

INFORME TECNICO FINAL DE INVESTIGACION

1. Título del proyecto: Asfixia perinatal y proteína S100B

TABLA DE CONTENIDO

1. Datos generales del Informe.....	3
-Título y código del proyecto	
-Número del contrato que lo respalda	
-Nombre de la entidad ejecutora, del investigador principal y del grupo de investigación.	
4. Sinopsis divulgativa.....	4
5. Sinopsis Técnica.....	5
6. Resumen Técnico.....	7
13. Cuadro de resultados de generación de conocimiento.....	13
14. Cuadro de otros resultados.....	15
15. Descripción del impacto actual o potencial de los resultados.....	16

**INFORMES TÉCNICO FINAL
DE PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN**

2. Título del proyecto: Asfixia perinatal y proteína S100B

Código: ¿??

No. Del Convenio especial de cooperación: No. 0738 de 2013

Nombre de la entidad ejecutora, del investigador principal y del grupo de investigación:

Entidades ejecutoras: Unidad de Bioquímica, Facultad de Ciencias Naturales y Matemáticas, Universidad del Rosario, Hospital Universitario Mayor Mederi.

Investigador Principal: Lilia del Riesgo Prendes

Co-Investigadores: Viviana Rodríguez, Javier Ardila y Pedro Monterrey.

Grupo de Investigación: Bio-Bio

Línea de Investigación: Mecanismos bioquímicos y moleculares de la respuesta celular activada por estrés.

Semillero de Investigación en Hipoxia Perinatal:

Pablo Andrés Bermúdez (Médico Graduado, año 2013), Juan Luis Vélez, María Alejandra Vidal (estudiantes del 10mo Semestre de Medicina), Alexander Tristancho, Henry Mauricio Chaparro, Carlos Santiago Botero (estudiantes del 11no Semestre de Medicina), Fabien Mantilla, Laura Asprilla, Ana María Piñeros (estudiantes del 8vo Semestre de Medicina).

3. Sinopsis divulgativa

La asfixia perinatal es la principal causa de muerte en la primera semana de vida a nivel mundial, los niños que sufren esta complicación y sobreviven pueden presentar trastornos neurológicos de diferente nivel de compromiso que inciden en su desarrollo personal y social. Las cifras de muerte por este problema de salud han disminuido de manera importante, sin embargo en el reporte de la Organización Mundial de Salud (OPS) del 2010, la asfixia perinatal es causa del 29% de muertes infantiles en los países de América Latina y el Caribe ². Es necesario conocer además la extensión del daño neurológico que sufren estos niños, con este fin se desarrolló un estudio piloto en el Hospital Universitario Mayor Mederi de Bogotá, en el cual se determinó la concentración de un marcador metabólico de daño cerebral, la proteína S100B en suero de 60 recién nacidos sanos, con el objetivo de analizar la asociación del mismo con el peso al nacer, la edad gestacional y el diagnóstico. Los resultados no mostraron diferencias significativas entre este marcador y las variables analizadas que puede asociarse al pequeño número de pacientes, sin embargo han sentado las bases para el desarrollo de un estudio que incluya varios hospitales de Bogotá y sobre todo la determinación del mismo en recién nacidos con diagnóstico de hipoxia en el período perinatal, lo cual aportará información del grado de la alteración que puedan tener a nivel cerebral y contribuya al mejor manejo evolutivo con la aplicación de medidas de intervención en estadios tempranos de la vida.

4. Sinopsis Técnica (Español)

La Organización Panamericana de la Salud (OPS) informó en el 2010 que el 71% de las muertes infantiles tienen lugar en la etapa neonatal, y dentro de estas la asfixia neonatal es la causa del 29% de las muertes en los países de América Latina y el Caribe ². Desde la aprobación de los Objetivos del desarrollo del Milenio (ODM) se ha logrado disminuir la tasa de mortalidad en niños menores de cinco años, en el período 1990 a 2010 en un 35% (de 88 muertes por mil nacidos vivos a 57). En este informe se reportó para Colombia una reducción de la tasa de mortalidad infantil del 19%, siendo la tasa de mortalidad infantil en menores de un año de 17 y la tasa de muerte por prematuridad de 12 por mil nacidos. La tasa de morbilidad por asfixia perinatal fue de 8 por mil nacidos vivos ².

Los resultados de un estudio retrospectivo acerca del comportamiento de la hipoxia perinatal en los años 2007 a 2011 realizado en el marco del Proyecto: Hipoxia Perinatal en el Servicio de Neonatología del Hospital Mederi: estado actual del problema, mostraron una tasa de mortalidad de 10,7 por mil nacidos vivos y del total de niños nacidos vivos en ese período (8837) la asfixia perinatal fue causa del 0.06% del total de muertes, resultados preliminares de este trabajo se presentaron en dos congresos internacionales en el año 2012 ⁹⁻¹⁰ y el resultado final en el 8vo Congreso Internacional de medicina Perinatal en Países en Vías de Desarrollo en 2014 ¹¹. Existen marcadores tanto clínicos como metabólicos y fisiológicos de las alteraciones de los tejidos expuestos al evento hipóxico o asfíctico, los cuales pueden detectarse en diferentes momentos del periodo perinatal y de la etapa neonatal, estos dan información relevante acerca de la extensión del daño y del manejo que debe aplicarse en cada caso. El daño multiórgano es uno de los criterios para el diagnóstico de la asfixia perinatal, por tanto alteraciones metabólicas cardíacas, hepáticas y la disfunción endotelial, repercuten en el sistema nervioso central, blanco de las mayores e irreversibles alteraciones metabólicas. En este estudio se realizó la determinación de la proteína S100B en suero de 60 recién nacidos del Hospital Mederi, se contrastaron estos valores con la edad gestacional, el peso al nacer y el diagnóstico de estos recién nacidos. Se analizó la media poblacional de dos grupos estableciendo como significación estadística un valor de $p \leq 0.05$. Los resultados de este estudio fueron presentados en el Congreso Mundial de Medicina Perinatal en Septiembre de 2014 ¹¹. El análisis no arrojó diferencias significativas ¹². Sin embargo este estudio no incluyó recién nacidos con diagnóstico de asfixia perinatal o depresión respiratoria con signos clínicos de disfunción orgánica, razón por la cual es necesario aumentar este estudio en una muestra de recién nacidos que incluya varios centros hospitalarios y permita establecer la cifra de corte de este marcador en la población colombiana.

