

Universidad San Francisco de Quito USFQ

Colegio de Posgrados

**Recién nacidos de embarazo múltiple con complicaciones y factores de
riesgo maternos en los Hospitales Públicos de Quito, Pichincha,**

Ecuador, 2019- 2020

Ximena Aracely Orozco Quinga Med.

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, 26 de mayo de 2020.

Universidad San Francisco de Quito USFQ

Colegio de Posgrados

Hoja de aprobación del trabajo de titulación

Recién nacidos de embarazo múltiple con complicaciones y factores de riesgo maternos en los Hospitales Públicos de Quito, Pichincha,

Ecuador, 2019- 2020

Ximena Aracely Orozco Quinga Med.

	Firmas
Fabrizio 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, 26 de mayo 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.

Atentamente,


Firma del investigador principal

Firma del estudiante: _____

Nombre: Ximena Aracely Orozco Quinga

Código de estudiante: 00204051

C. I.: 1803745429

Lugar, Fecha Quito, 26 de mayo de 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>.

Resumen

Contexto: La incidencia de gestaciones multifetales ha aumentado dramáticamente en las últimas décadas.

Objetivo: Identificar a los pacientes de cada cohorte, mediante un registro de información, verificando los factores prenatales en las gestantes múltiples mediante la historia clínica perinatal lo que va a determinar la morbilidad, evolución clínica y estancia hospitalaria de los prematuros múltiples.

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.

Resultados: El 34,18% (70 madres) presentaron antecedentes prenatales. Edad promedio: 33,23 años para las madres con antecedentes y 31,49 años para las madres sanas. Cohorte 1: *Edad gestacional media semanas* 30,90 (2,37). Morbidades en los recién nacidos: *Asfixia perinatal* 56 (27,59%); *Retardo de Crecimiento Intrauterino* 14 (6,90%); *Persistencia del ductus arterioso* 7 (3,45%); *Ventilación mecánica no invasiva* 189 (93,10%); *Fototerapia más protección ocular, simple* 182 (89,66%), *Uso de inotrópicos* 189 (93,10%); *Sedación* 189 (93,10%); *Días con antibióticos <21* 63 (31,03%); *Estancia hospitalarias 8 a 14 días* 35 (17,24); de 15 a 28 días 63 (31,03).

Conclusiones: Los neonatos de mujeres con antecedentes de riesgo prenatales, periparto y comorbilidades asociadas, tuvieron mayor grado de prematuridad (EG: $30,4 \pm 2,6$ semanas), desequilibrio ácido base al nacer, Apgar al minuto ≥ 7 puntos (90%), mayor frecuencia de complicaciones postnatales como el conducto arterioso persistente (100%) y mayor necesidad de fototerapia doble con protección ocular (30%) que los neonatos de mujeres sanas. Las diferencias intergrupos alcanzaron significación estadística ($p < 0,05$) para estos parámetros.

Palabras claves

Antecedentes maternos prenatales, recién nacidos, prematuridad, asfixia perinatal, sepsis clínica temprana, enfermedad de membrana hialina, asistencia ventilatoria invasiva, estancia hospitalaria.

Abstract

Context: The incidence of multifetal pregnancies has increased dramatically in recent decades.

Objective: To identify the patients of each cohort, by means of an information registry, verifying the prenatal factors in the multiple pregnant women by means of the perinatal clinical history, which will determine the morbidity, clinical evolution and hospital stay of the multiple premature infants.

Methods: Cross-sectional, epidemiological, descriptive / observational study with two cohorts of patients. Sample: 102 cases in each cohort. The information was taken from the medical records of the patients.

Results: 34.18% (70 mothers) had a prenatal history. Average age: 33.23 years for mothers with a history and 31.49 years for healthy mothers. Cohort 1: Average gestational age weeks 30.90 (2.37). Morbidities in newborns: Perinatal asphyxia 56 (27.59%); Intrauterine Growth Delay 14 (6.90%); Ductus arteriosus persistence 7 (3.45%); Non-invasive mechanical ventilation 189 (93.10%); Phototherapy plus eye protection, simple 182 (89.66%), use of inotropics 189 (93.10%); Sedation 189 (93.10%); Days with antibiotics <21 63 (31.03%); Hospital stays 8 to 14 days 35 (17.24); from 15 to 28 days 63 (31.03).

Conclusions: Neonates of women with a history of prenatal risk, peripartum and associated comorbidities, had a higher degree of prematurity (EG: 30.4 ± 2.6 weeks), acid-base imbalance at birth, Apgar at minute ≥ 7 points (90%), higher frequency of postnatal complications such as patent ductus arteriosus (100%) and greater need for double phototherapy with eye protection (30%) than neonates of healthy women. Intergroup differences reached statistical significance ($p < 0.05$) for these parameters.

Keywords

Antenatal maternal history, newborns, prematurity, perinatal asphyxia, early clinical sepsis, hyaline membrane disease, invasive ventilatory care, hospital stay.

Tabla de contenidos

Hoja de aprobación del trabajo de titulación	2
© Derechos de autor	3
Resumen	5
Palabras claves	5
Abstract	6
Keywords	6
Tabla de contenidos	5
Índice de tablas	9
Índice de gráficos	10
Índice de anexos	11
Introducción	11
Contexto	11
Justificación	14
Objetivo	15
Sujetos y métodos	16
Diseño de la investigación	16
Contexto	16
Participantes	16
Criterios de inclusión	16
Criterios de exclusión	16
Criterios de eliminación	17
Variables	17
Fuentes de datos, mediciones	18
Sesgos evitados	18
Muestreo	18
Métodos estadísticos	20
Criterios éticos	20
Resultados	21
Discusión	32
Limitaciones	43
Generalización	43
Conclusión	43

Declaraciones	44
Declaración de contribución del autor	44
Declaración de financiación	44
Declaración de conflicto de interés.	44
Información adicional.	44
Agradecimientos	45
Referencias	46
Anexos	50

Índice de tablas

- Tabla 1.** Distribución de las características maternas en relación a los grupos presencia o ausencia de antecedentes maternos prenatales. 21
- Tabla 2.** Distribución de las características natales en relación a los grupos presencia o ausencia de antecedentes maternos prenatales. 24
- Tabla 3.** Distribución de las características posnatales en relación a los grupos presencia o ausencia de antecedentes maternos prenatales. 25

Índice de gráficos

Gráfico 1. Relación multivariante grupos presencia o ausencia de antecedentes maternos prenatales **¡Error! Marcador no definido.**

Índice de anexos

Anexo 1. Hoja de recolección de datos	50
Anexo 2. Aprobación por el Comité de Ética	53

Introducción

Contexto

Los embarazos múltiples representan del 2 al 4% del número total de nacimientos. Las tasas de embarazo múltiple espontáneo varían en todo el mundo y han aumentado en los últimos 30 años; particularmente en países de ingresos altos o medios, debido a una edad materna más avanzada para quedar embarazada, una disminución de la fertilidad y un mayor uso de técnicas de reproducción asistida. Es bien sabido que el embarazo múltiple se asocia con mayores riesgos maternos y perinatales. El embarazo múltiple ocurre como resultado de interacciones complejas entre factores genéticos y ambientales. Las influencias hereditarias, la edad materna avanzada, la tecnología de reproducción asistida y la paridad avanzada son factores de riesgo bien establecidos para este tipo de embarazos(1).

Los embarazos múltiples y las tasas de nacimientos vivos múltiples han aumentado durante las últimas décadas y los nacimientos múltiples ahora representan el 3% de todos los nacimientos en todo el mundo. La tasa de nacimientos gemelos aumentó en más del 75% en los Estados Unidos entre 1980 y 2009. Se han observado tendencias similares en Europa occidental y otros países(2). Para que ocurra un embarazo múltiple, debe tener lugar la fertilización de dos ovocitos por dos espermatozoides, generando gemelos dicigóticos, o de la fertilización de un solo ovocito, que posteriormente se dividirá en dos estructuras similares, cada una capaz de desarrollar un individuo, generando gemelos monocigóticos(3).

Los embarazos dicigóticos son la mayoría y ocurren espontáneamente debido a una mayor concentración de hormona foliculoestimulante (FSH) en la mujer. Por lo tanto, los factores predisponentes para su aparición son: vivir en zonas templadas, pertenecer a la etnia negra, la multiparidad, la edad avanzada que se asocia con hiperestimulación ovárica debido al aumento de la gonadotropina entre las edades de 35 y 39 años, la condición socioeconómica baja, el uso de anticonceptivos orales, los antecedentes familiares de embarazo múltiple, el uso de técnicas de reproducción asistida. Por otra parte, los embarazos monocigóticos representan el 30% de los embarazos múltiples y están ampliamente determinados por factores genéticos (4).

La fertilización in vitro es un factor de riesgo para este tipo de embarazos, ya que los procedimientos embrionarios pueden generar una alteración en la zona pelúcida. Al contrario de los embarazos dicigóticos, que siempre son dicoriónicos, la corionicidad en los embarazos monocigóticos está determinada por el momento de la división de ambas masas celulares. Si la división ocurre en las primeras 72 horas después de la fertilización, el embarazo es dicoriónico y diamniótico. Si la división se produce entre los días 4 y 8, el embarazo es monocoriónico y diamniótico. Si la división ocurre después del octavo día, el embarazo es monocoriónico y monoamniótico. Alrededor del 75% de los embarazos monocigóticos son monocoriónicos y, entre los embarazos monocoriónicos, el 2% son monoamnióticos(5).

