilidad de la Universidad Surcolombiana.



APROBACION DE LA TESIS

Aprobado
Calificación definitiva: 4,4

Nombre Presidente Jurado:

Firma:

Nombre Jurado:

Firma:

Nombre Jurado:

Firma:

RELACIÓN DE LOS NIVELES SÉRICO MATERNO DE IL-6 EN PARTO
PRETÉRMINO CON LA SEPSIS NEONATAL, COMO BIOMARCADOR
TEMPRANO EN PACIENTES ATENDIDAS EN EL ESE HOSPITAL
UNIVERSITARIO HERNANDO MONCALEANO PERDOMO

JALIL RASHID FORERO

UNIVERSIDAD SURCOLOMBIANA
FACULTAD DE SALUD
ESPECIALIZACIÓN EN PEDIATRÍA
NEIVA, HUILA
2023

RELACIÓN DE LOS NIVELES SÉRICO MATERNO DE IL-6 EN PARTO
PRETÉRMINO CON LA SEPSIS NEONATAL, COMO BIOMARCADOR
TEMPRANO EN PACIENTES ATENDIDAS EN EL HOSPITAL UNIVERSITARIO
HERNANDO MONCALEANO PERDOMO

JALIL RASHID FORERO

Trabajo de grado presentado como requisito para optar al título de Especialista en
Pediatría

Asesor Temático

Dr. CARLOS EDUARDO FONSECA
Médico., Especialista en Pediatría

Co-investigador

Dr. CARLOS FERNANDO NARVÁEZ
Médico., PhD. Inmunología

Asesor Metodológico

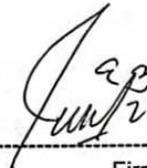
Dra. ANA AMAYA
Doctor Epidemiología

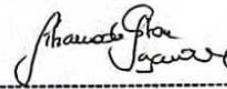
UNIVERSIDAD SURCOLOMBIANA
FACULTAD DE SALUD
ESPECIALIZACIÓN EN PEDIATRÍA
NEIVA, HUILA
2023

Nota de aceptación:

Aprobado
Calificación: 4.4


Firma del presidente del jurado


Firma del jurado


Firma del jurado

Neiva, marzo del 2023.

DEDICATORIA

*A mis padres, hermano y muy especialmente a mi esposa, por la paciencia,
apoyo incondicional y siempre estar presente.*

A Dios, por permitirme ser parte de este excelente grupo académico.

A mi familia por siempre estar presente.

JALIL RASHID

AGRADECIMIENTOS

El autor expresa sus agradecimientos:

A los asesores Doctores Carlos Eduardo Fonseca, Médico., Especialista en Pediatría; Carlos Fernando Narváez, Médico., PhD. Inmunología y Ana Amaya, Doctor en Epidemiología, por su apoyo permanente en la investigación.

A toda la comunidad científica y universitaria, especialmente a cada uno de mis profesores, compañeros residentes y pacientes.

A los pacientes que permitieron la realización de esta investigación.

Mil gracias...

CONTENIDO

	pág.
INTRODUCCIÓN	19
1. JUSTIFICACIÓN	20
2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	21
2.1 PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	22
3. OBJETIVOS	23
3.1 OBJETIVOS GENERALES	23
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	23
4. MARCO TEORICO Y ESTADO DEL ARTE	24
4.1 EPIDEMIOLOGÍA	24
4.2 PARTO PRETÉRMINO	26
4.2.1 Inflamación/infección como mecanismo de parto pre término	27
4.2.2 Interleuquina – 6 y parto prematuro	28
4.3 SEPSIS NEONATAL	30
4.4 IMPACTO	31
4.5 PATOGÉNESIS	31

		pág.
4.5.1	Sepsis de inicio temprano	31
4.5.2	Sepsis de inicio tardío	32
4.6	FACTORES DE RIESGO	33
4.7	FISIOPATOLOGÍA	34
4.8	MANIFESTACIONES CLÍNICAS	34
4.9	DIAGNÓSTICO	35
5.	METODOLOGÍA	37
5.1	TIPO DE ESTUDIO	37
5.2	PERÍODO DE ESTUDIO	37
5.3	PACIENTE Y MUESTRA	37
5.4	CRITERIOS DE INCLUSIÓN	38
5.5	CRITERIOS DE EXCLUSIÓN	39
5.6	DETECCIÓN DE IL-6 CIRCULANTE EN MADRES Y NEONATOS	39
5.7	EVALUACIÓN Y SEGUIMIENTO CLÍNICO	40
5.8	ANÁLISIS ESTADÍSTICO	40
6.	OPERACIONALIZACION DE VARIABLES	42
7.	CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES	47

		pág.
8.	ENTIDADES PARTICIPANTES Y TIPO DE PARTICIPACION	48
9.	CONSIDERACIONES ÉTICAS	49
9.1	RIESGO	49
9.2	SEGURIDAD DE LA INFORMACIÓN	50
9.3	IMPACTO ESPERADO DE LOS RESULTADOS Y SU APLICACIÓN	50
10.	RESULTADOS	52
10.1	CARACTERÍSTICAS SOCIODEMOGRÁFICAS Y CLÍNICAS EN LA POBLACIÓN A ESTUDIO	52
10.2	NIVELES DE IL-6 TANTO MATERNOS Y NEONATALES	55
10.3	CARACTERIZACIÓN DE LOS FACTORES DE RIESGO MATERNOS PREDICTORES PARA PARTO PRETÉRMINO Y SEPSIS NEONATAL	56
10.4	ASOCIACIÓN ENTRE LOS FACTORES DE RIESGO MATERNOS CON LOS NIVELES DE IL-6 MATERNOS	61
10.5	ASOCIACIÓN ENTRE LOS NIVELES DE IL-6 MATERNA CON LOS DESENLACES MATERNOS	62
10.6	ASOCIACIÓN ENTRE LOS NIVELES DE IL-6 MATERNOS CON LOS DESENLACES NEONATALES	64
10.7	ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA NEONATAL A 28 DÍAS	68

		pág.
10.8	MODELO PREDICTIVO DE SEPSIS NEONATAL	68
11.	DISCUSIÓN	69
12.	CONCLUSIONES	73
	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	74
	ANEXOS	79

LISTA DE IMAGENES

	pág.
Imagen 1 Respuesta inflamatoria mediada en el parto pre termino	28

LISTA DE TABLAS

		pág.
Tabla 1	Factores de riesgo maternos, perinatales y neonatales	33
Tabla 2	Criterios de Gibbs	33
Tabla 3	Signos y síntomas iniciales de infección en recién nacidos	34
Tabla 4	Hallazgos paraclínicos diagnósticos en sepsis neonatal temprana	36
Tabla 5	Características sociodemográficas de las maternas incluidas en el estudio, según casos y controles	52
Tabla 6	Características clínicas de las maternas incluidas en el estudio, según casos y controles	54
Tabla 7	Factores de riesgo maternos predictores para parto pre término y sepsis neonatal	57
Tabla 8	Diferencias en los niveles de IL-6 maternos de acuerdo con los factores de riesgo maternos predictores para parto pre término	61
Tabla 9	Diferencias en los niveles de IL-6 maternos de acuerdo con desenlaces maternos de interés	63
Tabla 10	Diferencias en los niveles de IL-6 maternos en los neonatos con o sin sepsis neonatal	64
Tabla 11	Odds Ratio entre los niveles de IL-6 maternos y la sepsis neonatal	65
Tabla 12	Asociación entre el IL-6 materno y el IL-6 neonatal	67

pág.

Tabla 13 Diferencias en los niveles de IL-6 maternos de acuerdo con desenlaces neonatales de interés

68

LISTA DE GRAFICAS

	pág.
Grafica 1 Edad materna en los grupos que presentaron o no sepsis neonatal	53
Grafica 2 Niveles de IL-6 en maternas y neonatos	56
Grafica 3 Edad gestacional en los grupos que presentaron o no sepsis neonatal	59
Grafica 4 Ruptura prematura de membranas en los grupos que presentaron o no sepsis neonatal	60
Grafica 5 Sepsis gestacional en los grupos que presentaron o no sepsis neonatal	61
Grafica 6 Niveles de IL-6 en maternas entre quienes presentaron sepsis neonatal y los que no	65
Grafica 7 Relación entre los niveles de IL-6 en maternas y los niveles de IL-6 neonatal	66

LISTA DE ANEXOS

	pág.
Anexo A Formulario digital recién nacidos y gestantes	80
Anexo B Formato recolección de datos GESTANTES- Proyectos investigación GINEO2021	82

RESUMEN

Objetivo. Identificar la relación de los niveles de IL-6 en gestantes con parto pretérmino y la sepsis neonatal.

Metodología. Se realizó un estudio analítico observacional de casos y controles anidado a un grupo de gestantes realizado en la ESE Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo, una institución de cuarto nivel de la Ciudad de Neiva, Huila en un periodo de tiempo comprendido entre julio 2021 a junio 2022. Se obtuvo muestra de plasma en gestantes y recién nacidos que cumplían criterios de elegibilidad, evaluando los niveles séricos circulantes de IL-6 materna y neonatales mediante un inmunoensayo ligado a enzimas (ELISA), al igual que el análisis de los factores de riesgo de parto pretérmino, desenlaces maternos y perinatales. La magnitud de la asociación entre variables se expresó como razón de posibilidades (OR) (intervalo de confianza [IC] del 95%). Se registraron criterios clínicos y análisis paraclínico incluido los reactantes de fase aguda como la IL-6, siendo el estándar de oro para el diagnóstico de sepsis neonatal el hemocultivo.

Resultados. Se obtuvo muestra de plasma de 12 “casos” (sepsis neonatal) y 21 “controles” (no sepsis neonatal). Un bajo porcentaje de maternas tuvo un nivel óptimo de controles prenatales fueron 19 gestantes equivalente al (57.5%). Los principales factores de riesgo para sepsis neonatal fueron el bajo peso al nacer, la obesidad materna y la ruptura prematura de membranas. Los niveles IL-6 maternos tuvieron una mediana de 7,54 pg/mL (RIC = 3,83 – 10,94) y los niveles de IL-6 en los neonatos tuvieron una mediana de 7,36 pg/mL (RIC = 3,66 – 14,72). Se encontró una diferencia significativa en las medianas de los niveles de IL-6 maternos en el grupo de gestantes con obesidad según el IMC, dado que el grupo con obesidad mostró una mediana y varianza significativamente más altas comparada con el grupo de sobrepeso (Dunn's Pairwise = -2.993; p = 0.0083). Se encontró una diferencia estadísticamente significativa entre el grupo que presentó sepsis neonatal y el que no en las variables edad gestacional, ruptura prematura de membranas y diagnóstico de sepsis gestacional a pesar de la baja potencia de este estudio. Finalmente, no se tuvo una asociación fuerte y estadísticamente significativa para establecer un buen rendimiento y utilidad diagnóstica de la IL-6 materna como biomarcador sérico temprano predictor de sepsis neonatal.

Conclusión. Aunque continúan los avances médicos en la neonatología, la sepsis temprana sigue siendo una de las principales causas de morbimortalidad en los recién nacidos pretérminos. Finalmente, no se tuvo una asociación fuerte y estadísticamente significativa para establecer un buen rendimiento de la IL-6 materna como biomarcador sérico temprano predictor de sepsis neonatal. El futuro

diagnóstico de la sepsis neonatal está en los biomarcadores dado su buen rendimiento y alto valor predictivo negativo, emergiendo así nuevas estrategias como la medición de IL-6 intraamniótica.

Palabras claves. Sepsis, neonato, ruptura prematura membranas, sepsis neonatal, biomarcador, Interleucina 6.

SUMMARY

Objective. To identify the relationship between IL-6 levels in pregnant women with preterm labor and neonatal sepsis.

Methodology. An observational analytical study of cases and controls nested in a group of pregnant women was carried out at the ESE Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo, a fourth-level institution in the City of Neiva, Huila in a period of time between July 2021 and June 2022. Plasma samples were obtained from pregnant women and newborns who met the eligibility criteria, evaluating the circulating serum levels of maternal and neonatal IL-6 by means of an enzyme-linked immunoassay (ELISA), as well as the analysis of risk factors for preterm labor and maternal perinatal outcomes. The magnitude of the association between variables was expressed as odds ratio (OR) (95% confidence interval [CI]). Clinical criteria and paraclinical analysis including acute phase reactants such as IL-6 were recorded, with blood cultures being the gold standard for the diagnosis of neonatal sepsis.

Results. Plasma samples were obtained from 12 "cases" (neonatal sepsis) and 21 "controls" (not neonatal sepsis). A low percentage of mothers had an optimal level of prenatal controls, 19 pregnant women were equivalent to (57.5%). The main risk factors for neonatal sepsis were low birth weight, maternal obesity and premature rupture of membranes. Maternal IL-6 levels had a median of 7.54 pg/mL (IQR = 3.83 – 10.94) and neonate IL-6 levels had a median of 7.36 pg/mL (IQR = 3, 66 – 14,72). A significant difference was found in the median maternal IL-6 levels in the group of obese pregnant women according to BMI, since the obese group showed a significantly higher median and variance compared with the overweight group (Dunn's Pairwise = -2.993; $p = 0.0083$). A statistically significant difference was found between the group that presented neonatal sepsis and the group that did not in the variables gestational age, premature rupture of membranes and diagnosis of gestational sepsis despite the low power of this study. Finally, there was no strong and statistically significant association to establish good performance and diagnostic utility of maternal IL-6 as an early serum biomarker for predicting neonatal sepsis.

Conclusion. Although medical advances in neonatology continue, early sepsis continues to be one of the main causes of morbidity and mortality in preterm newborns. Finally, there was no strong and statistically significant association to establish a good performance of maternal IL-6 as an early serum biomarker for predicting neonatal sepsis. The future diagnosis of neonatal sepsis is based on biomarkers given their good performance and high negative predictive value, thus emerging new strategies such as the measurement of intra-amniotic IL-6.

Key words. Sepsis, Neonate, Premature rupture of membranes, Neonatal sepsis, Biomarker, Interleukin 6.

INTRODUCCIÓN

El parto prematuro definido como todo aquel nacimiento que ocurre antes de las 37 semanas de gestación, ⁽¹⁾ es considerado una importante problemática de salud pública, ya que representa la principal causa de mortalidad y morbilidad al nacer ⁽²⁾.

Según la OMS, se estima que cada año nacen 15 millones de prematuros, reportando en 184 países, tasas que oscilan entre el 5% y el 18% ⁽³⁾. En Colombia, en el período comprendido entre el año 2008 al año 2017, el 19% partos corresponden a pretérmino, de los cuales el 98% ocurrieron entre la semana 28 y la semana 37 de gestación. ⁽⁴⁾ Las complicaciones son la principal causa de muerte entre los niños menores de 5 años, y se considera, que tres cuartas partes podrían prevenirse con intervenciones rentables actuales.

La sepsis neonatal ocupa el segundo lugar después de la prematuridad, seguido de la asfixia perinatal, entre las principales causas de morbilidad y mortalidad en la edad neonatal, la cual aumenta sustancialmente en los recién nacidos pretérminos menores de 34 semanas de gestación. Existen distintos consensos internacionales que buscan determinar los criterios clínicos y paraclínicos que le permitan al personal de salud poder identificar de manera temprana procesos inflamatorios o infecciosos neonatales, de tal manera, la detección y el tratamiento oportuno, sean cruciales para obtener mejores resultados neonatales ⁽⁹⁾. Pero se presentan múltiples impedimentos considerables, empezando por la presencia de signos y síntomas clínicos que se caracterizan por ser inespecíficos debido a que se superponen con los de otras enfermedades ^(11, 27).

Los cultivos microbianos de sangre se utilizan como prueba de diagnóstico para las infecciones neonatales. Sin embargo, estos cultivos suelen tener una baja sensibilidad para la identificación de la sepsis neonatal, ya que los pequeños volúmenes de inoculación en frascos de cultivo, el uso de antibióticos durante el parto y el bajo grado de bacteriemia neonatal pueden causar una disminución de la sensibilidad ^(13, 29).

1. JUSTIFICACIÓN

La sepsis neonatal (SN) definida como una disfunción orgánica que amenaza la vida, causada por una desregulación de la respuesta del hospedero frente a una infección, representa una complicación catastrófica ya que puede comenzar con síntomas inespecíficos, pero también puede presentarse de manera severa, con rápido deterioro del neonato ^(1,2). El riesgo de SN y la mortalidad tienen una relación inversa con la edad gestacional y el peso al nacer, ya que en estas condiciones se presentan en un recién nacido con un sistema inmune inmaduro y los pacientes están más expuestos a medidas invasivas como ventilación mecánica, inserción de línea central, inserción de catéteres etc., así como a una hospitalización prolongada ⁽⁵⁾. Algunos factores maternos como corioamnionitis, la ruptura prematura de membranas y niveles elevados de PCR maternos también son factores de riesgo conocidos para SN temprana ⁽¹⁾.

El 80% de las corioamnionitis cursan de forma asintomática. Sólo el 15% de las pacientes con amenaza de parto pre término (APP) presentan síntomas y únicamente el 30% de las rupturas prematuras de membranas (RPM) se asocian a un cuadro de corioamnionitis clínica. ⁽³⁹⁾ Por tanto, la corioamnionitis clínica es un marcador poco sensible de compromiso infeccioso intrauterino y muchos fetos están expuestos a desarrollar un SRIF y sus consecuencias en ausencia de síntomas maternos que permiten sospecharlo ⁽¹⁾, generando un reto diagnóstico en una entidad en la que el retraso en el tratamiento puede conllevar a secuelas importantes e incluso a la muerte, principalmente en el neonato prematuro y de bajo peso, así como en la gestante ⁽⁴¹⁾.

Revisiones sistemáticas y meta-análisis acerca de biomarcadores efectivos sugirieron que los ensayos moleculares tienen una sensibilidad ($> 0,98$) y una especificidad ($> 0,95$) más significativas sobre los cultivos microbianos en los recién nacidos ⁽¹³⁾. Es aquí donde toma importancia la medición de biomarcadores tempranos en la gestante con factores de riesgo que permitan establecer la probabilidad de infección en el recién nacido dado el impacto que podrían tener la salud materno perinatal.

