PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DEL ECUADOR

FACULTAD DE MEDICINA

ESPECIALIZACIÓN EN PEDIATRÍA

INFLUENCIA DE LA ALTITUD DE LOS ESTABLECIMIENTOS DE ATENCIÓN SOBRE LA MORTALIDAD DE LOS RECIÉN NACIDOS REGISTRADOS EN LA BASE DE DATOS DE MORTALIDAD NEONATAL ENTRE EL 2014 Y EL 2017 A NIVEL NACIONAL: UN ESTUDIO DE COHORTE RETROSPECTIVO

DISERTACIÓN PREVIA A LA OBTENCIÓN DEL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN PEDIATRÍA

AUTORES: DRA. LAURA ELIZABETH RUIZ CEDEÑO

DRA. DANIELA MARGARITA VÁSCONEZ ROMERO

DIRECTOR ACADÉMICO: PhD. DR. IVÁN DUEÑAS ESPÍN

DIRECTOR METODOLÓGICO: DR. FERNANDO AGUINAGA

QUITO, 2022

ÍNDICE DE CONTENIDO

ÍNDICE DE TABLAS 5

DEDICATORIA 6

AGRADECIMIENTO 7

RESUMEN 8

ABSTRACT 10

CAPÍTULO I 12

INTRODUCCIÓN 12

JUSTIFICACIÓN 17

PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN 20

1.1 OBJETIVOS 21

HIPÓTESIS 22

CAPÍTULO II 23

MARCO TEÓRICO 23

2.1. Factores relacionados con la mortalidad infantil y neonatal 23

2.2. Determinantes sociales y ambientales de la mortalidad neonatal 24

2.2.1. Determinantes sociales 24

2.2.2. Determinantes ambientales 25

2.3. La altitud como un factor importante y determinante de la salud 26

2.3.1. Efectos respiratorios 28

2.3.2. Efectos cardiovasculares y circulatorios 29

2.3.3. Efectos en el crecimiento y peso fetal 30

2.3.4. Oxigenación cerebral 31

2.3.5. Muerte súbita del lactante 32

CAPÍTULO III 37

MATERIALES Y MÉTODOS 37

3.1. Tipo de estudio 37

3.2. Población, muestra y cálculo muestral 37

-Cálculo de la muestra 38

3.3. Mediciones 39

3.4. Procedimientos de recolección de información para el registro de mortalidad neonatal 40

3.5. Plan de análisis 47

3.6. Aspectos éticos 50

CAPÍTULO IV 52

RESULTADOS Y ANÁLISIS 52

CAPÍTULO V 62

DISCUSIÓN 62

CAPÍTULO VI 69

CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES 69

6.1. Conclusiones 69

6.2. Recomendaciones 69

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS 71

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Distribución de la población de estudio según características fetales, parto y establecimiento donde nacieron estos niños estimados en frecuencias y porcentajes 53

Tabla 2. Razones de riesgo brutas y ajustadas de la tasa de incidencia de muerte por cada estrato de altitud, estimadas por modelos de riesgos proporcionales de Cox de efectos fijos y categorización de altitud del establecimiento de salud donde se atendió a los recién nacidos..... 55

Tabla 3. Diferencias en las variables individuales de la población de estudio según las categorías de altitud del establecimiento de salud donde se atendió a los recién nacidos. 57

Tabla 4. Diferencias en las variables contextuales de la población de estudio según las categorías de altitud del establecimiento de salud donde se atendió a los recién nacidos. 59

Tabla 5. Estimaciones ajustadas de supervivencia en días de vida a través de altitudes por estratos vs <80 m y según diferentes puntos de corte de días de seguimiento. 61

DEDICATORIA

A mi familia: Margarita, César, Ramiro, Gabriel y Paty y mis amigos: Debby, Mireya, Lauri y Eduardo. Nada sin ustedes, todo de su mano.

Daniela.

A Dios, por mantenerme viva y por darme la sabiduría y fuerzas necesarias para culminar este sueño llamado Posgrado.

A mis padres, Eduardo y Gloria, mi hermano César y mi hermana de corazón Cecilia, que, con su apoyo incondicional y su amor, permitieron que no decaigamos a lo largo de este camino.

A Gabi O., Daniela V., Byron E., David V., Gabi M., quienes más que amigos considero mi gran familia, gracias por estar siempre ahí, por ser mí apoyo siempre.

A ustedes que son mi mayor motivación les dedico este trabajo.

Laura.

AGRADECIMIENTO

Agradecemos a Dios por ser quien guio día a día nuestro camino, por darnos la fuerza necesaria para afrontar todos los retos que fueron parte de nuestro Posgrado.

A nuestros padres, César y Margarita; Eduardo y Gloria quienes siempre estuvieron presentes, quienes fueron nuestro soporte, luz e incentivo de superación para lograr cumplir nuestro tan anhelado sueño.

A nuestros hermanos, Ramiro, Gabriel y Paty; César y Cecilia, quienes creyeron firmemente en nosotras y siempre estuvieron para darnos su apoyo incondicional.

A todos nuestros familiares y amigos, quienes aportaron con su granito de arena a lo largo de nuestro recorrido para evitar decaer.

A nuestros grandes amigos y docentes José Luis Ayala, Catalina Cueller y Daniela Cadena, quienes desde el primer día se esmeraron en compartir conocimientos, experiencias, consejos de vida para cada una de nosotras. Son nuestra segunda familia.

A nuestros tutores Dr. Iván Dueñas E. y Dr. Fernando Aguinaga, gracias a ustedes por ser nuestros tutores en este proceso investigativo.

A cada gran ser humano, personal auxiliar, licenciadas, internos, residentes y médicos tratantes que aportaron con sus conocimientos y calidez personal para lograr alcanzar esta meta.

Gracias, infinitamente a todos.

Daniela y Laura

RESUMEN

Introducción: Diversos estudios desarrollados a grandes altitudes demuestran que, cuando se presenta el embarazo en esas latitudes, existe mayor frecuencia de restricción de crecimiento intrauterino, lo que incrementaría mortalidad durante el primer año de vida.

Objetivo: Determinar la existencia de una asociación entre la altitud de los establecimientos de salud de atención neonatal y el tiempo de supervivencia de neonatos considerados "en riesgo" registrados en la base de datos de mortalidad neonatal del MSP entre el 2014 y el 2017, a nivel nacional.

Materiales y método: Estudio retrospectivo de análisis de supervivencia neonatal. Evaluamos retrospectivamente información de todos los neonatos de ≤28 días de vida fallecidos y registrados en la base de datos de mortalidad neonatal del MSP, en 126 centros de atención de salud públicos y privados del Ecuador. La altitud medida en metros sobre el nivel del mar del centro de salud en el que se atendieron a los recién nacidos fue la principal variable explicativa y la variable resultado, el tiempo de supervivencia neonatal, medido en días de vida hasta el deceso. Se calcularon densidades de incidencia de muerte para cada estrato de muerte y se consideraron, para el ajuste de la estimación del riesgo, a variables individuales y contextuales.

Resultados: Del total de la muestra (n= 3016), la mediana (P25-P75) de la edad gestacional osciló entre 31 a 32 semanas, a una altura de ≥2500 a <2750 m el peso al nacer fue de 1556 gramos, el 19% fue peso bajo al nacer, a ≥ 2750 m el predominio de cesáreas fue de 55 %, el 35% presentó trastornos relacionados con la prematuridad y un 18% relacionados con la asfixia. La tasa de densidad de incidencia de muerte por 100 personas-día fue mayor en ≥2500 a <2750 msnm con 21,5 en comparación a <80 m donde se presentó una tasa de 16,6. Conforme mayor fue la categoría

de altitud, existió una razón de densidades de mortalidad (*hazard risk*, por sus siglas en inglés) cada vez mayor, tomando como referencia a la categoría de altitud de <80 m.

Conclusiones: La mayor altitud de los establecimientos de atención se asocia con un incremento de la mortalidad de los recién nacidos, independiente de determinantes bien conocidos de mortalidad neonatal, tales como: (*i*) edad gestacional. (*ii*) peso al nacer, (*iii*) Apgar a los 5 minutos, (*iv*) tipo de parto; y, (*v*) comorbilidades.

Palabras clave: Altitud, Hipoxia, Recién nacidos, Supervivencia neonatal.

ABSTRACT

Introduction: Various studies carried out at high altitudes show that, when pregnancy occurs at these latitudes, there is a higher frequency of intrauterine growth restriction, which would increase mortality during the first year of life.

Objective: To determine the existence of an association between the altitude of the neonatal care health facilities and the survival time of newborns considered "at risk" registered in the neonatal mortality database of the MSP between 2014 and 2017. Nacional level.

Materials and method: Retrospective study of neonatal survival analysis. We retrospectively evaluated information on all newborns ≤28 days old who died and were registered in the neonatal mortality database of the MSP, in 126 public and private health care centers in Ecuador. The altitude measured in meters above sea level of the health center where the newborns were cared for was the main explanatory variable and the outcome variable was neonatal survival time, measured in days of life until death. Death incidence densities were calculated for each death stratum and individual and contextual variables were considered for adjusting the risk estimate.

Results: Of the total sample (n= 3016), the median (P25-P75) of the gestational age ranged from 31 to 32 weeks, at an altitude of ≥2500 to <2750 m the birth weight was 1556 grams, 19% were small for gestational age, at ≥ 2750 m the prevalence of cesarean sections was 55%, 35% had disorders related to prematurity and 18% related to asphyxia. The death incidence density rate per 100 person-days was higher in ≥2,500 to <2,750 masl with 21.5 compared to <80 m where a rate

of 16.6 was present. As the altitude category increased, there was an increasing mortality density ratio (hazard risk), taking as reference the altitude category of <80 m.

Conclusions: The higher altitude of care facilities is associated with an increase in newborn mortality, independent of well-known determinants of neonatal mortality, such as: (i) gestational age. (ii) birth weight, (iii) Apgar at 5 minutes, (iv) type of delivery; and, (v) comorbidities.

Keywords: Altitude, Hypoxia, Newborns, Neonatal survival.

CAPÍTULO I

INTRODUCCIÓN

La mortalidad infantil de menores de cinco años, a nivel mundial, en el año 2019 estuvo relacionada con mayor frecuencia a parto prematuro, traumatismo perinatal, asfixia, infecciones respiratorias, anomalías congénitas, enfermedad diarreica y paludismo (OMS, 2020). Lo que realza la importancia de la mortalidad neonatal y su contribución a la mortalidad infantil.

En Latinoamérica, numerosos estudios han logrado evidenciar la relación estrecha que pueden tener la enfermedad y la muerte con diversos factores, tales como el ingreso económico, la alimentación, el saneamiento, la educación, la atención médica, entre otros (Behm, 2017). Se trata de los determinantes sociales y ambientales de la salud, mismos que influyen en la salud de todos los grupos etarios, en especial a poblaciones consideradas como vulnerables o en situación de vulnerabilidad (OPS, 2019).

Esos aspectos contextuales, junto con las características individuales de las personas, determinan resultados en salud diferentes para todas las categorías sociales y económicas. En específico (OPS, 2012), los factores asociados a una mayor mortalidad infantil y neonatal incluyen: *(i)* aspectos individuales del neonato como la edad gestacional, prematuridad y bajo peso al nacer; *(ii)* aspectos individuales de la madre, como edad extrema materna, embarazo adolescente, multiparidad; *(iii)* aspectos relacionados con la atención en salud lo que incluye, el poco control prenatal y la mala atención sanitaria; *(iv)* aspectos contextuales donde se incluyen la pobreza, hacinamiento, nivel socioeconómico bajo, ocupación del jefe del hogar y aspectos ecológico-

ambientales como la procedencia rural, saneamiento inadecuado y consumo de agua no potable y por ultimo *(v)* aspectos ambientales como la humedad, fertilidad de los suelos, temperatura del ambiente y la altitud del lugar de habitación (Chacha, 2017).