La adaptación materna a un embarazo gemelar conduce a varias complicaciones. La muerte materna asociada con un embarazo gemelar es 2,5 veces

mayor que en un embarazo único. La tasa de mortalidad perinatal es de dos a tres veces mayor en gemelos que entre los recién nacidos únicos, principalmente debido al parto prematuro, la restricción del crecimiento fetal, el bajo peso al nacer y la anoxia intraparto. La edad materna extrema, ya sea adolescente o mayor a los 35 años, unido al embarazo múltiple, son factores de riesgo independientes para resultados adversos del embarazo. La edad materna avanzada, definida como la edad de 35 años o más al momento de diagnóstico de la gestación, se asocia con un mayor riesgo de parto prematuro, muerte fetal, alteraciones cromosómicas y complicaciones maternas(6,7).

En comparación con la población general, las madres adolescentes corren un mayor riesgo de resultados adversos, incluidos los nacimientos prematuros, los bebés pequeños para la edad gestacional y la muerte neonatal. El embarazo múltiple se considera un embarazo de riesgo porque se relaciona con varias complicaciones, tanto para la madre como para los productos de la concepción; aunque el peor resultado posible es la muerte perinatal, que incluye muertes fetales y muertes de nacidos vivos en los primeros 7 días después del nacimiento. Los embarazos múltiples, en comparación con los embarazos únicos, aumentan dos o tres veces el riesgo de muerte perinatal. El parto prematuro y el bajo peso al nacer son los factores más importantes para determinar estos resultados perinatales(8,9).

En la actualidad, muchos embarazos son el resultado de la terapia de fertilidad, por lo que limitar el número de embriones transferidos puede reducir el riesgo de tener gestaciones múltiples y, de esa manera, se puede disminuir el riesgo asociado. Los embarazos múltiples ponen a la madre en riesgo de aborto

espontáneo, preeclampsia, hemorragia anteparto, hemorragia posparto, anemia por deficiencia de hierro y ácido fólico, polihidramnios, parto prematuro, rotura prematura de membranas ovulares y aumento de la tasa de cesáreas. La preeclampsia es hasta tres veces más común en embarazos múltiples que en embarazos únicos y es probable que sea más grave(10–12).

Justificación

Se ha demostrado que los corticoides prenatales disminuyen la morbilidad respiratoria neonatal en embarazos múltiples cuando se administran durante el período prematuro tardío. Estos hallazgos también se aplican a los gemelos prematuros tardíos, que representan aproximadamente un tercio de los neonatos(13). La ocurrencia de morbilidad materna severa y muerte materna fue significativamente mayor entre embarazos gemelares en comparación con embarazos únicos en todas las regiones. Los partos gemelos se asociaron con tasas más altas de prematuridad, puntajes de Apgar menores de 7 a los 5 minutos, bajo peso al nacer, muerte fetal, muerte neonatal temprana, ingreso a la UCIN y cualquier resultado perinatal adverso. Los resultados fueron consistentemente peores para el segundo gemelo en todos los resultados(14).

Los embarazos complicados por restricción de crecimiento intrauterino de tipo II se diagnostican significativamente antes y se asocian con un mayor riesgo de resultados perinatales adversos en comparación con aquellos con fetos con restricción de crecimiento intrauterino de tipo I (15). Los recién nacidos de embarazos triples fueron prematuros, tuvieron bajo peso al nacer y necesitaron con mayor frecuencia ingreso en la UCIN en comparación con los de embarazos

gemelares. La ictericia neonatal y la sepsis neonatal fueron las complicaciones neonatales más comunes. Los recién nacidos de embarazos triples fueron prematuros, tuvieron bajo peso al nacer y necesitaron con mayor frecuencia ingreso en la UCIN en comparación con los de embarazos gemelares(16).

En los gemelos concordantes, hay una diferencia en el consumo de oxígeno a las 36 semanas. En aquellos con discordancia leve, el gemelo más pequeño presenta una menor frecuencia de enfermedad de la membrana hialina y requerirá menos dosis de surfactante, pero tiene un mayor riesgo de displasia broncopulmonar (DBP) o muerte. En gemelos discordantes severos, el más pequeño presentó mayor mortalidad, sepsis, uso y permanencia en ventilación mecánica, a pesar de la menor frecuencia de enfermedad de membrana hialina(17).

Objetivo

Identificar los pacientes de cada cohorte a través de criterios de selección, mediante un registro de información, verificando los factores prenatales en las gestantes múltiples mediante la historia clínica perinatal lo que va determinar la morbilidad, evolución clínica y estancia hospitalaria de los prematuros múltiples.

Sujetos y métodos

Diseño de la investigación

Es un estudio epidemiológico, transversal, observacional y descriptivo. En dos cohortes recién nacidos múltiples de madres con antecedentes prenatales y sin antecedentes.

Contexto

Hospitales Públicos de Quito, Ecuador, 2019-2020.

Participantes

Dos cohortes de pacientes prematuros múltiples con factores de riesgos materno y sin factores de riesgo materno.

Criterios de inclusión

Se incluyeron a los recién nacidos prematuros, de ambos sexos, producto de embarazos múltiples, que estaban hospitalizados en la Unidad de Neonatología del Hospital Gineco-Obstétrico de Nueva Aurora Luz Elena Arismendi y en el Hospital General San Francisco, desde noviembre de 2019 hasta enero 2020; con una edad gestacional entre 25 y 37 semanas al nacer. Estos recién nacidos se agruparon en dos cohortes, la primera estuvo conformada por los neonatos de madres con factores de riesgo prenatales, periparto y comorbilidades asociadas. En la segunda cohorte se incluyeron los recién nacidos de madres sanas.

Criterios de exclusión

Se excluyeron los neonatos con malformaciones congénitas.

Criterios de eliminación

Se eliminaron del estudio a los neonatos que fueron ingresados en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales (UCIN), los que fallecieron durante la hospitalización y, los que sus padres o tutores legales no accedieron a participar en la investigación.

VARIABLES

Factores prenatales (maternos): Edad, condición socioeconómica, instrucción, controles prenatales, maduración pulmonar, infecciones, ruptura prematura de membrana, coriamnionitis, anemia materna, diabetes gestacional, infecciones de las vías urinarias, preeclampsia-eclampsia, hemorragia, placenta previa, embarazos gemelar clasificación según la división (bicorial biamniótico, monocorial biamniótico, monocorial mononiótico, siameses) discordante (diferencia de peso mayor al 20%), síndrome de transfusión feto fetal, compromiso del bienestar fetal.

Factores natales (recién nacido): Edad gestacional en semanas, peso al nacer, sexo, etnia.

Factores posnatales: Asfixia perinatal (Apgar al nacimiento, gasometría, troponina, sarnat), restricción del crecimiento intrauterino (Índice Rohrer, Curva de crecimiento de Fenton), síndrome de dificultad respiratoria (Escala de Downes), enfermedad de membrana hialina (clasificación grados I-IV y Dosis de surfactante), ictericia neonatal (Zonas de Kramer y las Guías Clínicas del Instituto Nacional de Salud y Excelencia Clínica NICE para ictericia), sepsis neonatal (Proteína C reactiva,

Procalcitonina y Hemocultivo), anemia del prematuro (Hematocrito, Hemoglobina, Transfusión de glóbulos rojos concentrados), persistencia del ductus arterioso (Escala de Yeh, Ecocardiograma), shock neonatal (Hipotensión, uso de inotrópicos).

Terapia administrada: líquidos intravenosos, hipotermia, sedación, soporte ventilatorio, uso de surfactante, fototerapia más protección ocular, exanguinotransfusión, transfusión de hemoderivados, antibióticos, antimicóticos, inotrópicos, nutrición enteral y parenteral, estancia hospitalaria en días.

Fuentes de datos, mediciones

Se recolectó la información de las historias clínicas de los recién nacido prematuros múltiples, menores a 37 semanas mayores a 25 semanas de edad gestacional nacidos y hospitalizados en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales, en los Hospitales públicos de Quito, se evaluaron los antecedentes maternos y las morbilidades en los prematuros múltiples, así como la estancia hospitalaria.

Sesgos evitados

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

Muestreo

Para el cálculo del tamaño de muestra, se utilizó un muestreo probabilístico aleatorio simple, con la fórmula para poblaciones finitas:

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

Endonde:

N=total de la población (17139 prematuros)

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 prematuros menores de 37 semanas y mayores de 25 semanas de edad gestacional, ingresados en la Unidad de Neonatología de Hospitales públicos de Quito, quienes desarrollaron enfermedades por antecedentes maternos previos y asociado a la prematuridad de los recién nacidos múltiples.

De acuerdo con el Instituto Nacional de Estadísticas y Censos (INEC), según el Registro Estadístico de Nacidos Vivos del 2018, hubo un total de 293.139 nacimientos. Según el estudio, cada año nacen en el Ecuador aproximadamente 333000 niños. El riesgo de nacimientos prematuros para la población general se estima entre el 6% y 10%. En el mundo, los casos de gestación múltiple han ido en

crecimiento. Cuando la fecundación es espontánea representa entre 1% y 2%. Pero cuando se usan estimulantes para la ovulación llega hasta el 35%. Según datos de la Organización Panamericana de la Salud (OPS), el Ecuador se encuentra entre los 11 países con las tasas más bajas de nacimientos prematuros del mundo con 5,1%.

