

UNIVERSIDAD SAN FRANCISCO DE QUITO USFQ

Colegio de Posgrados

Comparación del desarrollo infantil de niños recién nacidos a término y prematuros tardíos, a través de la escala de Brunet Lezine y escala abreviada de desarrollo-3, en el Hospital Gineco Obstétrico Isidro Ayora, en el periodo comprendido entre noviembre 2019 a febrero del 2020, Quito, Pichincha, Ecuador.

Ana Lucía Lalangui Campoverde, MD

Fabricio González-Andrade, MD, PhD.

Director de Trabajo de Titulación

Trabajo de titulación de posgrado presentado como requisito para la obtención del título de: Especialista en Neonatología

Quito, 6 de febrero de 2020

UNIVERSIDAD SAN FRANCISCO DE QUITO USFQ

Colegio de Posgrados

HOJA DE APROBACIÓN DEL TRABAJO DE TITULACIÓN

Comparación del desarrollo infantil de niños recién nacidos a término y prematuros tardíos, a través de la escala de Brunet Lezine y escala abreviada de desarrollo-3, en el Hospital Gineco Obstétrico Isidro Ayora, en el periodo comprendido entre noviembre 2019 a febrero del 2020, Quito, Pichincha, Ecuador.

Ana Lucía Lalangui Campoverde, MD

	Firmas
Fabricio González-Andrade, MD, PhD Director del Trabajo de Titulación, Escuela de Especialidades Médicas, Colegio de Ciencias de la Salud, USFQ	
Luis Eguiguren, MD Vicedecano COCSA / Director Académico de la Escuela de Especialidades Médicas, USFQ.	
Luis Eguiguren, MD Coordinador del Posgrado de Neonatología, USFQ	
Gonzalo Mantilla, MD Decano del Colegio de Ciencias de la Salud, USFQ	
Hugo Burgos, PhD Decano del Colegio de Posgrados, USFQ	

Quito, 6 de febrero de 2020

© Derechos de Autor

Por medio del presente documento certifico que he leído todas las Políticas y Manuales de la Universidad San Francisco de Quito USFQ, incluyendo la Política de Propiedad Intelectual USFQ, y estoy de acuerdo con su contenido, por lo que los derechos de propiedad intelectual del presente trabajo quedan sujetos a lo dispuesto en esas Políticas.

Asimismo, autorizo a la USFQ para que realice la digitalización y publicación de este trabajo en el repositorio virtual, de conformidad a lo dispuesto en el Art. 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior.

Firma del estudiante: _____

Nombre: Ana Lucía Lalangui Campoverde

Código de estudiante: 00204002

C. I.: 171629945-6

Lugar, Fecha Quito, 6 de febrero de 2020

Resumen

Contexto: Los prematuros tardíos tienen un mayor riesgo de problemas de desarrollo en la primera infancia que los nacidos a término; además, suelen presentar alteraciones del neurodesarrollo sutiles, que pueden evidenciarse a mediano y a largo plazo.

Propósito: Determinar si existen diferencias en el desarrollo infantil en neonatos a término precoces y neonatos prematuros tardíos del Servicio de Neonatología del Hospital Gineco Obstétrico Isidro Ayora.

Métodos: Estudio transversal, epidemiológico, descriptivo/observacional con dos cohortes de pacientes (recién nacidos a término precoces y prematuros tardíos). Muestra: 102 casos en cada cohorte. Se tomó la información de las historias clínicas de los pacientes y se evaluó el desarrollo de los pacientes con la escala Brunet Lezine y escala abreviada de desarrollo-3. Para el análisis estadístico se utilizó el programa SPSS v22.0.

Resultados: Entre los prematuros tardíos, la incidencia de alteraciones del desarrollo fue de 16,7 % y de 17,6 % de los nacidos a término, ($p > 0,05$). Se obtuvo una diferencia estadísticamente significativa entre la primera y tercera evaluación del desarrollo entre los prematuros tardíos ($p < 0,05$). En el análisis multivariado, se identificó como factor de riesgo de alteraciones del desarrollo el sexo masculino. El parto por vía vaginal y la presentación cefálica se comportaron como factores protectores ($p < 0,05$).

Conclusión: Se determinó que el 16,7 % de los prematuros tardíos y el 17,6 % de los nacidos a término tenían trastornos del desarrollo, sin diferencia estadística significativa entre ellos. El factor de riesgo importante fue el sexo masculino. El parto vaginal y la presentación cefálica, se comportaron como factores protectores.

Palabras clave:

Desarrollo infantil, parto prematuro, recién nacido, alteraciones del desarrollo.

Abstract

Context: Late preterm infants have a higher risk of early childhood developmental problems than those born at term; In addition, they usually present with subtle neurodevelopmental disabilities, which can be evidenced in the medium and long term.

Objective: To determine whether there are differences in child development in early term infants and late preterm infants of the Neonatal Service of the Isidro Ayora Gyneco Obstetric Hospital.

Methodology: Cross-sectional, epidemiological, descriptive / observational study with two patient cohorts (preterm and late preterm infants). Sample: 102 cases in each cohort. Information was taken from the patients' medical records and the development of the patients was evaluated with the Brunet Lezine scale and abbreviated developmental scale-3. The SPSS v22.0 program was used for the statistical analysis.

Results: Among late premature infants, the incidence of developmental disorders was 16.7% and 17.6% of those born at term ($p > 0.05$). A statistically significant difference was obtained between the first and third developmental evaluation among late preterm infants ($p < 0.05$). In the multivariate analysis, the male sex was identified as a risk factor for developmental disorders. Vaginal delivery and cephalic presentation behaved as protective factors ($p < 0.05$).

Conclusion: It was determined that 16.7% of late preterm infants and 17.6% of term infants had developmental disorders, with no significant statistical difference between them. The important risk factor was male sex. Vaginal delivery and cephalic presentation, behaved as protective factors.

Keywords:

Child development, premature birth, newborn infant, developmental disabilities.

Tabla de contenidos

HOJA DE APROBACIÓN DEL TRABAJO DE TITULACIÓN	2
© Derechos de Autor	3
Resumen	4
Palabras clave	4
Abstract	5
Keywords	5
Introducción	9
Contexto	9
Justificación	13
Sujetos y métodos	16
Diseño del estudio	16
Contexto	16
Participantes	16
Variables	18
Fuentes, datos, mediciones	18
Métodos específicos	18
Sesgos evitados	20
Métodos Estadísticos	20
Criterios éticos	20
Resultados	21
Análisis multivariado	29
Discusión	31
Limitaciones	42
Generalización	42
Conclusión	43
Declaración de contribución del autor	43
Declaración de financiación	43
Declaración de conflicto de interés	43
Información adicional	43
Agradecimientos	43
Referencias	45
Anexos	49

Índice de tablas

Tabla 1. Distribución de las características sociodemográficas de la madre, factores prenatales y natales. Pacientes nacidos en el Hospital Gineco Obstétrico Isidro Ayora, en el periodo comprendido entre noviembre 2019 a febrero del 2020, Quito, Pichincha, Ecuador	21
Tabla 2. Distribución del diagnóstico al ingreso. Pacientes nacidos en el Hospital Gineco Obstétrico Isidro Ayora, en el periodo comprendido entre noviembre 2019 a febrero del 2020, Quito, Pichincha, Ecuador.	24
Tabla 3. Distribución del tratamiento recibido. Pacientes nacidos en el Hospital Gineco Obstétrico Isidro Ayora, en el periodo comprendido entre noviembre 2019 a febrero del 2020, Quito, Pichincha, Ecuador.	26
Tabla 4. Distribución de la evaluación del desarrollo neurológico según la Escala Brunet Lezine y la Escala abreviada del desarrollo -3. Pacientes nacidos en el Hospital Gineco Obstétrico Isidro Ayora, en el periodo comprendido entre noviembre 2019 a febrero del 2020, Quito, Pichincha, Ecuador.	27
Tabla 5. Análisis multivariado.	29

Índice de anexos

Anexo 1. Hoja de recolección de datos	49
Anexo 2. Aprobación CEISM-USFQ	52
Anexo 3. Aprobación del establecimiento de salud	55
Anexo 4. Aprobación del protocolo de investigación	56

Introducción

Contexto

El desarrollo intrauterino constituye un proceso gradual para la formación de múltiples órganos y sistemas. El crecimiento y la maduración funcional fetal muestra variaciones a lo largo del embarazo y puede verse afectado por factores intrínsecos, ambientales y genéticos, que podrían ocasionar alteraciones en el desarrollo neurológico infantil (1).

El crecimiento y el desarrollo infantil se consideran un proceso complejo y progresivo, relacionado a factores genéticos y estímulos ambientales. Por lo que se consideran indicadores de salud para un niño y muestran las condiciones de vida y salud de esta población. En la complejidad de esta situación, es necesario evaluar y monitorear el crecimiento y desarrollo infantil para la sistematización de comportamientos, intervenciones y seguimiento en redes de salud pública (2).

Anualmente, nacen alrededor de 15 millones de niños prematuros y ha incrementado la supervivencia de los nacidos muy prematuros o con muy bajo peso al nacer. Se requiere énfasis en salud preconcepcional, una atención integral y apoyo durante los períodos prenatal, intraparto y posparto, para un óptimo desarrollo. Además, el desarrollo neurológico comienza en la etapa prenatal temprana con un desarrollo neurológico complejo que comienza con la proliferación de glía radial y neuronas, que continúan desarrollándose en los años postnatales. La migración de las neuronas es un proceso muy importante y complejo. La formación de sinapsis, es trascendental para el funcionamiento y

desarrollo neurológico, que ocurre esencialmente en el último trimestre, así como en los primeros 2 años de vida (3).

Existe relación entre las influencias biológicas y medioambientales sobre el desarrollo madurativo infantil. Entre los factores biológicos de riesgo pueden citarse la prematuridad, síndromes genéticos, asfixia perinatal, hiperbilirrubinemia neonatal e infecciones prenatales; mientras que los factores estresantes maternos, incluidas las amenazas a la viabilidad psicológica o física, como la desnutrición y la inflamación, son aspectos críticos de la preconcepción y el entorno prenatal que pueden tener consecuencias duraderas para el desarrollo neurológico fetal y neonatal (4).