Con relación a los factores determinantes de la salud neonatal, de índole individual, las circunstancias en las que se produce y desarrolla un embarazo es uno de los aspectos más importantes para el apropiado desarrollo y crecimiento del neonato y futuro niño (OPS/OMS, 2020). Estos factores individuales principalmente son: edad materna extrema, educación materna, control prenatal deficiente, relación peso/edad gestacional al nacer, prematuridad, ser hijo de madre multípara, Apgar al nacer, peso bajo al nacer y posición podálica al nacer (Tang, et al., 2015),

Uno de los mayores desafíos fisiológicos durante el embarazo, es mantener un suministro adecuado de sangre oxigenada a la circulación uteroplacentaria para el desarrollo fetal; este desafío se magnifica en condiciones de disponibilidad limitada de oxígeno, sobre todo en ambientes de gran altitud geográfica y destaca las adaptaciones que sirven para proteger la oxigenación y el crecimiento fetal en condiciones de hipoxia crónica, aumenta la incidencia de preeclampsia y, como resultado, aumenta significativamente el riesgo de morbilidad y mortalidad perinatal y / o materna (Colleen, 2011).

Entre los factores de riesgo que aumentan la morbilidad y mortalidad infantil, se encuentra el bajo peso y la prematuridad, tratamiento oportuno o no de los antecedentes patológicos maternos y el control de las complicaciones del parto, así como otros factores medio ambientales, procesos infecciosos y los trastornos nutricionales (Blasco M. , Cruz, Cogle, & Navarro, 2018).

Existen importantes determinantes que influyen en la salud y vida del neonato, como las circunstancias de la vida diaria, exposición a factores que influyen en el desarrollo de enfermedades durante las primeras etapas, el entorno físico y social, la respuesta del sistema de salud en cuanto a la promoción a la salud y la prevención de las enfermedades y la estratificación social, lo que determina la educación, ocupación, ingreso y posición social, aspectos que influye en el acceso al sistema sanitario (OPS, 2012).

Desde el sector de la salud, existen cuatro grandes elementos que determinan la salud individual y colectiva, entre estos, el medio ambiente, donde se incluyen aspectos físicos, biológicos, contaminación atmosférica, elementos químicos contaminantes del agua, suelo y aire, factores socio-culturales; otro elemento importante es lo concerniente a los estilos de vida, entre estos los hábitos personales, la alimentación y finalmente, la atención sanitaria propiamente dicha, que se relaciona con la calidad y accesibilidad de la salud (Villar, 2011).

Se ha demostrado que la hipoxia crónica provocada por residir a una gran altitud ($\geqslant$2500 m) disminuye el peso al nacer (Ramos, et al., 2013). Este menor peso al nacer se debe a una restricción en el crecimiento intrauterino, especialmente evidente a partir de las 20 semanas de gestación, provocado por un menor flujo arterial útero-placentario que, a su vez, se asocia con un incremento en el hematocrito/ hemoglobina (González, 2012). Esto conduce a un estado de mayor viscosidad sanguínea y una menor disponibilidad de glucosa como causa de esta restricción (Julian, et al., 2007).

Entre las gestantes que habitan en las zonas altas, se observa un importante aumento de la hemoglobina materna por encima de los 14,5 g/dL, lo que incrementa algunas situaciones como: la frecuencia de malformaciones congénitas, las tasas de mortalidad fetal tardía, niños nacidos con

peso bajo y mayores casos de preeclampsia. Por lo tanto, la exposición aguda, permanente o intermitente de la mujer a las grandes alturas, representa mayores riesgos cuando se compara con una gestante a nivel del mar (González, 2012).

Cuando la exposición a la altura es aguda o intermitente, se genera hipoxia que a su vez provoca disminución de la presión arterial de oxígeno a nivel renal causando efectos inmediatos en la eritropoyesis, con un aumento de la eritropoyetina que inicia desde las primeras 6 horas de exposición a la altura especialmente por encima de los 2000 msnm., pasadas las 48 horas de la exposición, es posible que los niveles pueden acercarse nuevamente a los valores anteriores al evento hipóxico, sin embargo, se mantiene elevado el recuento de reticulocitos y luego de varios días, se puede apreciar un aumento el hematocrito. El efecto de las exposiciones crónicas se evidencia en un incremento en la concentración de la hemoglobina por la elevada producción de eritrocitos, concomitantemente se evidencia una disminución de la concentración de ferritina y del volumen del plasma (Trompetero, Cristancho, Benavides, Mancerra, & Ramos, 2015).

En mujeres que habitualmente residen en alturas, se ha encontrado una relación entre la hipoxia hipobárica por la altura y el desarrollo de anomalías en el embarazo, debido al aumento de radicales libres de oxígeno, modificaciones en el pH, aumento de la concentración de hemoglobina, mayores casos de cardiopatías congénitas (Robles, Rueda, Pinto, & Reyes, 2019).

Con esos antecedentes, y debido a las características particulares de la geografía ecuatoriana, reviste particular importancia evaluar el efecto de la altitud en la que los neonatos son recibidos y atendidos al nacimiento, sobre la supervivencia neonatal, a fin de corroborar que las grandes altitudes determinan peores resultados en salud neonatal. El presente estudio aprovecha la geografía ecuatoriana y la información disponible por parte del sistema de vigilancia de mortalidad

neonatal ecuatoriana, a fin de evaluar la asociación entre estos dos factores: altitud y mortalidad neonatal.

JUSTIFICACIÓN

La mortalidad neonatal, componente importante de la mortalidad infantil en menores de cinco años, es un indicador fiable de la salud de la población infantil y se asocia estrechamente con los cuidados que el sistema de salud confiere a la embarazada y a los niños. Es, además, un indicador de la calidad de vida que tiene una población. En específico, es bien conocido que la proporción de muertes neonatales del total de muertes infantiles se ha incrementado a nivel mundial (OMS, 2020). Ese también es el caso de Ecuador; además, la mortalidad infantil se presentó con una tasa de 7.7 por cada 1000 nacidos vivos y la neonatal en 4.6 para el año 2020 (INEC, 2020), lo que remarca la necesidad de mejorar de manera integral la atención a la gestación y a los neonatos. Por lo tanto, la mejora de la atención en la etapa neonatal podría provocar una reducción sustancial en la tasa de mortalidad infantil, meta importante de los objetivos de desarrollo sostenible y del plan nacional de desarrollo “Toda una Vida” (Andrade & Peña, 2018).

La mortalidad neonatal es uno de los problemas de salud pública de mayor relevancia mundial, por lo que se resalta la importancia de conocer los factores asociados a muertes neonatales que ocurran en el país de acuerdo con el territorio, para mejorar la toma de decisiones y que estas generen acciones eficaces, eficientes y oportunas que permitan la disminución de las muertes neonatales (Tang, et al., 2015).

La mortalidad infantil se relaciona con una variedad de factores ambientales y socioeconómicos, entre los primeros se cuenta la altura geográfica, aspecto que se ha sido comprobado en Estados Unidos, Perú, Bolivia y el Himalaya, en zonas de diferentes alturas. La Tasa de Mortalidad Infantil registró valores más altos entre los pobladores de mayor altura, es

especial en lo referente a la mortalidad infantil total y su componente posneonatal (Chapur, Alfaro, Bronberg, & Dipierri, 2017).

Por otro lado, existen múltiples factores que se relacionan con la mortalidad neonatal, tanto de tipo clínico prenatales, natales y postnatales, como aspectos sociales y contextuales. En ese sentido, existe evidencia de que los aspectos sociales de una mujer gestante inciden, de igual manera, que los aspectos clínicos, lo que obliga a un entendimiento cabal de los determinantes sociales y ambientales de la salud neonatal, a fin de desarrollar estrategias de atención en salud (Blasco M. , Cruz, Cogle, & Navarro, 2018).

Los componentes ambientales no modificables, pueden provocar que las estrategias de reducción de la mortalidad neonatal deban ajustarse a estas realidades climatológicas, geográficas y ambientales; sin embargo, hay muy poca información que permita contextualizar las normativas de atención (por ejemplo, de transporte neonatal y de atención crítica) en lugares expuestos a grandes altitudes (>2500 msnm) (OPS, 2009).

Los recién nacidos muestran diferencias fisiológicas en entornos de baja y gran altitud de Ecuador; esas diferencias son especialmente relevantes porque las ciudades más importantes de Ecuador están ubicadas a gran altura, por encima de los 2500 msnm. (Asas & González, 2021).

El presente trabajo de titulación explora el hecho de que la altitud estaría generando cambios en *(i)* el riesgo de complicaciones hipertensivas, *(ii)* el peso al nacer, *(iii)* el nivel de hematocrito y hemoglobina, *(iv)* mayor susceptibilidad a desarrollar membrana hialina, *(v)* mayor susceptibilidad al desarrollo de hipertensión arterial pulmonar, *(vi)* prolongación del proceso de adaptación al entorno extrauterino; por lo tanto, hipotetizamos que la altitud de la atención neonatal

se asocia de manera directa con una mayor mortalidad entre los neonatos que por una u otra circunstancia son considerados como “en riesgo”, tal y como lo son los prematuros o aquellos con peso bajo al nacer. Por lo tanto, conociendo las principales causantes de mortalidad natal, es posible estimar poblaciones más vulnerables a desenlaces adversos en salud investigando todos los determinantes individuales y contextuales; con esos antecedentes, se justifique el desarrollo de la presente investigación.

PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN

Dado que la evidencia científica sugiere que la altitud provoca importantes cambios en la mujer embarazada y en el neonato, especialmente durante la transición a la vida extrauterina; y, además, dado que existe un significativo número de estudios que demuestran un efecto deletéreo e independiente de la altura sobre la salud neonatal y materna. Nos planteamos la siguiente interrogante:

¿Existe una asociación entre la altitud de los establecimientos de atención neonatal sobre la mortalidad de los recién nacidos fallecidos que han sido registrados por el MSP entre el 2014 y el 2017 a nivel nacional?

1.1 OBJETIVOS

Objetivo General:

Determinar la existencia de una asociación entre la altitud de los establecimientos de atención y la mortalidad de los recién nacidos fallecidos registrados por el MSP entre el 2014 y el 2017 a nivel nacional.

Objetivos específicos:

1. Describir la población de neonatos fallecidos y registrados entre los años 2014 y 2017 por el Sistema de Vigilancia de Mortalidad Neonatal, en cuanto a sus características pre y postnatales.
2. Calcular la densidad de incidencia de mortalidad neonatal según la base de datos registrada por el Sistema de Vigilancia de Mortalidad Neonatal del Ministerio de Salud Pública del Ecuador
3. Identificar diferencias significativas entre las características clínicas y contextuales de la densidad de incidencia de muerte neonatal (supervivencia neonatal) de acuerdo las diferentes categorías de altura.
4. Evaluar si existe una asociación significativa, e independiente de otras importantes covariables, entre la altitud y la mortalidad (densidad de incidencia de mortalidad neonatal).

HIPÓTESIS

La altitud de la atención neonatal se asocia directamente con una menor supervivencia neonatal, y por lo tanto con mayor mortalidad, en el grupo de neonatos fallecidos registrados por la dirección de vigilancia epidemiológica del MSP en el período comprendido entre los años 2014 a 2017.

CAPÍTULO II

MARCO TEÓRICO

2.1. Factores relacionados con la mortalidad infantil y neonatal

Los determinantes de la mortalidad infantil y neonatal en orden de frecuencia se distribuyen de la siguiente manera: estilo de vida materno (30 %), biología humana (28 %), sistema de atención sanitaria (27 %) y medio ambiente (15 %) (Hernández, et al., 2019).

En Ecuador, los factores que influyen en la mortalidad infantil incluyen la desnutrición, agua y saneamiento, educación materna y el acceso a los servicios de salud (Aguirre & Hernández, 2019). La disminución de la Tasa de Mortalidad Infantil en el Ecuador está relacionada con un menor analfabetismo, entre los principales factores, sin embargo, las variaciones de esta tasa manifiestan una compleja interacción de factores sociodemográficos (Romero, Del Alcázar, Pastor, & Martín, 2019).

