



Universidad de Valladolid

UVa

Grado en Enfermería
Facultad de Enfermería de Valladolid

Curso 2023-2024

Trabajo de Fin de Grado

**MEDIADORES DE INFLAMACIÓN
EN NEURODESARROLLO DE
RECIÉN NACIDOS PREMATUROS.
REVISIÓN SISTEMÁTICA.**

Eva Gómez Mesonero

Tutor/a: Carlos Durántez Fernández

RESUMEN

Introducción: Aproximadamente 1 de cada 10 nacimientos en el mundo ocurren de manera prematura. Consecuencia de ello, existen una serie de secuelas entre las cuales se encuentran las neurológicas. Para poder prevenirlas y detectarlas, se encuentran las mediciones de los mediadores inflamatorios implicados en dichas secuelas neurológicas y su interpretación a través de escalas de valoración neurológica.

Objetivos: Determinar la implicación de los mediadores inflamatorios en el neurodesarrollo de recién nacidos prematuros.

Método: Se llevó a cabo una revisión sistemática de artículos científicos publicados en: Pubmed, Scopus y Web Of Science. Los artículos incluidos se han limitado a los últimos 10 años. La estrategia de búsqueda se realizó con los siguientes descriptores: 'inflammation', 'premature', 'neurodevelopment', 'inflammatory', 'cytokines', 'chemokines'. Todos los artículos incluidos se evaluaron según el nivel de evidencia del *Joanna Briggs Institute* (JBI).

Resultados: Se incluyeron 10 artículos en los que se llevaron a cabo estudios observacionales en los que se recogían muestras para analizar los niveles de mediadores inflamatorios implicados en el desarrollo neurológico. Los estudios analizados revelan la importancia de la detección de estos mediadores como método de tratamiento temprano.

Conclusiones: Existe evidencia para indicar la importancia de detectar la presencia de estas sustancias en recién nacidos prematuros por su relación con el neurodesarrollo.

Palabras clave: neurodesarrollo, inflamación, prematuridad, mediadores inflamatorios, escalas de valoración.

ABSTRACT

Introduction: Approximately 1 in 10 births in the world occur prematurely. Therefore, there is a series of sequelae, among which are neurological ones. To prevent and detect them, there are measurements of the inflammatory mediators involved in neurological sequelae and their interpretation through neurological assessment scales.

Objectives: To determine the involvement of inflammatory mediators in the neurodevelopment of preterm newborns.

Methodology: A systematic review was undertaken of scientific articles published in: Pubmed, Scopus and Web of Science was carried out. The articles included were limited to the last 10 years. The search strategy was established with the following descriptors: 'inflammation', 'premature', 'neurodevelopment', 'inflammatory', 'cytokines', 'chemokines'. All included articles were assessed according to the Joanna Briggs Institute (JBI) level of evidence.

Results: Ten articles were included in which observational studies were carried out in which samples were collected to analyze the levels of inflammatory mediators involved in neurological development. The studies analyzed reveal the importance of detecting these mediators as an early treatment method.

Conclusions: There is evidence to indicate the importance of detecting the presence of these substances in premature newborns due to their relationship with neurodevelopment.

Key words: neurodevelopment, inflammation, prematurity, inflammatory mediators, assessment scales.

ÍNDICE DE CONTENIDOS

1.	INTRODUCCIÓN	1
2.	JUSTIFICACIÓN	4
3.	HIPÓTESIS.....	5
4.	PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.....	5
5.	OBJETIVOS	6
6.	MATERIAL Y MÉTODOS	6
6.1	Diseño	6
6.2	Estrategia de búsqueda de información.....	7
6.3	Estrategia de selección	8
6.4	Herramientas de evaluación de evidencia.....	8
7.	RESULTADOS.....	9
7.1	Según el sustrato de la muestra.....	10
7.2.	Según la escala de valoración.....	10
8.	DISCUSIÓN.....	19
8.1	Principales limitaciones	22
8.2	Principales fortalezas	23
8.3	Aplicación a la práctica clínica	24
8.4	Futuras líneas de investigación	25
9.	CONCLUSIONES	26
10.	BIBLIOGRAFÍA	27
11.	ANEXOS	30

ÍNDICE DE TABLAS

TABLA 1. ESQUEMA PICOT	5
TABLA 2. CADENAS DE BÚSQUEDA.....	7
TABLA 3. CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN.....	8
TABLA 4. PRINCIPALES RESULTADOS DE LOS ARTÍCULOS SELECCIONADOS.....	11
TABLA 5. LIMITACIONES Y FORTALEZAS SEGÚN EL ESQUEMA DAFO..	24

ABREVIATURAS

- RNPT: recién nacido pre-término.
- SNC: sistema nervioso central.
- UCIN: unidad cuidados intensivos neonatales.
- LCR: líquido cefalorraquídeo.
- IL-1B: interleucina 1-beta.
- IL-6: interleucina-6.
- IL-8: interleucina-8.
- IL-1RA: antagonista del receptor IL-1.
- FNT- α : factor de necrosis tumoral-alfa.
- PCM-1: proteína 1 quimioatrayente de monocitos.
- ICAM-1: molécula de adhesión intercelular-1.
- GCSF: factor estimulante de colonias de granulocitos.
- GMCSF: factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos.
- EPM: edad post-menstrual.
- JBI: Joanna Briggs Institute (Instituto Joanna Briggs).
- PRISMA: Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses. (Elementos de informes preferidos para revisiones sistemáticas y metanálisis).
- BSID: Bayley Scales of Infant Development (Escala de desarrollo infantil de Bayley).
- NAPI: Neurobehavioral Assessment of the Preterm Infant. (Evaluación neuroconductual del niño prematuro).
- NAPI- MDV: Neurobehavioral Assessment of the Preterm Infant MDV (Evaluación neuroconductual del niño prematuro- Motor, desarrollo y vigor).
- NAPI- AO: Neurobehavioral Assessment of the Preterm Infant. (Evaluación neuroconductual del niño prematuro - alerta y orientación).
- ASQ-3: Ages and Stages Questionnaire. (Cuestionario de edades y etapas).

- NIDCAP: Newborn Individualized Developmental Care and Assessment Program. (Programa de Evaluación y Cuidado Individualizado del Desarrollo del Recién Nacido).
- CI: coeficiente intelectual.
- IDN: índice de desarrollo neurológico.

1. INTRODUCCIÓN

Se considera recién nacido prematuro a todo aquel nacido vivo previo a que se alcance la semana 37 de gestación, o con menos de 259 días desde la fecha de última regla de la gestante. Dependiendo de la edad gestacional al nacimiento se identifica prematuro extremo si el nacimiento se produce previo a las 28 semanas ¹. Cuanto más prematuro es, mayor es su vulnerabilidad y la posibilidad de sufrir diversas complicaciones a corto y largo plazo ². Si bien, el nacimiento pretérmino es una situación que se desencadena a consecuencia de diferentes causas pudiendo distinguir dos grandes clases: nacimiento prematuro espontáneo o inducido. Cuando tiene lugar de manera espontánea, es un proceso multifactorial como resultado de diversos factores que generan contracciones en el útero y por lo tanto que se desencadene el parto ¹.

Se estima que cada año nacen en el mundo 15 millones de prematuros, lo que supone más de 1 de cada 10 nacimientos ¹. En España, la tasa de prematuridad oscila entorno al 7%, es decir, 1 de cada 13 nacimientos, si bien estas tasas continúan aumentando año tras año ². A nivel internacional, esta tasa gira entorno al 4% y el 16% de los nacimientos totales, siendo los países con mayores tasas los ubicados en Asia meridional y África subsahariana ¹. Anualmente, más de 1 millón de recién nacidos pretérmino mueren en el periodo neonatal, siendo la causa principal la prematuridad y sus complicaciones asociadas, además de constituir la segunda causa de muerte en menores de cinco años ².

La inmadurez del sistema nervioso central (SNC), es la constante del recién nacido pretérmino puesto que el nacimiento se produce cuando aún el crecimiento y desarrollo del cerebro no han finalizado, por lo que debe afrontarse en un ambiente completamente diferente al intrauterino, suponiendo esto una sobrecarga sensorial que influye negativamente en un sistema neurológico con escasa capacidad de adaptación postnatal ³. El desarrollo del SNC está compuesto por diferentes etapas, las cuales se regulan por interacciones entre el genoma y el ambiente, relacionados en espacio y tiempo. Este desarrollo se divide en proliferación neuronal cerebral y cerebelar, migración neuronal cerebral y cerebelar, y diferenciación neuronal: desarrollo axonal, desarrollo dendrítico y formación de sinapsis, reordenamiento sináptico y mielinización, siendo iniciados

en la fase prenatal, y algunos de ellos finalizando en la fase postnatal ⁴. Debido a que el nacimiento pretérmino ocurre antes de que este desarrollo termine, se pueden producir diferentes problemas según el estadio en el que se encuentre el SNC, suponiendo cualquiera de ellas una etapa crítica y vulnerable ³.

Como diferencia fundamental con respecto a los recién nacidos a término se encuentra la falta de desarrollo del SNC, lo que supone un mayor riesgo de sufrir complicaciones del desarrollo neurológico, déficits cognitivos o conductuales, sufriendo el 50% de ellos discapacidad en la infancia ⁵. Por ello, se aprecia un 10% de bebés con deficiencias a nivel neurológico y sensorial mayor, y entre un 50- 60% con alteraciones cognitivas, conductuales y problemas de aprendizaje, siendo el grupo que experimenta mayores problemas a corto y largo plazo el de prematuridad extrema (menores de 28 semanas de gestación), de modo que el 80% de ellos precisan intervenciones tempranas y entorno al 40-75% requieren educación especial para minimizar las consecuencias negativas de su nacimiento pretérmino ⁶.

