

“PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DEL ECUADOR”

FACULTAD DE MEDICINA

ESPECIALIZACIÓN MEDICINA FAMILIAR Y COMUNITARIA

“REPERCUSIÓN DE LAS COMORBILIDADES EN LA SUPERVIVENCIA NEONATAL Y SU PAPEL EN LA ESTRATIFICACIÓN DEL RIESGO NEONATAL: REVISIÓN SISTEMÁTICA”.

DISERTACIÓN PREVIA A LA OBTENCIÓN DEL TITULO DE ESPECIALISTA EN MEDICINA FAMILIAR Y COMUNITARIA

AUTOR:

LUIS GABRIEL VIVAS RODRIGUEZ

DIRECTOR DE TESIS y DIRECTOR METODOLÓGICO:

DR. IVAN DUEÑAS ESPIN

PORTOVIEJO, 2019

AGRADECIMIENTO

Al finalizar este trabajo final de tesis quiero utilizar este espacio para agradecer a nuestro creador Dios por todas las bendiciones derramadas sobre mí, a mi esposa Mabel por todo el sacrificio y amor brindado en todos estos años de trabajo, a mis padres que me han inculcado siempre con ejemplo el trabajo y la honradez.

Quiero agradecer a la Pontificia Universidad Católica de Quito, directivos y profesores por la organización del programa Posgrado de Medicina Familiar y Comunitaria, por todo el contingente brindado para que este proyecto se lleve a cabo de la mejor manera posible.

A todos mis amigos, futuros colegas que de una manera desinteresada me brindaron su ayuda, gracias infinitas por su buena voluntad.

Al doctor Manuel Chiquito tutor del Posgrado, por toda la bibliografía prestada, y ser un guía en la creación y elaboración de mi trabajo final de tesis.

De manera especial a mi tutor de tesis, por haberme guiado, no solo en la elaboración de este trabajo de titulación, sino a lo largo de mi carrera universitaria y haberme brindado el apoyo para desarrollarme profesionalmente.

DEDICATORIA

Mi trabajo final de tesis se lo dedico a Dios, por darme la fuera y la inspiración necesaria para obtener uno de mis anhelos más deseados, ser especialista.

A mi señora esposa Mabel Espinosa Villacis, pilar fundamental en mi vida, por todo el apoyo y esfuerzo dedicado en estos 3 años, a pesar de los momentos difíciles siempre ha estado brindándome comprensión, cariño y amor.

A mis dos amados hijos Lian y Tiago, fuente principal de mi motivación para seguir superándome cada día más y poder darles un futuro mejor.

A mis padres, por su amor, sacrificio y trabajo, gracias a Uds. he llegado hasta aquí, con sus palabras de aliento que jamás me dejaron decaer y siguiera adelante con en el objetivo de cumplir mi anhelo.

A mis amigos y compañeros, quienes compartieron a mi lado mis alegrías y tristezas, y sin esperar nada a cambio me compartieron sus conocimientos.

TABLA DE CONTENIDOS

AGRADECIMIENTO 1
DEDICATORIA 2
ABREVIATURAS 5
RESUMEN 9
ABSTRACT 11
CAPITULO 1 12
1.1 INTRODUCCIÓN 12
1.2 JUSTIFICACIÓN 15
1.3 PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN 17
1.4 OBJETIVOS 18
1.4.1 Objetivo general 18
1.4.2 Objetivos específicos 18
1.5 HIPÓTESIS 18
CAPITULO II 19
2.1. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA 19
2.1.1 RIESGO NEONATAL 19
2.1.2 MORTALIDAD NEONATAL 20
2.1.3 IMPORTANCIA DE LA MORTALIDAD NEONATAL EN TÉRMINOS CLÍNICOS Y DE SALUD PÚBLICA 23
2.1.4 IMPORTANCIA DE LA EVALUACIÓN DEL RIESGO Y LA ESTRATIFICACIÓN DEL MANEJO 27
2.1.5 TIPOS DE EVALUACIÓN DEL RIESGO NEONATAL 27
2.1.6 COMORBILIDADES NEONATALES 32
CAPITULO III 35
3.1. METODOLOGIA 35
3.1.1 Revisión sistemática 35
3.1.2 Criterios de inclusión 35

3.1.3 Criterio de exclusión 36
3.1.4 Estudio longitudinal retrospectivo 36
3.1.5 POBLACIÓN Y MUESTRA 37
3.1.6 PLAN DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO 37
3.1.7 ASPECTOS BIOÉTICOS 38
3.1.8 ASPECTOS ADMINISTRATIVOS 39
3.1.9 RECURSOS HUMANOS Y MATERIALES 39
3.1.10 RECURSOS MATERIALES 39
CAPITULO IV 41
4.1 RESULTADOS 41
4.1.1 REVISIÓN SISTEMÁTICA 41
4.1.2 ESTUDIO LONGITUDINAL RESTROSPECTIVO 59
CAPITULO V 64
DISCUSIÓN 64
CAPITULO VI 72
CONCLUSIONES 72
RECOMENDACIONES 73
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS 74
ANEXOS 86

ABREVIATURAS

AIEPI: Atención Integrada de las Enfermedades Prevalentes de la Infancia

CRIB: Índice de riesgo clínico para bebes

Curvas ROC: Elección de puntos de corte y área bajo la curva (AUC)

INEC: Instituto Nacional de Estadísticas y Censos

MINT: índice de mortalidad por transporte neonatal

MN: mortalidad neonatal

MI: mortalidad infantil

MSP: Ministerio de Salud Pública

NTISS: Sistema de puntuación de intervención terapéutica neonatal

ODM 4: Cuarto Objetivo de Desarrollo Sostenible del Milenio

OMS: Organización Mundial de la Salud

PDAsc: Puntuación de gravedad ductus arterioso permeable

PIM: índice de mortalidad pediátrica

PMNP - PROM: Puntuación de mortalidad neonatal predictivo para mujeres con rotura prematura de membranas

PREM: Medida de Evaluación de Riesgo de Prematuridad

PRISM: riesgo de mortalidad pediátrica

SNAP: Puntuación para la fisiología aguda neonatal

SNAPPE-II: puntuación de la fisiología neonatal aguda con extensión perinatal

TMI: tasa de mortalidad infantil

TREAMS: puntuación de mortalidad relacionada con el transporte

UCIN: Unidad de cuidados intensivos neonatales

LISTA DE TABLAS

Tabla 1: Detalle de los sistemas de puntuación para riesgo neonatal

Tabla 2: Comentarios de los autores sobre los sistemas de puntuación

Tabla 3: Discriminaciones métricas sobre los sistemas de puntuación

Tabla 4. Diagnósticos CIE-10 para cada grupo de enfermedades del Score Bebé.

Tabla 5.- Características para la estratificación de riesgo neonatal

Tabla 6.- Características para la estratificación de riesgo en relación a las comorbilidades neonatales

LISTA DE GRÁFICOS

Figura 1.- Estimación de la supervivencia neonatal por grupos de enfermedades antes del agrupamiento de enfermedades.

Figura 2.- Estimación de la supervivencia neonatal por grupos de enfermedades después del agrupamiento de enfermedades.

RESUMEN

Introducción: Si bien se han logrado avances prometedores hacia el logro del cuarto Objetivo de Desarrollo Sostenible, mediante una reducción sustancial de la mortalidad infantil, la disminución sigue estancada, principalmente en los países de ingresos medios y bajos, incluido el Ecuador. Por lo tanto, esta revisión se realizó con el **objetivo** de establecer la relación longitudinal entre las comorbilidades y la supervivencia neonatal y determinar el papel de estas en la estratificación del riesgo neonatal con instrumentos obtenidos en una revisión sistemática. **Método:** Revisión sistemática y estudio longitudinal analítico retrospectivo. Población: La mortalidad neonatal registrada en la base de datos de la Dirección Nacional de Vigilancia Epidemiológica del Ministerio de Salud Pública (MSP) en los años 2014 a septiembre 2016, en la que se llevó a cabo: estadística descriptiva univariado y análisis bivariados para evaluar asociaciones entre enfermedades específicas y grupos de enfermedades y variables como: supervivencia neonatal en horas de vida y mortalidad antes de 24, 48 y 72 hrs. **Resultados**: La revisión sistemática reveló que ningún instrumento de evaluación de riesgo posee agrupadores de enfermedades a pesar de ser importantes determinantes de supervivencia y muerte neonatal, y las comorbilidades ejercieron una significativa capacidad predictora de mortalidad en la población de neonatos. **Conclusiones:** Los sistemas de estratificación de riesgo neonatal existentes son prometedores para predecir la mortalidad. Las comorbilidades como la prematurez, asfixia al nacer, malformaciones congénitas y las infecciones fueron las principales causas individuales de mortalidad neonatal.

PALABRAS CLAVES: *mortalidad neonatal, causas de muerte, revisión sistemática, puntuaciones de gravedad de la enfermedad, epidemiología*

ABSTRACT

Introduction: While promising progress has been made towards achieving Goal 4 of Sustainable Development through a substantial reduction in child mortality, the decline remains stagnant, mainly in low- and middle-income countries, including Ecuador. Therefore, this review was conducted with the aim of establishing the longitudinal relationship between co-morbidities and neonatal survival and determining the role of co-morbidities in neonatal risk stratification with instruments obtained in a systematic review. Methods: Systematic review and retrospective analytical longitudinal study. Population: Neonatal mortality recorded in the database of the National Directorate of Epidemiological Surveillance of the Ministry of Public Health (MSP) in the years 2014 to September 2017, in which was carried out: univariate descriptive statistics and bivariate analyses to evaluate associations between specific diseases and groups of diseases and variables such as: neonatal survival in hours of life and mortality before 24, 48 and 72 hrs. Results: The systematic review revealed that no risk assessment instrument has disease groupers despite being important determinants of neonatal survival and death, and comorbidities exerted a significant predictive capacity of mortality in the neonatal population. Conclusions Existing neonatal risk stratification systems hold promise for predicting mortality. Comorbidities such as prematurity, birth asphyxia, congenital malformations and infections were the main individual causes of neonatal mortality.

Keywords: *neonatal mortality, causes of death, systematic review, disease severity scores, epidemiology*

CAPITULO 1

1.1 INTRODUCCIÓN

El tercer Objetivo de desarrollo sostenible para el año 2030, busca frenar las muertes prevenibles de los neonatos y los menores de cinco años, la mayoría de los países apuntan a reducir la mortalidad neonatal al menos hasta 12 por 1.000 nacidos vivos, y de 25 por 1.000 en menores de 5 años". En particular, este ODS se ha articulado luego del fracaso mundial para alcanzar el Objetivo de Desarrollo de Milenio 4 (ODM), establecido en 2000, que tenía como objetivo reducir la tasa de mortalidad a dos tercios entre 1990 y 2015 (Bhatia, Krieger, & Subramanian, 2019).

Aproximadamente ocho millones de niños murieron antes de cumplir cinco años en el 2016 en todo el mundo. De estos, alrededor de cinco millones murieron antes de cumplir un año y casi tres millones dentro de los primeros 28 días del nacimiento. Por lo tanto, esto indica que el 43% fueron menores de cinco años y el 60% a la mortalidad neonatal (MN). Por esto, fue difícil lograr el objetivo deseado para la reducción de la mortalidad infantil (MI) si no hay un enfoque particular en la MN (Global Burden of Disease Study, 2016).

La Organización Mundial de la Salud (OMS), reportó que aproximadamente en el año 2017 murieron 2,5 millones de niños menores de un mes de vida, con una tendencia de alrededor de 7000 mortinatos cada día, con una tasa de mortalidad del 47%. Es remarcable que el África se encuentra rezagada, con respecto a otras regiones, en progreso hacia la reducción de la mortalidad (WHO, 2018) (Cha, 2017).

La tasa de mortalidad infantil (TMI) en los países latinoamericanos, fue de 67% aproximadamente en 25 años, representa el 18 por cada 1000 nacimientos, sin embargo, la región ha logrado alcanzar el objetivo del Fondo de Naciones Unidas para la Infancia (UNICEF), únicamente superada por el continente asiático. En América Latina los países que han mejorado sus estadísticas son México, Perú y Brasil, entre 13, 17 y 16 por cada 1000 nacimientos. Otros de los países que han mejorado sus metas como: El Salvador (59 a 17), Venezuela (de 30 a 17), Colombia (35 a 16), Argentina (28 a 13) y Ecuador (30.2 a 13) respectivamente. (Danzhen You et al., 2015).

Desde el año 2014, la TMI en el Ecuador se ha estancado, según datos proporcionados por el Instituto Nacional de Estadísticas y Censos (INEC), con una tendencia a incrementarse en los últimos cuatro años. Actualmente la cifra es de 10.5 en el año 2018, figuran la dificultad respiratoria y la sepsis bacteriana con 15.9 y 7.1 respectivamente, como las primeras causas de mortalidad neonatal (INEC, 2017) (Romero-Sandoval et al., 2019).

A nivel mundial, la prematuridad es la principal causa de mortalidad infantil. Los bebés extremadamente prematuros contribuyen de manera desproporcionada a la mortalidad neonatal. Sin embargo, aproximadamente 6.3 millones de niños menores de cinco años murieron en el año 2013, es decir, que el 51.8% fue por causas infecciosas y el 44% fallecieron en el período neonatal. No obstante, la neumonía, diarrea y sarampión fueron responsables de la mitad de los 3.6 millones de muertes en el 2013. Por lo tanto, hasta el año 2030 las tendencias superaran los 4.6 millones de niños menores de 5 años (Liu et al., 2015)

La asfixia al nacer es la causa médica más común de muerte neonatal, seguida de bajo peso al nacer / prematuridad y neumonía y otras infecciones y entre las muertes post-neonatales, fueron los diferentes tipos de infecciones las cuales causaron más de la mitad de las muertes (neumonía; otras infecciones y sepsis; diarrea. En relación con el sexo, las niñas son más predisponentes a la muerte en comparación con los niños. El análisis con respecto a la causa de la muerte neonatal reveló que el 60% y el 90% de las muertes por asfixia al nacer ocurrieron el primer día y la primera semana de vida, respectivamente (Rai et al., 2017) (Bogale et al, 2017) (Allanson et al, 2015).

En Latinoamérica, especialmente en México las principales causas de mortalidad neonatal son la prematuridad, bajo peso al nacer, dificultad respiratoria, puntaje de Apgar < 7 al primer minuto, malformaciones congénitas y control prenatal menor de cinco las cuales se asociaron con mayor riesgo de muerte en los neonatos (Lona Reyes et al., 2018) (Abdullah, Hort, Butu, & Simpson, 2016a) (Márquez-González et al., 2015).

Un evento importante en la atención a los neonatos es la evaluación de riesgo. Mundialmente, existen diversos sistemas de puntuación para evaluar el riesgo de eventos adversos en salud de un neonato: el test de Silverman y Andersen, el Score for Neonatal Acute Physiology (SNAP), el Clinical Risk Index for Babies (CRIB), el Apgar, Sistema de puntuación de intervención terapéutica neonatal (NTISS), puntuación de recién nacido enfermo (SNS), entre otras. En Ecuador no se han realizado estudios de validación de este tipo de instrumentos a pesar de su utilidad para optimizar recursos y mejorar resultados en salud; de hecho, algunos de estos sistemas de puntuación son de difícil implementación en contextos sanitarios debido a la

restricción de recursos. (Lah Tomulic et al., 2017) (Wu et al, 2015) (Ezz-Eldin et al, 2015a) (Rathod et al, 2016) (Groenendaal et al, 2017) (Reid, Bajuk et al, 2015).

Ante esta realidad, el MSP del Ecuador, interesado en el cumplimiento de las metas priorizadas del Plan de Gobierno Toda Una Vida, ha delineado estrategias prioritarias en el ámbito de la Investigación Científica, entre las que se destacan: actualización del manual "Atención Integrada de las Enfermedades Prevalentes de la Infancia – AIEPI clínico", elaboración de la "Libreta Integral de Salud", elaboración del "Protocolo de Transferencia y Transporte del neonato en Estado Crítico", re-edición del "Manual de Atención Integral a la Niñez, 2017"; y, el establecimiento de prioridades de Investigación Científica para la realización de estudios, contextualizados a la realidad ecuatoriana, que permitan innovar en el cuidado neonatal. Debido a estos antecedentes, el presente proyecto de Investigación de Trabajo Final de Titulación de la especialidad de Medicina Familiar y Comunitaria, circunscribe su enfoque hacia la evaluación del riesgo neonatal, con especial énfasis en el rol de las comorbilidades y su impacto en la sobrevida neonatal. (SENPLADES, 2017) (Marchand B, Tello B, Dueñas-Espín I, & Bonifaz B, 2017) (Prócel MG et al., 2018).