La finalidad de este estudio es ser aportar datos estadísticos y ser la base de investigación futuras y desarrollo de nuevas líneas de investigación apoyados en los avances tecnológicos en el uso de estos biomarcadores con fines diagnósticos y pronósticos.

2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La literatura médica muestra evidencia clara en demostrar que la infección e inflamación intraamniótica es un factor de riesgo importante de parto pre término, principalmente en los más prematuros, donde solo por ese factor la morbilidad y mortalidad se encuentra exponencialmente incrementada, a esta se adiciona, el riesgo de sepsis neonatal ⁽³⁹⁾. Se estima que en el 50% de los casos de corioamnionitis se desarrolla un síndrome de respuesta inflamatoria fetal (SRIF). Ahora bien, el 80% de los mismos cursan de forma asintomática, sólo el 15% de las pacientes con corioamnionitis presentan síntomas de amenaza de parto pre término (APP) y únicamente el 30% de las rupturas de membranas (RPM) pres términos se asocian a un cuadro de corioamnionitis clínica.

La corioamnionitis clínica es un marcador tardío y poco sensible de compromiso infeccioso intrauterino; muchos fetos están expuestos a desarrollar un SRIF y sus consecuencias en ausencia de síntomas maternos que permitan sospecharlo ⁽¹⁴⁾, generando un reto diagnóstico en una entidad en la que el retraso en el tratamiento puede conllevar a secuelas importantes e incluso a la muerte.

Se ha encontrado que las citosinas están involucradas en una variedad de procesos fisiológicos del embarazo, desde la implantación embrionaria hasta el parto, donde la IL-6 tiene un papel importante en la contribución de un entorno uterino pro inflamatorio, aumentando en el miometrio, el cuello uterino, el cori deciduo y la sangre materna, a medida que se acerca el parto, en comparación con las mujeres que no están en trabajo de parto.

Para el parto prematuro los niveles de IL-6 son significativamente más elevados en comparación con los sujetos de parto a término. Siendo la IL-6 una glucoproteína que participa en procesos pro inflamatorios en condiciones fisiológicas, así como infecciosas, se espera que se eleve prematuramente en procesos infecciosos como lo es la corioamnionitis, en donde el número de macrófagos secretores de IL-6 es notablemente mayor en comparación con los pacientes con parto prematuro idiopático (88% y 48%) respectivamente ⁽²⁾.

La invasión microbiana de la cavidad amniótica y la inflamación intrauterina se han asociado con la invasión microbiana del feto humano y el desarrollo del síndrome de respuesta inflamatoria fetal (SRIF). Esta condición se ha definido operativamente como una elevación de la concentración plasmática también de IL-6 fetal característica de la sepsis neonatal ⁽⁵⁾.

La intervención temprana, así como el efecto protector de la administración de antibiótico intraparto a la madre ha sido demostrado en modelos multivariados de riesgo en pacientes con riesgo de sepsis neonatal ⁽¹⁵⁾. Así mismo, podría estar relacionado con protección materna, ya que se debe tener en cuenta que no solo el recién nacido puede resultar afectado. La morbilidad materna por infección intraamniótica también puede ser significativa y puede incluir un trabajo de parto disfuncional que requiera una mayor intervención, atonía uterina posparto con hemorragia, endometritis, peritonitis, sepsis, síndrome de dificultad respiratoria del adulto y, en raras ocasiones, la muerte ⁽¹⁴⁾.

Se convierte entonces la sepsis neonatal en un desafío para el médico el lograr analizar y establecer con certeza el momento preciso para la realización de exámenes y el inicio de antibioticoterapia terapéutica.

Resulta interesante el desarrollado de modelos de riesgo para predecir la sepsis neonatal en recién nacidos desde el vientre materno, por lo tanto, teniendo en cuenta las limitaciones diagnósticas nombradas, y principalmente las consecuencias de sus complicaciones sin un tratamiento oportuno, con la evidencia existente, se buscará mediante este estudio encontrar la asociación de los niveles sérico maternos de IL-6 con la sepsis neonatal en parto pre término, como biomarcador temprano en un estudio de casos y controles en un hospital universitario Hernando Moncaleano Perdomo de la ciudad de Neiva, y si los resultados lo permiten, diseñar un modelo predictivo de sepsis neonatal, para ser validado en futuros estudios.

2.1 PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Es la IL-6 en gestantes con parto pre término un biomarcador temprano en la sepsis neonatal?

3. OBJETIVOS

3.1 OBJETIVOS GENERALES

Identificar la relación de los niveles de IL-6 en gestantes con parto pre término y el desarrollo de sepsis neonatal.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Describir las características sociodemográficas y clínicas en la población a estudio.

Caracterizar factores de riesgo maternos predictores para parto pre término y sepsis neonatal.

Correlacionar factores de riesgo maternos con los niveles de IL-6 y desenlaces neonatales.

Determinar la relación de los niveles de IL-6 materna con los desenlaces neonatales.

Establecer la relación de los niveles de IL-6 materna con los desenlaces maternos.

Análisis de supervivencia neonatal a 28 días.

Estimar un modelo predictivo de sepsis neonatal.

4. MARCO TEORICO Y ESTADO DEL ARTE

El parto prematuro definido como todo aquel nacimiento que ocurre antes de las 37 semanas de gestación, es considerado una importante problemática de salud pública, ya que representa la principal causa de mortalidad y morbilidad al nacer ^(1, 2). Según la OMS, se estima que cada año nacen 15 millones de prematuros, reportando en 184 países, tasas que oscilan entre el 5% y el 18% ⁽³⁾. En Colombia, en el período comprendido entre el año 2008 al año 2017, el 19% partos corresponden a pre término, de los cuales el 98% ocurrieron entre la semana 28 y la semana 37 de gestación ⁽⁴⁾. Las complicaciones son la principal causa de muerte entre los niños menores de 5 años, y se considera, que tres cuartas partes podrían prevenirse con intervenciones rentables actuales.

La sepsis neonatal ocupa el segundo lugar después de la prematuridad, seguido de la asfixia perinatal, entre las principales causas de morbilidad y mortalidad en la edad neonatal, la cual aumenta sustancialmente en los recién nacidos pretérminos menores de 34 semanas de gestación. Existen distintos consensos internacionales que buscan determinar los criterios clínicos y paraclínicos que le permitan al personal de salud poder identificar de manera temprana procesos inflamatorios o infecciosos neonatales, ⁽⁹⁾ de tal manera, la detección y el tratamiento oportuno, sean cruciales para obtener mejores resultados neonatales. Pero se presentan múltiples impedimentos considerables, empezando por la presencia de signos y síntomas clínicos que se caracterizan por ser inespecíficos debido a que se superponen con los de otras enfermedades ⁽¹¹⁾.

Los cultivos microbianos de sangre se utilizan como prueba de diagnóstico para las infecciones neonatales. Sin embargo, estos cultivos suelen tener una baja sensibilidad para la identificación de la sepsis neonatal, ya que los pequeños volúmenes de inoculación en frascos de cultivo, el uso de antibióticos durante el parto y el bajo grado de bacteriemia neonatal pueden causar una disminución de la sensibilidad ⁽¹³⁾.

4.1 EPIDEMIOLOGÍA

El parto pre término es considerado una importante problemática de salud pública, ya que representa la principal causa de mortalidad y morbilidad al nacer ⁽²⁾. Según la OMS, se estima que cada año nacen 15 millones de prematuros, reportando en 184 países, tasas que oscilan entre el 5% y el 18% ⁽³⁾. En Colombia, en la década del 2008 al 2017, hubo un total de 6.705.385 nacimientos, con 1.277.839 de partos pre término, que corresponden al 19%, de los cuales el 98% de los partos pre

término ocurrieron entre la semana 28 y la semana 37 de gestación ⁽⁴⁾. Las complicaciones son la principal causa de muerte entre los niños menores de 5 años, y se considera, que tres cuartas partes podrían prevenirse con intervenciones rentables actuales.

La sepsis neonatal ocupa el segundo lugar después de la prematuridad y seguido de la asfixia perinatal, entre las principales causas de morbilidad y mortalidad en la edad neonatal, la cual aumenta sustancialmente en los recién nacidos pretérminos menores de 34 semanas de gestación. En Colombia, en el año 2019 la tasa de mortalidad neonatal era del 35.23% por cada 1000 nacidos vivos, sin presentar una epidemiología clara del porcentaje de mortalidad asociada a sepsis ⁽⁸⁾.

La incidencia de la corioamnionitis ocurre entre 8 y 12 mujeres cada 1 000 nacidos vivos y el 96 % de los casos de corioamnionitis se debe a infecciones ascendentes ⁽¹⁾. Es una causa común de parto prematuro. Alrededor del 40 al 70% de las mujeres que dan a luz prematuramente reciben un diagnóstico de corioamnionitis¹. Romero et al. han señalado que la prevalencia de la corioamnionitis histológica (CH) está dada en función de la edad gestacional al nacimiento ⁽²⁾. En un estudio retrospectivo de mujeres con diagnóstico de ruptura prematura de membranas pretérmino, encontraron que la incidencia de corioamnionitis varió así: 28 y 29 semanas: 86,7%, 30 y 31 semanas: 70,1% y entre 32 y 33: 61,4%, diagnosticada por histología placentaria ⁽⁴⁾. En nuestro medio, un estudio de prevalencia en el sur de Colombia, encontró una prevalencia de CH fue del 68%. Se encontró asociación con la edad gestacional menor a 34 semanas y asociación con síntomas generales maternos, disminución de los movimientos respiratorios en el perfil biofísico, del lago mayor de LA en el ultrasonido obstétrico y neutrofilia ⁽²⁾.

Es aquí donde se suman las distintas moléculas proinflamatorias mediadas por interleucina-1b (IL-1b), factor de necrosis tumoral-a (TNF-a), factor activador de plaquetas (PAF) y especies reactivas de oxígeno (ROS) que favorecen y estimulan la secreción de prostaglandina E2 (PGE2) y metaloproteinasas de matriz (MMP), que juegan un papel en daño y ruptura de la membrana fetal haciendo que se perpetúe la respuesta inflamatoria sistémica aumentando niveles de IL-6 activando así neutrófilos, macrófagos desencadenado así el síndrome de respuesta inflamatoria fetal (SRIF). ⁽⁴¹⁾.

Se estima que en el 50% de los casos de corioamnionitis se desarrollan un síndrome de respuesta inflamatoria fetal ⁽¹⁴⁾. Un estudio mexicano de casos y controles, con el objetivo de determinar el grado de asociación entre la presencia de corioamnionitis materna y la aparición de sepsis neonatal temprana, identificó que el riesgo para el desarrollo de infección neonatal era superior a 30 veces. ⁽²⁴⁾ Otras investigaciones experimentales han encontrado un aumento significativo en las concentraciones de TNF- α , IL-6, IL-1 β y PGE2 en gestantes con aislamiento de *Streptococcus* del grupo B (GBS) y Urea plasma urealyticum en la circulación placentaria ^(41, 42).

4.2 PARTO PRETÉRMINO

Los partos prematuros son aquellos que ocurren entre la viabilidad fetal y las 37 semanas completas de gestación (edad menstrual). Sin embargo, el límite inferior de la edad gestacional utilizado para definir un parto prematuro ha oscilado entre las 13 y las 24 semanas de gestación entre varios informes. Se ha considerado que el parto de un feto pre-viable debe tratarse como un aborto espontáneo en lugar de un parto prematuro espontáneo. De lo contrario, las estimaciones de mortalidad perinatal e infantil en una población o país estarán sesgadas por la frecuencia de abortos espontáneos tardíos.

También se ha utilizado un peso al nacer de 500 gramos para definir el límite inferior de viabilidad. Las limitaciones de este enfoque son que los recién nacidos viables nacidos en edades gestacionales viables y afectados por restricción del crecimiento intrauterino (RCIU) pueden tener un peso al nacer por debajo de 500 gramos, y que algunos recién nacidos pre-viables pueden pesar más de 500 gramos. Idealmente, la edad gestacional al nacer debe usarse para definir la viabilidad. Sin embargo, existen obstáculos prácticos derivados de la incertidumbre de la estimación de la edad gestacional en muchos países. Este problema puede superarse en áreas donde la ecografía se realiza de forma rutinaria al principio del embarazo, pero no en otras partes, incluidos los países subdesarrollados ⁽²⁾.

Aproximadamente dos tercios de todos los nacimientos prematuros ocurren después del inicio espontáneo del trabajo de parto. El tercio restante es el resultado del "parto prematuro indicado". El término "indicado" connota que el trabajo de parto y / o el parto ha sido el resultado de la inducción y / o el parto abdominal por indicaciones maternas o fetales. Se han clasificado de acuerdo con la edad gestacional a la que ocurren, en muy tempranos (aquellos con una edad gestacional al momento del parto de ≤ 28 semanas), tempranos (≤ 32 semanas) y partos prematuros tardíos (33-36 semanas) ⁽⁵⁾.

Considerado un síndrome causado por múltiples etiologías, que se expresan por activación sincrónica o asincrónica de la vía terminal común del parto, en esta revisión el enfoque causal se analizará desde los procesos patológicos que implican la infección/inflamación con el parto prematuro, teniendo en cuenta los objetivos del estudio ⁽¹²⁾.

4.2.1 Inflamación/infección como mecanismo de parto pre término. El trabajo de parto espontáneo a término se asocia con la infiltración de células inflamatorias en cuello uterino, miometrio, membranas cori amnióticas, la cavidad amniótica y el aumento de la producción de citosinas pro inflamatorias (IL-1 β , IL-6, TNF- α e IL-8) y quimio cinas (GRO α , factor estimulante de colonias de granulocitos [GCSF], GM-CSM, atrayente de neutrófilos / péptido activador -1 / IL-8, etc.). La inflamación patológica, que es provocada por la presencia de productos microbianos, microorganismos y otros mecanismos de lesión tisular, se ha relacionado con el parto prematuro. Algunas de las pruebas más sólidas que apoyan el papel de la infección intrauterina como causa de parto prematuro se han generado mediante la evaluación patológica de la placenta ⁽⁷⁾. Por lo tanto, se ha interpretado que la inflamación en los componentes uterinos, es la vía común presente en el trabajo de parto a término y prematuro, aunque la gravedad del proceso inflamatorio es mucho mayor en el contexto de la infección intrauterina subclínica en el trabajo de parto prematuro ⁽⁵⁾.

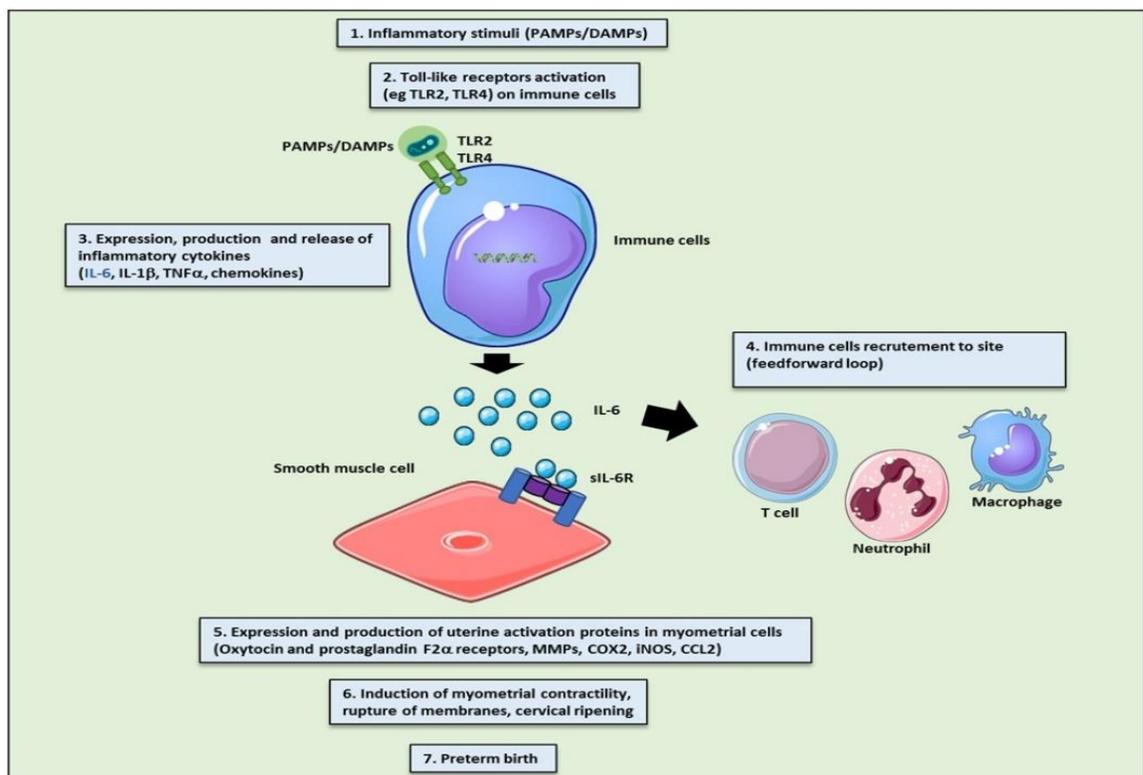
La invasión microbiana de la cavidad amniótica y la inflamación intrauterina se han asociado con la invasión microbiana del feto humano y el desarrollo del síndrome de respuesta inflamatoria fetal (SRIF). Esta condición se ha definido operativamente como una elevación de la concentración plasmática también de IL-6 fetal, característica de la sepsis neonatal ⁽⁵⁾.

La determinación de citosinas en la sangre del cordón umbilical se ha convertido en una herramienta útil en pediatría para el diagnóstico precoz de la infección neonatal ⁽²⁵⁾. Un aumento de citosinas, IL-6 e interleucina-8 en el líquido amniótico se correlaciona significativamente con corioamnionitis e infección neonatal. Pero desde el punto de vista clínico, la amniocentesis seriada para la determinación de citosinas en pacientes con alto riesgo de infección no parece ser una herramienta de rutina adecuada debido a su invasividad y posibles efectos secundarios. En un estudio de cohorte prospectivo, en gestantes con ruptura prematura de membranas en pre término (RPMOP), demostró que la IL-6 del suero materno puede usarse como un biomarcador para predecir la infección inminente en RPOMP con buena sensibilidad y especificidad y puede permitir que el médico produzca cambios en las estrategias de manejo para mejorar el resultado feto-materno ⁽²⁶⁾.