Además, existen procesos biológicos específicos, que incluyen la activación del sistema nervioso simpático y el eje hipotalámico-hipofisario-adrenocortical, que responden a estos factores estresantes. Estos procesos biológicos organizan respuestas integradas que han evolucionado para aumentar la supervivencia ante la amenaza inmediata (5,6). Durante el embarazo, estos sistemas de respuesta al estrés son un mecanismo importante por el cual la información sobre el entorno externo se comunica al feto. Por ejemplo, en un ambiente de alto estrés, el crecimiento fetal puede estar restringido para preservar los recursos y aumentar las posibilidades de supervivencia (7).

El feto y el cerebro fetal están formándose y las señales recibidas en el útero influyen en la progresión del desarrollo fetal como de adaptación. Estas señales tempranas de estrés influyen en el momento del parto, pueden

contribuir al parto prematuro y ejercen influencias duraderas en el cerebro y el comportamiento a lo largo de la vida (8).

El desarrollo infantil normal, es un proceso gradual, evolutivo e integral, que se basa en la adquisición progresiva de habilidades funcionales del niño a medida que crece. La Academia Americana de Pediatría define como problemas del desarrollo a todos aquellos cuadros de inicio precoz y crónico, que tienen en común la dificultad en la adquisición de aquellas habilidades motoras, de lenguaje, sociales o cognitivas que provocan una alteración en el progreso del desarrollo de un niño. Los retrasos en la edad temprana pueden estar asociados a posteriores discapacidades, tales como retardo mental, parálisis cerebral infantil, autismo, alteraciones del lenguaje y problemas del aprendizaje (9).

La Escala de Desarrollo Psicomotor de Niños, también conocida como la escala Brunet Lezine, fue validada para la población francesa, pero existe una versión modificada utilizada en estudios realizados con niños brasileños que no presentan retrasos en el desarrollo psicomotor. Entre los beneficios de usar esta escala se encuentran la fácil administración, el corto tiempo de aplicación y el bajo costo de capacitación y adquisición de materiales. Estas cualidades, cuando se asocian con buenas propiedades psicométricas, son esenciales para elegir el instrumento y favorecer su uso en el seguimiento (10).

La escala abreviada de desarrollo-3, se trata de un instrumento de fácil y de breve aplicación, que permite el seguimiento del desarrollo y la detección oportuna de niños con mayor riesgo de sufrir alteraciones en algunas de las áreas examinadas entre 0 y 72 meses de edad. La selección de las áreas que

conformaron la escala se realizó a partir de la relevancia asignada por diversos autores de cada una de ellas y al tipo de indicadores que agrupaban. Es importante resaltar que, no se ha realizado una categorización independiente para el área cognitiva, ya que, como se observa, este aspecto se encuentra implícito en la comprensión y solución de problemas en todas las demás áreas (11).

Los avances en la atención perinatal y la creciente sobrevivencia de niños prematuros, de bajo peso al nacer y de pacientes con ciertas enfermedades graves, genera nuevas formas de morbilidad, donde la evaluación de los problemas del desarrollo infantil demanda una inclusión en la práctica clínica cotidiana. En América Latina y el Caribe, la mortalidad neonatal representa el 60% de las muertes de la niñez menor de un año y el 36% de la mortalidad de los menores de cinco años. Las deficiencias neurológicas graves como la parálisis cerebral (PC) también han disminuido, mientras que la tasa de formas más leves de disfunción en la neuromotora continúa siendo significativamente alto (12).

La evaluación del desarrollo es necesaria para asegurar que los niños estén llegando a los hitos de desarrollo apropiados a cada edad. El seguimiento se realiza mediante pruebas estandarizadas, reproducibles, que hacen objetiva la valoración neuromotora. Existe evidencia que afirma que cuando no se utilizan instrumentos estandarizados en la evaluación del desarrollo infantil un 70% de los niños con retardo o alteración no son identificados oportunamente con lo que se evitaría complicaciones a largo plazo (13).

Existen a nivel mundial múltiples herramientas que se caracterizan por su factible aplicación, fácil interpretación y alta correlación con la clínica observada; como lo son la escala de Amiel-Tison (14), permite identificar a los neonatos con riesgo de tener secuelas neurológicas y evalúa entre 0 a 6 años, el Infant Neurological International Battery (15); Bayley Infant Neurodevelopmental Screener, una prueba basada en las escalas Bayley de desarrollo infantil BSID-II, que evalúa niños de 3 a 24 meses de edad; entre otras (16). Detectando tempranamente algún tipo de anormalidad logrando intervenir de manera precoz, para evitar compromiso a corto, mediano y largo plazo.

Justificación

Los niños prematuros tardíos tienen un mayor riesgo de problemas de desarrollo en la primera infancia que los nacidos a término; además, los neonatos de mediano riesgo suelen presentar alteraciones del neurodesarrollo, que pueden ser sutiles o inaparentes y pueden evidenciarse a mediano y a largo plazo; es por ello, que se les considera niños de riesgo neurológico. La información sobre las alteraciones cerebrales subyacentes a partir de la neuroimagen, así como los aberrantes cambios neurológicos tempranos, nos ayudan a comprender los mecanismos y los predictores tempranos de los resultados deficientes en los niños (17,18).

Los déficits cognitivos, sin grandes déficits motores, son ahora las secuelas del neurodesarrollo más frecuentes. A medida que crece el número total de sobrevivientes, aumenta el riesgo potencial de la morbilidad del desarrollo neurológico y, por lo tanto, surgen muchas preguntas. Estas

preguntas solo pueden ser contestadas mediante la realización de estudios de seguimiento a largo plazo, porque muchos de los déficits neurocognitivos no son identificados desde el principio (19).

Estas discapacidades más sutiles, incluyen los siguientes: problemas de aprendizaje, cocientes bajos de inteligencia, trastorno de hiperactividad y déficit de atención, déficits neuropsicológicos específicos como la integración visual motora, problemas de conducta, problemas de internalización, dificultades sociales. Además, aunque las principales discapacidades a menudo se identifican durante la primera infancia, estas disfunciones se vuelven más evidentes cuando el niño alcanza la edad escolar (12,20).

En nuestro país no se evidencia un programa estructurado para la vigilancia y seguimiento de prematuros y a término de riesgo, luego del alta hospitalaria, con la necesidad de elaborar un esquema estructurado para todo recién nacido. Se necesitan herramientas predictivas para monitorear la calidad de la atención neonatal, identificación de neonatos de riesgo, para un mejor seguimiento. Además, asesorar a los padres o cuidadores sobre el pronóstico de desarrollo de sus recién nacidos. Por lo que se requiere una prueba de detección rápida de pacientes prematuros y a término con riesgo de retraso en el desarrollo.

Por ende la realización del presente trabajo investigativo, de llegar a la identificación y comparación de las alteraciones del desarrollo infantil de los recién nacidos en riesgo como los prematuros tardíos y a término precoces en el Servicio de Neonatología del Hospital Gineco Obstétrico Isidro Ayora de la

Ciudad de Quito, a través de la aplicación de las escalas Brunet Lezine y Abreviada de desarrollo-3, para un adecuado seguimiento neurológico. Además de proponer un plan de control de salud y seguimiento por parte de equipos multidisciplinares: pediatras, neonatólogos, oftalmólogos, neuropediatras, otorrinolaringólogos, neuro-rehabilitadores, psicología y trabajo social.

El Objetivo de este paper es determinar si existen diferencias en el desarrollo infantil en neonatos a término precoces y neonatos prematuros tardíos en el Servicio de Neonatología del Hospital Gineco Obstétrico Isidro Ayora.

Sujetos y métodos

Diseño del estudio

Estudio transversal, epidemiológico, descriptivo/observacional con dos cohortes de pacientes (recién nacidos a término precoces y prematuros tardíos).

Contexto:

Hospital Gineco Obstétrico Isidro Ayora. Periodo noviembre 2019 a febrero del 2020.

Participantes:

Para el cálculo de tamaño de muestra cuando el universo es finito, es decir contable y la variable de tipo categórica, primero se debe conocer "n" ósea el número total de casos esperados o que ha habido en años anteriores. Si la población es finita, es decir conocemos el total de la población y deseamos saber cuántos del total tendremos que estudiar la fórmula será:

$$n = \frac{N \cdot Z_{\alpha}^2 \cdot p \cdot (1-p)}{e^2 \cdot (N-1) + Z_{\alpha}^2 \cdot p \cdot (1-p)}$$

En donde:

N = total de la población (293139 recién nacidos vivos del año 2018)

Z α = 1.96 al cuadrado (si la seguridad es del 95%)

p = proporción esperada (en este caso 5% = 0.05)

q = 1 - p (en este caso 1-0.05 = 0.95)

e = precisión, margen de error (5%).

La población objeto de estudio, fueron los recién nacidos a término precoces y prematuros tardíos, hospitalizados en el Servicio de Neonatología del Hospital

Gineco Obstétrico Isidro Ayora. De acuerdo con el Instituto Nacional de Estadísticas y Censos (INEC), según el Registro Estadístico de Nacidos Vivos del 2018, hubo un total de 293139 nacimientos. El riesgo de nacimientos prematuros para la población general se estima entre el 6% y 10% (20).

Este estudio se realizó en dos cohortes de pacientes (recién nacidos a término precoces y prematuros tardíos). Para efectos de este estudio cada cohorte llevó un mínimo de 102 pacientes, total de 204 pacientes, para alcanzar un patrón de discriminación del 80 por ciento.

Criterios de inclusión: recién nacidos a término nacidos desde 37 semanas a 38 semanas 6 días; pacientes prematuros desde 34 semanas de edad gestacional hasta 36 semanas 6 días de edad gestacional; pacientes de ambos sexos; de cualquier grupo étnico, pacientes nacidos en el Hospital Gineco Obstétrico Isidro Ayora. La cohorte uno: recién nacidos a término nacidos desde 37 semanas a 38 semanas 6 días, mientras que la cohorte dos: son pacientes prematuros desde 34 semanas de edad gestacional hasta 36 semanas 6 días de edad gestacional. Los pacientes incluidos fueron citados para su control: entre 1 a 2 meses y entre 2 a 3 meses de edad cronológica.

Criterios de exclusión: recién nacidos prematuros extremos menor de 27semanas 6 días; recién nacidos muy prematuros de 28 a 31 semanas 6 días; recién nacidos prematuros moderados de 32 a 33 semanas 6 días; recién nacidos postérmino mayor a 42 semanas; malformaciones congénitas mayores; pacientes que fallecieron; pacientes con síndromes genéticos.