1.2 JUSTIFICACIÓN

Según el reporte del estudio de la carga mundial de la enfermedad reportó que solo se logró una reducción del 64.6% en la tasa de mortalidad de menores de 5 años a nivel mundial hasta el año 2016. Aproximadamente ocho millones murieron antes de cumplir cinco años que representaron el 43% de muertes, de esto el 60% de las muertes infantiles se debieron a la mortalidad neonatal (Chao et al, 2018).

Datos reportados por el INEC en el año 2017, fue que la tasa de defunciones en menores de un año ha disminuido al 12,7%, en relación con la tasa de 1000 nacimientos entre 1990 y 2016, es por, que el segmento correspondiente a la mortalidad neonatal y su morbilidad asociada representa alrededor del 50% de las muertes de menores de un año, en comparación con el 40% distribuidos en los recién nacidos de muy bajo peso de nacimiento. Las tasas de mortalidad aumentan por las condiciones prevenibles y la falta de instrumentos validados al contexto ecuatoriano. Debido a estos factores surge la necesidad de implementar estrategias que contribuyan al cuidado neonatal y a su vez desarrollar aplicativos informáticos para la reducción de la mortalidad infantil.

El conocimiento de las principales morbilidades neonatales y su repercusión en la supervivencia neonatal, podría ser la base teórica y referencial, para el inicio cauteloso de mejores manejos estandarizados, y la incursión en un mejoramiento de la atención materno-fetal, obligando a los profesionales de la salud a mejorar su preparación terapéutica, con el previo reconocimiento sobre los factores de riesgo que más influencia tienen sobre la mortalidad en los neonatos

Por otro lado, existen múltiples instrumentos de evaluación del riesgo de eventos adversos neonatales, pero se desconoce en qué medida estos emplean a las comorbilidades y/o códigos diagnósticos de codificación internacional de enfermedades (CIE 10) como parte de las variables explicativas de muerte y/u otros eventos adversos.

Con estos argumentos, queda plenamente justificado el desarrollo del presente trabajo final de titulación, que contribuya a un sistema que estratifique, oportunamente,

el manejo neonatal, brindando intervenciones de promoción y prevención, a fin de reducir la posibilidad de complicaciones y morbi-mortalidad neonatal.

El presente trabajo de titulación forma parte del proyecto "Desarrollo de un sistema de evaluación de riesgo de mortalidad neonatal en Ecuador: el Score Bebé", que contó con financiamiento de la Pontificia Universidad Católica del Ecuador (PUCE) y que tuvo aprobación por el comité de Bioética de Seres Humanos (CEISH) de la PUCE el día 21 de febrero de 2018, y cuyo código de aprobación fue el 2018-09-EO.

1.3 PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN

La mortalidad neonatal es una problemática social que aqueja principalmente a los países de ingresos medios y bajos. En Ecuador la tasa de mortalidad neonatal tiene tendencia creciente, la mayoría de casos son evitables tales como: control prenatal inadecuado, inoportuna atención profesional, prematuridad, reconocer signos de alarma, asfixia perinatal y los problemas derivados del parto prematuro.

Las diversas escalas de riesgo neonatal existentes que son utilizadas mundialmente; no incluyen a los grupos de enfermedades en la estratificación del riesgo. La aplicación de un sistema de puntuación para la evaluación de riesgos neonatales por personal médico capacitado del primer nivel reduciría la morbi-mortalidad neonatal, y con esto se evitaría el colapso en cuanto al número de pacientes recién nacidos en centros médicos de segundo nivel, permitiendo también mediante su aplicación una mejor comunicación entre el personal médico del primer y segundo nivel de atención. En base a este contexto se plantea la siguiente pregunta:

¿Cuál es el papel de las comorbilidades en la estratificación del riesgo para la supervivencia neonatal?

1.4 OBJETIVOS

1.4.1 Objetivo general

Establecer la relación longitudinal entre las comorbilidades y la supervivencia neonatal en los neonatos fallecidos registrados por la Dirección de Vigilancia Epidemiológica del MSP entre los años 2014 a 2016 y determinar el papel de dichas comorbilidades en la estratificación del riesgo

1.4.2 Objetivos específicos

- Desarrollar una revisión sistemática para evaluar el efecto de las enfermedades/comorbilidades en el proceso de estratificación del riesgo.
- Estimar el efecto independiente de las comorbilidades sobre la supervivencia neonatal mediante análisis estadísticos.

1.5 HIPÓTESIS

El desarrollo de comorbilidades es un factor determinante de la supervivencia neonatal y, por lo tanto, es de utilidad para la evaluación del riesgo neonatal en el Ecuador y para brindar manejo estratificado en el cuidado de estos.

CAPITULO II

2.1. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

1.1.1 RIESGO NEONATAL

El nacimiento y los siguientes días son biológica y emocionalmente notables, pero también son los más riesgosos para la supervivencia. El período neonatal, que se acepta a nivel mundial como inicio al nacer y finaliza a los 28 días completos de vida, se reconoce como el momento más vulnerable en la vida de un bebé. El riesgo de muerte neonatal temprana es muy alto en una variedad de países y además de acuerdo a los diferentes contextos (Oza, Cousens, & Lawn, 2014).

La prevención de la muerte neonatal ha sido cada vez más reconocida como una problemática en salud tanto en la atención obstétrica y neonatológica en los últimos años. La muerte de un neonato normalmente formado a término es un enfoque particular, ya que la pérdida a menudo podría haberse evitado si se hubiera sabido que el bebé estaba en riesgo. Eskes et al, notificaron 768 muertes fetales o muertes neonatales que no se debieron a anomalías congénitas entre las 574.781 mujeres que dieron a luz a las 39 semanas o después de estas, aproximadamente 1 muerte por cada 750 nacimientos (G. C. S. Smith, 2019).

Los rangos de las tasas de supervivencia de gestación de 22 semanas entre los países desarrollados son: Francia con el 0.7%, Reino Unido el 2%, Estados Unidos el 5.1%, Suecia 9.8%, Japón el 33.1%, siendo este país el que reporta las tasas de supervivencia más altas. Las variaciones en las tasas de supervivencia a las 22-23 semanas de gestación se deben en parte a las diferencias en la forma en que cada país define e

informa "nacimientos vivos". Aunque todos los países tenían registro obligatorio de nacidos vivos, el registro de muerte fetal difería según la nación. Cuando se incluyen las muertes fetales en el denominador, las diferencias en las tasas de supervivencia neonatal internacional fueron sustancialmente más bajas (L. K. Smith et al., 2018).

1.1.2 MORTALIDAD NEONATAL

La muerte neonatal ha sido definida por la OMS como “muertes entre nacidos vivos durante los primeros 28 días de vida completos”, que pueden subdividirse en muertes neonatales tempranas (muertes entre 0 y 7 días completos) de nacimiento) y muertes neonatales tardías (muertes después de 7 días a 28 días completos de nacimiento). Además, se la considera como la muerte de un bebé nacido vivo, independientemente de la edad gestacional al nacer, dentro de los primeros 28 días completos de vida. Cada muerte neonatal se puede aclarar aún más en muertes viables y no viables dependiendo de la edad gestacional en que nacieron y dónde nacieron (Pathirana et al., 2016).

De los aproximadamente 130 millones de bebés nacidos cada año en todo el mundo, cuatro millones mueren en los primeros 28 días de vida. Tres cuartas partes de la mortalidad neonatal se desarrollan en la primera semana, y otra proporción ocurre en las primeras 24 horas. Las muertes neonatales representan el 40% de las muertes menores de 5 años en todo el mundo. Por lo tanto, los esfuerzos para alcanzar el Objetivo de Desarrollo del Milenio de las Naciones Unidas 4 de reducir la mortalidad infantil en dos tercios para 2015 se centran en reducir las muertes neonatales en los países con alta mortalidad (Abdullah, Hort, Butu, & Simpson, 2016).

La creación de estimaciones basadas en la evidencia y la comprensión de las causas de la mortalidad neonatal son esenciales para rastrear el progreso hacia las metas de supervivencia neonatal y para planificar estrategias de salud, políticas e intervenciones sobre salud infantil. Por lo tanto, en los diferentes países se han registrado mejoras considerables en la supervivencia infantil (GBD 2015 Eastern Mediterranean Region Neonatal, 2018).

En 2013, la tasa de mortalidad infantil de los Estado Unidos (EE. UU), se ubicó en el lugar número 51 a nivel internacional, comparable a Croacia, a pesar de una diferencia casi tres veces mayor en el peso interno bruto (PIB) per cápita, está asociada con una variedad de factores como la salud materna, condiciones socioeconómicas y prácticas de salud pública (He, Akil, Aker, Hwang, & Ahmad, 2015).

La alta mortalidad neonatal, se le atribuye en gran parte a las disparidades del estatus socioeconómico, que a su vez están asociadas con la raza y el origen étnico. Debido a estas considerables diferencias se afecta la seguridad alimentaria, educación y atención médica en las comunidades locales y regionales. Por lo tanto, el patrón de mortalidad a largo plazo, ha mostrado inconsistencia para los subgrupos socioeconómicos y demográficos de la población, así como las causas de muerte neonatal (He, Akil, Aker, Hwang, & Ahmad, 2015).

La tasa de mortalidad perinatal abarca la mortalidad fetal tardía y neonatal temprana. La MN y la tasa de muerte fetal pueden estar influenciadas por el número de nacimientos múltiples. En 2016 se registraron 2.651 muertes infantiles en Inglaterra y Gales. La tasa de mortalidad neonatal fue de 3.8 muertes por 1.000 nacidos vivos, un aumento de 3.7 muertes por 1,000 nacidos vivos en 2015. El aumento de la TMI se

puede atribuir al 2.8% aumento en el número de muertes neonatales en 2016 en comparación con 2015, junto con la disminución del 0.2% en el número de nacidos vivos durante este período (Liu et al., 2016).

Japón, ha alcanzado una de las tasas de mortalidad neonatal más bajas a nivel mundial, este logro requirió grandes reducciones en el índice de mortalidad en comparación con otros países, a través de disminuciones tanto en la tasa de mortinatos como en la tasa de MN temprana, que fue de 0.9 muertes por 1.000 nacidos vivos en el año 2013, a través de mejoras en la atención médica e intervenciones de salud pública centradas en la salud materna e infantil, incluida la introducción de nuevos medicamentos, vacunas, diagnósticos y procedimientos. Por ende disminuyeron la mortalidad en neonatos prematuros y bajo peso al nacer, lo que resulta en beneficios para la salud que no podrían haber sido alcanzados antes (Sugai, Gilmour, Ota, & Shibuya, 2017).

Nigeria, el país más poblado de África, se caracteriza por tener regiones en desventaja social y económica, el país es altamente heterogéneo y diverso. Como resultado, existe una gran diversidad en el entorno regional, las prácticas culturales, prácticas de búsqueda de salud, estatus socioeconómico y el medio político. Hasta la fecha, Nigeria tiene una tasa muy alta de mortalidad de menores de cinco años, ya que aproximadamente uno de cada seis niños nacidos en el país muere antes de los cinco años. Peor aún, las tasas de mortalidad neonatal varían sustancialmente de una región del país a otra. Por ejemplo, la tasa de mortalidad de menores de cinco años varía de 89 por 1000 nacidos vivos en el sudoeste a 222 por 1000 nacidos vivos en el noreste (Adedini, Odimegwu, Imasiku, Ononokpono, & Ibisomi, 2015).

Los países con un umbral de 24 semanas de gestación para el registro de mortinatos, el informe voluntario de mortinatos en ciertas edades gestacionales, o aquellos que utilizan un umbral de 500 gramos para el informe de mortinatos tuvieron menores proporciones de estos nacimientos muy tempranos: Rumania (0.7%), Portugal (1.5%), España (3.5%), Italia (4.3%), Reino Unido: Inglaterra y Gales (5.0%), Irlanda (6.3%), Reino Unido: Escocia (6.9%) y Alemania (8.3%). Sin embargo, otros países con un umbral de 22 semanas también tuvieron tasas bajas, en particular, Eslovaquia (2.2%) y Letonia (4.0%) (Delnord et al., 2017)

Los países que no pudieron eliminar las interrupciones del embarazo tuvieron mayores proporciones de nacimientos entre las 22 y las 23 semanas, incluyendo: Bruselas (15.7%), la República Checa (23.3%) y los Países Bajos (23.4%). No obstante, otros en los que los datos solo incluyeron muertes fetales espontáneas también tuvieron tasas altas como Japón (11.5%), Dinamarca (12.4%), Estados Unidos (13.7%), Suiza (14.0%) y Canadá (14.4%) (Delnord et al., 2017)

1.1.3 IMPORTANCIA DE LA MORTALIDAD NEONATAL EN TÉRMINOS CLÍNICOS Y DE SALUD PÚBLICA

El tercer Objetivo de desarrollo sostenible para el año 2030, busca frenar las muertes prevenibles de los neonatos y los menores de cinco años, la mayoría de los países apuntan a reducir la mortalidad neonatal al menos hasta 12 por 1.000 nacidos vivos, y de 25 por 1.000 en menores de 5 años". En particular, este ODS se ha articulado luego del fracaso mundial para alcanzar el ODM 4, establecido en 2000, que tenía como objetivo reducir la tasa de mortalidad a dos tercios entre 1990 y 2015 (Bhatia, Krieger, & Subramanian, 2019).

Aunque la tasa se redujo de 90 a 43 muertes por 1.000 nacidos vivos, no se logró el ODM 4. De manera preocupante, en 2015, el las Naciones Unidas mediante el Grupo Interinstitucional para la Estimación de la MI llegó a la conclusión de que para cumplir con la nueva meta del ODS 3, 63 países necesitarían una marcada aceleración de sus tasas actuales de reducción (Bhatia, Krieger, & Subramanian, 2019).

Desde las perspectivas nacionales e internacionales, las muertes neonatales tienen implicaciones importantes tanto para la salud pública como para las intervenciones clínicas actuales. Sin embargo, las interpretaciones de estas definiciones varían globalmente en función de las perspectivas culturales, las definiciones clínicas de viabilidad y la disponibilidad de información (Zylbersztejn, Gilbert, Hjern, & Hardelid, 2017).

Las comparaciones internacionales de mortalidad infantil son un indicador comúnmente utilizado por las organizaciones internacionales (por ejemplo, la OMS, la Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económicos (OCDE) y UNICEF, los formuladores de políticas y los investigadores de salud pública, ya que demuestran el potencial de un país para prevenir las muertes infantiles al reducir las TMI a los niveles observados en los países con las tasas más bajas. Por ejemplo, los países escandinavos tienen algunas de las tasas de mortalidad infantil más bajas del mundo y se usan comúnmente para comparaciones con los EE. UU (Chen, Oster, & Williams, 2016)

Las discrepancias observadas en la mortalidad infantil a menudo pueden explicarse en parte por la variación en la prevalencia de factores de riesgo clave al nacer, como el parto prematuro (<37 semanas), o el bajo peso al nacer (<2500 g). Una pregunta

clave para la política es cuándo y cómo deben dirigirse las intervenciones para prevenir el mayor número de muertes en la vida temprana: abordar la salud materna y las circunstancias socioeconómicas antes y durante el embarazo, o mejorar la atención de los bebés después del nacimiento. Esta distinción a menudo no es obvia cuando se comparan las tasas brutas de mortalidad neonatal, pero podría determinarse utilizando datos agregados tabulados por un factor de riesgo clave al nacer (como el peso al nacer) (Field, Smith, Manktelow, McParland, & Draper, 2015)

Las tasas de mortalidad neonatal se utilizan comúnmente para comparar la salud de las poblaciones. Las diferencias observadas a menudo se atribuyen a la variación en la calidad del cuidado de la salud infantil. Sin embargo, cualquier diferencia se explica al menos en parte por la variación en la prevalencia de factores de riesgo al nacer, como el bajo peso al nacer. Esta distinción es importante para diseñar intervenciones para reducir la mortalidad infantil. Sugerimos un método simple para descomponer las diferencias entre países en las tasas brutas de mortalidad infantil en dos indicadores que representan los factores de riesgo que operan antes y después del nacimiento (Zylbersztejn et al., 2017)

La mortalidad neonatal es la combinación de muertes fetales y muertes neonatales. En 2013, en los Estados Unidos, la tasa de mortalidad fetal para gestaciones de al menos 20 semanas (5.96 muertes fetales por 1000 nacidos vivos) fue similar a la tasa de mortalidad infantil (5.98 muertes infantiles por 1000 nacidos vivos). Según la definición utilizada, la mortalidad fetal contribuye a aproximadamente el 60% de la mortalidad neonatal. La comprensión de las etiologías de estos eventos y la predicción del riesgo comienza con la definición precisa de los casos; la recopilación y el análisis

de datos estadísticos confiables son una parte esencial de las investigaciones en profundidad a nivel local, estatal y nacional (Barfield & Newborn, 2016).