Métodos estadísticos

Los datos obtenidos fueron almacenados en una base de datos de Excel y luego fueron analizados con el software SPSS versión 22.0, con licencia: 4- 2E091 I. Se utilizó estadística descriptiva e inferencial apropiada para el análisis. Para la comparación entre la diferencia de variables se empleó la prueba de Chi cuadrado, se aceptó la significancia estadística una p menor a 0,05. Se realizó análisis multivariado.

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 15 de noviembre de 2019, con el código de estudio: CA-P2019-159TPG-CEISH-USFQ

Resultados

Para evaluar las complicaciones neonatales en recién nacidos prematuros múltiples, se organizaron dos cohortes: en la primera se incluyeron a los recién nacidos de madres con antecedentes prenatales y en la segunda, a los recién nacidos de mujeres sanas. En total se analizaron 203 neonatos de la unidad de Neonatología de los Hospitales Gineco- Obstétrico de Nueva Aurora Luz Elena Arismendi y Hospital General San Francisco, durante el periodo noviembre de 2019 a enero de 2020.

Tabla 1. Distribución de las características maternas en relación a los grupos presencia o ausencia de antecedentes maternos prenatales.

Características maternas	Total	Antecedentes maternos prenatales		p-valor
		Presente	Ausente	
Edad (media (DE))^{1/} años	32,09 (6,08)	33,23 (5,66)	31,49 (6,22)	0,046*
Nivel socio-económico (n %)^{2/}				
Media	14 (6,90)	14 (20,00)	0 (0,00)	0,000**
Pobreza	189 (93,10)	56 (80,00)	133 (100,0)	
Control prenatal (n %)^{2/}				
Incompleto	14 (6,90)	0 (0,00)	14 (10,53)	0,001**
Completo	189 (93,1)	70 (100,0)	119 (89,47)	
Vaginosis (n %)^{2/}	77 (37,93)	21 (30,00)	56 (42,11)	0,091
Complicaciones maternas (n %)				
Preeclampsia		28 (40,00)		
Hemorragia		42 (60,00)		
Embarazo múltiples clasificación (n %)^{2/}				
Bicorial biamniótico	42 (20,69)	28 (40,00)	14 (10,53)	0,000**
Monocorial biamniótico	56 (27,59)	14 (20,00)	42 (31,58)	0,079
Monocorial monoamnióticos	42 (20,69)	0 (0,00)	42 (31,58)	0,000**
Discordante	77 (37,93)	14 (20,00)	63 (47,37)	0,000**
Compromiso de bienestar fetal(n %)^{2/}	70 (34,48)	28 (40,00)	42 (31,58)	0,230

Nota: DE=Desviación Estándar; * diferencias significativas en las medias, 1/basada en la prueba t; ** diferencias significativas en las proporciones, 2/ basada en la prueba de homogeneidad del estadístico Chi-cuadrado; significancia p-valor<0,05. **Fuente:** Hospitales estudiados; elaboración de los autores

En la tabla 1 se presentan las características maternas relacionadas con la presencia o ausencia de antecedentes maternos prenatales. El 34,18% (70 madres) presentaron antecedentes prenatales y el 65,52% (n=133) sin antecedentes; las características más relevantes fueron: La edad promedio de las madres fue de 32,09 años, al comparar entre la presencia o ausencia de antecedentes maternos prenatales se observó diferencias significativas con p-valor 0,046, donde el promedio de edad fue de 33,23 años para las madres con antecedentes prenatales vs 31,49 años para las madres sin antecedentes prenatales.

El 93,10% de la madres presentaron nivel de pobreza, al comparar el nivel socio-económico entre la presencia o ausencia de antecedentes maternos prenatales se observó diferencias significativas con p-valor 0,000; donde para el nivel medio las proporciones fueron 20% las madres con antecedentes prenatales vs ninguna madres sin antecedentes prenatales; para el nivel de pobreza las proporciones fueron 80,00% para las madres con antecedentes prenatales vs 100,00% para las madres sin antecedentes prenatales.

El 93,10% de las madres presentaron control prenatal completo, al comparar entre la presencia o ausencia de antecedentes maternos prenatales se observó diferencias significativas con p-valor 0,001, donde para control prenatal incompleto las proporciones fueron ningún caso para madres con antecedentes prenatales vs 10,53% para madres sin antecedentes prenatales; mientras para control prenatal completo las proporciones fueron 100,00% para madres con antecedentes prenatales vs 89,47% para madres sin antecedentes prenatales.

Se observó vaginosis en el 37,93% de las madres, sin tener diferencias estadísticamente significativas al comparar entre presencia o ausencia de antecedentes maternos prenatales. De las madres con antecedentes prenatales, el 60% presentó hemorragia y 40% preeclampsia.

En cuanto a la clasificación de embarazo múltiple se observó 20,69% bicorial biamniótico, presentando diferencias al comparar entre presencia o ausencia de antecedentes maternos prenatales con p-valor 0,000, siendo las proporciones de 40,00% para madres con antecedentes prenatales vs 10,53% para madres sin antecedentes prenatales; 27,59% presentó monocorial biamniótico, sin diferencias significativas al comparar entre presencia o ausencia de antecedentes maternos prenatales.

El 20,69% presentó embarazo múltiple monocorial monoamnióticos, observándose diferencias significativas al comparar entre presencia o ausencia de antecedentes maternos prenatales con p-valor 0,000, siendo las proporciones de ningún caso (0,00%) para madres con antecedentes prenatales y de 31,58% para madres sin antecedentes prenatales; 37,93% discordante, presentando diferencias al comparar entre presencia o ausencia de antecedentes maternos prenatales con p-valor 0,000, siendo las proporciones de 20,00% para madres con antecedentes prenatales vs 47,37% para madres sin antecedentes prenatales.

El 34,48 presentó compromiso del bienestar fetal, sin diferencias significativas al comparar entre presencia o ausencia de antecedentes maternos prenatales.

Tabla 2. Distribución de las características natales en relación a los grupos presencia o ausencia de antecedentes maternos prenatales.

Características natales	Total	Antecedentes maternos prenatales		p-valor
		Presente	Ausente	
Edad gestacional (media (DE))^{1/} semanas	30,90 (2,37)	30,36 (2,56)	31,19 (2,21)	0,017*
Peso al nacer (media (DE))^{1/} gr	1208,63 (364,12)	1215,24 (384,1)	1205,15 (354,6)	0,852
Sexo (n (%))^{2/}				
Masculino	98 (48,28)	35 (50,00)	63 (47,37)	0,721
Femenino	105 (51,72)	35 (50,00)	70 (52,63)	
Etnia (n (%))^{2/}				
	175	56	119	
Mestiza	(86,21)	(80,00)	(89,47)	0,000**
Afroecuatorianos	14 (6,90)	0 (0,00)	14 (10,53)	
Indígenas	14 (6,90)	14 (20,00)	0 (0,00)	
Asfisia perinatal (n (%)) ^{2/}	56 (27,59)	14 (20,00)	42 (31,58)	0,079
Apgar 1 minuto (media (DE)) ^{1/}	6,86 (2,05)	7,7 (0,64)	6,42 (2,38)	0,000*
Apgar 5 minutos (media (DE)) ^{1/}	8,52 (0,73)	8,8 (0,4)	8,37 (0,81)	0,000*
Apgar 10 minutos (media (DE)) ^{1/}	8,55 (0,73)	8,9 (0,3)	8,37 (0,81)	0,000*
Apgar 1 minuto ≥7 (n(%)) ^{2/}	154 (75,86)	63 (90,00)	91 (67,42)	0,001**
Apgar 5 minuto ≥7 (n(%)) ^{2/}	196 (96,55)	70 (100,00)	126 (94,74)	0,098
Apgar 10 minuto ≥7 (n(%)) ^{2/}	196 (96,55)	70 (100,00)	126 (94,74)	0,098
pH (media (DE)) ^{1/}	6,14 (0,35)	7 (-)	6 (-)	-
pCO ₂ (media (DE)) ^{1/}	58,43 (16,85)	40 (0,00)	61,50 (16,28)	0,001*
pCO ₂ ≥58,43 (n (%)) ^{2/}	21 (42,86)	0 (0,00)	21 (50,00)	0,015**
PaO ₂ (media (DE)) ^{1/}	43,57 (13,07)	43 (0,00)	43,67 (14,14)	0,762
HCO ₃ (media (DE)) ^{1/}	11,57 (2,58)	7,00 (0,00)	12,33 (1,91)	0,000*
HCO ₃ ≥11,57 (n (%)) ^{2/}	28 (57,14)	0 (0,00)	28 (66,67)	0,001**
Exceso de base (media (DE)) ^{1/}	-15,71 (4,57)	-12 (0,00)	-16,33 (4,55)	0,000*
Exceso de base ≥-15,71 (n (%)) ^{2/}	21 (42,86)	7 (100,00)	14 (33,33)	0,001**
SatO ₂ (media (DE)) ^{1/}	60,71 (15,54)	56 (0,00)	61,50 (16,68)	0,039*
SatO ₂ ≥60,71 (n (%)) ^{2/}	14 (28,57)	0 (0,00)	14 (33,33)	0,170

Nota: DE=Desviación Estándar; * diferencias significativas en las medias, 1/basada en la prueba t; ** diferencias significativas en las proporciones, 2/ basada en la prueba de homogeneidad del estadístico Chi-cuadrado; significancia p-valor<0,05

Fuente: Hospitales estudiados; elaboración de los autores

En cuanto a las características natales se observó lo siguiente: En cuanto a las características natales se observó lo siguiente:

La edad gestacional presentó media de 30,90 semanas, observándose diferencias significativas al comparar entre presencia o ausencia de antecedentes maternos prenatales con p-valor 0,017, siendo los promedios de la edad gestacional de 30,36 semanas para madres con antecedentes prenatales vs 31,19 semanas para madres sin antecedentes prenatales. El peso promedio al nacer fue de 1.208,63 gr, en cuanto al sexo 51,72% femenino y 48,28% masculino; para estas variables no se observaron diferencias al comparar entre presencia o ausencia de antecedentes maternos prenatales.

