

Universidad San Francisco de Quito USFQ

Colegio de Posgrados

**Comparación de cambios fisiológicos en neonatos a término, nacidos
entre 2019-2020, en las zonas del Ecuador: 4 de baja altitud y 9 de
gran altitud.**

Mayra Jacqueline Asas Jinde Dra.

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, 23 de abril de 2020.

Universidad San Francisco de Quito USFQ

Colegio de Posgrados

Hoja de aprobación del trabajo de titulación

Comparación de cambios fisiológicos en neonatos a término, nacidos entre 2019-2020, en las zonas del Ecuador: 4 de baja altitud y 9 de gran altitud.

Mayra Jacqueline Asas Jinde Med.

	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, 23 de abril 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: MAYRA JACQUELINE ASAS JINDE

Código del estudiante: 00204050

C. I.: 1803388410

Lugar, Fecha Quito, 30 de marzo del 2020

ACLARACIÓN PARA PUBLICACIÓN

Nota: El presente trabajo, en su totalidad o cualquiera de sus partes, no debe ser considerado como una publicación, incluso a pesar de estar disponible sin restricciones a través de un repositorio institucional. Esta declaración se alinea con las prácticas y recomendaciones presentadas por el Committee on Publication Ethics COPE descritas por Barbour et al. (2017) Discussion document on best practice for issues around theses publishing, disponible en <http://bit.ly/COPETHeses>.

UNPUBLISHED DOCUMENT

Note: The following graduation project is available through Universidad San Francisco de Quito USFQ institutional repository. Nonetheless, this project – in whole or in part – should not be considered a publication. This statement follows the recommendations presented by the Committee on Publication Ethics COPE described by Barbour et al. (2017) Discussion document on best practice for issues around theses publishing available on <http://bit.ly/COPETHeses>.

Tabla de contenidos

Hoja de aprobación del trabajo de titulación	2
© Derechos de autor	3
Tabla de contenidos	5
Índice de tablas	7
Índice de gráficos	8
Índice de anexos	9
Resumen	10
Palabras claves	10
Abstract	11
Keywords	11
Introducción	12
Contexto	12
Justificación	16
Objetivo	17
Sujetos y métodos	18
Diseño de la investigación	18
Contexto	18
Participantes	18
Criterios de inclusión	18
Criterios de exclusión	19
Criterios de eliminación	19
Variables	19
Fuentes de datos, mediciones	19
Sesgos evitados	20
Muestreo	20
Métodos estadísticos	21
Criterios éticos	21
Resultados	22
Discusión	29
Limitaciones	38
Generalización	38
Conclusión	38

Declaraciones	38
Declaración de contribución del autor	38
Declaración de financiación	38
Declaración de conflicto de interés.	39
Información adicional.	39
Agradecimientos	39
Referencias	40
Anexos	47

Índice de tablas

- Tabla 1.** Comparación de los parámetros de biometría en relación a zonas de gran altitud y baja altitud. 22
- Tabla 2.** Comparación de los parámetros de gasometría en relación a zonas de gran altitud y baja altitud. 23
- Tabla 3.** Comparación de los puntos de corte de los parámetros de biometría y gasometría en relación a zonas de gran altitud y baja altitud. 24

Índice de gráficos

Gráfico 1. Relación multivariante de entre zonas de gran altitud y baja altitud con respecto a parámetros de biometría y gasometría en neonato.	27
--	----

Índice de anexos

Anexo 1. Hoja de recolección de datos	47
--	----

Resumen

Contexto: En zonas de gran altitud geográfica, se dan condiciones extremas, en cuanto a la presión atmosférica, temperatura y presión barométrica de oxígeno, que producen un estado que se conoce como hipoxia hipobárica. Estas condiciones ambientales, provocan una serie de cambios fisiológicos en los recién nacidos, que, no solo muestran adaptación genética, sino también plasticidad en el desarrollo en respuesta a la hipoxia. En el mundo muchas mujeres embarazadas habitan en alturas mayores a 2500 msnm, con una PaO₂ de 60 a 70 mmHg, con la cual la saturación arterial de oxígeno disminuye exponencialmente según la caída de la PaO₂.

Propósito: Comparar los cambios fisiológicos en neonatos a término, nacidos entre 2019-2020, en las zonas del Ecuador: 4 de baja altitud; 9 de gran altitud, para tomar decisiones clínicas más precisas.

Métodos: Estudio transversal, epidemiológico, descriptivo observacional con dos cohortes de pacientes. Muestra 102 casos en cada cohorte. Se tomó la información de las historias clínicas de los pacientes y se comparó los cambios fisiológicos de los neonatos mediante parámetros de biometría, glicemia y gasometría, en zonas de gran altitud y baja altitud,

Resultados: cohorte 1, a gran altitud, glóbulos rojos > 4.500.000 células/mcL (76,4%), leucocitos >19.000 (58,8%), Hematocrito >54% (55,8%), hemoglobina >17,50 g/dL (56,8%), pH ≤7,32 (64,7%), pO₂ ≤72 mmHg (73,5%). pCO₂ >38 mmHg (53,92%). Cohorte 2, baja altitud, glóbulos rojos < 4.500.000 células/mcL (98%), Hematocrito ≤54% (89,2%), hemoglobina ≤17,50 g/dL (65,6%), pH >7,32 (56,8%), pO₂ >72 mmHg (71,5%), pCO₂ ≤38 mmHg (60,7%). La glicemia se ubicó en 81,08 mg/dl. No se observaron diferencias al comparar entre las zonas de gran altitud y baja altitud.

Conclusión: Ambas cohortes de recién nacidos a término, presentaron los cambios fisiológicos de la transición a la vida extrauterina. Entre los neonatos nacidos a gran altura, se observó un grado de poliglobulia, acidosis respiratoria e hipoxemia significativamente superior que, en los recién nacidos a nivel del mar, lo que indica que la altitud geográfica intensifica los cambios fisiológicos que se observan en la biometría hemática y la gasometría arterial en los recién nacidos a término.

Palabras claves

Gran altitud, baja altitud, recién nacido, cambios fisiológicos.

Abstract

Context: In areas of high geographic altitude, extreme conditions exist, regarding atmospheric pressure, temperature and barometric pressure of oxygen, which produce a state known as hypobaric hypoxia. These environmental conditions cause a series of physiological changes in newborns (27), which not only show genetic adaptation, but also developmental plasticity in response to hypoxia. More than 140 million people inhabit altitudes greater than 2,500 meters above sea level, with a PaO₂ of 60 to 70 mmHg, with which arterial oxygen saturation decreases exponentially according to the drop in PaO₂.

Purpose: To compare the physiological changes in term neonates, born between 2019-2020, in two areas of Ecuador: 4 at low altitude; 9 high altitude, to make more accurate clinical decisions.

Methods: Cross-sectional, epidemiological, descriptive observational study with two cohorts of patients. It shows 102 cases in each cohort. The information was taken from the medical records of the patients and the physiological changes of the neonates were compared by means of biometric, glycemic and blood gas parameters, in high altitude and low altitude areas.

Results: cohort 1, at high altitude, red blood cells > 4,500,000 cells / mL (76.4%), leukocytes > 19,000 (58.8%), Hematocrit > 54% (55.8%), hemoglobin > 17, 50 g / dL (56.8%), pH ≤ 7.32 (64.7%), pO₂ ≤ 72 mmHg (73.5%). pCO₂ > 38 mmHg (53.92%). Cohort 2, low altitude, red blood cells < 4,500,000 cells / mL (98%), Hematocrit ≤ 54% (89.2%), hemoglobin ≤ 17.50 g / dL (65.6%), pH > 7, 32 (56.8%), pO₂ > 72 mmHg (71.5%), pCO₂ ≤ 38 mmHg (60.7%). Glycemia was 81.08 mg / dl. No differences were observed when comparing high altitude and low altitude zones.

Conclusion: Both cohorts of term newborns presented the physiological changes of the transition to extrauterine life. A significantly higher degree of polyglobulia, respiratory acidosis, and hypoxemia was observed among infants born at high altitude than in infants at sea level, indicating that geographic altitude intensifies the physiological changes seen in blood count and arterial blood gas in term infants.