Aunque las tasas de mortalidad neonatal en el mundo han disminuido, de 31.9 muertes por 1000 nacidos vivos en 1990 a 18 en el año 2013, esta tasa de disminución (40%) retrasa el progreso realizado en la disminución de la mortalidad en niños de 1 a 59 meses (56%). La contribución de las muertes neonatales a las muertes de menores de 5 años aumentó del 37.4% en 1990 al 41.6% en 2013. Se ha proyectado que esta tendencia continúe con los rápidos descensos anticipados en la mortalidad de menores de 5 años. La primera semana de vida es la más crítica para un neonato: el 36% de las muertes neonatales ocurrieron en las primeras 24 h de vida, el 37% entre los días 1 y 7 de vida y el 27% ocurridos entre el día 7 y el día 27 de la vida en 2013.

Las muertes neonatales ocurren dentro de la práctica clínica de varios tipos de proveedores de atención médica. Aunque los médicos informan muertes fetales, ciertas situaciones pueden ocurrir durante un parto en las que la viabilidad o la posibilidad de supervivencia no están claras; el neonatólogo asiste el parto para evaluar la condición médica del bebé, evaluar la edad gestacional pre-viable, brindar atención según lo indicado e informar sobre una muerte infantil posterior, si ocurre. La definición incorrecta y el informe de las muertes fetales y las muertes infantiles tempranas pueden contribuir a una clasificación errónea de estos eventos importantes y dar como resultado tasas de mortalidad fetal y neonatal inexactas (Barfield & Newborn, 2016).

1.1.4 IMPORTANCIA DE LA EVALUACIÓN DEL RIESGO Y LA ESTRATIFICACIÓN DEL MANEJO

La cantidad de mortinatos neonatales está influenciada por una serie de factores de salud materna, como la obesidad, tabaquismo y una variedad de enfermedades crónicas. Los riesgos conductuales, ambientales, ocupacionales y metabólicos estudiados en forma conjunta influyen en los trastornos neonatales. En los países de altos ingresos, se ha estimado que el consumo de tabaco contribuye al 4-7% de los mortinatos, y se estima que el sobrepeso durante el embarazo contribuye al 8-18% de los nacidos muertos. Todos estos riesgos son potencialmente prevenibles. El reconocimiento de su contribución a los resultados neonatales adversos como parte de la carga global de la enfermedad es, por lo tanto, de importancia fundamental. (Been & Sheikh, 2016)

1.1.5 TIPOS DE EVALUACIÓN DEL RIESGO NEONATAL

La puntuación de gravedad ductus arterioso permeable (*PDA*), incorpora marcadores sobre la circulación pulmonar y la función diastólica del ventrículo izquierdo para predecir la enfermedad pulmonar crónica o mortalidad en los neonatos, validado en las unidades de cuidados intensivos neonatales de en Irlanda, Canadá y Australia. Entre sus variables toma la edad gestacional, peso al nacer del neonato, sexo, tipo de parto, puntuación de APGAR, pH del cordón, uso de esteroides prenatales, administración de sulfato de magnesio, presencia de preeclampsia y corioamnionitis. Además evaluación ecocardiográfica (El-Khuffash et al., 2015).

La puntuación de mortalidad neonatal predictivo para mujeres con rotura prematura de membranas (PROM) después de 22 a 27 semanas de gestación cuya finalidad es estudiar los factores de riesgo antes del parto que podrían predecir la muerte neonatal, fue realizado en Francia. Los parámetros evaluados fueron edad materna, paridad, edad gestacional al PROM, la cantidad de líquido amniótico, cultivo vaginal positivo para bacterias patógenas, y la administración prenatal de corticosteroides. Otros parámetros incluyen terminación del parto, intervalo de tiempo entre PROM y el nacimiento. Los predictores conocidos (peso al nacer y la puntuación de 5-min Apgar) (Toukam et al., 2019)

La puntuación para la fisiología aguda neonatal *(SNAP*) es un índice de gravedad fisiológica de cuidados intensivos neonatales y se correlaciona bien con la mortalidad neonatal y los resultados clínicos. El valor pronóstico de la puntuación SNAP para predecir el desarrollo displasia broncopulmonar o la mortalidad en los neonatos prematuros. Los factores de riesgo perinatales obtenidos durante las primeras 72 horas de vida, datos maternos incluyendo corioamnionitis, ruptura prematura de las membranas (PROM)> 24 horas, diabetes mellitus gestacional, hipertensión, pre-eclampsia, tipo de parto, así como datos neonatales incluyendo edad gestacional, peso de nacimiento, género, puntuación de Apgar, reanimación en sala de partos, uso de esteroides prenatales (dexametasona a las 12 horas del parto) (Y. Li et al., 2013).

Además el estado clínico y las intervenciones terapéuticas durante las primeras 72 horas, se evalúa la presencia de asfixia perinatal, síndrome de dificultad respiratoria, taquipnea transitoria del recién nacido, apnea del prematuro, neumotórax, hemorragia pulmonar, sepsis de aparición temprana, enterocolitis necrotizante, daño cerebral

hipóxico-isquémica, hemorragia intraventricular y la lesión renal aguda (Y. Li et al., 2013).

El modelo de predicción de mortalidad neonatal realizado en Escocia, para predecir la mortalidad neonatal en amenaza de parto prematuro, está determinado por factores maternos y neonatales tales como edad gestacional de 23 a 30 semanas, oligohidramnios, trastornos psiquiátricos maternos, antibioticoterapia prenatal, gemelos, uso de antihipertensivos y corticosteroides, sexo y peso del neonato (Vincer et al., 2015).

En los Países Bajos, desarrollaron un modelo de pronóstico para la predicción prenatal de la mortalidad neonatal en los recién nacidos muy prematuros (<32 semanas), utilizaron las siguientes variables tipo de parto, readmisiones hasta 28 días después del nacimiento, edad materna, numero de gestaciones, etnia, antecedentes de hipertensión, preeclampsia, amenaza de parto prematuro, hemorragia en el segundo trimestre del embarazo, rotura prematura de membranas, uso de corticoides antenatales, presentación, edad gestacional, género y peso del neonato, puntuación de APGAR (Ravelli et al., 2014).

La puntuación de Apgar se ha utilizado en todo el mundo como un índice de la condición neonatal precoz por más de 60 años, fue utilizada en Escocia con el fin de establecer la fuerza de la relación entre la puntuación de Apgar a los 5 minutos y el riesgo de mortalidad neonatal. Entre las condiciones evaluadas fueron edad materna, paridad, status socioeconómico, estado civil, tabaquismo, antecedente de mortalidad neonatal, tipo de parto, sexo del neonato, peso a nacer (Iliodromiti, Mackay, Smith, Pell, & Nelson, 2014) (F. Li et al., 2013)

El Índice de riesgo clínico para bebes (*CRIB II*), fue desarrollada con la finalidad de predecir el riesgo inicial de mortalidad neonatal en El Cairo e Irán, entre los parámetros evaluados fueron tipo de parto, edad gestacional, sexo del neonato, peso al nacer, temperatura, análisis de sangre que incluía gases arteriales en la primera hora de admisión, para el cálculo del CRIB II específicamente escogía las siguientes variables sexo, edad gestacional (en semanas), peso al nacer (en gramos) y exceso de base (Ezz-Eldin, Hamid, Youssef, & Nabil, 2015b) (Ghorbani, Heidarzadeh, Dastgiri, Ghazi, & Rahkar Farshi, 2017)

En Australia, utilizaron la puntuación de la fisiología neonatal aguda con extensión perinatal (*SNAPPE-II),* ante la cual usaron diferentes características tales como edad materna, número de embarazos, uso de esteroides antenatales, semanas de gestación, peso al nacer, sexo, APGAR, temperatura, uso y días de ventilación mecánica, antecedentes de hemorragia intraventricular, enterocolitis necrotizante (Reid et al., 2015) (Asker et al., 2016) (Groenendaal et al., 2017)

La Escala de Mortalidad Neonatal-9 México, tiene la finalidad de predecir la mortalidad neonatal, utiliza las siguientes características como: amenaza de parto pretérmino, ruptura de membranas, uso de corticoides prenatales, además las diferentes infecciones prenatales, diabetes, como variables prenatales; entre las variables perinatales encontramos la valoración de la edad gestacional por Capurro y Ballard a neonatos de 32 y menores de 28 semanas respectivamente, Apgar y Silverman Andersen (1 y 5 minutos), y al ingreso en la unidad de cuidados intensivos neonatales (valores de biometría hemática completa, química sanguínea, gasometría arterial y sus índices ventilatorios) (Márquez-González et al., 2015).

El Sistema de puntuación de intervención terapéutica neonatal *(NTISS*), es utilizado para la valoración de la gravedad de la enfermedad en los recién nacidos de Taiwán que necesitan cuidados intensivos. Tomaron como referencia datos como: mujeres mayores de 35 años, sexo, edad gestacional, peso a nacer, semanas de gestación, APGAR al minuto y a los cinco minutos, corticoides antenatales, temperatura, gasometría arterial, pH, bicarbonato, uso de ventilación mecánica, uso de tensoactivos (Wu et al., 2015).

La Medida de Evaluación de Riesgo de Prematuridad *(PREM*) realizada en Alemania, con el objetivo de comparar su desempeño con el de las versiones originales y modificados de la cuna y la cuna-II, y examinar la congruencia de categorización del riesgo, utilizó las siguientes variables edad gestacional, sexo, FIO2 mínimo y máximo, temperatura, malformaciones, *CRIB* (Guenther, Vach, Kachel, Bruder, & Hentschel, 2015).

La puntuación de mortalidad relacionada con el transporte (*TREAMS*), analizo las siguientes variables edad gestacional, peso al nacer, el sexo, centro de nacimiento, tipo de parto, gestación múltiple, la gestación a través de técnicas de reproducción asistida, gases sanguíneos, las puntuaciones de Apgar, los niveles de glucosa en la sangre, presión arterial, anomalías congénitas, y la intubación antes del transporte. La hemorragia intracraneal, sepsis, y la enfermedad pulmonar crónica (Sutcuoglu, Celik, Alkan, Ilhan, & Ozer, 2015).

En Ecuador se ha utilizado la Escala hematológica de Rodwell para predecir la sepsis neonatal, la misma cuenta con 7 parámetros hematológicos: Recuento total de leucocitos, recuento de polimorfo nucleares totales, relación I / T (relación neutrófilos

inmaduros /neutrófilos totales), relación I / M (relación neutrófilos inmaduros / neutrófilos maduros), recuento de neutrófilos inmaduros, cambios degenerativos, Trombocitopenia. Además se ha utilizado la escala de Mendoza que predice sepsis neonatal, meningitis, neumonía, diarrea, enterocolitis, infección de tejidos blandos y osteoarticular bacterianas (GANHNVO, 2015).

En la actualidad en Ecuador, se utiliza la Estrategia de Atención Integrada a las Enfermedades Prevalentes de la Infancia (AIEPI), la cual tiene como finalidad tratar la salud del niño de una manera integral, sin olvidar las necesidades de la familia y su comunidad, y no solo enfocarse en las enfermedades que padecen. Es un instrumento dirigido al personal del primer nivel de atención con el propósito de mantener una salud más equitativa entre los niños de las Américas (Yuquilema & Susana, 2015) (Tenesaca, Rea, Merchán, & Tapia, 2015)

1.1.6 COMORBILIDADES NEONATALES

Las complicaciones obstétricas y las enfermedades neonatales susceptibles de intervenciones médicas básicas son la base de la mayoría de las muertes neonatales. Sin embargo, a pesar del buen acceso a la atención materna y neonatal en muchos países en transición, la mortalidad perinatal a menudo no se monitorea en estos entornos**.**

En una declaración de política de la Academia Estadounidense de Pediatría (*AAP*), los neonatos de alto riesgo se definieron en general como si incluyera, (1) el bebé prematuro; (2) el bebé con necesidades especiales de atención médica o dependencia de la tecnología; (3) El niño en riesgo debido a problemas familiares; y (4) el infante

con muerte anticipada. Otros han subrayado la importancia de evaluar críticamente el riesgo en cualquier lactante ingresado en la unidad de cuidados intensivos neonatales (UCIN) o en una guardería de cuidados especiales (DeMauro & Hintz, 2018).

Muchas condiciones clínicas y factores de riesgo observados en neonatos a término, incluyendo, entre otros, cardiopatía congénita (CHD), requieren oxigenación por membrana extracorpórea (ECMO) en el período neonatal y encefalopatía hipóxico-isquémica (HIE) independientemente del tratamiento con hipotermia terapéutica los pone en alto riesgo de desarrollo neurológico y funcional (Ijsselstijn & van Heijst, 2014).

Las principales causas de muerte neonatal a nivel mundial son *(i)* complicaciones del parto prematuro, *(ii*) complicaciones relacionadas con el parto (encefalopatía neonatal por asfixia / trauma al nacer) y *(iii*) sepsis y otras enfermedades neonatales infecciones incluyendo neumonía, tétanos y diarrea. Estas estimaciones globales enmascaran las variaciones entre países y regiones. Por ejemplo, solo el 7% de las muertes neonatales en los países de altos ingresos son causadas por enfermedades infecciosas, en comparación con el 27% en África subsahariana y el 23% en Asia meridional (Pathirana et al., 2016).

Resultados de estudios en Chile, determinaron que las principales causas de mortalidad neonatal son malformaciones congénitas, anomalías cromosómicas, prematuridad y sepsis neonatal. Además, la influencia de factores maternos (vinculados directa o indirectamente), tales como: edad materna, bajo nivel de educación, obesidad en el embarazo, hipertensión y diabetes, así como con factores sociales como el estado civil y otras variables socioeconómicas. La muerte neonatal

también se asocia con factores relacionados con la atención médica durante el embarazo y el parto, como el control prenatal insuficiente y el parto por cesárea (Manríquez P & Escudero O, 2017).

Las diferentes investigaciones en Paraná, muestran una fuerte relación entre las muertes neonatales y las condiciones de vida maternas y la salud, la situación económica, acceso a la atención médica, condiciones biológicas como la edad gestacional, peso al nacer y la puntuación de Apgar <7 al minuto, antecedentes obstétricos (muerte fetal anterior, bebés prematuros o de bajo peso al nacer), edad y peso gestacional. Los estudios muestran que entre los recién nacidos en UCIN, cesárea, falta de uso de esteroides, preeclampsia, oligohidramnios, <2,500 gramos al nacer, Apgar <7 en el quinto minuto de vida, la intubación endotraqueal y la falta de uso de agentes tensoactivos también se asocian con muerte neonatal (Demitto et al., 2017)

En el Hospital San Francisco de Quito, se establecieron las principales comorbilidades de neonatos con restricción del crecimiento intrauterino, entre las cuales con mayor frecuencia fueron síndrome de distrés respiratorio, hiperbilirrubinemia y sepsis neonatal. En el Hospital IESS de Ibarra identificaron que los principales factores de riesgo maternos identificados fueron menos de cinco controles prenatales, corticoides prenatales, ruptura prematura de membranas, prematuridad, edad gestacional menor de 34 semanas, y peso menor de 2500 (Martínez & Vanesa, 2017) (Bejarano Ortega, 2016).

CAPITULO III

3.1. METODOLOGIA

- Revisión Sistemática
- Estudio Longitudinal Retrospectivo

3.1.1 Revisión sistemática

Los estudios para esta revisión se realizaron a través de la búsqueda electrónica en las principales bases de datos buscadas fueron PUBMED, Cochrane Library para revisiones sistemáticas y Advanced Google Scholar. Para acceder a los registros, se utilizó los siguientes términos clave de combinación: lugar de nacimiento, sistemas de puntuación de riesgo neonatal, factores y causas de mortalidad neonatal.

3.1.2 Criterios de inclusión

- Diseño: se incluyeron todos los estudios observacionales que evaluaron la relación entre las comorbilidades y la mortalidad neonatal, sistemas de puntuación de riesgo neonatal.
- Estado de publicación: Se incluyó documentos tanto, publicados como inéditos o grises, incluidas maestrías y otras tesis.
- Idioma: Solo se incluyó los artículos publicados en idioma inglés y español.
- Año de publicación o informe: aunque se prefieren cinco años atrás para la revisión sistemática, las publicaciones o informes realizados desde enero de 2013 hasta diciembre de 2018, se identificó el número limitado de estudios existentes sobre el tema que mejor se ajustan a revisión.

3.1.3 Criterio de exclusión

Se excluyó los artículos en los que las variables de exposición y resultado no estaban claramente indicadas. Además, los estudios que no utilizaron métodos apropiados de determinación del tamaño de la muestra o de muestreo y las comorbilidades que no esclarecen la mortalidad neonatal.