4.2.2 Interleuquina – 6 y parto prematuro. Esta citoquina es producida por una amplia variedad de células como linfocitos T, linfocitos B, células endoteliales, células miometriales, monocitos, fibroblastos, queratinocitos, células mesangiales, adipocitos y algunas células tumorales. IL-6 está implicada en la regulación inmune e inflamatoria durante la hematopoyesis, el metabolismo óseo, y el desarrollo embrionario y fetal de los sistemas cardiovascular y neuronales ⁽²⁾.

La IL-6 sobresale, teniendo un papel importante en la contribución a un entorno uterino pro inflamatorio para el parto, aumentando en el miometrio, el cuello uterino, la coriodecidual y la sangre materna a medida que se acerca el parto, en comparación con las mujeres que no están en trabajo de parto ⁽²⁾. Como se evidencia en la imagen 1.

Imagen 1. Respuesta inflamatoria mediada en el parto pre termino.



Fuente: Tomado de, Cytokine and Growth Factor Reviews. Elizabeth Prairie.

la patogenia de la inflamación / infección intraamniótica, actúa como mediador clave de la respuesta de fase aguda a infecciones y lesiones tisulares, activa las células T y las células asesinas naturales (NK) y estimula la proliferación y la producción de inmunoglobulinas por las células B ⁽¹⁹⁾. Ver imagen1.

Como era de esperar, la estimulación de IL-6 de las células primarias deciduales y amnióticas para imitar la concentración amniótica de IL-6 durante la infección intrauterina o el parto prematuro espontáneo (PTL) revela una producción robusta de prostaglandinas, mientras que disminuye la expresión de 15-hidroxi prostaglandina deshidrogenasa (PGDH), que participa en la degradación de las prostaglandinas. Al mismo tiempo, se desencadena un aumento de la expresión de ARNm de PTGFR, lo que amplifica el proceso de activación uterina ⁽²⁾.

Llama la atención que las concentraciones elevadas de IL-6 en el líquido amniótico , el líquido cérvico-vaginal y el plasma materno se han asociado con el parto prematuro tanto en mujeres sintomáticas como asintomáticas, sospechando una relacionado con que los niveles de IL-6 pueden alterarse por alteraciones genéticas heredadas y estar asociado al parto prematuro, pero existen inconsistencias encontradas en los estudios que parecen estar relacionadas con las características específicas de las cohortes estudiadas, principalmente la raza, pero no existen estudios en nuestra población. ⁽²⁾

Existe un vínculo epidemiológico entre la diabetes materna tipo 1 y tipo 2 y el parto prematuro, la hipertensión y la pre eclampsia ⁽¹⁴⁾ y la presencia de artritis inflamatoria y enfermedades inflamatorias del intestino en mujeres embarazadas también se correlacionó con tasas de prevalencia más altas de parto prematuro en algunos estudios. Aunque todavía no se han propuesto mecanismos de señalización o cascada de eventos distintos de los efectos de la medicación antiinflamatoria para explicar la mayor incidencia de prematuridad, todas estas patologías presentan niveles elevados de IL-6 circulante. ⁽²⁾

Un estudio de casos y controles en mujeres primigestantes con diagnóstico de pre eclampsia, encontró que la precisión de la IL-6 para el diagnóstico de pre eclampsia fue a partir de un valor de corte de 30 pg/ml, con una sensibilidad 68,9%, especificidad 76,1%, valor predictivo positivo 80,0% y valor predictivo negativo 64,0% con una exactitud diagnóstica de 72,5%.

4.3 SEPSIS NEONATAL

La sepsis neonatal (SN) definida como la invasión y crecimiento en la sangre de microorganismos bacterianos, fúngicos y/o virales en una temporalidad de 28 días posnatales ⁽⁹⁾. Se caracteriza por la presencia de disfunción orgánica que amenaza la vida, causada por una desregulación de la respuesta del hospedero frente a una infección ⁽¹⁶⁾.

Según la Asociación Colombiana de Neonatología (ASCON) se recomienda utilizar el término de sepsis neonatal para designar una afección sistémica de origen bacteriano, viral o fúngico (levadura) que se asocia con cambios hemodinámicos y otras manifestaciones clínicas / paraclínicas que da como resultado una morbilidad y mortalidad sustanciales en el periodo neonatal ⁽³⁰⁾.

Es una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en la edad neonatal la cual aumenta sustancialmente en los recién nacidos pre términos. Se clasifica dependiendo del momento de su inicio: SN temprana es la que inicia durante las primeras 72 horas de vida, caso en el que la infección, como una infección placentaria o del tracto genital materno, es transmitida de manera vertical al recién nacido. Si la infección inicia desde las 72 horas hasta los 28 días de vida, se clasifica como SN tardía [6]; la infección en este último grupo de pacientes es transmitida desde el ambiente hospitalario o la comunidad ⁽⁹⁾.

- Sepsis probable: recién nacidos con factores de riesgo, signos clínicos y valores de laboratorio de rutina anormales (al menos 2) ^(30,31).
- Sepsis posible: recién nacidos con hallazgos anormales en dos de los tres de los siguientes aspectos: factores de riesgo, signos clínicos y Pruebas de laboratorio (PCR o IL-6 / IL-8) ^(30,31).
- Sepsis poco probable: (recién nacidos con uno o ningún hallazgo anormal de las tres áreas de factores de riesgo, signos clínicos y pruebas de laboratorio de rutina) ^(30,31).

Presencia de cultivos positivos o reacción en cadena de polimerasa múltiple en presencia de signos clínicos de infección ^(30,31).

4.4 IMPACTO

Las estimaciones precisas de la carga de la sepsis neonatal varían según el entorno, con diferentes estimaciones de la carga entre países de diferentes niveles de ingresos ⁽¹⁵⁾.

En los EE. UU la incidencia de sepsis neonatal varía de una a cuatro infecciones por cada 1000 nacidos vivos. La tasa general de sepsis de inicio temprano, definida como un cultivo bacteriano positivo en sangre o LCR a menos de 72 horas de edad, fue de 0,98 infecciones por 1000 nacidos vivos, con tasas inversamente relacionadas con el peso al nacer (10,96 por 1000 nacidos vivos para 401–1500 g de peso al nacer, 1,38 para 1501–2500 g de peso al nacer, 0,57 para > 2500 g de peso al nacer).

Según la OMS se presenta una incidencia de 6.2 por cada 1000 nacidos vivos a nivel mundial, y en Latinoamérica 3,5 a 8,9 por cada 1000 nacidos vivos. En Colombia según datos del Instituto Nacional de Salud (INS) para el año 2014 se registró 7,24 muertes neonatales por 1000 nacidos vivos. Sin embargo, los datos epidemiológicos varían entre las áreas rurales y urbanas, grupos étnicos y departamentos, siendo Vichada, El archipiélago de San Andrés y Providencia y el Chocó, los departamentos que reportan las cifras más altas, por encima del promedio nacional ⁽²⁾.

La incidencia de sepsis neonatal se relaciona también con otros factores: RN prematuro con antecedente de ruptura prematura de membrana (RPM) en un 4-6% ó con corioamnionitis materna en un 3-8%; y en gestantes con colonización positiva por *Streptococcus* del grupo B (SGB) más corioamnionitis entre el 6 y 20% ⁽²³⁾. Diferentes autores han observado que los episodios de sepsis neonatal clínica disminuyeron después de la implementación generalizada de la profilaxis antimicrobiana intraparto (PAI) que fue paralela a la disminución de la sepsis neonatal de inicio temprano por GBS ⁽²⁵⁾.

4.5 PATOGÉNESIS

4.5.1 Sepsis de inicio temprano. El estreptococo del grupo B (GBS) y *Escherichia coli* (*E coli*) juntos representan casi el 70% de los casos de EOS. En los recién nacidos a término, el GBS es el patógeno más común (40% - 45% de los casos), seguido de *E. coli* (10% -15% de los casos). Estas estadísticas se invierten en la población prematura, ya que *E. coli* es responsable del 50% de los casos, mientras

que el SGB representa solo del 20% al 25% de los casos. Aunque el SGB ocurre con más frecuencia en general, *E. coli* es la principal causa de morbilidad y mortalidad asociada con EOS. Otros patógenos menos comunes incluyen *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus* spp., bacilos gramnegativos (*Enterobacter* spp. y *Haemophilus influenzae*), y *Listeria monocytogenes*. Las infecciones polimicrobianas son raras ⁽²³⁾.

4.5.2 Sepsis de inicio tardío. La sepsis de inicio tardío suele ser causada por bacterias Gram positivas, pero también puede atribuirse a bacterias Gram negativas, hongos y virus. Los agentes positivos incluyen estafilococos coagulasa negativos (50% de los casos), *S. aureus* (7% de los casos) y GBS (1% de los casos). Las bacterias Gram negativas contribuyen entre el 20% y el 42% de los casos e incluyen *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Serratia marcescens*, *Enterobacter* spp. y *Pseudomonas aeruginosa*. *E. coli* es la especie gramnegativa más común y *P. aeruginosa* la más fatal. Las tasas de sepsis tardía por hongos varían según la institución, oscilan entre el 5% y el 28%, y suelen afectar a los prematuros extremos y muy bajo peso al nacer. Los hongos comunes son *Candida albicans* y *Candida parapsilosis*, que son cada vez más prevalentes en pacientes con catéteres venosos centrales. Los virus son los agentes menos comunes atribuidos a sepsis tardía, pero pueden afectar significativamente los resultados a largo plazo de los afectados. De los patógenos virales, los virus del herpes simple son los agentes más comunes, con manifestación de síntomas entre los 5 y los 28 días de vida ⁽²³⁾.

4.6 FACTORES DE RIESGO

Tabla 1. Factores de riesgo maternos, perinatales y neonatales

Factores de riesgo asociados con el recién nacido (RN)	Los factores de riesgo de sepsis neonatal temprana en los países en desarrollo también incluyen:	Factores de riesgo maternos
Prematuro Bajo peso al nacer Niveles bajos de iGg materna transplacentaria Sufrimiento fetal Puntuación APGAR baja Reanimación del recién nacido Embarazos múltiples Procedimientos invasivos Lactancia materna insuficiente Nutrición parenteral a largo plazo Intervenciones quirúrgicas	Atención prenatal inadecuada Parto domiciliario Parto insalubre Prácticas de cuidado del cordón umbilical Reconocimiento tardío de condiciones riesgo de infección en la madre o el RN	Corioamnionitis Rotura prematura de membranas (> 18 horas) Fiebre materna intraparto (> 38 °c) Parto antes de las 37 semanas de gestación Colonización materna por estreptococos del grupo B (GBS) Antecedentes de RN infectado con EGB en un embarazo anterior Detección de bacteriuria positiva para FGB durante el

Fuente: Adaptado de:” Ozmeral Odabasi İ, Bulbul A. Neonatal Sepsis. Med Bull Sisli Etfal Hosp 2020;54(2):142–158”

Otra manera de estimar el riesgo neonatal basado en hallazgos clínicos y paraclínicos maternos es mediante los criterios de Gibbs en el cual debe presentarse con fiebre materna y 2 de los siguientes criterios que evalúan lo siguiente:

Tabla 2. Criterios de Gibbs.

Leucocitosis materna (>15.000 cel/mm ³)
Taquicardia materna (>100 lpm)
Taquicardia fetal (>160 lpm)
Hipersensibilidad uterina
Líquido amniótico maloliente

Fuente: Adaptado de sepsis neonatal de inicio precoz, Porres, M et.al (2019)

4.7 FISIOPATOLOGÍA

El feto y el recién nacido pueden desarrollar estados inflamatorios pre infecciosos con compromisos que van desde afectaciones locales hasta sistémicas y es aquí donde La colonización bacteriana coriodecidual toma importancia dado que desencadena múltiples respuestas tanto en la gestante como en el recién nacido.

Estas favorecen la liberación de prostaglandinas pro inflamatorias acentuando las contracciones del músculo uterino y maduración cervical incrementando el riesgo de parto pre término.

En consecuencia, a lo anterior, a medida que la gestación avanza, la microbiota materna sufre cambios fisiológicos importante, pues la ausencia de factores benéficos cómo la colonización por la flora bacteriana materna cercana al término, aumenta el riesgo significativo de sobrecrecimiento de patógenos, considerándose que en la sepsis neonatal existe una alta probabilidad que infección causada por microorganismos en transmisión vertical ⁽¹⁸⁾.

Durante la etapa neonatal se ha descrito una mayor susceptibilidad y severidad de presentación clínica dado su estado de inmunidad propia de la edad entre las cuales podemos destacar la disminución en factores de complemento, actividad células NK y disminución respecto a la cantidad de Linfocitos diferenciados circulantes entre otras ⁽²⁾.

4.8 MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Tabla 3. Signos y síntomas iniciales de infección en recién nacidos.

SÍNTOMAS ESPECÍFICOS DESCRITO POR SISTEMAS	
GENERALES	Fiebre general, inestabilidad de temperatura; "No se ve bien", mala alimentación o edema
SISTEMA GASTROINTESTINAL	Distensión abdominal, emesis, diarrea y/o hepatomegalia
SISTEMA RESPIRATORIO	Apnea, disnea, taquipnea, retracciones, aleteo, gruñidos o cianosis

SISTEMA RENAL	Oliguria, anuria
SISTEMA CARDIOVASCULAR	Palidez, moteado, frío, húmedo piel, taquicardia, hipotensión o bradicardia
SISTEMA NERVIOSO CENTRAL	Irritabilidad, letargo, temblores, convulsiones, hiporreflexia, hipotonía, reflejo de Moro anormal, fontanela llena o llanto agudo
SISTEMA HEMATOLÓGICO	Ictericia, esplenomegalia, palidez, petequias, púrpura o sangrado

Fuente: Adaptado de Nelson Textbook of Pediatrics con permiso de Elsevier

4.9 DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de sepsis neonatal en sus estadios iniciales es difícil y desafiante. Se fundamenta en que el clínico sospeche su presencia ante la existencia de factores de riesgo o manifestaciones inespecíficas. El problema fundamental es que las manifestaciones de enfermedad neonatal iniciales se limitan a un repertorio muy inespecífico.

Para tener en cuenta los signos clínicos, lo ideal es que el recién nacido muestre manifestaciones en tres sistemas distintos, o dos signos clínicos en sistemas distintos asociados con un factor de riesgo materno ⁽³⁾. La necesidad persistente de CPAP / HFNC / ventilación mecánica fuera de la sala de partos, convulsiones, puntuación de APGAR <5 a los 5 min o anomalías fisiológicas que duran >2 horas como Taquicardia, distermias y dificultad respiratoria configura un cuadro con alta sospecha ⁽²³⁾.

El abordaje más adecuado en estas situaciones es recolectar hemocultivo, líquido cefalorraquídeo y exámenes complementarios, e iniciar una terapia antibiótica empírica. El riesgo de sepsis temprana es bajo cuando el parto es por cesárea, sin ruptura de la membrana amniótica y sin trabajo de parto; por ejemplo, en pacientes con preeclampsia que necesitan interrumpir su embarazo por razones obstétricas ⁽³⁾.

- Biomarcadores: se considera un parámetro que aporta información significativa y cumple ciertas características con respecto a la sensibilidad para lograr evaluar casos potenciales y la especificidad para establecer el diagnóstico de sepsis

neonatal evitando así el sobretratamiento. Además, se suman otras características como bajo costo y de fácil acceso y realización.

Tabla 4. Hallazgos paraclínicos diagnósticos en sepsis neonatal temprana.

Plaquetas	Trombocitopenia <150.000 /mL
Conteo absoluto de neutrófilos	<1500/ μ L (leve)
	<1000/ μ L (moderada)
	<500/ μ L (severa)
Líquido cefalorraquídeo	Leucocitos: >20 mm ³
	Proteínas: a término >100 mg/dL y pretérmino >290 mg/dL
	Glucosa: <70%-80% respecto a nivel sérico
Biomarcadores	Procalcitonina: >1 ng/ mL
	Proteína C reactiva: >0.5 mg/dL
	Presepsina: >850 ng/ mL
	Interleucina 6: >5 pg/mL

Fuente: Adaptado de Neonatal Sepsis. Advances in Neonatal Care.

5. METODOLOGÍA

El siguiente es un estudio analítico observacional de casos y controles anidado realizado en el Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo, una institución de cuarto nivel de la ciudad de Neiva, Huila.

5.1 TIPO DE ESTUDIO

Se realizó un estudio analítico observacional de casos y controles anidado a una corte de gestantes realizado en el Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo, una institución de cuarto nivel de la Ciudad de Neiva, Huila.

5.2 PERÍODO DE ESTUDIO

El estudio se desarrolló entre el 1 de julio de 2021 y 31 de junio de 2022; se realizó un reporte preliminar, y la segunda fase se extendió hasta junio de 2022.

5.3 PACIENTE Y MUESTRA

El tamaño de la muestra se calculó siguiendo la fórmula establecida para estimar el tamaño de la muestra para la diferencia de medias entre dos grupos², asumiendo las siguientes hipótesis:

Ho: $\bar{X}_1 = \bar{X}_2$

Ha: $\bar{X}_1 \neq \bar{X}_2$

Usando la siguiente fórmula:

$$n = \frac{2 * S^2}{D^2} * (Z_{\frac{\alpha}{2}}^2 * Z_{\beta})^2$$

²Szklo, M., & Nieto, F. J. (2003). Epidemiología intermedia: conceptos y aplicaciones. Ediciones Díaz de Santos.

El cálculo se hizo usando el módulo para calcular tamaño de muestras del software Epidat 4.2 ®. Asumiendo un Alpha de 0.05, un poder del 80% y diferencia de las medias a detectar se obtiene un tamaño de muestra mínimo de 141 maternas con parto pre término.