Criterios de eliminación: pacientes que no nacieron en el Hospital Gineco Obstétrico Isidro Ayora; recién nacidos en quienes los datos se encuentren incompletos, inconsistentes o incoherentes; la madre, padre o tutor no se presenten a la evaluación en el plazo definido; inasistencia indefinida del niño(a) a la institución, ya sea por enfermedad, viaje, retiro o problemas familiares.

Variables

Factores de riesgo maternos: diagnósticos, comorbilidades, etnia.

Factores natales: tipo de parto, sexo, edad gestacional, edad cronológica, peso, talla, perímetro cefálico, diagnóstico de ingreso, terapia recibida, escala de Brunet Lezine, escala Abreviada de desarrollo-3.

Fuentes, datos, mediciones

Para llevar a cabo la investigación, se capturaron a los recién nacidos a término precoces y prematuros tardíos que se encontraban hospitalizados en el Servicio de Neonatología del Hospital Gineco Obstétrico Isidro Ayora, Ecuador. Para la evaluación del desarrollo infantil se utilizaron las escalas de Brunet Lezine y Abreviada de desarrollo-3, entre los 0 a 28 días de vida, entre un mes a 2 meses y entre los 2 meses a 3 meses de edad.

Métodos específicos

Las escalas de evaluación del desarrollo infantil que se utilizaron, se describen a continuación:

Escala	Valoración	Áreas de valoración	Interpretación
Escala Brunet Lezine	Escala de valoración desarrollo infantil del recién nacido y del lactante	(P) control postural (C) coordinación óculo-motriz (L) Lenguaje/comunicación (S) Sociabilidad/autonomía	Normal Retraso del Desarrollo
Escala Abreviada de desarrollo-3	Instrumento diseñado para realizar una valoración global y general de determinadas áreas o procesos de desarrollo	Motricidad gruesa Motricidad finoadaptativa Audición lenguaje Personal social	Desarrollo esperado Riesgo de problema en el desarrollo Sospecha de problema en el desarrollo

Las evaluaciones se iniciaron con la recolección de los datos de los pacientes, el cálculo de la edad real del paciente y la edad corregida, para luego aplicar las escalas correspondientes a cada mes establecido. Para evaluar el desarrollo psicomotor se utilizó la escala de Brunet-Lezine en los pacientes a término precoz, con la finalidad de evaluar la presencia de algún retraso del desarrollo. Mientras que los pacientes prematuros tardíos fueron evaluados con la escala Abreviada de desarrollo-3.

Durante la exploración el lactante debió permanecer despierto, con su madre y/o representante legal. La evaluación de cada niño, con cada una de las herramientas duró entre 20 y 25 minutos. Se utilizó como materiales para las evaluaciones, los siguientes: un cubo de color rojo, una campanilla metálica de 12 cm de alto, un aro color rojo, un sonajero y un cronómetro.

Sesgos evitados

La información recolectada fue tomada de historias clínicas completas, así como las evaluaciones fueron realizadas por la misma persona.

Métodos Estadísticos:

La información obtenida fue almacenada en una base de datos de Excel y luego se analizaron con el software SPSS® versión 22.0, con licencia: 4-2E097 I. Se utilizaron estadísticos descriptivos: frecuencias, porcentajes, promedio, desviación estándar; e inferenciales: test de chi cuadrado, considerando significación estadística el valor de $p < 0,05$.

Criterios éticos

La investigación fue aprobada por el Comité de Ética de Investigación en Seres Humanos (CEISH), de la Universidad San Francisco de Quito, con fecha: 14 de noviembre de 2019 y código: 2019-157TPG.

Resultados

En esta investigación se incluyeron 102 recién nacidos a término y 102 pretérmino, del Hospital Gineco Obstétrico Isidro Ayora, en el periodo de noviembre de 2019 a febrero de 2020.

Tabla 1. Distribución de las características sociodemográficas de la madre, factores prenatales y natales. Pacientes nacidos en el Hospital Gineco Obstétrico Isidro Ayora, en el periodo comprendido entre noviembre 2019 a febrero del 2020, Quito, Pichincha, Ecuador

	Recién nacido (n; %) ¹		X ²	p<0,05
	Pretérmino	A término		
Factores sociodemográficos de la madre				
Edad materna (años)			1,258	0,736
≤ 14	1 (1,0)	1 (1,0)		
15-25	50 (49,0)	44 (43,1)		
26-35	39 (38,2)	40 (39,2)		
≥ 36	12 (11,8)	17 (16,7)		
Factores prenatales				
Controles en el embarazo			9,571	0,023
≤ 5 controles	26 (25,5)	15 (14,7)		
≥ 6 controles	71 (69,6)	87 (85,3)		
Ninguno	5 (4,9)	0 (0,0)		
Uso de maduración pulmonar			31,473	<0,001
Completa	43 (42,2)	12 (11,8)		
Incompleta	5 (4,9)	0 (0,0)		
No	54 (52,9)	90 (88,2)		
Factores natales				
Peso al nacer			18,787	<0,001
Adecuado	72 (70,6)	93 (91,2)		
Bajo	29 (28,4)	6 (5,9)		
Elevado	1 (1,0)	3 (2,9)		
Retraso del crecimiento intrauterino			21,357	<0,001
Simétrico	74 (72,5)	97 (95,1)		
Asimétrico	14 (13,7)	0 (0,0)		
Ninguno	14 (13,7)	5 (4,9)		
Talla			18,725	<0,001
Normal	84 (82,5)	100 (98,0)		
Baja	17 (16,7)	0 (0,0)		
Elevada	1 (1,0)	2 (2,0)		
Perímetro cefálico			16,387	<0,001
Normal	86 (84,3)	100 (98,0)		
Microcefalia	15 (14,7)	0 (0,0)		
Macrocefalia	1 (1,0)	2 (2,0)		
Vía de parto			15,37	<0,001
Vaginal	37 (36,3)	65 (63,7)		

Cesárea	65 (63,7)	37 (36,3)		
Presentación			5,929	0,015
Cefálica	85 (83,3)	96 (94,1)		
Pélvica	17 (16,7)	6 (5,9)		
Necesidad de reanimación			4,603	0,032
Sí	21 (20,6)	10 (9,8)		
No	81 (79,4)	92 (90,2)		
APGAR				
Un minuto ($\bar{x} \pm DE$)	7,39 \pm 1,26	7,73 \pm 1,37	13,544	0,060
Total	102 (100,0)	102 (100,0)		

Fuente: Historias clínicas, Hospital Gineco Obstétrico Isidro Ayora

Elaborado por: autores (2020).

La tabla 1 muestra que, en los recién nacidos pretérmino, la edad materna estuvo entre 15 y 25 años en el 49% de los casos y en los nacidos a término, en el 48,1%. Esto no tuvo diferencias estadísticamente significativas ($p > 0,05$). Acerca de los factores prenatales, se obtuvo que, en los prematuros tardíos, el 69,6% de los casos tuvo seis o más controles del embarazo. En los nacidos a término, el 85,3% de los casos recibió seis o más controles prenatales, con una asociación estadísticamente significativa ($p < 0,05$).

El peso al nacer fue adecuado en el 70,6% de los prematuros y en el 91,2% de los recién nacidos a término (91,2%), con significación estadística ($p < 0,05$). El retraso en el crecimiento intrauterino fue simétrico en el 72,5% de los prematuros y en el 95,1% de los nacidos a término, esta diferencia fue estadísticamente significativa ($p < 0,05$). El perímetro cefálico fue normal en el 84,3% de los prematuros y en el 98% de los nacidos a término. El tamaño de los recién nacidos prematuros fue normal en el 82,5% de los casos y en el 98% de los recién nacidos a término, con significación estadística ($p < 0,05$).

El parto fue por cesárea en el 63,7% de los prematuros. Entre los recién nacidos a término, el parto fue vaginal en el 63,7% de los casos, con significación

estadística ($p < 0,05$). La presentación cefálica estuvo presente en el 83,3% de los prematuros y en el 94,1% de los recién nacidos a término, con significación estadística ($p < 0,05$). La necesidad de reanimación fue de 20,6% en los prematuros tardíos y, de 9,8% en los recién nacidos a término, con significación estadística ($p < 0,05$). El conteo de Apgar al minuto, que fue de $\bar{x}: 7,39 \pm 1,26$ en los prematuros y de $\bar{x}: 7,73 \pm 1,37$ en los nacidos a término, aunque sin significación estadística ($p > 0,05$).

Tabla 2. Distribución del diagnóstico al ingreso. Pacientes nacidos en el Hospital Gineco Obstétrico Isidro Ayora, en el periodo comprendido entre noviembre 2019 a febrero del 2020, Quito, Pichincha, Ecuador.

	Recién nacido (n; %) ¹		X ²	p<0,05
	Pretérmino	A término		
Patología respiratoria			33,6	<0,001
Enfermedad de la membrana hialina	14 (13,7)	1 (1,0)		
Taquipnea transitoria del recién nacido	42 (41,2)	21 (20,6)		
Neumonía	9 (8,8)	5 (4,9)		
Otras	0 (0,0)	3 (2,9)		
Patología digestiva				
Enterocolitis necrotizante	1 (1,0)	2 (2,0)	6,27	0,043
Intolerancia	3 (2,9)	12 (11,8)		
Patología hematológica			8,05	0,045
Hiperbilirrubinemia	75 (73,5)	65 (63,7)		
Policitemia	3 (2,9)	4 (3,9)		
Anemia	4 (3,9)	0 (0,0)		
Patología infecciosa			9,70	0,021
Sepsis temprana	33 (32,4)	16 (15,7)		
Sepsis tardía	3 (2,9)	3 (2,9)		
Otras	2 (2,0)	7 (6,9)		
Patología neurológica			12,6	0,013
Hidrocefalia	0 (0,0)	1 (1,0)		
Convulsiones	5 (4,9)	0 (0,0)		
Asfixia perinatal	0 (0,0)	3 (2,9)		
Depresión neonatal	11 (10,8)	4 (3,9)		
Alteraciones del desarrollo			0,034	0,853
Sí	17 (16,7)	18 (17,6)		
No	85 (83,3)	84 (82,3)		
Total	102 (100,0)	102 (100,0)		

Fuente: Historias clínicas, Hospital Gineco Obstétrico Isidro Ayora
Elaborado por: autores (2020).