Los cambios fisiológicos que desarrolla el neonato durante el paso de la vida intrauterina a la extrauterina, pone en marcha mecanismos muy complejos relacionados con la homeostasis, así como la maduración de órganos y sistemas, todo esto se convierte en recursos indispensables para la sobrevivencia extrauterina. Este proceso llamado adaptación, es dinámico, se caracteriza por una alta vulnerabilidad de la vida y con elevada probabilidad de enfermar con secuelas graves o fallecer, por lo que la mayoría de los trastornos del recién nacido están muy relacionados con fallas en la adaptación (Cannizzaro & Paladino, 2011).

Los procesos de adaptación que ocurren en los minutos consecutivos al parto, son de vital importancia para su supervivencia en el nuevo ambiente extrauterino. Las principales adaptaciones inmediatas ocurren a nivel del aparato respiratorio y cardiovascular, procesos que tienen que ver con la regulación de temperatura corporal y adaptaciones mediatas (Cannizzaro & Paladino, 2011).

2.2. Determinantes sociales y ambientales de la mortalidad neonatal

2.2.1. Determinantes sociales

Según la OMS en su Comisión de Determinantes Sociales de la Salud (CDSS), ha establecido que la salud puede estar determinada por las condiciones en las que se nace, crece y vive, por lo tanto, se pueden agrupar los determinantes sociales de la salud (DSS) en varias categorías, tales como, los estructurales, que se relacionan con un contexto socioeconómico y político, cuya importancia se basa en que establecen la posición socioeconómica del individuo con base a la etnia, género y clase social, y los intermedios, a los que pertenecen los elementos que pueden afectar directamente el estado de salud, entre estos, los más importantes resaltan las condiciones materiales de vida, las conductas y creencias de la familia y la accesibilidad y características de los servicios sanitarios (Duarte, Núñez, Restrepo, & López, 2015).

Los DSS son las condiciones de salud de una población, proporcionando un efecto en conjunto entre factores genéticos, el estilo de vida y el contexto donde se desenvuelve el niño, aunque los factores genéticos tienen un importante peso en la salud, los factores socioeconómicos, culturales, políticos, conductuales y/o biológicos, todos se encuentran definidos por elementos sociales, económicos y políticos, estos a su vez dan lugar a las posiciones socioeconómicas que estratifican a las poblaciones según sus ingresos, nivel de educación, la ocupación, así como otros elementos

como género y etnia, todos tienen un papel fundamental como determinantes de la salud (Bertone, Andrada, & Torres, 2021).

En la mortalidad infantil intervienen determinantes importantes, estos elementos incluyen factores inherentes al niño, características de la madre, factores biológicos, culturales, ambientales y socioeconómicos hasta los relacionados con el acceso al sistema de salud. En este sentido, un estudio estableció que entre los determinantes sociales de la salud evaluados, las variables que presentaron asociación estadísticamente significativa con la mortalidad infantil por causas reducibles fueron: edad gestacional, lugar de ocurrencia de la muerte, edad del fallecido al momento de la muerte, si logró obtener atención sanitaria, instrucción educacional de la madre, su situación laboral y vivir en hacinamiento (Herrero & Bossio, 2017).

En Colombia, un estudio estableció los DSS de la mortalidad infantil, evidenció que los más importantes eran la etnia, educación de la madre, bajo peso al nacer, índice de dependencia infantil, vivir en zona rural, jefatura femenina del hogar, vacunación, control prenatal, satisfacción con los servicios de salud y afiliación al sistema de salud (Mogollón, García, & Martínez, 2019).

2.2.2. Determinantes ambientales

Los determinantes ambientales de la salud, hacen mención a la interacción entre el medio ambiente y la salud, por lo tanto, incluye las características ambientales que pueden tener inherencia en la salud humana, tales como los factores físicos, químicos y biológicos. De manera más específica, los riesgos químicos, como la exposición a plaguicidas tóxicos, elementos altamente contaminantes como el plomo y mercurio, tienden a afectar desproporcionadamente a los niños y las mujeres embarazadas, con afectaciones crónicas e irreversibles, generando trastornos congénitos, en especial, de desarrollo del eje neurológico y endócrino. En cuanto al

clima, se relaciona con patologías respiratorias y cardiovasculares, defunciones prematuras por fenómenos meteorológicos extremos, la contaminación del aire y transmisión de enfermedades por vectores (OPS, 2019).

2.3. La altitud como un factor importante y determinante de la salud

Se ha logrado evidenciar que los recién nacidos en zonas de altitud tienen menor peso en una relación inversamente proporcional a la cantidad de generaciones que mantienen su residencia en la altura (González, 2012).

En general, el medio ambiente en las grandes altitudes, se corresponde con sitios con falta de oxígeno, bajas temperaturas, intensa radiación solar, disminución de la temperatura en la noche, baja humedad ambiental y suelos menos fértiles. Además, generalmente constituyen zonas más alejadas a los servicios sanitarios, más empobrecidas y sometidas a mayor desigualdad social (Sánchez, et al., 2006).

Más de 140 millones de habitantes residen a una altura superior a 2500 msnm a nivel mundial, lo que corresponde a una presión arterial de oxígeno ambiental (PaO2) de 60 – 70 mm Hg, punto en el cual la saturación arterial de oxígeno empieza a disminuir exponencialmente según la caída de la PaO2. La Región de los Andes tiene la mayor densidad de la población en zonas que se encuentran por encima de los 3500 msnm. Las características climáticas del medio ambiente en la altitud han hecho que los habitantes de estas zonas desarrollen mecanismos de compensación (Peñaloza, 2012).

Diferentes factores ambientales inciden en la mortalidad infantil y neonatal, entre estos se encuentran los relacionados con la altura geográfica en poblaciones de diversas partes del mundo,

como se ha verificado en diferentes ecosistemas de altura de Estados Unidos, Perú, Bolivia e Himalaya ; ya sea por vulnerabilidad a infecciones del tracto respiratorio , la escasez de oxígeno y la hipoxia hipobárica producida, la hipotermia debido a las bajas temperaturas o el excesivo abrigo, la alta radiación solar, los congelamientos nocturnos, la baja humedad del ambiente, un suelo, a menudo, estéril y un relieve escarpado con poblaciones aisladas, de economías productivas poco variadas, con dificultad de acceso a los servicios de salud (Chapur, Alfaro, Bronberg, & Dipierri, 2017).

Los efectos que se presentan por habitar en grandes alturas son provocados por la baja presión barométrica, elemento que a su vez desarrolla en el aire inspirado, una importante disminución de la presión parcial de oxígeno. En una situación como la descrita, se presenta en las personas que habitan en estas zonas, una hipoxia hipobárica que genera hipoxia alveolar e hipoxemia en respuesta al estímulo hipóxico, así como los mecanismos adaptativos (Peñaloza, 2012).

Adicionalmente, el período de adaptación de los recién nacidos en la altura es más prolongado, en específico, la curva de saturación se estabiliza aproximadamente entre 30 y 120 minutos a partir del cual se mantienen valores constantes de saturación, la frecuencia respiratoria y la frecuencia cardiaca muestran valores estables a partir de las 6 horas del nacimiento (Rondón, et al., 2019).

Existe evidencia científica de que los nacidos a grandes altitudes requieren más uso de surfactante, administración de corticoides antenatales independientemente del sexo y edad gestacional y reciben más a menudo oxígeno suplementario hasta los 28 días de vida (Peñaloza, 2012).

El efecto de la altura sobre la gestación actúa a diferentes niveles: *(i)* la hipoxia, *(ii)* una disminución final de peso placentario, *(iii)* aumento significativo en la incidencia de nudos sincitiales, células trofoblásticas y capilares fetales, *(iv)* voluminoso espacio intervelloso y *(v)* un reducido número de vellosidades. La hipoxia influye en el desarrollo de la placenta mientras que estimula la invasión del trofoblasto y los procesos de angiogénesis, la diferenciación y la vasculogénesis. Si la hipoxia se presenta desde la fecundación, se limita el crecimiento y el número de células del trofoblasto, lo que incide posteriormente en el desarrollo de la placenta, elemento imprescindible para en el transporte de nutrientes y oxígeno al feto en desarrollo (Basain, Valdés, Pérez, & Pérez, 2019).

Adicional a la disminución del oxígeno, los niños habitantes de zonas altas, están expuestos a otros factores de riesgo para su salud, tales como los determinantes socioculturales y la ascendencia de la población. Las consecuencias de esto sobre la salud infantil pueden variar de una región a otra, en especial por la capacidad adaptativa genética de cada grupo, la nutrición, el desarrollo de infecciones a repetición y la posibilidad de acceder a una atención sanitaria de calidad (Niermeyer, Andrade, & Huicho, 2009)

2.3.1. Efectos respiratorios

Existe la posibilidad de que el nacimiento en zonas de grandes altitudes constituya un factor de riesgo para presentar trastornos respiratorios tales como la displasia broncopulmonar. Un estudio realizado en Colombia demostró el doble de casos incidentes de recién nacidos prematuros con displasia broncopulmonar cuando nacían en zonas por encima de los 2600 msnm, en comparación con los nacidos en altitudes cercanas a los 800 msnm, independientemente de otras características del niño, la madre o la atención recibida (Rojas, 2013).

También la hipertensión pulmonar severa ocurre con mayor frecuencia en neonatos nacidos en la altura, experimentando una mayor resistencia vascular pulmonar en relación a los nacidos a nivel del mar. Con la altura, aumenta la hiperreactividad del lecho vascular de los pulmones y posiblemente el efecto de hipoxia hipobárica influye desde la vida intrauterina y perinatal. Esta hipertensión pulmonar presenta características diferentes a los casos de neonatos nacidos a menor altura en relación con la etiopatogenia y la epidemiología, aspectos que a su vez inciden en el enfoque diagnóstico y terapéutico (Díaz, 2019).

La reducción en la disponibilidad del oxígeno durante el embarazo entre habitantes de gran altitud provoca peso bajo al nacer según aumenta el estrato geográfico, aumenta el riesgo de hipoxemia, más aún durante una infección aguda de vías respiratorias bajas, así también mayor probabilidad de presentar hipertensión pulmonar sintomática, persistencia de conexiones vasculares fetales y edema pulmonar por reentrada (Niermeyer, Andrade, & Huicho, 2009).

2.3.2. Efectos cardiovasculares y circulatorios

En la altura, existe un aumento en las cifras de hematocrito (Hto) y hemoglobina (Hb), lo que posteriormente afecta el diagnóstico anemia (Taipe, 2016). Por otro lado, los recién nacidos, en grandes altitudes presentan un nivel más alto de hematocrito (Hto) en relación con los nacidos a nivel del mar; además tienen una mayor incidencia de hiperbilirrubinemia (Calisaya, 2019).

La respuesta circulatoria sistémica durante el embarazo se altera, además de los cambios fisiológicos propios de esta etapa, por el efecto de vivir en grandes altitudes; específicamente, el incremento del gasto cardíaco es menor y la presión arterial media es más alta en mujeres embarazadas que habitan en la altura, contribuyendo a una reducción del suministro uteroplacentario de oxígeno y otros nutrientes. Esto es, en parte, compensado por un aumento en

la vascularización y proliferación del citotrofoblasto y por cambios hemodinámicos (como vasodilatación cerebral) en la mujer embarazada y su feto en las grandes altitudes (González, 2012).

2.3.3. Efectos en el crecimiento y peso fetal

La consecuencia reproductiva más conocida de la residencia a gran altura (> 2700 msnm) es la reducción del crecimiento fetal. La oxigenación fetoplacentaria reducida es una causa subyacente de las patologías del embarazo, incluida la restricción del crecimiento intrauterino y la preeclampsia, que son más comunes en las zonas de gran altura. La diferencia de concentración de glucosa arterial-venosa materna es mayor en estas zonas, aumentan los niveles de lactato fetal, disminuyen las concentraciones de insulina y se reduce la expresión de la proteína transportadora de glucosa GLUT1 en la membrana basal placentaria. El consumo anaeróbico preferencial de glucosa por la placenta a gran altitud ahorra oxígeno para uso fetal, pero limita la disponibilidad de glucosa para el crecimiento fetal. Por tanto, la reducción del crecimiento fetal a gran altura se asocia con hipoglucemia fetal, hipoinsulinemia y una tendencia a la lactacidemia (Zamudio, et al., 2010).