3.1.4 Estudio longitudinal retrospectivo

Análisis univariado

Las variables continuas fueron descritas mediante la media y la desviación estándar, mientras que las variables numéricas discretas, o aquellas que no tuvieron una distribución normal, fueron descritas mediante la mediana y los rangos intercuartílicos (P25 a P75).

Análisis bivariado

Las asociaciones entre las diferentes variables explicativas de eventos adversos neonatales y los grupos de enfermedades fueron evaluadas mediante diferencia de proporciones o Chi2. Mientras que, en el caso de variables numéricas, se compararon entre las categorías de las comorbilidades mediante el test no paramétrico de diferencias de rangos para variables con más de dos categorías, el test de Kruskall Wallis. Adicionalmente se evaluaron las diferencias de supervivencia por categorías de comorbilidades, utilizando las estimaciones de Kaplan-Meier.

En todo momento se consideró que hubo diferencias estadísticamente significativas si el p-valor fue menor a 0.05. Los análisis se realizaron en el paquete estadístico STATA 14.2.

Comorbilidades

En primer lugar, analizamos todos los diagnósticos de la CIE-10 y las causas de muerte de cada recién nacido, agrupando las patologías en 19 grupos de comorbilidades mutuamente excluyentes. Además, realizamos un taller con un neonatólogo, un pediatra, y tres practicantes generales para reducir los grupos de números, con el fin de lograr un número más manejable de grupos; se empleó criterios clínicos y estadísticos para reducir los grupos. Finalmente, se agrupo las patologías (comorbilidades) en cinco grupos de enfermedades: *(i)* trastornos relacionados con la asfixia, *(ii)* malformaciones, *(iii)* trastornos relacionados con la prematuridad, (*iv)* enfermedades infecciosas y (*v)* otras enfermedades no clasificadas previamente.

3.1.5 POBLACIÓN Y MUESTRA

La totalidad muertes neonatales registradas en la base de datos de la Dirección Nacional de Vigilancia Epidemiológica del MSP en los años 2014 a septiembre 2017 y estudios para la revisión sistemática, las publicaciones o informes realizados desde enero de 2013 hasta diciembre de 2018

3.1.6 PLAN DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Búsqueda de asociación longitudinal entre comorbilidades, otras variables explicativas y muerte antes de las 24h, 48h y 72h (variables dependientes). Se

describió las variables categóricas mediante porcentajes, las variables continuas de distribución normal, como la edad materna o neonatal, mediante media aritmética y desviación estándar (DE); para el caso de variables continuas de distribución no normal y aquellas variables discretas emplearemos la mediana y los percentiles 25 y 75.

Para los análisis bivariados se utilizó el estimador de supervivencia de Kaplan Meier, siendo la variable dependiente el tiempo de supervivencia de los neonatos en días y horas de vida de acuerdo a las diferentes categorías de las variables explicativas materno-neonatales.

Para el nivel de significancia estadística se utilizó el p-valor <0.05. Para el análisis estadístico emplearemos los siguientes paquetes: Stata 14.2 (Stata Statistical Software: Release 14. College Station, TX: StataCorp LP); y, Microsoft Office, Excel 2014.

3.1.7 ASPECTOS BIOÉTICOS

- El presente protocolo de investigación se encuentra anidado en el proyecto "Desarrollo de un sistema de evaluación de riesgo de mortalidad neonatal en Ecuador: el Score Bebé", mismo que cuenta con la aprobación correspondiente del comité de ética de la investigación en seres humanos (CEISH) de la Pontificia Universidad Católica del Ecuador, mismo que ha sido acreditado por el Ministerio de Salud Pública del Ecuador.
- Se trata del desarrollo de una estrategia de atención, generada con datos secundarios. Se utilizó bases de datos sin información de identificación

personal, con el compromiso de utilizar todas las protecciones razonables contra cualquier violación en la confidencialidad de los datos.

- Se llevó a cabo de conformidad con los principios establecidos en la Declaración de Helsinki que garantizan el cumplimiento de los principios éticos de la investigación.

3.1.8 ASPECTOS ADMINISTRATIVOS

3.1.9 RECURSOS HUMANOS Y MATERIALES

Este proceso se llevó cabo de manera metódica y contó con la activa participación de representantes del MSP; así como, de las instituciones enumeradas a continuación:

- Pontificia Universidad Católica del Ecuador – Generador de la Investigación
- Ministerio de Salud Pública del Ecuador – Colaborador en el desarrollo y potencial beneficiario de resultados de investigación
- Sociedades Científicas de Medicina Familiar, Gineco-obstetricia, Pediatría, Neonatología y Enfermería/Apoyo con expertos clínicos en el manejo del neonato
- Representación de la Sociedad civil – Aportes en la identificación de determinantes sociales de la Salud.
- Organización Panamericana de la Salud – Apoyo logístico con expertos nacionales e internacionales
- UNICEF - Apoyo logístico con expertos nacionales e internacionales

3.1.10 RECURSOS MATERIALES

Laptop Dell, Impresora EPSON L555, memorias tipo USB, hoja de papel bond, bolígrafos, cámara digital, fotocopias, carpetas. Acceso a libros y revistas médicas.

CAPITULO IV

4.1 RESULTADOS

4.1.1 REVISIÓN SISTEMÁTICA

En la tabla 1, se observa información sobre las características generales de los estudios incluidos en la revisión sistemática. De los múltiples estudios recuperados, se realizaron búsquedas diferentes y se incluyeron 18 artículos que informaron 17 modelos que cumplieron con los criterios de inclusión. Los estudios se llevaron a cabo en 14 países diferentes, con el mayor número realizado en los Países Bajos (estudios = 3, modelos evaluados = 4), Escocia (estudios = 2, modelos evaluados = 2) y Turquía (estudios = 2, modelos evaluados = 4). La mayoría de los estudios se realizaron en unidades de cuidados intensivos neonatales (UCIN) y centros hospitalarios pediátricos.

Con respecto al diseño de los estudios, diez eran estudios prospectivos, dos datos prospectivos y retrospectivos combinados, mientras que seis eran retrospectivos. Los principales resultados de interés fueron la mortalidad y su predicción. Sin embargo, para la síntesis narrativa de los resultados, se determinó que los resultados se informaron en tres categorías principales: mortalidad neonatal, supervivencia y gravedad en los dieciochos artículos seleccionados. Cinco estudios informaron sobre la mortalidad hospitalaria como resultado y los restantes en la unidad de cuidados intensivos pediátricos

Cuatro artículos describieron el desarrollo y la evaluación la fisiología aguda neonatal, mientras que 14 artículos validaron el Índice de riesgo clínico para bebes y los Modelos de Probabilidad de Mortalidad o sus versiones. Se utilizaron criterios de inclusión como la edad gestacional, peso al nacer, puntaje de Apgar a los cinco minutos, entre las principales variables, en menor proporción uso de corticoides antenatales, sexo del neonato, horas de nacimiento, edad materna, temperatura y presentación. Se reportaron discriminación, calibración y precisión en 94.0%, 72.4% y 25% respectivamente. La generalización de los hallazgos estuvo limitada por la variabilidad de los criterios de inclusión y exclusión.

Tabla 1: Detalle de los sistemas de puntuación para riesgo neonatal

Sistemas de puntuación de riesgo	Variables	Resultados	Brinda sugerencia de manejo	Origen	Sitio web/calculador/link del artículo en Medline
PDAsc	Edad gestacional, peso al nacer, sexo, tipo de parto, Apgar 5 minutos, esteroides prenatales, pre eclampsia, sepsis, tratamiento del PDA, IHV, ECN, duración en hospitalización, muerte antes del alta	Aparición CLD/ mortalidad PDA	No	Canadá	www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26474706
PMNP – PROM	Edad materna, semanas de gestación, paridad, tabaquismo, PROM anterior o amenaza de parto prematuro, edad gestacional, cantidad de líquido amniótico, corticoterapia prenatal	Supervivencia neonatal	No	Francia	www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/14767058.2017.1378327
SNAP	PROM > 24 horas, DMG, preeclampsia, esteroides prenatales, tipo de parto, edad gestacional, peso al nacer, sexo, puntajes de Apgar, SDR, TTRN, sepsis, NEC, IVH.	SNAP para DBP y mortalidad neonatal	No	China	www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3848452/
Mortalidad Neonatal en Amenaza de Parto Prematuro	Antecedentes maternos (edad, antibióticos, corticoides prenatales, diabetes, abuso de drogas, numero de gestaciones), edad gestacional, sexo, cantidad de líquido, desprendimiento placentario, PROM	Mortalidad neonatal	No	Escocia	www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26629716
Predicción prenatal de mortalidad neonatal	Edad materna, etnia, hipertensión, pre-eclampsia, parto prematuro, PROM, corticoides prenatales, presentación, parto espontaneo, peso neonatal, edad gestacional, APGAR, sexo, mortalidad en 28 días	Mortalidad neonatal	No	Países Bajos	www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24666798
APGAR	Edad materna, altura de presentación, paridad, tabaquismo, estado civil, mortalidad neonatal anterior, aborto, tipo de parto, edad gestacional, sexo, tiempo de mortalidad del neonato	Riesgo de mortalidad neonatal e infantil	No	Escocia	www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25236409

PREM	Peso al nacer, edad gestacional, sexo, temperatura, malformaciones congénitas, FIO2 min y max, puntuación CRIB	Riesgo de mortalidad neonatal hospitalaria	No	Alemania	www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26278218
CRIB II	Edad gestacional, sexo, peso, temperatura rectal, gasometría arterial, estancia hospitalaria	Evaluación de riesgo inicial y mortalidad neonatal	No	Egipto	www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4525567/
CRIB -II SNAPPE-II	Edad materna, número de embarazos, tipo de parto, esteroides antenatales, edad gestacional, peso al nacer, sexo, atención hospitalaria, APGAR, temperatura, uso y días de ventilación, IHV, ECN	Riesgo de mortalidad neonatal	No	Australia	www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25266790
MINT SNAPPE-II TREAMS	Edad gestacional, peso al nacer, sexo, numero de gestaciones, anomalía congénita, IHV, CLD, sepsis, hipotensión e hipotermia	TREMS mortalidad neonatal	No	Turquía	www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25654677
Escala de Mortalidad Neonatal-9 México	Peso, Apgar 5 minutos, acidosis metabólica, cociente alveolo-arterial, índice de Kirby y glucosa	Gravedad neonatal	No	México	www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0325-00752015000300005
CRIB -I SNAPPE-II	Corticoides antenatales, egreso del neonato, edad gestacional, uso de tensoactivos, peso al nacer, control prenatal,	SNAPPE-II Predicción mortalidad neonatal	No	Turquía	www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26946229
CRIB -II SNAPPE-II	Peso al nacer, edad gestacional, Apgar bajo al 5 min, presión arterial, temperatura, convulsiones, mortalidad durante la UCIN. IHV, ECN, DBP	SNAPPE-II y CRIB II, mortalidad neonatal	No	Países Bajos	www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28125092
PRIM PRISM	Edad gestacional, peso al nacer, admisión y estancia hospitalaria, diagnostico, mortalidad dentro de las 2 horas	Gravedad neonatal	No	Países Bajos	www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23430018

Estimaciones supervivencia de los recién nacidos	Edad gestacional, peso al nacer, sexo, supervivencia	Supervivencia neonatal	No	Reino Unido	www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23319523
NTISS	Edad materna, sexo, edad gestacional, peso al nacer, esteroides antenatales, APGAR, uso de ventilación mecánica, y tensoactivos	Predicción mortalidad	No	Taiwán	www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25246194
CRIB II	Peso al nacer, edad gestacional, peso materno, gases arteriales, APGAR, sexo, estancia hospitalaria, síndrome de dificultad respiratoria	Supervivencia neonatal	No	Irán	www.semanticscholar.org/paper/Survival-of-Premature-and-Low-Birth-Weight-Infants%3A-Ghorbani-Heidarzadeh/12c240cbdffeb9d59dd642402cd7596c7ded2f9a
APGAR	Edad materna, raza, nivel de educación, estado civil, momento de atención prenatal, tabaquismo, APGAR, edad gestacional, peso al nacer	Mortalidad neonatales y postnatales	No	Estados Unidos	www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23922681

PDAsc: Puntuación de gravedad ductus arterioso permeable, PDA: conducto arterioso permeable, IHV: Hemorragia intraventricular, ECN: enterocolitis necrotizante, CLD: enfermedad pulmonar crónica, PMNP - PROM: Puntuación de mortalidad neonatal predictivo para mujeres con rotura prematura de membranas, SNAP: Puntuación para la fisiología aguda neonatal, DBP: Displasia broncopulmonar, SDR: síndrome de dificultad respiratoria, TTRN: taquipnea transitoria del recién nacido, CRIB: Índice de riesgo clínico para bebes , PREM: Medida de Evaluación de Riesgo de Prematuridad, SNAPPE-II: puntuación de la fisiología neonatal aguda con extensión perinatal, MINT: índice de mortalidad por transporte neonatal, TREAMS: puntuación de mortalidad relacionada con el transporte, PIM: índice de mortalidad pediátrica, PRISM: riesgo de mortalidad pediátrica, NTISS: Sistema de puntuación de intervención terapéutica neonatal, DMG: diabetes mellitus gestacional

Se identificaron 13 estudios de desarrollo y de validación. Además de la edad gestacional y el peso al nacer, variables frecuentemente predijeron la supervivencia: sexo, etnia, uso de esteroides prenatales, malformaciones congénitas, puntuación de Apgar a los 5 minutos, temperatura, estado respiratorio, estancia hospitalaria, horas de nacimiento. Los estudios cumplieron con los criterios metodológicos. Se observaron puntuaciones bajas en los informes en las medidas de rendimiento, validación interna y externa y el manejo de los datos faltantes.

Las poblaciones de los estudios incluidos fueron heterogéneas, de los cuales 13 son específicos para neonatos, y especialmente 7 se centraron en los muy prematuros. Los tamaños de la muestra variaron de 107 a 235165 con una mediana de 20482 y las edades de los participantes oscilaron entre 22 a 33 semanas, seis informaron participantes menores de 26 semanas de gestación. Todos los estudios incluidos se evaluaron críticamente de forma individual según las limitaciones en el diseño del estudio y en el análisis estadístico.

El puntaje CRIBII, fue creado para la predicción de la mortalidad en los recién nacidos menores de 32 semanas de gestación y se derivó de los datos de los neonatos ingresados en unidades hospitalarias y cuidados intensivos neonatales. Los diferentes autores, usaron la regresión logística para la identificación de las variables más predictivas de mortalidad. En el estudio, la puntuación tiene una capacidad discriminatoria (AUC = 0,96), considerablemente mejor que los otros documentos, los cuales han producido valores para el AUC 0.95, 0.91, 0.92, 0.78, 0.83.

Las ventajas del CRIB-II es la facilidad de recopilación de datos, ya que el cálculo toma cinco minutos por cada neonato, en comparación con la duración de 20-30

minutos para las puntuaciones más complejas, como SNAPPE, NTISS, PDAsc entre otros. Finalmente, ninguno de estos estudios presentó un modelo final o una tabla de puntuación para demostrar cómo determinar las probabilidades predichas de los resultados para pacientes individuales (ver tabla 2).