Se hizo seguimiento a una cohorte de gestantes con parto pretérmino durante el periodo de estudio, hasta determinar los pacientes que hacen sepsis neonatal (variable de resultado). Al momento de terminar el seguimiento se asignaron los controles (gestantes y recién nacidos) aleatoriamente en el grupo de pacientes sin sepsis neonatal.

Se solicitó la autorización de ingreso al estudio mediante el diligenciamiento del formato de consentimiento informado institucional tanto para la gestante como el recién nacido.

Las participantes fueron mujeres gestantes con parto pretérmino y sus recién nacidos, atendidos en el Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo de Neiva, durante el periodo entre el 1 de julio de 2021 y 31 de junio de 2022 cumpliendo con los criterios de elegibilidad.

5.4 CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Definición de caso:

Gestante con embarazo único

Gestantes con parto pretérmino (24 – 36.6 semanas)

Gestantes con factores de riesgo para sepsis gestacional

Neonato que cumple con criterios clínicos / paraclínicos de sepsis neonatal temprana.

Paciente que autorice el ingreso al estudio por medio del consentimiento informado

Definición de control:

Embarazo único

Gestantes con parto pretérmino (24 – 36.6 semanas)

Gestantes con factores de riesgo para sepsis gestacional

Neonato sin criterios clínicos ni paraclínicos de sepsis neonatal

Paciente que autorice el ingreso al estudio por medio del consentimiento informado

5.5 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Gestante con inmunosupresión (lupus, VIH, cáncer, usuaria de inmunosupresores)

Trastornos hipertensivos del embarazo / preeclampsia

Neonatos hospitalizados con nacimientos atendidos en otra institución

Recién nacidos con malformaciones congénitas mayores

Neonatos que requirieron maniobras de reanimación avanzada

Mortinato u óbito fetal

5.6 DETECCIÓN DE IL-6 CIRCULANTE EN MADRES Y NEONATOS

Los datos fueron registrados con documento de identificación y nombre de la gestante, posteriormente se les asignó un código antes del envío al laboratorio de inmunología para garantizar el cegamiento en el procesamiento y análisis

Se obtuvo el plasma de la gestante al ingreso al servicio de ginecobstetricia durante su trabajo de parto y al recién nacido en las primeras 24 horas de vida. El volumen sanguíneo fue de 3 cc en las gestantes y 1 cc en los recién nacidos.

Las muestras fueron recolectadas en tubo de tapa lila anticoagulante EDTA (etilendiaminotetra-acético) en forma de sales de sodio/potasio. Las muestras fueron almacenadas y transportadas de acuerdo con el protocolo de

almacenamiento y transporte de muestras del Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo de Neiva, posteriormente enviadas al laboratorio de Infección e inmunidad de la división de Inmunología de la Facultad de Salud de la Universidad Sur colombiana para su análisis.

Se llevó a cabo una prueba de ELISA (ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas) para identificar los niveles séricos de IL-6 en plasma, permitiendo establecer así la concentración circulante en las gestantes y los recién nacidos.

Para la detección de IL-6 en plasma se utilizó un kit ELISA disponible comercialmente (R&D DuoSet Human IL-6 ELISA, Cat: DY206–05, McKinley Place NE, Minneapolis, MN), siguiendo las recomendaciones del fabricante se agregaron 100 μ L de plasma a placas de 66 pocillos (NUNC, MAXISORP, Cat 456537, Lote 094270, Kamstrupvej 90, P. O. Box 280 DK-4000, Rokilde, Dinamarca) por duplicado (puro y diluido al 50% en solución salina tamponada con fosfato + albúmina de suero bovino al 1%). Una solución de sustrato de peróxido de hidrógeno y tetrametilbencidina en una proporción de 1:1 se utilizó para desarrollar la placa, que se dejó a temperatura ambiente hasta que la intensidad del color de la dilución final de la curva estándar fue el doble que el del control negativo (solución salina tamponada con fosfato + albúmina de suero bovino al 1%). La reacción se detuvo con sulfúrico 2N ácido y la placa se leyó utilizando un espectrofotómetro Multiskan FC (Thermo) a 450 nm.

5.7 EVALUACIÓN Y SEGUIMIENTO CLÍNICO

Posterior al diagnóstico de sepsis neonatal temprana, se tuvo en cuenta al menos dos valoraciones por diferente especialidad pediatría / neonatología para darle mayor validez a los hallazgos clínicos. Además, se realizó el seguimiento clínico durante su estancia en la unidad neonatal y posterior al egreso evaluando desenlaces y estableciendo un análisis de supervivencia durante 28 días.

5.8 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Los datos de las gestantes se obtuvieron directamente de la paciente e historia clínica y los datos del neonato de los registros de historias clínicas institucionales que fueron incluidos en un formulario electrónico de registro de casos (CRF) diseñado en Google docs y exportados a Microsoft Office Excel MSO versión 365 MSO (16.0.13929.20206) 32 bits y luego procesados en StataCorp 15.0 ® program.

Se realizó un análisis descriptivo univariado y bivariado, donde las variables cuantitativas se expresan mediante promedios y desviación estándar, además de la mediana y el rango de acuerdo con su distribución de frecuencias. Las variables categóricas se calcularon en proporciones.

Las distintas comparaciones se realizaron a través de la prueba de Chi cuadrado o prueba de Fisher según el caso, para las variables categóricas, en el caso de las variables cuantitativas se utilizará la prueba de t de Student, cuando no se cumplió el supuesto de normalidad el análisis se realizó a través del test U de Mann Whitney, las comparaciones entre los grupos, se realizó a través de un análisis de varianza – ANOVA junto a un post-anova de Bonferroni, al no cumplirse el supuesto de normalidad se realizaron pruebas de diferencia de rangos de Kruskal-Wallis junto con el test post hoc de Dunn con corrección de Bonferroni.

Se plantearon pruebas para verificar la normalidad de los datos del Test de Kolmogorov- Smirnov (prueba no paramétrica que se utiliza para determinar la bondad de ajuste de dos distribuciones de probabilidad entre sí).

La magnitud de la asociación entre variables se expresó como razón de posibilidades (OR) (intervalo de confianza [IC] del 95%).

Se estimó un modelo multivariado predictivo de sepsis neonatal para identificar los factores de riesgo maternos asociados a sepsis neonatal temprana y así valorar el efecto en conjunto de valores pronósticos. La prueba de bondad de ajuste del modelo se realizó mediante la prueba de Hosmer-Lemeshow.

Se realizó estimaciones de supervivencia mediante las curvas de Kaplan Meier a los 28 días para los recién nacidos de los grupos en estudio los cuales estuvieron a cargo del servicio de pediatría y neonatología durante su estancia hospitalaria y seguimiento mediante llamadas telefónicas con los datos obtenidos al ingreso del estudio.

6. OPERACIONALIZACION DE VARIABLES

GRUPO	VARIABLE	CLASIFICACIÓN	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	NATURALEZA ESCALA DE MEDICIÓN
Características socio demográficas	Edad	Independiente	Tiempo que ha vivido una persona	Cuantitativa discreta
	Raza	Independiente	Grupos en que se subdividen la especie humana sobre la base de rasgos fenotípicos, a partir de una serie de características que se transmiten por herencia genética.	Cualitativa ordinal
	Estrato socio - económico	Independiente	Clasificación de los inmuebles residenciales por sus características	Cualitativa ordinal
	Ocupación	Independiente	Actividad diaria o trabajo	Cualitativa nominal
	Escolaridad	Independiente	Periodo de tiempo en el que una persona asiste a una institución para aprender	Cualitativa ordinal
	Estado civil	Independiente	Situación de las personas determinada por sus relaciones de familia, provenientes del matrimonio o del parentesco	Cualitativa ordinal
	Procedencia	Independiente	Lugar de residencia definido en zonas según habite en el campo o dentro de la ciudad	Cualitativa ordinal

Characteristics clínicas	Edad gestacional	Independiente	Intervalo de tiempo entre el último día del periodo menstrual materno / Ecografía de I trimestre hasta el nacimiento. Ballard / Capurro al nacimiento	Cuantitativa continua
	Temperatura corporal	Independiente	Representa un equilibrio entre el calor producido por el cuerpo y su pérdida.	Cuantitativa continua
	Sepsis materna	Dependiente	Afección potencialmente mortal definida como disfunción orgánica resultante de una infección en el embarazo, parto, postaborto o posparto	Cualitativa nominal
	Gravidez	Independiente	Número de gestaciones con su respectiva ficha ginecobstétrica	Cuantitativa continua
	Control prenatal	Independiente	Número de contactos que debe tener la embarazada con los profesionales sanitarios a lo largo del embarazo	Cualitativa nominal
	Antecedente de parto pretérmino	Independiente	Presentación de parto antes de las 37 semanas completas de gestación en los embarazos anteriores, pero mayores de 24 semanas.	Cualitativa nominal
	Índice de masa corporal	Independiente	Razón matemática que asocia la masa y la talla de la gestante	Cuantitativa continua

	Consumo de alcohol, tabaco o sustancias psicoactivas	Independiente	Exposición a sustancias adictivas, estimulantes o nocivas durante el embarazo con fines recreativos	Cualitativa nominal
	Interleucina 6	Dependiente	Niveles séricos de interleucina 6 maternos y neonatales	Cuantitativa continua
	Infección en el embarazo	Independiente	Documentación de proceso infeccioso mediante pruebas de laboratorio alteradas durante el control prenatal	Cualitativa nominal
	Morbilidad gestacional	Independiente	Conjunto de patologías asociadas (enfermedades) que se presentan durante la gestación hasta el parto.	Cualitativa nominal
	Fase del trabajo de parto	Independiente	Período de tiempo comprendido desde la iniciación del trabajo de parto, hasta la dilatación completa del cuello uterino	Cualitativa nominal
	Trabajo de parto prolongado	Independiente	Trabajo de parto que avanza con una lentitud anormal	Cualitativa nominal
	Taquicardia fetal	Independiente	Más de 160 latidos por minuto durante 10 minutos o más, excluidas las aceleraciones, desaceleraciones y períodos de marcada variabilidad	Cualitativa nominal
	Antibiótico intraparto	Independiente	Aplicación de tratamiento antibiótico durante el trabajo de parto	Cualitativa nominal

Líquido amniótico meconiado	Independiente	Tinción del líquido amniótico por meconio	Cualitativa nominal
Uroanálisis patológico para IVU	Independiente	Prueba de laboratorio que realiza el análisis de la orina y permite el diagnóstico de infección urinaria	Cualitativa nominal
Urocultivo	Independiente	Prueba de laboratorio que realiza el estudio microbiológico de la orina y permite el aislamiento de bacterias u otros microorganismos en infección urinaria	Cualitativa nominal
Frotis de flujo vaginal	Independiente	Examen realizado en fresco del 'flujo vaginal' para determinar la posible causa infecciosa	Cualitativa nominal
Resultado final materno	Dependiente	Desenlaces finales de la maternas relacionadas con el parto pretérmino y sepsis neonatal	Cualitativa nominal
Proteína C reactiva	Independiente	Proteína plasmática circulante, que aumenta sus niveles en respuesta a la inflamación	Cuantitativa continua
Recuento de Leucocitos maternos	Independiente	Tipo celular de glóbulo blanco participe en la respuesta inmunitaria	Cuantitativa continua
Recuento de Neutrófilos maternos	Independiente	Subgrupo celular de glóbulo blanco participe en la respuesta inmunitaria	Cuantitativa continua
Sexo del recién nacido	independiente	Género del recién nacido, hallazgos fenotípicos neonatales durante la exploración física del recién nacido	Cuantitativa continua

	Sepsis neonatal	Dependiente	Síndrome clínico caracterizado por conjunto de signos y síntomas de infección, asociados o no a enfermedad sistémica (bacteriemia) que ocurre en el primer mes de vida	Cualitativa nominal
	Morbilidad neonatal	Independiente	Conjunto de patologías asociadas (enfermedades) que se presentan posterior al nacimiento durante el periodo neonatal	Cualitativa nominal
	APGAR	Independiente	Valoración clínica al recién nacido al momento del nacimiento y durante su adaptación extrauterina para establecer un pronóstico de vida y neurológico	Cualitativa nominal
	Supervivencia neonatal 28 días	Dependiente	Número de días cronológicos postnatales desde el nacimiento hasta la muerte	Cuantitativa discreta

7. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

Cronograma general de actividades proyecto																	
TIPO DE ACTIVIDAD	FASES Y MESES EN EJECUCIÓN																
	1	2					3						4				
	Jun	Jul	Ago	Sep	Oct	Nov	Dic	Ene	Feb	Mar	Abr	may	Jun	Jul	Ago	Sep	Oct
Diseño protocolo de investigación	X																
Revisión y aprobación investigación por el comité de ética médica	X	X															
Recolección de información (toma de muestras)		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X				
Tabulación de datos														X	X	X	
Análisis de la información y resultados														X	X	X	X
Informes preliminares							X								X		
Informes finales																X	X
Ponencias																	X

8. ENTIDADES PARTICIPANTES Y TIPO DE PARTICIPACION

ESE Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo de Neiva. Recursos humanos y técnicos, acceso a información de las mujeres gestantes con embarazo pretérmino y recién nacidos atendidos en la institución que cumplen con los criterios de ingreso.

Universidad Sur colombiana. Facultad de Salud, centro de estudio de alta calidad, el cual pertenecen los participantes, docentes y residentes del postgrado en Pediatría, ginecología y obstetricia.

Laboratorio de Infección e Inmunidad división de Inmunología Universidad Surcolombiana. Facultad de Salud, centro de procesamiento de las muestras del estudio de investigación.

9. CONSIDERACIONES ÉTICAS

El presente proyecto de investigación se encuentra acorde con disposiciones legales y ajustado a principios éticos y científicos de la investigación con el fin de que se preserven y se garanticen todos los derechos de los sujetos en estudio, para lo cual se tendrán en cuenta los siguientes principios:

- Código de NÜREMBERG: a cada participante y su familiar / representante legal se le explicará el trabajo de investigación de forma clara y entendible, además de leer y firmar, de manera completamente autónoma, un consentimiento informado autorizando la participación en el mismo. Cada participante que esté en cualquier punto de la investigación podrá retirarse por las razones que sean, independiente del motivo, y no se emitirán represalias de ningún tipo o índole dándole libertad a su decisión.
- Resolución 8430 DE 1993: establece las normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud con el fin de reglamentar la investigación en los seres vivos. Como figura en el artículo 5 del capítulo I del título II, con respecto a los participantes, la investigación será realizada teniendo en cuenta estándares de investigación internacionales; dado que el conocimiento buscado no se puede obtener de otra manera; la investigación será realizada por personal capacitado. Una vez terminada la investigación será destruida y eliminada toda información de carácter personal que figure en las bases de datos, de manera que la información que quede en las bases de datos sea totalmente anónima. Dado que la investigación en algunas condiciones se realizará en menores de edad (<18 años) teniendo en cuenta el capítulo III, artículo 23: Además de las disposiciones generales de ética que deben cumplirse en toda investigación en seres humanos, aquella que se realice en menores de edad, deberá satisfacer plenamente todas las exigencias que se establecen en este capítulo.

9.1 RIESGO

Se considera una investigación con *riesgo mínimo* teniendo en cuenta que los estudios prospectivos que emplean el registro de datos a través de procedimientos comunes consistentes en: exámenes físicos o psicológicos de diagnóstico, la realización procedimientos mínimamente invasivos como recolección de muestra sanguínea periférica o tratamientos rutinarios; además por la población objeto (gestantes y recién nacidos) requiere de consentimiento informado. Todo paciente

que cumpla con los criterios de ingreso al estudio contará con la firma del consentimiento informado institucional.

La toma de muestras estará a cargo del personal de enfermería institucional acreditado para la realización de dicho procedimiento en su respectivo lugar de hospitalización de manera simultánea a la toma de exámenes de protocolo, es decir que no se requiere una punción adicional. Los volúmenes de sangres requeridos serán de 1 cc (un mililitro) para los recién nacidos y 4 cc (4 mililitros) para las gestantes seleccionadas. Se realizará acorde con los protocolos institucionales de toma, almacenamiento y traslado del Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo. Lo anterior con el fin de disminuir el riesgo de complicaciones asociadas a la atención y recolección de muestras.

9.2 SEGURIDAD DE LA INFORMACIÓN

Los autores garantizan la protección de datos y confidencialidad de los mismos de acuerdo a la normatividad nacional e internacional acogiendo a la normatividad vigente permitiendo garantizar las políticas institucionales respecto a la protección de datos y confidencialidad médica. Se realizará la aleatorización y enmascaramiento de las muestras para garantizar la confidencialidad de los datos.

- Declaración del Helsinki: Se propenderá por proteger la intimidad y la confidencialidad de la información personal de cada historia clínica de los pacientes que hagan parte en esta investigación; el proyecto de investigación no será ejecutado hasta no ser aprobado por el comité de ética pertinente; el investigador principal y coinvestigadores están debidamente capacitados para realizar una investigación de este tipo.

9.3 IMPACTO ESPERADO DE LOS RESULTADOS Y SU APLICACIÓN

Esperamos que este estudio proporcione nuevos conocimientos sobre los predictores tempranos de sepsis neonatal en la materna, que permitan establecer los valores promedios de IL-6 en nuestra población, hacer diagnósticos tempranos y tratamientos oportunos con el objetivo de disminuir la morbilidad y mortalidad materno perinatal asociada.

- Costo y beneficio: Los beneficios generarán un diagnóstico temprano de sepsis neonatal superan los costos derivados de la atención del neonato con sepsis e impactarían directamente en la morbilidad de la población en estudio.

No existe un beneficio directo para los participantes dada la naturaleza del estudio, sin embargo, los resultados proporcionarán una información valiosa sobre la atención de gestantes con embarazo pre término; además futuros pacientes que consulten nuestra institución podrán recibir algún beneficio por los hallazgos y recomendaciones producto de esta investigación. La visibilidad en eventos académicos o científicos que adquieren los investigadores, las instituciones y grupos de investigación que representan, pueden considerarse como un beneficio que ofrece esta investigación.