5. Sinopsis Técnica (Inglés)

The Pan American Health Organization (PAHO) reported in 2010 that 71% of infant deaths occur in the neonatal period, and neonatal asphyxia is the cause of 29% of deaths in Latin America and the Caribbean ². Since the adoption of Millennium Development Goals (MDGs) has been reduced the mortality rate by 35 % in children under five years in the period 1990-2010 (88 deaths per thousand live births to 57). In fact was reported for Colombia a reduction in infant mortality rate of 19%, the infant mortality rate in children under one year, was of 17 and the rate of death from prematurity was 12 per thousand live births. The rate of perinatal morbidity suffocation was 8 per thousand live births. The results obtained in a retrospective study of the behavior of perinatal hypoxia in 2007-2011 made in the Project: Perinatal hypoxia in the Neonatology Service of Mederi Hospital: current state of the problem, showed a mortality rate of 10,7 per thousand live births and perinatal asphyxia was 0.06% of total deaths in total live births in that period (8837), preliminary results of this work were presented at two international conferences in 2012 and 2014 ⁶⁻⁸ and the final result at the 8th International Congress of Perinatal Medicine in Developing Countries in 2014 ¹². There are both clinical as metabolic and physiological markers related with the alterations in the tissues exposed to hypoxic event or asphyxia, which can be detected at different times of perinatal and neonatal stage, these providing relevant information about the extent of damage and management that must be applied in each case. The multiorgan damage is one of the criteria for the diagnosis of perinatal asphyxia, so cardiac metabolic disorders, liver and endothelial dysfunction, affect the central nervous system, the target of major and irreversible metabolic disorders. In this study was carried of the determination of serum S100B protein in 60 newborn from Mederi Hospital, these values were compared to gestational age, birth weight, and diagnosis of these infants. Was analyzed the population mean of two groups established as a value of statistical significance $p \leq 0.05$. The results of this study were presented at the 8th World Congress of Perinatal Medicine in September 2014. The analysis showed no significant differences when comparing variables such as gestational age differences, weight and diagnosis in newborns ¹². However, this study did not include infants with a diagnosis of perinatal asphyxia or respiratory depression with clinical signs of organ dysfunction, because of that is necessary to increase this study with a sample of infants that includes several hospitals to establish the number of cut of this marker in our population.

6. Resumen técnico

Relación entre el peso, la edad gestacional y el diagnóstico con valores de la proteína S100B en recién nacidos del Hospital Universitario Mayor Mederi (Estudio piloto)

Autores: Lilia del Riesgo Prendes ^a Pablo Andrés Bermúdez ^b, Juan Luis Vélez Leal ^c, Ricardo Barrero ^d, Luis Carlos Salazar ^e, Pedro A. Monterrey ^f, Henry Mauricio Chaparro ^c, Alex Tristancho ^c, Santiago Botero ^c Maria Alejandra Vidal ^c, Fabien Mantilla Silvain ^c, Laura Asprilla ^c, Maria Piñeros ^c, Ruth M.Coral ^g. Viviana Rodríguez ^h y Javier Ardila ^h.

RESUMEN

INTRODUCCION: La Asfisia Perinatal (AP) y su complicación Encefalopatía Hipóxico-Isquémica (EHI) son causa de importante morbi-mortalidad perinatal en Latinoamérica. Las secuelas neurológicas son de diagnóstico tardío sin posibilidad de intervención temprana debido a la falta de un parámetro que permita medir la noxa neurológica en su fase precoz. La proteína S100B es un atractivo biomarcador con alto potencial para este objetivo.

MATERIALES Y METODOS: Estudio piloto para determinar los niveles de la proteína S100B en sangre de cordón umbilical de neonatos sanos y su correlación con peso, edad gestacional y vía del parto.

RESULTADOS: Se reclutaron 85 pacientes, se excluyeron historias incompletas, muertes, y patologías neonatales. 60 neonatos entran a análisis estadístico sin encontrar diferencias significativas entre valores de la S100B y las variables evaluadas.