Un aspecto importante que hay que tener presente, es que la hipoxia crónica ralentiza el crecimiento fetal y reduce el aumento del flujo sanguíneo de la arteria uterina durante el embarazo (Moore, Charles, & Colleen, 2011).

Estudios en distintas poblaciones de alturas muestran que, durante el embarazo existe reducción en el crecimiento intrauterino, incrementando la morbilidad y mortalidad durante el primer año de vida (Rothhammer, Fuentes, Chakraborty, Lorenzo, & Dittmar, 2015). Un aumento en los niveles de hemoglobina en el embarazo resulta en mayor viscosidad sanguínea, disminución del flujo

uteroplacentario, y retardo en el crecimiento intrauterino, que se hace evidente desde el segundo trimestre y continúa en el tercer trimestre del embarazo. Por cada 1000 metros de aumento de altitud, la concentración de hemoglobina aumenta en 1,52 g/dL y el peso al nacer disminuye en 117 g. (González, 2012).

Se recalca la importancia de la hipoxia crónica fetoplacentaria que provoca una disfunción vascular de la placenta y contribuye en el desarrollo de patologías intrauterinas de tipo vascular y metabólica. Por lo tanto, existen desventajas en la difusión de oxígeno, lo que repercute con una mayor incidencia de bajo peso al nacer en los recién nacidos a término (RNAT) y en alteraciones hipertensivas en el embarazo (Basain, Valdés, Pérez, & Pérez, 2019).

En un enfoque ecológico y haciendo uso de los indicadores de peso al nacer por índice de desarrollo humano (IDH), altitud sobre el nivel del mar, proporción de la población en situación de pobreza y proporción de la población rural, se logró determinar en Perú que el peso medio al nacer siempre fue el más bajo en las tierras altas 2.954 g y más alto en la costa con 3.516 g. Lo mismo se observó para el bajo peso al nacer y el pequeño para la edad gestacional. En regiones con costa y tierras altas, los indicadores de peso al nacer empeoran desde la costa a las tierras altas; la mayor diferencia absoluta en el peso medio al nacer entre la costa y las tierras altas de la misma región fue de 367 g. (Carrillo, et al., 2021).

2.3.4. Oxigenación cerebral

Los niveles de saturación de oxígeno cerebral (rSO2) y oxígeno tisular fraccional cerebral (cFTOE) en neonatos normales de áreas de gran altitud son más bajos que en neonatos de áreas de baja altitud (Ze, et al., 2021). Los valores de saturación de oxígeno del pulso neonatal (SpO 2) en los recién nacidos se asocia negativamente con las altitudes geográficas del lugar de nacimiento

evidenciada en un estudio que estableció diferencias estadísticamente significativas en los valores promedio de SpO_2 de los recién nacidos a diferentes altitudes (mano derecha: $F = 1\,248{,}35$, $P < 0{,}001$; cualquier pie: $F = 1\,280{,}45$, $P < 0{,}001$). La SpO_2 de los recién nacidos tendió a ser menor con el aumento de las altitudes (tendencia $P < 0{,}001$) (Tian, et al., 2021).

La hipoxia fetal crónica, debida a factores biológicos o ambientales como la gran altitud, está implicada en la restricción del crecimiento fetal y el parto prematuro, lo que provoca una disminución de las respuestas ventilatorias hipóxicas posnatales con aumentos de la respiración eupneica irregular. Los mecanismos que impulsan estos cambios incluyen retraso en el desarrollo de quimiorreceptores, actividad catecolaminérgica, mielinización anormal, aumento de la proliferación de astrocitos en el grupo respiratorio dorsal, entre otros. Los residentes de gran altitud a largo plazo demuestran adaptaciones favorables a la hipoxia crónica, al igual que sus descendientes. La hipoxia intermitente neonatal es común entre los bebés prematuros debido a los sistemas respiratorios inmaduros y, por lo tanto, muestran un impulso reducido para respirar y apneas debido a una sensibilidad hipóxica insuficiente (Mouradian, Lakshminrusimha, & Konduri, 2021).

2.3.5. Muerte súbita del lactante

El efecto de la altitud sobre el riesgo de síndrome de muerte súbita del lactante (SMSL) se ha informado anteriormente, pero con hallazgos contradictorios. Un estudio realizado con el modelo de regresión logística evidenció un aumento pequeño, pero estadísticamente significativo, del riesgo de muerte súbita e inesperada del lactante (SUID) asociado con el nacimiento a > 8000 pies en comparación con <6000 pies (ORa = 1,93; IC del 95%: 1,00 a 3,71), aunque los resultados no

son del todo concluyentes, es importante seguir investigando (Johnston, Yan, Anderson, & Mitchell, 2021).

El Síndrome Infantil de Muerte Súbita (SIMS) es la primera causa de muerte en niños entre un mes y un año de vida. Se define como la muerte inesperada de un infante menor de un año, en la que se ha realizado un análisis completo de la muerte y no se encuentra una causa aparente. Existen múltiples factores asociados, algunos inherentes a la madre y otros al recién nacido propiamente dicho, entre tantos, el vivir a una mayor altura sobre el nivel del mar en combinación con la posición al dormir aumenta el riesgo de SIMS; esto se relaciona con las bajas temperaturas, el menor contenido de oxígeno y las enfermedades respiratorias. Adicionalmente, existe relación entre el edema de las alturas, la hipoxemia persistente y las infecciones respiratorias como explicación al SIMS en alturas mayores sobre el nivel del mar (Latorre, Fernández, & Ucrós, 2014).

Antecedentes de la investigación

Múltiples estudios publicados comparan dos diferentes niveles de altitud y principalmente datos de muy alta altitud, en general niveles de 2500 a 4500 msnm. De tal manera, no es posible determinar si la reducción en el crecimiento fetal ocurre solo por encima de una altitud crítica. Se propone que el peso al nacer disminuye solo después de alcanzado un cierto umbral de una presión barométrica crítica, alcanzando un efecto hipóxico, que se supone que comienza a 2000 msnm (Waldhoer & Kliebermass, 2015).

Según otras investigaciones realizadas, se demostró que la altitud mayor a 2.200 msnm aumentó la prevalencia de complicaciones obstétricas durante el embarazo, de tal manera que, a una gran altitud –definida como una altura de > 2.200 msnm– aumentaron la frecuencia de nacimientos de neonatos pequeños para la edad gestacional en aproximadamente 1.5 veces; además, el peso al nacer disminuyó en todos los grupos con el aumento de la altitud (Julian, et al., 2007).

Con el propósito de identificar la asociación entre la hemoglobina (Hb) materna con resultados perinatales en altitudes bajas y moderadas en Perú, se realizó un estudio de registros con información secuencial mediante el sistema de base de datos perinatal donde se incluyeron 295 651 mujeres embarazadas con sus productos, utilizando un análisis de regresión logística múltiple, se calculó la probabilidad de mortinatos, prematuros y pequeños para la edad gestacional (PEG) según niveles de Hb materna en altitudes bajas (0-1999 m) y moderadas (2000-2999 m). Se obtuvo que la Hb materna disminuía a medida que avanzaba el embarazo desde el primer al tercer trimestre en ambas altitudes. La Hb fue mayor a moderada que a baja altitud ($p < 0{,}001$). Los riesgos de muerte fetal aumentaron con Hb materna baja (razón de posibilidades [OR]: 1,39 para Hb 9-9,9; OR: 1,84 para Hb 8-8,9; OR: 3,25 para Hb 7-7,9; y OR: 7,8 para Hb <7 g / dl); con Hb superior a 14,5 g / dl (OR: 1,31) y con altitudes ≥ 2000 m (OR: 1,2). También se observaron tasas altas de prematuros con Hbs bajo (OR: 1,16 para Hb 9-9,9; OR: 1,64 para Hb 8-8,9; OR: 2,25 para Hb 7-7,9; y OR: 2,87 para Hb <7 g / dl) y con Hb superior a 14,5 g / dl (OR: 1,14). Se observaron altas tasas de PEG en neonatos con Hb materna de 7-7,9 (OR: 1,35) y <7 g / dl (OR: 1,57), y superiores a 14,5 g / dl (OR: 1,33) y con altitudes moderadas (OR: 1,12). Concluyen que los niveles bajos y altos de Hb materna y la altitud moderada fueron factores de riesgo independientes de resultados perinatales adversos (Tapia, Gonzalez, Gasco, & Carrillo, 2012).

Un estudio realizado para determinar si la glucosa, el sustrato principal para el crecimiento fetal, podría estar disminuida y / o si el metabolismo alterado de la glucosa fetoplacentaria podría explicar la reducción del crecimiento fetal en recién nacidos a gran altura, para ello se utilizó Doppler y ultrasonido para medir los flujos sanguíneos maternos uterinos y umbilicales fetales en 69 y 58 residentes de 400 vs 3600 m. Se recolectaron muestras de sangre arterial y venosa de la madre y el feto en el parto por cesárea electiva y se analizaron para detectar glucosa, lactato e insulina. Se calcularon el parto materno y la captación fetal de oxígeno y glucosa. Entre los principales hallazgos se encuentra que la diferencia de concentración de glucosa arterial-venosa materna fue mayor en los nacidos a gran altura. Sin embargo, las concentraciones de glucosa arterial y venosa umbilical disminuyeron notablemente, lo que resultó en un menor suministro de glucosa a 3600 m. El consumo de glucosa fetal se redujo en >28%, pero se correlacionó fuertemente con el suministro de glucosa, lo que destaca la relevancia de la concentración de glucosa para la captación fetal. En la altitud, aumentaron los niveles de lactato fetal, disminuyeron las concentraciones de insulina y se redujo la expresión de la proteína transportadora de glucosa GLUT1 en la membrana basal placentaria. Se concluye que el consumo anaeróbico preferencial de glucosa por la placenta a gran altitud ahorra oxígeno para uso fetal, pero limita la disponibilidad de glucosa para el crecimiento fetal. Por tanto, la reducción del crecimiento fetal a gran altura se asocia con hipoglucemia fetal, hipoinsulinemia y una tendencia a la lactacidemia, por lo que la reducción mediada por la placenta en el transporte de glucosa es un factor iniciador para la reducción del crecimiento fetal en condiciones de hipoxemia crónica (Zamudio, et al., 2010).

En Argentina, con la finalidad de analizar la variación del peso al nacer y posibles resultados adversos perinatales según la altitud geográfica, se realizó un estudio con 8000 registros de recién nacidos en alturas de 500 msnm, 1200 msnm, 2500 msnm y 3500 msnm. Entre los principales

hallazgos se obtuvo un gradiente altitudinal creciente para madres adolescentes y decrecientes para las variables obstétrico-maternas. El PN, PN >3000 g, PN <2500 g e Índice Ponderal se asociaron negativamente con altitud ($p<0.001$). La prevalencia de prematurez, PEG y FGR mostraron un comportamiento opuesto ($p<0.001$). Ajustados para variables confusoras el PN < 3000 g, PEG, FGR < 0.90 e IP<2.53 mostraron mayor riesgo con la altitud geográfica ($p<0.05$). Concluyen que la altitud se asoció independientemente con restricción del PN y resultados perinatales adversos (Grandi, Dipiern, Luchtenberg, Moresco, & Alfaro, 2013).