- Beneficio para los investigadores: Conocimiento otorgado por los resultados del estudio en el manejo de esta población de riesgo. Los investigadores obtendrán el reconocimiento por la publicación en caso que esta sea considerada de interés científico.

El trabajo iniciará en el momento que se reciba la autorización por parte del comité de ética médica institucional del Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo de Neiva.

Los Autores acogen la normatividad establecida Nacional e Internacional:

- Declaración de Helsinki
- Guidelines for Ethical Review of Epidemiological Studies
- Pautas éticas internacionales para la investigación relacionada con la salud con seres humanos
- Pacto Internacional de los Derechos Civiles y Políticos de Naciones Unidas
- Ministerio de Salud, Resolución No.8430 de 1993 Colombia.

10. RESULTADOS

Teniendo en cuenta que no se logró el tamaño de muestra deseable de 141 para este estudio, se calculó la potencia estadística para determinar si con la muestra lograda era posible encontrar las diferencias buscadas entre los grupos. Se encontró que para 12 casos y 21 controles la potencia estadística y valor crítico en este estudio es de 0.253, potencia que está por debajo de lo esperado, de modo que, de no encontrarse diferencias, esto puede deberse a que no se cuenta con los suficientes datos para poder determinarlas y son significativos en el 25%. Debido al este tamaño de muestra, no se puede asumir distribución normal ni el cumplimiento de supuestos, por lo que se decidió hacer análisis no paramétricos en todos los casos.

10.1 CARACTERÍSTICAS SOCIODEMOGRÁFICAS Y CLÍNICAS EN LA POBLACIÓN A ESTUDIO

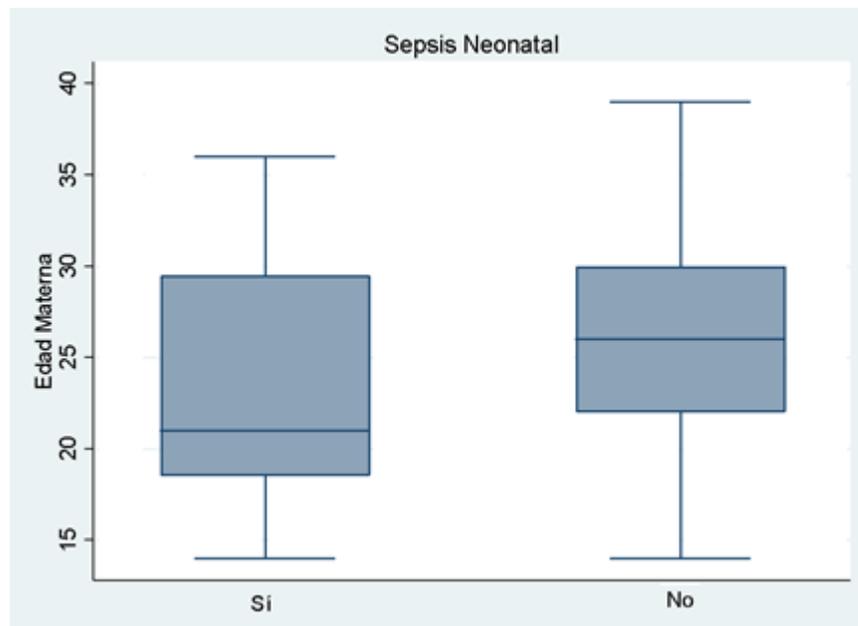
Se logró tener una muestra de 12 casos (presencia de sepsis neonatal) y 21 controles (no presencia de sepsis neonatal). Las características sociodemográficas de las maternas en cada uno de estos grupos se resumen en la tabla 5.

Tabla 5. Características sociodemográficas de las maternas incluidas en el estudio, según casos y controles.

VARIABLE	CATEGORÍA	(SEPSIS NEONATAL) FRECUENCIA (%)		(NO SEPSIS NEONATAL) FRECUENCIA (%)		TOTAL		CHI-SQUAR E	P
Estado Civil	Soltera	3	25	5	23,8	8	24,2	3.5062	0.173
	Unión Libre	9	75	11	52,4	20	60,6		
	Casada	0	0	5	23,8	5	15,2		
Ocupación	Ama de Casa	9	75	11	52,4	20	60,6	1.6364	0.201
	Independiente	3	25	10	47,6	13	39,4		
Escolaridad	Bachiller	9	75	9	42,8	18	54,6	4.4786	0.107
	Técnica /Tecnóloga	2	12,7	3	14,3	5	15,2		
	Universitaria	1	8,3	9	42,8	10	30,3		
Procedencia	Rural	3	25	2	9,5	5	15,2	1.4227	0.233
	Urbana	9	75	19	90,5	28	84,8		

Como puede verse en los datos, las maternas tenían similares características sociodemográficas en ambos grupos, no se encontró ninguna diferencia significativa en ninguna de estas por lo que se puede decir que en cuanto a estas variables los grupos son comparables. La mayor parte de mujeres que hicieron parte del estudio vivían en unión libre (60,6%), eran amas de casa (60,6%) y tenían procedencia urbana (84,8%), en cuanto al nivel educativo, un poco más de la mitad eran bachilleres (54,6%), el resto tenía niveles de formación técnica o tecnológica (15,2%) o universitaria (30,3%).

Gráfica 1. Edad materna en los grupos que presentaron o no sepsis neonatal.



En cuanto a la edad, en la gráfica 1 se presenta la diferencia entre ambos grupos:

La mediana de la edad para el grupo con sepsis neonatal fue de 21 años (RIC: 18,5 – 29,5) y en el grupo sin sepsis neonatal fue de 26 años (RIC: 22 - 30), no se encontró diferencia significativa en cuanto a la edad (U de Mann-Whitney: 1.426; $p=0,1539$); se puede notar que en ambos grupos las mujeres eran adultas jóvenes, con pocos casos extremos en edad.

En cuanto a las características clínicas de estas maternas, en la tabla 8 se resumen los resultados por grupo:

Tabla 6. Características clínicas de las maternas incluidas en el estudio, según casos y controles.

VARIABLE	CATEGORÍA	SÍ SEPSIS NEONATAL FRECUENCIA (%)		NO SEPSIS NEONATAL FRECUENCIA (%)		TOTAL		CHI-SQUARE	P
Controles prenatales	Ninguno	4	33,3	3	14,3	7	21,2	5.5075	0.138
	Deficiente (4 o menos)	4	33,3	3	14,3	7	21,2		
	Subóptimo (entre 5 a 7)	4	33,3	11	52,4	15	45,5		
	Óptimo (8 o más)	0	0	4	19	4	12,1		
Embarazos previos	1	4	33,3	5	23,8	9	27,3	3.1609	0.531
	2	3	25	10	47,6	13	39,4		
	3	3	25	5	23,8	8	24,2		
	4	1	8,33	1	4,8	2	6		
	5	1	8,33	0	0	1	3		
Partos vaginales	0	6	50	12	57,1	18	54,6	1.8857	0.596
	1	3	25	6	28,6	9	27,3		
	2	3	25	2	9,5	5	15,1		
	3	0	0	1	4,8	1	3		
Cesáreas	0	7	58,3	14	66,7	21	63,6	1.0476	0.592
	1	5	41,7	6	28,6	11	33,3		
	2	0	0	1	4,8	1	3		
Abortos	0	10	83,3	19	90,5	29	87,9	0.3658	0.545
	1	2	16,7	2	9,6	4	12,1		
Vivos	0 (primigestante)	4	33,3	6	28,6	10	30,3	1.6388	0.651
	1	4	33,3	10	47,6	14	42,2		
	2	2	16,7	4	19	6	18,2		
	3	2	16,7	1	4,8	3	16,7		
Fase del trabajo de parto	Latente	6	50	6	28,6	12	36,4	1.9539	0.376
	Activa	5	41,7	14	66,7	19	57,6		
	Expulsivo	1	8,3	1	4,8	2	6		

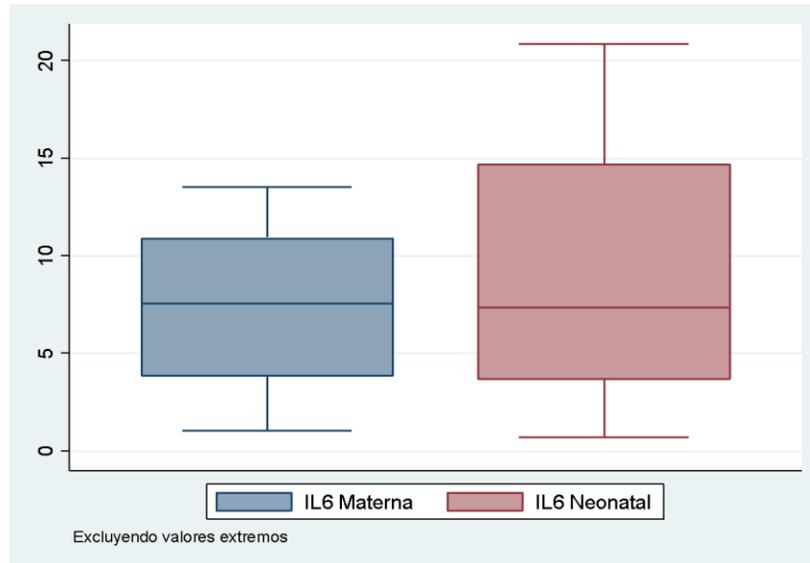
Como se puede evidenciar en los datos, tampoco se encontró diferencia significativa en ninguna de las variables clínicas iniciales de las maternas. A nivel general se puede resumir que la menor parte de las maternas tuvo un número óptimo de controles prenatales (12,1%), de modo que el resto de ellas no logró tener el número de controles prenatales esperados; además de esto más de la mitad de la muestra había tenido 2 o menos embarazos previos (66,7%), más de la mitad del grupo no tenía antecedente de parto vaginal (54,6%), ni de cesárea (63,6%), por su parte el 12,1% reportó haber tenido un aborto previo.

En cuanto al número de hijos nacidos vivos, el 30,3% era primigestante y el mayor porcentaje tenía 1 hijo nacido vivo. Ninguna materna reportó haber tenido mortinatos y solo 1 materna del grupo que no presentó sepsis neonatal reportó un embarazo ectópico previo. Un poco más de la mitad del grupo llegó a la unidad en fase activa del trabajo de parto.

10.2 NIVELES DE IL-6 TANTO MATERNOS Y NEONATALES

Los niveles IL-6 maternos tuvieron una mediana de 7,54 (RIC = 3,83 – 10,94), mientras que los niveles de IL-6 en los neonatos tuvieron una mediana de 7,36 (RIC = 3,66 – 14,72), permitiendo así establecer los valores séricos de IL-6 en nuestra población gestante y neonatal. se presenta a continuación el gráfico comparativo, sin incluir los valores atípicos.

Gráfica 2. Niveles de IL-6 en maternas y neonatos.



10.3 CARACTERIZACIÓN DE LOS FACTORES DE RIESGO MATERNOS PREDICTORES PARA PARTO PRETÉRMINO Y SEPSIS NEONATAL

En la tabla 7 se presenta el resumen de la distribución de los factores de riesgo maternos para parto pre término y sepsis neonatal, tanto en el grupo con sepsis neonatal como en el que no la presentó.

Tabla 7. Factores de riesgo maternos predictores para parto pre término y sepsis neonatal

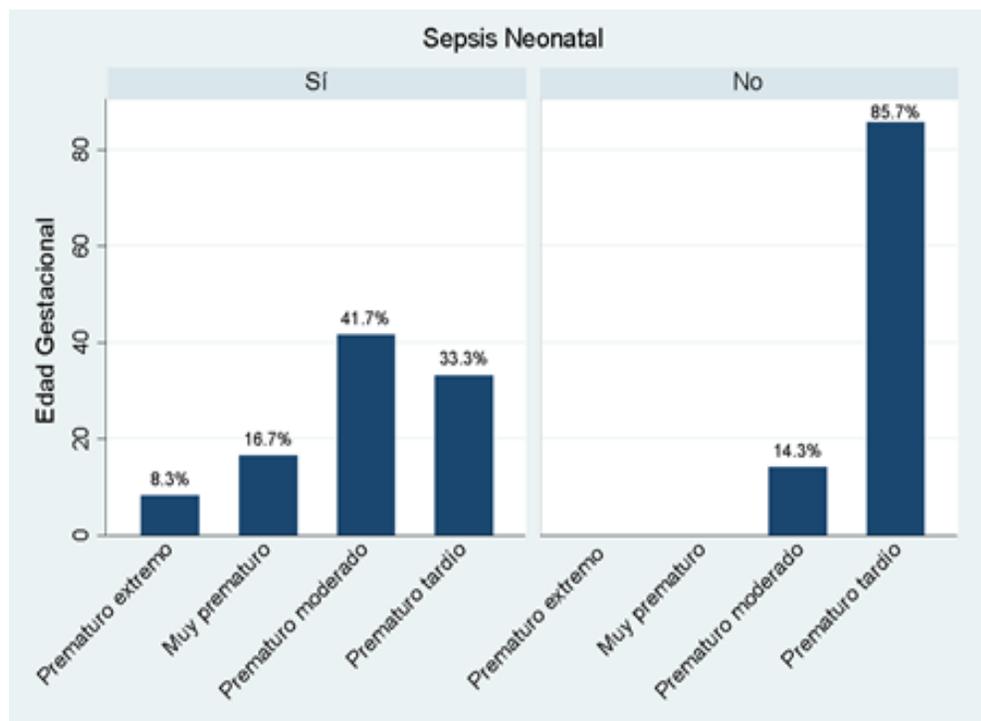
VARIABLE	CATEGORÍA	SI SEPSIS NEONATAL FRECUENCIA (%)		NO SEPSIS NEONATAL) FRECUENCIA (%)		TOTAL		CHI-SQUARE	P
Índice de masa corporal	<18.5 bajo peso	1	8,3	1	4,76	2	6	6.5105	0.089
	18.5 - 24.9 normal	0	0	2	9,52	2	6		
	25 - 29.9 sobrepeso	9	75	7	33,3	16	48,5		
	>30 obesidad	2	16,7	11	52,4	13	39,5		
Edad gestacional	<28 semanas	1	8,3	0	0	1	3	10.7545	0.013*
	(28.1 a 32 semanas)	2	16,7	0	0	2	6		
	32.1 a 33.6 semanas	5	41,7	3	14,3	8	24,3		
	34 a 36.6 semanas	4	33,3	18	85,7	22	66,7		
Vía de finalización del embarazo	Vaginal	6	50	16	76,2	22	66,7	2.3571	0.125
	Cesárea	6	50	5	23,8	11	33,3		
Antecedente de parto pretérmino	No	11	91,7	17	81	28	84,8	0.6819	0.409
	Sí	1	8,3	4	19	5	15,2		
Presencia de taquicardia fetal	No	11	91,7	21	100	32	97	1.8047	0.179
	Sí	1	8,3	0	0	1	3		
Proceso infeccioso durante los controles prenatales	No	7	58,3	13	61,9	20	60,6	0.0408	0.840
		5	41,7	8	38,1	13	39,4		
	Sí								

Ruptura prematura de membranas	No	4	33,3	15	71,4	19	57,6	4.5371	0.033*
	Sí	8	66,7	6	28,6	14	42,4		
Antibiótico intraparto	No	4	33,3	12	57,1	16	48,5	1.7332	0.188
	Sí	8	66,7	9	42,9	17	51,5		
Líquido amniótico meconial	No	12	100	21	100	33	100	NA	NA
	Sí	0	0	0	0	0	0		
Diagnóstico de Sepsis gestacional	No	2	16,7	21	100	23	69,7	25.1087	0.000*
	Sí	10	83,3	0	0	10	30,3		

**Diferencia estadísticamente significativa*

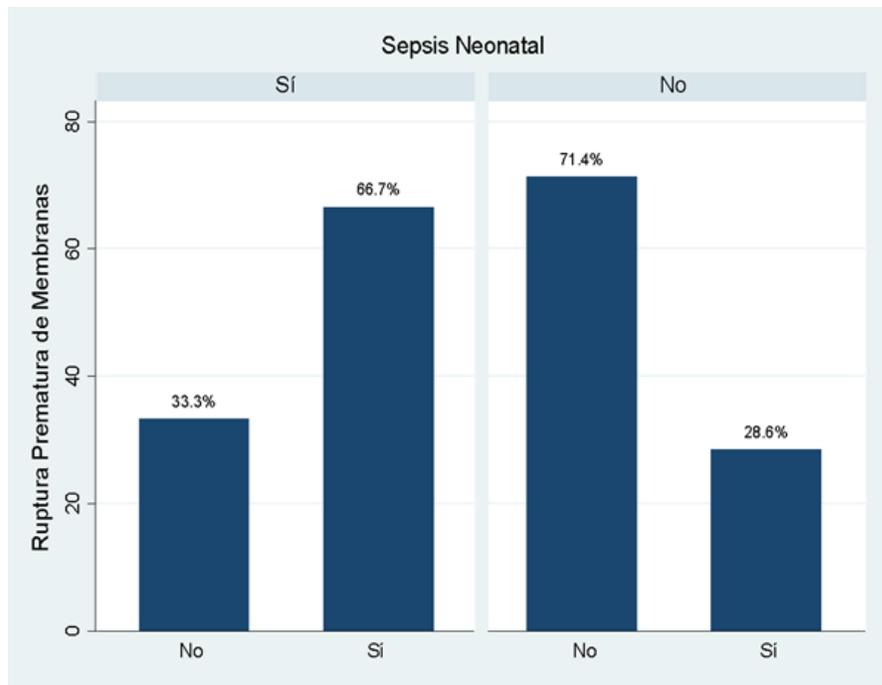
De acuerdo con los datos anteriores, a pesar de la baja potencia de este estudio, se encontró una diferencia estadísticamente significativa entre el grupo que presentó sepsis neonatal y el que no en las variables edad gestacional, ruptura prematura de membranas y diagnóstico de sepsis gestacional. Estas diferencias se muestran en las gráficas 3 a la 6.