Keywords

High altitude, low altitude, newborn, physiological changes.

Introducción

Contexto

Un recién nacido representa la culminación de eventos de desarrollo desde la concepción e implantación hasta la organogénesis. El embrión requiere glóbulos rojos para el transporte de oxígeno materno para permitir este crecimiento y desarrollo. El nacimiento trae cambios dramáticos en la circulación y la oxigenación, lo que afecta la hematopoyesis, ya que el recién nacido hace la transición a una existencia biológica separada (1). Durante la embriogénesis, la hematopoyesis ocurre en sitios distintos, que incluyen el saco vitelino embrionario adicional, el hígado fetal y la médula ósea prematura (2).

La transición de la vida intrauterina a la extrauterina suele ir acompañada de una hipoxia más o menos pronunciada que conlleva el riesgo de daño cerebral, pero en su mayor parte es notablemente bien tolerada por el recién nacido (3). Mientras que la mayor tolerancia a la hipoxia de los neonatos se conoce desde hace mucho tiempo tanto por la experiencia clínica como por el trabajo experimental, los mecanismos subyacentes aún no se comprenden completamente (4).

Algunos de los cambios adaptativos más importantes son el incremento de la resistencia vascular periférica, con la separación de los vasos placentarios, que son de baja resistencia(5). Se produce además el cierre de los cortocircuitos de derecha a izquierda, de la circulación fetal, con el cierre del agujero oval y del conducto arterioso (6). La resistencia vascular pulmonar también disminuye rápidamente, dando inicio a la ventilación (7). Se produce un incremento de los niveles de

catecolaminas circulantes, que permiten la regulación de la tensión arterial, de igual manera, hay un incremento en el gasto metabólico, por lo que, es necesario disponer de mayores concentraciones de glucosa (8).

Este proceso de adaptación a la vida extrauterina, es bastante similar en todos los recién nacidos sanos y a término; sin embargo, puede tener una duración variable dentro de las primeras 24 horas de vida extrauterina; sin embargo, algunos factores, como la altitud geográfica, pueden tener un impacto en este proceso, dadas las condiciones de baja presión barométrica de oxígeno, lo que se traduce en un entorno de hipoxemia (9).

Uno de los mecanismos más importantes que tiene en neonato para compensar la deficiencia de oxígeno en la gran altitud geográfica, son una serie de adaptaciones en el sistema hemolinfopoyético y en el equilibrio ácido base, lo que garantiza una mayor difusión del oxígeno a las zonas periféricas y una mayor afinidad de la hemoglobina por el oxígeno disponible. Sin embargo, estos cambios no comienzan en el momento del nacimiento, sino que inician desde el desarrollo embrionario, durante la hematopoyesis intrauterina, en el caso de los fetos que se desarrollaron en una zona de gran altitud geográfica (10).

La hematopoyesis es la formación y desarrollo de células sanguíneas a partir de células madre, comienza en las primeras semanas de desarrollo embrionario y avanza sistemáticamente a través de tres fases de desarrollo: mesoblástico (saco vitelino), hepático (hígado) y mieloide (médula ósea)(11). Las primeras células producidas en el embrión en desarrollo son los eritroblastos primitivos formados en el saco vitelino. Estas células son particularmente interesantes porque no se

convierten en eritrocitos maduros. Son insensibles a la eritropoyetina y tienen la capacidad de diferenciarse en otras líneas celulares tras la exposición a factores de crecimiento apropiados. Los eritroblastos primitivos se caracterizan por una maduración más rápida, una mayor sensibilidad a la eritropoyetina y una vida útil más corta en comparación con los eritroblastos fetales y adultos (12).

Entre las semanas segunda y tercera de gestación, el saco vitelino inicia la eritropoyesis fetal. Desde la quinta semana hasta los 6 meses de gestación, el hígado se convierte en el sitio primario de la eritropoyesis, seguido de la médula ósea a partir de entonces. La hipoxemia relativa induce el factor 1 inducible por hipoxia, que estimula a los riñones fetales a producir eritropoyetina, impulsando la producción de glóbulos rojos y mejorando así la oxigenación del feto al aumentar la capacidad de transporte de oxígeno (13,14).

Otro mecanismo por el cual el feto compensa el entorno hipoxémico relativo es depender de la hemoglobina fetal (15). Esta hemoglobina única tiene una alta afinidad por el oxígeno, creando un desplazamiento hacia la izquierda en la curva de oxihemoglobina que aumenta la absorción de oxígeno en el lecho vascular placentario oxigenado inferior. Sin embargo, dada la mayor afinidad resultante, se obtendrá menos oxígeno a los lechos capilares en los tejidos a menos que los factores locales modifiquen la afinidad por el oxígeno de la hemoglobina fetal (16). Por ejemplo, la acidosis fetal aumenta el suministro de oxígeno a los tejidos al disminuir la afinidad de la hemoglobina fetal por el oxígeno (17).

La baja oxigenación activa una variedad de respuestas, muchas de ellas reguladas por el complejo factor 1 inducible por hipoxia (18), que está involucrado

principalmente en el control celular del consumo y suministro de oxígeno, la inhibición del crecimiento y el desarrollo, y la promoción del metabolismo anaeróbico (19). La hipoxia juega un papel fisiológico significativo en el desarrollo fetal; está involucrada en diferentes procesos embrionarios, por ejemplo, placentación, angiogénesis y hematopoyesis (20). Más recientemente, la hipoxia fetal se ha asociado directa o indirectamente con la programación fetal de la función y el metabolismo del corazón, el cerebro y los riñones en la edad adulta.

La hipoxia es esencial en el desarrollo embrionario y fetal y, provoca una respuesta de adaptación fisiológica en el producto de la concepción, en dependencia del grado de hipoxemia, de la duración de la exposición y de la etapa del desarrollo en la que se encuentre (14,21). Hay evidencia suficiente que permite afirmar que los neonatos a gran altitud geográfica, tiene una hematopoyesis mejorada, lo que indica que, están sometidos a un grado de hipoxia superior a los neonatos a nivel del mar (22).

También se conoce que la gran altitud geográfica provoca una serie de respuestas metabólicas, con las que se consigue incrementar la afinidad de la hemoglobina por el oxígeno (23). Estos cambios suceden por el desequilibrio ácido base que acompaña la hipoxia, con reducción del pH sanguíneo, incremento de la producción de 2,3 difosfoglicerato (2,3-DPG), incremento de la pCO₂ e hipoxemia, que desplazan la curva de disociación de la hemoglobina hacia la derecha, incrementando la afinidad de la hemoglobina por el oxígeno disponible, que a gran altura es escaso (24).

Justificación

En atención neonatal, resulta imprescindible conocer la fisiología de la adaptación perinatal, ya que es un proceso de vital importancia para la vida extrauterina (25). Se trata de una serie de cambios, a nivel cardiorrespiratorio, vascular y metabólico, que permiten que el recién nacido sobreviva fuera del útero. En zonas de gran altitud geográfica, se dan condiciones extremas, en cuanto a la presión atmosférica, temperatura y presión barométrica de oxígeno, que producen un estado que se conoce como hipoxia hipobárica (26). Estas condiciones ambientales, provocan una serie de cambios en fisiológicos en los recién nacidos (27), que, no solo muestran adaptación genética, sino también plasticidad en el desarrollo en respuesta a la hipoxia (28).

A pesar de las condiciones ambientales poco favorables, la mayoría de los fetos se desarrollan bien y nacen a término en las zonas de gran altitud geográfica. El entorno intrauterino ya es extremo a nivel del mar, especialmente en mujeres con comorbilidades y factores de riesgo, que empeoraría las condiciones de hipoxia fisiológicas; esto empeora cuando la gestación se produce a gran altitud. En general, el desarrollo fetal adecuado precisa de un suministro adecuado de oxígeno, que se obtiene mediante el incremento de la frecuencia respiratoria materna, que incrementa la saturación de oxígeno en la sangre (SpO₂) (29).