Un estudio realizado en el Hospital San Francisco de Quito (a 2850 m) y el Hospital General de Manta (a 6 m) en la provincia de Manabí, donde se evaluaron 204 recién nacidos a término, sanos sin comorbilidades prenatales, se encontraron diferencias significativas entre los valores de glóbulos rojos (GR), leucocitos, hematocrito y hemoglobina. Hubo una diferencia de 27% más en RBC, 3% en hematocrito y 0.4 g en hemoglobina en la cohorte de gran altitud. La diferencia de leucocitos es de 1270 células / µl, lo que significa una diferencia del 6%. En entornos de gran altitud, el pH medio fue más bajo que los valores normales y pO2, pCO2 y HCO3. Los recién nacidos de gran altitud mostraron RBC de> 4.500.000 células / µl; leucocitos> 19.000; $pO2 \leq 72$ mm Hg; hemoglobina > 17,50 g / dl; y hematocrito > 54%. Se observó mayor policitemia, acidosis respiratoria e hipoxemia en los recién nacidos de altura (Asas & González, 2021).

CAPÍTULO III

MATERIALES Y MÉTODOS

3.1. Tipo de estudio

Se realizó un análisis retrospectivo de supervivencia neonatal. Con este tipo de estudio, se determina la influencia de la altitud de los establecimientos de atención sobre la mortalidad de los recién nacidos registrados en la base de datos de mortalidad neonatal, se cuantificó la supervivencia neonatal e identificaron las asociaciones entre las características clínicas y contextuales sobre la supervivencia neonatal en tiempo real en días hasta la muerte neonatal, basado en los diferentes estratos de altitud y se evaluó si existe o no una asociación independiente entre la altitud y la supervivencia neonatal.

3.2. Población, muestra y cálculo muestral

- Población: Se empleó información secundaria derivada de la base de datos de las muertes registradas a nivel nacional de todos los neonatos que murieron antes de los 28 días de vida. La población incluye el total de muertes registradas a nivel nacional de todos los neonatos que murieron antes de los 28 días de vida y, que se registraron en 126 centros de atención de salud públicos y privados en el Sistema de Vigilancia de Mortalidad neonatal del Ministerio de salud Pública del Ecuador, entre enero de 2014 hasta septiembre de 2017, siempre que, individualmente, se cumplan los criterios de inclusión y no los de exclusión.

- Cálculo de la muestra

La muestra se analizó en base a los datos de las muertes neonatales a nivel nacional del Sistema de Vigilancia de Mortalidad Neonatal del Ministerio de Salud Pública del Ecuador, registrada en 126 centros de atención de salud públicos y privados, entre enero de 2014 hasta septiembre de 2017.

- Criterios de inclusión
    - Recién nacidos fallecidos ≤ 28 días de vida, registrados en la base de datos de mortalidad neonatal del MSP, con información suficiente para lograr los objetivos de la investigación.
- Criterios de exclusión
    - Recién nacidos que murieron en el entorno pre hospitalario o en sus domicilios, debido a la falta de información sobre la altitud de su atención de recibimiento al nacer.

Los análisis se realizaron utilizando toda la base de datos de mortalidad neonatal ecuatoriana de 2014 a 2017. Establecimos que, un tamaño de muestra de no menos de 100 observaciones por estrato de altitud sería suficiente para permitir análisis comparativos significativos de riesgo de mortalidad entre las categorías elegidas, utilizando una fórmula para el cálculo del tamaño de la muestra para un análisis de supervivencia empleando el aplicativo http://www.sample-size.net/sample-size-survival-analysis/. Concluimos que, considerando: *(i)* un alfa de dos colas de 0,05, *(ii)* un β de 0,20, *(iii)* una proporción de 0,95 de sujetos en el grupo no expuesto a la altitud (es decir, <80 m) y una proporción de 0,05 de sujetos en el grupo expuesto (es decir, ≥80 m), *(iv)* un riesgo relativo de al menos 1,40, *(v)* una tasa de eventos inicial para el grupo no expuesto de

0,16 muertes por paciente-día, *(vi)* una mediana de supervivencia en exposición de 4 días, y *(vii)* una duración promedio planificada de seguimiento de 15 días.

Con ello, se calculó una muestra de al menos 100 pacientes en el estrato expuesto y, al menos, 1902 pacientes en el estrato no expuesto; lo que representa un total n de no menos de 2002 pacientes. Finalmente, la población estudiada fue de 3016 pacientes, con no menos de 156 pacientes en el estrato de altitud más pequeño (poblacionalmente hablando). Finalmente, se analizaron 3016 neonatos fallecidos en todo el país en el periodo señalado, con un total de 156 neonatos en el estrato de menor altitud.

3.3. Mediciones

3.3.1 Variable explicativa principal

La altitud, medido en metros sobre el nivel del mar, del centro de salud en el que se atendió a los recién nacidos fue la principal variable explicativa. Tres investigadores, de forma independiente, corroboraron la altitud de cada establecimiento de salud que atendió a los neonatos fallecidos empleando la información del visor web GeoSalud 3.6.0 www.geosalud.com y del programa informático www.googlearth.com. Para clasificar la altitud, se construyó un histograma para evaluar la posibilidad de dividir las categorías de altitud por centiles (ver histograma Anexo 1).

3.3.2 Variable resultado principal

El tiempo de supervivencia neonatal medido en días de vida hasta el deceso.

3.3.3 Otras covariables y posibles confusoras

Dado que existen varios factores de confusión en la asociación entre altitud y la muerte neonatal, las variables se dividieron en dos tipos: *(i)* covariables individuales: peso al nacer, edad gestacional al nacer, peso bajo para la edad gestacional –neonatos cuyo peso al nacer era menor que el percentil 10 para la edad gestacional de acuerdo a la fórmula del Intergrowth21st (Mantilla & Monge, 2017), escala de Apgar a los 5 minutos, tipo de parto y comorbilidades; y, *(ii)* las covariables contextuales: áreas de planificación administrativa, tipo de centro de atención médica, y nivel de atención, de 2014 a 2017 el coeficiente de Gini en el nivel de la provincia, provincia de la residencia habitual de la madre, así como la provincia de atención de la salud neonatal, para identificar a los recién nacidos que murieron fuera de la provincia de residencia habitual de su madre y en un centro de salud rural-urbano.

3.4. Procedimientos de recolección de información para el registro de mortalidad neonatal

En cuanto a la construcción de la base de datos de mortalidad neonatal en Ecuador, esta se construye con toda la información recopilada de los neonatos fallecidos en todas los establecimientos de salud en donde estos decesos ocurren; ya sea, de la Red pública de establecimientos de salud (compuesta por todos los hospitales públicos y sus asociados), o de la Red privada de establecimientos de salud, incluidos todos los hospitales especializados de ginecología y obstetricia, así como cualquier unidad donde se atiendan partos y hayan ocurrido los decesos.

La base de datos se construyó a partir de informes sistemáticos de los establecimientos de salud cada vez que hay una muerte neonatal (≤28 días de vida). Los informes se envían a través de un formulario preestablecido utilizando un nombre de usuario y contraseña únicos para cada establecimiento. Este nombre de usuario es asignado por el administrador del sistema (DNVE).

Todos los establecimientos de salud públicos y privados en el país están obligados a informar cualquier muerte neonatal en las primeras 24 horas después del evento.

Hay dos formularios preestablecidos y dos formas de notificar las muertes neonatales en el sistema. El primero es un informe simplificado donde se notifican todas las muertes neonatales. El segundo registra tanto la información del informe simplificado como otra información adicional, incluidos los criterios que muestran la capacidad de prevención, estos datos incluyen información anónima de la madre.

Una vez obtenida la información, cada epidemiólogo responsable de cada zona político-administrativa, tiene mediante un nombre de usuario y contraseña, acceso a toda la información reportada en el área designada y es responsable de revisar la información y detectar incongruencias.

La operacionalización de variables se expone en la tabla 1.

Variable	Definición	Definición operacional	Tipo de variable	Categorías Escala	Indicador	Fuente
Altitud	Altura sobre el nivel del mar	Distancia vertical que existe entre cualquier punto de la Tierra en relación con el nivel del mar y se expresa con una cifra en metros seguida de la abreviatura s. n. m., es decir, m s. n. m. (‘metros sobre el nivel del mar’).	Cuantitativa continua y categórica	0 a <80 m ≥80 a <2500 m ≥2500 a <2750 m ≥2750 m	Frecuencia Porcentaje	Programa informático www.googlearth.com GeoSalud 3.6.0 www.geosalud.com
Edad gestacional en semanas	Numero de semanas de edad gestacional	Se refiere a la edad de un embrión, un feto o un recién nacido desde el primer día de la última menstrua-ción. Se expresa en semanas de edad gestacional	Cuantitativa continua y categórica	Pretérmino muy prematuro Pretérmino moderado Pretérmino tardío A término	Percentiles	Base de datos del Sistema de Vigilancia de Mortalidad neonatal del Ministerio de salud Pública del Ecuador
Peso al nacer en gramos	Peso del neonato al nacimiento	Se refiere al peso del recién nacido en el momento del nacimiento, se	Cuantitativa continua y categórica	P25 P50	Percentiles Menor a P5 Mayor al P95	Base de datos del Sistema de Vigilancia de Mortalidad neonatal del

		expresa en gramos.				Ministerio de salud Pública del Ecuador
Peso bajo para la edad gestacional	Peso por debajo de dos o más desviaciones estándar	Recién nacido cuyo peso se encuentran dos o más desviaciones estándar por debajo de la media establecida para su población de referencia, sexo y edad gestacional.	Cualitativa nominal	Si No	Frecuencia Porcentaje	Base de datos del Sistema de Vigilancia de Mortalidad neonatal del Ministerio de salud Pública del Ecuador
Puntuación de Apgar a los cinco minutos, mediana	Herramienta para evaluación del recién nacido	Herramienta que evalúa el estado del neonato y la respuesta a la reanimación.	Cuantitativa discreta y categórica	P25 P75	Percentiles Menor a P5, mayor al P95, entre P5 a P95	Base de datos del Sistema de Vigilancia de Mortalidad neonatal del Ministerio de salud Pública del Ecuador
Tipo de Parto	Culminación del embarazo humano	Expulsión de uno o más fetos maduros y la (s) placenta desde el interior de la cavidad uterina al exterior.	Cualitativa nominal	Cesárea Parto vaginal Entrega distócica	Frecuencia Porcentaje	Base de datos del Sistema de Vigilancia de Mortalidad neonatal del Ministerio de salud Pública del Ecuador
Comorbilidades	Múltiples enfermedades	Coexistencia de dos o más enfermedades en	Cualitativa nominal	Trastornos relacionados con la asfixia	Frecuencia Porcentaje	Base de datos del Sistema de Vigilancia de

	presentes en un individuo.	un mismo individuo (recién nacido)		Malformaciones Trastornos relacionados con la prematuridad Enfermedades infecciosas Otros no clasificados previamente		Mortalidad neonatal del Ministerio de salud Pública del Ecuador
Tiempo de muerte neonatal en días	Mortalidad de los recién nacidos antes de alcanzar los 28 días de edad	Tiempo real en días hasta la muerte neonatal	Cuantitativa continua	P25 P50 P75	Percentiles	Base de datos del Sistema de Vigilancia de Mortalidad neonatal del Ministerio de salud Pública del Ecuador
*Coeficiente de GINI de 2014 a 2016	Método para medir la desigualdad de una distribución	Se calcula como el cociente entre el área comprendida entre la diagonal de perfecta igualdad y la curva de Lorenz.	Cuantitativa continua	Primer tercil <0.426, n (%) Segundo tercil > 0.426 a 0.464 Tercer tercil > 0.464	Desviación estándar	Base de datos del Sistema de Vigilancia de Mortalidad neonatal del Ministerio de salud Pública del Ecuador
Centro de salud	Procesos en los que se provee prestaciones y cuidados de la salud.	Conjunto de procesos a través de los cuales se concreta la provisión de prestaciones y cuidados de salud a un individuo,	Cualitativa nominal	Atención médica privada Atención médica pública	Frecuencia Porcentaje	Base de datos del Sistema de Vigilancia de Mortalidad neonatal del Ministerio de salud Pública del Ecuador

		grupo familiar, comunidad y/o población. Puede ser expresada como atención medica pública y privada.				
Nivel de atención de salud	Estratificación de niveles de atención de salud	Concepción de tipo técnica y administrativa basada en la organización del contacto de personas y comunidades con el sistema de salud, que define objetivos específicos para cada nivel de acuerdo a su ubicación, complejidad y las particulares experticias que ha desarrollado	Cualitativa ordinal	Unidad de atención primaria Unidad de atención secundaria Unidad de atención terciaria	Frecuencia Porcentaje	Base de datos del Sistema de Vigilancia de Mortalidad neonatal del Ministerio de salud Pública del Ecuador
Muertes neonatales fuera de la provincia de residencia habitual de su madre	Mortalidad de los recién nacidos antes de alcanzar los 28 días de edad	Mortalidad de los recién nacidos hasta los 28 días fuera de la provincia de residencia	Cualitativa nominal	Si No	Frecuencia Porcentaje	Base de datos del Sistema de Vigilancia de Mortalidad neonatal del Ministerio de salud

		habitual de su madre				Pública del Ecuador
Ubicación del Centro de salud	Procesos en los que se provee prestaciones y cuidados de la salud.	Procesos en los que se provee prestaciones y cuidados de la salud según su ubicación, se expresa como Rural o Urbano.	Cualitativa nominal	Rural Urbano	Frecuencia Porcentaje	Base de datos del Sistema de Vigilancia de Mortalidad neonatal del Ministerio de salud Pública del Ecuador