Existe una estrecha relación entre la gravedad de las consecuencias relacionadas con las complicaciones del parto prematuro y la esfera en la que se desarrolla el recién nacido con numerosos factores estresantes ausentes en el útero (luz excesiva, ruido, procedimientos dolorosos o separación de la madre), para los cuales aún no existen mecanismos de adaptación adecuados ^{7,8}. Se entiende por estrés todo estímulo que se percibe como amenaza de naturaleza interna o externa y afecta la estabilidad fisiológica ya que, a diferencia de los prematuros, en los recién nacidos a término el desarrollo y crecimiento cerebral se encuentra finalizado y ha tenido lugar en un contexto de protección gracias al ambiente intrauterino en el cual la temperatura, nutrición y sistemas de regulación permanecen constantes ⁷. Resultado de la ausencia de protección, el recién nacido pretérmino (RNPT) se defenderá del estímulo si es inadecuado (por la naturaleza o intensidad de este), pero si dicho estímulo continúa, el RNPT no será capaz de mantener una estabilidad, se desorganizarán los subsistemas de defensa y eso puede impactar de manera permanente en su cerebro generando un daño ⁷. Añadido a la exposición al estrés, se encuentran numerosos factores clínicos que repercuten de manera negativa en el neurodesarrollo de un sistema nervioso indefenso, como pueden ser: hipoxemia,

infecciones, enfermedades adquiridas (sepsis, broncodisplasia pulmonar, corioamnionitis, enterocolitis necrotizante), procedimientos dolorosos propios de los cuidados de una unidad de cuidados intensivos neonatales (UCIN) o estancia hospitalaria prolongada, entre otros ⁹.

El mecanismo de acción de la inflamación a nivel sistémico se puede desarrollar como respuesta a una infección o como respuesta a un estímulo no infeccioso, como por ejemplo señales de dolor ⁹. El sistema inmunitario del recién nacido identifica dicho estímulo como algo patogénico, de modo que se suceden una serie de reacciones en cascada que motivan la activación de sustancias proinflamatorias como son las quemoquinas y citoquinas, por ejemplo: factor de necrosis tumoral alfa (FNT- α) o interleuquina 1-beta (IL-1 β), entre otras ¹⁰. Los niveles de estas sustancias se objetivan en sangre, cordón umbilical o líquido cefalorraquídeo (LCR). Además, estas sustancias, reguladoras de la inflamación, activan las células inmunitarias del propio SNC como los astrocitos y la microglía a través de la unión a receptores específicos de IL-1 β , responsables principales de la secreción de citoquinas y quemoquinas. Esto ocasiona un daño a nivel cerebral, puesto que las citoquinas circulantes al activar los receptores del endotelio vascular afectan al cerebro, generando un daño en la barrera hematoencefálica, atravesándola y llegando al parénquima cerebral desencadenando una cascada de reacciones inflamatorias que interfieren a nivel de la maduración, migración y mielinización neuronal ⁶. Esta cascada viene regulada entonces por la presencia de citoquinas en sangre periférica, las cuales se adhieren a diferentes receptores celulares de superficie y así, contribuyen al inicio, mantenimiento y regulación de las respuestas proinflamatorias ¹¹.

Numerosos estudios epidemiológicos revelan la asociación existente entre la exposición neonatal al estrés y los problemas a largo plazo previamente mencionados, ^{4,6,9,12,13} evidenciando que aquellos con una exposición estresante mayor presentan alteraciones más graves en la estructura cerebral que aquellos con una exposición menor a la misma edad, siendo la inflamación crónica en ausencia de infección, un posible mediador ante esas alteraciones ¹². Así, se observan niveles más elevados de mediadores inflamatorios en prematuros que en recién nacidos a término, y estos mantenidos en el tiempo se relacionan con un neurodesarrollo más pobre, lo que permite proponer la inflamación crónica

como un importante mediador ¹³. Identificar niveles de dichos mediadores de manera temprana permitiría mejorar los resultados y disminuir las deficiencias de estos niños.

2. JUSTIFICACIÓN

El cerebro del recién nacido prematuro se encuentra especialmente expuesto e indefenso al daño. A pesar de los avances en el cuidado de estos pacientes, un elevado porcentaje de estos presenta deficiencias en su neurodesarrollo. Una de las principales causas que se observan en estrecha relación es la inflamación (presencia de sustancias pro-inflamatorias) con la exposición al estrés y su repercusión en el neurodesarrollo ¹³.

Para poder cuantificar de manera objetiva la inflamación se realizan mediciones repetidas, en base a los distintos protocolos de los diferentes Hospitales en los que se han llevado a cabo los estudios, de mediadores pro-inflamatorias en sangre arterial, venosa, capilar o en sangre de cordón umbilical; e incluso en otro tipo de muestras, durante las primeras semanas de vida, a todos los recién nacidos prematuros siendo los marcadores inflamatorios más influyentes a estudiar los cuatro que siguen: IL-1 β , Interleuquina-6 (IL-6), Interleuquina-8 (IL-8) y FNT- α , si bien no son los únicos que han sido sometidos a estudio. Para poder relacionar las mediciones de citoquinas con el neurodesarrollo se toma como herramienta la escala Neurobehavioral Assessment of the Preterm Infant (NAPI) ¹⁴, la escala Bayley Scales of Infant Development (BSID-III) ¹⁵ y la escala Ages and Stages Questionnaire 3 (ASQ-3) ¹⁶. La escala NAPI está diseñada para medir el nivel madurativo de la conducta neurocognitiva de los recién nacidos prematuros, avalado por numerosos estudios que apoyan su validez predictiva^{14,23,25}. Por su parte, la escala BSID-III nos ofrece puntuaciones obtenidas de la evaluación del desarrollo en las primeras etapas de la vida, hasta la primera infancia. Existe una escala más avanzada, BSID-IV, que ofrece una mayor sensibilidad clínica y precisión que la BSID-III. Por último, en relación con la escala ASQ-3 es un material de evaluación de desarrollo que se lleva a cabo por los padres y permite identificar a aquellos niños que necesitan de una evaluación mayor del desarrollo. Una vez se obtienen las relaciones entre ellos,

como intervención enfermera se empleará Newborn Individualized Developmental Care and Assessment Program (NIDCAP)¹⁷. Se trata de un programa cuyo objetivo es evitar y prevenir las secuelas propias de las UCIN, fomentando la conexión padres-recién nacidos. Se basa en los siguientes fundamentos: integrar al recién nacido en el entorno de los padres, evitar la sobreestimulación, evitar el estrés, evitar el dolor y evitar el aislamiento fomentando la autorregulación por parte del sistema biológico del recién nacido. Investigaciones demuestran que esta práctica enfermera fomenta un mejor desarrollo del cerebro, la salud y la calidad de vida ¹³.

3. HIPÓTESIS

Niveles elevados de mediadores inflamatorios en ausencia de infección previa, sugieren un neurodesarrollo más pobre en los recién nacidos prematuros.

4. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

Para la realización de este trabajo se toma como punto de partida un problema que son las deficiencias objetivadas en el neurodesarrollo en los recién nacidos pretérmino. Tras analizar dicho problema se formula una pregunta de investigación: ¿la detección precoz de niveles elevados de mediadores inflamatorios podría prevenir posteriores deficiencias en el neurodesarrollo de los recién nacidos prematuros? Para comprobar que la pregunta de investigación es válida, se sigue el esquema PICOT (Tabla 1):

Tabla 1. Esquema PICOT

P (paciente)	Recién nacidos prematuros, en especial grandes prematuros.
I (intervención)	Detección precoz de niveles elevados de mediadores inflamatorios.

C (comparación)	No procede.
O (resultados)	Establecer posible relación entre niveles de mediadores inflamatorios y su efecto negativo en el neurodesarrollo de RNPT, así como sus consecuencias a corto y largo plazo.
T (tiempo)	No aplica.

5. OBJETIVOS

- Objetivo principal.
 - Determinar la implicación de los mediadores inflamatorios en el neurodesarrollo de RNPT.
- Objetivos específicos.
 - Identificar cuál es el mediador inflamatorio más predictivo para el neurodesarrollo de RNPT.
 - Evaluar el papel que la diferencia de sexo posee en el neurodesarrollo de RNPT, a través de modelos de análisis ajustados para los mediadores inflamatorios.
 - Conocer cuáles son las escalas más adecuadas para la valoración del neurodesarrollo del prematuro.
 - Identificar los principales sustratos de muestras incluidas en el estudio y su procesamiento.

6. MATERIAL Y MÉTODOS

6.1 DISEÑO

Se ha llevado a cabo una revisión sistemática de documentos a través de una búsqueda bibliográfica realizada entre los meses de noviembre de 2023 y marzo de 2024, siendo los principales documentos estudios de tipo observacional.

6.2 ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA DE INFORMACIÓN

Las bases de datos empleadas fueron MEDLINE a través de PubMed, SCOPUS y Web Of Science (WOS). Esta búsqueda se llevó a cabo tanto en español como en inglés. Para la correcta búsqueda se emplearon descriptores en ciencias de la salud (DeCS) y sus correspondientes Medical Subject Headings (MeSH): Estos descriptores fueron combinados a través de los operadores booleanos 'AND', 'OR' y 'NOT'. En un primer momento no se introdujo límite de año de publicación por la escasez de artículos relacionados con el tema a tratar, si bien aquellos con mayor antigüedad a 10 años fueron finalmente rechazados para la realización de los resultados de la revisión. En la tabla 2 se pueden observar las diferentes cadenas de búsqueda empleadas en las diferentes bases de datos.

Tabla 2. Cadenas de búsqueda.

BASE DE DATOS	PALABRAS CLAVE Y OPERADORES BOLEANOS	Nº DE ARTÍCULOS
PUBMED	Nurs* AND preterm AND birth AND neurodevelopment AND cytokine*	2 ARTÍCULOS
PUBMED	premature* AND neurodevelopment* AND neonat* AND prematur* AND il-6	7 ARTÍCULOS
PUBMED	neonat* AND premature* AND cytokine AND inflammation	95 ARTÍCULOS
WEB OF SCIENCE	neonat* AND premature* AND cytokines AND inflammation AND chemokines AND inflammatory AND newborn AND infant	35 ARTÍCULOS
WEB OF SCIENCE	neonat* AND prematurity AND cytokine* AND inflammation AND chemokine* AND inflammat*	26 ARTÍCULOS
PUBMED	Citoquina AND neurodesarrollo AND deficiencia AND prematuridad AND inflamación	3 ARTÍCULOS
SCOPUS	Citoquina AND neurodesarrollo AND deficiencia AND prematuridad AND inflamación	12 ARTÍCULOS
PUBMED	prematur* AND neurodevelopment* AND interleukin AND preterm AND inflammat*	24 ARTÍCULOS
WEB OF SCIENCE	premature* AND consequences AND premature* AND neonat* AND inflammm*	67 ARTÍCULOS

PUBMED	Neonat* AND premature* AND neurodesarrollo AND interleuquina	120 ARTÍCULOS
PUBMED	cytokine AND neurodevelopmental AND impairment AND neonat* AND preterm AND premature*	13 ARTÍCULOS
PUBMED	neuro* AND inflammatory OR inflammation AND preterm OR premature OR neonat*	11 ARTÍCULOS

6.3 ESTRATEGIA DE SELECCIÓN

En la tabla 3 se pueden encontrar los criterios de inclusión y exclusión empleados para la selección de artículos.