Tabla 2: Comentarios de los autores sobre los sistemas de puntuación

Sistema de puntuación de riesgo	Población para desarrollo y población para validación / subgrupos	Aplicabilidad al primer nivel de atención	Comentarios de los autores	
			Sesgos potenciales (de selección, de medición, de diagnóstico o de recuerdo)	Fiabilidad del score, de acuerdo a los autores (punto de corte más apropiado y su sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo, valor predictivo negativo LR+ y LR-
PDAsc	141 neonatos	No	Recién nacidos prematuros ingresados en unidades de cuidados intensivos neonatales con una edad gestacional menor de 29 semanas	AUC 0,92 (IC 95% desde 0,86 hasta 0,97, P <. 001) para la capacidad de predecir la EPC / muerte. Sensibilidad 92%, especificidad 87%, valores predictivos positivos y negativos de 92% y 82%, respectivamente
SNAPPE-II	1607 neonatos	No	Edad gestacional, riesgo clínico, fisiología neonatal	AUC 0,91. Los valores predictivos positivos (VPP) fueron similares (65% para CRIB-II, 66% para SNAPPE-II), y ambos tenían el mismo valor predictivo negativo del 94%.
PROM	107 embarazos	No	PROM entre 22 y 27 semanas de gestación	AUC 0,88 ([0.81 - 0.95] p <. 0001)
SNAP	160 niños prematuros	No	Recién nacidos prematuros con menos de 33 semanas de gestación ingresados en la unidad de cuidados intensivos neonatales	AUC 0,78, OR 1,21, IC del 95% 1.07 - 1,39; p = 0.004)
APGAR	235165 nacimientos	No	Edad gestacional al parto entre 22 y 44 semanas	RR 7, IC 95% 3 ·5)
PREM	6329 admisiones de niños	No	Edad gestacional menor 33 semanas en UCIN	AUC 0,86
CRIB II	113 neonatos	No	Edad gestacional de 25-32 semanas, gases arteriales	AUC 0,96. Punto de corte ≥ 11, sensibilidad (94,9%), valor predictivo (74,0%) y especificidad (82,4%)

TREAMS	306 neonatos	No	Edad gestacional, SNAP-PE-II, hipoglucemia, hipoxia, hipercapnia, hipotensión e hipotermia	AUC 0,92 para MInt sensibilidad 96% y especificidad 54%, valor predictivo positivo 31%, valor predictivo negativo 98 AUC 0,84 para SNAP-PE-II y TREAMs Sensibilidad 87%, especificidad 70%, valor predictivo positivo 39%, valor predictivo negativo 96%
PRIM	12040 neonatos	No	Estancia hospitalaria	AUC 0,83 \ 1,23 (0,81; 0,85)
NTISS	172 neonatos	No	Horas de nacimiento, peso al nacer	AUC de la puntuación NTISS a las 72 horas fue de 0,958. Sensibilidad del 100% y la especificidad del 81,2% ($p < 0,001$)
Mortalidad Neonatal en Amenaza de Parto Prematuro	1200 niños muy prematuros	No	Recién nacidos muy prematuros de gestación 23 + 0 a 30 + 6 semanas	AUC 0,92. Sensibilidad del 60% (IC 95% 47% a 71%) y una especificidad del 92% (IC 95% 89% a 94%)
Predicción prenatal de mortalidad neonatal	8500 nacidos vivos	No	Recién nacidos entre 25+ 0 y 31+ 6 semanas de gestación	AUC 0,83 (95% CI 0,81-0,84),
Escala de Mortalidad Neonatal-9 México	424 neonatos	No	Peso al nacer, acidosis metabólica, lactato, valores de paO2/FiO2, p(A-a) O2, A/a, plaquetas y glucosa sérica	AUC 0,92. Con un rango de 16 y 18, se reportó un hazards ratio de 85 (11-102), especificidad de 99%, VPP de 71%, VPN de 90%.

PDAsc: Puntuación de gravedad ductus arterioso permeable, PMNP - PROM: Puntuación de mortalidad neonatal predictivo para mujeres con rotura prematura de membranas, SNAP: Puntuación para la fisiología aguda neonatal, CRIB: Índice de riesgo clínico para bebes , PREM: Medida de Evaluación de Riesgo de Prematuridad, SNAPPE-II: puntuación de la fisiología neonatal aguda con extensión perinatal, MINT: índice de mortalidad por transporte neonatal, TREAMS: puntuación de mortalidad relacionada con el transporte, PIM: índice de mortalidad pediátrica, PRISM: riesgo de mortalidad pediátrica, NTISS: Sistema de puntuación de intervención terapéutica neonatal. Curvas ROC: Elección de puntos de corte y área bajo la curva (AUC), VPP valor predictivo positivo , VPN valor predictivo negativo.

La mayoría de los estudios (12/18) reclutaron a todos los neonatos elegibles y, por lo tanto, se consideró que no tenían sesgo de selección. Ninguno de los artículos informó de forma explícita el cegamiento durante la recolección de datos sobre los predictores y resultados. Sin embargo, esto no constituye un riesgo de sesgo de mortalidad en todos los casos. Los datos faltantes también pueden dar lugar a sesgos durante el análisis, y solo se consideró que un estudio no tenía riesgo de sesgo debido a fallas.

La calibración de los algoritmos publicados aplicados a nuestros datos fue deficiente. Las tasas de mortalidad estandarizadas para los modelos CRIB y SNAP-PE fueron 1.13 y 1.16, respectivamente. La discriminación de todos los modelos fue excelente (rango: .61 – .97). Las variables en el mejor modelo fueron el peso al nacer, semanas de gestación al nacer, la puntuación Apgar baja en 5 minutos.

La predicción del pronóstico de un individuo, ya sea para asesoría o para estratificar a los bebés en un estudio, requiere la información más actualizada sobre la condición del bebé, independientemente de la influencia de la atención recibida. Es posible que la limitación de los datos utilizados para aquellos que se recopilan en las primeras horas de vida, cuando se dispone de información adicional sobre el progreso posterior del bebé, reduzca la precisión y exactitud de cualquier predicción de este tipo. Este es un problema común con el uso de puntajes; de hecho, el índice de riesgo clínico para bebés (CRIB) y la puntuación para la fisiología neonatal aguda (SNAP) están limitados a 12 y 24 horas respectivamente y, por lo tanto, son malos predictores del resultado individual (ver tabla 3)

Tabla 3: Discriminaciones métricas sobre los sistemas de puntuación

Autores	Sistemas de puntuación de riesgo	Estadística D (IC 95%)	Estadística R^2 (IC 95%)	Puntuación de Brier (IC 95%)
El-Khuffash et al.	PDAsc	0,92 (0,86 a 0,97)	No datos	No datos
Reid, Bajuk, Lui, Sullivan;	SNAPPE-II	1, 1605	No datos	No datos
Toukam et al	PROM	0,91 (0,87 a 0,96)	No datos	No datos
F. Li et al	SNAP	1,28 (1,16 a 1,41)	No datos	No datos
Iliodromiti, Mackay, Smith, Pell, & Nelson	APGAR	4 (95% CI 3-9)	No datos	No datos
Guenther, Vach, Kachel, Bruder, & Hentschel	PREM	0,81 (0.79 - 0.83)	No datos	No datos
Ezz-Eldin, Hamid, Youssef, & Nabil	CRIB II	1,136 (0,74-1,73)	No datos	No datos
Sutcuoglu, Celik, Alkan, Ilhan, & Ozer	TREAMS	No datos	No datos	No datos
Visser et al	PIM	0,88 \ 1 (0,86; 0,90)	No datos	No datos
Wu, Lee, Lee, & Chen,	NTISS	0,913 y 0,955	No datos	No datos
Vincer et al	Mortalidad Neonatal en Amenaza de Parto Prematuro	0,72 (95%: 0,61 a 0,87).	No datos	No datos
Ravelli et al	Predicción prenatal de mortalidad neonatal	0,003 a 0,697	No datos	0,065
Márquez-González et al	Escala de Mortalidad Neonatal-9 México	85 (11-102)	No datos	No datos

PDAsc: Puntuación de gravedad ductus arterioso permeable, PMNP - PROM: Puntuación de mortalidad neonatal predictivo para mujeres con rotura prematura de membranas, SNAP: Puntuación extensión perinatal, MINT: índice de mortalidad por transporte neonatal, TREAMS: puntuación de mortalidad relacionada con el transporte, PIM: índice de mortalidad pediátrica, PRISM: riesgo de mortalidad pediátrica, NTISS: Sistema de puntuación de intervención terapéutica neonatal para la fisiología aguda neonatal, CRIB: Índice de riesgo clínico para bebes , PREM: Medida de Evaluación de Riesgo de Prematuridad, SNAPPE-II: puntuación de la fisiología neonatal aguda con

4.1.2 ESTUDIO LONGITUDINAL RESTROSPECTIVO

En la tabla 4, se observa las diferentes comorbilidades clasificadas en cinco grupos de enfermedades: *(i)* trastornos relacionados con la asfixia, *(ii)* malformaciones, *(iii)* trastornos relacionados con la prematuridad, (*iv)* enfermedades infecciosas y *(v)* otras enfermedades no clasificadas previamente.

Tabla 4. Diagnósticos CIE-10 para cada grupo de enfermedades del Score Bebé.

Grupo de enfermedades	**Diagnósticos CIE-10**
Desórdenes relacionados con la asfixia	P20 Hipoxia intrauterina P209 Hipoxia intrauterina, no especificada P21 Asfixia del nacimiento P210 Asfixia del nacimiento, severa P211 Asfixia del nacimiento, leve y moderada P219 Asfixia del nacimiento, no especificada P22 Dificultad respiratoria del recién nacido P220 Síndrome de dificultad respiratoria del recién nacido P221 Taquipnea transitoria del recién nacido P228 Otras dificultades respiratorias del recién nacido P229 Dificultad respiratoria del recién nacido, no especificada P24 Síndromes de aspiración neonatal P240 Aspiración neonatal de meconio P241 Aspiración neonatal del líquido amniótico y de moco P243 Aspiración neonatal de leche y alimento regurgitado P249 Síndrome de aspiración neonatal, sin otra especificación P28 Otros problemas respiratorios del recién nacido originados en el periodo perinatal P285 Insuficiencia respiratoria del recién nacido P289 Afección respiratoria no especificada del recién nacido
Malformaciones congénitas	P271 Displasia broncopulmonar originada en el periodo perinatal P293 Persistencia de la circulación fetal P912 Leucomalacia neonatal

	Q000 Anencefalia Q01 Encefalocele Q012 Encefalocele occipital Q019 Encefalocele, no especificado Q02 Microcefalia Q03 Hidrocéfalo congénito Q04 Otras malformaciones congénitas del encéfalo Q040 Malformaciones congénitas del cuerpo calloso Q042 Holoprosencefalia Q048 Otras malformaciones congénitas del encéfalo, especificadas Q059 Espina bífida, no especificada Q20 Malformaciones congénitas de las cámaras cardiacas y sus conexiones Q200 Tronco arterioso común Q202 Transposición de los grandes vasos del ventrículo izquierdo Q203 Discordancia de la conexión ventriculoarterial Q204 Ventrículo con doble entrada Q210 Defecto del tabique ventricular Q218 Otras malformaciones congénitas de los tabiques cardiacos Q219 Malformación congénita del tabique cardiaco, no especificada Q22 Malformaciones congénitas de las válvulas pulmonar y tricúspide Q220 Atresia de la válvula pulmonar Q224 Estenosis congénita de la válvula tricúspide Q225 Anomalía de Ebstein Q226 Síndrome de hipoplasia del corazón derecho Q234 Síndrome de hipoplasia del corazón izquierdo Q24 Otras malformaciones congénitas del corazón Q240 Dextrocardia Q242 Corazón triauricular Q246 Bloqueo cardiaco congénito Q248 Otras malformaciones congénitas del corazón, especificadas Q249 Malformación congénita del corazón, no especificada Q250 Conducto arterioso permeable Q251 Coartación de la aorta Q255 Atresia de la arteria pulmonar Q262 Conexión anómala total de las venas pulmonares

	Q268 Otras malformaciones congénitas de las grandes venas
	Q271 Estenosis congénita de la arteria renal
	Q272 Otras malformaciones congénitas de la arteria renal
	Q288 Otras malformaciones congénitas del sistema circulatorio, especificadas
	Q289 Malformación congénita del sistema circulatorio no especificada
	Q33 Malformaciones congénitas del pulmón
	Q336 Hipoplasia y displasia pulmonar
	Q339 Malformación congénita del pulmón, no especificada
	Q34 Otras malformaciones congénitas del sistema respiratorio
	Q369 Labio leporino, unilateral
	Q37 Fisura del paladar con labio leporino
	Q374 Fisura del paladar duro y del paladar blando con labio leporino bilateral
	Q375 Fisura del paladar duro y del paladar blando con labio leporino unilateral
	Q390 Atresia del esófago sin mención de fistula
	Q391 Atresia del esófago con fistula traqueoesofágica
	Q400 Estenosis hipertrófica congénita del píloro
	Q401 Hernia hiatal congénita
	Q409 Malformación congénita de la parte superior del tubo digestivo, no especificada
	Q410 Ausencia, atresia y estenosis congénita del duodeno
	Q419 Ausencia, atresia y estenosis congénita del intestino delgado, parte no especificada
	Q423 Ausencia, atresia y estenosis congénita del ano, sin fistula
	Q429 Ausencia, atresia y estenosis congénita del intestino grueso, parte no especificada
	Q451 Páncreas anular
	Q606 Síndrome de Potter
	Q613 Riñón poliquístico, tipo no especificado
	Q64 Otras malformaciones congénitas del sistema urinario
	Q769 Malformación congénita del tórax óseo, no especificada
	Q770 Acondrogenesis
	Q774 Acondroplasia
	Q792 Exónfalos
	Q793 Gastrosquisis

	Q794 Síndrome del abdomen en ciruela pasa Q809 Ictiosis congénita, no especificada Q810 Epidermólisis bullosa simple Q819 Epidermólisis bullosa, no especificada Q86 Síndromes de malformaciones congénitas debidos a causas exógenas conocidas no clasificadas en otra parte Q870 Síndromes de malformaciones congénitas que afectan principalmente la apariencia facial Q872 Síndromes de malformaciones congénitas que afectan principalmente los miembros Q897 Malformaciones congénitas múltiples, no clasificadas en otra parte Q90 Síndrome de Down Q909 Síndrome de Down, no especificado Q910 Trisomía 18, por falta de disyunción meiótica Q912 Trisomía 18, por translocación Q913 Síndrome de Edwards, no especificado Q914 Trisomía 13, por falta de disyunción meiótica Q916 Trisomía 13, por translocación Q999 Anomalía cromosómica, no especificada
Desórdenes relacionados con la prematurez	P051 Pequeño para edad gestacional P07 Trastornos relacionados con la duración corta de la gestación y con bajo peso al nacer, no clasificados en otra parte P072 Inmaturidad extrema P073 Otros recién nacidos pretérmino
Infecciones	P002 Feto y recién nacido afectados por enfermedades infecciosas y parasitarias de la madre P027 Feto y recién nacido afectados por corioamnionitis P239 Neumonía congénita, organismo no especificado P351 Infección citomegalovirica congénita P36 Sepsis bacteriana del recién nacido P361 Sepsis del recién nacido debida a otros estreptococos y a los no especificados P362 Sepsis del recién nacido debida a Staphylococcus aureus P363 Sepsis del recién nacido debida a otros estafilococos y a los no especificados P365 Sepsis del recién nacido debida a anaerobios P368 Sepsis del recién nacido debida a otras bacterias

	P369 Sepsis bacteriana del recién nacido, no especificada P371 Toxoplasmosis congénita P38 Onfalitis del recién nacido con o sin hemorragia leve P77 Enterocolitis necrotizante del feto y del recién nacido
Otros desórdenes no agrupados previamente	P000 Feto y recién nacido afectados por trastornos hipertensivos de la madre P001 Feto y recién nacido afectados por enfermedades renales y de las vías urinarias de la madre P005 Feto y recién nacido afectados por traumatismo de la madre P008 Feto y recién nacido afectados por otras afecciones maternas P009 Feto y recién nacido afectados por afección materna no especificada P01 Feto y recién nacido afectados por complicaciones maternas del embarazo P011 Feto y recién nacido afectados por ruptura prematura de las membranas P012 Feto y recién nacido afectados por oligohidramnios P013 Feto y recién nacido afectados por polihidramnios P02 Feto y recién nacido afectados por complicaciones de la placenta, del cordón umbilical y de las membranas P020 Feto y recién nacido afectados por placenta previa P021 Feto y recién nacido afectados por otras formas de desprendimiento y de hemorragia placentarios P022 Feto y recién nacido afectados por otras anomalías morfológicas y funcionales de la placenta y las no especificadas P028 Feto y recién nacido afectados por otras anormalidades de las membranas P029 Feto y recién nacido afectados por anormalidad no especificada de las membranas P03 Feto y recién nacido afectados por otras complicaciones del trabajo de parto y del parto P033 Feto y recién nacido afectados por parto con ventosa extractora P035 Feto y recién nacido afectados por parto precipitado P039 Feto y recién nacido afectados por complicaciones no especificadas del trabajo de parto y del parto P044 Feto y recién nacido afectados por drogadicción materna P050 Bajo peso para la edad gestacional P059 Retardo del crecimiento fetal, no especificado P070 Peso extremadamente bajo al nacer

	P071 Otro peso bajo al nacer
	P081 Otros recién nacidos con sobrepeso para la edad gestacional
	P082 Recién nacido postérmino sin sobrepeso para su edad gestacional
	P101 Hemorragia cerebral debida a traumatismo del nacimiento
	P102 Hemorragia intraventricular debida a traumatismo del nacimiento
	P108 Otras hemorragias y laceraciones intracraneales debidas a traumatismo del nacimiento
	P109 Hemorragia y laceración intracraneales no especificadas, debidas a traumatismo del nacimiento
	P112 Lesión no especificada del encéfalo, debida a traumatismo del nacimiento
	P120 Cefalohematoma debido a traumatismo del nacimiento
	P251 Neumotórax originado en el periodo perinatal
	P253 Neumopericardio originado en el periodo perinatal
	P26 Hemorragia pulmonar originada en el periodo perinatal
	P260 Hemorragia traqueobronquial originada en el periodo perinatal
	P261 Hemorragia pulmonar masiva originada en el periodo perinatal
	P269 Hemorragia pulmonar no especificada, originada en el periodo perinatal
	P278 Otras enfermedades respiratorias crónicas originadas en el periodo perinatal
	P290 Insuficiencia cardiaca neonatal
	P292 Hipertensión neonatal
	P294 Isquemia miocárdica transitoria del recién nacido
	P503 Hemorragia fetal hacia otro gemelo
	P52 Hemorragia intracraneal no traumática del feto y del recién nacido
	P520 Hemorragia intraventricular (no traumática) grado 1, del feto y del recién nacido
	P521 Hemorragia intraventricular (no traumática) grado 2, del feto y del recién nacido
	P522 Hemorragia intraventricular (no traumática) grado 3, del feto y del recién nacido
	P523 Hemorragia intraventricular (no traumática) del feto y del recién nacido, sin otra especificación
	P528 Otras hemorragias intracraneales (no traumáticas) del feto y del recién nacido
	P54 Otras hemorragias neonatales
	P55 Enfermedad hemolítica del feto y del recién nacido