Gráfica 3. Edad gestacional en los grupos que presentaron o no sepsis neonatal.



En la gráfica 3, se puede observar que la edad gestacional en el grupo con sepsis neonatal tuvo un mayor porcentaje de parto prematuro moderado (41,7%), parto muy prematuro (16,7%) y parto extremo (8,3%); mientras que el grupo sin sepsis neonatal no hubo casos de parto extremo y muy prematuro, siendo el mayor porcentaje partos prematuros tardíos (85,7%).

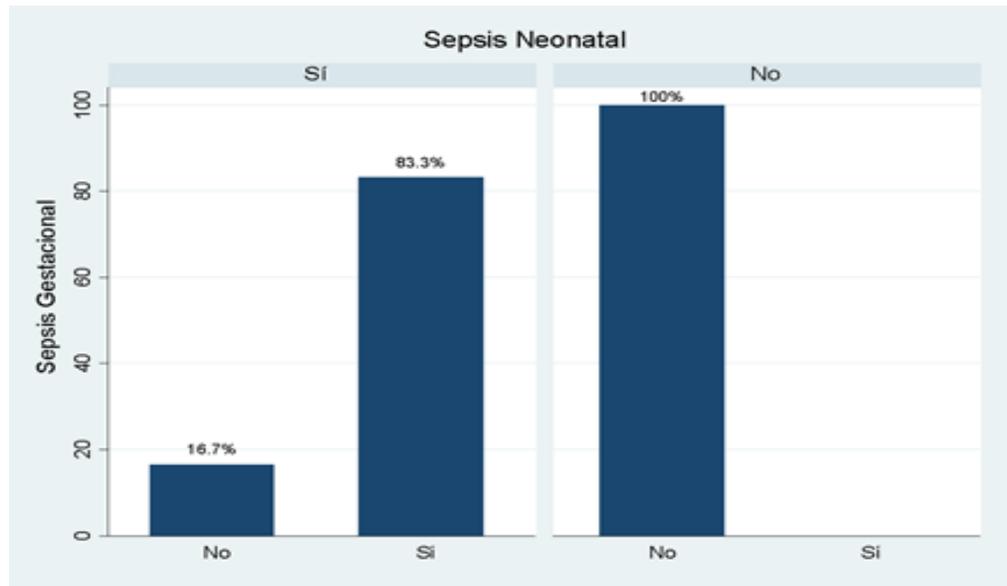
Gráfica 4. Ruptura prematura de membranas en los grupos que presentaron o no sepsis neonatal.



En cuanto a la ruptura prematura de membranas, se encontró que el grupo sin sepsis neonatal tenía un porcentaje mayor de mujeres que no habían presentado este evento (71,4%), comparado con el grupo con sepsis neonatal (66,7%).

Finalmente, en cuanto a la sepsis gestacional, hasta el momento esta es la variable que ha mostrado asociación más clara con la sepsis neonatal, ya que el 83,3% de neonatos con sepsis nacieron de madres que también tuvieron sepsis en la gestación, esto se puede evidenciar mejor en la siguiente gráfica:

Gráfica 5. Sepsis gestacional en los grupos que presentaron o no sepsis neonatal.



10.4 ASOCIACIÓN ENTRE LOS FACTORES DE RIESGO MATERNOS CON LOS NIVELES DE IL-6 MATERNOS

Además de lo anterior, se realizaron comparaciones de las medianas y varianzas de los niveles de IL-6 maternos de acuerdo con los factores de riesgo materno, que son predictores de parto pre término. Los resultados se presentan a continuación.

Tabla 8. Diferencias en los niveles de IL-6 maternos de acuerdo con los factores de riesgo maternos predictores para parto pre término.

VARIABLE	CATEGORÍA	FRECUE NCIA	IL-6 MATERNA MEDIANA (RIC)		U DE MANN-WHITNEY	P
Vía de finalización del embarazo	Vaginal	22	9.37	4.70 - 12.68	1.757	0.0790
	Cesárea	11	5.35	2.06 - 8.25		
Antecedente de parto pretérmino	No	28	7.27	3.49 - 10.6	-0.502	0.6156
	Sí	5	8.83	6.32 - 12.68		

Presencia de taquicardia fetal	No	32	7.56	3.49 - 11.55	0.525	0.5995
	Sí	1	5.35	NA		
Proceso infeccioso durante los controles prenatales	No	20	6.69	2.52 - 11.55	-0.700	0.4839
	Sí	13	7.58	6.32 - 10		
Antibiótico intraparto	No	16	6.59	2.52 - 13.1	0.108	0.9139
	Sí	17	7.58	4.70 - 9.91		
Índice de masa corporal	<18.5 bajo peso	2	11.5	9.91 - 13.09	10.510 (kruskal-wallis)	0.0147 *
	18.5 - 24.9 normal	2	7.92	7.01 - 8.83		
	25 - 29.9 sobrepeso	16	4.52	1.97 - 7.17		
	>30 obesidad	13	10.94	7.58 - 21.78		

Como puede verse en la tabla 8, solo se encontró una diferencia estadísticamente significativa en las medianas de los niveles de IL-6 maternos de acuerdo con el IMC, al realizar el test de Dunn se pudo determinar que esta significancia está dada por la diferencia entre los grupos con sobrepeso y obesidad, donde el grupo con obesidad mostró una mediana y varianza significativamente más altas comparada con el grupo de sobrepeso (Dunn's Pairwise = -2.993; p= 0.0083). Esto permite concluir que gestantes con bajo peso y obesidad presentaron niveles séricos de IL-6 más elevados.

10.5 ASOCIACIÓN ENTRE LOS NIVELES DE IL-6 MATERNA CON LOS DESENLACES MATERNOS

Se hicieron cálculos para determinar si hubo diferencias en los niveles de IL-6 maternos de acuerdo con algunos desenlaces maternos de interés sin encontrar significancia estadística entre las gestantes con ruptura prematura de membranas y la sepsis gestacional. Se tuvo en cuenta la edad gestacional al momento del parto, ruptura prematura de membranas, fase del trabajo de parto y diagnóstico de sepsis gestacional; los resultados se presentan en la tabla 9.

Tabla 9. Diferencias en los niveles de IL-6 maternos de acuerdo con desenlaces maternos de interés.

VARIABLE	CATEGORÍA	FRECUENCIA	IL-6 MATERNA MEDIANA (RIC)		U DE MANN- WHITNEY	P
Ruptura prematura de membranas	No	19	10	5.35 - 13.09	2.186	0.0288*
	Sí	14	5.54	1.67 - 8.25		
Diagnóstico de Sepsis gestacional	No	23	7.58	4.34 - 12.68	1.175	0.2399
	Sí	10	6.44	2.99 - 8.31		
Fase del trabajo de parto	Latente	12	5.57	2.52 - 7.91	7.266 (kruskal-wallis)	0.0264*
	Activa	19	8.31	4.7 - 12.16		
	Expulsivo	2	122.48	26.97 - 217.99		
Edad gestacional	Prematuro extremo (<28 semanas)	1	26.97	NA	2.180 (kruskal-wallis)	0.5359
	Muy prematuro (28.1 a 32 semanas)	2	7.63	5.35 - 9.91		
	Prematuro moderado (32.1 a 33.6 semanas)	8	7.89	3.41 - 11.81		
	Prematuro tardío (34 a 36.6 semanas)	22	6.91	3.16 - 10.26		

Como puede verse en la tabla anterior, se encontró una diferencia estadísticamente significativa en las medianas de los niveles de IL-6 maternos entre los grupos que presentaron o no ruptura prematura de membranas, siendo la mediana del IL-6 más alta en el grupo sin ruptura prematura.

También una diferencia significativa de acuerdo con la fase del trabajo de parto, al realizar el test de Dunn se evidenció que las diferencias están dadas por la comparación entre los niveles de IL-6 en el grupo de maternas con parto expulsivo comparadas tanto con parto latente (Dunn's Pairwise = - 2.595; p= 0.014), como con fase activa del parto (Dunn's Pairwise = -1.940; p= 0.078); como puede verse en la tabla, la mediana del grupo de parto expulsivo fue muy superior a la de los otros grupos; sin embargo, se debe tener en cuenta que en este grupo hay tan solo dos casos y uno de estos casos presentó una IL-6 de 217,99 pg/ml, lo que altera el cálculo de esta mediana y puede estar generando una asociación espuria.

10.6 ASOCIACIÓN ENTRE LOS NIVELES DE IL-6 MATERNOS CON LOS DESENLACES NEONATALES

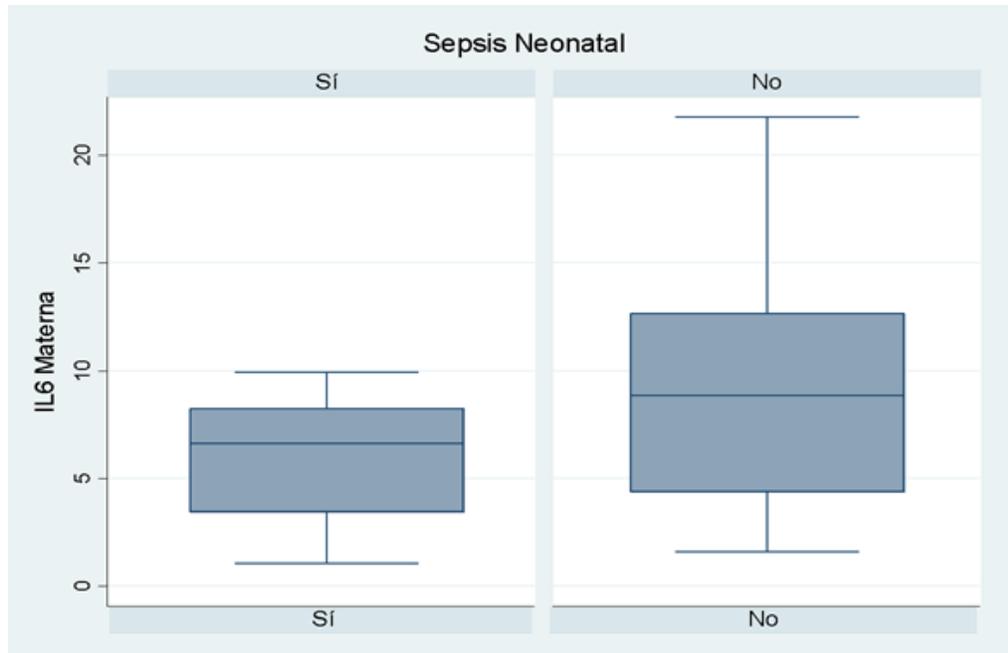
El objetivo principal de este estudio era determinar la asociación entre los niveles de IL-6 materna con la sepsis neonatal, para esto se hizo inicialmente una comparación de las medianas del IL-6 materno entre los neonatos que presentaron o no sepsis neonatal:

Tabla 10. Diferencias en los niveles de IL-6 maternos en los neonatos con o sin sepsis neonatal.

VARIABLE	CATEGORÍA	FRECUENCIA	IL-6 MATERNA MEDIANA (RIC)		U MANN- WHITNEY	P
Sepsis Neonatal	No	21	8.83	4.34 - 12.68	1.310	0.190 2
	Si	12	6.59	3.41 - 8.28		

No se encontró diferencia significativa en los niveles de IL-6 de las maternas en los neonatos con sepsis neonatal, comparados con aquellos que no la presentaron. Este resultado se aprecia en la siguiente gráfica:

Gráfica 6. Niveles de IL-6 en maternas entre quienes presentaron sepsis neonatal y los que no.



Además, se realizó el cálculo de la OR, con la prueba de hipótesis (Chi cuadrado), esto usando la variable IL-6 materna categorizada como alta y baja, se definió un punto de corte de 8 pg/mL, esto tomando la referencia del estudio de Rodríguez Fernanda Et al, 2018. Los resultados se presentan a continuación:

Tabla 11. Odds Ratio entre los niveles de IL-6 maternos y la sepsis neonatal

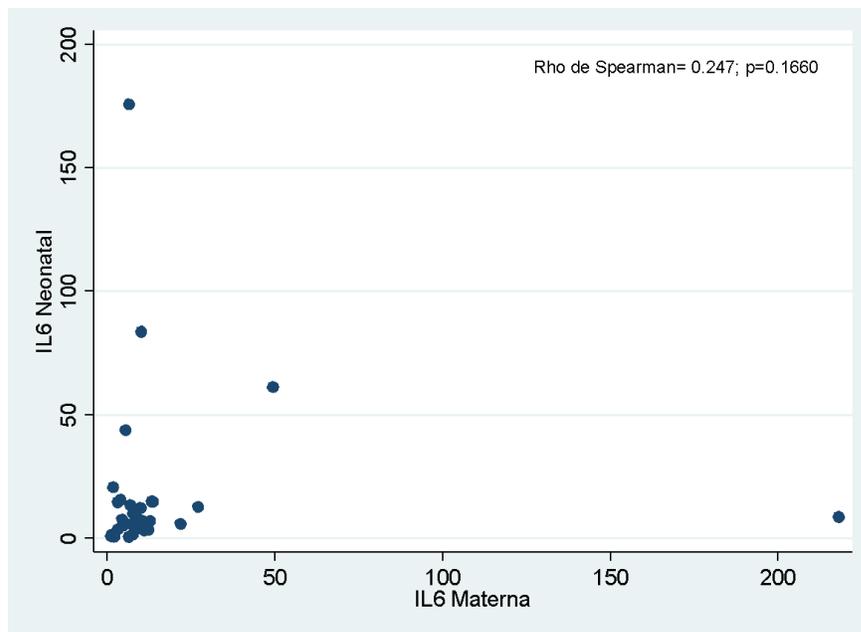
		IL-6 MATERNO		
		Baja	Alta	Total
Sepsis Neonatal	Sí	0	12	12
	No	2	19	21
	Total	2	31	33
OR		0	chi2 = 1.22	p = 0.2700

Como se esperaba, categorizando la variable IL-6 materno tampoco se encontró asociación entre estos con la ocurrencia de sepsis neonatal, debido a que una de las celdas tenía cero casos no es posible calcular el OR, razón por la que el resultado es cero; sin embargo, sí es posible hacer la prueba de hipótesis, que corrobora la hipótesis nula, no hay diferencia entre los grupos.

Finalmente, se calculó la relación entre la IL-6 materna con la IL-6 neonatal a partir de la Rho de Spearman, con los valores directos de IL-6 y, con ambas variables categorizadas como dicotómicas, se buscó asociación a partir de la prueba Chi cuadrado.

No se encontró correlación entre los niveles de IL-6 en maternas con los niveles de IL-6 neonatal (Spearman's rho = 0.247; p = 0.1660; 95% IC: -0.105 a 0.544), lo que se verifica en la gráfica 7.

Gráfica 7. Relación entre los niveles de IL-6 en maternas y los niveles de IL-6 neonatal.



Esta falta de asociación se verificó calculando la asociación entre estas dos variables transformadas a dicotómicas. El IL-6 neonatal se clasificó en alto y bajo con un punto de corte de 17.75 pg/mL, esto teniendo en cuenta los resultados del

estudio de Cortés et al. 2020 Am J Perinatology. Los resultados se presentan en la tabla 12.

Tabla 12. Asociación entre el IL-6 materno y el IL-6 neonatal.

		IL-6 neonatal		
		Baja	Alta	Total
IL-6 materna	Baja	27 (96,4%)	4 (80%)	31
	Alta	1 (3,6%)	1 (20%)	2
	Total	28	5	33
		<i>Pearson chi2</i>	2,0112	<i>p</i> = 0,156

Tampoco se encontró una diferencia estadísticamente significativa en los niveles de IL-6 neonatal de acuerdo con los niveles de IL-6 maternos (Pearson $\chi^2 = 2,0112$; $p = 0,156$), lo que verifica la no asociación entre estas variables.

Finalmente, se evaluó si había diferencia en los niveles de IL-6 maternos con otros desenlaces neonatales de interés: ictericia, hipoglucemia, SDRA neonatal, ventilación mecánica invasiva - IMV, ventilación mecánica no invasiva - NIMV y nutrición parenteral. Los resultados se presentan en la tabla 13.

Tabla 13. Diferencias en los niveles de IL-6 maternos de acuerdo con desenlaces neonatales de interés.

VARIABLE	CATEGORÍA	FRECUENCIA	IL-6 MATERNA MEDIANA (RIC)		U DE MANN- WHITNE Y	P
Ictericia	No	31	7.58	3.83 - 12.16	1.358	0.174
	Sí	2	3.95	1.59 - 6.32		
Hipoglucemia	No	26	6.91	3.16 - 10.26	-0.749	0.4541
	Sí	7	8.31	6.38 - 13.09		
SDRA neonatal	No	19	6.81	3.16 - 10	-0.729	0.4663
	Sí	14	9.08	3.83 - 13.09		
Ventilación mecánica invasiva - IMV	No	20	6.91	3.75 - 10.13	-0.295	0.7682
	Sí	13	8.25	3.83 - 12.16		
VMNI – Ventilación mecánica no invasiva	No	19	6.81	3.16 - 10.26	-0.401	0.6887
	Sí	14	8.28	3.83 - 12.16		
Nutrición Parenteral	No	23	7.01	3.16 - 12.68	0.000	1.0000
	Sí	10	7.92	3.83 - 10.94		

No se encontró ninguna diferencia significativa en los niveles de IL-6 materno en ninguno de los desenlaces neonatales de interés. Por el contrario, los datos reflejan que los niveles séricos de IL-6 materna podrían predecir desenlaces en la materna más no en el recién nacido. Creo que es hallazgo importante para dejar de buscar esa relación.

10.7 ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA NEONATAL A 28 DÍAS

Ningún recién nacido falleció al momento del nacimiento, ni en el periodo neonatal (28 días de nacido), considerando así una supervivencia del 100% durante la edad neonatal.

10.8 MODELO PREDICTIVO DE SEPSIS NEONATAL

Debido a que no se logró un tamaño de muestra con el que se pueda realizar un modelo predictivo, no se pudo dar cumplimiento a este objetivo en el estudio.