Sin embargo, en condiciones de hipoxia crónica, el flujo sanguíneo utero-placentario es menor y, en consecuencia, se reduce la absorción de oxígeno por parte del feto (30). Este proceso puede incluso verse exacerbado por la presencia de preeclampsia materna. Cuando el embarazo ocurre a gran altitud, la placenta

aumenta la capacidad antioxidante mientras que el feto puede adaptarse a la hipoxemia materna y placentaria al aumentar la producción de óxido nítrico en el útero y después del nacimiento (31). Esta respuesta adaptativa puede ser necesaria para mantener el flujo sanguíneo placentario, pero también puede conducir a una mejora del flujo sanguíneo microcirculatorio (32).

La hipoxia perinatal debido a la altitud geográfica, resulta de vital importancia, para entender el impacto de esta condición en las respuestas fisiológicas de los neonatos y entender los mecanismos adaptativos para la tolerancia de la hipoxia. Por ese motivo se realizó esta investigación, en la que se comparan los cambios fisiológicos en dos cohortes de neonatos a término, a nivel del mar y en una zona de gran altitud geográfica.

Objetivo

Comparar los cambios fisiológicos en neonatos a término, nacidos entre 2019-2020, en las zonas del Ecuador: 4 de baja altitud; 9 de gran altitud, para tomar decisiones clínicas más precisas.

Sujetos y métodos

Diseño de la investigación

Estudio epidemiológico, transversal, observacional / descriptivo. Con dos cohortes de pacientes: recién nacidos a término, nacidos, en las zonas del Ecuador: 4 de baja altitud; y 9 de gran altitud.

Contexto

Hospital IESS San Francisco y Hospital General de Manabí. Período diciembre 2019 a marzo del 2020.

Participantes

Dos cohortes de pacientes: recién nacidos a término, nacidos, en las zonas del Ecuador: 4 de baja altitud; y 9 de gran altitud.

Criterios de inclusión

1. Pacientes a término nacidos a gran altitud.
2. Pacientes a término nacidos a nivel del mar.
3. Parto cefalovaginal.
4. Pacientes de ambos sexos.
5. De cualquier grupo étnico.
6. Pacientes que son atendido en el hospital San Francisco de Quito y Hospital General de Manabí.

Cohorte 1: Pacientes a término nacidos a gran altitud zona 9

Cohorte 2: Pacientes a término nacidos a baja altitud zona 4

Criterios de exclusión

1. Neonatos prematuros.
2. Neonatos nacidos por cesárea.
3. Anomalías congénitas.
4. Asfixia.

Criterios de eliminación

1. Pacientes que fallecen durante el estudio.
2. Pacientes que no se disponga de datos suficientes.

Variables

Factores natales (recién nacido): valores de biometría, hematocrito, gasometría PH sanguíneo, pO₂ y pCO₂ en milímetros de mercurio, valor de glicemia inicial.

Fuentes de datos, mediciones

Se recolectó la información de las historias clínicas de los recién nacidos a término en zonas de gran altitud y baja altitud en dos cohortes. Para efectos del mismo, cada cohorte lleva 102 pacientes, con un total de 204 pacientes, para llegar a un poder de discriminación mínimo del 80%.

Más de 140 millones de habitantes viven a más de 2 500 m.s.n.m. a nivel mundial (1). Las características climáticas del medio ambiente en la altura, han hecho que los habitantes de estas zonas desarrollen una serie de mecanismos de compensación. (4).

Sesgos evitados

La información fue recolectada siempre por la misma persona, además se verificó que las historias clínicas estén completas.

Muestreo

Proceso de selección de la muestra: 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" ó sea 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:

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

En donde:

N = total de la población (17139 recién nacidos a término vivos del año 2019 - 2020).

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%).

Métodos estadísticos

Los análisis se realizaron con el paquete estadístico IBM SPSS versión 25, se utilizaron estadísticas descriptivas, utilizando tablas, representando las frecuencias absolutas y relativas de las variables cualitativas, medidas de tendencia central y variabilidad para las variables cuantitativas.

En estadística inferencial se realizaron análisis bivariantes para comparar las características de los neonatos y los parámetros de biometría y gasometría con las zonas de gran altitud y baja altitud; las variables cuantitativas no presentaron distribución normal, por lo que se empleó la prueba de Mann Whitney para comparar medias de los parámetros de biometría y gasometría; con la mediana se obtuvo puntos de corte para los parámetros de biometría y gasometría los cuales se contrastaron mediante el análisis de homogeneidad del estadístico Chi-cuadrado; para el análisis multivariante se empleó Componentes Principales Categórico (CATPCA) para caracterizar a los neonatos por zonas de gran altitud y baja altitud en función de los parámetros de biometría y gasometría . La significancia estadística se estableció para p-valor <0,05.

Criterios éticos

Esta investigación fue aprobada por el comité de Ética de Investigación en Seres Humanos (CEISH) de la Universidad San Francisco de Quito, con fecha 20 de mayo de 2020, con el código de estudio: P2019-173TPG-

Resultados

Tabla 1. Comparación de los parámetros de biometría en relación a zonas de gran altitud y baja altitud.

Parámetros de biometría	Total	Grupo		p-valor
		Gran altitud (Zonas 9)	Baja altitud (Zonas 4)	
Glóbulos rojos (media (DE)) ^{1/} células/mcL	4.635.784 (998.147)	5.357.843 (780.382)	3.913.725 (583.441)	0,000*
Leucocitos (media (DE)) ^{1/}	20.049 (2.019)	20.685 (1.919)	19.415 (1.923)	0,000*
HCTO (media (DE)) ^{1/} %	54,50 (2,96)	56,04 (3.03)	52,97 (1.39)	0,000*
Hemoglobina (media (DE)) ^{1/} g/dL	17,61 (0,68)	17,81 (0,72)	17,40 (0,57)	0,000*

Nota: Zonas(4= Manabí, 9= Distrito Metropolitano de Quito); * diferencias significativas en las medias p-valor<0,05, 1/ basada en la prueba de Mann Whitney;

Fuente: Hospitales estudiados; elaboración de los autores

Al comparar los parámetros de biometría entre las zonas de gran altitud y baja altitud se observaron diferencias estadísticamente significativas para todos los parámetros evaluados con p-valor 0,000; donde la media de glóbulos rojos fue 5.357.843 células/mcL para zonas de gran altitud vs 3.913.725 células/mcL para zonas de baja altitud; el promedio de leucocitos fue 20.685 para zonas de gran altitud vs 19.415 para zonas de baja altitud; los valores de HCTO se ubicaron en 56,04% para zonas de gran altitud vs 52,97% para zonas de baja altitud; para la hemoglobina las medias fueron 17,81 g/dL para zonas de gran altitud vs 17,40 g/dL para zonas de baja altitud.

Tabla 2. Comparación de los parámetros de gasometría en relación a zonas de gran altitud y baja altitud.

Parámetros de gasometría	Total	Grupo		p-valor
		Gran altitud (Zonas 9)	Baja altitud (Zonas 4)	
pH (media (DE)) ^{1/}	7,29 (0,05)	7,28 (0,05)	7,31 (0,04)	0,001*
pO ₂ (media (DE)) ^{1/} mmHg	73,49 (6,70)	69,66 (4,32)	77,31 (6,48)	0,000*
pCO ₂ (media (DE)) ^{1/} mmHg	38,68 (2,93)	39,31 (2,50)	38,04 (3,18)	0,006*
HCO ₃ (media (DE)) ^{1/} mmol/L	21,23 (1,84)	21,26 (1,86)	21,20 (1,84)	0,757

Nota: Zonas(4= Manabí, 9= Distrito Metropolitano de Quito); * diferencias significativas en las medias p-valor<0,05, 1/ basada en la prueba de Mann Whitney;

Fuente: Hospitales estudiados; elaboración de los autores

En relación a los parámetros de gasometría al comparar en las zonas de gran altitud y baja altitud se observó lo siguiente:

El pH presentó diferencias significativas con p-valor 0,001, siendo las medias de 7,28 para zonas de gran altitud vs 7,31 para zonas de baja de altitud.