DISCUSIÓN: No se encontró relación estadísticamente significativa entre los valores de S100B en sangre de cordón de neonatos sanos y el peso, edad gestacional y vía del parto. Son necesarios estudios prospectivos para evaluar la proteína S100B en una muestra representativa que incluya varios hospitales del Bogotá y recién nacidos con diferentes grados de hipoxia perinatal, lo cual permitirá establecer el valor de corte para esta población en nuestro medio.

a MD, MSc Bioquímica Clínica, Directora del Proyecto de Hipoxia perinatal del Grupo Bio-Bio, Unidad de Bioquímica Facultad de Ciencias Naturales y Matemáticas, Universidad del Rosario, Bogotá, Colombia.

b Medico Interno – Hospital Universitario Mayor MEDERI - Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud, Universidad del Rosario, Bogotá, Colombia.

c Estudiante Escuela de Medicina y Ciencias de Salud, Universidad del Rosario Bogotá, Colombia

d Médico Residente de Ginecología y Obstetricia, Universidad del Rosario HUM Mederi

e Asistente de Investigación Grupo Bio-Bio, Unidad de Bioquímica Facultad de Ciencias Naturales y Matemáticas, Universidad del Rosario, Bogotá, Colombia.

f PhD Estadístico Facultad de Ciencias Naturales y Matemáticas, Universidad del Rosario, Bogotá, Colombia.

g Bacterióloga Laboratorio Clínica HUM Mederi.

h Coordinadores de Unidades de Neonatología y Obstetricia y Ginecología HUM Mederi

Introducción

La asfisia perinatal (AP) es una condición de intercambio gaseoso sanguíneo alterada que, al persistir, conduce a hipoxemia progresiva, hipercapnia y acidosis metabólica deletérea (1,2). La Organización Panamericana de la Salud (OPS) informó en el 2010 que el 71% de las muertes infantiles tienen lugar en la etapa neonatal, y dentro de estas la asfisia neonatal es la causa del 29% de las muertes en los países de América Latina y el Caribe (3). Desde la aprobación de los Objetivos del desarrollo del Milenio (ODM) se ha logrado disminuir la tasa de mortalidad en niños menores de cinco años, en el período 1990 a 2010 en un 35% (de 88 muertes por mil nacidos vivos a 57). En este informe se reportó para Colombia una reducción de la tasa de mortalidad infantil

del 19%, siendo la tasa de mortalidad infantil en menores de un año de 17 y la tasa de muerte por prematuridad de 12 por mil nacidos. La tasa de morbilidad por asfixia perinatal fue de 8 por mil nacidos vivos (4-5). Los resultados de un estudio retrospectivo acerca del comportamiento de la hipoxia perinatal en los años 2007 a 2011 realizado en el marco del Proyecto: Hipoxia Perinatal en el Servicio de Neonatología del Hospital Mederi: estado actual del problema, mostraron una tasa de mortalidad de 10,7 por mil nacidos vivos y del total de niños nacidos vivos en ese período (8837) la asfixia perinatal fue causa del 0.06% del total de muertes, resultados preliminares de este trabajo se presentaron en dos congresos internacionales en el año 2012 (6-7) y el resultado final en el XXIX Congreso de Obstetricia y Ginecología en Medellín, Colombia y en el 8vo Congreso Internacional de Medicina Perinatal en Países en Vías de Desarrollo, ambos en el año 2014 (8,9). La Encefalopatía Hipóxico-Isquémica (EHI) es la complicación más grave de la AP y se instala desde que comienza la disminución del aporte de oxígeno, hasta el efecto de letargo provocado por la re-oxigenación, generando compromiso energético celular en sistema nervioso (10-14), aumentando la entrada de calcio que activa vías que incrementan la producción de especies reactivas de oxígeno (15). La extensión de esta noxa activa la respuesta inflamatoria reclutando células del sistema inmunológico y de la glía lo que contribuye al mayor detrimento tisular asociado al estrés oxidativo y la disfunción endotelial (15-17), Aunque la célula posee mecanismos para defenderse en esta situación muchas veces resultan insuficientes y la muerte celular, programada o no, resulta inevitable (18,19). Del 12 al 30% de los neonatos que sufren esta complicación mueren y 25% adicional sufrirá de secuelas neurológicas permanentes; hasta el 10% de los niños que sobreviven a los eventos de hipoxia cerebral desarrollan déficit motor espástico y entre un 25-50% sufrirán epilepsia (20). En adición, aquellos pacientes que sobreviven sin alteraciones neurológicas graves presentan déficit cognitivo (de atención), comportamental (hiperactividad), de socialización (depresión, aislamiento, ansiedad) que se hace evidente en la etapa escolar, lo que conduce a dificultad para su integración social (21,22). Hasta el momento los estudios imagenológicos y electroencefalográficos sólo muestran las consecuencias de la necrosis neuronal instaurada en los casos con EHI, de aquí parte el interés por encontrar un biomarcador que permita reconocer los estadios tempranos de la noxa para realizar una intervención neuroprotectora precoz. (20,23). La proteína S100B pertenece a una familia multigénica de proteínas que fijan el calcio llamadas proteínas S100. Actualmente se puede medir en sangre periférica y umbilical, líquido amniótico, LCR, orina, saliva y leche materna (24-26). Se considera que la proteína S100B es secretada en concentraciones nanomolar (fisiológicas) por astrocitos produciendo efectos neurotróficos durante el desarrollo, interconexión y regeneración neuronal; sus funciones intracelulares incluyen la regulación de actividad enzimática, factores de transcripción, ensamblaje de componentes del citoesqueleto, homeostasis del calcio, degradación y fosforilación de proteínas. Las funciones extracelulares son ejercidas mediante la estimulación de receptores de productos finales de glicosilación avanzada (RAGE), los cuales actúan como receptores multiligando involucrados en la respuesta innata del sistema inmune. En concentraciones altas (micromolares) su efecto es contrario y puede resultar neurotóxico a través de la vía de las ciclooxigenasas y del óxido nítrico por la sintasa inducible de óxido nítrico; promoviendo la muerte neuronal por apoptosis (26,27). Las altas concentraciones de S100B llevan a la estimulación excesiva de RAGE resultando en sobreproducción de especies bioquímicas altamente reactivas y favoreciendo la apoptosis celular. (28,29). Existen reportes de evidencia que apoyan la idea de usar a S100B como un marcador que permita evaluar la noxa neurológica temprana y pueda establecer el pronóstico neurológico de los neonatos con EHI por AP (25-30). El presente es el resultado de un estudio piloto con el fin de estandarizar las condiciones de obtención, manejo, traslado y conservación de las muestras de los recién nacidos y la determinación de los valores de la proteína en sangre de cordón umbilical de neonatos y correlacionar los resultados con variables

tales como el peso, la edad gestacional y el diagnóstico, sentando las bases para estudios prospectivos con pacientes con AP y EHI.