11. DISCUSIÓN

El parto prematuro es considerado un importante problema de salud pública, una de las principales causas de mortalidad al nacer y complicaciones futuras; siendo de utilidad la aplicación de estrategias de prevención con intervenciones pertinentes.

La OMS estima que cada año nacen 15 millones de prematuros, con tasas que oscilan entre el 5% y el 18%, lo que equivale a casi 2 por cada 10 nacidos vivos⁽³³⁾. En los últimos 5 años en Colombia el porcentaje de RNPT oscila entre el 5% y 6%. Es por eso que durante décadas se ha intentado encontrar la mayor claridad y evidencia posible con respecto a las características clínicas y paraclínicas presentes en las infecciones perinatales^(1, 2)

Los datos obtenidos de los pacientes se registraron en un CRF y exportaron a una base de datos propia donde fueron procesados en Stata Corp 15.0 ® program mediante un análisis descriptivo univariado y bivariado en busca de asociaciones con su respectiva magnitud, intentar estimar un modelo multivariado predictivo de sepsis neonatal para identificar los factores de riesgo maternos asociados a sepsis neonatal temprana valorando el efecto en conjunto de factores pronósticos y de supervivencia a los 28 días para los recién nacidos pudiendo así evaluar la interleucina 6 como biomarcador sérico temprano.

En este estudio evaluamos la IL-6 como biomarcador sérico temprano, buscando establecer la magnitud de la respuesta inflamatoria y una relación directa entre las gestantes pre término y la probabilidad de presentar sepsis neonatal siendo así de utilidad en el diagnóstico temprano. Según datos epidemiológicos locales, el Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo como centro de referencia del Sur de país en el cuidado de población gestante y neonatal reportó el nacimiento de 2729 de los cuales 291 fueron recién nacidos pre términos desde Julio de 2021 hasta junio de 2022. A su vez la unidad neonatal informó la atención de 834 recién nacidos de los cuales el 62% fueron nacimientos institucionales. De estos nacimientos el departamento de sistemas de información del Hospital Universitario relaciona un 33.5% correspondiente a edades gestacionales <37 semanas de los cuales el 5.5% cumplieron los criterios de elegibilidad de nuestro estudio, siendo de ellos el 85% recién nacidos pre términos tardíos con un promedio de peso al nacer de 2.400 gr con 10 días de estancia hospitalaria y sobrevida del 100% a 28 días posteriores al nacimiento y/o finalizar etapa neonatal.

Se encontró que el 45.5% tenían estudios superiores al bachillerato y el 84.8% un gran porcentaje de gestantes procedían del área urbana permitiendo así acceder de

una manera más oportuna a centros especializados de atención para continuar su control prenatal y/o trabajo de parto. Cabe resaltar que la adecuada adherencia a la consulta prenatal disminuye considerablemente la probabilidad de sepsis neonatal temprana, aunque en nuestro estudio este porcentaje de presentación no tuvo relación estadísticamente significativa con el número de controles prenatales maternos al tener una misma distribución en el grupo de sepsis neonatal. Asimismo, identificamos que las variables sociodemográficas en ambos grupos son comparables y no presentaron diferencias significativas que pudiesen modificar las variables clínicas de la población estudiada.

Con respecto al grupo de sepsis neonatal, se encontró una asociación significativa entre el prematuro moderado y extremo al tener un mayor porcentaje de presentación en ellos, coincidiendo con los reportes en la literatura académica a diferencia del grupo que no presentó sepsis neonatal con una distribución más homogénea desde prematuros extremos hasta pre términos tardíos, siendo de entrada un factor de riesgo la prematuridad en una relación inversamente proporcional. ^(35,36)

En nuestro estudio el 3.2% tuvo aislamiento microbiológico exitoso de una Bacteria Gram negativa confirmatoria, demostrando así las dificultades en la identificación de los gérmenes involucrados en sepsis neonatal temprana y siendo consistente con estudios nacionales (Bogotá) e internacionales. Literatura previa publicada en el American Journal of Perinatology 2023 describe aislamiento microbiológico con hemocultivos positivos en 9 (1.9%) de 470 recién nacidos con diagnóstico de sepsis neonatal temprana ^(12, 29, 32).

Estudios del *Dr Romero Et al Sciencie 2014* han podido establecer y describir los distintos cambios que ocurren con respecto a la microbiota materna a medida que aumenta la edad gestacional, al igual que un síndrome de inflamación intramniótica que provoca el 70% de los partos prematuros ^(37,39). Este hallazgo ha permitido mejorar y optimizar las distintas pruebas diagnósticas en relación a medios especializados de cultivos, explicando así los posibles hallazgos negativos en los cultivos tradicionales.

Por su parte, al realizar el test de Dunn se pudo concluir que la fase de trabajo de parto activa (Dunn's Pairwise = -1.940; p: 0.078) y expulsiva presentaron mayores niveles séricos de IL-6 siendo superiores a los demás grupos y coincidiendo así con la literatura internacional, aunque la fase expulsiva del trabajo de parto pudiese generar una asociación espuria teniendo en cuenta que a medida que progresa el trabajo de parto aumentó la concentración de IL-6 materna.

Las 3 principales causas de morbilidad materna y perinatal son los trastornos hipertensivos del embarazo, las infecciones y hemorragia periparto presentando mayores riesgos para la salud neonatal y condicionando también la prematuridad. En cuanto a la ruptura prematura de membranas ovulares como factor de riesgo se encontró que el grupo sin sepsis neonatal tenía un porcentaje mayor de mujeres que no habían presentado este evento, lo que nos confirma que la ruptura de membranas está relacionada con la presencia de sepsis neonatal.

La sepsis gestacional fue la variable que mostró una mayor asociación con la sepsis neonatal temprana dado que el 83% de recién nacidos fueron hijos de madres con factor de riesgo infeccioso claro y posteriormente establecido mediante la clínica y/o paraclínicos, hallazgos que son coherentes con estudios de Shruti Gupta Et al, India 2019 donde se describe la ruptura prematura de membranas como factor de riesgo establecido para sepsis neonatal ⁽⁴⁴⁾.

Una fortaleza de este trabajo es que incluyó recién nacidos prematuros extremos resaltando de entrada los factores y las dificultades del manejo de estos recién nacidos por su condición de prematuridad. A su vez el presente estudio tuvo la socialización con servicios tratantes y protocolización al momento de la toma de muestras, pudiendo así eliminar la subjetividad del médico tratante para definir o no la pertinencia de la realización de los paraclínicos. Por otra parte, el procesamiento de las muestras séricas estuvo a cargo del laboratorio de Infección e Inmunidad de la división de Inmunología de la Universidad Sur colombiana al igual que análisis estadístico fue realizado por un doctor en epidemiología clínica completamente ajeno al personal investigador suprimiendo así sesgos de análisis.

Referencias previas describen la preeclampsia como factor protector contra la sepsis neonatal sin embargo para nuestro estudio esto condiciona una etiología clara de prematuridad aumentando así el factor de riesgo y comorbilidad posterior asociada siendo mayor el ingreso y estancia en cuidado intensivo neonatal influyendo así en el tamaño de muestra ⁽⁴⁰⁾.

Se evaluaron algunos desenlaces neonatales de interés (ictericia, hipoglucemia, SDRA y tipos de ventilación mecánica) con los niveles séricos de IL-6 maternos sin encontrar ninguna diferencia significativa que podría estar relacionada con que a menor edad gestacional es mayor el compromiso sistémico del paciente y requiere intervenciones más invasivas a las comorbilidades asociadas como reanimación cardiopulmonar, mayor necesidad de soporte hemodinámico y ventilatorio pudiendo así impactar en número de pacientes en el trabajo para su posterior análisis.

Consideramos que la pandemia del SARS CoV-2 favoreció el sobrecupo en las unidades de cuidado intensivo ginecológico y neonatal, lo cual aumentó el número de remisión de pacientes gestantes con nacimientos posteriores en otras instituciones diferentes a la nuestra, obtenido solo datos clínicos y paraclínicos de las maternas más no de los recién nacido teniendo que excluirlos del estudio para fines de análisis estadístico.

Por todo lo anterior el tamaño de la muestra utilizada del presente estudio fue limitado, explicando así los hallazgos en significancia estadística posterior al análisis.

En cuanto a mortalidad secundaria a sepsis neonatal para nuestro estudio se encontró que ningún paciente falleció en los 28 días posteriores al seguimiento intra y extra hospitalario.

Pese a que no se encontró significancia estadística en los siguientes resultados, si se pudo establecer mayores niveles séricos de IL-6 en el nacimiento vaginal, antecedente de parto pre término, taquicardia fetal y antibiótico materno intraparto. Posterior al análisis univariado y multivariado de los datos, estos reflejan que los niveles séricos de IL-6 materna podrían predecir desenlaces maternos más no en el recién nacido y esto se convierte en otro hallazgo importante pudiendo establecer que la elevación de IL-6 en el neonato tiene poca influencia de la materna, siempre considerando las limitaciones ajustadas el tamaño de la muestra. Es importante resaltar que los hallazgos encontrados ratifican que la prematuridad, ruptura prematura de membranas y sepsis gestacional son factores de riesgo potenciales en la sepsis neonatal temprana.

Finalmente, aunque no se encontró una diferencia estadísticamente significativa entre los niveles séricos maternos y neonatales de IL-6 que pudiese establecer una asociación fuerte, la revisión de la literatura y el presente trabajo nos muestran las dificultades que tiene esta patología para lograr definir biomarcadores tempranos, aun teniendo en cuenta los diferentes cambios fisiológicos maternos durante el periodo de gestación, los niveles séricos maternos de IL-6 no pudieron establecer una fuerte correlación, a pesar que en este estudio se controlaron los sesgos y no se incluyeron gestantes con preeclampsia, antecedentes de reanimación (aunque la mayoría de estos pacientes de esta edad gestacional requieren) y el número de pacientes que tuvieron que ser remitidas.

12. CONCLUSIONES

La sepsis neonatal sigue siendo una enfermedad prevalente a nivel mundial, por lo cual se hace necesario continuar con políticas públicas e institucionales que garanticen el acceso a un adecuado control prenatal con seguimiento gestacional y postnatal.

Se deben cumplir los protocolos y seguimiento estricto en los recién nacidos pre término para identificar los distintos factores de riesgo maternos antenatales que inciden negativamente en la salud materno perinatal y aumentan la presentación de sepsis neonatal temprana.

El 40% de las maternas predominó la obesidad como comorbilidad previa, destacando una diferencia estadísticamente significativa en las medianas de los niveles de IL-6, concluyendo así que las gestantes con obesidad presentaron niveles séricos de IL-6 más elevados

El presente estudio demuestra que la IL-6 sérica materna se puede utilizar como biomarcador para predecir una infección gestacional en pacientes con ruptura prematura de membranas y edad gestacional <36 semanas, orientando así la necesidad de ampliar estudios en la gestante y recién nacido dada su condición de prematuridad, impactando en los resultados de salud materno perinatal. Sin embargo, este estudio está limitado por un tamaño de muestra pequeño, surgiendo la necesidad de estudios observacionales que abarquen una mayor población para así validar las concentraciones séricas más confiables para predecir la morbilidad infecciosa neonatal.

Posterior al análisis y categorización de los niveles séricos de IL-6 materna, no se encontró asociación entre estos con la ocurrencia de sepsis neonatal, confirmando así la hipótesis nula inicial al no haber diferencia entre los grupos.

El futuro diagnóstico de la sepsis neonatal está en los biomarcadores dado su buena sensibilidad, rendimiento diagnóstico y alto valor predictivo negativo, emergiendo así nuevas estrategias como la medición intramniótica de IL-6.

Finalmente, aunque no se tuvo una asociación fuerte y estadísticamente significativa para establecer un buen rendimiento de la IL-6 materna como biomarcador sérico temprano predictor de sepsis neonatal.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. National Collaborating Centre for Women's and Children's Health (UK). Preterm Labour and Birth - PubMed. June 2022. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26632624/>
2. Elizabeth Prairie, France Côté, Marika Tsakpinoglou, Michael Mina, et al. The determinant role of IL-6 in the establishment of inflammation leading to spontaneous preterm birth, *Cytokine & Growth Factor Reviews*, Volume 59, 2021. doi.org/10.1016/j.cytogfr.2020.12.004.
3. Organización Mundial de la Salud. Partos prematuros. 19 febrero 2018. En: <http://www.who.int/es/newsroom/fact-sheets/detail/preterm-birth>.
4. El parto pre término desde los registros del nacido vivo en Colombia, período 2008 – 2017. *Rev. Méd Risaralda* 2020; 26 vol.2
5. Francesca Gotsch, Francesca Gotsch, Roberto Romero, Offer Erez, Edi Vaisbuch, Juan Pedro Kusanovic, Shali Mazaki-Tovi, Sun Kwon Kim, Sonia Hassan & Lami Yeo (2009) The preterm parturition syndrome and its implications for understanding the biology, risk assessment, diagnosis, treatment and prevention of preterm birth, *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, 22:sup2, 5-23, DOI: 10.1080/14767050902860690
6. Knox IC, Jr, Hoerner JK El papel de la infección en la rotura prematura de las membranas. *Soy J Obstet Gynecol*. 1950; 59: 190-194.
7. Bastek, J. A., Gómez, L. M., & Elovitz, M. A. (2011). *The Role of Inflammation and Infection in Preterm Birth*. *Clinics in Perinatology*, 38(3), 385–406. doi: 10.1016/j.clp.2011.06.003
8. (Referencias Semana epidemiológica 12, Fecha: 17 al 23 de marzo de 2019) <https://www.who.int/data/gho/data/countries/countrydetails/GHO/colombia?countryProfileId=1f2a3b86-997a-48d2-a6a6-a7adedec3bd5>
9. Wynn, J. L., Wong, H. R., Shanley, T. P., Bizzarro, M. J., Saiman, L., & Polin, R. A. (2014). Time for a Neonatal-Specific Consensus Definition for Sepsis. *Pediatric Critical Care Medicine*, 15(6), 523–528. doi:10.1097/pcc.000000000000157
10. Schulman, J., Benitz, W. E., Profit, J., Lee, H. C., Dueñas, G., Bennett, M. V., ... Gould, J. B. (2019). Newborn Antibiotic Exposures and Association with Proven Bloodstream Infection. *Pediatrics*, e20191105. doi:10.1542/peds.2019-1105

11. Khaertynov, K. S., Boichuk, S. V., Khaiboullina, S. F., Anokhin, V. A., Andreeva, A. A., Lombardi, V. C. Rizvanov, A. A. (2017). Comparative Assessment of Cytokine Pattern in Early and Late Onset of Neonatal Sepsis. *Journal of Immunology Research*, 2017, 1–8. doi:10.1155/2017/8601063
12. Cortés JS, Losada PX, Fernández LX, Beltrán E, DeLaura I, Narváez CF, Fonseca-Becerra CE. Interleukin-6 as a Biomarker of Early-Onset Neonatal Sepsis. *Am J Perinatol*. 2021 Aug;38(S 01): e338-e346. doi: 10.1055/s-0040-1710010. Epub 2020 May 23. PMID: 32446256.
13. Chauhan, N., Tiwari, S., & Jain, U. (2017). Potential biomarkers for effective screening of neonatal sepsis infections: An overview. *Microbial Pathogenesis*, 107, 234–242. <https://doi.org/10.1016/j.micpath.2017.03.042>
14. Kan, B., Razzaghian, H. R., & Lavoie, P. M. (2016). An Immunological Perspective on Neonatal Sepsis. *Trends in Molecular Medicine*, 22(4), 290–302. doi: 10.1016/j.molmed.2016.02.001
15. Stoll BJ, Shame AL. Infections of the neonatal infant. In: Kliegman R, Stanton B, St Geme J, Schor N, eds. *Nelson Textbook of Pediatrics*, 20th edn. Philadelphia: Elsevier, 2015: 909–25.
16. R.C. Silveira, R.S. Procianoy. Evaluation of interleukin-6, tumour necrosis factor-alpha and interleukin-1beta for early diagnosis of neonatal sepsis. *Acta Paediatr.*, 88 (1999), pp. 647-650
17. K.M. Puopolo, W.E. Benitz, T.E. Zaoutis, Committee on Fetus and Newborn. Committee on Infectious Diseases. Management of neonates born at $\leq 34\frac{6}{7}$ weeks' gestation with suspected or proven early-onset bacterial sepsis *Pediatrics*, 142 (2018) e20182896
18. Mazaki-Tovi, S., Romero, R., Kusanovic, J. P., Erez, O., Pineles, B. L., Gotsch, F., Mittal, P., Gabor Than, N., Espinoza, J., & Hassan, S. S. (2007). Recurrent Preterm Birth. *Seminars in Perinatology*, 31(3), 142–158. <https://doi.org/10.1053/j.semperi.2007.04.001>
19. Williams Obstetrics. 23rd Edition. F. Cunningham, Kenneth Leveno, Steven Bloom, John Hauth, Dwight Rouse, Catherine Spong.
20. Organización Mundial de la Salud 2015. Departamento de Salud Reproductiva e Investigación. https://www.who.int/topics/maternal_health/directrices_OMS_parto_es.pdf