Para el pO₂ se observaron diferencias estadísticamente significativas con p-valor 0,000. Las medias fueron 69,66 mmHg para zonas de gran altitud vs 77,31 mmHg para zonas de baja altitud. El pCO₂ presentó diferencias significativas con p-valor 0,006, siendo las medias 39,31 mmHg para zonas de gran altitud vs 38,04 mmHg para zonas de baja altitud. Para el HCO₃ no se observaron diferencias estadísticamente significativas al comparar entre las zonas de gran altitud y baja altitud.

Tabla 3. Comparación de los puntos de corte de los parámetros de biometría y gasometría en relación a zonas de gran altitud y baja altitud.

Puntos de corte parámetros de biometría y gasometría	Grupo		p-valor
	Gran altitud (Zonas 9)	Baja altitud (Zonas 4)	
Globulos rojos (n (%)) ^{2/}			
≤4.500.000 células/mcL	24 (23,53)	100 (98,04)	0,000*
>4.500.000 células/mcL	78 (76,47)	2 (1,96)	
Leucocitos (n (%)) ^{2/}			
≤19.000	42 (41,18)	68 (66,67)	0,000*
>19.000	60 (58,82)	34 (33,33)	
HCTO (n (%)) ^{2/}			
≤54%	45 (44,12)	91 (89,22)	0,000*
>54%	57 (55,88)	11 (10,78)	
Hemoglobina (n (%)) ^{2/}			
≤17,50 g/dL	44 (43,14)	67 (65,69)	0,001*
>17,50 g/dL	58 (56,86)	35 (34,31)	
pH (n (%)) ^{2/}			
≤7,32	66 (64,71)	44 (43,14)	0,002*
>7,32	36 (35,29)	58 (56,86)	
pO2 (n (%)) ^{2/}			
≤72 mmHg	75 (73,53)	29 (28,43)	0,000*
>72 mmHg	27 (26,47)	73 (71,57)	
pCO2 (n (%)) ^{2/}			
≤38 mmHg	47 (46,08)	62 (60,78)	0,035*
>38 mmHg	55 (53,92)	40 (39,22)	

Nota: Zonas(4= Manabí, 9= Distrito Metropolitano de Quito); * diferenc + ++1. Las significativas en las proporciones para los puntos de corte p-valor<0,05, 2/ basada en la prueba de homogeneidad del estadístico Chi-cuadrado

Fuente: Hospitales estudiados; elaboración de los autores

Para los parámetros de biometría y gasometría que dieron significancia al comparar sus medias entre las zonas de gran altitud y baja altitud se procedió a determinar puntos de cortes basados en el valor de la mediana, de manera de poder caracterizar las zonas en función de estos puntos.

Para los glóbulos rojos el punto de corte fue de 4.500.000 células/mcL, donde al comparar entre las zonas de gran altitud y baja altitud se observó diferencias significativas con p-valor 0,000, siendo las proporciones de glóbulos rojos $\leq 4.500.000$ células/mcL de 23,53% para zonas de gran altitud vs 98,04% para zonas de baja altitud, mientras que las proporciones para glóbulos rojos $> 4.500.000$ células/mcL fueron 76,47% para zonas de gran altitud vs 1,96% para zonas baja altitud.

El punto de corte de los leucocitos se ubicó en 19.000, donde al comparar entre las zonas de gran altitud y baja altitud se observó diferencias significativas con p-valor 0,000, siendo las proporciones de leucocitos ≤ 19.000 de 41,18% para zonas de gran altitud vs 66,67% para zonas de baja altitud, mientras que las proporciones para leucocitos > 19.000 fueron 58,82% para zonas de gran altitud vs 33,33% para zonas baja altitud.

Para HCTO el punto de corte fue de 54%, donde al comparar entre las zonas de gran altitud y baja altitud se observó diferencias significativas con p-valor 0,000, siendo las proporciones de HCTO $\leq 54\%$ de 44,12% para zonas de gran altitud vs 89,22% para zonas de baja altitud, mientras que las proporciones para HCTO $> 54\%$ fueron 55,88% para zonas de gran altitud vs 10,78% para zonas baja altitud.

La hemoglobina presentó punto de corte en 17,50 g/dL, donde al comparar entre las zonas de gran altitud y baja altitud se observó diferencias significativas con p-valor 0,001, donde las proporciones de hemoglobina $\leq 17,50$ g/dL fueron de 43,14% para zonas de gran altitud vs 65,69% para zonas de baja altitud, mientras que las proporciones para hemoglobina $> 17,50$ g/dL fueron 56,86% para zonas de gran altitud vs 34,31% para zonas baja altitud.

El punto de corte para el pH fue de 7,32, donde al comparar entre las zonas de gran altitud y baja altitud se observó diferencias significativas con p-valor 0,002, siendo las proporciones de $\text{pH} \leq 7,32$ de 64,71% para zonas de gran altitud vs 43,14% para zonas de baja altitud, mientras que las proporciones para $\text{pH} > 7,32$ fueron 35,29% para zonas de gran altitud vs 56,86% para zonas baja altitud.

La pO_2 presentó punto de corte de 72 mmHg. Al comparar entre las zonas de gran altitud y baja altitud se observaron diferencias estadísticamente significativas con p-valor 0,000, siendo las proporciones de $\text{pO}_2 \leq 72$ mmHg de 73,53% para zonas de gran altitud vs 28,43% para zonas de baja altitud, mientras que las proporciones para $\text{pO}_2 > 72$ mmHg fueron 26,47% para zonas de gran altitud vs 71,57% para zonas baja altitud.

El pCO_2 presentó punto de corte de 38 mmHg. Al comparar entre las zonas de gran altitud y baja altitud se observaron diferencias estadísticamente significativas con p-valor 0,035, siendo las proporciones de $\text{pCO}_2 \leq 38$ mmHg de 46,08% para zonas de gran altitud vs 60,78% para zonas de baja altitud, mientras que las proporciones para $\text{pCO}_2 > 38$ mmHg fueron 53,92% para zonas de gran altitud vs 39,22% para zonas baja altitud.

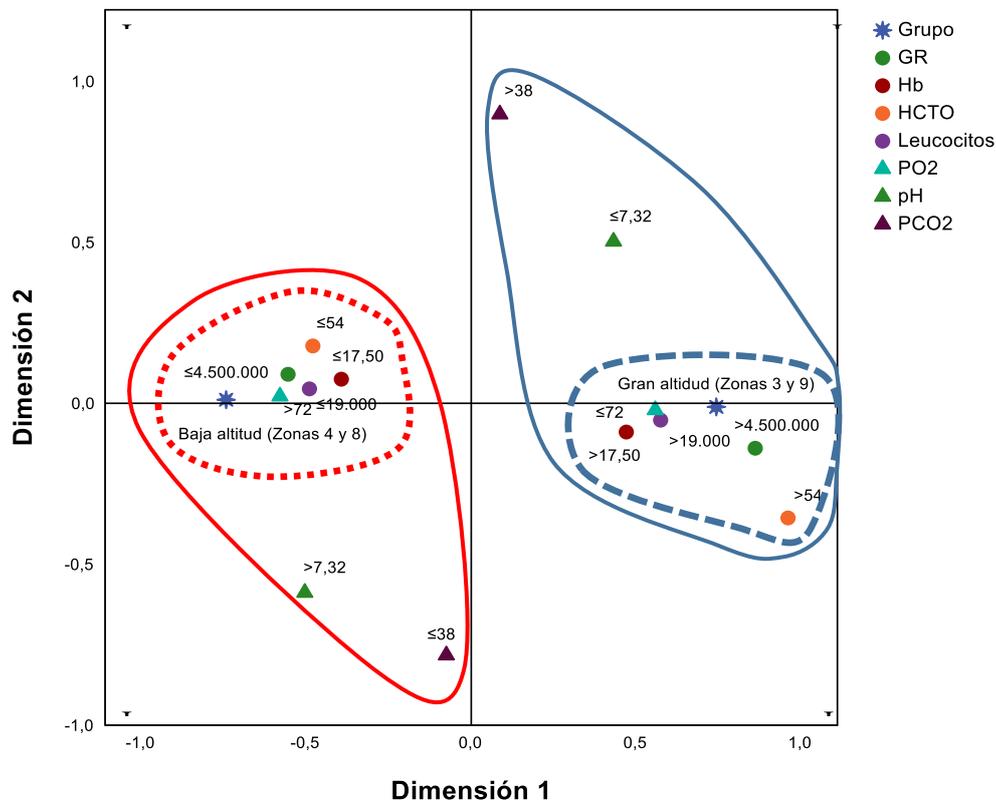


Gráfico 1. Relación multivariante de entre zonas de gran altitud y baja altitud con respecto a parámetros de biometría y gasometría en neonato.