Tabla 3. Criterios de inclusión y exclusión.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN	CRITERIOS DE EXCLUSIÓN
Idioma: español o inglés.	Otros idiomas
Año de publicación: últimos 10 años (2014-2024).	Año de publicación: más de 10 años (hasta 2014).
Estudios clínicos.	Artículos de revisión, metaanálisis, narrativos.
Mediciones de mediadores inflamatorios en fluidos o tejidos del recién nacido.	Mediciones de otros parámetros, no apropiados para los resultados.
Sujetos de estudio humanos.	Sujetos de estudio animales.

6.4 HERRAMIENTAS DE EVALUACIÓN DE EVIDENCIA

El nivel de evidencia empleado para analizar los artículos de la Revisión ha sido el propuesto por el Joanna Briggs Institute (JBI) ¹⁸. Para garantizar a su vez la calidad metodológica de la Revisión, en el Anexo 1 se incluye la declaración Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) ^{19,20}.

7. RESULTADOS

Tras realizar el proceso de búsqueda utilizando las palabras clave descritas y la aplicación de los filtros y criterios de inclusión, se procedió a la selección y lectura de los artículos seleccionados por la relación presente con el tema de investigación. A pesar de que el número total de artículos en las primeras fases de búsqueda fue amplio (403 artículos), se fue acotando dicho número mediante la aplicación de los criterios de inclusión y exclusión, así como tras su lectura detenida. Tras este proceso, los artículos que finalmente se incluyeron en la revisión sistemática fueron 10. A continuación (Figura 1), se presenta un diagrama de flujo de la selección de artículos.

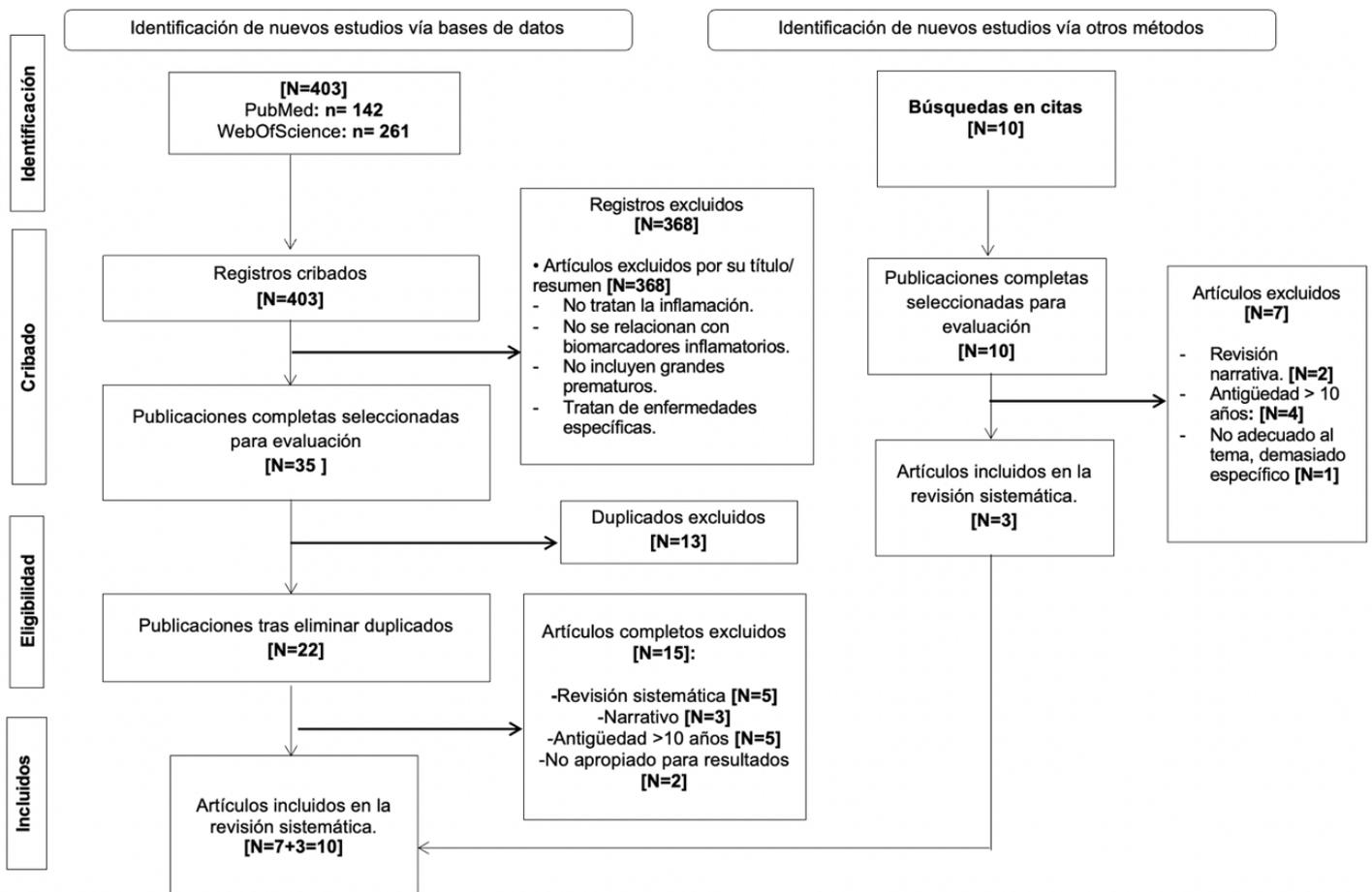


Figura 1. Diagrama de flujo.

En la tabla 4 se encuentran los 10 artículos incluidos en la Revisión Sistemática, los cuales son estudios observacionales con distintos diseños de investigación (estudios de casos-controles, estudios de cohorte, estudios prospectivos, estudios retrospectivos, análisis de datos de ensayos clínicos).

7.1 SEGÚN EL SUSTRATO DE LA MUESTRA

A pesar de que la intervención del estudio se realiza fundamentalmente mediante extracción sanguínea en **ocho estudios** (vía venosa, punción en el talón, extracción de vía central y sangre de cordón umbilical) ^{21,23,24,25,26,27,29,30}, también se recogen otro tipo de muestras en **un estudio** como son líquido amniótico mediante amniocentesis ²², en **otro estudio** se recogió plasma sanguíneo y además muestra de LCR en aquellos recién nacidos que fueron sometidos a una punción lumbar por otro motivo clínico ²⁸.

7.2. SEGÚN LA ESCALA DE VALORACIÓN

Se han empleado diferentes escalas en los estudios que componen la revisión. En algunos casos, para el mismo estudio se han empleado varias escalas para la valoración de los resultados.

La escala de valoración NAPI fue empleada en dos de los estudios ^{23,25}. La escala BSID-III se empleó en un único estudio ²³.

Por otra parte, se emplearon otras formas de valoración de los resultados como son las que siguen:

- En el estudio de Belfort et al ²⁶ se midió la relación existente entre el peso del RNPT al alta de UCIN con el neurodesarrollo mediante las elevaciones producidas de ciertas sustancias durante el ingreso.
- Además, en el estudio de Kuban et al ²⁹ se aplicó el índice de desarrollo neurológico (IDN) para la interpretación de los resultados obtenidos.
- Por último, se manejó la comparativa entre dos grupos en el estudio de Benincasa et al ²⁷.

Tabla 4. Principales resultados de los artículos seleccionados.

Ref. bib.	Diseño estudio Nivel de evidencia JBI	Muestra	Mediadores inflamatorios analizados.	Intervención	Resultados principales
1. Dion Nist et al. (2023) ²¹	Estudio observacional. Nivel de evidencia 3.e	67 recién nacidos entre la semana 28-31 de edad postmenstrual.	IL-6 IL-8 IL-1RA FNT- α . PCM-1	Se extrajeron 256 muestras de 300 μ l de sangre completa desde la semana uno a la siete postnatal, entre octubre 2017 y febrero 2019. Las muestras se recogieron de manera semanal, en un microtainer EDTA (etilendiaminotetraacético). La mayoría de las muestras se obtuvieron por punción venosa, aunque algunas fueron obtenidas de muestras arteriales. Se evaluó el impacto que las variaciones en los niveles de los distintos mediadores tenían a lo largo del tiempo en el neurodesarrollo y sus deficiencias de los recién nacidos	IL-6 e IL-8 presentan una tasa de disminución rápida a medida que pasan los días de vida. Para IL-6 y FNT- α , los modelos de análisis no fueron estables. IL-6, IL-8, FNT- α y PCM-1 están relacionadas de manera inversa con la edad post-menstrual al nacimiento, es decir, cuanto más prematuros sean, mayores serán los niveles de estas. En relación con el sexo, no se observan diferencias en las tasas de cambio. Para las medidas longitudinales, no se observan cambios en ninguna de las mediciones, NO ajustada y ajustada por sexo, respectivamente: IL-1RA: -0,010 (-0,015/-0,0056), p <0,0005 // IL-1RA: -0,012 (-0,017/-0,0076); p <0,0005 . Para mediciones transversales, se encontró diferencia en IL-8, únicamente: IL-8 - 0,0041(-0,074, -0,0084); p= 0,014 (no ajustado). Si la medición se ajusta por sexo: IL-8 -0,0051 (-0,0086, -0,0016); p= 0,005 . Como única diferencia en relación con el sexo, se encontró que los niveles de FNT- α fue más elevado en RNPT por su relación inversa con el efecto antiinflamatorio de la testosterona.
2. Rodríguez Trujillo et al (2019) ²²	Estudio de cohorte retrospectivo.	13 recién nacidos pretérmino alrededor de las 24 semanas de	IL-6.	Muestras de líquido amniótico mediante amniocentesis, para	Se puso de manifiesto que lo más predictivo para obtener una mala puntuación en la escala ASQ-3 es la prematuridad por debajo de 26 semanas de gestación.