Sobre la etnia se observó en su mayoría mestizo 86,21%, se observó diferencias significativas en la etnia al comparar entre presencia o ausencia de antecedentes maternos prenatales con p-valor 0,000; siendo las proporciones de mestizo de 80,00% para madres con antecedentes prenatales vs 89,47% para madres sin antecedentes prenatales; afroecuatorianos ningún caso (0,00%) para madres con antecedentes prenatales vs 10,53% para madres sin antecedentes prenatales; indígena 20,00% para madres con antecedentes prenatales vs ningún caso (0,00%) para madres sin antecedentes prenatales.

La asfixia prenatal se observó el 27,59%, sin diferencias significativas al comparar entre presencia o ausencia de antecedentes maternos prenatales. El Apgar al minuto, a los cinco minutos y diez minutos fue de 6,86, 8,52 y 8,55 respectivamente, el Apgar en los tres momentos presentó diferencias significativas al comparar entre presencia o ausencia de antecedentes maternos prenatales con p-valor 0,000; las media del Apgar fueron para el minuto de 7,70 para madres con antecedentes prenatales vs 6,42 para madres sin antecedentes prenatales; a los cinco minutos 8,80 para madres con antecedentes prenatales vs 8,37 para madres sin antecedentes prenatales; a los 10 minutos 8,90 para madres con antecedentes prenatales vs 8,37 para madres sin antecedentes prenatales; al considerar punto de corte del Apgar ≥ 7 se observó diferencias significativas para el minuto con p-valor

0,001, siendo la proporción de Apgar ≥ 7 de 90,00% para madres sin antecedentes prenatales vs 67,42% para madres sin antecedentes prenatales.

La media de pH fue de 6,14, no se observó diferencias significativas al comparar entre presencia o ausencia de antecedentes maternos prenatales. Para pCO₂ la media fue de 58,43, se observó diferencias significativas al comparar entre presencia o ausencia de antecedentes maternos prenatales con p-valor 0,001, siendo la media de pCO₂ de 40 para madres con antecedentes prenatales vs 61,50 para madres sin antecedentes prenatales; al comparar la proporción $\geq 58,43$ de la media general de pCO₂ se observó diferencias significativas, siendo las proporciones $\geq 58,43$ de 0% para madres con antecedentes prenatales vs 50% para madres sin antecedentes prenatales.

El PaO₂ presentó media de 43,57, sin diferencias significativas al comparar entre presencia o ausencia de antecedentes maternos prenatales. La media de HCO₃ fue de 11,57, se observó diferencias significativas al comparar entre presencia o ausencia de antecedentes maternos prenatales con p-valor 0,000, siendo la media de HCO₃ de 7 para madres con antecedentes prenatales vs 12,33 para madres sin antecedentes prenatales; al comparar la proporción $\geq 11,57$ de la media general de HCO₃ se observó diferencias significativas, siendo las proporciones $\geq 11,57$ de 0% para madres con antecedentes prenatales vs 66,67% para madres sin antecedentes prenatales.

El exceso de base presentó media de -15,71, donde se observó diferencias significativas al comparar entre presencia o ausencia de antecedentes maternos prenatales con p-valor 0,000, siendo la media de exceso de base de -12,00 para madres con antecedentes prenatales vs -16,33 para madres sin antecedentes prenatales; al comparar la proporción $\geq -15,71$ de la media general de exceso de base se observó diferencias significativas, siendo las proporciones $\geq -15,71$ de 100,00% para madres con antecedentes prenatales vs 33,33% para madres sin antecedentes prenatales.

Para SatO2 la media fue de 60,71, se observó diferencias significativas al comparar entre presencia o ausencia de antecedentes maternos prenatales con p-valor 0,039, siendo la media de SatO2 de 56,0 para madres con antecedentes prenatales vs 61,50 para madres sin antecedentes prenatales.

Tabla 3. Distribución de las características posnatales en relación a los grupos presencia o ausencia de antecedentes maternos prenatales.

Características posnatales	Total	Antecedentes maternos prenatales		p-valor
		Presente	Ausente	
RCIU (n (%)) ^{2/}	14 (6,90)	0 (0,00)	14 (10,53)	0,003*
EMH (n (%)) ^{2/}	182 (89,66)	63 (90,00)	119 (89,47)	0,907
Ictericia (n (%)) ^{2/}	203 (100,00)	70 (100,00)	133 (100,00)	1,000
Anemia del prematuro (n (%)) ^{2/}	203 (100,00)	70 (100,00)	133 (100,00)	1,000
Sepsis neonatal (n (%)) ^{2/}	203 (100,00)	70 (100,00)	133 (100,00)	1,000
Persistencia del ductus arterioso (n (%)) ^{2/}	7 (3,45)	7 (10,00)	0 (0,00)	0,000*
Oxígeno suplementario (n (%)) ^{2/}	154 (81,48)	49 (70,00)	105 (88,24)	0,002*
VMNI (n (%)) ^{2/}	189 (93,10)	70 (100,00)	119 (89,47)	0,003*
VMI (n (%)) ^{2/}	175 (86,21)	56 (80,00)	119 (89,47)	0,086
Fototerapia más protección ocular (n (%)) ^{2/}				
Simple	182 (89,66)	49 (70,00)	133 (100,00)	0,000*
Doble	21 (10,34)	21 (30,00)	0 (0,00)	
Uso de inotrópicos (n (%)) ^{2/}	189 (93,10)	70 (100,00)	119 (89,47)	0,003*
Sedación (n (%)) ^{2/}	189 (93,10)	70 (100,00)	119 (89,47)	0,003*
Días con antibióticos (n (%)) ^{2/}				
<21	63 (31,03)	14 (20,00)	49 (36,84)	0,014*
≥21	140 (68,97)	56 (80,00)	84 (63,16)	
Días de estancia hospitalarias (n (%)) ^{2/}				
8-14	35 (17,24)	21 (30,00)	14 (10,53)	0,001*
15-28	63 (31,03)	14 (20,00)	49 (36,84)	
>28	105 (51,72)	35 (50,00)	70 (52,63)	

Nota: * diferencias significativas en las proporciones, 2/ basada en la prueba de homogeneidad del estadístico Chi-cuadrado; significancia p-valor<0,05

Fuente: Hospitales estudiados; elaboración de los autores

Sobre las características posnatales se observó lo siguiente: El 6,90% presentó Restricción de Crecimiento Intrauterino (RCIU), la cual presentó diferencias al comparar entre presencia o ausencia de antecedentes maternos prenatales con p-valor 0,003, donde las proporciones de RCIU fue de ningún caso (0,00%) para madres con antecedentes prenatales vs 10,53% para madres sin antecedentes prenatales.

La persistencia del ductus arterioso se observó en el 3,45% de los neonatos, al comparar entre presencia o ausencia de antecedentes maternos prenatales se observó significancia con p-valor 0,000, donde las proporciones de persistencia del ductus arterioso fue 10,00% para madres con antecedentes prenatales vs ningún caso (0,00%) para madres sin antecedentes prenatales.

El 81,48% requirió oxigenación suplementaria, donde se observó diferencias significativas en la proporción de requerimiento al comparar entre presencia o ausencia de antecedentes maternos prenatales con p-valor 0,002, siendo las proporciones de oxigenación suplementaria del 70,00% para madres con antecedentes prenatales vs 88,24% para madres sin antecedentes prenatales.

El 93,10% requirió VMNI, donde se observó diferencias significativas en la proporción de requerimiento al comparar entre presencia o ausencia de antecedentes maternos prenatales con p-valor 0,003, siendo las proporciones de VMNI del 100% para madres con antecedentes prenatales vs 89,47% para madres sin antecedentes prenatales.

Sobre la fototerapia más protección ocular 89,66% fue simple y 10,34% doble, al comparar entre presencia o ausencia de antecedentes maternos prenatales se observó significancia con p-valor 0,000, donde las proporciones para simple fueron 70,00% para madres con antecedentes prenatales vs 100,00% para madres sin antecedentes prenatales; mientras que las proporciones para doble fueron 30,00% para madres con antecedentes prenatales vs ningún caso (0,00%) para madres sin antecedentes prenatales.

El uso de inotrópicos y sedación fue 93,10%, ambos presentaron diferencias significativas al comparar entre presencia o ausencia de antecedentes maternos prenatales con p-valor 0,003, siendo las proporciones de 100% para madres con antecedentes prenatales vs 89,47% para madres sin antecedentes prenatales.

El 68,97% de los neonatos requirieron antibióticos ≥ 21 días, donde se observó diferencias significativas al comparar entre presencia o ausencia de antecedentes maternos prenatales con p-valor 0,014, siendo las proporciones para uso de antibióticos < 21 días de 20,00% para madres con antecedentes prenatales vs 36,84% para madres con antecedentes prenatales; la proporción para uso de antibióticos ≥ 21 días fue 80,00% para madres con antecedentes prenatales vs 63,16% para madres con antecedentes prenatales.