Nota: Basado en el análisis multivariante de Componentes Principales Categórico (CATPCA).

Fuente: Hospitales estudiados; elaboración de los autores

Se empleó el análisis multivariante de Componentes Principales Categóricos (CATPCA) para caracterizar los neonatos por zonas de gran altitud y baja altitud, así como los puntos de corte de los parámetros de biometría y gasometría que dieron significancia en el análisis bivalente. La dimensión uno (1) discrimina entre las zonas de gran altitud y baja altitud y los puntos de corte de los parámetros de biometría y gasometría; observándose las siguientes asociaciones:

En los cuadrantes I y IV se tiene que los neonatos nacidos en zonas de gran altitud se relacionan con glóbulos rojos $>4.500.00$ células/mcL, leucocitos >19.000 , $pO_2 \leq 72$ mmHg, hemoglobina $>17,50$ g/dL y HCTO $>54\%$; también hay una relación pero no tan fuerte por la distancia de las categorías con $pH \leq 7,32$ y $pCO_2 >38$ mmHg.

En los cuadrantes II y III se tiene que los neonatos nacidos en zonas de baja altitud se relacionan con glóbulos rojos $\leq 4.500.00$ células/mcL, leucocitos ≤ 19.000 , $pO_2 >72$ mmHg, hemoglobina $\leq 17,50$ g/dL y HCTO $\leq 54\%$; también hay una relación pero no tan fuerte por la distancia de las categorías con $pH >7,32$ y $pCO_2 \leq 38$ mmHg.

Discusión

El efecto de la altitud geográfica en la fisiología fetal y neonatal ha sido ampliamente estudiado en la literatura médica. En esta investigación, se comparó este efecto los cambios fisiológicos de dos cohortes de recién nacidos sanos, a término, una a nivel del mar y la otra a 2800 metros sobre el nivel del mar y se determinaron diferencias importantes en el comportamiento de los parámetros analizados, específicamente en lo concerniente a la biometría hemática y la gasometría arterial. Los recién nacidos a gran altitud, mostraron una tendencia a tener un mayor grado de poliglobulia y leucocitosis, así como menores niveles de oxigenación y pH sanguíneo, de forma general.

El primer parámetro analizado fue la cifra total de hematíes, que mostró un valor superior entre los recién nacidos a gran altitud, en relación a los nacidos a nivel del mar, lo que indica que el grado de poliglobulia neonatal fue superior, de forma estadísticamente significativa, entre los recién nacidos a gran altitud. Esto se explica por el efecto de la hipoxemia crónica, asociado a la altitud, en la producción y regulación de la eritropoyetina fetal, como respuesta adaptativa a los bajos niveles de oxigenación que se detectan a grandes alturas. La eritropoyetina tiene una función estimulante para la síntesis de hematíes, lo que se traduce poliglobulia y mejor capacidad para el transporte de oxígeno. La policitemia, o más exactamente, eritrocitemia, es una elevación anormal de la masa circulante de glóbulos rojos, que se observa con frecuencia en los recién nacidos.

En consecuencia, se acepta que, al igual que en los adultos, la hipoxia tisular en el neonato es el principal estímulo de la producción de eritropoyetina. Durante la vida intrauterina, los niveles de eritropoyetina en el líquido umbilical y en el líquido amniótico se correlacionan inversamente con los niveles de la arteria umbilical, el pH, el exceso de base y el pO₂. De igual manera, se relaciona de forma directa con el nivel de la pCO₂ y lactato en casos de hipoxia crónica fetal. Los niveles de eritropoyetina en plasma comienzan a aumentar exponencialmente cuando el contenido de oxígeno arterial cae por debajo del 60% de lo normal. Se describe además un aumento exponencial similar en los niveles de eritropoyetina de líquido amniótico en embarazos de mujeres con diabetes mellitus tipo 1, cuando los niveles de la pO₂ en la arteria umbilical disminuyen por debajo de 15,0 mmHg.

Este planteamiento se refuerza al determinar que el punto de corte para la cifra de hematíes fue superior entre los neonatos nacidos a gran altura, en comparación a los nacidos a nivel del mar. La altitud geográfica se relaciona con una disminución del diámetro de la arteria del cordón umbilical y del flujo a través de esta, lo que condiciona el crecimiento fetal en condiciones de hipoxemia crónica, con bajos niveles también de óxido nítrico y de endotelina 1, lo que refleja el estrés crónico en el que se está desarrollando el producto de la concepción. Aunque la policitemia neonatal generalmente representa una adaptación fetal normal a la hipoxemia en lugar de un verdadero defecto hematopoyético, el aumento anormal en el hematocrito aumenta el riesgo de hiperviscosidad, hipoperfusión microcirculatoria y disfunción orgánica multisistémica.

Los hematíes tienen un rol muy importante en el transporte sistémico de oxígeno; responden a la hipoxia a través de la denominada regulación metabólica dependiente del oxígeno, que implica la unión competitiva de la desoxihemoglobina y las enzimas glucolíticas al dominio citosólico N-terminal de la banda 3. Este mecanismo promueve la acumulación de 2,3-DPG, estabilizando el estado desoxigenado de la hemoglobina y la acidificación del citosol, desencadenando la descarga de oxígeno a través del efecto Bohr. La policitemia en el neonato indica que, es necesaria la vigilancia, por sus posibles efectos sobre la viscosidad de la sangre y sus propiedades de flujo en la microcirculación.

Otro de los parámetros de la biometría hemática, que resultó tener diferencias estadísticamente significativas en ambas cohortes de estudio, fueron la hemoglobina y el hematocrito neonatales. Ambos fueron significativamente superiores entre los neonatos a gran altura. Esto indica que, los recién nacidos a gran altura, tuvieron mayor concentración de hematíes y de hemoglobina. Esto es hecho normal en todos los neonatos a término, que nacen con una tendencia a la poliglobulia, como una respuesta fisiológica al entorno intrauterino, que presupone cierto grado de hipoxia; sin embargo, entre los nacidos a gran altitud, se produce además por un mecanismo activo, que se traduce un incremento de la eritropoyesis, como respuesta a la hipoxia crónica que presupone el desarrollo a gran altitud geográfica.

En concordancia con esto, la gestación a gran altitud geográfica, se comporta como un factor predisponente de insuficiencia placentaria, lo que resulta un factor estimulante de la eritropoyesis fetal, por incremento en la producción de

eritropoyetina en el hígado, riñones fetales, placenta, con niveles elevados en sangre del cordón; además, una de los indicios de que un feto se ha desarrollado a gran altitud geográfica, son el incremento en la masa de células rojas, de la hemoglobina, hematocrito, como resultado en el incremento de la producción de eritropoyetina. Durante la transición a la vida extrauterina, el neonato nacido a nivel del mar, tiene concentraciones menores de eritropoyetina que el nacido a mayor altitud geográfica, lo que explica las diferencias en la cifra de hematíes y en las concentraciones de hemoglobina en ambas cohortes de estudio.

De forma adicional, el mecanismo por el que la hipoxemia estimula la eritropoyesis es, parte de la reducción de la disponibilidad de hierro proli-hidroxilasa (PHD), en los fibroblastos del espacio peritubular renal, lo que provoca la estabilización de la subunidad α del factor 2α , inducido por hipoxia, que se une con la fracción 1β e induce la síntesis de eritropoyetina, que promueve la maduración y proliferación de glóbulos rojos en la médula ósea, un proceso que requiere hierro. Su disponibilidad está asegurada por la hormona eritroferona y el factor de crecimiento derivado de plaquetas BB. Estos factores suprimen la expresión de hepcidina en el hígado, de modo que la hepcidina no puede inducir la degradación del ferroportina exportador de hierro en los enterocitos duodenales y en los macrófagos.