	Nivel de evidencia 3.e	gestación, de madres con parto o rotura prematuros de membranas, sin infección.		<p>determinar los niveles de IL-6.</p> <p>Procesamiento de muestras mediante test ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay, ensayo inmunoabsorbente ligado a una enzima).</p> <p>Se evaluó el desarrollo neurológico mediante ASQ-3 que se centra en cinco áreas: comunicación, motricidad gruesa, motricidad fina, resolución de problemas y área personal-social.</p>	<p>Se encontró que IL-6 constituía un factor independiente (no precisaba de otro factor) para una mala puntuación ASQ-3.</p> <p>Los datos obtenidos en el análisis apoyan las conclusiones anteriormente descritas: las muestras que se tomaron de líquido amniótico estaban estériles puesto que los cultivos de bacterias eran negativos, pero los niveles IL-6 estaban elevados: 1,80 (1,01-2,09); p=0,048.</p>
3. Dion Nist et al (2020) ²³	<p>Análisis de datos secundario a un ensayo controlado aleatorio.</p> <p>Nivel de evidencia 1.c</p>	66 recién nacidos prematuros menores de 33 o 34 semanas de gestación.	<p>IL-6</p> <p>IL-10</p> <p>IL-1RA</p> <p>FNT-α</p> <p>IL-8</p> <p>PCM-1</p> <p>GCSF (Factor estimulante de colonias de monocitos)</p> <p>GMCSF (Factor estimulante de</p>	<p>Se recogieron muestras de 500 μl de sangre completa con un tipo de extracción sanguínea específica para medir citoquinas plasmáticas. El plasma se preparó mediante centrifugación y se almacenó y conservó a -80° hasta su análisis. Cada medición se realizó por duplicado, expresando los resultados en pg/ml.</p> <p>Se relacionaron los resultados con dos escalas para medir el neurodesarrollo: NAPI y BSID-III.</p>	<p>Para la interpretación de resultados se emplearon coeficientes de regresión estándar lo cual representa el cambio medio en el resultado, por cada aumento de una desviación estándar de la citoquina en análisis.</p> <p>Por cada aumento en la desviación estándar para IL-8 aumentó la puntuación NAPI 2,97 (0,5 – 5,19), p=-0,019. Para IL-1RA, un aumento promedio de 4,91 (-7,69, -1,89); p=-0,002, disminuyó la puntuación NAPI y BSID-III. En conclusión: si IL-8 aumenta, ofrece mejores puntuaciones para NAPI, si IL-1RA aumenta, la puntuación NAPI y BSID-III disminuye.</p> <p>También se estudió la moderación según el sexo: en sexo masculino, únicamente se encontraron asociaciones para IL-8 y unas mejores puntuaciones en NAPI.</p> <p>Sin embargo, las asociaciones encontradas para el sexo femenino fueron mayores: IL-8 e IL-1RA presentaron relaciones negativas con la puntuación NAPI: p= -0,033 y p= <0,0005 respectivamente.</p>

			colonias de granulocitos y macrófagos)		<p>Tomando la escala BSID-III:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Niveles elevados de FNT- α, sugieren puntuaciones negativas para el dominio cognitivo, de motricidad fina y cognitivo (respectivamente): p= 0,049, p= 0,011, p= 0,014. - Para IL-6 se obtuvieron peores puntuaciones cognitivas, de lenguaje y motricidad, respectivamente: p= 0,014, p= 0,007, p= 0,002. - PCM-1 se asoció a peores puntuaciones en lenguaje y motricidad: p= 0,049, p= 0,002 (respectivamente). - De todas las citoquinas, la que peores puntuaciones ofreció y peor efecto a largo plazo presentó fue GSCF: la puntuación del lenguaje disminuía -13,21 puntos para cada aumento en la desviación estándar de esta sustancia (p= 0,002). <p>Por último, se estudió la influencia del color de piel, siendo aquellos 'no blancos' los resultados más relevantes.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Para aumentos de IL-8, IL-1RA e IL-10, se obtuvieron peores puntuaciones NAPI en cuanto a alerta y orientación (NAPI-AO): p= 0,016, p= <0,005, p= 0,001. - Para NAPI- motor, desarrollo y vigor (MDV), se obtuvieron puntuaciones más bajas si los niveles de IL-8 e IL-1RA aumentaban: p= 0,001, p= <0,0005. Únicamente FNT-α se asoció a mejores puntuaciones, con p=0,045. - Para BSID-III, aumentos en IL-10 suponían puntuaciones bajas en todos sus dominios, por lo que se consideró el valor más predictivo en esta escala según el color de piel: IC 95% - 18,92 (-28,55 -9,3); p=<0,0005.
4. Francis et al (2017) ²⁴	Estudio analítico prospectivo. Nivel de evidencia 3.e	120 recién nacidos prematuros entre la semana 26 y la semana 34 de gestación.	IL-6	<p>Al nacimiento, se recogieron 2ml de sangre del cordón umbilical en un tubo EDTA. Para conocer los niveles de IL-6 se empleó el kit ELISA.</p> <p>Para medir el neurodesarrollo, se empleó</p>	<p>De toda la muestra, 48 RNPT presentaron niveles de IL-6 en sangre de cordón umbilical elevados (40%). La media de IL-6 en aquellos recién nacidos con inflamación sistémica era de 54'6pg/ml; mientras que en los que no presentaron inflamación sistémica dicho valor descendía hasta 2'15pg/ml.</p> <p>Al año de edad corregida, se realizó la escala BSID-III a 30 RNPT que presentaron inflamación sistémica y a 57 RNPT que no la presentaron;</p>

				<p>la escala BSID a la edad corregida de un año, y se calculó el coeficiente intelectual teniendo en cuenta que un resultado de coeficiente motor y mental por debajo de 70 se considera anomalía, y un resultado entre 70 y 85 se consideró como retraso límite en el desarrollo.</p> <p>Se empleó la escala BSID para evaluar su neurodesarrollo.</p>	<p>tras esto se observó diferencia en el coeficiente de desarrollo motor entre el primer grupo (87,6) y el segundo (93.07).</p> <p>Además, también se observaron RNPT con resultados de anomalía (Coeficiente <70); presentando el primer grupo un porcentaje del 10%, mientras que el segundo fue de 1'8%.</p> <p>En relación con el coeficiente de desarrollo mental, no se observaron diferencias entre ambos grupos; $p = 0,17$</p>
5. Dion Nist et al (2022) ²⁵	<p>Estudio de cohorte, no experimental de mediciones repetidas.</p> <p>Nivel de evidencia 3.e</p>	68 recién nacidos prematuros sin exposición previa a infección prenatal.	<p>IL-6</p> <p>IL-8</p> <p>IL-1RA</p> <p>IL-1B</p> <p>FNT- α</p> <p>PCM-1</p> <p>IL-10</p>	<p>Se recogieron 263 muestras de sangre de 300 μl en RNPT, entre los meses de octubre 2017 y diciembre 2018, desde las dos primeras semanas de vida hasta la semana 35 post-menstrual. Las muestras se obtuvieron mediante punción en el talón, punción venosa o arterial, o de una vía permanente en microtainer EDTA para cuantificar citoquinas plasmáticas mediante centrifugación, observando el efecto inflamatorio según la EPM y el sexo del RNPT.</p> <p>Para una fácil interpretación de los</p>	<p>Es importante resaltar que como las muestras se recogieron en la semana 35, los recién nacidos más prematuros ofrecieron un mayor número de muestras sanguíneas.</p> <p>Para la obtención de los resultados, se midió el comportamiento en dos grupos según la escala NAPI: motor, desarrollo y vigor (MDV) y alerta-orientación (AO), en la semana 35 de edad corregida.</p> <p>En más del 95% de las muestras, los resultados obtenidos para IL-6, FNT- α, PCM-1, IL-8 e IL-1RA fueron insuficientes. En más del 80% de las muestras, los niveles de IL-1B, IL-10, IL-4 fueron indetectables.</p> <p>Controlando los niveles de citoquinas según la duración de la estancia hospitalaria se obtuvieron los siguientes resultados:</p> <p>Niveles altos de FNT- α e IL-1RA ofrecen puntuaciones más bajas para NAPI-MDV $p=0,018$ y $p=0,008$, respectivamente. Los niveles de IL-6, PCM-1 e IL-8 no se relacionan con NAPI-MDV.</p> <p>No se observaron interacciones con la EPM ni con el sexo.</p>

				<p>resultados, se estandarizaron los coeficientes de regresión, ya que así se posibilita la comparación entre citoquinas: cada aumento en de una desviación estándar en los niveles de una citoquina, suponía un cambio en la escala NAPI (MDV o AO).</p>	<p>En cuanto a NAPI-AO ofrece resultados más elevados con valores de IL-6 y FNT- α aumentados; p=0,049 y p= 0,042 respectivamente.</p> <p>Las tendencias de citoquinas a lo largo del tiempo muestran que IL-1RA se asocia con NAPI-MDV, sin moderación por el sexo, pero controlado por EPM (p=0,002).</p> <p>La tendencia FNT- α está moderado por el sexo (p=0,032).</p> <p>La escala NAPI-AO muestra asociación con IL-6 sin regulación por EPM, pero ajustado según la duración del ingreso (p=0,002).</p> <p>Sólo el efecto de IL-8 en la tendencia NAPI-AO se moderó por el sexo (p=0,006).</p>
6. Belfort et al (2021) ²⁶	<p>Estudio de cohorte observacional prospectivo.</p> <p>Nivel de evidencia: 3.e</p>	850 recién nacidos prematuros entre marzo 2002 y agosto 2004, incluidos en el estudio ELGAN.	<p>PCR</p> <p>IL-6</p> <p>FNT- α</p> <p>IL-8</p>	<p>Se recogieron gotas de sangre restantes de una muestra indicada en papel de filtro los días de hospitalización 1, 7, 14 y 28. Las muestras se almacenaron en bolsas selladas a -80°C hasta su procesamiento.</p> <p>Para relacionar los niveles evaluados y el neurodesarrollo se emplearon los pesos establecidos a conseguir cuando los recién nacidos prematuros abandonen la UCIN.</p>	<p>Las elevaciones mantenidas de PCR se relacionan con daño de la sustancia blanca del cerebro y resultados adversos en el desarrollo neurológico en este estudio. IL-6, FNT- α se relacionan con el retraso en el crecimiento y neurodesarrollo pobre. IL-8 se relacionó en este estudio con neurodesarrollo más pobre.</p> <p>El propósito fundamental fue relacionar las elevaciones de todas estas proteínas con el peso con el que los recién nacidos prematuros abandonaban la UCIN, puesto que el crecimiento en las primeras etapas de la vida influye de manera significativa en los resultados de neurodesarrollo a largo plazo en prematuros. Se examinaron estos marcadores de inflamación sistémica en relación con el retraso del crecimiento, obteniendo los resultados que siguen:</p> <p>PCR: elevación día 7 (p<0,001) y 14 (p<0,001) obtuvieron puntuaciones de peso más bajas en su alta de UCI.</p> <p>IL-6: resultados similares a PCR. La elevación el día 14 (p: -0,13) y la elevación mantenida (p: -0,15) continuaron siendo estadísticamente significativos (peso más bajo al alta en UCIN).</p> <p>La elevación de FNT- α (p= -0,14) e IL-8 (p <0,001) el día 14 se asociaron con puntuaciones de peso más bajas al alta.</p>