Metodología: Se diseñó un algoritmo para la aplicación del consentimiento informado, toma de la muestra, traslado de la muestra, separación y congelación de las muestras (Anexo 1).

Sujetos: 60 recién nacidos de la Unidad de Ginecología y Obstetricia del HUM Mederi en el período de Enero a Febrero de 2014. El grupo se dividió en: recién nacidos sanos: 50 recién nacidos con dificultad respiratoria (RNDR): 10; adecuados para la edad gestacional (AEG): 18 y pequeños para la edad gestacional (PEG): 32; pre-término: 2 y a término: 58.

Manejo y procesamiento de las muestras: las muestras fueron recogidas por los responsables del proyecto, trasladadas al laboratorio de investigaciones de la Unidad de Bioquímica de la Universidad del Rosario donde se conservaron a -80°C hasta su procesamiento. La determinación de S100B se realizó mediante prueba de Elisa con kit comercial Biovendor. Las muestras se procesaron por triplicado y se calculó promedio aritmético de las tres muestras para la correlación estadística.

Análisis estadístico

Los datos de las historias clínicas y los valores de proteína S100B fueron tabulados en hoja de cálculo de Microsoft Excell 2012 para Mac. Se realizó análisis a través de la aplicación de filtros y fórmulas aritméticas para determinar promedios, medias y medianas.

Resultados

De un total de 85 pacientes a los cuales se tomó muestra de sangre de cordón umbilical, se descartaron 25 por suero hemolizado para evitar interferencias en los resultados según recomendaciones de la Casa Biovendor, quedando 60 pacientes en total para el análisis estadístico. Los valores de la proteína S100 B medidos en sangre de cordón umbilical de los neonatos no mostraron diferencias estadísticamente significativas al comparar los diferentes grupos de análisis: peso (Pequeño y Adecuado peso para la edad gestacional), Edad gestacional (a término y pre término) y diagnóstico (sano o con dificultad respiratoria). Tablas 1-3 (Anexo 2)

Dentro de los pacientes excluidos del análisis estadístico del estudio, en los que se documentó sangre de cordón acidótica compatible con criterio de Asfixia perinatal no se evidenció valor de S100B fuera de los rangos reportados para los neonatos sanos ($71,65 \mu\text{L}$ y $80,71 \mu\text{L}$). Por otra parte, dos de las muestras tomadas reportaron niveles altos de la proteína: la primera para un neonato con madre pre-ecláptica pre término extremo de 34 semanas parto por cesárea, con peso pequeño para la edad gestacional y con diagnóstico de Enfermedad de Membrana Hialina ($128,23 \mu\text{L}$) y el segundo pre término extremo de 33 semanas por parto vaginal con peso adecuado para la edad gestacional, con diagnóstico de policitemia y taquipnea transitoria del recién nacido ($122,3 \mu\text{L}$), en ambos pacientes no se documentó alteración del examen físico neurológico. Estos dos casos no hicieron parte del análisis estadístico ya que los valores superaron las medias de los casos de este grupo de estudio y, además, no están en los rangos de valores alterados para la proteína S100B en los artículos que reportan estas asociaciones. Del total de 60 recién nacidos solamente diez fueron hospitalizados en la Unidad de Neonatología, la estadía hospitalaria en fue variable, oscilando entre 2 a 8 días la estadía total y en Cuidados Básicos, un día en la Unidad de Cuidados Intensivos y tres días en la Unidad de Cuidados Intermedios. Los valores de la proteína S100B de los casos hospitalizados se mantuvieron dentro de los valores reportados en los diferentes grupos del estudio Tablas 4-6 (Anexo2).

Discusión

Los resultados de este estudio piloto no mostraron diferencias significativas al comparar los valores de la proteína S100B de sangre de cordón de neonatos asociadas al peso, la edad gestacional o el diagnóstico. En un artículo de revisión de Gazzolo y colaboradores publicado en el 2009 se hace referencia a la asociación de los factores periparto tales como la prematuridad con la presentación de