Esto permite una mayor absorción y liberación de hierro de los depósitos. El hierro unido a la transferrina se entrega a la médula ósea y se usa para la síntesis de hemo. Asimismo, la placenta juega un rol fundamental en la hematopoyesis fetal, en situaciones de hipoxemia crónica, como sería, la altitud geográfica, con la intervención de las células madre con capacidad para la hematopoyesis multilineaje.

Esta población de células madre reside en la zona del laberinto y se origina del mesodermo coriónico y alantoideo en un nicho respaldado por la señalización del factor de crecimiento β derivado de plaquetas del trofoblasto endotelial. La hipoxia y el factor 1 inducible por hipoxia, subunidad A (HIF1A) contribuyen a la regulación del desarrollo de células progenitoras y hematopoyéticas en la placenta.

Por otra parte, también se observaron diferencias estadísticamente significativas en cuanto al valor de los leucocitos totales, que resultó ser superior entre los recién nacidos a gran altura, lo que pudiera estar relacionado con el estímulo medular a la hipoxemia crónica, como parte de la policitemia que presentaron estos recién nacidos. La leucocitosis en el recién nacido, se explica por múltiples factores, como un incremento en su producción medular, el desplazamiento hacia las paredes vasculares o la hemoconcentración. En esta investigación se observó que, al establecer el punto de corte para la cifra de leucocitos totales en ambas cohortes de neonatos, entre los nacidos a gran altura, predominaba la leucocitosis, mientras que, en los nacidos a nivel del mar, predominaron los que estaban por debajo del punto de corte. En este punto, es válido señalar, que para ambas cohortes, los valores obtenidos se encuentran dentro del rango de normalidad para los recién nacidos.

Al analizar el comportamiento de los parámetros hemogasométricos, se observó que, la cohorte de neonatos a gran altura, tuvieron con mayor frecuencia niveles más bajo de pH, lo que indica se trataba de un cuadro de acidemia. La reducción del pH sanguíneo, es otro de los mecanismos de adaptación del feto a las bajas concentraciones de oxígeno disponibles a grandes alturas; por lo que, la

acidosis respiratoria, a través de sus efectos inhibitorios sobre la actividad enzimática global, los mecanismos termorreguladores centrales y la capacidad de respuesta de la grasa marrón a la estimulación noradrenérgica, desempeña un papel auxiliar en la reducción metabólica.

Por otra parte, se constató que en los neonatos a gran altura, fue más frecuente una pO_2 significativamente más baja que en los nacidos al nivel del mar, sin embargo, se mantuvo dentro del rango de normalidad aceptado, aunque, con una tendencia a la hipoxemia, ya que predominaron los casos que estaban por debajo del punto de corte establecido ($pO_2 \leq 72$ mmHg) en este grupo; lo que significa que, entre estos pacientes, se aún no se han establecido los mecanismos fisiológicos de adaptación a la vida extrauterina, con baja disponibilidad de oxígeno en el ambiente extrauterino; por tanto, se trata de altas concentraciones de hemoglobina circulante, con alta afinidad por el oxígeno, lo que se traduce un baja presión parcial de oxígeno en sangre periférica, o hipoxemia.

Los valores normales de tensión arterial de oxígeno (pO_2) en recién nacidos a término son 50-70 mm de Hg. El hecho de que se haya observado una tendencia a la hipoxemia en los neonatos en altitud geográfica, pudiera ser una consecuencia de la policitemia anteriormente descrita, o pudiera tratarse también de retraso en el procesamiento de la muestra o, que se haya tomado de sangre venosa; además, debe tenerse en cuenta que, los valores de la pO_2 pudieran estar sujetos a variaciones, debido al llanto del neonato y a la agitación por el dolor; por lo que la muestra debería ser tomada de un catéter fijo, de la forma más tranquila posible. A pesar de esto, las variaciones hemograsométricas que se observaron entre ambas cohortes de estudio,

podrían ser el resultado de las variaciones en la adaptación a la vida extrauterina, que es de duración variable. En los recién nacidos a mayor altitud geográfica, este proceso suele necesitar cambios más importantes.

Debido al descenso de la presión barométrica que se registra con el incremento de la altura, se describe una reducción de la presión parcial de oxígeno (pO_2), por lo que, este neonato, sufre cambios en su frecuencia cardíaca y respiratoria; así como en su sistema de equilibrio ácido base, que le permite adaptarse más rápidamente a estas nuevas condiciones atmosféricas, en la vida extrauterina. En este sentido, el término "adaptación" se ha utilizado de diferentes maneras, pero cuando se refiere a rasgos fenotípicos sobre los que la selección natural ha actuado, tiene un significado específico y aplica a cualquier característica de estructura, función o comportamiento que aumente la capacidad de sobrevivir y reproducirse en un entorno determinado.

Los niveles de PCO_2 , también fueron superiores en los neonatos a gran altitud, aunque, en ambas cohortes de estudio, se mantuvieron dentro del rango de normalidad aceptado; sin embargo, puede decirse que en los nacidos en la zona de mayor altitud geográfica, hubo una mayor tendencia a la hipercapnia, lo que, unido a la reducción del pH y de las concentraciones de pO_2 , indican que se trata de los mecanismos de adaptación a la vida extrauterina en la altura, con menor presión barométrica de oxígeno y por tanto, menor nivel de saturación. El transporte de dióxido de carbono ayuda a excretar grandes cantidades de CO_2 continuamente desde altas concentraciones corporales hasta bajas concentraciones atmosféricas.

Por consiguiente, el dióxido de carbono se transporta en varias formas: disuelto en plasma, en forma de bicarbonato, en equilibrio con CO₂ disuelto, en el plasma, como parte de los glóbulos rojos. El dióxido de carbono es 20 veces más soluble en sangre que el oxígeno y su curva de disociación es casi lineal en rangos fisiológicos. Como resultado, se pueden transportar grandes cantidades de CO₂ en la sangre y eliminarlas del cuerpo con cambios relativamente pequeños en la presión parcial de dióxido de carbono en la sangre. El dióxido de carbono y el oxígeno interactúan en la sangre para mejorar las capacidades de carga y descarga del otro donde existen concentraciones extremas. La unión de CO₂ a la hemoglobina en los tejidos aumenta la descarga de oxígeno de la sangre capilar, según el efecto Bohr.

Por otro lado, la unión del oxígeno a la hemoglobina en el lecho capilar alveolar aumenta la descarga de CO₂ de la sangre capilar al alveolar por el efecto Haldane. Las concentraciones elevadas de pCO₂, son el mejor mecanismo de estimulación para el centro respiratorio en los seres humanos y, a su vez, se relaciona con los niveles de bicarbonato y el exceso de base. En esta investigación, no se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas en estos parámetros en ambas cohortes de estudio; sin embargo, se obtuvieron valores cercanos al límite inferior, aunque, pueden considerarse normales. Sobre esto, puede decirse que el cuadro hemogasométrico que predominó entre los recién nacidos a gran altitud, forma parte de las adaptaciones hematológicas en el neonato, que incluyen policitemia, aumento de la capacidad de unión al oxígeno y un desplazamiento hacia la derecha de la curva de disociación de la hemoglobina, debido a un incremento en la producción de 2,3

difosfoglicerato (2,3-DPG), como respuesta a la policitemia, que reduce la afinidad de la hemoglobina por el oxígeno, lo que incrementa el nivel de pO₂.

La posición de la curva de disociación de oxihemoglobina se ve afectada por los cambios en el tipo de hemoglobina, el pH, la temperatura y las concentraciones de 2,3-difosfoglicerato. La hemoglobina fetal se une al oxígeno con más avidez que la hemoglobina adulta y tiende a desplazar la curva hacia la izquierda. Como resultado, la paO₂ en la que la hemoglobina está saturada al 50% (P50) disminuye. Este cambio beneficia al feto ya que favorece la absorción de O₂ en las bajas tensiones de O₂ en la placenta, de igual manera sucede cuando se produce el nacimiento en zonas de gran altitud geográfica, con reducción de la presión barométrica de oxígeno. Durante los primeros meses después del nacimiento, la curva de disociación de oxihemoglobina comienza a desplazarse hacia la derecha, y entre los 4 y 6 meses de edad es similar a la del adulto.