7. Benincasa et al (2023) ²⁷	Estudio de cohorte prospectivo. Nivel evidencia 3.c	110 recién nacidos, de los cuales 33 eran RNPT.	IL-6 IL-8 IL-10 IL-1B FNT- α	Se recogieron muestras de sangre en las primeras 72h de vida en un vial adecuado para posteriormente ser centrifugadas y separar el plasma y congelarlo. Posteriormente se analizaron mediante inmunoensayos, y sus resultados se interpretaron mediante múltiples análisis de regresión lineal.	<p>Los niveles de las citoquinas se presentan más elevados en RNPT que en los recién nacidos a término.</p> <p>Para demostrar ello, las citoquinas se expresaron en pg/ml y sus valores se representaron como mediana (rango intercuartil 25-75), como sigue.</p> <p>RNPT: IL-6: 25 (8-113); IL-8: 82 (42-187); IL-10: 53 (20-128).</p> <p>RN a término: IL-6: 7 (2-13); IL-8: 37 (25-52); IL-10: 20 (14-25).</p> <p>Excepto los niveles de FNT- α, que se presentaron más bajos en RNPT: 27 (19-34) que en RN a término: 45 (37-57).</p> <p>Además, los valores obtenidos se ajustaron por posibles factores potenciales de confusión, y los resultados continuaron siendo estadísticamente significativos, con el mismo significado ($p < 0,05$) para todos ellos.</p>
8. Sun Lee, et al (2021) ²⁸	Estudio de cohorte prospectivo. Nivel de evidencia 3.b	100 RNPT menores de 30 semanas o menores de 1250 gr. Se dividen en dos grupos: grupo control 49 RNPT (sin signos de inflamación) y grupo intervención 45 RNPT (con inflamación sistémica)	IL-1B IL-6 IL-8 FNT- α PCR	<p>Muestras de plasma desde el comienzo de la sintomatología inflamación sistémica (grupo I), así como LCR en aquellos que se realizaron punciones. Se empleó el kit ELISA y el kit Quantikine para determinar las citoquinas y los marcadores de lesión cerebral.</p> <p>Para los problemas neurológicos y del neurodesarrollo se utilizó escala Bayley-III. (BSID-III)</p>	<p>Cuanto mayor es la ratio de relación entre los biomarcadores y los problemas analizados, mayor es el daño en la sustancia blanca del cerebro ($p = 0.031$). A mayor relación, peor puntuación se obtiene a nivel motor (F -0,530; $p = 0,016$) y a nivel socioemocional (F -0,467; $p = 0,038$) según la escala BSID-III.</p> <p>El valor de la PCR en el día de inicio de la sintomatología ofrece una relación negativa con el lenguaje (F -0,330; $p = 0,033$) y el dominio motor (F-0,330; $p = 0,033$).</p> <p>En cuanto al FNT- α en plasma, supone una correlación importante con dominios como el cognitivo (F= -0,662; $p = 0,007$), el motor (F-0,783; $p = 0,013$) y el dominio del comportamiento adaptativo (F-0,749; $p = 0,007$).</p> <p>IL-1B obtenido de LCR presenta correlación negativa con el dominio socioemocional (F-0.764; $p = 0.016$). IL-6 no presentó asociaciones significativas.</p>

<p>9. Kuban et al (2015)²⁹</p>	<p>Estudio de cohorte observacional prospectivo.</p> <p>Nivel de evidencia: 3.e</p>	<p>88 RNPT menores de 28 semanas de gestación</p>	<p>25 proteínas relacionadas con la inflamación: citoquinas, chemoquinas, factores de crecimiento, moléculas de adhesión, metaloproteínas, (incluyendo 10 proteínas relacionadas con resultados neurológicos estructurales y funcionales)</p> <p>PCR</p> <p>IL-1B</p> <p>IL-6</p> <p>FNT- α</p> <p>IL-8</p>	<p>Gotas de sangre en papel de filtro el día 1, 7 y 14 postnatal, midiendo 25 proteínas reguladoras de inflamación mediante test ELISA.</p> <p>Para relacionar los niveles de citoquinas con el neurodesarrollo en RNPT se emplearon relaciones con la escala BSID y el IDM (índice de desarrollo mental).</p>	<p>Al considerar 25 proteínas, el riesgo de problemas de atención y microcefalia se vieron aumentados cuando la concentración de 4-5 proteínas aumentaba en múltiples ocasiones: Si 4 o 5 proteínas: OR 4,6 (2,1 – 10)</p> <p>Si los análisis se restringen a 10 proteínas que previamente se ha demostrado su relación con el neurodesarrollo, se observa una asociación dosis-respuesta en la cantidad de proteínas cuyas concentraciones se elevaban de manera repetida y la microcefalia (a los 2 años): OR 2,4 (1,3 – 4,3) y con problemas de atención, además de puntuaciones por debajo de 3 puntos de lo esperado en el índice de desarrollo neurológico (IDN), si aumentan > 5 proteínas.</p> <p>El riesgo de una puntuación IDN <55 aumenta de manera notable si una chemoquina, citoquina o sustancia producida por el hígado (proteína amiloide A) tiene una concentración perteneciente al cuartil superior en 2 ocasiones diferentes: Citoquina: 1,5 (1,04 – 2,3), Chemoquina: 1,9 (1,3 – 2,8), Sust. producida por el hígado: 2,1(1,4 – 3,1)</p> <p>El riesgo de IDN<55 aumenta si 3 grupos o más de proteínas aumentaban: 2,6 (1,4 – 4,9).</p>
<p>10. Kuban et al (2016)³⁰</p>	<p>Estudio observacional.</p> <p>Nivel evidencia: 3.c</p>	<p>873 RNPT menores de 28 semanas de gestación nacidos durante los años 2002-2004.</p>	<p>28 proteínas, considerando para análisis las 16 proteínas que se miden en 5 momentos temporales distintos</p>	<p>Gotas de sangre en papel de filtro el día 1, 7 y 14 postnatal, midiendo 28 proteínas reguladoras de inflamación y validando los resultados mediante test ELISA.</p>	<p>En las primeras dos semanas, aumentos de PCR 2 (1,2 – 3,2); FNT-α 2 (1,2 - 3,2); IL-8: 2,3 (1,4 – 3,8); hacen que la puntuación del coeficiente intelectual presente deterioro. El deterioro severo se observó cuando dichos niveles aumentaron mucho más: PCR 2,1 (1,05 – 4,2), FNT- α: 2,2 (1,1 – 4,3) IL-8: 2,8 (1,4 – 5,5).</p> <p>La presencia de 4 o más elevaciones de proteínas inflamatorias se asoció a un coeficiente intelectual deteriorado 2,4 (1,4 - 4,0). Si la</p>

			<p>durante el primer mes de vida, incluyendo: citoquinas, chemoquinas, moléculas de adhesión, factores de crecimiento, metaloproteínas, sustancias producidas por el hígado, etc.</p>	<p>Para entender una elevación mantenida de una proteína se definió como una concentración de la proteína en el cuartil más elevado, al menos en 2 o 3 medidas que se obtuvieron en las primeras dos semanas de vida, y en el cuartil más elevado en ambas mediciones de la tercera y cuarta semana de vida.</p> <p>Para relacionar los resultados obtenidos en los análisis con el neurodesarrollo, se empleó el valor del coeficiente intelectual.</p>	<p>elevación era de más de 4 proteínas, se observó un deterioro general de la función cognitiva 2,8 (1,5 – 5,0)</p> <p>Lo más relacionado fue IL-8 5,0 (1,9 – 1,3) e ICAM-1 (una molécula de adhesión intercelular) 6,5 (2,6 - 1,6), suponiendo un deterioro cognitivo severo.</p>
--	--	--	---	--	--

IL-6 (interleuquina-6), IL-8 (interleuquina-8), IL-1RA (antagonista del receptor de interleuquina 1B), IL-1B (interleuquina-1B), IL-10 (interleuquina-10), FNT- α (factor necrosis tumoral alfa), PCM-1 (proteína 1 quimotrayente de monocitos), GCSF (factor estimulante de colonias de granulocitos), GMCSF (factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos), PCR (proteína C reactiva), IC: intervalo de confianza.

8. DISCUSIÓN

La totalidad de los estudios incluidos han puesto en evidencia que la detección precoz de los niveles elevados de ciertos marcadores inflamatorios permite anticiparse y prever posibles secuelas a nivel de neurodesarrollo en RNPT, basándose en la interpretación de los resultados obtenidos en las muestras de sangre (periférica, arterial o capilar) o de líquido cefalorraquídeo en algunos estudios y aplicando escalas de valoración como ASQ-3, BSID-III, NAPI, o midiendo el coeficiente intelectual o el índice de neurodesarrollo a los recién nacidos sometidos a estudio.

Sustrato de la muestra.

Si bien es cierto que, ante todo, el peor pronóstico de neurodesarrollo lo ofrece el recién nacido prematuro de menos de 26 semanas de gestación, independientemente de los valores obtenidos de marcadores inflamatorios, según el estudio de Dion Nist et al ²². De los 10 estudios, en el estudio de Dion Nist et al ²² se llevó a cabo un análisis de líquido amniótico mediante la técnica de amniocentesis. Se extrajeron muestras estériles y se sometieron a estudio, poniéndose de manifiesto que existían niveles elevados de IL-6, a pesar de ser muestras estériles, por lo tanto, se demuestra que, en ausencia de infección, los niveles de IL-6 se encuentran elevados, ofreciendo una mala puntuación en la escala ASQ-3. Por otro lado, en el estudio de Sun-Lee et al ²⁸ se tomaron muestras de LCR a aquellos recién nacidos que habían requerido de una punción lumbar además de punciones sanguíneas. En estas muestras se observó que los niveles obtenidos de IL-1B mostraban una relación negativa con el dominio socioemocional, de modo que los niveles elevados de esta citoquina significaban manifestación de problemas a ese nivel tanto social como emocional, según la escala BSID-III.

Todos los demás estudios, realizaron análisis únicamente tomando como sustrato de la muestra la sangre del recién nacido ^{21,23-30}.

Principales escalas de valoración.