complicaciones en el momento del nacimiento y la etapa post-natal, destacando como otro de los factores de riesgo la restricción del crecimiento intrauterino que se presenta en un 10% en países desarrollados; según Hadberg y colaboradores (citado por Gazzolo) (31-33) , la asociación de estas dos condiciones incrementa en un 30-45 % la probabilidad de presentación de daño neurológico (31). Los estudios que han intentado mostrar asociación entre estas variables han determinado la importancia principalmente de la edad gestacional en neonatos pre término extremo (34-35 semanas) en sangre de cordón o incluso en la detección de la proteína en orina, lo cual se relaciona con los dos casos pre término extremo documentados en este estudio (31-35). Los argumentos que apoyan la idea de la edad gestacional relacionan a la inmadurez de la barrera hemato-encefálica que permite la permeabilidad de la proteína hacia la circulación sistémica y por ende hallar niveles superiores en neonatos más inmaduros (34,35). En estos estudios se ha resaltado la dificultad en llegar a consenso acerca de los marcadores clínicos para evaluar el estado satisfactorio o no en recién nacidos pre-término Bashambu, y colaboradores (36) llevaron a cabo un estudio publicado en el 2012 en el cual analizaron si existía o no acuerdo acerca del score de Apgar en un total de 335 neonatólogos de la Sección Perinatal de la Academia Americana de Pediatras a quienes se les presentaron 4 secuencias fílmicas de casos a través de una vía online: Los 335 neonatólogos participantes mostraron perfecto acuerdo en los valores de scores de Apgar para el esfuerzo respiratorio, gestos faciales y tono muscular en recién nacidos a término para el primer y el quinto minutos; en cuanto a los recién nacidos pre-término todos mostraron desacuerdo en este parámetro al primer, 5to y 10mo minutos. Debido a la variabilidad en estos resultados diversos autores han referido que la sensibilidad del test de Apgar es del 47% y la especificidad del 90% (36-40). Estos y otros resultados han llevado a establecer la importancia de estos marcadores en recién nacidos a término, resaltando su valor dudoso en los pre-término, razón por la cual la determinación de marcadores metabólicos gana cada día más valor en cuanto a la evidencia de daño neurológico. Dado el tamaño de la muestra y el número de recién nacidos en cada uno de los grupos analizados en este estudio, no permiten concluir la asociación o no de las variables estudiadas con los valores de la proteína S100B, sin embargo ha permitido sentar las bases para la determinación del biomarcador lo cual ha requerido de la construcción de un modelo logístico para la toma, transporte y procesamiento de la muestras, involucrando a las instancias hospitalarias relacionadas con este evento. Es necesario el desarrollo del estudio prospectivo que nos permita evaluar el comportamiento del biomarcador en una muestra significativa de pacientes con Asfixia Perinatal y la correlación con los valores en neonatos sanos, al igual que realizar el seguimiento neurológico de los pacientes AP-EHI para poder determinar su valor pronóstico, y establecer los criterios de intervención temprana en estos niños.

Consideraciones éticas

El presente estudio así como el consentimiento informado aplicado a las pacientes en parto o trabajo de parto en fase latente fueron aprobados por el Comité de Ética en Investigación de la Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud de la Universidad del Rosario y la Comisión Científica del Hospital Universitario Mayor Mederi.

Referencias

1. American college of obstetricians and gynecologists: umbilical cord blood gas and acid-base analysis. Committee opinion 2006, 348.
2. Ojha RK, Singh SK, Batra S, Sreenivas V, Puliyel JM. Lactate: creatinine ratio in babies with thin meconium staining of amniotic fluid. BMC Pediatr. 2006 Apr 20; 6:13.
3. Muertes ocurridas durante el embarazo tardío (después de las 22 semanas de gestación) y el período neonatal temprano (primera semana después del nacimiento). Neonatal and perinatal Mortality: Country, regional and global

- estimates 2006. Organización Mundial de la Salud. Ginebra.
4. OMS 2010 Estadísticas Sanitarias Mundiales OMS 2012. Estadísticas Sanitarias Mundiales ISBN 978 924356 444 9.
 5. OMS 2006. Neonatal and perinatal Mortality: Country, regional and global estimates 2006. Organización Mundial de la Salud. Ginebra.
 6. Perinatal Hipoxia: an actual health problem. Presentado en el XXIII European Congress of Perinatal Medicine, París Junio 13-16 de 2012. Lilia del Riesgo, Alba Lucía Salamanca, Pedro Monterrey, Pablo A. Bermúdez, Juan Luis Vélez.
 7. Hipoxia Perinatal: Caracterización de una población desde los factores ginecobstétricos y neonatales asociados Bermúdez P, Velez J, Del Riesgo L, Salamanca A, Monterrey P. presentado en el XVI Congreso Latinoamericano de Pediatría - ALAPE 2012, Noviembre 14-18. Cartagena de Indias, Colombia.
 8. Asfixia perinatal: caracterización epidemiológica de una población. Velez J, del Riesgo, L, Monterrey, P, Tristancho, A, Botero, CS, Vidal MA, presentado en el XXIX Congreso Nacional de Obstetricia y Ginecología, 28 al 31 de Mayo de 2014, Medellín, Colombia.
 9. Perinatal asphyxia from the cellular response to public health: a colombian experience. Vélez, JL, del Riesgo,L, Bermúdez, PA, Salamanca, AL, Monterrey, PA, Chaparro HM, Tristancho, A, Botero CS, Vidal MA. Presentado en el (th Mundial Congress of Perinatal Medicine in Development Countries.Cancún Mexico, 3-6 Septiembre del 2014.
 10. Cullen Pedro, Salgado Eugenio. Conceptos básicos para el manejo de la asfixia perinatal y la encefalopatía hipóxico-isquémica en el neonato. Trabajo de Revisión. Rev Mex Ped. Vol. 76, Núm. 4 Julio-Agosto 2009. pp 174-180
 11. Ferrer. L. Mecanismos de muerte neuronal en la isquemia cerebral. Rev. Neurol.27 (6):515-521. (1999)
 12. del Riesgo, y cols. Efecto neuroprotector de la L-arginina y la N-acetilcisteína en ratas durante la hipoxia perinatal. Revista Científica. No. 6: 225-234. (2004)
 13. Jenkins D.D. et al. Neuro protective Interventions: Is it too late?; 24: 1212-1219. (2009)
 14. del Riesgo, L, Gómez, A, Bermúdez S, Gómez J. Efectos de la furosemida en ratas sometidas a hipoxia crónica severa. Revista Científica, Año 2. No.1: 213-155-164. (2001)
 15. Brault, S et al. Lysophosphatidic acid induces endothelial cel death by modulating redox environment. American Journal of Physiology- Regulation and Integrative Physiology 292: R1174-R1183. (2007)
 16. Handa, O, et al.Role of endothelial nitric oxide synthase-derived nitric oxide in activation and dysfunction of cerebrovascular endothelial cells during early onsets of sepsis. Am J Physiol Heart Circ Physiol 295: H1712–H1719. (2008)
 17. Woldesenbel,M et al. Severe neonatal hypoxic respiratory failure correlatos with histological chorioamnionitis and raised concentrations of interleukin 6 (IL6), IL8 and C-reactive protein. Arch. Dis Child. Fetal Neonatal. 93: 413-417. (2008)
 18. Grad, E et al. Transgenic expression of human C-reactive protein suppresses endothelial nitric oxide synthase expression and bioactivity after vascular injury Am J Physiol Heart Circ Physiol 293: H489–H495. (2007)
 19. Lai MC, Yang SN. Perinatal hypoxic-ischemic encephalopathy. J Biomed Biotechnol. 2011;2011:609813
 20. Ucrós Santiago. Mejía Natalia. Asfixia Perinatal. Guías de Pediatría práctica basadas en la evidencia. 2ª Edición. 2009. Editorial Panamericana. 116-137.
 21. Bass, J.L. et al The Effect of Chronic or Intermittent Hypoxia on Cognition in Childhood: A Review of the EvidencePediatrics 2004; 114; 805-816
 22. Wachtel E, Hendricks-Muñoz K. Current Management of the Infant Who Presents with Neonatal Encephalopathy. Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care 2011;41:132-153.
 23. Fan X, Kavelaars A, Heijnen C, Groenendaal F, Bel F. Current Pharmacological