	P550 Incompatibilidad Rh del feto y del recién nacido
	P551 Incompatibilidad abo del feto y del recién nacido
	P56 Hidropesía fetal debida a enfermedad hemolítica
	P569 Hidropesía fetal debida a otras enfermedades hemolíticas especificadas y a las no especificadas
	P570 Kernicterus debido a incompatibilidad
	P589 Ictericia neonatal debida a hemolisis excesiva sin otra especificación
	P59 Ictericia neonatal por otras causas y por las no especificadas
	P598 Ictericia neonatal por otras causas especificadas
	P599 Ictericia neonatal, no especificada
	P60 Coagulación intravascular diseminada en el feto y en el recién nacido
	P61 Otros trastornos hematológicos perinatales
	P611 Policitemia neonatal
	P616 Otros trastornos neonatales transitorios de la coagulación
	P70 Trastornos transitorios del metabolismo de los carbohidratos específicos del feto y del recién nacido
	P704 Otras hipoglicemias neonatales
	P740 Acidosis metabólica tardía del recién nacido
	P744 Otras alteraciones electrolíticas transitorias del recién nacido
	P749 Trastorno metabólico transitorio del recién nacido, no especificado
	P769 Obstrucción intestinal del recién nacido, no especificada
	P78 Otros trastornos perinatales del sistema digestivo
	P780 Perforación intestinal perinatal
	P80 Hipotermia del recién nacido
	P809 Hipotermia del recién nacido, no especificada
	P832 Hidropesía fetal no debida a enfermedad hemolítica
	P90 Convulsiones del recién nacido
	P91 Otras alteraciones cerebrales del recién nacido
	P914 Depresión cerebral neonatal
	P919 Alteración cerebral no especificada del recién nacido
	P95 Muerte fetal de causa no especificada
	P96 Otras afecciones originadas en el periodo perinatal
	P964 Terminación del embarazo, que afecta al feto y al recién nacido

Los resultados del análisis univariado se pueden ver en la tabla 5. Utilizando la base de datos de mortalidad infantil de la Dirección Nacional de Vigilancia Epidemiológica del MSP entre los años 2014 a diciembre 2016, muestra que los recién nacidos tienden a tener una edad gestacional media de 28, peso al nacer entre 1500 a 2500 gramos, y puntajes de Apgar con una mediana de 4.

Además, se observa en la tabla 5, que la mayor proporción fueron del sexo masculino, y la mayoría obtenidos por cesárea de emergencia. En general, se observa una mayor prevalencia de comorbilidades, especialmente la prematurez, en comparación con los desórdenes de asfixia, infecciosas, malformaciones congénitas, entre otras, respectivamente. La mayor frecuencia se da en las entidades públicas, la Zona salud 8, y el rango de tiempo de fallecimiento del neonato es de 11.

Tabla 5.- Características para la estratificación de riesgo neonatal

	Total pacientes
	n= 2336
Sexo neonato: masculino, n (%)	1941 (50.9%)
Edad gestacional mediana (P25 a P75)	32 (28 to 37)
Peso neonato: 1500 a 2500, n (%)	542 (23.4%)
Percentil 1: 5 a 95%, n (%)	1743 (74.5%)
Apgar: 5 min, mediana (P25 a P75)	4 (6 a 8)
Tipo de parto: cesarea emergencia, n (%)	953 (41.2%)
Comorbilidades: prematurez, n (%)	704 (30.1%)
Comorbilidades: asfixia, n (%)	587 (25.1%)
Comorbilidades: malformaciones, n (%)	533 (22.8%)
Comorbilidades: infecciosas, n (%)	434 (18.6%)
Comorbilidades: otras, n (%)	78 (3.3%)
Entidad: publico, n (%)	1559 (68.6%)

Zona 1, n (%)	245 (10,5%)
Zona 2, n (%)	46 (2%)
Zona 3, n (%)	108 (4.6%)
Zona 4, n (%)	101 (4.3%)
Zona 5, n (%)	123 (5.3%)
Zona 6, n (%)	71 (3%)
Zona 7, n (%)	96 (4.1%)
Zona 8, n (%)	992 (42.4%)
Zona 9, n (%)	557 (23.8%)
Tiempo de fallecimiento, mediana (P25 a P75)	11 (51 a 168)

m = media; SD = desviación estándar; P25 = percentil 25; P75 = percentil 75;

En la Tabla 6, se observa los resultados del análisis bivariado, los recién nacidos del sexo masculino tenían mayor probabilidad para los desórdenes de prematurez, en relación a las femeninas, pero sin significancia estadística (p= 0.56). Tenían mayor riesgo de mortalidad neonatal los menores de 28 semanas de edad gestacional (32 vs 28 semanas, p-valor <0.01) y menor peso al nacer (>2500 vs <2500, p <0.001) se relacionaron significativamente. Los bebés que murieron también tuvieron puntajes de Apgar más bajos a los cinco minutos (6, p= <0,01) y ser entregados por cesárea (4.,9%, p valor <0.01) tuvieron relevancia significativa.

Además, los neonatos que fallecían en entidades públicas se relacionaron con comorbilidades de malformaciones congénitas (p= <0,001). En relación a la Zona de salud, la 8 fue estadísticamente significativa (p= <0,001). Y, por último, el tiempo de fallecimiento con una media de 11, tuvo relevancia estadística en comparación con los demás tiempos (p= <0,001). La principal comorbilidad de causa de muerte neonatal fue la prematurez (ver figura 1 y 2).

Tabla 6.- Características para la estratificación de riesgo en relación a las comorbilidades neonatales

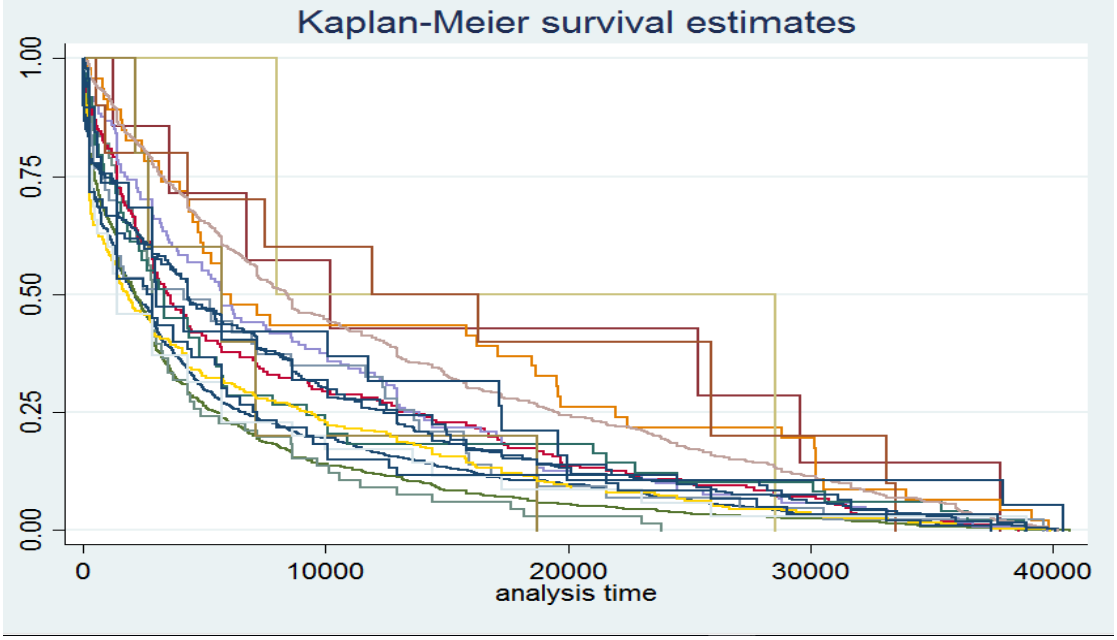
Características	Comorbilidades					
	Desórdenes relacionados con la asfixia	**Desórdenes Infecciosas**	**Desórdenes relacionados con la prematurez**	**Malformaciones congénitas**	**Otros no clasificados en otras categorías**	**p-valor**
Sexo neonato: masculino, n (%)	296 (50.4%)	215 (49.5%)	375 (53.3%)	260 (48.8%)	41 (52.5%)	0.56
Edad gestacional: mediana (P25 a P75)	32 (28 a 38)	32 (28 a 38)	28 (26 a 32)	36 (32 a 38)	36 (30 a 38)	< 0.01
Peso neonato: mediana (P25 a P75)	1510 (920 a 2750)	1565 (970 a 2500)	950 (710 a 1370)	2160 (1400 a 2825)	2050 (1044 a 3035)	< 0.01
Percentil 1: 5 a 95%, n (%)	437 (74.5%)	328 (75.6%)	520 (73.9%)	402 (75.4%)	52 (66.7%)	0.76
Apgar: 5 min, mediana (P25 a P75)	6 (3 a 8)	8 (6 a 9)	6 (3 a 7)	6 (4 a 8)	7 (3 a 9)	< 0.01
Tipo de parto: cesarea emergencia, n (%)	215 (37.1%)	139 (32.4%)	329 (46.9%)	241 (45.9%)	29 (38.7%)	< 0.01
Entidad: publico, n (%)	418 (74.4%)	300 (70.6%)	464 (67%)	321 (61.5%)	56 (77.8%)	< 0.01
Zona 1, n (%)	96 (16.4%)	60 (13.8%)	54 (7.7%)	30 (5.6%)	5 (6.4%)	
Zona 2, n (%)	17 (2.9%)	6 (1.4%)	7 (1%)	13 (2.4%)	3 (3.9%)	< 0.01
Zona 3, n (%)	29 (4.9%)	25 (5.8%)	34 (4.8%)	18 (3.4%)	2 (2.6%)	

Zona 4, n (%)	39 (6.6%)	22 (5.1%)	20 (2.8%)	18 (3.4%)	1 (1.3%)	
Zona 5, n (%)	55 (9.4%)	20 (4.6%)	24 (3.4%)	16 (3%)	7 (9%)	
Zona 6, n (%)	25 (4.3%)	12 (2.8%)	11 (1.6%)	21 (3.9%)	2 (2.6%)	
Zona 7, n (%)	32 (5,5%)	27 (6.2%)	15 (2.1%)	18 (3.4%)	2 (2.6%)	
Zona 8, n (%)	199 (33.9%)	173 (39.9%)	315 (44.8%)	273 (51.2%)	32 (41%)	
Zona 9, n (%)	95 (16.2%)	89 (20.5%)	223 (31.7%)	126 3.6%)	24 (30.8%)	
Tiempo de fallecimiento, mediana (P25 a P75)	34 (7 a 99)	131 (54 a 310)	45 (6 a 144)	40 (2 a 149)	92.5 (23 a 221)	< 0.01

P25 = percentil 25; P75 = percentil 75

De las comorbilidades presentadas, 704 (30.1%) correspondieron a prematurez, 587 (25.1%) asfixia perinatal, 533 (22.8%) malformaciones congénitas, 434 (18.6%) infecciones, y 78 (3.3%) a otras condiciones. Se observaron tendencias similares en las curvas de supervivencia de Kaplan-Meier en todas las comorbilidades, datos que se observan en la figura 1.

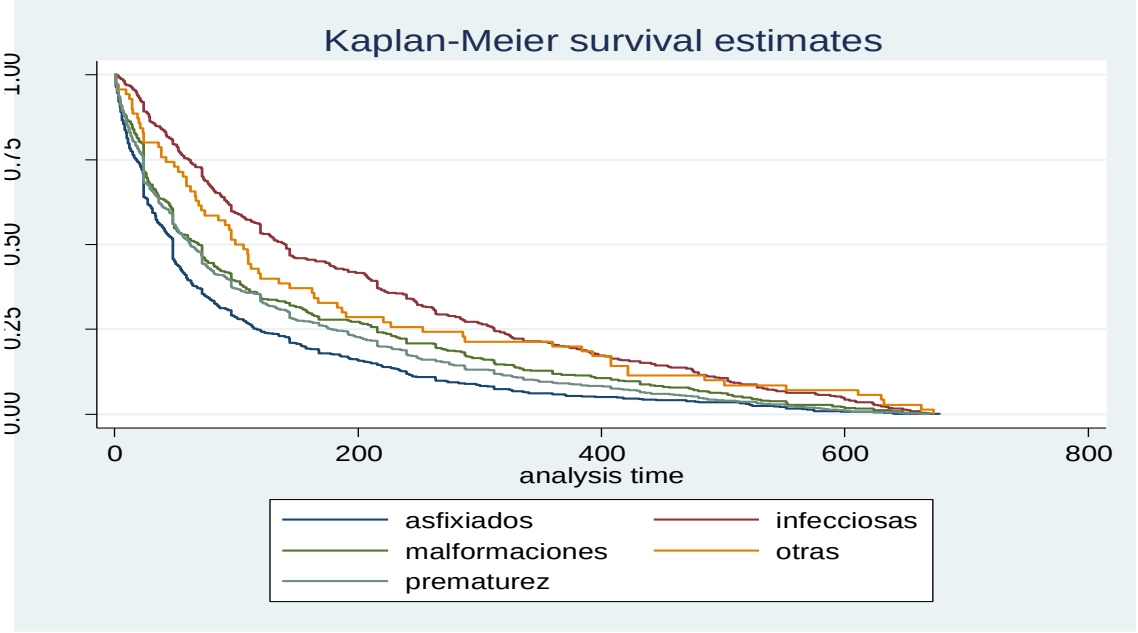
Figura 1.- Estimación de la supervivencia neonatal por grupos de enfermedades antes del agrupamiento de enfermedades.



Después del taller de agrupación de enfermedades llevado a cabo con profesionales especialistas en pediatría, neonatología, epidemiología, salud pública y medicina familiar se obtuvo cinco grupos excluyentes de patologías. En la figura 2, se observa que existen supervivencias diferenciales para cada grupo de enfermedades (cuyos códigos CIE10 se pueden ver en la tabla 4; siendo los neonatos dentro de la agrupación de desórdenes relacionados con la Asfixia los que peor supervivencia tuvieron,

mientras que aquellos dentro de la categoría de desórdenes infecciosos, los que mayor supervivencia tuvieron; estos resultados fueron estadísticamente significativos, tanto mediante el test del Log Rank como en los modelos multivariados de riesgos proporcionales de Cox, ajustando por edad gestacional, peso al nacer y Apgar a los 5 minutos.

Figura 2.- Estimación de la supervivencia neonatal por grupos de enfermedades después del agrupamiento de enfermedades.



CAPITULO V

DISCUSIÓN

Hallazgos principales

- La revisión sistemática reveló que ningún instrumento de evaluación de riesgo neonatal analizado y publicado en los últimos cinco años utiliza agrupadores de enfermedades, a pesar de ser importantes determinantes de supervivencia y muerte neonatal en población adulta
- Ningún instrumento es aplicable al primer nivel de atención pues poseen variables de índole fisiopatológico y mediciones cuantitativas difíciles de medir en los centros de salud.
- Las comorbilidades ejercieron una significativa capacidad predictora de muerte neonatal en la población de neonatos fallecidos registrados por la dirección de vigilancia epidemiológica entre los años 2014 a 2016 en el Ecuador.

Comparación con la literatura científica

Los resultados del presente trabajo de titulación demuestran que ningún instrumento de estratificación de riesgo neonatal posee agrupadores de enfermedades (i.e. códigos CIE10), a pesar de ser determinantes en la supervivencia y la mortalidad infantil. Datos comparables con los presentados por Mpimbaza et al, mediante un modelo analítico predictivo en datos recogidos del Proyecto de Vigilancia de Uganda, desarrollaron un sistema de puntuación de riesgo que pronosticaba hábilmente el

riesgo de mortalidad, basado en parámetros clínicos, pero concluyen que se necesitan estudios de validación (Mpimbaza et al., 2015).