Tabla 1. Operacionalización de las variables:

*Coeficiente de GINI por ingreso: es una medida económica que permite calcular la desigualdad de ingresos o gastos de familias o personas dentro de un país, se encuentra entre 0 y 1, siendo cero la perfecta igualdad (todos los individuos tienen los mismos ingresos) y 1 la perfecta desigualdad (todos los ingresos los tiene un solo individuo). (INEC, Encuesta Nacional de Empleo Desempleo y Subempleo, 2007-2016)

Los datos se organizaron a través del paquete estadístico SPSS (V25).

3.5. Plan de análisis

Se emplearon frecuencias absolutas y relativas para las variables categóricas; además, se emplearon medias y desvíos estándar para las variables numéricas continuas de distribución normal y medianas y rangos intercuartílicos para las variables numéricas no normales.

Se realizó un análisis de supervivencia estableciendo el tiempo de supervivencia neonatal, medido en días, como resultado primario. Luego, se calcularon las razones de riesgo (RR) –razones de densidad de incidencia de muerte neonatal– utilizando los modelos de riesgos proporcionales de Cox y se comparó el tiempo de supervivencia en los estratos de altitud.

La estadística descriptiva se realizó mediante porcentajes para variables categóricas y mediana y P25 a P75 para variables discretas. Para evaluar las diferencias de cada variable individual y contextual en las categorías de altitud, se realizaron: *(i)* pruebas de Kruskal Wallis para evaluar las diferencias de la puntuación de Apgar a los 5 minutos y la edad gestacional; *(ii)* ANOVA para evaluar diferencias en peso al nacer *(iii)* Pruebas Chi2 para evaluar diferencias de peso bajo al nacer, tipo de parto, comorbilidades, terciles de Gini a nivel provincial, tipo de centro de salud, nivel de atención, muertes neonatales fuera de la provincia de residencia habitual de su madre, y establecimiento de salud rural-urbano; y, *(iv)* prueba de rango logarítmico para la igualdad de las funciones de sobreviviente para evaluar las diferencias del tiempo de supervivencia neonatal, medido en días, el desenlace principal.

Para realizar una categorización adecuada de la altitud, se consideraron varios factores geográficos. Ecuador tiene cuatro regiones, cada una con diferente altitud y distribución específica de la población. La región de la costa y la región de las Islas Galápagos se encuentran a una altitud que varía entre 0 y 500 m. Las tierras altas incluyen las montañas andinas, por encima de los 1501 m. La región amazónica se encuentra entre 501 y 1500 m.

A pesar de que los análisis se realizaron utilizando toda la base de datos de mortalidad neonatal ecuatoriana de 2014 a 2017, corroboramos que un tamaño de muestra de no menos de 100 observaciones por estrato de altitud fue suficiente para permitir análisis de supervivencia comparativos significativos de las categorías elegidas.

Luego, se estimó la RR bruta y ajustada por cada estrato de altitud, construyendo modelos multivariados de riesgos proporcionales de Cox, para evaluar la asociación independiente entre la altitud y el tiempo de supervivencia neonatal entre los recién nacidos en riesgo.

Se construyó un modelo saturado que incluía todas las covariables individuales y se seleccionaron las covariables que se retuvieron en el modelo parsimonioso. Se estimaron las razones de riesgo, se obtuvieron los intervalos de confianza al 95% (IC 95%) de la RR y sus correspondientes p-valores. Una vez obtenido el modelo parsimonioso, se compararon ambos modelos y se pudo elegir el modelo “final”, de acuerdo a su nivel de significancia de la prueba de razón de verosimilitud.

Para evaluar los efectos de las variables contextuales sobre la mortalidad, se estimó la RR mediante modelos de riesgos proporcionales de Cox de efectos mixtos, considerando variables contextuales en el modelo 1: áreas de planificación administrativa, debido a las

posibles diferencias en la calidad de la atención entre esas zonas, tipo de establecimiento de salud (es decir, público o privado) debido a la calidad diferencial de la atención en el tipo de atención y el nivel de atención (es decir, atención primaria, secundaria o terciaria) debido a los recursos diferenciales en la atención de la salud neonatal, en el modelo 2: áreas de planificación administrativa, y nivel de atención; y en el modelo 3: nivel de atención, únicamente.

Se realizaron varios análisis secundarios para evaluar la sensibilidad de las estimaciones a los supuestos con respecto a los sesgos, así como para probar la especificación incorrecta del modelo. En primer lugar, teniendo en cuenta que el tratamiento diferencial por causas individuales de muerte (por ejemplo, asfixia, enfermedades infecciosas, etc.) podría afectar las estimaciones, se ejecutó el modelo final excluyendo a los recién nacidos que murieron por *(i)* trastornos relacionados con la asfixia, *(ii)* malformaciones congénitas, *(iii)* trastornos relacionados con la prematuridad, *(iv)* trastornos infecciosos. En segundo lugar, para verificar que las estimaciones no cambiaron significativamente entre el riesgo más alto y el más bajo de resultados adversos, se excluyó a los recién nacidos con <5 puntos y aquellos con una puntuación de Apgar ≥7 a los 5 minutos.

En tercer lugar, sabiendo que la migración desde la residencia donde se produjo el embarazo podría modificar las estimaciones, se probó excluyendo a los recién nacidos que fallecieron en una provincia diferente a la de residencia habitual de su madre. Cuarto, se construyeron cuatro resultados secundarios binomiales de supervivencia: muerte antes de las 24, 48, 72 horas y antes de los 7 días de vida y ejecutaron cuatro modelos de regresión logística multivariada de efectos mixtos para estimar las covariables de las razones de probabilidades ajustadas utilizadas en el modelo 1. Quinto, con respecto al

hecho de que la base de datos sea un registro de defunciones –y todos los neonatos mueren–, representa una base de datos truncada por la derecha. En ese sentido, se realizó un análisis de IPW y se calcularon las estimaciones de supervivencia en días de vida a través de los estratos de altitud mediante cortes artificiales a los 15, 17, 20 y 23 días del seguimiento retrospectivo.

Además, para evaluar los efectos de otras variables contextuales como el coeficiente de Gini a nivel de provincia y la atención médica rural-urbana, se estimó RR a partir de modelos proporcionales de Cox multivariados de efectos mixtos, de esta manera: efectos fijos para las siguientes variables individuales: edad gestacional al nacimiento, peso, escala de Apgar a los 5 minutos, comorbilidades y efectos aleatorios para variables contextuales: *(i)* coeficiente de Gini a nivel provincial, tipo de establecimiento de salud y nivel de atención en el Modelo 4; *(ii)* coeficiente de Gini a nivel provincial en el Modelo 5; *(iii)* establecimiento de salud rural-urbano, tipo de establecimiento de salud y nivel de atención en el Modelo 6; y centro de salud rural-urbano en el Modelo 7.

Dada la pequeña cantidad de datos faltantes, empleamos un análisis de caso completo para estimar las asociaciones estadísticas, considerando que hubo diferencias estadísticamente significativas cuando el valor de $p<0,05$. Los análisis se realizaron con Stata 14.2 (software estadístico *Stata: versión 14.2 College Station, TX: StataCorp LP*).

3.6. Aspectos éticos

Este estudio contó con la aprobación del comité de bioética de la Pontificia Universidad Católica del ecuador, aprobado en fecha 30 de septiembre de 2021 y oficio SB-CEISH-POS-866 para poder iniciar su realización.

Se efectuó con la base de datos del sistema nacional de salud del Ecuador con datos recogidos de todas las instituciones de salud del territorio nacional de los neonatos fallecidos dentro de los primeros 28 días de vida. El consentimiento informado respectivo, se obtuvo en cada una de las casas de salud en donde se atendieron a los recién nacidos.

Al no tratarse de un estudio experimental y que no compromete el estado actual y futuro de la salud de los y las pacientes, no atenta las normas de bioética internacional.

Se trata de un estudio retrospectivo de supervivencia neonatal según la base de datos de las muertes registradas a nivel nacional de todos los neonatos que murieron antes de los 28 días de vida y que se registraron en los centros de atención de salud públicos y privados en el Sistema de Vigilancia de Mortalidad neonatal del Ministerio de salud Pública del Ecuador, con carácter anónimo de los participantes sin utilizarse datos personales.

Este estudio formó parte del proyecto “Score Bebé” y se realizó con la aprobación del Comité de Ética en Investigación en Seres Humanos (CEISH) de la Pontificia Universidad Católica del Ecuador (código número: 2018-09-EO).

CAPÍTULO IV

RESULTADOS Y ANÁLISIS

A través del análisis de los datos se pudo determinar la influencia de la altitud de los establecimientos de atención, sobre la mortalidad de los recién nacidos registrados en la base de datos de mortalidad neonatal entre el 2014 y el 2017 a nivel nacional. Con un total de 126 establecimientos de salud públicos y privados que incluyó a 3016 pacientes fallecidos hasta los 28 días luego del nacimiento.

4.1. Supervivencia neonatal según la base de datos registrada por el Sistema de Vigilancia de Mortalidad Neonatal del Ministerio de Salud Pública del Ecuador

Con el uso de modelos de efectos fijos de riesgos, sin tomar en cuenta los posibles efectos aleatorios de las variables contextuales, tales como, áreas de planificación administrativa, tipo de establecimiento de salud, nivel de atención, coeficiente de GINI, provincia de residencia habitual, ubicación de los centros de salud, recién nacidos fallecidos fuera de la residencia habitual de la madre y ubicación de los centros de salud respecto a la zona rural y urbanos.

4.1.1. Resultados descriptivos

Las características de los recién nacidos incluyen: edad gestacional con mínimo de 28 semanas y máximo de 37 semanas, mediana de peso al nacer de 1402 con mínimo de 900 y máximo 2400 gramos, con una frecuencia de 24% (n=723) entre 1500 a 2500 gramos, seguido de 22.1% (n= 666) entre los 1000 y 1500 gramos, mediana de Apgar a los 5 minutos fue de 6 puntos con mínimo de 4 y máximo 8 puntos. Según *International Fetal and Newborn Growth* (Intergrowth) (Mantilla & Monge, 2017) clasificados la mayoría

en 1 con 71.2 %, el promedio GINI predominante fue 2 do tercil con 39.2 %, el Apgar entre 7 a 10 se presentó en el 46.8 % de los casos, la prematurez se presentó en el 30 % de los pacientes, el tipo de parto más registrado fue cefálico vaginal eutócico en el 36.1 %, fueron atendidos en centro públicos el 73.2 %, prevalecieron las atenciones en los hospitales de especialidades es decir en tercer nivel con 53.9 % de casos (Tabla 1).