- Neuroprotection after Perinatal Hypoxic-Ischemic Brain Injury. *Neuropharmacology*, 2010, 8, 324-334.
24. Wirlds JW, Duyn AE, Geraerts SD, Preijer E, Van Diemen-Steenvoorde JA, Van Leeuwen JH, Haas FJ, Gerritsen WB, De Boer A, Leusink JA. S100 protein content of umbilical cord blood in healthy newborns in relation to mode of delivery. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2003 Jan;88(1):F67-9.
 25. Michetti F, Gazzolo D. S100B testing in pregnancy. *Clin Chim Acta.* 2003 Sep;335(1-2):1-7.
 26. Michetti F, Corvino V, Geloso MC, Lattanzi W, Bernardini C, Serpero L, Gazzolo D. The S100B protein in biological fluids: more than a lifelong biomarker of brain distress. *J Neurochem.* 2012 Mar;120(5):644-59.
 27. Moore BW. A soluble protein characteristic of the nervous system. *Biochem Biophys Res Commun.* 1965 Jun 9;19(6):739-44.
 28. Sorci G, Riuzzi F, Arcuri C, Bianchi R, Brozzi F, Tubaro C, Giambanco I, Donato R. The many faces of S100B protein: when an extracellular factor inactivates its own receptor and activates another one. *Ital J Anat Embryol.* 2010;115(1-2):147-51.
 29. Liu L, Zheng CX, Peng SF, Zhou HY, Su ZY, He L, Ai T. Evaluation of urinary S100B protein level and lactate/creatinine ratio for early diagnosis and prognostic prediction of neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy. *Neonatology.* 2010;97(1):41-4.
 30. Torrance H, et al. Maternal Allopurinol During Fetal Hypoxia Lowers Cord Blood Levels of the Brain Injury Marker S-100B *Pediatrics* 2009;124;350.
 31. Beharier O, Shusterman E, Eshcoli T, Szaingurten-Solodkin I, Aricha-Tamir B, Weintraub AY, Sheiner E, Holcberg G, Hershkovitz R. Detection of S100B in maternal blood before and after fetal death. *Prenat Diagn.* 2014 Jan;34(1):94-7.
 32. Risso FM, Serpero LD, Zimmermann LJ, Gavilanes AW, Frulio R, Michetti F, Florio P, Bashir M, Iskander I, Mufeed H, Aboulgar H, Gazzolo D. Urine S100 BB and A1B dimers are valuable predictors of adverse outcome in full-term asphyxiated infants. *Acta Paediatr.* 2013 Oct;102(10):e467-72.
 33. Gazzolo D, Abella R, Marinoni E, Di Iorio R, Li Volti G, Galvano F, Frigiola A et al. (2009) New markers of neonatal neurology. *The Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine*, October 2009; 22(S3): 57–61.
 34. Sannia A1, Risso FM, Zimmermann LJ, Gavilanes AW, Vles HJ, Gazzolo D S100B urine concentrations in late preterm infants are gestational age and gender dependent. *Clin Chim Acta.* 2013 Feb 18;417:31-4.
 35. Gazzolo D, Bruschetti M, Lituania M, Serra G, Gandullia E, Michetti F. S100b protein concentrations in urine are correlated with gestational age in healthy preterm and term newborns. *Clin Chem.* 2001 Jun;47(6):1132-3.
 36. Bashambu MT, Whitehead H, Hibbs AM, Martin RJ and Bhola M. Evaluation of Interobserver Agreement of Apgar Scoring in Preterm Infants. *Pediatrics* 2012; 130:e982–e987
 37. Catlin E, Marshall C, Brann B. The Apgar score revisited: influence of gestational age. *J Pediatr.* 1986; 109:865-868.
 38. D'Souza SW, Black P and Cadman J. Umbilical venous blood pH: a useful aid in the diagnosis of asphyxia at birth. *Arch. Dis Child.* 1983; 38:15-19.
 39. Hübner ME, Ramírez RA, Muñoz H. Asfixia neonatal evaluada a través del test de apgar y ph de vena umbilical. *Rev. Pediatr* 1991; 34:166-170.
 40. Sykes GS, Johnson P, Ashworth F et al. Do Apgar score indicate asphyxia? *Lancet* 1982; 1:494-496.