Los diferentes sistemas de puntuación utilizados a nivel mundial son los siguientes: el Índice de riesgo clínico para bebés (CRIB), puntaje para fisiología aguda neonatal (SNAP), una actualización del índice de riesgo clínico para bebés (CRIB II) y Puntuación para fisiología aguda neonatal: la extensión perinatal (SNAP-PE) son dispositivos de puntuación desarrollados en unidades de cuidados intensivos neonatales. El puntaje CRIB es aparentemente un método adecuado y preciso que se realiza fácilmente en la práctica clínica neonatal (Bastos et al, 2018).

Se ha encontrado que un conjunto de sistemas de puntuación SNAP, SNAP-II, SNAPPE y SNAPPE-II son útiles en diversos entornos. La puntuación SNAP tiene 28 elementos en la puntuación. La puntuación SNAP-II es una versión más simple y tiene solo 6 ítems, pero incluye investigaciones como la medición del pH sérico y la relación pO2 / FiO2. Estos sistemas de puntuación son aplicables tanto como la Puntuación neonatal por enfermedad modificada (MSNS), pero la necesidad de ciertas investigaciones hace que la puntuación SNAP sea menos apropiada para su uso (Mansoor et al., 2019).

Los puntajes CRIB y CRIB 2 se han estudiado principalmente en bebés prematuros y necesitan un puntaje básico de déficit. Varios estudios han informado el uso de otro sistema de puntuación, el NTISS, que se basa en el tratamiento recibido por el recién nacido en lugar de medir los factores fisiopatológicos. Sin embargo, los tratamientos pueden variar según los recursos disponibles y las variaciones en la práctica clínica, y,

por lo tanto, los puntajes pueden no representar necesariamente la gravedad de la enfermedad (Bastos, Gomes, Oliveira, & Torrado, 2018).

Las principales causas de mortalidad neonatal en el estudio actual fueron prematurez, asfixia, infecciones y malformaciones congénitas. Del mismo modo, Seid et al, demostraron que las condiciones neonatales de letalidad fueron prematuros, bajo peso al nacer, asfixia al nacer, malformaciones congénitas y síndrome de dificultad respiratoria como predictores de mortalidad neonatal (Seid et al., 2019).

Estudios anteriores han identificado una mayor incidencia de prematuridad en la admisión y mortalidad. Los resultados demostrados por Demisse, son similares a los resultados actuales, es decir que los patrones de ingreso neonatal y los factores asociados con la mortalidad entre los recién nacidos ingresados en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales (UCIN) del Hospital de la Universidad de Gondar, por lo tanto, concluyeron que las tres causas principales de mortalidad en los países en desarrollo, fueron la prematuridad, infección y asfixia perinatal. Además que los neonatos a menudo morían dentro de las primeras 24 horas de edad (Demisse et al, 2017).

Los resultados de estudios previos revelaron que la mayoría de las muertes neonatales se debieron a sepsis, asfixia, lesiones de nacimiento, tétanos, parto prematuro y malformaciones congénitas. Los resultados mostrados por Mengesha et al, en un estudio de cohorte prospectivo entre los recién nacidos en el periodo de abril a julio de 2014 en siete hospitales, en la región de Tigray, Etiopía. Además, identificaron que las causas de las muertes identificadas durante la mortalidad neonatal temprana y tardía fueron diferentes, lo que indica claramente la necesidad de

intervenciones y políticas receptivas y basadas en evidencia. (Mengesha & Sahle, 2017).

Implicaciones para la práctica clínica

Las puntuaciones de riesgo de mortalidad neonatal se han utilizado ampliamente en cuidados intensivos neonatales. Principalmente, esto ha sido para ajustar la mortalidad observada en un hospital o población en particular para la morbilidad de los neonatos y, por lo tanto, permitir que se realicen comparaciones estandarizadas. Hay muchas situaciones en las que un clínico, padre, enfermera, gerente o investigador puede desear cuantificar la morbilidad de un recién nacido. Esto puede ser, para tratar de explicar en términos de diferencias de mezcla de casos las amplias variaciones en la mortalidad, así como otros resultados observados entre las diferentes unidades de cuidados intensivos neonatales.

Los sistemas de puntuación implican el uso de datos demográficos, fisiológicos y clínicos adecuadamente ponderados recopilados en el recién nacido para calcular una puntuación que cuantifique su morbilidad. Por lo tanto, se enfoca en las siguientes propiedades como: "facilidad de uso; por consiguiente, la aplicabilidad temprana en el curso de la hospitalización; posteriormente la capacidad de predecir de manera reproducible la mortalidad, las comorbilidades específicas o el costo de varias categorías en los neonatos; por último, la utilidad para todos los grupos de recién nacidos que se describirán.” Sin embargo, estas propiedades son difíciles, tal vez imposibles, de lograr por completo.

Aunque puede ser posible obtener una puntuación de ajuste de riesgo en un estudio en particular, los investigadores a menudo requerirán una puntuación preparada. Pueden carecer de los datos, recursos, tiempo, financiamiento o experiencia necesarios para desarrollar los suyos y un puntaje previamente validado también tiene la ventaja de que es más probable que otros lo acepten. Existen varios puntajes diseñados para los recién nacidos en la literatura médica. La elección de qué variables se incluirán en la puntuación y sus pesos relativos es obviamente vital.

Es necesario establecer un equilibrio entre una puntuación compleja que incluya muchas variables y, por lo tanto, difícil de completar, y un modelo más simple que puede ser más fácil de usar, pero no tan preciso. También debe recordarse que ninguna puntuación puede cuantificar por completo los factores complejos que conforman la morbilidad de un lactante individual.

Si bien el manual de atención integrada a las enfermedades prevalentes de la infancia (AIEPI clínico) (Marchand B, Tello B, Dueñas-Espín I, & Bonifaz B, 2017), en su apartado de evaluación neonatal, representa un modelo apropiado para evaluar el riesgo y estratificar el manejo de neonatos en riesgo en el primer nivel de atención, no ha sido validado longitudinalmente y, además, no incluye a las comorbilidades y/o presunciones diagnósticas en el proceso de estratificación, lo cual es de interés científico para la práctica clínica y despierta la pregunta del rol de las comorbilidades en el primer nivel de atención. Sin embargo, exhortamos a la implementación del AIEPI clínico a nivel nacional por su potencial para la reducción de la muerte neonatal e infantil (Gera, Shah, Garner, Richardson, & Sachdev, 2016).

Implicaciones para la salud pública

La mayoría de los problemas neonatales serían evitables si la implementación adecuada de la atención prenatal y la vinculación a tiempo de las mujeres embarazadas de alto riesgo con las instituciones de salud. Esto implica que los servicios de atención prenatal deben ser satisfactorios para anticipar y vincular a las gestantes de alto riesgo a las instituciones de salud para recibir una atención neonatal apropiada.

Los sistemas de puntuación se deben basar en criterios clínicos fácilmente reconocibles, deben incluir parámetros fácilmente medibles y que no requieran el uso de equipos costosos, para facilitar la medición. Por razones pragmáticas, la predicción del pronóstico de un neonato, ya sea para el asesoramiento o para estratificar a los recién nacidos en un estudio, requiere la información más actualizada sobre la condición del neonato, independientemente de la influencia de la atención recibida.

El reconocimiento temprano de enfermedades graves puede reducir los riesgos de morbilidad y mortalidad en recién nacidos enfermos, destaca la importancia de mejorar los servicios de emergencia en entornos con recursos limitados. Sin embargo, debido a que la mayoría de los establecimientos de salud pública en Ecuador operan bajo condiciones extremas de restricción, las intervenciones diseñadas para mejorar los sistemas de urgencia neonatales en estos establecimientos de salud deben ser simples y fácilmente adaptables a las condiciones existentes, pero mantener otras cualidades de una escala de predicción de mortalidad ideal.

En estas circunstancias, un puntaje debe cuantificar la morbilidad del recién nacido cuando llega por primera vez a la unidad, antes de que el cuidado brindado pueda

influir en su condición o en su puntaje. Claramente, la calidad de la atención recibida prenatalmente o durante la reanimación puede ser importante y un sistema de puntuación no puede corregirla fácilmente. Incluso si los detalles básicos del nacimiento, como el peso y la edad gestacional, se usan por sí solos, las diferentes políticas sobre a quién resucitar pueden afectar las comparaciones entre unidades.

Es necesario fortalecer las políticas, planes y programas que contribuyan al fortalecimiento de la evaluación del riesgo neonatal por su potencial para contribuir a la reducción de la mortalidad neonatal e infantil (Gera, Shah, Garner, Richardson, & Sachdev, 2016).

Limitaciones

El estudio no está exento de limitaciones. Es posible que se haya producido un potencial sesgo de selección, pues se trata de neonatos que constan en una base de datos de mortalidad; es decir, todos han fallecido. Eso podría provocar que algunas de las variables pudieran sobre representar riesgo. Debido a las características de la muestra (n>3000) y por el alcance nacional, las características de los neonatos serán comparables con los de la población general.

La incapacidad para comparar el rendimiento de los sistemas de puntuación de riesgo es una limitación importante, considerando que son sistemas de clasificación recomendados en muchos países y debido a su alta complejidad requieren de una población grande y recursos suficientes para su validación a nivel nacional. Sin embargo, es necesario evaluar el rol de las comorbilidades en sistemas de puntuación neonatal futuras.

Fortalezas

Se utilizó una base de datos de sistema de vigilancia nacional validada para determinar la causa de muerte en los recién nacidos. Se identificó todo el espectro de causas médicas y contribuyentes sociales de la mortalidad infantil. Adicionalmente, al tratarse de un estudio longitudinal con una muestra grande a nivel nacional, éste trabajo de titulación es el más grande en su tipo a nivel nacional, lo que supone robustez en los resultados.

CAPITULO VI

CONCLUSIONES

Los sistemas de estratificación de riesgo neonatal existentes son prometedores para predecir la mortalidad. Sin embargo, existe poca certeza en la evidencia sobre su desempeño en la atención neonatal, ya que todos los estudios tenían limitaciones metodológicas y se realizaron en cuidados intensivos. También es importante recordar que, incluso los mejores sistemas de puntuación no son completamente precisos. Ninguna fórmula matemática puede capturar completamente los complejos procesos clínicos en un recién nacido. Cada puntaje tiene sus propias ventajas y desventajas.

Las condiciones neonatales como la prematurez, asfixia al nacer, malformaciones congénitas y la infección fueron las principales causas individuales de mortalidad neonatal. Por lo tanto, los sistemas de puntuación se basan en criterios clínicos fácilmente reconocibles, teniendo en cuenta tanto la historia informada como las comorbilidades para la evaluación del neonato. El reconocimiento oportuno de los niños gravemente enfermos a la llegada es clave para mejorar la prestación de servicios.

RECOMENDACIONES

Se recomienda que la detección temprana y la anticipación de embarazos de alto riesgo y por ende la recepción de neonatos de alto riesgo y la provisión de una intervención oportuna y adecuada puedan reducir la mortalidad neonatal. Además, es importante que se realicen estudios basados en la comunidad a mayor escala para ampliar la comprensión obtenida de este estudio inicial.

Se requieren medidas precisas y confiables de la gravedad de la enfermedad para realizar comparaciones imparciales y confiables, especialmente para estudios comparativos o estudios comparativos de mejora de la calidad

Se deben hacer esfuerzos para desarrollar aún más los sistemas de registro con el fin de recopilar información que pueda usarse para comprender los resultados de salud materna y neonatal y servir como guía para medidas preventivas adicionales.

En el futuro, se justifican más estudios de tamaño adecuado, quizás probando nuevos factores, tanto para confirmar que las herramientas de ajuste de riesgo actuales son óptimas como para verificar que los puntajes se recalibren adecuadamente después de los cambios en la atención.

La Atención Primaria en Salud debe consolidar la estrategia AIEPI, para fortalecer la eficacia y el impacto en la educación y en el trabajo con los infantes.

Exhortamos a la realización de un estudio longitudinal a nivel nacional que valide, prospectivamente, el efecto y rol de las comorbilidades en la estratificación neonatal.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Abdullah, A., Hort, K., Butu, Y., & Simpson, L. (2016a). Risk factors associated with neonatal deaths: a matched case–control study in Indonesia. *Global Health Action*, *9*(1), 30445. https://doi.org/10.3402/gha.v9.30445

Abdullah, A., Hort, K., Butu, Y., & Simpson, L. (2016b). Risk factors associated with neonatal deaths: a matched case–control study in Indonesia. *Global Health Action*, *9*. https://doi.org/10.3402/gha.v9.30445

ADEDINI, S. A., ODIMEGWU, C., IMASIKU, E. N. S., ONONOKPONO, D. N., & IBISOMI, L. (2015). REGIONAL VARIATIONS IN INFANT AND CHILD MORTALITY IN NIGERIA: A MULTILEVEL ANALYSIS. *Journal of Biosocial Science*, *47*(2), 165-187. https://doi.org/10.1017/S0021932013000734

Allanson, E. R., Muller, M., & Pattinson, R. C. (2015). Causes of perinatal mortality and associated maternal complications in a South African province: challenges in predicting poor outcomes. *BMC Pregnancy and Childbirth*, *15*. https://doi.org/10.1186/s12884-015-0472-9

Asker, H. S., Satar, M., Yıldızdaş, H. Y., Mutlu, B., Özyurt, B. M., İpek, M. Ş., … Ünal, İ. (2016). Evaluation of Score for Neonatal Acute Physiology and Perinatal Extension II and Clinical Risk Index for Babies with additional parameters. *Pediatrics International: Official Journal of the Japan Pediatric Society*, *58*(10), 984-987. https://doi.org/10.1111/ped.12973

Bastos, G., Gomes, A., Oliveira, P., & Torrado, A. (2018). Comparison of Four Risk Scores (CRIB, SNAP, SNAP-PE, NTISS) in Preterm Newborn Infants. Acta medica portuguesa, 10, 161.

Barfield, W. D., & Newborn, C. on F. A. (2016). Standard Terminology for Fetal, Infant, and Perinatal Deaths. *Pediatrics*, *137*(5), e20160551. https://doi.org/10.1542/peds.2016-0551

Been, J. V., & Sheikh, A. (2016). Risk factors for neonatal disorders and the Global Burden of Disease. *The Lancet*, *388*(10044), 560-561. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31212-0

Bejarano Ortega, D. F. (2016). *Morbilidad y mortalidad en recién nacidos prematuros y su asociación con factores de riesgo identificados en el servicio de neonatología del Hospital IESS Ibarra 2014* (B.S. thesis). PUCE.