Tabla 1. Distribución de la población de estudio según características fetales, parto y establecimiento donde nacieron estos niños estimados en frecuencias y porcentajes

Variables del estudio	**Frecuencia (N) n=3016**	**Porcentaje (%)**
[a] Intergrowth		
1	2147	71.2
2	573	19
3	153	5.1
[b] Promedio GINI		
1	1104	36.6
2	1183	39.2
3	681	22.6
Apgar clasificación clínica		
≤ 3	594	19.7
4 a 6	888	29.4
7 a 10	1411	46.8
Comorbilidad		
Asfixia	726	24.1
Infecciones	576	19.1
Malformaciones	698	23.1
Prematurez	904	30
Otros	112	3.7
Tipo de parto		
Cesárea	1720	57
Parto cefálico vaginal eutócico	1088	36.1
Parto distócico	170	5.6
Tipo de establecimiento		
Público	2207	73.2
Privado	809	26.8
[c] Clasificación del centro de salud		
Tipo A	9	0.3
Tipo B	2	0.1
Tipo C	42	1.4
[d] Tipo de hospital	1627	53.9

Variables del estudio	Frecuencia (N) n=3016	Porcentaje (%)
Hospital Especializado	137	4.5
Hospital Básico	1182	39.2
Hospital general	53	1.8
Nivel de establecimiento		
Primer nivel	1323	43.9
Segundo nivel	1327	53.9
Tercer nivel		
Procedencia		
Rural	865	28.7
Urbana	2151	71.3

[a] Intergrowth: (1) Bajo el percentil 10, (2) entre el percentil 10 al 90, (3) por encima del percentil 90
[b] GINI: (1) Primer tercil <0.426, n (%), (2) Segundo tercil > 0.426 a 0.464, (3) Tercer tercil > 0.464
[c] Centros de salud: (A) Unidad de atención primaria, (B) Unidad de atención secundaria, (C) Unidad de atención terciaria
[d] Tipo de hospital: Especializado Corresponde al tercer nivel de atención, realizan docencia e investigación en salud y está localizado en ciudades consideradas de mayor desarrollo y concentración poblacional; Básico presta atenciones de diagnóstico y/o tratamiento en medicina familiar o general, obstetricia, odontología general y psicología; General brinda atención ambulatoria, emergencia y hospitalización de corta estancia en: medicina general, gineco-obstetricia, pediatría y cirugía de emergencia.

Fuente: Registro de mortalidad neonatal entre el 2014 y el 2017 a nivel nacional
Autoras: Dra. Laura Ruiz, Dra. Daniela Vásconez (2021)

4.1.2. Resultados inferenciales

Las razones de densidad de mortalidad por estrato de altitud se pueden ver en la Tabla 2, en ella se aprecia que el número de recién nacidos fallecidos a una altura por debajo de los 80 metros fue la cifra más alta, sin embargo, se trata de la zona más poblada. A partir de los 80 m el número de fallecidos fue más alto por encima de los 2750 m, en comparación con los estratos de altitudes inferiores

Tabla 2. Distribución de la población de estudio según razones de densidad de mortalidad por estratos de altitud

Altura (msnm	Población	Fallecidos	Razón	IC 95%	
<80 msnm	208067.38	1250	.00600767	.0056837	.0063501
>=80 msnm	44841.53	373	.00831818	.0075154	.0092067
2500~2750	17059.83	136	.00797194	.0067387	.0094309
2750 msnm	112900.17	695	.00615588	.0057148	.006631

Total	**382868.92**	**2454**	**.0064095**	**.0061609**	**.0066682**

Fuente: Registro de mortalidad neonatal entre el 2014 y el 2017 a nivel nacional
Autoras: Dra. Laura Ruiz, Dra. Daniela Vásconez (2021)

Al categorizar la altitud según estratos, se pudo determinar que la mayor altitud estuvo relacionada de forma significativa con menor tiempo de supervivencia neonatal al categorizar los estratos en <80 m como referencia con 54%, entre 80 a <2500 m el 13%, de 2500 a <2750 m 5%, y ≥2750 m, un 28%. La Razón de Riesgo ajustada por edad gestacional, peso al nacer, escala de Apgar a los cinco minutos y comorbilidades, evidenció una posibilidad de menor tiempo de supervivencia de 1.42 entre los 80 a <2500 m, 1.57 entre los 2500 a <2750 m, y 1.17 en el estrato ≥2750 m, en todos estos casos se evidenció asociación estadísticamente significativa con un valor de p menos a 0.01 (Tabla 3).

Tabla 3. Razones de riesgo brutas y ajustadas de la tasa de incidencia de muerte por cada estrato de altitud, estimadas por modelos de riesgos proporcionales de Cox de efectos fijos y categorización de altitud del establecimiento de salud donde se atendió a los recién nacidos.

Categorías de altitud del establecimiento de salud donde se atendió a los recién nacidos	n (%)	Razón de riesgo bruta [a] (IC del 95%)	valor p	Razón de riesgo ajustada [b] (IC del 95%)	valor p
Categorización					
0 a <80 m (ref.)	1625 (54)	1	-	1	-
≥80 a <2500 m	405 (13)	1.22 (1.09 a 1.36)	<0.01	1.42 (1.26 a 1.59)	<0.01
≥2500 a <2750 m	156 (5)	1.26 (1.06 a 1.48)	<0.01	1.57 (1.31 a 1.88)	<0.01
≥2750 m	830 (28)	1.03 (0.94 a 1.19)	0.56	1.17 (1.06 a 1.28)	<0.01
p para tendencia	-	1.01 (0.98 a 1.04)	0.39	1.05 (1.02 a 1.09)	<0.01

[a] Modelo de riesgos proporcionales de Cox univariado de efectos fijos con la altitud como única variable.

[b] Modelo de riesgo proporcional de Cox multivariado de efectos fijos ajustado por edad gestacional, peso al nacer, escala de Apgar a los cinco minutos y comorbilidades.

Fuente: Registro de mortalidad neonatal entre el 2014 y el 2017 a nivel nacional
Autoras: Dra. Laura Ruiz, Dra. Daniela Vásconez (2021)

- Asociación entre las características clínicas y contextuales sobre la supervivencia neonatal según los diferentes estratos de altitud.

Las variables clínicas e individuales, en relación con la altitud del establecimiento de salud donde fueron atendidos los recién nacidos, evidenció que la mediana de la edad gestacional osciló entre 31 a 32 semanas, el menor peso al nacer se presentó en la altitud de ≥2500 a <2750 metros y la mediana de la puntuación del Apgar a los 5 minutos osciló entre 6 a 8 puntos, aumentando según la altitud. Estas variables presentaron asociación estadísticamente significativa con un valor de p menos a 0.01 a excepción de la variable de peso bajo para la edad gestacional que no demostró significancia estadística.

El tipo de parto más frecuente en la mayoría de los estratos de altura fue la cesárea, excepto entre los ≥2500 a <2750 metros donde ocurrió una mayoría de parto por vía vaginal, sin embargo, no se evidenció una mortalidad significativamente mayor entre los recién nacidos por parto vaginal y los nacidos por cesárea, adicionalmente se pudo evidenciar una importante diferencia en cuanto a la mortalidad entre el parto distócico con frecuencias por encima tanto del parto por vía vaginal y cesáreas. Respecto a las comorbilidades, los trastornos relacionados con la prematuridad fue la más frecuente en todos los estratos de altura menos entre los ≥80 a <2500 metros donde prevalecieron los trastornos relacionados con la asfixia. Todas estas variables demostraron asociación estadísticamente significativa. (Tabla 4).

Tabla 4. Diferencias en las variables individuales de la población de estudio según las categorías de altitud del establecimiento de salud donde se atendió a los recién nacidos.

Variables individuales y clínicas	Altitud del establecimiento de salud donde se atendió a los neonatos. Total n = 3016				
	<80 m (n = 1625)	≥80 a <2500 m (n = 405)	≥2500 a <2750 m (n = 156)	≥ 2750 m (n = 830)	valor p
Variables individuales					
Edad gestacional en semanas, mediana (P25 a P75)	31(27a 36)	33 (28 a 38)	31 (26 a 35)	32 (27 a 36)	<0.01
Peso al nacer en g, mediana (P25 a P50)	1633 (915)	1875 (976)	1556 (878)	1634 (908)	<0.01
[a] Peso bajo para la edad gestacional, n (%)	231 (15)	66 (17)	28 (19)	120 (15)	0.45
Puntuación de Apgar a los cinco minutos, mediana (P 25 a P 75)	6 (4 a 7)	7 (5 a 9)	7 (4 a 9)	8 (5 a 9)	<0.01
Tipo de parto					
Cesárea, n (%)	1025 (64)	192 (48)	52 (34)	451 (55)	<0.01
Parto vaginal, n (%)	509 (32)	187 (47)	81 (53)	311 (38)	<0.01
Parto distócico, n (%)	66 (4)	22 (5)	20 (13)	62 (8)	<0.01
Comorbilidades					
Trastornos relacionados con la asfixia, n (%)	418 (26)	123 (30)	33 (21)	152 (18)	<0.01
Malformaciones, n (%)	371 (23)	92 (23)	29 (19)	206 (25)	<0.01
Trastornos relacionados con la prematuridad, n (%)	473 (29)	83 (21)	60 (38)	288 (35)	<0.01
Enfermedades infecciosas, n (%)	307 (19)	93 (23)	29 (19)	147 (18)	<0.01
Otros no clasificados previamente, n (%)	56 (4)	14 (4)	5 (3)	37 (4)	<0.01

[a] = La valoración de Peso para la edad gestacional se empleó mediante el cálculo de percentiles con la fórmula del Intergrowth (Mantilla & Monge, 2017)

Todas las estimaciones fueron ajustadas de acuerdo a edad gestacional, peso al nacer, Apgar, tipo de parto, comorbilidades, así como considerando variables contextuales como área, tipo de atención y nivel de atención.

Fuente: Registro de mortalidad neonatal entre el 2014 y el 2017 a nivel nacional
Autoras: Dra. Laura Ruiz, Dra. Daniela Vásconez (2021)

Las variables contextuales, en relación con la altitud del establecimiento de salud donde fueron atendidos los recién nacidos, evidenció que la tasa de incidencia de muerte por 100 personas-día osciló entre 16.6 a 21.6, siendo las más elevadas entre ≥80 a <2500 con 16.6 y en la altura de menos a ≥2500 a <2750 con 21.5. El coeficiente de GINI registró una media más alta ≥80 a <2500 y entre ≥2500 a <2750 metros de altitud.

En el estrato <80 m se evidenció una mayor frecuencia del primer tercil (68%); atención médica publica (55%); unidad de cuidados terciarios (68%); muertes neonatales en la provincia de residencia habitual (82%) y centro de salud rural (59%).

Entre ≥80 a <2500 m hubo más frecuencia del tercer tercil (58%); atención médica publica (94%); unidad de atención secundaria (96%); muertes neonatales en la provincia de residencia habitual (86%) y centro de salud urbano (63%).

Entre ≥2500 a <2750 m el registro más frecuente fue en el segundo tercil (54%); atención médica publica (100%); unidad de atención secundaria (97%); muertes neonatales en la provincia de residencia habitual (96%) y centro de salud urbano (56%).

En el estrato de altitud ≥ 2750 m, el registro más frecuente fue en el segundo tercil (78%); atención médica publica (92%); unidad de atención terciaria (63%); muertes neonatales en la provincia de residencia habitual (79%) y centro de salud urbano (84%).

Todas las variables contextuales presentaron asociación estadísticamente significativa con la altitud, evidenciado el valor de p menor a 0.01. (Tabla 5).

Tabla 5. Diferencias en las variables contextuales de la población de estudio según las categorías de altitud del establecimiento de salud donde se atendió a los recién nacidos.