CUADRO DE RESULTADOS

7. CUADRO No. 1 DE GENERACIÓN DE CONOCIMIENTOS

OBJETIVOS (Del Proyecto Aprobado)	RESULTADO ESPERADO (Según Proyecto Aprobado)	RESULTADO OBTENIDO	INDICADOR VERIFICABLE DEL RESULTADO	No. DE ANEXO SOPORTE	OBSERVACIONES
1.-Analizar las diferencias en la concentración de la proteína S100B en sangre del cordón entre recién nacidos sanos y con asfixia perinatal en el Hospital Universitario Mayor Méderi de Bogotá en el año 2014.	Que los valores de la proteína S100B fuesen superiores en los recién nacidos con asfixia perinatal al compararlos con los recién nacidos sanos.	En el período del estudio no se logró la obtención de muestras de sangre del cordón umbilical de recién nacidos con el diagnóstico de asfixia perinatal. Se definió el grupo “ dificultad respiratoria ” que incluyó a 10 recién nacidos que tuvieron diagnósticos compatibles con este término para realizar el análisis de la proteína S100B y contrastar con el grupo correspondiente a los recién nacidos sanos. Los valores de la proteína S100B al comparar este grupo con los recién nacidos sanos (50) no mostraron diferencias	Tabla No. 1 de resultados del manuscrito del artículo en que se muestran: <i>Valores de la proteína S100B en recién nacidos del Hospital Universitario Mayor Méderi – Bogotá, Colombia en los meses de Enero y Febrero de 2014. Correlación entre sanos y con dificultad respiratoria (DR) con valores de proteína S100B (pg/L) en suero obtenido de sangre de cordón umbilical.</i> Poster: Relationship between weight, gestational age, diagnostic and S100B values in newborn from Hospital Universitario Mayor Mederi (pilot study)	Anexo No.2 : Tablas 1, 2 y 3 Anexo 4: Poster presentado en el 8th Mundial Congress of Perinatal Medicine in Development Countries, Cancun, Mexico September 3 to 6 of 2014. Anexo 5: Memories of 8th Mundial Congress of Perinatal Medicine in Development Countries, Cancun, Mexico September 3 to 6 of 2014.	
2.-Analizar las diferencias en la concentración de la proteína S100B en sangre del	Esperamos encontrar diferencias significativas en los valores de esta proteína, a	Se logró la obtención de muestras de 2 recién nacidos pre-término y 58 de P_3 término. Por el bajo número de	Tabla No. 3 de resultados del manuscrito del artículo en que se muestran:	Anexo No.2 : Tablas 1,2 y 3 Anexo 4: Poster	

<p>cordón entre recién nacidos de término y pre-término en el Hospital Universitario Mayor Méderi de Bogotá en el año 2014.</p>	<p>favor de los recién nacidos pretérmino sin embargo el bajo número de estos impidió hacer este análisis.</p>	<p>recién nacidos pretérmino no se aplicó el análisis estadístico de los resultados de la proteína S100B entre estos dos grupos.</p>	<p><i>Valores de la proteína S100B del Hospital Universitario mayor Mederi – Bogotá, Colombia en los meses de Enero y Febrero de 2014.</i> <i>Correlación entre edad gestacional: Pre-término y De término con valores de proteína S100B en sangre de cordón umbilical.</i></p> <p>Poster: Relationship between weight , gestational age, diagnostic and S100B values in newborn from Hospital Universitario Mayor Mederi (pilot study)</p>	<p>presentado en el 8th Mundial Congress of Perinatal Medicine in Development Countries, Cancun, Mexico September 3 to 6 of 2014.</p> <p>Anexo 5: Memories of 8th Mundial Congress of Perinatal Medicine in Development Countries, Cancun, Mexico September 3 to 6 of 2014.</p>	
<p>3. Establecer las relaciones entre las concentraciones de la proteína S100B en sangre del cordón, la evolución hospitalaria y pronóstico en una población de recién nacidos con asfixia perinatal del Hospital Universitario Mayor Méderi de Bogotá en el año 2014.</p>	<p>Los valores de la proteína S100B no mostraron diferencias entre los grupos de recién nacidos que necesitaron ser hospitalizados .</p>	<p>Los valores de la proteína S100B de los recién nacidos que necesitaron hospitalización, mostraron valores entre 63,43pg/L y 86,1pg/L, lo cual no arrojó diferencias significativas.</p>	<p>Tablas No 4, 5 y 6: del manuscrito del artículo en que se muestran: <i>Días de estancia Hospitalaria de los recién nacidos sanos vs Dificultad respiratoria; PEG vs AEG y Pre-termino vs De término.</i></p>	<p>Anexo 2: Tablas 4,5 y 6.</p>	