Bhatia, A., Krieger, N., & Subramanian, S. V. (2019). Learning From History About Reducing Infant Mortality: Contrasting the Centrality of Structural Interventions to Early 20th-Century Successes in the United States to Their Neglect in Current Global Initiatives. *The Milbank Quarterly*, *97*(1), 285-345. https://doi.org/10.1111/1468-0009.12376

Bogale, T. N., Worku, A. G., Bikis, G. A., & Kebede, Z. T. (2017). Why gone too soon? Examining social determinants of neonatal deaths in northwest Ethiopia using the three delay model approach. *BMC Pediatrics*, *17*. https://doi.org/10.1186/s12887-017-0967-9

Cha, S. (2017). The impact of the worldwide Millennium Development Goals campaign on maternal and under-five child mortality reduction: 'Where did the

worldwide campaign work most effectively?'. *Global Health Action*, *10*(1). https://doi.org/10.1080/16549716.2017.1267961

Chao, F., You, D., Pedersen, J., Hug, L., & Alkema, L. (2018). National and regional under-5 mortality rate by economic status for low-income and middle-income countries: A systematic assessment. The Lancet Global Health, 6(5), e535-e547. https://doi.org/10.1016/S2214-109X(18)30059-7

Chen, A., Oster, E., & Williams, H. (2016). Why Is Infant Mortality Higher in the United States Than in Europe? *American economic journal. Economic policy*, *8*(2), 89-124. https://doi.org/10.1257/pol.20140224

Delnord, M., Hindori-Mohangoo, A. D., Smith, L. K., Szamotulska, K., Richards, J. L., Deb-Rinker, P., … Zeitlin, J. (2017). Variations in very preterm births rates in 30 high-income countries: are valid international comparisons possible using routine data? *BJOG: an international journal of obstetrics and gynaecology*, *124*(5), 785-794. https://doi.org/10.1111/1471-0528.14273

DeMauro, S. B., & Hintz, S. R. (2018). 66 - Risk Assessment and Neurodevelopmental Outcomes. En C. A. Gleason & S. E. Juul (Eds.), *Avery's Diseases of the Newborn (Tenth Edition)* (pp. 971-990.e7). Recuperado de http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780323401395000668

Demisse, A. G., Alemu, F., Gizaw, M. A., & Tigabu, Z. (2017). Patterns of admission and factors associated with neonatal mortality among neonates admitted to the neonatal intensive care unit of University of Gondar Hospital, Northwest Ethiopia. Pediatric Health, Medicine and Therapeutics, 8, 57-64. https://doi.org/10.2147/PHMT.S130309

Demitto, M. de O., Gravena, A. A. F., Dell'Agnolo, C. M., Antunes, M. B., Pelloso, S. M., Demitto, M. de O., … Pelloso, S. M. (2017). High risk pregnancies and factors associated with neonatal death. *Revista Da Escola de Enfermagem Da USP*, *51*. https://doi.org/10.1590/s1980-220x2016127103208

El-Khuffash, A., James, A. T., Corcoran, J. D., Dicker, P., Franklin, O., Elsayed, Y. N., … McNamara, P. J. (2015). A Patent Ductus Arteriosus Severity Score Predicts Chronic Lung Disease or Death before Discharge. *The Journal of Pediatrics*, *167*(6), 1354-1361.e2. https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2015.09.028

Ezz-Eldin, Z. M., Hamid, T. A. A., Youssef, M. R. L., & Nabil, H. E.-D. (2015a). Clinical Risk Index for Babies (CRIB II) Scoring System in Prediction of Mortality in Premature Babies. *Journal of Clinical and Diagnostic Research: JCDR*, *9*(6), SC08-SC11. https://doi.org/10.7860/JCDR/2015/12248.6012

Ezz-Eldin, Z. M., Hamid, T. A. A., Youssef, M. R. L., & Nabil, H. E.-D. (2015b). Clinical Risk Index for Babies (CRIB II) Scoring System in Prediction of Mortality in Premature Babies. *Journal of Clinical and Diagnostic Research: JCDR*, *9*(6), SC08. https://doi.org/10.7860/JCDR/2015/12248.6012

Field, D., Smith, L., Manktelow, B., McParland, P., & Draper, E. S. (2015). Interpretation of early life mortality rates. *Archives of Disease in Childhood - Fetal and Neonatal Edition*, *100*(2), F99-F100. https://doi.org/10.1136/archdischild-2014-306731

GANHNVO, M. (2015). VALIDACIÓN DE LA ESCALA HEMATOLÓGICA DE RODWELL Y ESCALA DE MENDOZA EN RECIÉN NACIDOS PARA EL DIAGNÓSTICO DE SEPSIS NEONATAL EN EL SERVICIO DE NEONATOLOGÍA DE LA MATERNIDAD ISIDRO AYORA EN LOS

AÑOS 2013-2014. *PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DEL ECUADOR FACULTAD DE MEDICINA*.

GBD 2015 Eastern Mediterranean Region Neonatal, I. (2018). Neonatal, infant, and under-5 mortality and morbidity burden in the Eastern Mediterranean region: findings from the Global Burden of Disease 2015 study. *International Journal of Public Health*, *63*(Suppl 1), 63. https://doi.org/10.1007/s00038-017-0998-x

Gera, T., Shah, D., Garner, P., Richardson, M., & Sachdev, H. S. (2016). Integrated management of childhood illness (IMCI) strategy for children under five. The Cochrane Database of Systematic Reviews, (6), 1-61. https://doi.org/10.1002/14651858.CD010123.pub2

Ghorbani, F., Heidarzadeh, M., Dastgiri, S., Ghazi, M., & Rahkar Farshi, M. (2017). Survival of Premature and Low Birth Weight Infants: A Multicenter, Prospective, Cohort Study in Iran. *Iranian Journal of Neonatology IJN*, *8*(1), 16-22. https://doi.org/10.22038/ijn.2017.17586.1203

Global Burden of Disease Study. (2016). Global, regional, national, and selected subnational levels of stillbirths, neonatal, infant, and under-5 mortalities, 1980–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet (London, England)*, *388*(10053), 1725-1774. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31575-6

Groenendaal, F., de Vos, M. C., Derks, J. B., & Mulder, E. J. H. (2017). Improved SNAPPE-II and CRIB II scores over a 15-year period. *Journal of Perinatology: Official Journal of the California Perinatal Association*, *37*(5), 547-551. https://doi.org/10.1038/jp.2016.276

Guenther, K., Vach, W., Kachel, W., Bruder, I., & Hentschel, R. (2015). Auditing Neonatal Intensive Care: Is PREM a Good Alternative to CRIB for Mortality Risk Adjustment in Premature Infants? *Neonatology*, *108*(3), 172-178. https://doi.org/10.1159/000433414

He, X., Akil, L., Aker, W. G., Hwang, H.-M., & Ahmad, H. A. (2015). Trends in Infant Mortality in United States: A Brief Study of the Southeastern States from 2005–2009. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, *12*(5), 4908-4920. https://doi.org/10.3390/ijerph120504908

Ijsselstijn, H., & van Heijst, A. F. J. (2014). Long-term outcome of children treated with neonatal extracorporeal membrane oxygenation: increasing problems with increasing age. *Seminars in Perinatology*, *38*(2), 114-121. https://doi.org/10.1053/j.semperi.2013.11.009

Iliodromiti, S., Mackay, D. F., Smith, G. C. S., Pell, J. P., & Nelson, S. M. (2014). Apgar score and the risk of cause-specific infant mortality: a population-based cohort study. *Lancet (London, England)*, *384*(9956), 1749-1755. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)61135-1

Indonesia, J. C. on R. M. and N. M. in, Development, S., Affairs, P. and G., Council, N. R., & Sciences, I. A. of. (2013). *Maternal, Fetal, and Neonatal Mortality*. Recuperado de https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK201704/

INEC. (2017). Nacimientos y Defunciones. Recuperado 26 de febrero de 2019, de Instituto Nacional de Estadística y Censos website: http://www.ecuadorencifras.gob.ec/nacimientos_y_defunciones/

Lah Tomulic, K., Mestrovic, J., Zuvic, M., Rubelj, K., Peter, B., Bilic Cace, I., & Verbic, A. (2017). Neonatal risk mortality scores as predictors for health-

related quality of life of infants treated in NICU: a prospective cross-sectional study. *Quality of Life Research: An International Journal of Quality of Life Aspects of Treatment, Care and Rehabilitation*, *26*(5), 1361-1369. https://doi.org/10.1007/s11136-016-1457-5

Li, F., Wu, T., Lei, X., Zhang, H., Mao, M., & Zhang, J. (2013). The apgar score and infant mortality. *PloS One*, *8*(7), e69072. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0069072

Liu, L., Oza, S., Hogan, D., Chu, Y., Perin, J., Zhu, J., … Black, R. E. (2016). Global, regional, and national causes of under-5 mortality in 2000–15: an updated systematic analysis with implications for the Sustainable Development Goals. *The Lancet*, *388*(10063), 3027-3035. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31593-8

Liu, L., Oza, S., Hogan, D., Perin, J., Rudan, I., Lawn, J. E., … Black, R. E. (2015). Global, regional, and national causes of child mortality in 2000–13, with projections to inform post-2015 priorities: an updated systematic analysis. *The Lancet*, *385*(9966), 430-440. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)61698-6

Li, Y., Yan, J., Li, M., Xiao, Z., Zhu, X., Pan, J., … Feng, X. (2013). Addition of SNAP to perinatal risk factors improves the prediction of bronchopulmonary dysplasia or death in critically ill preterm infants. *BMC Pediatrics*, *13*, 138. https://doi.org/10.1186/1471-2431-13-138

Lona Reyes, J. C., Pérez Ramírez, R. O., Llamas Ramos, L., Gómez Ruiz, L. M., Benítez Vázquez, E. A., & Rodríguez Patino, V. (2018). Neonatal mortality and associated factors in newborn infants admitted to a Neonatal Care Unit.

Archivos Argentinos De Pediatria, *116*(1), 42-48. https://doi.org/10.5546/aap.2018.eng.42

Manríquez P, G., & Escudero O, C. (2017). Analysis of risk factors for neonatal death in Chile, 2010-2014. *Revista chilena de pediatría*, *88*(4), 458-464. https://doi.org/10.4067/S0370-41062017000400003

Mansoor, K. P., Ravikiran, S. R., Kulkarni, V., Baliga, K., Rao, S., Bhat, K. G., … Kamath, N. (2019). Modified Sick Neonatal Score (MSNS): A Novel Neonatal Disease Severity Scoring System for Resource-Limited Settings [Research article]. https://doi.org/10.1155/2019/9059073

Marchand B, Tello B, Dueñas-Espín I, & Bonifaz B. (2017). Atención Integral a Las Enfermedades Prevalentes de La Infancia (AIEPI) Clínico. Cuadros de Procedimientos. Second. (Ministerio de Salud Pública del Ecuador, ed.). Quito-Ecuador: Ministerio de Salud Pública del Ecuador. 2017.

Márquez-González, H., Jiménez-Báez, M. V., Muñoz-Ramírez, C. M., Yáñez-Gutiérrez, L., Huelgas-Plaza, A. C., Almeida-Gutiérrez, E., & Villa-Romero, A. R. (2015). Desarrollo y validación de la Escala de Mortalidad Neonatal-9 México para predecir la mortalidad en neonatos críticamente enfermos. *Archivos argentinos de pediatría*, *113*(3), 213-220. https://doi.org/10.5546/aap.2015.213

Martínez, Y., & Vanesa, Y. (2017). *Comorbilidades en neonatos con restricción de crecimiento intrauterino en el Hospital San Francisco de Quito octubre 2015-octubre 2016* (Master's Thesis). Quito: UCE.

Mengesha, H. G., & Sahle, B. W. (2017). Cause of neonatal deaths in Northern Ethiopia: A prospective cohort study. BMC Public Health, 17. https://doi.org/10.1186/s12889-016-3979-8

Mpimbaza, A., Sears, D., Sserwanga, A., Kigozi, R., Rubahika, D., Nadler, A., … Dorsey, G. (2015). Admission Risk Score to Predict Inpatient Pediatric Mortality at Four Public Hospitals in Uganda. PLoS ONE, 10(7). https://doi.org/10.1371/journal.pone.0133950

Oza, S., Cousens, S. N., & Lawn, J. E. (2014). Estimation of daily risk of neonatal death, including the day of birth, in 186 countries in 2013: a vital-registration and modelling-based study. *The Lancet Global Health*, *2*(11), e635-e644. https://doi.org/10.1016/S2214-109X(14)70309-2

Pathirana, J., Muñoz, F. M., Abbing-Karahagopian, V., Bhat, N., Harris, T., Kapoor, A., … Cutland, C. L. (2016). Neonatal death: Case definition & guidelines for data collection, analysis, and presentation of immunization safety data. *Vaccine*, *34*(49), 6027-6037. https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2016.03.040

Prócel MG, Aguinaga F, Dueñas-Espín I, Hinojosa M, Yánez E, Paredes C, … Nasre R. (2018). Manual de Atención Integral a La Niñez. Segunda ed. (Ministerio de Salud Pública del Ecuador MSP, ed.). Quito-Ecuador. Ministerio de Salud Pública del Ecuador; 2018.

Rai, S. K., Kant, S., Srivastava, R., Gupta, P., Misra, P., Pandav, C. S., & Singh, A. K. (2017). Causes of and contributors to infant mortality in a rural community of North India: evidence from verbal and social autopsy. *BMJ Open*, *7*(8). https://doi.org/10.1136/bmjopen-2016-012856

Rathod, D., Adhisivam, B., & Bhat, B. V. (2016). Sick Neonate Score--A Simple Clinical Score for Predicting Mortality of Sick Neonates in Resource Restricted Settings. *Indian Journal of Pediatrics*, *83*(2), 103-106. https://doi.org/10.1007/s12098-015-1884-2

Ravelli, A. C. J., Schaaf, J. M., Mol, B. W. J., Tamminga, P., Eskes, M., Post, J. A. M. van der, & Abu-Hanna, A. (2014). Antenatal prediction of neonatal mortality in very premature infants. *European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology*, *176*, 126-131. https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2014.02.030

Reid, S., Bajuk, B., Lui, K., Sullivan, E. A., & NSW and ACT Neonatal Intensive Care Units Audit Group, PSN. (2015). Comparing CRIB-II and SNAPPE-II as mortality predictors for very preterm infants. *Journal of Paediatrics and Child Health*, *51*(5), 524-528. https://doi.org/10.1111/jpc.12742

Romero-Sandoval, N., Alcázar, D. D., Pastor, J., Martín, M., Romero-Sandoval, N., Alcázar, D. D., … Martín, M. (2019). Ecuadorian infant mortality linked to socioeconomic factors during the last 30 years. Revista Brasileira de Saúde Materno Infantil, 19(2), 295-301. https://doi.org/10.1590/1806-93042019000200003

SENPLADES. (2017). SENPLADES. Plan nacional de desarrollo 2017-2021 “Toda una Vida.” Senplades. 2017:1-148.

Smith, G. C. S. (2019). The risk of perinatal death at term. *BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology*. https://doi.org/10.1111/1471-0528.15827

Smith, L. K., Morisaki, N., Morken, N.-H., Gissler, M., Deb-Rinker, P., Rouleau, J., … Kramer, M. S. (2018). An International Comparison of Death Classification at 22 to 25 Weeks' Gestational Age. *Pediatrics*, *142*(1). https://doi.org/10.1542/peds.2017-3324

Sugai, M. K., Gilmour, S., Ota, E., & Shibuya, K. (2017). Trends in perinatal mortality and its risk factors in Japan: Analysis of vital registration data, 1979–2010. *Scientific Reports*, *7*, 46681. https://doi.org/10.1038/srep46681

Sutcuoglu, S., Celik, T., Alkan, S., Ilhan, O., & Ozer, E. A. (2015). Comparison of neonatal transport scoring systems and transport-related mortality score for predicting neonatal mortality risk. *Pediatric Emergency Care*, *31*(2), 113-116. https://doi.org/10.1097/PEC.0000000000000350

Tenesaca, L. del C. C., Rea, M. R. E., Merchán, M. G., & Tapia, D. M. L. (2015). Calidad de atención al niño/a de 2 meses a 4 años de edad con la aplicación de la estrategia AIEPI estudio realizado en el Centro de Salud Parque Iberia. Cuenca–Ecuador. *Revista de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad de Cuenca*, *33*(1), 41-50.

Toapanta Martínez, Y. M. (2016). *Análisis de la relación que existe entre los factores socioeconómicos y la mortalidad infantil (primer año de vida) en la parroquia urbana-rural Calderón del Distrito Metropolitano de Quito* (Master's Thesis). PUCE.

Toukam, M. E., Luisin, M., Chevreau, J., Lanta-Delmas, S., Gondry, J., & Tourneux, P. (2019). A predictive neonatal mortality score for women with premature rupture of membranes after 22-27 weeks of gestation. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine: The Official Journal of the European Association*

of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstetricians, *32*(2), 258-264. https://doi.org/10.1080/14767058.2017.1378327

Vincer, M. J., Armson, B. A., Allen, V. M., Allen, A. C., Stinson, D. A., Whyte, R., & Dodds, L. (2015). An Algorithm for Predicting Neonatal Mortality in Threatened Very Preterm Birth. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada: JOGC = Journal D'obstetrique et Gynecologie Du Canada: JOGC*, *37*(11), 958-965.

WHO. (2018, septiembre). Newborns: reducing mortality. Recuperado 25 de febrero de 2019, de https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/newborns-reducing-mortality

Wu, P.-L., Lee, W.-T., Lee, P.-L., & Chen, H.-L. (2015). Predictive Power of Serial Neonatal Therapeutic Intervention Scoring System Scores for Short-term Mortality in Very-low-birth-weight Infants. *Pediatrics & Neonatology*, *56*(2), 108-113. https://doi.org/10.1016/j.pedneo.2014.06.005

You, D., Hug, L., Ejdemyr, S., & Beise, J. (2015). *Levels and trends in child mortality. Estimates developed by the UN Inter-agency Group for Child Mortality Estimation (IGME). Report 2015.*

You, D., Hug, L., Ejdemyr, S., Idele, P., Hogan, D., Mathers, C., … Alkema, L. (2015). Global, regional, and national levels and trends in under-5 mortality between 1990 and 2015, with scenario-based projections to 2030: a systematic analysis by the UN Inter-agency Group for Child Mortality Estimation. *The Lancet*, *386*(10010), 2275-2286. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00120-8

Yuquilema, P., & Susana, F. (2015). *Estrategias de aplicación del AIEPI comunitario para disminuir la morbilidad en los niños menores de 5 años en el subcentro de salud Yaruquies, Riobamba* (Master's Thesis).

Zylbersztejn, A., Gilbert, R., Hjern, A., & Hardelid, P. (2017). How can we make international comparisons of infant mortality in high income countries based on aggregate data more relevant to policy? *BMC Pregnancy and Childbirth, 17*. https://doi.org/10.1186/s12884-017-1622-z