En cuanto a los días de hospitalización, se observó 17,24% con estancia entre 8 a 14 días, 31,03% entre 15 a 28 días y 51,72% ≥ 28 días; se observó diferencias significativas al comparar entre presencia o ausencia de antecedentes maternos prenatales con p-valor 0,001; siendo la proporción entre 8 a 14 días de

30,00% para madres con antecedentes prenatales vs 10,53% para madres sin antecedentes prenatales; entre 15 a 28 días de 20,00% para madres con antecedentes prenatales vs 36,84% para madres sin antecedentes prenatales; >28 días de 50,00% para madres con antecedentes prenatales vs 52,63% para madres sin antecedentes prenatales.

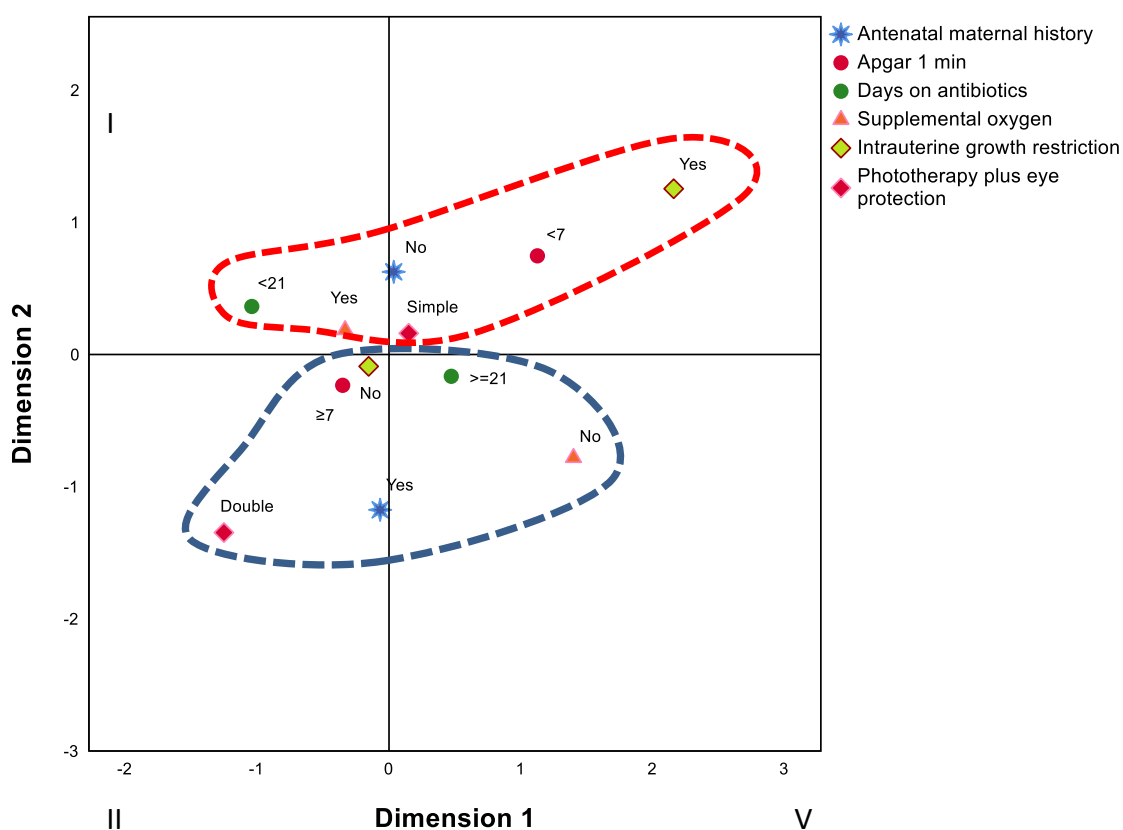


Gráfico 1. Relación multivariante grupos presencia o ausencia de antecedentes maternos prenatales

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

Fuente: Hospitales estudiados; elaboración de los autores

Se empleó análisis multivariante de Componentes Principales Categóricos (CATPCA), para determinar relaciones multivariante con el fin de caracterizar los grupos de presencia o ausencia de antecedentes maternos prenatales, con fototerapia más protección ocular, Apgar al minuto, RCIU, oxígeno suplementario y días con antibióticos.

La dimensión dos (2) claramente discrimina entre los grupos de presencia o ausencia de antecedentes maternos prenatales, donde se observó lo siguiente:

El cuadrante I y II caracteriza a las madres sin antecedentes prenatales las cuales se relacionan con fototerapia más protección ocular simple, presencia de RCIU, Apgar al minuto <7 , oxígeno suplementario y <21 días con antibióticos.

El cuadrante III y IV caracteriza a las madres con antecedentes prenatales las cuales se relacionan con fototerapia más protección ocular doble, ausencia de RCIU, Apgar al minuto ≥ 7 , sin oxígeno suplementario ≥ 21 días con antibióticos.

Discusión

La tasa de embarazos múltiples se ha incrementado en los últimos años, debido a la mayor accesibilidad a las técnicas de fertilización asistida y, por la tendencia a retrasar la maternidad en la sociedad actual. Con el propósito de analizar el efecto de los antecedentes maternos en el pronóstico de esta gestación múltiple, se realizó esta investigación, en la que se incluyeron 203 neonatos prematuros, producto de embarazos múltiples, con una edad gestacional al nacer de entre 25 y 37 semanas, ingresados en la Unidad de Neonatología de hospitales públicos de Quito, de dos cohortes de mujeres, una con antecedentes prenatales o factores de riesgo y, otra con mujeres sanas.

Al analizar los antecedentes prenatales, se observó que, hubo diferencias estadísticamente significativas entre la edad materna en ambas cohortes de estudio. Las mujeres con antecedentes prenatales, tuvieron una edad promedio superior que las mujeres que no tenían estos antecedentes; sin embargo, el promedio de edad en ambas cohortes fue menor a los 35 años, lo que se conoce como edad materna avanzada y, se asocia con un incremento del riesgo de parto pretérmino, muerte fetal, aneuploidía fetal, y complicaciones maternas, lo que también se relaciona con el tipo de embarazo múltiple, siendo superior el riesgo entre los embarazos monocoriónicos, en relación a los bicoriónicos.

En este sentido, el rol de la edad materna como factor de riesgo en embarazos múltiples, no está del todo clara, lo contrario de lo que sucede con los embarazos únicos, esto se explica porque, el hecho de tener un embarazo múltiple,

es ya considerado un embarazo de riesgo, por tanto, en las mujeres de edad materna avanzada, se extreman las medidas de vigilancia y los controles, por lo que los posibles riesgos que puedan aparecer están más controlados; sin embargo, se acepta que, las mujeres en edad materna avanzada tienen un mayor riesgo de trastornos congénitos, placenta previa, embarazo ectópico, aborto espontáneo, muerte fetal, parto prematuro, cesárea y productos pequeños para la edad gestacional. Además, la prevalencia de afecciones médicas crónicas no transmisibles.

Otros de los factores que resultaron ser diferentes entre ambas cohortes de estudio, fue el nivel socioeconómico, que estuvo entre medio y pobre en todos los casos analizados. La pobreza fue predominante en ambos grupos de estudio, pero estuvo presente en todas las madres sin antecedentes prenatales o factores de riesgo. Esto puede explicarse porque, la investigación se realizó en dos hospitales públicos de Quito, en los que acude mayormente la población de un estrato socioeconómico más desfavorecido. El nivel de ingresos es un factor de riesgo obstétrico conocido, porque se relaciona con peor nivel adquisitivo, estilo de alimentación y difícil acceso a los servicios de salud.

También se establecieron diferencias estadísticamente significativas en el número de controles prenatales en ambos grupos de estudio. Todas las mujeres con antecedentes de salud, recibieron atención prenatal completa, es decir, recibieron al menos cinco controles prenatales. Esto indica que, en todos los casos de antecedentes prenatales, se identificó precozmente el riesgo obstétrico y se establecieron acciones preventivas; sin embargo, es llamativo que, al tratarse de

embarazos múltiples, en todos los casos analizados, no se haya realizado el seguimiento prenatal completo, según indica la normativa vigente. esto pudiera explicarse por las múltiples barreras para la atención prenatal en la sociedad actual, incluidas la falta de seguro, los bajos ingresos, el bajo nivel educativo, la baja clase social, el estado de soltera, el origen étnico de la mujer, las dificultades para obtener citas y las largas distancias.

Por otra parte, el tipo de embarazo múltiple también alcanzó diferencias estadísticamente significativas en esta investigación. Entre las mujeres con antecedentes prenatales, fue más frecuente en embarazo múltiple bicorial biamniótico, mientras que, otras variantes, como el embarazo monocorial (biamniótico y monoamniótico) fue más frecuente entre las mujeres sin antecedentes. En este punto, llama la atención que, por regla general, los embarazos monocoriónicos experimentan un mayor riesgo de muerte fetal, anomalías fetales, parto prematuro y restricción del crecimiento intrauterino en comparación con los gemelos dicoriónicos y, en esta serie de casos, los monocoriónicos predominaron entre las mujeres sin antecedentes prenatales.