21. M. Murakami, D. Kamimura, T. Hirano. Pleiotropy and Specificity: Insights from the Interleukin 6 Family of Cytokines *Immunity*, 50 (2019), pp. 812 - 831, [10.1016/j.immuni.2019.03.027](https://doi.org/10.1016/j.immuni.2019.03.027)
22. Diboun, M. Ramanjaneya, Y. Majeed, L. Ahmed, M. Bashir, A.E. Butler, A.B. AbouSamra, S.L. Atkin, N.A. Mazloun, M.A. Elrayess. Metabolic profiling of pre gestational and gestational diabetes mellitus identifies novel predictors of pre-term delivery, *J. Transl Med.*, 18 (2020), p. 366, [10.1186/s12967-020-02531-5](https://doi.org/10.1186/s12967-020-02531-5)
23. Glaser, M. A., Hughes, L. M., Jnah, A., & Newberry, D. (2020). Neonatal Sepsis. *Advances in Neonatal Care*, 21(1), 49–60. <https://doi.org/10.1097/anc.0000000000000769>
24. Romero-Maldonado, Silvia; Ortega-Cruz, Manuel y Galvan-Contreras, Rafael. Riesgo de sepsis neonatal temprana en recién nacidos de madre con corioamnionitis: Estudio de casos y controles. *Perinatol. Reprod. Hum.* [online]. 2013, vol.27, n.4 [citado 2021-05-20], pp.217-221.
25. Buck C , Bundschu J , Gallati H , Bartmann P , Pohlandt F . Interleucina-6: un parámetro sensible para el diagnóstico precoz de la infección bacteriana neonatal. *Pediatría* 1994; 93: 54 - 58
26. Gulati, S., Agrawal, S., Raghunandan, C., Bhattacharya, J., Saili, A., Agarwal, S., & Sharma, D. (2012). Maternal serum interleukin-6 and its association with clinicopathological infectious morbidity in preterm premature rupture of membranes: a prospective cohort study. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, 25(8), 1428–1432. doi:10.3109/14767058.2011.638952
27. Bethou A, Bhat BV. Neonatal Sepsis-Newer Insights. *Indian J Pediatr.* 2022 Mar;89(3):267-273. doi: 10.1007/s12098-021-03852-z. Epub 2021 Jun 25. PMID: 34170492.
28. Fleiss N, Schwabenbauer K, Randis TM, *et al*What's new in the management of neonatal early-onset sepsis? *Archives of Disease in Childhood - Fetal and Neonatal Edition* 2023;108:10-14.
29. Flannery DD, Puopolo KM, Hansen NI, Gerber JS, Sánchez PJ, Stoll BJ; Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. Antimicrobial Susceptibility Profiles Among Neonatal Early-onset Sepsis Pathogens. *Pediatr Infect Dis J.* 2022 Mar 1;41(3):263-271. doi: 10.1097/INF.0000000000003380. PMID: 34862339; PMCID: PMC8831448.
30. Asociación Colombiana De Neonatología Y Asociación Colombiana De Infectología Consenso De Expertos Sepsis Neonatal Tardía. 2 octubre De 2021

Disponible en <https://ascon.org.co/wp-content/uploads/2022/03/03.-03.-2022-CONSENSO-SEPSIS-NEONATAL-TARD%C3%8DA.pdf>

31. Procianoy RS, Silveira RC. The challenges of neonatal sepsis management. *J Pediatr (Rio J)*. 2020 Mar-Apr;96 Suppl 1(Suppl 1):80-86. doi: 10.1016/j.jpmed.2019.10.004. Epub 2019 Nov 17. PMID: 31747556; PMCID: PMC9432313.
32. Quintero-Carreño LM, Quintero-Palacios MA, Palacios-Ariza MA, Morales-Vélez AM, Méndez-Vargas LM, Beltrán-Higuera S, Martínez LI, Prieto-Jure R. Agreement between an Early-Onset Neonatal Sepsis Risk Calculator and the Colombian Clinical Practice Guideline in Three Tertiary-Care Centers in Bogotá, Colombia. *Am J Perinatol*. 2023 Jan 24. doi: 10.1055/a-2001-9012. Epub ahead of print. PMID: 36539208.
33. Perin J, Mulick A, Yeung D, Villavicencio F, Lopez G, Strong KL, et al. Global, regional, and national causes of under-5 mortalities in 2000-19: an updated systematic analysis with implications for the Sustainable Development Goals. *Lancet Child Adolesc Health*. 2022;6(2):106-15. doi:10.1016/S2352-4642(21)00311-4
34. DANE Información para todos, Bogotá DC. Boletín técnico, Estadísticas vitales nacimientos en Colombia, 14 febrero 2022.
35. Murthy S, Godinho MA, Guddattu V, Lewis LES, Nair NS. Risk factors of neonatal sepsis in India: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2019 Apr 25;14(4):e0215683. doi: 10.1371/journal.pone.0215683. PMID: 31022223; PMCID: PMC6483350.
36. Shane AL, Sánchez PJ, Stoll BJ. Neonatal sepsis. *Lancet*. 2017 Oct 14;390(10104):1770-1780. doi: 10.1016/S0140-6736(17)31002-4. Epub 2017 Apr 20. PMID: 28434651.
37. Romero R, Dey SK, Fisher SJ. Preterm labor: one syndrome, many causes. *Science*. 2014 Aug 15;345(6198):760-5. doi: 10.1126/science.1251816. Epub 2014 Aug 14. PMID: 25124429; PMCID: PMC4191866.
38. Gomez-Lopez N, Galaz J, Miller D, Farias-Jofre M, Liu Z, Arenas-Hernandez M, Garcia-Flores V, Shaffer Z, Greenberg JM, Theis KR, Romero R. The immunobiology of preterm labor and birth: intra-amniotic inflammation or breakdown of maternal-fetal homeostasis. *Reproduction*. 2022 Jun 20;164(2):R11-R45. doi: 10.1530/REP-22-0046. PMID: 35559791; PMCID: PMC9233101.
39. Romero R, Miranda J, Chaemsaitong P, Chaiworapongsa T, Kusanovic JP, Dong Z, Ahmed AI, Shaman M, Lannaman K, Yoon BH, Hassan SS, Kim CJ, Korzeniewski SJ, Yeo L, Kim YM. Sterile and microbial-associated intra-amniotic

inflammation in preterm prelabor rupture of membranes. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2015 Aug;28(12):1394-409. doi: 10.3109/14767058.2014.958463. Epub 2014 Sep 29. PMID: 25190175; PMCID: PMC5371030.

40. Maged AM, Elsherief A, Hassan H, et al. Maternal, fetal, and neonatal outcomes among different types of hypertensive disorders associating pregnancy needing intensive care management. *J Matern Neonatal Med.* 2018;33(02):314–321

41. Fernanda Rodrigues Helmo, Eduardo Arthur Rodovalho Alves, Renata Alves de Andrade Moreira, Viviane Oliveira Severino, Laura Penna Rocha, Maria Luíza Gonçalves dos Reis Monteiro, Marlene Antônia dos Reis, Renata Margarida Etchebehere, Juliana Reis Machado & Rosana Rosa Miranda Corrêa (2018) Intrauterine infection, immune system and premature birth, *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, 31:9, 1227-1233, DOI: 10.1080/14767058.2017.1311318

42. Estrada-Gutierrez G, Gomez-Lopez N, Zaga-Clavellina V, et al. Interaction between pathogenic bacteria and intrauterine leukocytes triggers alternative molecular signaling cascades leading to labor in women. *Infect Immun.* 2010; 78:4792–4799.

43. Camacho-Gonzalez, A., Spearman, P. W., & Stoll, B. J. (2013). Neonatal Infectious Diseases. *Pediatric Clinics of North America*, 60(2), 367–389. doi: 10.1016/j.pcl.2012.12.003

44. Gupta, S., Malik, S., & Gupta, S. (2019). Neonatal complications in women with premature rupture of membranes (PROM) at term and near term and its correlation with time lapsed since PROM to delivery. *Tropical Doctor*, 004947551988644. doi: 10.1177/0049475519886447

ANEXOS

Anexo A. Formulario digital recién nacidos y gestantes

Formato recolección datos RECIEN NACIDOS- Proyecto investigación GINEO2021

El siguiente formulario de Google es el formato diseñado por los investigadores para la recolección de datos.

intergineo@gmail.com (no compartidos) [Cambiar de cuenta](#)

Nombre: (Hijo / nombre materno)

Tu respuesta

Tipo de documento identidad

Cédula materna + número de gestaciones

Documento extranjería + número de gestaciones

Registro civil

Número documento nacido vivo

Otro: _____

Escala APGAR al nacimiento

	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Al minuto	<input type="radio"/>								
A los 5 minutos	<input type="radio"/>								
A los 10 minutos	<input type="radio"/>								

Maduración pulmonar materna

Completa

Incompleta

Sin administración

Malformación congénita mayor

Sí

No

Sin dato

Infección perinatal (STORCH)

Tu respuesta

Número de identificación

Tu respuesta

de código identificación muestra IL-6 recién nacido

Tu respuesta

Edad cronológica (Horas)

Tu respuesta

Edad gestacional al nacimiento (Semanas)

Tu respuesta

Peso al nacer (Gramos)

Tu respuesta

Días de hospitalización

Tu respuesta

Diagnóstico de Sepsis neonatal

Sí

No

Otro: _____

Manifestaciones clínicas (signos clínicos)

Fiebre

Pobre succión

Emesis

Distensión abdominal

Diarrea

Apnea

Cianosis

Taquicardia

Taquipnea

Otros

Ninguna

<p>Resultado Interleuquina 6 (IL-6) (Ingreso)</p> <p>Tu respuesta _____</p>	<p>Resultado glucometría (Ingreso)</p> <p>Tu respuesta _____</p>												
<p>Resultado proteína C reactiva (PCR) (Ingreso)</p> <p>Tu respuesta _____</p>	<p>Desenlace neonatal (aplica varias respuestas)</p> <p><input type="checkbox"/> Sepsis neonatal</p> <p><input type="checkbox"/> Hipoglucemia</p> <p><input type="checkbox"/> Enterocolitis necrozante</p> <p><input type="checkbox"/> SDRA neonatal</p> <p><input type="checkbox"/> Muerte</p> <p><input type="checkbox"/> Ventilación mecánica invasiva IMV</p> <p><input type="checkbox"/> Ventilación mecánica no invasiva NIMV</p> <p><input type="checkbox"/> Nutrición parenteral</p> <p><input type="checkbox"/> Acceso venoso central</p> <p><input type="checkbox"/> Ninguna</p> <p><input type="checkbox"/> Otro: _____</p>												
<p>Resultado recuento leucocitos (Ingreso)</p> <p>Tu respuesta _____</p>	<p>Días de supervivencia</p> <p>Tu respuesta _____</p>												
<p>Resultado de Hemocultivos (Ingreso)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Positivo</th> <th>Negativo</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Hemocultivo #1</td> <td><input type="radio"/></td> <td><input type="radio"/></td> </tr> <tr> <td>Hemocultivo #2</td> <td><input type="radio"/></td> <td><input type="radio"/></td> </tr> <tr> <td>Sin dato</td> <td><input type="radio"/></td> <td><input type="radio"/></td> </tr> </tbody> </table>		Positivo	Negativo	Hemocultivo #1	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	Hemocultivo #2	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	Sin dato	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<p>PERSONA QUE DILIGENCIÓ FORMULARIO</p> <p>Tu respuesta _____</p>
	Positivo	Negativo											
Hemocultivo #1	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>											
Hemocultivo #2	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>											
Sin dato	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>											
<p>Resultado de Urocultivo (Ingreso)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Positivo</th> <th>Negativo</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Urocultivo</td> <td><input type="radio"/></td> <td><input type="radio"/></td> </tr> <tr> <td>Sin dato</td> <td><input type="radio"/></td> <td><input type="radio"/></td> </tr> </tbody> </table>		Positivo	Negativo	Urocultivo	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	Sin dato	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>				
	Positivo	Negativo											
Urocultivo	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>											
Sin dato	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>											

Anexo B. Formato recolección de datos GESTANTES- Proyectos investigación GINEO2021.

<h3>Formato recolección datos GESTANTES - Proyecto investigación GINEO2021</h3> <p>El siguiente formulario de Google es el formato diseñado por los investigadores para la recolección de datos.</p> <p> inter6gineo@gmail.com (no compartidos) Cambiar de cuenta</p> <p>*Obligatorio</p>	<p>Edad (años)</p> <p>Tu respuesta _____</p>
<p>Nombre:</p> <p>Tu respuesta _____</p>	<p>Raza</p> <p><input type="radio"/> Afrodescendiente</p> <p><input type="radio"/> No afrodescendiente</p> <p><input type="radio"/> Otro: _____</p>
<p>Tipo de documento identidad</p> <p><input type="radio"/> Cédula</p> <p><input type="radio"/> Tarjeta de identidad</p> <p><input type="radio"/> Documento de extranjería</p> <p><input type="radio"/> Otro: _____</p>	<p>Estado civil</p> <p><input type="radio"/> Soltera</p> <p><input type="radio"/> Casada</p> <p><input type="radio"/> Separada</p> <p><input type="radio"/> Unión libre</p> <p><input type="radio"/> Viuda</p>
<p>Número de identificación *</p> <p>Tu respuesta _____</p>	<p>Ocupación</p> <p><input type="radio"/> Empleada</p> <p><input type="radio"/> Independiente</p> <p><input type="radio"/> Ama de casa</p> <p><input type="radio"/> Desempleada</p>
<p># de código identificación muestra IL-6 gestante</p> <p>Tu respuesta _____</p>	

Escolaridad

Elige ▼

Procedencia

Rural

Urbana

Otro: _____

Controles prenatales

Ninguno

Deficiente (4 ó menos)

Subóptimo (entre 5 a 7)

Óptimo (8 ó mas)

Índice de masa corporal

<18.5 bajo peso

18.5 - 24.9 normal

25 - 29.9 sobrepeso

>30 obesidad

Ficha ginecobstétrica

	0	1	2	3	4	5	6	7	8 ó más
Gestación	<input type="checkbox"/>								
Partos	<input type="checkbox"/>								
Cesáreas	<input type="checkbox"/>								
Abortos	<input type="checkbox"/>								
Mortinatos	<input type="checkbox"/>								
Ectópicos	<input type="checkbox"/>								
Vivos	<input type="checkbox"/>								

Edad Gestacional

Elige ▼

Antecedente de parto pretérmino

Sí

No

<p>Fase del trabajo de parto</p> <p><input type="radio"/> Latente</p> <p><input type="radio"/> Activa</p> <p><input type="radio"/> Expulsivo</p>	<p>Consumo de sustancias tóxicas recreacionales</p> <p><input type="radio"/> Alcohol</p> <p><input type="radio"/> Tabaco / cigarrillo</p> <p><input type="radio"/> Sustancias psicoactivas (SPA)</p> <p><input type="radio"/> Opción 4</p> <p><input type="radio"/> Ninguno</p>
<p>Presencia de taquicardia fetal (monitoria fetal)</p> <p><input type="radio"/> Si</p> <p><input type="radio"/> No</p>	<p>Proceso infeccioso durante los controles prenatales</p> <p><input type="radio"/> Si</p> <p><input type="radio"/> No</p>
<p>Vía finalización del embarazo</p> <p>Elige <input type="button" value="v"/></p>	<p>Comorbilidad / patología materna (aplica varias respuestas)</p> <p><input type="checkbox"/> Trastorno hipertensivo del embarazo</p> <p><input type="checkbox"/> Diabetes gestacional</p> <p><input type="checkbox"/> Hemorragia de 2do y 3er trimestre</p> <p><input type="checkbox"/> Colestasis intrahepática del embarazo</p> <p><input type="checkbox"/> Anemia del embarazo</p> <p><input type="checkbox"/> Índice de líquido amniótico</p> <p><input type="checkbox"/> Ruptura prematura de membranas</p> <p><input type="checkbox"/> Restricción del crecimiento intrauterino (RCIU)</p> <p><input type="checkbox"/> Defectos congénitos mayores fetales</p> <p><input type="checkbox"/> Incompatibilidad de Rh</p> <p><input type="checkbox"/> Sífilis gestacional</p> <p><input type="checkbox"/> Toxoplasmosis gestacional</p> <p><input type="checkbox"/> Hepatitis B en el embarazo</p>
<p>Antibiótico intraparto</p> <p><input type="radio"/> Si</p> <p><input type="radio"/> No</p> <p><input type="radio"/> Sin dato</p>	
<p>Líquido amniótico meconiado</p> <p><input type="radio"/> Si</p> <p><input type="radio"/> No</p> <p><input type="radio"/> Sin dato</p>	

<p>Resultado Interleuquina 6 (IL-6) (Trabajo de parto)</p> <p>Tu respuesta _____</p>	<p>Resultado uroanálisis (patológico para ITU)</p> <p><input type="radio"/> Si</p> <p><input type="radio"/> No</p> <p><input type="radio"/> Sin dato</p>												
<p>Resultado proteína C reactiva (PCR) (Ingreso)</p> <p>Tu respuesta _____</p>	<p>Frotis de flujo vaginal (Vaginosis/vaginitis)</p> <p><input type="radio"/> Si</p> <p><input type="radio"/> No</p> <p><input type="radio"/> Sin dato</p>												
<p>Resultado recuento leucocitos (Ingreso)</p> <p>Tu respuesta _____</p>	<p>Desenlace materno (aplica varias respuestas)</p> <p><input type="radio"/> Hemorragia postparto</p> <p><input type="radio"/> Endometritis</p> <p><input type="radio"/> Peritonitis</p> <p><input type="radio"/> Sepsis gestacional</p> <p><input type="radio"/> Síndrome dificultad respiratoria adulto SDRA</p> <p><input type="radio"/> Muerte</p> <p><input type="radio"/> Ninguna</p>												
<p>Resultado de Hemocultivos</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Positivo</th> <th>Negativo</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Hemocultivo 1</td> <td><input type="radio"/></td> <td><input type="radio"/></td> </tr> <tr> <td>Hemocultivo 2</td> <td><input type="radio"/></td> <td><input type="radio"/></td> </tr> <tr> <td>Sin dato</td> <td><input type="radio"/></td> <td><input type="radio"/></td> </tr> </tbody> </table>		Positivo	Negativo	Hemocultivo 1	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	Hemocultivo 2	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	Sin dato	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<p>PERSONA QUIEN DILIGENCIO EL FORMULARIO</p> <p>Tu respuesta _____</p>
	Positivo	Negativo											
Hemocultivo 1	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>											
Hemocultivo 2	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>											
Sin dato	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>											
<p>Resultado de Urocultivo</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Positivo</th> <th>Negativo</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Urocultivo</td> <td><input type="radio"/></td> <td><input type="radio"/></td> </tr> <tr> <td>Sin dato</td> <td><input type="radio"/></td> <td><input type="radio"/></td> </tr> </tbody> </table>		Positivo	Negativo	Urocultivo	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	Sin dato	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>				
	Positivo	Negativo											
Urocultivo	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>											
Sin dato	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>											