De los hallazgos obtenidos en esta investigación, se infiere que la altitud geográfica tuvo un impacto estadísticamente significativo en los parámetros de la biometría hemática y la hemogasometría arterial, aunque los cambios fisiológicos observados se encuentran dentro del rango de normalidad para los neonatos, existieron diferencias importantes en ambos grupos de estudio. Esto indica que, para sobrevivir, y desarrollarse adecuadamente en condiciones de gran altitud geográfica, el feto y el recién nacido debe hacer uso de mecanismos que comprenden un intercambio de gases optimizado a través de una gran área de superficie respiratoria, como la placenta y, mejorar el transporte de oxígeno por adaptaciones hematológicas y ajustes metabólicos a nivel de tejido.

Limitaciones

Este estudio presentó las siguientes limitaciones: a pesar de que el tamaño muestral, es suficiente, es necesario una muestra más amplia, a partir de un estudio multicéntrico

Generalización

Es posible generalizar esta investigación, con un diseño prospectivo e incluyendo una muestra mayor.

Conclusión

Ambas cohortes de recién nacidos a término, a nivel del mar y en zonas de altitud geográfica, presentaron los cambios fisiológicos de la transición a la vida extrauterina. Entre los neonatos nacidos a gran altura, se observó un grado de poliglobulia, acidosis respiratoria e hipoxemia significativamente superior que en los recién nacidos a nivel del mar, lo que indica que la altitud geográfica intensifica los cambios fisiológicos que se observan en la biometría hemática y la gasometría arterial en los recién nacidos a término.

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 tiempo dedicación y apoyo durante el desarrollo de este estudio. Así como también a las autoridades la prestigiosa Universidad San Francisco de Quito y el posgrado de Neonatología, de manera especial al Dr. Gonzalo Mantilla, Dr. Luis Rguiguren.

Referencias

1. Rood K, Lopez V, La Frano MR, Fiehn O, Zhang L, Blood AB, et al. Gestational Hypoxia and Programming of Lung Metabolism. *Front Physiol* [Internet]. 2019 Nov 29 [cited 2020 May 19];10(2):15–23. Available from: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fphys.2019.01453/full>
2. Jacob EA. Hematological Differences in Newborn and Aging: A Review Study. *Hematol Transfus Int J* [Internet]. 2016 Dec 28;3(3):178–90. Available from: <https://medcraveonline.com/HTIJ/hematological-differences-in-newborn-and-aging-a-review-study.html>
3. Ertl R, Waldhoer T, Yang L. Moderate altitude impacts birth weight: 30 years retrospective sibling analyses using record linkage data. *Pediatr Res* [Internet]. 2019 Sep 21 [cited 2020 May 19];86(3):403–7. Available from: <http://www.nature.com/articles/s41390-019-0434-4>
4. Petousi N, Robbins PA. Human adaptation to the hypoxia of high altitude: the Tibetan paradigm from the pregenomic to the postgenomic era. *J Appl Physiol* [Internet]. 2014 Apr 1 [cited 2020 May 19];116(7):875–84. Available from: <https://www.physiology.org/doi/10.1152/jappphysiol.00605.2013>
5. Yigit B, Tutsak E, Yıldırım C, Hutchon D, Pekkan K. Transitional fetal hemodynamics and gas exchange in premature postpartum adaptation: immediate vs. delayed cord clamping. *Matern Heal Neonatol Perinatol* [Internet]. 2019 Dec 12 [cited 2020 May 19];5(1):5–14. Available from: <https://mhnpjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40748-019-0100->

1

6. Finnemore A, Groves A. Physiology of the fetal and transitional circulation. *Semin Fetal Neonatal Med* [Internet]. 2015 Aug 1 [cited 2020 May 19];20(4):210–6. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1744165X15000505>
7. Doherty TM, Salik I. Physiology, Neonatal [Internet]. *StatPearls*. 2019 [cited 2020 May 19]. 25–41 p. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30969662>
8. Hillman NH, Kallapur SG, Jobe AH. Physiology of Transition from Intrauterine to Extrauterine Life. *Clin Perinatol* [Internet]. 2012 Dec [cited 2020 May 19];39(4):769–83. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0095510812001054>
9. Soares MJ, Iqbal K, Kozai K. Hypoxia and Placental Development. *Birth Defects Res* [Internet]. 2017 Oct 16 [cited 2020 May 19];109(17):1309–29. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/bdr2.1135>
10. Martínez JI, Román EM, Alfaro EL, Grandi C, Dipierri JE. Geographic altitude and prevalence of underweight, stunting and wasting in newborns with the INTERGROWTH-21st standard. *J Pediatr (Rio J)* [Internet]. 2019 May 1 [cited 2020 May 19];95(3):366–73. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0021755717311440>
11. Ivanovs A, Rybtsov S, Ng ES, Stanley EG, Elefanty AG, Medvinsky A. Human haematopoietic stem cell development: from the embryo to the dish.

- Development [Internet]. 2017 Jul 1 [cited 2020 May 19];144(13):2323–37. Available from: <http://dev.biologists.org/lookup/doi/10.1242/dev.134866>
12. Popescu D-M, Botting RA, Stephenson E, Green K, Webb S, Jardine L, et al. Decoding human fetal liver haematopoiesis. *Nature* [Internet]. 2019 Oct 9 [cited 2020 May 18];574(7778):365–71. Available from: <http://www.nature.com/articles/s41586-019-1652-y>
 13. Morton SU, Brodsky D. Fetal Physiology and the Transition to Extrauterine Life. *Clin Perinatol* [Internet]. 2016 Sep 1 [cited 2020 May 19];43(3):395–407. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0095510816300264>
 14. Goyal R, Goyal D, Chu N, Van Wickle J, Longo LD. Cerebral Artery Alpha-1 AR Subtypes: High Altitude Long-Term Acclimatization Responses. Chen X, editor. *PLoS One* [Internet]. 2014 Nov 13 [cited 2020 May 19];9(11):11–24. Available from: <https://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0112784>
 15. HL L, YM S, CY L, HC N, M S, JK W. Acclimatization to Middle Altitude Hypoxia Protects Against Developmental and Cognitive Deficits Caused by Acute Fetal Hypoxia in Mice. *Sheng Li Xue Bao*. 2017;69(2):56–62.
 16. Manning JM, Manning LR, Dumoulin A, Padovan JC, Chait B. Embryonic and Fetal Human Hemoglobins: Structures, Oxygen Binding, and Physiological Roles. In: *Sub-cellular biochemistry* [Internet]. NLM (Medline); 2020 [cited 2020 May 19]. p. 275–96. Available from: http://link.springer.com/10.1007/978-3-030-41769-7_11

17. Avni R, Golani O, Akselrod-Ballin A, Cohen Y, Biton I, Garbow JR, et al. MR Imaging–derived Oxygen-Hemoglobin Dissociation Curves and Fetal-Placental Oxygen-Hemoglobin Affinities. *Radiology* [Internet]. 2016 Jul 1 [cited 2020 May 19];280(1):68–77. Available from: <http://pubs.rsna.org/doi/10.1148/radiol.2015150721>
18. Wang M, Zhuang D, Mei M, Ma H, Li Z, He F, et al. Frequent mutation of hypoxia-related genes in persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Respir Res* [Internet]. 2020 Dec 13 [cited 2020 May 19];21(1):53–62. Available from: <https://respiratory-research.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12931-020-1314-5>
19. Hoiland RL, Howe CA, Coombs GB, Ainslie PN. Ventilatory and cerebrovascular regulation and integration at high-altitude. *Clin Auton Res* [Internet]. 2018 Aug 24 [cited 2020 May 19];28(4):423–35. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s10286-018-0522-2>
20. Fajersztajn L, Veras MM. Hypoxia: From Placental Development to Fetal Programming. *Birth Defects Res* [Internet]. 2017 Oct 16 [cited 2020 May 19];109(17):1377–85. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/bdr2.1142>
21. González-Andrade F. High Altitude as a Cause of Congenital Heart Defects: A Medical Hypothesis Rediscovered in Ecuador. *High Alt Med Biol* [Internet]. 2020 Jan 23 [cited 2020 May 19];2(1):5–9. Available from: <https://www.liebertpub.com/doi/10.1089/ham.2019.0110>