La tabla 2 muestra que la enfermedad de la membrana hialina estuvo presente en el 13,7% de los prematuros y en el 1% de los a término. La taquipnea transitoria del recién nacido afectó al 41,2% de los prematuros y al 20,6% de los

nacidos a término. La enterocolitis necrotizante se diagnosticó en el 1% de los prematuros y en el 2% de los a término. La hiperbilirrubinemia, se constató en el 73,5 % de los pretérmino y en el 63,7% de los recién nacidos a término. La sepsis temprana estuvo presente en el 32,4% de los prematuros y en el 15,7% de los recién nacidos a término. La depresión neonatal inicial se vio en el 10,8% de los prematuros y en el 3,9% de los recién nacidos a término. Estas diferencias fueron estadísticamente significativas ($p < 0,05$).

Las alteraciones del desarrollo estuvieron presentes en el 16,7% de los prematuros tardíos y al 17,6% de los recién nacidos a término, pero esto no tuvo diferencias estadísticamente significativas ($p > 0,05$).

Tabla 3. Distribución del tratamiento recibido. Pacientes nacidos en el Hospital Gineco Obstétrico Isidro Ayora, en el periodo comprendido entre noviembre 2019 a febrero del 2020, Quito, Pichincha, Ecuador.

	Recién nacido (n; %) ¹		X ²	p<0,05
	Pretérmino	A término		
Ventilación mecánica			17,96	<0,001
Sí	19 (18,6)	1 (1,0)		
No	83 (81,4)	101 (99,0)		
Oxigenoterapia			22,81	<0,001
Sí	64 (62,7)	30 (29,4)		
No	38 (37,3)	72 (70,6)		
Fototerapia			5,48	0,019
Sí	81 (79,4)	66 (64,7)		
No	21 (20,6)	36 (35,3)		
Fenobarbital			5,13	0,024
Sí	5 (4,9)	0 (0,0)		
No	97 (95,1)	102 (100,0)		
Antibióticos			7,38	0,007
Sí	41 (40,2)	23 (22,5)		
No	61 (59,8)	79 (77,5)		
Total	102 (100,0)	102 (100,0)		

Fuente: Historias clínicas, Hospital Gineco Obstétrico Isidro Ayora
Elaborado por: autores (2020).

La tabla 3 muestra que el 18,6% de los prematuros recibió ventilación mecánica, pero entre los nacidos a término, solamente fue necesario en el 1%. La oxigenoterapia se utilizó en el 62,7% de los prematuros y en el 29,4% de los recién nacidos a término. La fototerapia se aplicó al 79,4% de los prematuros y al 64,7% de los recién nacidos a término. El fenobarbital se utilizó solamente en los prematuros (4,9%) y los antibióticos en el 40,2% de los prematuros, así como en el 22,5% de los nacidos a término. En todos los casos se estableció significación estadística entre ambos grupos de estudio ($p < 0,05$); excepto con los antibióticos, antiretrovirales,

uso de surfactante, nutrición parenteral, líquidos intravenosos y hemoderivados (p>0,05).

Tabla 4. Distribución de la evaluación del desarrollo neurológico según la Escala Brunet Lezine y la Escala abreviada del desarrollo -3. Pacientes nacidos en el Hospital Gineco Obstétrico Isidro Ayora, en el periodo comprendido entre noviembre 2019 a febrero del 2020, Quito, Pichincha, Ecuador.

Escala Brunet Lezine	Recién nacido a término (n; %) ¹			Mc Nemar	p<0,05
	Primera evaluación	Segunda evaluación	Tercera evaluación		
Control postural				0,06	0,809
Normal	92 (90,2)	92 (90,2)	93 (91,2)		
Retraso	10 (9,8)	10 (9,8)	9 (8,8)		
Coordinación óculo motriz				0,82	0,366
Normal	89 (87,3)	93 (91,2)	93 (91,2)		
Retraso	13 (12,7)	9 (8,8)	9 (8,8)		
Lenguaje				0,82	0,366
Normal	89 (87,3)	93 (91,2)	93 (91,2)		
Retraso	13 (12,7)	9 (8,8)	9 (8,8)		
Sociabilidad				0,82	0,366
Normal	89 (87,3)	93 (91,2)	93 (91,2)		
Retraso	13 (12,7)	9 (8,8)	9 (8,8)		
Escala Abreviada del desarrollo 3	Recién nacido pretérmino (n; %) ¹			Mc Nemar	p
	Primera evaluación	Segunda evaluación	Tercera evaluación		
Motor grueso				0,87	<0,05
Desarrollo esperado	70 (68,6)	76 (74,5)	76 (74,5)		
Riesgo de problema	31 (30,4)	26 (25,4)	26 (25,4)		
Sospecha de problema	1 (1,0)	0 (0,0)	0 (0,0)		
Motor fino				1,17	0,276
Desarrollo esperado	69 (67,6)	76 (74,5)	76 (74,5)		
Riesgo de problema	32 (31,4)	26 (25,4)	26 (25,4)		
Sospecha de problema	1 (1,0)	0 (0,0)	0 (0,0)		
Lenguaje escala abreviada				0,60	0,441
Desarrollo esperado	70 (68,6)	75 (73,5)	76 (74,5)		
Riesgo de problema	31 (30,4)	27 (26,5)	26 (25,4)		
Sospecha de problema	1 (1,0)	0 (0,0)	0 (0,0)		
Personal Social				0,67	0,050
Desarrollo esperado	69 (67,6)	75 (73,5)	76 (74,5)		
Riesgo de problema	32 (31,4)	27 (26,5)	26 (25,4)		
Sospecha de problema	1 (1,0)	0 (0,0)	0 (0,0)		
Total	102 (100,0)	102 (100,0)	102 (100,0)		

Fuente: Historias clínicas, Hospital Gineco Obstétrico Isidro Ayora
Elaborado por: autores (2020).

La tabla 4 muestra que, con la Escala Abreviada del Desarrollo 3, entre los recién nacidos prematuros, el desarrollo motor grueso fue el esperado en el 68,6% de los casos, en la primera evaluación, mientras que, en las evaluaciones posteriores, el 74,5% de los pacientes tuvo el desarrollo esperado. Se estableció una diferencia estadísticamente significativa en el área motor gruesa en estos pacientes ($p < 0,05$).

El desarrollo motor fino fue el esperado en el 67,6% de los casos, en la valoración inicial y, en la segunda y tercera, esto se incrementó al 74,5%. Los pacientes considerados en riesgo con el desarrollo motor fino fueron el 31,4% en la primera valoración y el 25,4 % en la segunda y tercera valoración ($p > 0,05$). La escala abreviada de lenguaje, mostró el desarrollo esperado en el 68,6% de los casos en la primera evaluación, en la segunda evaluación, fue de 73,5% y en la tercera fue de 74,4%. ($p > 0,05$).

En la esfera personal social, el 67,6% de los casos mostró el desarrollo esperado en la primera evaluación y en la segunda, este porcentaje ascendió al 73,5% y en la tercera a 74,5%. De igual manera, la disminución de los casos de riesgo fue de 31,4% en la primera evaluación y de 26,5 % en la segunda evaluación y 25,4% en la tercera ($p = 0,05$). En las cuatro esferas que mide esta escala, se obtuvo un solo caso con sospecha de problema en la primera evaluación, que desapareció en la segunda evaluación. En la cohorte de recién nacidos pretérmino, el grado de afectación del neurodesarrollo fue mayor que entre los neonatos a término, pero, se puso de manifiesto una mejora significativa entre la primera y la tercera evaluación, especialmente en las esferas motor grueso y personal social ($p < 0,05$).

En los recién nacidos a término, con la escala de Brunet Lezine, se obtuvo que, el control postural fue normal en el 90,2% de los casos, en las dos primeras evaluaciones y en la tercera, fue de 91,2%. El resto de los parámetros que mide la escala: coordinación óculo motriz, lenguaje y sociabilidad, se consideraron normal en el 87,3% de los casos en la evaluación inicial, pero, este porcentaje se incrementó al 91,2% en la segunda y tercera valoración, aunque, sin significación estadística ($p > 0,05$). Por tanto, puede decirse que, entre los neonatos a término, el desarrollo infantil fue normal en el 91,2% de los casos, al terminar la tercera valoración y, no hubo cambios estadísticamente significativos entre las evaluaciones.

Análisis multivariado

Tabla 5. Análisis multivariado.

	B	Error estándar	Wald	Sig.	Exp(B)
Pretérmino tardío					
Sexo masculino	1,636	0,843	3,771	0,052	0,195
Parto vaginal	-2,077	0,832	6,236	0,013	7,978
Presentación cefálica	-3,040	1,676	3,291	0,050	20,90

Fuente: Historias clínicas del Hospital Gineco Obstétrico Isidro Ayora.
Elaborado por: Autora (2020).

Para el análisis multivariado se utilizó un modelo de regresión logística binaria, se tomó como variable dependiente la presencia de alteraciones en el neurodesarrollo de forma global. Se incluyeron factores sociodemográficos de la madre, factores prenatales y natales de los neonatos. Se analizó por separado, el impacto de los factores en el neurodesarrollo para prematuros tardíos y para los recién nacidos a término.

El análisis multivariado muestra que, las combinaciones de la variable sexo masculino, tuvieron un 87,3% de efecto para las alteraciones del neurodesarrollo en los recién nacidos prematuros, mientras que las variables, parto vaginal y presentación cefálica, tuvieron un 87,3% de efecto protector ($p < 0,05$). Entre los recién nacidos a término, no se obtuvo significación estadística con ninguna de las variables analizadas ($p > 0,05$).