Todos los estudios incluidos en la revisión postulan que, a mayor prematuridad, mayores son los niveles que se obtienen en los análisis de los marcadores de

inflamación y peores puntuaciones ofrecen las escalas de valoración neurológica y los valores mencionados previamente. Sin embargo, en ciertos casos se han producido variaciones.

ESCALA NAPI

En cuanto a la escala de valoración NAPI, fue la empleada en el estudio de Dion Nist et al ²⁵, distinguiendo dos subgrupos: NAPI-MDV (NAPI motor, desarrollo y vigor) y NAPI-AO (NAPI alerta y orientación). A corto plazo se observó que las citoquinas estudiadas no se encuentran influenciadas por sexo ni por la edad gestacional, excepto la tendencia de IL-8 para la escala NAPI-AO. Así, NAPI-MDV propuso resultados negativos para valores elevados de FNT- α e IL-1RA. Por su parte, NAPI-AO sugería lo contrario: mejores puntuaciones para valores elevados de las citoquinas mencionadas. Sin embargo, a largo plazo se puso de manifiesto que el sexo y la edad gestacional sí influenciaban los resultados puesto que la tendencia que FNT- α seguía en la escala NAPI-MDV se modificaba en función del sexo, ya que la asociación negativa en mujeres se vio aún más atenuada en hombres.

En el estudio de Dion Nist et al ²³ se obtuvo que para niveles elevados de IL-8, la escala de valoración NAPI empleada, propuso mejores resultados para el neurodesarrollo. Lo mismo ocurrió en este estudio si se observaban los resultados moderados por el sexo, puesto que en las mujeres los niveles elevados de IL-8 suponían una mala puntuación para la escala, mientras que en hombres sucedía lo contrario.

ESCALA BSID-III

En aquellos estudios en los que se empleó como escala de valoración la escala BSID-III como el de Dion Nist et al ²³ se observó que, para todos los mediadores incluidos a estudio en la muestra, la puntuación obtenida en la escala disminuía, de modo que el pronóstico para el neurodesarrollo empeoraba, como se pudo ver en IL-6, FNT- α y en IL-1RA. Además, para PCM-1 se observaron peores puntuaciones en la escala, y a mayores, para GCSF se puso de manifiesto que constituía el mediador que peor pronóstico sugería. En el estudio de Francis et al ²⁴ se midieron niveles de IL-6 en sangre del cordón umbilical, y de toda la muestra se obtuvieron niveles elevados en

el 40% del total, suponiendo ello 48 RNPT. Al año de edad corregido, se evaluó el neurodesarrollo en toda la muestra de recién nacidos, y se comprobó que en aquellos con inflamación sistémica el coeficiente de desarrollo motor fue de 87,6; mientras que en aquellos sin inflamación sistémica este valor era mayor: 93,07. Para considerar un resultado anómalo, se fijó el valor del coeficiente de desarrollo motor en menos de 70. Del primer grupo, ofrecieron resultados de anomalía un 10% de RNPT; mientras que en el segundo sólo un porcentaje del 1,8%. Esto permitió comprobar que en aquellos cuyo valor de IL-6 se encontró elevado, sufrieron inflamación sistémica; y las consecuencias se observaron mediante el dominio motor en la escala BSID-III. Por otra parte, en el estudio de Sun Lee et al ²⁸ se relacionó esta escala con el daño producido en la sustancia blanca del cerebro a consecuencia de examinar la ratio de relación de los biomarcadores con el problema a analizar. La hipótesis inicial fue que, a mayor ratio de relación, mayor sería el daño en la sustancia blanca y por lo tanto peores puntuaciones se obtendrían. Así, se obtuvieron malas puntuaciones a nivel motor, de lenguaje, cognitivo, comportamiento y socio emocional. Por su parte, PCR sugiere problemas a nivel de lenguaje y motor puesto que presenta una relación negativa; como ocurre con FNT- α con el dominio cognitivo y de comportamiento. En relación con IL-1RA, se relaciona de manera negativa con el dominio socioemocional. Por último, IL-6 no mostró asociaciones estadísticamente significativas, como sí ocurrió con los marcadores ya mencionados.

PESO AL ALTA UCIN.

Por otra parte, existe un estudio de Belfort et al ²⁶ en el que se relaciona el peso con el que el RNPT abandona la UCIN y su neurodesarrollo, puesto que el ritmo de crecimiento se relaciona con el mismo. Así, la hipótesis que postularon es la relación del aumento de marcadores de inflamación sistémica con el retraso en el crecimiento. PCR sugería daño en la sustancia blanca. IL-6 y FNT- α eran predictores de retraso en el crecimiento y neurodesarrollo pobre; IL-8 sólo fue predictor de la última cuestión. Así, se observó que la elevación de PCR el día 7 y 14 provocaba peso más bajo. La elevación en IL-6 el día 14 y de manera mantenido generaba peso más bajo. FNT- α e IL-8 originaron peso más bajo.

ÍNDICE DESARROLLO NEUROLÓGICO (IDN) y COEFICIENTE INTELECTUAL (CI)

Aparte de las escalas existen estudios que han empleado como método de valoración otros elementos. En el estudio realizado por Kuban et al ²⁹ se empleó el índice de desarrollo neurológico, en el cual cuanto mayor sea el valor obtenido mayor será el desarrollo en el RNPT. Así se observó que cuando aumentaban 4 o 5 de los marcadores analizados, aumentaba el riesgo de sufrir problemas de atención y microcefalia. Si se toman 10 marcadores con efecto ya demostrado en el neurodesarrollo, lo que se vio es que presentaban una asociación dosis-respuesta; y al elevarse más de 5 marcadores, añadido a los problemas mencionados disminuía el IDN hasta 3 puntos. Además, se observó que si una chemoquina, citoquina o sustancia producida por el hígado se situaba más de 2 veces en el cuartil superior de los valores, se obtenía un IDN <55. En el estudio de Kuban et al ³⁰ se empleó el valor del coeficiente intelectual para la interpretación de los resultados. Elevaciones de PCR, FNT- α e IL-8 suponían un deterioro del CI, y si la elevación era mayor, deterioro severo. Al elevarse hasta 4 marcadores, se deterioraba el CI; mientras que, si la elevación era de más de 4 marcadores, se generaba un deterioro cognitivo; siendo lo más relacionado con este deterioro severo IL-8 e ICAM-1.

COMPARATIVA DOS GRUPOS

Por último, existió un estudio de Benincasa et al ²⁷ en el que se compararon dos grupos de recién nacidos: uno compuesto por RNPT y otro por RN a término. Se observó cómo los niveles de citoquinas variaban entre ellos, siendo notablemente más elevados para el grupo RNPT, excepto el FNT- α que se vio aumentado en RN a término.

8.1 PRINCIPALES LIMITACIONES

Al inicio del trabajo se pretendió identificar los principales mediadores inflamatorios relacionados con un mal resultado a nivel neurológico en el desarrollo del RNPT. Sin embargo, encontrar artículos que trataran el tema específico en relación con los niveles de mediadores inflamatorios fue muy complicado, puesto que según el estudio de Dion Nist et al ²¹ existen pocos artículos en los que se haya descrito la función y trayectoria de las citoquinas en RN no infectados previamente; aunque según el

estudio de Sun Lee et al ²⁸ esta información podría ser de gran valor a la hora de entender el desarrollo y maduración a nivel neurológico de los RNPT. Así, la interpretación de los niveles de estas sustancias puede suponer una herramienta de detección precoz en bebés con complicaciones inmediatas o con algún tipo de inflamación no solventada que puede provocar lesiones importantes. Se encontraron numerosas limitaciones a lo largo del desarrollo del trabajo; destacando aquellas que han sido condicionantes del mismo como la propia antigüedad de los artículos, puesto que existía muy poca bibliografía reciente de hasta 10 años, de modo que eran demasiados antiguos y por ello fueron rechazados; aun siendo de gran calidad y de evidencia elevada, lo cual hubiese aportado información valiosa a la revisión. Otra posible limitación es que en cada estudio se medían una lista de biomarcadores diferentes, si bien en todas se repetía alguno; pero al añadir otros nuevos, fue difícil detectar cuáles eran los más frecuentes. Además, el hecho de emplear varias escalas y/o métodos de valoración diferentes en función del estudio, hizo que la interpretación de los resultados fuese más compleja, puesto que la comparación entre diferentes formas de medición no fue sencilla.

8.2 PRINCIPALES FORTALEZAS

Como principales fortalezas de este trabajo cabe destacar la evaluación de la evidencia de los artículos mediante los criterios del nivel de evidencia del JBI ¹⁸, eligiendo los artículos con mayor evidencia; aunque es importante mencionar que gran cantidad de artículos fueron excluidos por años de antigüedad como ya se ha mencionado; a pesar de tener niveles de evidencia elevados. Debido a que el mayor número de artículos relacionados con este aspecto específico del neurodesarrollo se encuentran en los años más recientes, eso quiere decir que se está comenzando a investigar más acerca de este tema, dejando un poco de lado los aspectos más comunes del neurodesarrollo en RNPT ya conocidos y estudiados, dejando paso a estos más recientes y menos investigados que se han tratado en la revisión.

A continuación, se presenta un esquema DAFO en el cual se resumen las principales debilidades, amenazas, fortalezas y oportunidades que se han detectado a lo largo del desarrollo de la revisión.

Tabla 5. Limitaciones y fortalezas según el esquema DAFO.

DEBILIDADES	FORTALEZAS
<ul style="list-style-type: none"> - Idioma - Diferencia de biomarcadores a estudio en cada uno de los estudios incluidos. - Antigüedad de los artículos (sesgo para alcanzar un volumen de artículos adecuado). 	<ul style="list-style-type: none"> - Exactitud en la búsqueda de información. - Evaluación de evidencia según JBI. - Actualidad del tema.
AMENAZAS	OPORTUNIDADES
<ul style="list-style-type: none"> - Estudios con resultados contrarios. - Falta de una escala única de medición de los resultados. 	<ul style="list-style-type: none"> - Mejorar la calidad de vida de los pacientes y de sus familiares mediante un abordaje precoz. - Áreas de mejora en los programas de salud del recién nacido. - Capacidad de formación a profesionales.

8.3 APLICACIÓN A LA PRÁCTICA CLÍNICA

A pesar de que la atención al recién nacido prematuro ha mejorado notablemente en los últimos años, es cierto que se siguen registrando cifras elevadas de niños que nacieron de manera prematura y presentan algún tipo de secuela a corto y/o largo plazo como consecuencia de ello.