El hecho de que el embarazo múltiple monocoriónico se relacione con mayor riesgo, se explica porque existe una distribución asimétrica de la masa placentaria, defectos en las anastomosis de los vasos placentarios e incluso, la posibilidad de que, si existen anomalías congénitas inviábiles, ambos fetos se vean afectados. La mortalidad perinatal es alta en gemelos monoamnióticos, principalmente debido al enredo o pinzamiento del cordón umbilical. La pérdida del embarazo antes de las 26 semanas de gestación parece estar correlacionada principalmente con la presencia

de una secuencia de perfusión arterial inversa gemelar, gemelos unidos y anomalías congénitas mayores, la tasa de estas complicaciones, puede llegar a más del 60% en poblaciones de alto riesgo.

En concordancia con esto, se dispone de evidencia que sustenta la existencia de tasas más altas de morbilidad y mortalidad en fetos múltiples monocoriónicos en comparación con fetos múltiples dicoriónicos, lo que puede explicarse porque comparten una placenta única y potencialmente desarrollan anastomosis vasculares desequilibradas. Las complicaciones incluyen el síndrome de transfusión gemelo a gemelo que afecta al 10-15% de gemelos monocoriónicos, y si no se trata tiene una tasa de pérdida perinatal del 70-90%; lo que también se asocia a restricción del crecimiento intrauterino y la discordancia del crecimiento gemelo, con un resultado potencialmente negativo para ambos fetos.

Otro de los hallazgos de esta investigación, es que no existieron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la presencia de vaginosis bacteriana, complicaciones maternas, o compromiso del bienestar fetal en ambas cohortes de estudio., lo que puede interpretarse como que, en esta serie de casos, los antecedentes maternos no tuvieron ninguna relación con este tipo de eventos, sino que estas con consecuencia del embarazo múltiple, que incrementa la predisposición a la hipertensión gestacional, infecciones en diferentes niveles y sufrimiento fetal, debido a las altas concentraciones hormonales, la hipovolemia o la sobre distensión del útero.

La vaginosis bacteriana, fue más frecuente entre las mujeres sin antecedentes o factores de riesgos prenatales. La presencia de esta infección

ginecológica y de otras infecciones no ginecológicas durante el embarazo múltiple, se incrementa, debido a los altos niveles de progesterona, lo que se traduce en una marcada reducción de la respuesta inmune; esto explica el por qué las mujeres con embarazos múltiples, presentan déficit de la inmunidad mediada por linfocitos *T-helper* tipo 1 y 2, limitación en la activación de los macrófagos, linfocitos B y CD8, en comparación con los embarazos únicos. En la gestación múltiple, los cambios fisiológicos son más pronunciados y la respuesta inmune se amortigua, lo que puede aumentar el riesgo de infecciones.

Las hemorragias prenatales, afectaron con mayor frecuencia a las gestantes con antecedentes prenatales. En este punto, cabe señalar que, en embarazos múltiples, el riesgo de gestorragias es elevado, debido a la asociación frecuente con enfermedad hipertensiva del embarazo, que incrementa la probabilidad de hematoma retroplacentario. Llama la atención que, en esta serie de casos, la preeclampsia estuvo presente con mayor frecuencia entre las mujeres sin antecedentes prenatales, por tanto, no se estableció ninguna asociación estadísticamente significativa entre la presencia de antecedentes maternos y estas complicaciones.

Por otra parte, el compromiso del bienestar fetal, se presentó con mayor frecuencia entre el grupo de recién nacidos de mujeres con antecedentes prenatales, probablemente por la presencia de condiciones de riesgo obstétrico, como la enfermedad hipertensiva del embarazo, o la diabetes mellitus; sin embargo, este hecho no alcanzó significación estadística, lo que indica que, en esta serie de casos, la presencia de comorbilidades maternas no se relacionó con las

alteraciones del bienestar fetal, que en el caso de los embarazos múltiples, tiene que ver con la disfunción vascular de la placenta, según el tipo de corionicidad.

Al analizar las características natales de estos pacientes, la edad gestacional fue menor en el grupo con comorbilidades maternas, esta diferencia alcanzó significación estadística. En este sentido, no debe perderse de vista que el embarazo múltiple, por sí solo, es un factor de riesgo de prematuridad, que se explica por el incremento en los estímulos fisiológicos para el inicio del parto, incluido el estiramiento cervical, los niveles elevados de hormona liberadora de corticotropina placentaria (CRH) y de factores de madurez pulmonar, que pueden ser más fuertes en embarazos múltiples debido al aumento de la masa fetal y placentaria, pero, este riesgo se incrementa en el caso de los embarazos de riesgo, como es el caso de las comorbilidades maternas, que pudieran crear cambios fisiológicos, relacionados con isquemia uteroplacentaria, que pudieran explicar el parto prematuro.

La prematuridad se asocia directamente con un mayor riesgo de muerte y morbilidad neonatal. Las principales causas de parto prematuro son la ruptura prematura de membranas, la presencia de afecciones maternas, como la hipertensión, diabetes, desprendimiento de placenta y las afecciones fetales, como la restricción del crecimiento fetal, el sufrimiento fetal o la muerte de un gemelo. La morbilidad neonatal asociada con el parto prematuro se refiere principalmente a dificultad respiratoria, hemorragia intraventricular y enterocolitis necrotizante. Este tipo de complicaciones neonatales parece ser más importante cuando existe una discordancia de peso entre ambos fetos, con una mayor probabilidad de hemorragia intracraneal y persistencia del conducto arterioso.

Otro de los factores que se diferenció de forma estadísticamente significativa en ambos grupos de estudio, fue la etnia. Específicamente la etnia indígena predominó en el grupo de antecedentes maternos. Esto pudiera estar en relación con el menor acceso de este sector poblacional a los servicios de salud, a las acciones de promoción de salud, alimentación y estilo de vida saludables, lo que, unido a su estilo de vida, costumbres alimentarias y laborales, pudiera predisponer a la presencia de condiciones de riesgo maternas, incluidos los antecedentes obstétricos de riesgo o las enfermedades crónicas no transmisibles.

En cuanto al estado del neonato, hubo diferencias estadísticamente significativas en cuanto al conteo APGAR al minuto, que fue superior entre los neonatos de mujeres sin antecedentes prenatales. Esto se explica porque este puntaje es susceptible de ser afectado por múltiples condiciones, incluidos algunos medicamentos, traumas, anomalías congénitas, hipoxia, hipovolemia, infecciones, parto pretérmino, o cualquier otra condición que afecte el tono, el color y la irritabilidad refleja de los recién nacidos, que dependen en parte de su madurez fisiológica; por tanto, no resulta infrecuente que un bebé prematuro, sano sin evidencia de asfixia, obtenga una puntuación más baja solo debido a su inmadurez.

Adicionalmente, se establecieron diferencias estadísticamente significativas con el estado metabólico al nacer, en ambos grupos de estudio. Los neonatos de mujeres con antecedentes prenatales, tuvieron con mayor frecuencia acidosis metabólica e hipoxemia que los neonatos de mujeres sin antecedentes, lo que se complementa con lo anteriormente expuesto, sobre los niveles más bajos de conteo Apgar en esta cohorte. La academia neonatal en estos recién nacidos prematuros,

podría estar en relación con un incremento en la concentración de ácidos orgánicos, como consecuencia de la hipoxia e isquemia fetal, por asfixia perinatal. También podría explicarse por las alteraciones en la hemodinamia que resultan de la disfunción miocárdica que acompaña la prematuridad; en este caso, se esperaría encontrar una acidemia con anión Gap elevado, exceso de base reducido e hipoxemia.

La acidemia neonatal en estos pacientes, también justifica el hecho de la mayor existencia de indicios de alteraciones del bienestar fetal en esta cohorte, indicando que, entre los neonatos de mujeres con antecedentes, existió mayor grado de prematuridad y alteraciones del bienestar fetal, lo que se sustenta en el hecho de que, también en este grupo de estudio, fue superior la frecuencia de conteo de Apgar bajo al minuto y de alteraciones del equilibrio ácido básico. Existe evidencia de calidad que indica que, la combinación de acidemia neonatal y conteo de Apgar bajo, en un embarazo múltiple, podría evidenciar alteraciones del cordón umbilical, como pinzamientos, torcedura o aplastamiento, por reducción del espacio intrauterino.

Adicionalmente, durante la evaluación de los factores natales, se tuvieron en cuenta otros aspectos, como el peso al nacer, sexo y presencia de asfixia perinatal, que se comportaron de forma similar en ambas cohortes de estudio, se tener diferencias estadísticamente significativas según la presencia o no de antecedentes o factores de riesgo maternos, por lo que no pudo establecerse una relación importante entre estos; sin embargo, llama la atención que a pesar de que los

neonatos de mujeres con antecedentes nacieron con mayor grado de prematuridad, su peso no fue inferior al grupo de pacientes de mujeres sanas.

El bajo peso al nacer (<2,500 g), ocurre en la mitad de los casos de embarazo múltiple, debido al parto prematuro y la restricción del crecimiento intrauterino. Esto puede explicarse por la placentación desigual y la sobrecarga uterina, con irrigación y aporte de nutrientes diferentes para cada feto, diferencias genéticas, insuficiencia placentaria relativa, anomalías en la inserción del cordón, malformaciones e infecciones. Los embarazos múltiples parecen tener un crecimiento similar al de los embarazos únicos hasta las 30 semanas, cuando los gemelos son más pequeños que los fetos de embarazos únicos. Entre las 34 y 35 semanas, la diferencia en el peso fetal es clara y la incidencia de restricción del crecimiento fetal a las 38 semanas se cuadruplica, incluyendo prácticamente la mitad de los nacimientos múltiples.