8. CUADRO 2: OTROS RESULTADOS

OTROS RESULTADOS <i>(comprometidos contractualmente)</i>	COMPROMISO ADQUIRIDO	LOGROS	ANEXO SOPORTE
Diseño y puesta en práctica del algoritmo de la toma de la muestra en la sala de partos, el traslado inmediato de la misma al Laboratorio del Hospital Universitario Mayor (HUM) Mederi, el control, procesamiento y conservación de las muestras en el laboratorio del HUM Mederi.	Diseño y puesta en práctica del algoritmo en todas y cada una de sus etapas.	Cumplimiento de las etapas del algoritmo por el personal de la sala de partos, los ángeles custodios y la Dra. Ruth Myriam Coral del Laboratorio Clínico del Hospital Universitario Mayor Mederi.	Anexo 1: Algoritmos
Participación de los estudiantes de Medicina que forman parte del Semillero de Investigación en Hipoxia Perinatal del Grupo Bio-Bio en cada una de las etapas del Proyecto.	Contribuir al desarrollo en investigación básico-clínica de los estudiantes de Medicina que forman parte del Semillero de Investigación en Hipoxia Perinatal del Grupo Bio-Bio (SiBio-Hipoxia perinatal).	Participación de los estudiantes del Semillero de Investigación en: El cumplimiento de la etapa del algoritmo en la sala de partos. La recogida y tabulación de los datos de cada uno de los recién nacidos a partir de la información en la base de datos hospitalaria. El análisis de los resultados, redacción preliminar del artículo. La redacción de un artículo de revisión acerca de los marcadores de daño neuronal en la asfisia perinatal	Manuscrito del artículo de investigación que antecede este cuadro de resultados.

9. Descripción del impacto actual o potencial de los resultados de la investigación

La aplicación y control de las acciones de salud que han disminuido la tasa de mortalidad por asfixia perinatal a nivel mundial desde hace varias décadas ha demostrado la relevancia que tienen las secuelas neurológicas de los niños que sufren de asfixia perinatal y sobreviven a este evento, por esta razón se han analizado diferentes marcadores metabólicos asociados a las complicaciones que se desarrollan durante la hipoxia y desencadenan la encefalopatía hipóxico-isquémica (EHI), principal y más grave complicación de estos niños. De aquí que existan numerosos estudios que reportan resultados en la determinación de marcadores asociados al estrés oxidativo, al metabolismo anaeróbico, entre otros, que por lo reducido de las muestras y factores tales como la especificidad y sensibilidad de los mismos han hecho que aunque no desestimen de manera total, pierdan fortaleza para la evaluación de estas alteraciones. La proteína S100B es una proteína presente en altas concentraciones en los astrocitos del Sistema Nervioso Central y tiene funciones de regulación de diferentes procesos metabólicos asociados a la maduración y diferenciación celular en este sistema, sus concentraciones elevadas a nivel del líquido céfalo-raquídeo, sangre periférica y orina se han asociado en diferentes estudios al daño neuronal por trauma y por hipoxia. Algunos estudios que reportan la elevación de esta proteína en la EHI han demostrado su correlación con la evolución clínica de los niños. En Colombia no se han realizado estudios de este marcador en suero de los recién nacidos que sufren el evento hipóxico y por esta razón carecemos de valores de referencia que permita comparar a los niños que sufren de hipoxia-asfixia con los valores de los recién nacidos sanos.

El impacto actual de los resultados de este estudio piloto ha permitido sentar las bases para la conjunción de acciones de diferentes profesionales de la salud en el Hospital Universitario Mayor Mederi a partir de reuniones de coordinación en las cuales se ha documentado la importancia del conocimiento del comportamiento de la proteína S100B en los recién nacidos que sufren de hipoxia perinatal principalmente para los médicos que evalúan clínicamente la evolución de los mismos en la Unidad de Neonatología lo que les permitirá la toma de decisiones oportunas tendientes a disminuir las secuelas neurológicas en estos niños.

El diseño y puesta en práctica del algoritmo desde la sala de partos hasta el laboratorio de investigaciones implicó la colaboración efectiva que permitió alcanzar los resultados mostrados en este estudio, sin embargo los resultados en la falta de calidad de un número importante de muestras que presentaron hemólisis hizo que el estudio se redujese de 85 a 60 muestras finales, lo que indica la necesidad en insistir en el cumplimiento eficiente y optimizar la calidad de estas acciones.

Se logró el conocimiento del comportamiento de este marcador en 60 recién nacidos que integraron este estudio piloto en los cuales variables tales como el peso al nacer, la edad gestacional y el diagnóstico se han asociado a las posibles variaciones de la concentración del mismo, este estudio ha sentado las bases en la coordinación de acciones entre el hospital y la Unidad de Bioquímica de la Universidad del Rosario, en cuyo laboratorio de investigaciones se ha realizado la determinación de este marcador estableciéndose en la práctica la vinculación clínico-metabólica imprescindible para el estudio y manejo de los pacientes.

La participación activa de los estudiantes del Semillero de Investigaciones en Hipoxia Perinatal ha sido decisiva en el desarrollo de este proyecto que ha contribuido a la formación científica e investigativa de los estudiantes del Programa de Medicina que lo

integran, participando, asimismo en la muestra de los resultados de este estudio piloto en el 8th Mundial Congress of Perinatal Medicine in Development Countries.

A partir de estos resultados se está diseñando un estudio prospectivo de los recién nacidos que sean hospitalizados en la Unidad de Neonatología con el fin de asociar las concentraciones de este marcador con la evolución clínica de estos niños y que incluye la valoración de su evolución al egreso del hospital, en los programas que se llevan a cabo en el plan canguro y en la clínica de rehabilitación pertenecientes a la red Hospitalaria Mederi. Conjuntamente se continuará haciendo la determinación en recién nacidos sanos para poder establecer los valores de referencia para la población de recién nacidos en Colombia y mostrar en las instancias correspondientes del Ministerio de Salud la necesidad de establecer esta determinación en los recién nacidos hipóxicos con el fin de la toma de medidas de control e intervención para disminuir las secuelas neurológicas en estos niños.