Gracias a este trabajo hemos podido demostrar que existe y se está poniendo en práctica una nueva manera de detectar posibles problemas a tiempo; no cuando ya presenten alguna sintomatología o signo de enfermedad a nivel neurológico.

Así, podemos demostrar la necesidad de crear programas de prevención o detección de este tipo de problemas dirigidos al personal que está en contacto diario con el recién nacido, evitando posteriores enfermedades; puesto que la incidencia de partos prematuros aumenta año tras año.

8.4 FUTURAS LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN

Tras analizar los resultados obtenidos, se deberían desarrollar nuevos estudios en los que se evidencie más la eficacia que una detección precoz de las sustancias estudiadas tendría en la mejora de la calidad de vida y el tratamiento temprano de las enfermedades consecuentes de la prematuridad, puesto que a pesar de la variedad de resultados se demuestra que estos mediadores son predictores importantes del neurodesarrollo. Así, sería necesario determinar los niveles con mayor exactitud que predicen resultados con una elevada especificidad y sensibilidad, además de poder aplicarse en estudios sistemáticos para seguir analizando sus resultados. Por otro lado, es necesario la realización de medidas longitudinales para poder distinguir entre una inflamación transitoria o sostenida en el tiempo.

Además, en algunos estudios se ha puesto de manifiesto que en ciertos mediadores existe diferencia según el sexo, de modo que sería interesante crear modelos en los que no sólo se controle el sexo como en los estudios analizados, sino que se examine su interacción.

También, se ha puesto de manifiesto la necesidad de un elemento de evaluación o valoración neurológica común; puesto que la homogeneidad de los resultados y su adecuada interpretación sería mucho mayor.

Por otro lado, la evidencia de que la figura de la enfermera es esencial en este tipo de situaciones, puesto que tanto las escalas de valoración como las herramientas de intervención se desarrollan por parte del personal de enfermería.

9. CONCLUSIONES

- Existe evidencia que demuestra que la medición de los valores de mediadores inflamatorios en los primeros días de vida de los RNPT y su análisis en base a las escalas de valoración permite detectar tempranamente problemas de neurodesarrollo y prevenir posibles secuelas.
- Los mediadores inflamatorios más relacionados con el neurodesarrollo, y que por lo tanto más asociaciones presentaron sus valores analizados con los deterioros a nivel neurológico son IL-8, IL-6 (como factor absolutamente independiente para un mal pronóstico de neurodesarrollo), y FNT- α .
- En la mayoría de los estudios no se ha tomado como variable la diferencia de sexo, sin embargo, aquellos estudios que lo han tenido en cuenta encontraron diferencias, especialmente en IL-8 y FNT- α por su relación inversa con el efecto antiinflamatorio de la testosterona.
- Las escalas más adecuadas para la valoración del neurodesarrollo del prematuro son: BSID-III, ASQ-3 y NAPI, puesto que todas ellas ofrecen resultados positivos y permiten entender cómo afectan los valores obtenidos en los análisis con los efectos en los RNPT.
- A pesar de que existen otros sustratos de muestra (LCR), en la gran mayoría de estudios se ha empleado la sangre o alguno de sus componentes (plasma) como sustrato de la muestra a analizar.

10. BIBLIOGRAFÍA

1. World Health Organization (WHO) [Internet]. Nacimientos prematuros; [consultado el 16 de abril de 2024]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/preterm-birth>
2. EnFamilia [Internet]. Día Mundial del Niño Prematuro 2020; [consultado el 16 de abril de 2024]. Disponible en: <https://enfamilia.aeped.es/noticias/dia-mundial-nino-prematuro-2020>
3. Asociación Española de Pediatría | Asociación Española de Pediatría [Internet]. [citado el 16 de abril de 2024]. Disponible en: https://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/8_1.pdf
4. Díaz R, Barba F. Estrés prenatal y sus efectos sobre el neurodesarrollo. *Rev Medica Clin Condes* 2016;27(4):441. doi: 10.1016/j.rmcl.2016.07.005
5. Bennet L, Dhillon S, Lear CA, van den Heuvel L, King V, Dean JM, Wassink G, Davidson JO, Gunn AJ. Chronic inflammation and impaired development of the preterm brain. *J Reprod Immunol*. 2018; 125:45-55. doi: 10.1016/j.jri.2017.11.003
6. Nist MD, Pickler RH. An Integrative Review of Cytokine/Chemokine Predictors of Neurodevelopment in Preterm Infants. *Biol Res Nurs*. 2019;21(4):366-376. doi: 10.1177/1099800419852766
7. Egan, L. F., Quiroga, L. A., & Chattás, L. G. Cuidado para el neurodesarrollo. [Internet] 2012, Nov. [citado el 16 de abril de 2024]; Disponible en <https://www.fundasamin.org.ar/web/wp-content/uploads/2012/12/Editorial.pdf>
8. Caudillo Díaz TG, García Campos ML, Beltrán Campos V. Estrés en el neonato prematuro: una revisión de la literatura. *Rev. iberoam. Educ. investi. Enferm*. 2016; 9(2):43-9. Disponible en: <https://www.enfermeria21.com/revistas/aladefe/articulo/303/estres-en-el-neonato-prematuro-una-revision-de-la-literatura/>
9. Sánchez-Rodríguez, G., Quintero-Villegas, L. J., Rodríguez-Camelo, G., Nieto-Sanjuanero, A., & Rodríguez-Balderrama, I. Disminución del estrés del prematuro para promover su neurodesarrollo: nuevo enfoque terapéutico. *Medicina Universitaria* 2010;12(48):176–180. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-medicina-universitaria-304-articulo-disminucion-del-estres-del-prematuro-X1665579610559233>
10. Patra A, Huang H, Bauer JA, Giannone PJ. Neurological consequences of systemic inflammation in the premature neonate. *Neural Regen Res*. 2017;12(6):890-896. doi: 10.4103/1673-5374.208547
11. Nist MD, Pickler RH. An Integrative Review of Cytokine/Chemokine Predictors of Neurodevelopment in Preterm Infants. *Biol Res Nurs*. 2019;21(4):366-376. doi: 10.1177/1099800419852766
12. Nist MD, Pickler RH, Steward DK, Harrison TM, Shoben AB. Inflammatory mediators of stress exposure and neurodevelopment in very preterm infants: Protocol for the stress neuro-immune study. *J Adv Nurs*. 2019;75(10):2236-2245. doi: 10.1111/jan.14079

13. Valeri BO, Holsti L, Linhares MB. Neonatal pain and developmental outcomes in children born preterm: a systematic review. *Clin J Pain*. 2015;31(4):355-62. doi: 10.1097/AJP.000000000000114
14. Noble Y, Boyd R. Neonatal assessments for the preterm infant up to 4 months corrected age: a systematic review. *Dev Med Child Neurol*. 2012;54(2):129-39. doi: 10.1111/j.1469-8749.2010.03903.x
15. Balasundaram P, Avulakunta ID. Bayley Scales Of Infant and Toddler Development. 2022. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK567715/>
16. Duggan C, Irvine AD, O'B Hourihane J, Kiely ME, Murray DM. ASQ-3 and BSID-III's concurrent validity and predictive ability of cognitive outcome at 5 years. *Pediatr Res*. 2023;94(4):1465-1471. doi: 10.1038/s41390-023-02528-y
17. NIDCAP [Internet]. NIDCAP; [consultado el 16 de abril de 2024]. Disponible en: <https://nidcap.org>
18. JBI [Internet]. [consultado el 16 de abril de 2024]. Disponible en: https://jbi.global/sites/default/files/2019-05/JBI-Levels-of-evidence_2014_0.pdf
19. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, Shamseer L, Tetzlaff JM, Akl EA, Brennan SE, Chou R, Glanville J, Grimshaw JM, Hróbjartsson A, Lalu MM, Li T, Loder EW, mayo-Wilson E, McDonald S, McGuinness LA, Stewart LA, Thomas J, Tricco AC, Welch VA, Whiting P, Moher D. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*. 2021; 372:71. doi: 10.1136/bmj.n71
20. Page, M. J., McKenzie, J. E., Bossuyt, P. M., Boutron, I., Hoffmann, T. C., Mulrow, C. D., Shamseer, L., Tetzlaff, J. M., Akl, E. A., Brennan, S. E., Chou, R., Glanville, J., Grimshaw, J. M., Hróbjartsson, A., Lalu, M. M., Li, T., Loder, E. W., mayo-Wilson, E., McDonald, S., ... Alonso-Fernández, S. Declaración PRISMA 2020: una guía actualizada para la publicación de revisiones sistemáticas. *Revista española de cardiología*, 2021;74(9):790–799. doi: 10.1016/j.recesp.2021.06.016
21. Nist MD, Shoben AB, Harrison TM, Steward DK, Pickler RH. Postnatal Cytokine Trajectories in Very Preterm Infants. *West J Nurs Res*. 2023;45(1):25-33. doi: 10.1177/01939459211043943
22. Rodríguez-Trujillo A, Ríos J, Ángeles MA, Posadas DE, Murillo C, Rueda C, Botet F, Bosch J, Vergara A, Gratacós E, Palacio M, Cobo T. Influence of perinatal inflammation on the neurodevelopmental outcome of premature infants. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2019;32(7):1069-1077. doi:10.1080/14767058.2017.1399118
23. Nist MD, Shoben AB, Pickler RH. Early Inflammatory Measures and Neurodevelopmental Outcomes in Preterm Infants. *Nurs Res*. 2020;69(5S Suppl 1): S11-S20. doi: 10.1097/nnr.0000000000000448
24. Francis F, Bhat V, Mondal N, Adhisivam B, Jacob S, Dorairajan G, Harish BN. Fetal inflammatory response syndrome (FIRS) and outcome of preterm neonates - a prospective analytical study. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2019;32(3):488-492. doi: 10.1080/14767058.2017.1384458