Discusión

De los factores prenatales y natales

En este trabajo se incluyeron dos cohortes de recién nacidos, prematuros tardíos y a término, que fueron atendidos en el Hospital Isidro Ayora, durante el año 2019. Dentro de los factores prenatales, el número de controles durante la gestación, se relacionó de forma estadísticamente significativa con la prematuridad, lo que se explica porque al nacer de forma anticipada, no fue posible completar la atención prenatal, que de acuerdo a la normativa vigente el país son al menos 5 controles. De igual manera, la maduración pulmonar completa se utilizó más en la cohorte de prematuros tardíos (34-36,6 semanas de gestación) porque, al haber sido identificado el riesgo de parto prematuro, se administró el esquema de corticoides para la maduración pulmonar, ya que los corticoides tienen la función de acelerar la maduración pulmonar con la síntesis de surfactante endógeno, preparando al feto para un posible nacimiento prematuro. Además, los glucocorticoides estimulan la producción de proteínas asociadas al surfactante y aumentan la síntesis de fosfolípidos al mejorar la actividad de fosfatidilcolina. Otros efectos inducidos por glucocorticoides pueden incluir la estimulación de la maduración y diferenciación celular, inhibición de la síntesis de ADN, cambios en los componentes del tejido intersticial, estimulación de enzimas antioxidantes y regulación del metabolismo del líquido pulmonar.

En relación al peso al nacer, también hubo diferencias estadísticamente significativas en ambas cohortes de investigación, ya que la distribución de pacientes con bajo peso, fue mayor en la cohorte de recién nacidos prematuros

tardíos. Se obtuvo que la proporción de neonatos con bajo peso al nacer, fue superior en la cohorte de prematuros tardíos, con significación estadística. La nutrición es esencial para el desarrollo del cerebro y afecta su desarrollo estructural, junto con el aprendizaje, la memoria, el éxito escolar y el coeficiente intelectual. El bajo peso al nacer conduce a problemas de comportamiento y emocionales. Además, se han informado efectos adversos a largo plazo en el lenguaje y el desarrollo de la conversación, como el retraso en el habla, lenguaje pobre e inmaduro y trastornos de la articulación, integración visual-motora, habilidades motoras finas y gruesas.

Por otra parte, la restricción del crecimiento intrauterino asimétrico, también se asoció de forma estadísticamente significativa con la prematuridad. Esto se debe a que el crecimiento del tamaño de la cabeza no fue proporcional en estos neonatos, lo que pudiera estar en relación con la presencia de insuficiencia placentaria, la preeclampsia materna, la hipertensión, la presencia a largo plazo de diabetes mellitus, el tabaquismo, la vida a gran altitud y los embarazos múltiples se encuentran entre las etiologías asimétricas. También, en estos pacientes se describe mayor tendencia a desarrollar disfunciones neurológicas menores, como el trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH), el bajo rendimiento académico, etc.; se observan con mayor frecuencia que las secuelas neurológicas importantes, como la parálisis cerebral, en casos de los neonatos pequeños para la edad gestacional.

Otro parámetro que obtuvo diferencias estadísticamente significativas con la prematuridad fue la talla, de los neonatos en la cohorte de recién nacidos

pretérminos tardíos, hubo mayor proporción de baja talla. Aunque en este trabajo no se establecieron diferencias significativas estadísticamente en el neurodesarrollo de ambas cohortes de estudio, esto es importante porque este tipo de trastornos es más frecuente en neonatos con baja talla, pequeños para la edad gestacional, o con bajo peso al nacer, esta diferencia podría deberse a factores biológicos, económicos y / o familiares, aunque, en esta investigación, las características sociodemográficas de las madres no se asociaron de forma estadísticamente significativa con la prematuridad o el neurodesarrollo de los recién nacidos.

En cuanto a la circunferencia cefálica, también se establecieron diferencias estadísticamente significativas con la prematuridad. Todos los casos de microcefalia fueron en prematuros tardíos. Aunque la microcefalia es un signo clínico y no una enfermedad, cuando está presente al momento del nacimiento (microcefalia congénita), a menudo indica una patología subyacente en el cerebro y se ha asociado con una gama de secuelas neurológicas, incluyendo retraso en el desarrollo, discapacidad intelectual, discapacidad auditiva y visual y epilepsia. Las causas no genéticas de microcefalia incluyen infecciones congénitas, especialmente las infecciones TORCH (toxoplasmosis, rubéola, citomegalovirus y herpes), sífilis, varicela-zoster, parvovirus B19 y virus de inmunodeficiencia humana (VIH). Otras causas no genéticas incluyen la exposición intrauterina a teratógenos como el alcohol y la radiación ionizante, lesiones pre y perinatales en el cerebro en desarrollo, como la hipoxia-isquemia o el trauma y la desnutrición severa.

Otro de los factores que se asociaron de forma estadísticamente significativa con la prematuridad y el neurodesarrollo fue el parto vaginal, que en el análisis

multivariado demostró tener un rol protector sobre las alteraciones del neurodesarrollo, esto se explica porque las cesáreas están asociadas con un mayor riesgo de morbilidad respiratoria en el recién nacido, causado por hormonas y cambios fisiológicos asociados con el trabajo de parto y necesarios para la maduración pulmonar. La cesárea en embarazos prematuros también presenta complicaciones con respecto a la técnica quirúrgica, dado que el segmento inferior puede no formarse y, por lo tanto, puede ser necesaria una incisión vertical en la parte superior del útero. En esta situación, pueden ocurrir complicaciones adicionales, que incluyen una mayor pérdida de sangre y un mayor riesgo de ruptura uterina en embarazos posteriores.

Adicionalmente, la presentación pelviana al momento del nacimiento, fue más frecuente en la cohorte de prematuros tardíos, con una asociación estadísticamente significativa, lo que indica que, se trataba de partos distócicos, en el que pudo haber hipoxia o asfixia perinatal, con las consiguientes implicaciones en el desarrollo de la función neurológica. Este tipo de presentación se asocia con el bajo peso al nacer, la prematuridad, la edad materna avanzada, la primiparidad, junto a otras afecciones, como la presencia de defectos congénitos, el oligoamnios o tabaquismo materno durante el embarazo. Esto se complementa con que, en esta investigación, la presentación cefálica se comportó como un factor protector para las alteraciones del neurodesarrollo en el análisis multivariado.

En efecto, hay otras condiciones que se han asociado de forma estadísticamente significativa con la prematuridad fue la necesidad de reanimación y el puntaje de Apgar al minuto del nacimiento, en la cohorte de prematuros

tardíos, lo que indica que, en esta cohorte, lo que traduce la presencia de asfixia perinatal u otras alteraciones neurológicas, debida a la inmadurez del sistema nervioso central que acompañan la prematuridad, además, una experiencia de nacimiento adversa es un factor antecedente obvio, pero los estudios de casos y controles en curso están evaluando la importancia del estado de hemoglobina, tiroides y magnesio materno, así como la actividad de las citocinas resultante de la infección uterina subclínica. Sin embargo, el puntaje de Apgar tiene una correlación pobre con el pronóstico de los neonatos, lo que explica por qué no se asoció con los trastornos del neurodesarrollo en el análisis multivariado.

Diagnóstico al ingreso

Sobre los antecedentes postnatales, también se estableció una asociación estadísticamente significativa entre las patologías respiratorias entre ambas cohortes de estudio, siendo más frecuentes entre los neonatos prematuros tardíos. La enfermedad de la membrana hialina, que es causada por la inmadurez del sistema respiratorio, con la deficiencia de surfactante pulmonar y, la taquipnea transitoria del recién nacido, que ocurre por la demora en la eliminación del líquido pulmonar fetal después del nacimiento, lo que conduce a un intercambio de gases ineficaz, dificultad respiratoria y taquipnea.

Sin embargo, la enterocolitis necrotizante, tuvo una distribución similar entre ambas cohortes de neonatos (2%); lo que se explica en los prematuros, por la inmadurez del tracto gastrointestinal, particularmente en el contexto de su motilidad, digestión, perfusión, función de barrera y defensa inmune, con lesión de la mucosa intestinal, la función alterada de la barrera y la translocación bacteriana,

se registran con frecuencia en pacientes críticos de todas las edades, sin importar si existe o no prematuridad.

Cuando el intestino prematuro es colonizado por bacterias en el período posnatal, particularmente las proteobacterias gramnegativas, la activación del receptor toll like 4 (TLR4), que conduce a lesiones de la mucosa, reparación reducida de la mucosa y translocación bacteriana que luego causa vasoconstricción, lo que conduce a la muerte de partes del intestino, que caracteriza a esta complicación. La leche materna, un poderoso agente protector para la enterocolitis necrotizante, está dotada de moléculas que inhiben la señalización de TLR4, incluidos factores de crecimiento como el factor de crecimiento epidérmico (EGF), pero también oligosacáridos novedosos similares al inhibidor de TLR4 recientemente identificado, como el inhibidor del receptor toll like 4, en enterocitos y macrófagos intestinales (C34). La susceptibilidad al desarrollo de la enterocolitis necrotizante entre pacientes individuales puede deberse en parte a alteraciones genéticas en las vías de señalización TLR4, o en aquellas vías que normalmente evitan que la señalización TLR4 conduzca a la enfermedad.

También se obtuvieron diferencias con significación estadística en cuanto a comorbilidades hematológicas entre ambas cohortes de estudio. Complicaciones como la hiperbilirrubinemia neonatal y la anemia, fueron más frecuentes entre los neonatos prematuros tardíos. La ictericia neonatal puede deberse a diferentes parámetros, como el peso al nacer, la edad gestacional, la ruptura prematura de membranas, las enfermedades infecciosas maternas u otras enfermedades durante

el embarazo, que tienen diferentes fuentes de origen y, por lo tanto, tienen diferentes tipos.

Las principales causas del aumento de la bilirrubina son principalmente: etnia, polimorfismos genéticos; defectos heredados y adquiridos, como la esferocitosis, el síndrome de Gilbert, también se han descrito variaciones en el gen de la uridina 5'-difosfato glucuronosiltransferasa 1A1 (UGT1A1) pueden causar una disminución de la actividad enzimática en neonatos y adultos, lo que conduce a la acumulación no conjugada de bilirrubina. Además, la variación en el gen del transportador de aniones orgánicos 2 (OATP2) puede provocar hiperbilirrubinemia severa en los recién nacidos.

Acerca de las infecciones, se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas infecciones entre ambas cohortes analizadas, la sepsis temprana predominó entre los prematuros tardíos. El sistema inmune inmaduro del recién nacido es un factor importante que contribuye al desarrollo de la sepsis neonatal. Los neutrófilos polimorfonucleares, los macrófagos y los linfocitos T son importantes para combatir la infección. Sin embargo, estas células no están completamente desarrolladas y son incapaces de llevar a cabo una respuesta inflamatoria completa en los recién nacidos. Además, los RN tienen un número limitado de inmunoglobulinas al nacer y no pueden generar una gran cantidad de antígenos durante este tiempo. La transferencia de inmunoglobulina materno-fetal ocurre tarde en la gestación, lo que pone a los recién nacidos prematuros en mayor riesgo de ser inmunocomprometidos.