Por otra parte, en la etapa postnatal, también se analizó la evolución de los neonatos de ambas cohortes. Se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ambas cohortes, específicamente con la evolución de los casos y aspectos relacionados con el tratamiento. Los neonatos de mujeres con antecedentes, recibieron más ventilación mecánica no invasiva, más fototerapia con protección ocular doble, y fueron la única cohorte que recibió tratamiento con inotrópicos y sedantes, lo que indica que su estado al nacer fue más grave, probablemente debido a la prematuridad, y a la presencia de antecedentes maternos, que se comportó como un factor predisponente a estas complicaciones.

Otra de las diferencias con significación estadística que se encontraron en esta investigación, fue la presencia de restricción del crecimiento intrauterino, que estuvo presente únicamente entre los neonatos de mujeres sin antecedentes. A pesar de ser una condición frecuente en el embarazo múltiple, no estuvo presente en ninguno de los casos con antecedentes, probablemente porque en este grupo, el nacimiento se produjo de forma más prematura, mientras que, para que se establezca la restricción del crecimiento, es necesario un estadio más avanzado de la gestación, porque es en el tercer trimestre de la gestación, en el que se produce la mayor acumulación de lípidos en el feto.

De acuerdo con esto, el crecimiento fetal normal está determinado por varios factores, incluido el potencial genético, la capacidad de la madre para proporcionar nutrientes suficientes, la capacidad de la placenta para transferir nutrientes y las hormonas intrauterinas y los factores de crecimiento. El patrón de crecimiento fetal normal implica aumentos rápidos en el peso fetal, la longitud y la circunferencia de la cabeza durante la última mitad de la gestación. A pesar de que algunas comorbilidades maternas predisponen a la restricción del crecimiento fetal, como sería el caso de la enfermedad hipertensiva del embarazo, obesidad, o diabetes gestacional; llama la atención que, en el grupo de mujeres con estos antecedentes, no hubo restricción del crecimiento intrauterino en ningún caso.

De la misma forma, se establecieron diferencias estadísticamente significativas con la persistencia del conducto arterioso, que estuvo presente solamente entre los neonatos de mujeres con antecedentes. Esto pudiera explicar las alteraciones metabólicas descritas anteriormente, debido a que mientras el

conducto arterioso permanece abierto, la sangre generalmente fluye de izquierda a derecha desde la aorta hacia las arterias pulmonares. A medida que la resistencia vascular pulmonar disminuye durante los primeros días después del nacimiento, la proporción de flujo sanguíneo aórtico que se desvía hacia la circulación pulmonar aumenta correspondientemente, dando ocasionando un cuadro grave de hipertensión pulmonar, y distrés respiratorio del recién nacido.

Este fenómeno produce un flujo sanguíneo excesivo a través de los pulmones, lo que predispone al desarrollo de congestión pulmonar, edema pulmonar y empeoramiento de la insuficiencia respiratoria. La desviación del flujo sanguíneo desde la circulación sistémica puede exceder las capacidades para aumentos compensatorios en el gasto cardíaco total, lo que resulta en una perfusión comprometida de los órganos vitales, incluidos el intestino, los riñones y el cerebro. La permeabilidad prolongada se asocia con numerosos resultados adversos, incluida la prolongación de la ventilación asistida y tasas más altas de muerte, displasia broncopulmonar, hemorragia pulmonar, enterocolitis necrotizante, insuficiencia renal, hemorragia intraventricular, leucomalacia periventricular y parálisis cerebral.

De forma adicional, otro de los aspectos que se diferenció de forma estadísticamente significativa entre ambos grupos de estudio, fue el uso de fototerapiadoble con protección ocular, que fue más frecuente en la cohorte de recién nacidos de mujeres con antecedentes o factores de riesgo, a pesar de que todos los neonatos tuvieron ictericia neonatal. Esto indica que se aplicó un tratamiento intensivo, con más de una fuente de radiación, lo que ha demostrado

ser más efectivo que la fototerapia simple; lo que pudiera estar en relación con una mayor intensidad de la hiperbilirrubinemia neonatal en esta cohorte, debido a la inmadurez enzimática de la prematuridad.

La hiperbilirrubinemia neonatal es importante porque existe una estrecha relación entre el aumento de los niveles de bilirrubina no conjugada y los efectos neurotóxicos que pueden conducir a complicaciones a largo plazo, como parálisis cerebral, kernícterus y discapacidad auditiva. La ictericia grave pone en peligro la vida y, puede estar relacionada con variables genéticas, geográficas, con procesos hemolíticos del recién nacido o con reducción en la excreción hepática de bilirrubina. En el caso de los recién nacidos múltiples, la causa más frecuente es la prematuridad.

Limitaciones

Este estudio presentó las siguientes limitaciones: a pesar de que el tamaño de la muestra 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

Los neonatos producto de gestación múltiple, de mujeres con antecedentes de riesgo prenatales, periparto y comorbilidades asociadas, tuvieron mayor grado de prematuridad (EG: $30,4 \pm 2,6$ semanas), desequilibrio ácido base al nacer, Apgar

al minuto ≥ 7 puntos (90%), mayor frecuencia de complicaciones postnatales como el conducto arterioso persistente (100%) y mayor necesidad de fototerapia doble con protección ocular (30%) que los neonatos de mujeres sanas. Las diferencias intergrupos alcanzaron significación estadística ($p < 0,05$) para estos parámetros.

Declaraciones

Declaración de contribución del autor

La autora desarrolló este trabajo en su totalidad, concibió el estudio, seleccionó el tema, recolecto, analizó e interpretó los datos y desarrollo el informe final.

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, particularmente a Ana María Merchán-Tamariz, Coordinadora de gestión de CEISH-USFQ. Al Dr. Fabricio González-Andrade, Director de Trabajo de Titulación, por su tiempo, dedicación, apoyo y orientación durante el desarrollo de este estudio. Al Dr. Carlos Espinosa Rivas, jefe del servicio de Neonatología del Hospital General San Francisco, como también al Dr. Jorge Chalco Navas Jefe de Docencia del Hospital General San Francisco por permitirme realizar este proyecto investigativo. Finalmente agradezco 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.

Referencias

1. Santana D, Surita F, Cecatti J. Multiple Pregnancy: Epidemiology and Association with Maternal and Perinatal Morbidity. *Rev Bras Ginecol e Obs* [Internet]. 2018 Sep 19 [cited 2020 May 16];40(09):554–62. Available from: <http://www.thieme-connect.de/DOI/DOI?10.1055/s-0038-1668117>
2. Wei J, Wu Q-J, Zhang T-N, Shen Z-Q, Liu H, Zheng D-M, et al. Complications in multiple gestation pregnancy: A cross-sectional study of ten maternal-fetal medicine centers in China. *Oncotarget* [Internet]. 2016 May 24;7(21):30797–803. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5058718/>
3. Berceanu C, Mehedințu B, Berceanu S. Morphological and Ultrasound Findings in Multiple Pregnancy Placentation. *Rom J Morphol Embryol* [Internet]. 2018 [cited 2020 May 16];59(2):435–53. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30173248>
4. Chen H, Wan Y, Xi H, Su W, Cheng J, Zhu C, et al. Obstetric and perinatal outcomes of dizygotic twin pregnancies resulting from in vitro fertilization versus spontaneous conception: a retrospective study. *PeerJ* [Internet]. 2019 Apr 1 [cited 2020 May 16];7(4):66–81. Available from: <https://peerj.com/articles/6638>
5. Hviid KVR, Malchau SS, Pinborg A, Nielsen HS. Determinants of monozygotic twinning in ART: a systematic review and a meta-analysis. *Hum Reprod Update* [Internet]. 2018 Jul 1 [cited 2020 May 16];24(4):468–83. Available

from: <http://humupd.oxfordjournals.org/content/18/4/360.long>


6. McLennan AS, Gyamfi-Bannerman C, Ananth C V, Wright JD, Siddiq Z, D'Alton ME, et al. The role of maternal age in twin pregnancy outcomes. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 2017 Jul [cited 2020 May 15];217(1):80–92. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0002937817304131>
7. Ndiaye K, Portillo E, Ouedraogo D, Mobley A, Babalola S. High-Risk Advanced Maternal Age and High Parity Pregnancy: Tackling a Neglected Need Through Formative Research and Action. *Glob Heal Sci Pract* [Internet]. 2018 Jun 27 [cited 2020 May 17];6(2):372–83. Available from: <http://www.ghspjournal.org/lookup/doi/10.9745/GHSP-D-17-00417>
8. Smith LK, Manktelow BN, Draper ES, Boyle EM, Johnson SJ, Field DJ. Trends in the incidence and mortality of multiple births by socioeconomic deprivation and maternal age in England: population-based cohort study. *BMJ Open* [Internet]. 2014 Apr 1 [cited 2020 May 17];4(4):45–61. Available from: <http://bmjopen.bmj.com/lookup/doi/10.1136/bmjopen-2013-004514>
9. Monden CWS, Smits J. Mortality among twins and singletons in sub-Saharan Africa between 1995 and 2014: a pooled analysis of data from 90 Demographic and Health Surveys in 30 countries. *Lancet Glob Heal* [Internet]. 2017 Jul [cited 2020 May 17];5(7):673–9. Available from: <http://data.worldbank.org/wdi>
10. Brands J, Gallaher MJ, Powers RW. Multiple pregnancy significantly impairs maternal vascular function postpartum. *Pregnancy Hypertens* [Internet].