25. Nist MD, Pickler RH, Harrison TM, Steward DK, Shoben AB. Inflammatory predictors of neurobehavior in very preterm infants. *Early Hum Dev.* 2020; 147:105078. doi: 10.1016/j.earlhumdev.2020.105078
26. Belfort MB, Ramel SE, Martin CR, Fichorova R, Kuban KCK, Heeren T, Fry RC, O'Shea TM. Systemic Inflammation in the First 2 Weeks after Birth as a Determinant of Physical Growth Outcomes in Hospitalized Infants with Extremely Low Gestational Age. *J Pediatr.* 2022; 240:37-43.e1. doi: 10.1016/j.jpeds.2021.09.006
27. Benincasa BC, Rieck LGB, Procianoy RS, Silveira RC. Cytokine Levels in Neonates: Unveiling the Impact of Perinatal Inflammation on Prematurity. *Am J Perinatol.* 2023; Advance online publication. doi: 10.1055/s-0043-1776903.
28. Lee ES, Kim EK, Shin SH, Choi YH, Jung YH, Kim SY, Koh JW, Choi EK, Cheon JE, Kim HS. Factors associated with neurodevelopment in preterm infants with systematic inflammation. *BMC Pediatr.* 2021;21(1):114. doi: 10.1186/s12887-021-02583-6
29. Kuban KC, O'Shea TM, Allred EN, Fichorova RN, Heeren T, Paneth N, Hirtz D, Dammann O, Leviton A; ELGAN Study Investigators. The breadth and type of systemic inflammation and the risk of adverse neurological outcomes in extremely low gestation newborns. *Pediatr Neurol.* 2015;52(1):42-8. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2014.10.005
30. Kuban KC, Joseph RM, O'Shea TM, Heeren T, Fichorova RN, Douglass L, Jara H, Frazier JA, Hirtz D, Rollins JV, Paneth N; Extremely Low Gestational Age Newborn (ELGAN) Study Investigators. Circulating Inflammatory-Associated Proteins in the First Month of Life and Cognitive Impairment at Age 10 Years in Children Born Extremely Preterm. *J Pediatr.* 2017; 180:116-123.e1. doi: 10.1016/j.jpeds.2016.09.054

11. ANEXOS

ANEXO 1. LISTA DE VERIFICACIÓN PRISMA 2020 ¹⁹

Sección	Ítem	Ítem de la lista de verificación	Localización
TÍTULO			
Título	1	Identifique la publicación como una revisión sistemática	Portada
RESUMEN			
Resumen estructurado	2	Vea la lista de verificación para resúmenes estructurados de la declaración PRISMA 2020	✓
INTRODUCCIÓN			
Justificación	3	Describa la justificación de la revisión en el contexto del conocimiento existente	5
Objetivos	4	Proporcione una declaración explícita de los objetivos o las preguntas que aborda la revisión	6
MÉTODOS			
Criterios de elegibilidad	5	Especifique los criterios de inclusión y exclusión de la revisión y cómo se agruparon los estudios para la síntesis	8
Fuentes de información	6	Especifique todas las bases de datos, registros, sitios web, organizaciones, listas de referencias y otros recursos de búsqueda o consulta para identificar los estudios. Especifique la fecha en la que cada recurso se buscó o consultó por última vez	6
Estrategia de búsqueda	7	Presente las estrategias de búsqueda completas de todas las bases de datos, registros y sitios web, incluyendo cualquier filtro y los límites utilizados	6
Proceso de selección de estudios	8	Especifique los métodos utilizados para decidir si un estudio cumple con los criterios de inclusión de la revisión, incluyendo cuántos autores de la revisión cribaron cada registro y cada publicación recuperada, si trabajaron de manera independiente y, si procede, los detalles de las herramientas de automatización utilizadas en el proceso	8
Proceso de extracción de datos	9	Indique los métodos utilizados para extraer los datos de los informes o publicaciones, incluyendo cuántos revisores recopilaron datos de cada publicación, si trabajaron de manera independiente, los procesos para obtener o confirmar los datos por parte de los investigadores del estudio y, si procede, los detalles de las herramientas de automatización utilizadas en el proceso	No procede

Lista de los datos	10a	Enumere y defina todos los desenlaces para los que se buscaron los datos. Especifique si se buscaron todos los resultados compatibles con cada dominio del desenlace y, de no ser así, los métodos utilizados para decidir los resultados que se debían recoger	No procede
	10b	Enumere y defina todas las demás variables para las que se buscaron datos. Describa todos los supuestos formulados sobre cualquier información ausente o incierta	No procede
Evaluación del riesgo de sesgo de los estudios individuales	11	Especifique los métodos utilizados para evaluar el riesgo de sesgo de los estudios incluidos, incluyendo detalles de las herramientas utilizadas, cuántos autores de la revisión evaluaron cada estudio y si trabajaron de manera independiente y, si procede, los detalles de las herramientas de automatización utilizadas en el proceso	No se realizó
Medidas de efecto	12	Especifique, para cada desenlace, las medidas del efecto utilizadas en la síntesis o presentación de los resultados	No procede
Métodos de síntesis	13a	Describa el proceso utilizado para decidir qué estudios eran elegibles para la síntesis	8
	13b	Describa cualquier método requerido para preparar los datos para su presentación o síntesis, tales como el manejo de los datos perdidos en los estadísticos de resumen o las conversiones de datos	No procede
	13c	Describa los métodos utilizados para tabular o presentar visualmente los resultados de los estudios individuales y su síntesis	6
	13d	Describa los métodos utilizados para sintetizar los resultados y justifique sus elecciones. Si se ha realizado un metaanálisis, describa los modelos, los métodos para identificar la presencia y el alcance de la heterogeneidad estadística, y los programas informáticos utilizados	No se realizó
	13e	Describa los métodos utilizados para explorar las posibles causas de heterogeneidad entre los resultados de los estudios	No procede
	13f	Describa los análisis de sensibilidad que se hayan realizado para evaluar la robustez de los resultados de la síntesis	No procede
Evaluación del sesgo en la publicación	14	Describa los métodos utilizados para evaluar el riesgo de sesgo debido a resultados faltantes en una síntesis	No se realizó

Evaluación de la certeza de la evidencia	15	Describa los métodos utilizados para evaluar la certeza en el cuerpo de la evidencia para cada desenlace	No procede
RESULTADOS			
Selección de los estudios	16a	Describa los resultados de los procesos de búsqueda y selección, desde el número de registros identificados en la búsqueda hasta el número de estudios incluidos en la revisión, idealmente utilizando un diagrama de flujo	9
	16b	Cite los estudios que aparentemente cumplan con los criterios de inclusión, pero que fueron excluidos, y explique por qué fueron excluidos	No se realizó
Características de los estudios	17	Cite cada estudio incluido y presente sus características	12
Riesgo de sesgo de los estudios individuales	18	Presente las evaluaciones del riesgo de sesgo para cada uno de los estudios incluidos	No se realizó
Resultados de la síntesis	19	Presente, para todos los desenlaces y para cada estudio: a) los estadísticos de resumen para cada grupo y b) la estimación del efecto y su precisión, idealmente utilizando tablas estructuradas o gráficos	Tabla 4
Resultados de la síntesis	20a	Para cada síntesis, resuma brevemente las características y el riesgo de sesgo entre los estudios contribuyentes	No se realizó
	20b	Presente los resultados de todas las síntesis estadísticas realizadas. Si se ha realizado un metaanálisis, presente para cada uno de ellos el estimador de resumen y su precisión y las medidas de heterogeneidad estadística. Si se comparan grupos, describa la dirección del efecto	Tabla 4
	20c	Presente los resultados de todas las investigaciones sobre las posibles causas de heterogeneidad entre los resultados de los estudios	10
	20d	Presente los resultados de todos los análisis de sensibilidad realizados para evaluar la robustez de los resultados sintetizados	No se realizó
Sesgos en la publicación	21	Presente las evaluaciones del riesgo de sesgo debido a resultados faltantes para cada síntesis evaluada	No se realizó
Certeza de la evidencia	22	Presente las evaluaciones de la certeza en el cuerpo de la evidencia para cada desenlace evaluado	Tabla 4
DISCUSIÓN			

Discusión	23a	Proporcione una interpretación general de los resultados en el contexto de otras evidencias	24
	23b	Argumente las limitaciones de la evidencia incluida en la revisión	No se realizó
	23c	Argumente las limitaciones de los procesos de revisión utilizados	26
	23d	Argumente las implicaciones de los resultados para la práctica, las políticas y las futuras investigaciones	28
OTRA INFORMACIÓN			
Registro y protocolo	24a	Proporcione la información del registro de la revisión, incluyendo el nombre y el número de registro, o declare que la revisión no ha sido registrada	No procede
	24b	Indique donde se puede acceder al protocolo, o declare que no se ha redactado ningún protocolo	No procede
	24c	Describa y explique cualquier enmienda a la información proporcionada en el registro o en el protocolo	No procede
Financiación	25	Describa las fuentes de apoyo financiero o no financiero para la revisión y el papel de los financiadores o patrocinadores en la revisión	No procede
Conflicto de intereses	26	Declare los conflictos de interés de los autores de la revisión	No procede
Disponibilidad de datos, códigos y otros materiales	27	Especifique que elementos de los que se indican a continuación están disponibles al público y dónde se pueden encontrar: plantillas de formularios de extracción de datos, datos extraídos de los estudios incluidos, datos utilizados para todos los análisis, código de análisis, cualquier otro material utilizando en la revisión	No procede

LISTA DE VERIFICACIÓN PRISMA 2020 PARA RESÚMENES ESTRUCTURADOS

Sección	Ítem	Ítem de la lista de verificación
TITULO		
Título	1	Identifique el informe o publicación como una revisión sistemática
ANTECEDENTES		
Objetivos	2	Proporcione una declaración explícita de los principales objetivos o preguntas que aborda la investigación
MÉTODOS		
Criterios de elegibilidad	3	Especifique los criterios de inclusión y exclusión de la revisión
Fuentes de información	4	Especifique las fuentes de información utilizadas para identificar los estudios y la fecha de la última búsqueda en cada una de estas fuentes
Riesgo de sesgo de los estudios individuales	5	Especifique los métodos utilizados para evaluar el riesgo de sesgo de los estudios individuales incluidos
Síntesis de los resultados	6	Especifique los métodos utilizados para presentar y sintetizar los resultados
RESULTADOS		
Estudios incluidos	7	Proporcione el número total de estudios incluidos y de participantes y resuma las características relevantes de los estudios
Síntesis de los resultados	8	Presente los resultados de los desenlaces principales e indique, preferiblemente, el número de estudios incluidos y los participantes en cada uno de ellos. Si se ha realizado un metaanálisis, indique el estimador de resumen y el intervalo de confianza o credibilidad. Si se comparan grupos, describa la dirección de efecto
DISCUSIÓN		
Limitaciones de la evidencia	9	Proporcione un breve resumen de las limitaciones de la evidencia incluida en la revisión
Interpretación	10	Proporcione una interpretación general de los resultados y sus implicaciones importantes
OTROS		
Financiación	11	Especifique la fuente principal de financiación de la revisión
Registro	12	Proporcione el nombre y el número de registro