22. Ritchie HE, Oakes DJ, Kennedy D, Polson JW. Early Gestational Hypoxia and Adverse Developmental Outcomes. *Birth Defects Res* [Internet]. 2017 Oct 16 [cited 2020 May 18];109(17):1358–76. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/bdr2.1136>
23. Morgan MC, Maina B, Waiyego M, Mutinda C, Aluvaala J, Maina M, et al. Oxygen saturation ranges for healthy newborns within 24 hours at 1800 m. *Arch Dis Child - Fetal Neonatal Ed* [Internet]. 2017 May 1 [cited 2020 May 19];102(3):266–8. Available from: <http://fn.bmj.com/lookup/doi/10.1136/archdischild-2016-311813>
24. Georgakopoulou I, Chasapi SA, Bariamis SE, Varvarigou A, Spraul M, Spyroulias GA. Metabolic changes in early neonatal life: NMR analysis of the neonatal metabolic profile to monitor postnatal metabolic adaptations. *Metabolomics* [Internet]. 2020 May 24 [cited 2020 May 19];16(5):58–64. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s11306-020-01680-4>
25. Rothhammer F, Fuentes-Guajardo M, Chakraborty R, Lorenzo Bermejo J, Dittmar M. Neonatal Variables, Altitude of Residence and Aymara Ancestry in Northern Chile. West J, editor. *PLoS One* [Internet]. 2015 Apr 17 [cited 2020 May 19];10(4):18–31. Available from: <https://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0121834>
26. Ritchie HE, Oakes DJ, Kennedy D, Polson JW. Early Gestational Hypoxia and Adverse Developmental Outcomes. *Birth Defects Res* [Internet]. 2017 Oct 16 [cited 2020 May 19];109(17):1358–76. Available from:

<http://doi.wiley.com/10.1002/bdr2.1136>

27. Levine LD, Gonzales GF, Tapia VL, Gasco M, Sammel MD, Srinivas SK, et al. Preterm birth risk at high altitude in Peru. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 2015 Feb 1 [cited 2020 May 19];212(2):210–8. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0002937814008606>
28. Gassmann NN, van Elteren HA, Goos TG, Morales CR, Rivera-Ch M, Martin DS, et al. Pregnancy at high altitude in the Andes leads to increased total vessel density in healthy newborns. *J Appl Physiol* [Internet]. 2016 Sep 1 [cited 2020 May 19];121(3):709–15. Available from: <https://www.physiology.org/doi/10.1152/jappphysiol.00561.2016>
29. Levine RS, Salemi JL, Mejia de Grubb MC, Wood SK, Gittner L, Khan H, et al. Altitude and Variable Effects on Infant Mortality in the United States. *High Alt Med Biol* [Internet]. 2018 Sep 1 [cited 2020 May 19];19(3):265–71. Available from: <https://www.liebertpub.com/doi/10.1089/ham.2018.0018>
30. West JB. A strategy for reducing neonatal mortality at high altitude using oxygen conditioning. *J Perinatol* [Internet]. 2015 Nov 1 [cited 2020 May 19];35(11):900–2. Available from: <http://www.nature.com/articles/jp2015108>
31. Ballew C, Haas JD. Hematologic evidence of fetal hypoxia among newborn infants at high altitude in Bolivia. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 1986 Jul 1 [cited 2020 May 19];155(1):166–9. Available from: Hematologic evidence of fetal hypoxia among newborn infants at high altitude in Bolivia

32. Gassmann M, Mairbäurl H, Livshits L, Seide S, Hackbusch M, Malczyk M, et al. The increase in hemoglobin concentration with altitude varies among human populations. *Ann N Y Acad Sci* [Internet]. 2019 Jun 30 [cited 2020 May 19];1450(1):204–20. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/nyas.14136>

Anexos

Anexo 1. Hoja de recolección de datos

 <p>UNIVERSIDAD SAN FRANCISCO</p>	<p>Comparación de cambios fisiológicos en neonatos a término, nacidos entre 2019-2020, en las zonas del Ecuador: 4 de baja altitud y 9 de gran altitud.</p>
--	--

Formulario N#			
Bloque A. Datos generales			
Procedencia			
Fecha de recolección			
Unidad Operativa de salud			
Bloque B. Datos de laboratorio (Neonatal)			
<i>Marque el valor en el casillero o casilleros que correspondan al caso</i>			
Biometría	Glóbulos rojos Glóbulos blancos	Hemoglobina Hematocrito	
Gasometría	PH HCO ₃	Pco ₂	Pao ₂
Glicemia			

Quito, 20 de mayo de 2020

Doctora
Mayra Jacqueline Asas Jinde
Investigadora Principal
Universidad San Francisco de Quito USFQ
Ciudad

Asunto: Aprobación del protocolo 2019-173TPG

De mi mejor consideración:

El Comité de Ética de Investigación en Seres Humanos (CEISH) de la Universidad San Francisco de Quito (CEISH-USFQ), notifica a usted que evaluó los aspectos éticos, metodológicos y jurídicos de la investigación *Comparación de cambios fisiológicos en neonatos a término, nacidos entre 2019-2020, en las zonas del Ecuador: 4 y 8 de baja altitud; 3 y 9 de gran altitud*, acordando **aprobar** el estudio registrado con los siguientes datos:

Código CEISH-USFQ	P2019-173TPG
# Informe de evaluación	IR-EXP144-2019-CEISH-USFQ
Categoría de revisión	Trabajo de titulación del posgrado de Neonatología, de la Facultad de Medicina.
Tipo de estudio	Observacional sin muestras biológicas, analítico, descriptivo, transversal, con información de población vulnerable.
Área de estudio	Ciencias de la salud
Nivel de riesgo	Expedito, en vista de que el estudio recolecta información retrospectiva (de historias clínicas), de <u>población "vulnerable" (neonatos)</u> , cuidando la anonimización de los datos y con el consentimiento de los representantes de los menores. 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	Seis meses (mayo a noviembre 2020)
Zonas de implementación	ZP9-DMQ; ZP8-DMGyq; ZP4 y ZP3.
Financiamiento	Personal
Investigadores e instituciones participantes	IP: Mayra Jacqueline Asas Jinde DT: Francisco González Andrade



Documentos aprobados para esta investigación:

	Nombre del documento	Versión	fecha	# págs
1	Solicitud de revisión + Protocolo del estudio	E4.0	19 may 20	13
2	2.1. Formulario de consentimiento para representantes de menores, para uso de información clínica	E4.0	19 may 20	05
3	Documentos que evidencia la idoneidad del IP:	-	11 mar 20	
	3.1. Hojas de vida del investigador principal			04
	3.2. Carta compromiso del IP			01
	3.3. Acuerdo de confidencialidad del IP y declaración de ausencia de conflictos de interés del IP			01
3.5. Certificados de capacitación de ética en la investigación	2020	03		
4	Formulario de recolección de datos	E1.0	11 mar 20	02

Para la aprobación de esta investigación, se ha tomado en consideración la pertinencia y/o relevancia científica de la investigación, la idoneidad del equipo de investigación, la factibilidad de la investigación y la idoneidad de los recursos de la investigación.

La vigencia de aprobación de la investigación es de nueve meses, contados a partir del **20 de mayo de 2020 hasta el 31 de diciembre de 2020**, tomando en cuenta el período de duración especificado en el protocolo presentado, con un mes adicional para cualquier eventualidad. Si el estudio requiere una extensión, usted deberá solicitar la renovación de la aprobación de su investigación, según lo acordado en la *"Carta compromiso del investigador principal"*.

Recordamos que usted, como investigadora principal, deberá notificar al CEISH-USFQ del inicio y finalización de la investigación, remitir un informe final y cumplir con los demás compromisos contraídos con el CEISH-USFQ en la *"Carta compromiso del investigador principal"*.

El CEISH-USFQ deslinda cualquier responsabilidad en cuanto a la veracidad de la información presentada.

Atentamente,


 Iván Sisa, MD, MPH, MS
 Presidente CEISH-USFQ
comitebioetica@usfq.edu.ec