- 2018 Oct 1 [cited 2020 May 16];13(1):28–35. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2210778918302745>
11. Santana D, Surita F, Cecatti J. Multiple Pregnancy: Epidemiology and Association with Maternal and Perinatal Morbidity. *Rev Bras Ginecol e Obs / RBGO Gynecol Obstet* [Internet]. 2018 Sep 19 [cited 2020 May 16];40(09):554–62. Available from: <https://doi.org/>
 12. Rissanen A-RS, Jernman RM, Gissler M, Nupponen I, Nuutila ME. Maternal complications in twin pregnancies in Finland during 1987–2014: a retrospective study. *BMC Pregnancy Childbirth* [Internet]. 2019 Dec 18 [cited 2020 May 17];19(1):337–42. Available from: <https://bmcpregnancychildbirth.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12884-019-2498-x>
 13. Martinka D, Barrett J, Mei-dan E, Zaltz A, Melamed N. Respiratory morbidity in late preterm twin infants. *Arch Gynecol Obstet*. 2019 Aug 1;300(2):337–45.
 14. Santana DS, Silveira C, Costa ML, Souza RT, Surita FG, Souza JP, et al. Perinatal outcomes in twin pregnancies complicated by maternal morbidity: evidence from the WHO Multicountry Survey on Maternal and Newborn Health. *BMC Pregnancy Childbirth* [Internet]. 2018 Dec 20 [cited 2020 May 16];18(1):449–58. Available from: <https://bmcpregnancychildbirth.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12884-018-2082-9>
 15. Monaghan C, Kalafat E, Binder J, Thilaganathan B, Khalil A. Prediction of

- adverse pregnancy outcome in monochorionic diamniotic twin pregnancy complicated by selective fetal growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol* [Internet]. 2019 Feb 5 [cited 2020 May 16];53(2):200–7. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/uog.19078>
16. AlBasri S, Shouib G, Bajouh O, Nasrat H, Ahmad E, AlGreisi F. Maternal and neonatal outcomes in twin and triplet gestations in Western Saudi Arabia. *Saudi Med J* [Internet]. 2017 Jun 1 [cited 2020 May 16];38(6):657–61. Available from: <https://www.smj.org.sa/index.php/smj/issue/view/365>
 17. Sabatelli D, Milet B, Mena P, Domínguez A. Restricción de crecimiento aumenta el riesgo de displasia broncopulmonar, muerte y sepsis en gemelos de 30 o menos semanas de gestación. *Rev chil pediatr* [Internet]. 2019 [cited 2020 May 16];90(1):36–43. Available from: https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0370-41062019000100036

Anexos


Anexo 1. Hoja de recolección de datos

		Complicaciones en los recién nacidos de embarazo múltiple con factores de riesgo maternos en hospitales públicos de Quito, Pichincha, Ecuador, en el año 2019					
		Formulario N#					
Bloque A. Datos generales							
				Fecha de Admisión a UCIN			
Procedencia							
Fecha de recolección							
Unidad Operativa de salud							
Bloque B. Factores Prenatales (Maternos)							
<i>Marque con una X en el casillero o casilleros que correspondan al caso</i>							
Edad Materna							
Condición socioeconómica	Extrema pobreza	Pobreza		Media		Alta	
Instrucción	Analfabeto	Primaria		Secundaria		Superior	
Controles prenatales	Ninguno	Incompleto		Completo		Mayor a 9	
Maduración pulmonar	Completo			Incompleto			
		Si	No			Si	No
Infecciones	Vaginosis			Ruptura prematura membrana			
	Infección de vías urinarias			Corioamnionitis			
Complicaciones maternas	Hipertensión arterial crónica			Anemia materna			
	Preeclampsia			Hemorragia			
	Eclampsia			Placenta previa			
	Diabetes gestacional			Síndrome Transfusión feto fetal			
Embarazo múltiples clasificación	Bicorial biamniótico			Monocorial monoamnióticos			
	Monocorial biamniótico			Siameses			
	Discordante						
Compromiso de bienestar fetal							

Bloque C. Factores Natales (Recién Nacido)										
<i>Marque con una X en el casillero o casilleros que correspondan al caso</i>										
Edad gestacional en semanas	Prematuro Tardío			Prematuro Muy prematuro						
	Prematuro Moderado			Extremo						
Peso	< 2500 g			< 1500g						
	<1000 g									
Sexo	Masculino			Femenino						
Etnia	Mestiza			Afroecuatorianos						
	Indígenas meridionales			Montubios						
Blanca										
Asfixia perinatal	Apgar		Al 1er minuto		A los 5 minutos		A los 10 minutos			
	Gasometría en la primera hora de vida		pH		Pco2		PaO2			
			HCO3		BE		SatO2			
			Lactato							
	Troponina		>0.10		<0.10					
Sarnat		Leve		Moderado		Severo				
Restricción de crecimiento Intrauterino	Índice de Rohrer		IPE: 2.32 -2.85 RCIU armónico o simétrico							
			IPE: < 2.32 RCIU disarmónico o asimétrico							
	TORCH		Positivo		Negativo					
Síndrome dificultad respiratoria	Escala Downes		1 a 3		4 a 6		7 a 10			
Enfermedad Membrana Hialina	I		II		III		IV			
Ictericia Neonatal	Zonas de Kramer		I		II		III		IV	
	Curvas de la NICE		Bilirrubinas ingreso		Bilirrubinas Egreso		Bilirrubinas de Rebote			
	Grupo sanguíneo		Madre		Recién nacido					
Anemia del prematuro	Hemoglobina				Hematocrito					
Sepsis Neonatal	Biometría		Glóbulos blancos		Índice Neutrófilos Absolutos		Linfocitos		Plaquetas	
	IL6		Proteína C reactiva		Procalcitonina					
	Hemocultivo		Positivo		Negativo					


Persistencia del Ductus Arterioso	Escala Yeh		< a 3				> a 3			
	Ecocardiograma		SI	NO	Tratamiento médico				Tratamiento quirúrgico	
					SI		NO		SI	NO
Shock Neonatal	Hipovolémico		Distributivo		Cardiogénico		Obstrutivo		Disociativo	
	SI	No	SI	No	SI	NO	SI	NO	SI	NO
Días de estancia Hospitalarias	1 a 7 días				22 a 28 días					
	8 a 14 días				29 a 39 días					
	15 a 21 días				Mayor a 40 días					
Bloque D Terapia Administrada										
<i>Marque con una X en el casillero o casilleros que correspondan al caso</i>										
Líquidos intravenosos	si						no			
Hipotermia	si						no			
Sedación	si						no			
Soporte ventilatorio	Oxígeno suplementario				si				no	
	Ventilación no invasiva				si				no	
	Ventilación invasiva				si				no	
Uso surfactante	1 dosis				2dosis				3era dosis	
Fototerapia más protección ocular	Simple				Doble				Triple	
Exanguinotransión	Parcial				Total					
Transfusión de hemoderivados	Sangre total				Plasma					
	Glóbulos rojos leucorreducidos				Crioprecipitados					
	Plaquetas									
Antibióticos	< 5 días		>7 días		14 días		21 días			
Antimicóticos	< a 10 días		< 21 días		>30 días					
Inotrópicos	Dobutamina		Dopamina		Norepinefrina		Adrenalina			
	Fentanilo				Morfina					
Nutrición parenteral	Parcial				Total					
Alimentación enteral	Si				No					

Anexo 2. Aprobación por el Comité de Bioética



Oficio No. CA-P2019-159TPG-CEISH-USFQ

UNIVERSIDAD SAN FRANCISCO DE QUITO USFQ



Quito, 15 de noviembre de 2019

Doctora	
Ximena Aracely Orozco Quinga	
Investigadora Principal	
Universidad San Francisco de Quito	
Ciudad	
Asunto:	Aprobación del protocolo 2019-159TPG
Referencia:	Complicaciones en los recién nacidos de embarazo múltiple con factores de riesgo maternos en hospitales públicos de Quito, Ecuador, 2019-2020.
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 15 de noviembre de 2019 hasta el 14 de noviembre de 2020. Este estudio ha sido aprobado con las siguientes características:

Código CEISH-USFQ	P2019-159 TPG
No. informe de revisión CEISH-USFQ	IR-EXP131-2019-CEISH-USFQ
Categoría de revisión	Trabajo de titulación del posgrado de Neonatología, de la Facultad de Medicina.
Tipo de estudio	Observacional sin muestras biológicas y multicéntrico, en población vulnerable.
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: Ximena Aracely Orozco Quinga 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-P2019-159TPG-CEISH-USFQ

UNIVERSIDAD SAN FRANCISCO DE QUITO USFQ



Documentos revisados	Versión	fecha	# págs
1	01	07 oct 19	09
	02	14 nov 19	11
2	01	07 oct 19	04
	02	14 nov 19	04
3	Documentos que evidencia la idoneidad del IP:		
	3.1. Hojas de vida de la investigadora principal		03
	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
4	3.5. Certificados de capacitación de ética en la investigación		03
	3.4. Hoja de recolección de datos		03
5	01	14 nov 19	03
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.			-
Total de páginas			39

2. Historial de la revisión de este estudio:

- Recepción de documentos: 07 octubre 2019
- Período de revisión: 24 octubre a 15 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-EXP131-2019-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-P2019-159TPG-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 clínicas 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: **2019-159TPG**.

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