En cuanto a las complicaciones neurológicas, también se establecieron diferencias con significación estadística en ambas cohortes de estudio. Las convulsiones neonatales y la depresión fueron más frecuentes en los RN prematuros tardíos.

Se han asociado varios factores de riesgo con convulsiones en recién nacidos prematuros, como la hemorragia intraventricular, leucomalacia periventricular, cirugía, conducto arterioso permeable, enterocolitis necrotizante, enfermedades pulmonares o dificultad respiratoria y bajo peso al nacer. Sin embargo, la razón principal por la cual los recién nacidos prematuros son propensos a desarrollar convulsiones es su inmadurez cerebral. El ácido gamma-aminobutírico (GABA) es crucial para la maduración neuronal y la integración dependiente de la actividad en los circuitos.

Las neuronas inmaduras se caracterizan por altas concentraciones de cloruro neuronal, derivadas de la diferente expresión de los cotransportadores de cloruro de catión versus el transportador iónico neuronal potasio-cloro (KCC2) en neuronas inmaduras versus maduras. Esto hace que la señalización GABAérgica sea principalmente excitadora y esté impulsada por los receptores del cotransportador sodio-potasio-2cloro (NKCC1) en la vida embrionaria y postnatal temprana. Posteriormente, la red interneuronal GABAérgica se desarrolla y cambia de excitatoria a inhibitoria y hay una aparición concomitante de oscilaciones más continuas que disminuyen los transitorios de actividad espontánea, registrados en recién nacidos prematuros.

Tratamiento recibido

Al analizar el tratamiento recibido ambas cohortes de estudio, también se establecieron diferencias estadísticamente significativas. El uso de líquidos intravenosos, nutrición parenteral, ventilación mecánica, oxigenoterapia, surfactante pulmonar, hemoderivados, fenobarbital y antibióticos fue más frecuente en los neonatos prematuros tardíos. Esto se explica por la mayor frecuencia de comorbilidades y complicaciones en esta cohorte.

Sobre el uso de oxigenoterapia en los prematuros, esto se puede explicar por la presencia de distrés respiratorio en esta cohorte con mayor frecuencia que en los nacidos a término, debido a que, por tratarse de prematuros, no se ha producido maduración total de sistema respiratorio, ni la cantidad suficiente de surfactante pulmonar, por lo que los neonatos tienen más hipoxemia y acidosis metabólica, por lo que necesitan con mayor frecuencia de suplemento de oxígeno (62,7%), al igual que de apoyo ventilatorio (18,6%).

Acerca del uso de fototerapia con mayor frecuencia entre los prematuros, esto se explica por la presencia de ictericia neonatal, que es el resultado de la acumulación de bilirrubina, a consecuencia de la destrucción acelerada de hematíes y la disminución de la capacidad excretora debido a los bajos niveles de ligandinas en los hepatocitos, y a la baja actividad de la enzima uridinadifosfato glucuroniltransferasa (UDPGT). Es por esto que la absorción de luz a través de la piel, convierte la bilirrubina no conjugada en foto productos, que son excretados con las heces o la orina, disminuyendo así los niveles de bilirrubina no conjugada y con esto, el riesgo de encefalopatía por hiperbilirrubinemia.

La patogénesis molecular de la lesión celular neuronal inducida por la bilirrubina, refleja los efectos adversos de las concentraciones peligrosas de bilirrubina no conjugada en el plasma, la mitocondria y en el retículo endoplasmático. Estas perturbaciones de membrana, a su vez, pueden conducir a la génesis de excitotoxicidad neuronal, falla de energía mitocondrial o aumento de la concentración de calcio intracelular. Estos tres fenómenos están vinculados espacial y temporalmente en la patogénesis de la lesión neuronal inducida por bilirrubina. Los eventos posteriores desencadenados por el aumento de calcio pueden incluir, entre otros, la activación de enzimas proteolíticas, vías apoptóticas y la necrosis, cuya ocurrencia individual es probablemente una función del grado y la duración de la exposición a la bilirrubina.

El uso de fenobarbital en los prematuros (4,9%), se explica por dos motivos, en primer lugar, por su efecto en la ictericia neonatal, ya que acelera la conjugación de la bilirrubina libre y disminuye su concentración. Además, es el fármaco de primera línea en las convulsiones neonatales, que estuvieron presentes en el 4,9% de los prematuros; debido a su efecto en la inhibición sináptica a través de su acción en el GABA y de excitación, a través del glutamato. Las convulsiones neonatales responden a alteraciones en los mecanismos de regulación, en la que también intervienen variaciones en los canales iónicos de potasio.

Adicionalmente, los antibióticos se utilizaron con mayor frecuencia en los prematuros (40,2%), en relación a los nacidos a término (22,5%), lo que se explica porque, en la cohorte de prematuros, las infecciones también fueron más frecuentes, debido al mayor uso de ventilación mecánica, a la mayor cantidad de

días de hospitalización y a la mayor susceptibilidad, por disfunción del sistema inmune propia de la inmadurez del prematuro.

Desarrollo neurológico

En cuanto a la evaluación del desarrollo neurológico, al utilizar la escala de Brunet Lezine, con los recién nacidos a término, no hubo diferencias estadísticamente significativas entre la primera y las siguientes evaluaciones. Entre los recién nacidos a término no hubo variaciones importantes en el neurodesarrollo desde el momento del ingreso hasta la tercera evaluación, lo que pudiera explicarse por la menor neuroplasticidad que presentan estos RN.

Por otra parte, en la cohorte de recién nacidos prematuros tardíos, en la que se utilizó la escala abreviada del desarrollo 3, se pudo constatar una diferencia estadísticamente significativa entre las dos evaluaciones realizadas, específicamente en la esfera motor gruesa y personal social, con un incremento de los casos en la categoría de desarrollo esperado (74,5%), lo que indica que, el neurodesarrollo de estos recién nacidos tuvo una evolución favorable, a pesar de la prematuridad y las complicaciones asociadas.

El control postural en los recién nacidos, está modulado por la presencia del reflejo tónico cervical asimétrico, que dispone la posición lateral de la cabeza, con extensión de los miembros ipsilaterales. Esto de facilita utilizando la posición de decúbito dorsal, con la acción complementaria de la musculatura agonista y antagonista. Además, en este aspecto, es importante la acción de los sistemas vestibular y de la propiocepción, para regular el control de la postura y el tono muscular de los neonatos. De igual manera, el desarrollo motor grueso, en los

prematuros, mostró una tendencia a mejorar con las evaluaciones subsiguientes, lo que se explica porque, al nacer de forma prematura, el grado de madurez y coordinación de estos mecanismos de control de la postura y el tono muscular no estaban totalmente desarrollados, y no estaba presente la flexión fisiológica de los nacidos a término, aunque sí presentan gran neuroplasticidad.

Sobre la coordinación óculomotriz, en los nacidos a término no hubo variaciones estadísticamente significativas en las evaluaciones realizadas, como tampoco se constató en el desarrollo motor fino, entre los recién nacidos pretérmino, lo que se explica porque, estos aspectos del desarrollo evolucionan más lentamente que el desarrollo motor grueso y depende del grado de estimulación recibida en el periodo postnatal. Acerca del desarrollo del lenguaje, tampoco hubo variaciones significativas en las evaluaciones realizadas en ambas cohortes de estudio, lo que igualmente se explica porque son habilidades que necesitan más tiempo para su desarrollo.

Limitaciones

Las limitaciones que presenta esta investigación radican en que, a pesar de tener una muestra suficiente, no es representativa de la población ecuatoriana, por lo que debería incluirse, en proyectos futuros, una población más diversa, con un diseño prospectivo y multicéntrico.

Generalización

Esta investigación puede ser generalizada, incluyendo mayor cantidad de casos y con un diseño prospectivo y multicéntrico.

Conclusión

En los recién nacidos prematuros tardíos y a término, del Hospital Gineco Obstétrico Isidro Ayora, en los que se evaluó el desarrollo infantil utilizando las escalas Brunet Lezine y la escala Abreviada del desarrollo- 3, se obtuvo que el 16,7 % de los prematuros tardíos y el 17,6 % de los nacidos a término tenían trastornos del desarrollo, pero, sin diferencia estadística significativa entre ellos. En el análisis multivariado, el factor de riesgo importante fue el sexo masculino. El parto vaginal y la presentación cefálica, se comportaron como factores protectores.

Declaraciones

Declaración de contribución del autor.

La autora fue la investigadora principal, quien realizó la recolección de información y el análisis e interpretación de los datos.

Declaración de financiación.

Este trabajo fue financiado totalmente por la autora.

Declaración de conflicto de interés.

La autora declara no tener conflicto de interés.

Información adicional.

No hay información adicional para esta investigación.

Agradecimientos

La autora agradece a los miembros del Comité de Ética de Investigación en Seres Humanos (CEISH) de la Universidad San Francisco de Quito. Al Dr. Fabricio González-Andrade, director del Trabajo de Titulación, por su dedicación, dirección y guía durante el desarrollo de este estudio. Al Dr. Humberto Navas, Gerente del

Hospital Gineco Obstétrico Isidro Ayora, a la Dra. Linda Arturo, delegada de Asesoría Metodológica y al Dr. Alonso Herrera, jefe del Servicio de Neonatología del Hospital Guineo Obstétrico Isidro Ayora, por su apertura y permitirme realizar este proyecto investigativo. A la Lic. Sandra Miño, por su amistad y colaboración. A cada una de las autoridades que conforman la prestigiosa Universidad San Francisco de Quito y el Posgrado de Neonatología, de manera especial, al Dr. Gonzalo Mantilla, Dr. Luis Eguiguren; y, PhD. Hugo Burgos.

Finalmente, agradezco a Dios, a mi esposo, mi hija y a mi familia, por ser los pilares fundamentales de mi vida y por su apoyo incondicional.

Referencias

1. Tosun A, Gürbüz-Özgür B, Aksu H, Kaynak-Türkmen M. The long-term neurodevelopmental outcomes of infants born full-term with low birth weight. *Turk J Pediatr.* 2017;59(2):169-172. DOI: 10.24953/turkjpmed.2017.02.009.
2. França TLB, Medeiros WR, de Souza NL, Longo E, Pereira SA, de Oliveira França TBO, et al. Growth and development of children with microcephaly associated with congenital zika virus syndrome in Brazil. *Int J Environ Res Public Health.* 2018 Sep 13;15(9):2-8. DOI: 10.3390/ijerph15091990.
3. Synnes A, Hicks M. Neurodevelopmental Outcomes of Preterm Children at School Age and Beyond. Vol. 45, *Clinics in Perinatology.* W.B. Saunders; 2018. p. 393-400. DOI: 10.1016/j.clp.2018.05.002.
4. Vericat A, Orden AB. Riesgo neurológico en el niño de mediano riesgo neonatal. *Acta Pediátrica México.* 2017 Jul;38(4):257-263. DOI: 10.18233/APM38No4pp255-2661434.
5. Joëls M, Baram TZ. The neuro-symphony of stress. Vol. 10, *Nature Reviews Neuroscience.* 2009. p. 459-466. DOI: 10.1038/nrn2632.
6. Simões R, Cavalli RC, Bernardo WM, Salomão AJ, Baracat EC. Cesarean delivery and prematurity. Vol. 61, *Revista da Associação Médica Brasileira.* Associação Médica Brasileira; 2015. p. 489-494. DOI: 10.1590/1806-9282.61.06.489.

7. Hackam D, Caplan M. Necrotizing enterocolitis: Pathophysiology from a historical context. *Semin Pediatr Surg.* 2018 Feb 1;27(1):11-18. DOI: 10.1053/j.sempedsurg.2017.11.003.
8. Vohr BR, Davis EP, Wanke CA, Krebs NF. Neurodevelopment: The impact of nutrition and inflammation during preconception and pregnancy in low-resource settings. *Pediatrics.* 2017 Apr 1;139(2):S38-S49. DOI: 10.1542/peds.2016-2828F.
9. Anderson DE, Patel AD. Infants born preterm, stress, and neurodevelopment in the neonatal intensive care unit: might music have an impact? Vol. 60, *Developmental Medicine and Child Neurology.* Blackwell Publishing Ltd; 2018. p. 256-266. DOI: 10.1111/dmcn.13663.
10. Brunet O, Lézine I. O desenvolvimento psicológico da primeira infância. Porto Alegre: Editora Artes Médicas; 1981.
11. Muñoz A, Zapata HJ, Pérez LM. Validación de criterio de la Escala Abreviada del Desarrollo (EAD-1) en el dominio audición-lenguaje Validating abbreviated developmental scale (ADS-3) criterion in the language-hearing domain. *Rev salud pública.* 2013;15(3):386-397.
12. Rogers EE, Hintz SR. Early neurodevelopmental outcomes of extremely preterm infants. Vol. 40, *Seminars in Perinatology.* W.B. Saunders; 2016. p. 497-509. DOI: 10.1053/j.semperi.2016.09.002.
13. Paro-Panjan D, Neubauer D, Kodric J, Bratanic B. Amiel-Tison Neurological Assessment at term age: Clinical application, correlation with other methods,

- and outcome at 12 to 15 months. *Dev Med Child Neurol*. 2005 Jan;47(1):19-26. DOI: 10.1017/S0012162205000046.
14. Zhao XQ, Wang LY, Zhao CM, Men Q, Wu ZF, Zhang YP. Neurological assessment of Chinese infants with positional plagiocephaly using a Chinese version of the Infant Neurological International Battery (INFANIB). *Child's Nerv Syst*. 2017 Feb 1;33(2):281-288. DOI: 10.1007/s00381-016-3260-6.
 15. Soysal AS, Gucuyener K, Ergenekon E, Turan Ö, Koc E, Turkylmaz C, et al. The prediction of later neurodevelopmental status of preterm infants at ages 7 to 10 years using the bayley infant neurodevelopmental screener. *J Child Neurol*. 2014 Oct 1;29(10):1349-1355. DOI: 10.1177/0883073813520495.
 16. Woythaler M. Neurodevelopmental outcomes of the late preterm infant. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2019 Feb 1;24(1):54-59. DOI: 10.1016/j.siny.2018.10.002.
 17. Williams JE, Pugh Y. The Late Preterm: A Population at Risk. Vol. 30, *Critical Care Nursing Clinics of North America*. W.B. Saunders; 2018. p. 431-43.
 18. Vohr B. Long-Term Outcomes of Moderately Preterm, Late Preterm, and Early Term Infants. Vol. 40, *Clinics in Perinatology*. 2013. p. 739-751. DOI: 10.1016/j.clp.2013.07.006.
 19. Cartwright JA, Atz T, Newman S, Mueller M, Demirci JR. Integrative Review of Interventions to Promote Breastfeeding in the Late Preterm Infant. Vol. 46, *JOGNN - Journal of Obstetric, Gynecologic, and Neonatal Nursing*. Elsevier B.V.; 2017. p. 347-356. DOI: 10.1016/j.jogn.2017.01.006.

20. Limperopoulos C, Bassan H, Sullivan NR, Soul JS, Robertson RL, Moore M, et al. Positive screening for autism in ex-preterm infants: Prevalence and risk factors. *Pediatrics*. 2008 Apr;121(4):758-765. DOI: 10.1542/peds.2007-2158.

Anexos

Anexo 1. Hoja de recolección de datos



Estudio Comparación del desarrollo infantil de niños recién nacidos a término y prematuros tardíos, a través de la escala de Brunet Lezine y Escala Abreviada de desarrollo-3, en el Hospital Gineco Obstétrico Isidro Ayora, en el periodo comprendido entre noviembre 2019 a enero del 2020, Quito, Pichincha, Ecuador

Formulario de recolección de datos

Formulario No.

Bloque A. Datos generales											
Código RN				Unidad Operativa de Salud							
Fecha 1º evaluación:				Fecha 2º evaluación			Fecha 3º evaluación				
Bloque B. Datos Maternos											
<i>Marque con una X en el casillero o casilleros que correspondan al caso</i>											
Edad materna	< 15 años	15 a 25 años			26 a 35 años			> 35 años			
Etnia	Blanco			Mestizo							
	Nativa ecuatoriana			Afroecuatoriana							
Nacionalidad	Ecuatoriana			Venezolana			Colombiana		Otro		
Procedencia	Urbana			Rural							
Instrucción	Analfabeta			Secundaria							
	Primaria			Superior							
Antecedentes patológicos	HTA	Diabetes			Hipotiroidismo			Otros			
Bloque C. Antecedentes Perinatales											
<i>Marque con una X en el casillero o casilleros que correspondan al caso</i>											
Gestas previas N°											
Controles	N°	Ecografías			Hospitalizaciones		Si	No			
	TORCHES			VDRL		HIV		Otro			
Infecciones	Tratamiento			si	No						
	Trastornos hipertensivos			Amenaza parto							
Patologías durante la gestación	Infecciones			Trastornos metabólicos							
	Hemorragia			Otros							
Corticoide prenatal	si	no			completo			incompleto			
Ruptura de membranas	si	no			< 18 horas			> 18 horas			
Tratamiento antibiótico	si	no									
Bloque D. Datos del nacimiento											
<i>Marque con una X en el casillero o casilleros que correspondan al caso</i>											
Sexo (RN)	Masculino					Femenino					
Edad gestacional	Semanas			Pretérmino tardío			A término				
Peso (gramos)	Peso adecuado			Peso bajo			Peso elevado				
RCIU	Si	No			Simétrico			Asimétrico			
Talla cm	Adecuada	Bajo			Elevado		PC	Normal	Micro		Macro
Vía parto	Vaginal			Cesárea			Unico		Múltiple		
Presentación	Cefálico			Pelviano			Transverso				
Apgar	1 min	5 min			10 min		Reanimación		si	no	
Líquido amniótico	Claro	si	no			Meconial		si	no		
	Escaso	Adecuado			Abundante		Liviano		Pesado		

Bloque E. Diagnóstico ingreso										
<i>Marque con una X en el casillero o casilleros que correspondan al caso</i>										
Problema respiratorio	EMH			Taquipnea transitoria						
	Neumonía			Otras						
Trastorno gastrointestinal	ECN			Intolerancia alimentaria						
	Hemorragia			Otros						
Hematológico	Hiperbilirrubinemia			Policitemia						
	Anemia			Otros						
Cardiovasculares	Hipotensión			Taquicardia						
	Bradicardia			Otros						
Metabólicos-Endócrinos	Trastorno glucosa			Trastorno calcio						
	Trastorno sodio			Otros						
Infecciones	Sepsis temprana			Sepsis tardía						
	Nosocomial			Otros						
Malformaciones o defectos menores	Cardíaca			Renal						
	Esquelético			Otros						
Neurológicos	Hidrocefalia			Convulsiones						
	Asfixia			Depresión neonatal						
Hemorragia intraventricular	si		no		Grados	I	II	III	IV	Leucomalacia
Otros	<i>Describe</i>									

Bloque F. Terapia recibida									
<i>Marque con una X en el casillero o casilleros que correspondan al caso</i>									
Líquidos intravenosos	si		no		Nutrición parenteral	si		no	
Soporte Ventilatorio	si		no		Oxigenoterapia	si		no	
Inotrópicos	si		no		Uso surfactante	si		no	
Fototerapia	si		no		Hemoderivados	si		no	
Exanguinotransfusión	si		no		Parcial		Total		
Fenobarbital	si		no		Antibióticos	si		no	
Antiretrovirales	si		no						

Bloque G. Escala de Brunet Lezine					
Edad	Ítem	Destreza	INDICADOR		
			SI	NO	
0-28 días	P1	Sentado, levanta la cabeza de vez en cuando vacilando			
	P2	Boca abajo, levanta la cabeza vacilando			
	P3	Boca abajo, mantiene las piernas flexionadas y hace movimientos de reptación.			
	C4	Relaciona al ruido de una campanilla			
	C5	Sigue momentáneamente al movimiento de los aros hasta los 90 grados			
	S6	Fija la mirada en el rostro del examinador			
	PREGUNTAS				
	P7	Aprieta el dedo colocado en su mano			
	L8	Emite pequeños sonidos guturales			
	S9	Deja de llorar al aproximarse a él o al hablarle			
S10	Reacciona con movimientos de succión antes de darle el pecho o el biberon				

1 A 2 MESES	P1	Sentado, levanta la cabeza de vez en cuando vacilando			
	P2	Boca abajo, levanta la cabeza vacilando			
	P3	Boca abajo, mantiene las piernas flexionadas y hace movimientos de reptación			
	C4	Relaciona al ruido de una campanilla			
	C5	Sigue momentáneamente al movimiento de los aros hasta los 90 grados			
	S6	Fija la mirada en el rostro del examinador			
	PREGUNTAS				
	P7	Aprieta el dedo colocado en su mano			
	L8	Emite pequeños sonidos guturales			
	S9	Deja de llorar al aproximarse a él o al hablarle			
S10	Reacciona con movimientos de succión antes de darle el pecho o el biberon				

Anexo 2. Aprobación CEISM-USFQ



Oficio No. CA-P2019-157TPG-CEISH-USFQ

UNIVERSIDAD SAN FRANCISCO DE QUITO USFQ



Quito, 14 de noviembre de 2019

Doctora
Ana Lucía Lalangui Campoverde
Investigadora Principal
Universidad San Francisco de Quito
Ciudad

Asunto: Aprobación del protocolo 2019-157TPG

Referencia: *Comparación del desarrollo infantil de niños recién nacidos a término y prematuros tardíos, a través de la escala de Brunet Lezine y Escala Abreviada de desarrollo-3, en los Hospitales Gineco Obstétrico Isidro Ayora y San Francisco de Quito, en el periodo comprendido entre noviembre 2019 a enero del 2020, Quito, Pichincha, Ecuador.*

De mi mejor consideración:

El Comité de Ética de Investigación en Seres Humanos (CEISH) de la Universidad San Francisco de Quito, notifica a usted que su estudio ha sido aprobado el día de hoy, por el período de un año calendario (365 días), **desde el 14 de noviembre de 2019 hasta el 13 de noviembre de 2020**. Este estudio ha sido aprobado con las siguientes características:

Código CEISH-USFQ	P2019-157TPG
No. informe de revisión CEISH-USFQ	IR-EXP129-2019-CEISH-USFQ
Categoría de revisión	Trabajo de titulación del posgrado de Neonatología, de la Facultad de Medicina.
Tipo de estudio	Observacional sin muestras biológicas; población vulnerable; revisión de HC, multicéntrico.
Área de estudio	Ciencias de la salud
Nivel de riesgo	Medio (Expedito), en vista de que el estudio recolecta información retrospectiva (de historias clínicas), de población "vulnerable", cuidando la anonimización de los datos y con el consentimiento sea de los pacientes o de las autoridades de la institución de salud. Además, el investigador: 1) registra la información de tal manera que no pueda identificarse al sujeto; 2) La divulgación de la información no implica riesgos personales para el sujeto; 3) La información se destruye una vez termina el estudio.
Duración del estudio	Tres meses (nov 2019 a ene 2020)
Zonas de implementación	ZP9-DMQ
Financiamiento	Personal
Investigadores e instituciones participantes	IP: Ana Lucía Lalangui Campoverde DT: Francisco González Andrade

El proceso que se realizó para llegar a la aprobación de este estudio fue:

1. Recepción de la solicitud de revisión por parte del investigador principal, que incluyó los siguientes documentos:



Oficio No. CA-P2019-157TPG-CEISH-USFQ



UNIVERSIDAD SAN FRANCISCO DE QUITO USFQ

	Documentos revisados	Versión	fecha	# págs
1	Solicitud+Protocolo resumido formato CEISH-USFQ	02 03	05 oct 19 11 nov19	10 13
2	Formulario de consentimiento informado	02	06 oct 19 11 nov 19	03 04
3	Documentos que evidencia la idoneidad del IP: 3.1. Hojas de vida de la investigadora principal 3.2. Carta compromiso del IP 3.3. Acuerdo de confidencialidad del IP 3.4. Declaración de ausencia de conflictos de interés del IP 3.5. Certificados de capacitación de ética en la investigación	-	06 oct 19	02 01 01 01 03
4	Hoja de recolección de datos	01	11 nov 19	04
5	Otro: Autorización de los pacientes y-o de la institución de salud para acceder a los datos de las historias clínicas de los sujetos participantes.		falta	-
Total de páginas				42

2. Historial de la revisión de este estudio:

- Recepción de documentos: 05 octubre 2019
- Periodo de revisión: 24 octubre a 14 noviembre 2019

3. Elaboración de la carta de aprobación una vez que se evidenció que todas las observaciones realizadas por la CEISH-USFQ fueron respondidas.

Se adjunta a esta carta una copia del informe de revisión No. **IR-EXP129-2019-CEISH-USFQ**, que corresponde a una "respuesta argumentada" a la solicitud de revisión-aprobación del investigador.

El protocolo revisado cumple con los siguientes parámetros:

- Establece metas reales y alcanzables dentro del tiempo planificado.
- Propone objetivos con significancia científica, que cuentan con sustento bibliográfico actualizado y suficiente.
- Describe procedimientos para minimizar los riesgos que podrían presentarse durante la ejecución del estudio.
- Presenta evidencia de que los riesgos son razonables en relación con los beneficios que se esperan como resultado del estudio.
- Asegura la privacidad de los sujetos y la confidencialidad de los datos durante todas las fases del estudio.
- Detalla las responsabilidades de los investigadores.
- Asegura la idoneidad y ausencia de conflictos de intereses del investigador principal.

La aprobación de este estudio conlleva las siguientes responsabilidades del investigador principal, relacionadas con el protocolo presentado:



Oficio No. CA-P2019-157TPG-CEISH-USFQ



UNIVERSIDAD SAN FRANCISCO DE QUITO USFQ

- Implementar el estudio de manera correcta y ética, respetando los documentos y condiciones aprobadas por el CEISH-USFQ, así como la legislación vigente aplicable y los estándares nacionales e internacionales en la materia.
- Solicitar a las autoridades pertinentes de la/s institución/es de salud donde se llevará a cabo el estudio, la autorización necesaria para acceder a las historias clínica de los pacientes, para extraer datos para la investigación.
- Notificar al CEISH-USFQ la fecha de terminación del estudio, en un plazo no mayor de 30 días de finalizadas las actividades.
- Responsabilizarse por la veracidad de los datos de la información presentada.

El CEISH-USFQ deslinda cualquier responsabilidad en cuanto a la veracidad de la información presentada; asimismo, no se responsabiliza por datos que hayan sido recolectados antes de la fecha de aprobación de este estudio, los cuales no podrán ser publicados o incluidos en los resultados.

Para agilizar los procesos de respuesta de inquietudes o solicitudes, para toda correspondencia o comunicación futura con el CEISH-USFQ debe hacerse referencia al código de aprobación de este estudio: **2019-157TPG**.

El CEISH-USFQ responderá cualquier inquietud que pudiese surgir tanto de los participantes como de los investigadores a lo largo de la implementación del estudio, y desea a los investigadores el mayor de los éxitos en su investigación.

Atentamente,

Iván Sisa, MD, MPH, MS
Presidente CEISH-USFQ
 isisa@usfq.edu.ec
 Teléfono 297-1700, ext.1149



cc. Archivos digitales y físicos

IS/ammt

Anexo 3. Aprobación del establecimiento de salud



Memorando Nro. HGOIA – PACG – 2225

Quito, 18 de Diciembre del 2019

Dr. Humberto Navas López
GERENTE HGOIA

En relación al protocolo de la investigación, "COMPARACIÓN DEL DESARROLLO INFANTIL DE RECIÉN NACIDOS[...]", realizado por la Dra. Ana Lucía Lalangui Campoverde, del postgrado de Neonatología de la Universidad San Francisco de Quito, se sugiere aprobar el protocolo y que la autora se comprometa a presentar un ejemplar de la investigación culminada.

Dra. Linda Arturo Delgado
Delegada Asesoría Metodológica
Comité de Docencia e Investigación

MINISTERIO
DE SALUD PÚBLICA
HOSPITAL GINECO OBSTÉTRICO ISIDRO AYORA
18 DIC 2019
Dr. Humberto Navas López

MINISTERIO DE SALUD PÚBLICA
DIRECCIÓN GENERAL DE SALUD
Nº: 13612
FECHA: 18-12-2019
MSP

Anexo 4. Aprobación del protocolo de investigación



Universidad San Francisco de Quito
Colegio de Ciencias de la Salud
Escuela de Especialidades Médicas

Certificado de aprobación de protocolo de investigación

La Escuela de Especialidades Médicas del CoCSa-USFQ CERTIFICA que el protocolo de investigación, que se describe a continuación, fue aprobado por cumplir con los requisitos metodológicos y éticos exigidos por la normativa existente de la Universidad San Francisco de Quito y del Consejo de Educación Superior (CES). El presente certificado cumple además con el requisito exigido por los establecimientos de salud, tanto de la Red Pública Integral de Salud (RPIS) como de la red privada, con el fin de facilitar el acceso a la información de los pacientes y a los pacientes, según lo propuesto en cada protocolo.

Nombres completos	Ana Lucía Lalangui Campoverde
Especialización	Neonatología
Año de posgrado	2017 – 2019
Tema aprobado	Comparación del desarrollo infantil de niños recién nacidos a término y prematuros tardíos, a través de la escala de Brunet Lezine y Escala Abreviada de desarrollo-3, en los Hospitales Gineco Obstétrico Isidro Ayora y San Francisco de Quito, periodo comprendido entre noviembre 2019 a enero del 2020, Quito, Pichincha, Ecuador
Lugar de realización	Hospitales Gineco Obstétrico Isidro Ayora y San Francisco de Quito
Diseño del estudio	Estudio epidemiológico, transversal, observacional y descriptivo.
Fecha de aprobación	14 de noviembre de 2019

Dicha aprobación incluye lo siguiente:

1. El respaldo institucional de la USFQ al mencionado proyecto de investigación, para facilitar la coordinación intra y extra institucional.
2. La autorización para que otros investigadores asociados puedan participar de las actividades vinculadas en la investigación.
3. La aplicación de la metodología propuesta en los sujetos de estudio.

Atentamente,

Fabricio González Andrade, MD, PhD
 Tutor de Investigación
 Escuela de Especialidades Médicas
 CoCSa-USFQ

Fabricio González MD, PhD
 Especialista en Medicina Interna
 Especialista en Genética Médica
 Reg. 1709779423