Variables contextuales	Altitud del establecimiento de salud donde se atendió a los neonatos. Total n = 3016				
	<80 m (n = 1625)	**≥80 a <2500 m (n = 405)**	**≥2500 a <2750 m (n = 156)**	**≥ 2750 m (n = 830)**	**valor p**
Tasas de incidencia de muerte por 100 personas-día, IC del 95%	16.6 (15.7 a 17.5)	21.6 (19.6 a 23.8)	21.5 (18.4 a 25.2)	17.2 (16.1 a 18.4)	<0.01
Variables contextuales					
2014 a 2016 coeficiente de GINI, media (DE)	0.44 (0.03)	0.49 (0.05)	0.48 (0.02)	0.47 (0.02)	<0.01
Primer tercil, <0.426, n (%)	1087 (68)	16 (4)	0	1 (<1)	<0.01
Segundo tercil, > 0.426 a 0. 464 n (%)	315 (19)	144 (38)	84 (54)	640 (78)	
Tercer tercil, > 0.464, n (%)	207 (13)	225 (58)	72 (46)	177 (22)	
Tipo de centro sanitario					
Atención médica privada, n (%)	721 (44)	26 (6)	0 (0)	62 (7)	<0.01
Atención médica pública, n (%)	904 (55)	379 (94)	156 (100)	768 (92)	<0.01
Nivel de cuidado					
Unidad de atención primaria, n (%)	8 (<1)	13 (3)	5 (3)	27 (3)	<0.01
Unidad de atención secundaria, n (%)	507 (31)	384 (96)	150 (97)	282 (34)	<0.01
Unidad de cuidados terciarios, n (%)	1107 (68)	3 (1)	0 (0)	517 (63)	<0.01
Muertes neonatales fuera de la provincia de residencia habitual de su madre					
Sí, n (%)	304 (19)	56 (14)	6 (4)	171 (21)	<0.01
No, n (%)	1321 (82)	349 (86)	150 (96)	659 (79)	
Centro de salud rural-urbano					
Rural, n (%)	511 (59)	151 (37)	68 (44)	135 (16)	<0.01
Urbano, n (%)	1114 (52)	254 (63)	88 (56)	695 (84)	

Todas las estimaciones fueron ajustadas de acuerdo a edad gestacional, peso al nacer, Apgar, tipo de parto, comorbilidades, así como considerando variables contextuales como área, tipo de atención y nivel de atención.

Fuente: Registro de mortalidad neonatal entre el 2014 y el 2017 a nivel nacional
Autoras: Dra. Laura Ruiz, Dra. Daniela Vásconez (2021)

4.2. Resultados multivariantes

Al realizar el análisis el tiempo promedio de sobrevida por estrato de altitud, empleando los modelos multivariantes de regresión de Cox de IPW por cuatro puntos de corte diferentes del seguimiento, se pudo evidenciar que a una altitud de <80 m tiempo de supervivencia promedio más elevado fue en el corte de 23 días de seguimiento con 5.4 días de vida.

En el corte de 15 días de seguimiento, al comparar ≥80 a <2500 m vs. <80 m, la diferencia en el tiempo de supervivencia fue de -0.6 (-1.0 a -0.1) días; de ≥2500 a <2750 m vs. <80 m, -1.2 (-1.9 a -0.5) días y ≥2750 m vs. <80 m -0.9 (-1.3 a -0.5) días de vida.

En el corte de 17 días de seguimiento, al comparar ≥80 a <2500 m vs. <80 m, la diferencia en el tiempo de supervivencia fue de -0.7 (-1.2 a -0.3) días; de ≥2500 a <2750 m vs. <80 m, -1,3 (-2 a -0,6) días y ≥2750 m vs. <80 m -0,9 (-1,3 a -0,5) días de vida.

En el corte de 20 días de seguimiento, al comparar ≥80 a <2500 m vs. <80 m, la diferencia en el tiempo de supervivencia fue de -1,1 (-1,6 a -0,6) días; de ≥2500 a <2750 m vs. <80 m, -1.3 (-2.1 a -0.5) días y ≥2750 m vs. <80 m -0.9 (-1.4 a -0.4) días de vida.

En el corte de 23 días de seguimiento, al comparar ≥80 a <2500 m vs. <80 m, la diferencia en el tiempo de supervivencia fue de -1.4 (-2 a -0,8) días; de ≥2500 a <2750 m vs. <80 m, -1.7 (-2.5 a -0.8) días y ≥2750 m vs. <80 m -0.9 (-1.5 a -0.4) días de vida.

Todas las variables de estratos de altitud presentaron asociación estadísticamente significativa con la supervivencia promedio, registrando el valor de p menor a 0.01. (Tabla 6).

Tabla 6. Estimaciones ajustadas de supervivencia en días de vida a través de altitudes por estratos vs <80 m y según diferentes puntos de corte de días de seguimiento.

Altitud del establecimiento de salud donde se atendió a los recién nacidos	Supervivencia promedio estimada ajustada en días de vida (Regresión de Cox de IPW)							
	Corte a los 15 días de seguimiento	p-valor	Corte a los 17 días de seguimiento	p-valor	Corte a los 20 días de seguimiento	p-valor	Corte a los 23 días de seguimiento	p-valor
<80 m	3.9 (3.7 a 4.1)	<0.01	4.3 (4.0 a 4.5)	<0.01	4.8 (4.5 a 5.1)	<0.01	5.4 (5.0 a 5.7)	<0.01
≥80 a <2500 m vs. <80 m	-0.6 (-1.0 a -0.1)	0.01	-0.7 (-1.2 a -0.3)	<0.01	-1.1 (-1.6 a -0.6)	<0.01	-1.4 (-2.0 a -0.8)	<0.01
≥2500 a <2750 m vs. <80 m	-1.2 (-1.9 a -0.5)	<0.01	-1.3 (-2.0 a -0.6)	<0.01	-1.3 (-2.1 a -0.5)	<0.01	-1.7 (-2.5 a -0.8)	<0.01
≥2750 m vs. <80 m	-0.9 (-1.3 a -0.5)	<0.01	-0.9 (-1.3 a -0.5)	<0.01	-0.9 (-1.4 a -0.4)	<0.01	-0.9 (-1.5 a -0.4)	<0.01

Todas las estimaciones fueron ajustadas de acuerdo a edad gestacional, peso al nacer, Apgar, tipo de parto, comorbilidades, así como considerando variables contextuales como área, tipo de atención y nivel de atención.

Fuente: Registro de mortalidad neonatal entre el 2014 y el 2017 a nivel nacional

Autoras: Dra. Laura Ruiz, Dra. Daniela Vásconez (2021)

CAPÍTULO V

DISCUSIÓN

Este estudio corroboró la existencia de una asociación independiente y significativa entre la exposición a una mayor altitud y una mayor incidencia de muerte neonatal; sin embargo, es importante destacar, que el estudio de la altitud no solamente hace referencia a las características geográficas de la variable altitud, sino también, a las características sociales y económicas, como accesibilidad a la atención sanitaria, calidad en la nutrición (Niermeyer, Andrade, & Huicho, 2009). Las personas que viven a mayor altitud están más expuestas a desigualdad social, en parte por una mayor dificultad de acceso a terrenos fértiles, menor humedad, menor temperatura, saneamiento inadecuado y menor ingreso económico, constituyendo determinantes sociales de la salud que se relacionan con la altitud, provocando un efecto negativo sobre la mortalidad neonatal (Sánchez, et al., 2006). Por lo tanto, el estudio de la altitud sobre la salud neonatal, debe ser visto desde una perspectiva socio-ambiental (Chapur, Alfaro, Bronberg, & Dipierri, 2017).

Contraste con la literatura científica

La gran altitud geográfica limita la disponibilidad de oxígeno, aspecto relevante durante el embarazo, donde se requiere un adecuado suministro de oxígeno para la circulación uteroplacentaria; además, la hipoxia crónica provocada por la gran altitud produce restricción en el crecimiento fetal (Colleen, 2011), lo que genera bajo peso al nacer (Blasco M. , Cruz, Cogle, & Navarro, 2018), así como incremento de la hemoglobina materna y un mayor riesgo de presentar malformaciones congénitas (González, 2012).

Este estudio demuestra que existe una asociación independiente entre la altitud y la supervivencia neonatal, lo que concuerda con Rothhammer, Fuentes, Chakraborty, Lorenzo, & Dittmar, (2015), quienes aseveran que ha quedado demostrado a través de estudiar diversas poblaciones en altura, la relación de esta característica geográfica con el incremento de la morbilidad y mortalidad durante el primer año de vida. Esta asociación de igual manera, fue evidenciada en la investigación de Grandi, Dipiern, Luchtenberg, Moresco, & Alfaro, (2013), coincidiendo con nuestros resultados encontrando una asociación estadística entre mayor altura y los resultados perinatales adversos.

En este estudio el peso al nacer en las altitudes comprendidas entre ≥2500 a <2750 y ≥ 2750 m osciló entre 1556 a 1634 gramos; el bajo peso al nacer, de acuerdo con Chacha, (2017) fue demostrado como un factor importante asociado con la mortalidad infantil. En este sentido, nuestro estudio evidenció que el peso al nacer más bajo fue de 1556 gramos y se presentó en los nacidos entre alturas de ≥2500 a <2750 metros, una asociación ya encontrada por González, (2012), Basain, Valdés, Pérez, & Pérez, (2019) y por Zamudio, et al., (2010). Esta asociación entre la altitud y el peso al nacer pudo estar relacionada con la presencia de hipoxia crónica que, a su vez, conlleva un menor flujo arterial útero placentario, según refieren Julian, et al., (2007), falta de oxígeno, así como, otras condiciones desfavorables provocadas por la exposición a la altura, de acuerdo con Sánchez, et al., (2006).

En nuestro estudio, la media del peso más baja registrada fue de 1556 gramos, cifra muy por debajo de los registros de Carrillo, et al., (2021) establecida en 2954 gramos en pacientes nacidos en tierras altas. Esto podría explicarse porque ese estudio incluyó pacientes que fallecieron siendo neonatos a término, sin embargo, se coincide en que esos

autores registraron menor peso en la Sierra en comparación con la Costa, por lo que la altura fue un factor determinante al igual que en nuestro estudio.

En este estudio, la prematuridad y los trastornos relacionados con la asfixia en los nacidos a partir de los 80 metros fueron más frecuente en el estrato ≥ 2750 m comparación con ≥ 2500 a < 2750, lo que concuerda con las afirmaciones de Mouradian, Lakshminrusimha, & Konduri, (2021) quienes refieren que la gran altitud provoca hipoxia fetal crónica y parto prematuro. Este hecho se explica porque estos pacientes presentan hipoglucemia fetal, hipoinsulinemia y una tendencia a la lactacidemia, generando reducción del crecimiento fetal de acuerdo con Zamudio, et al., (2010).

En nuestro estudio, la tasa de incidencia de muerte por 100 personas-día más elevadas se presentaron en la altura de ≥2500 hasta <2750 con 21,5 por cada 100 personas-días en comparación con los nacidos a < 80 m cuya incidencia fue de 16,6 por cada 100 personas-días. Esto parecería explicarse porque de acuerdo con González, (2012) la exposición aguda, permanente o intermitente de la mujer a las grandes alturas, expone a reducción del suministro uteroplacentario de oxígeno y otros nutrientes y por lo tanto representa mayores riesgos cuando se compara con una gestante a nivel del mar. Algunas de esas razones son *(i)* menor flujo arterial útero-placentario, *(ii)* incremento en el hematocrito/ hemoglobina, aspecto que se relaciona con mayor frecuencia de malformaciones congénitas y mayor tasa de mortalidad fetal tardía, adicional a esto y según Julian, et al., (2007) se presenta mayor viscosidad sanguínea y *(iii)* una menor disponibilidad de glucosa. Estos hallazgos concuerdan con lo referido por Colleen, (2011) y por González, (2012) a acerca de la estrecha relación entre la gran altitud geográfica y el aumento significativo del riesgo de morbilidad y mortalidad perinatal.

Además, todas las variables de estratos de altitud presentaron asociación estadísticamente significativa con la supervivencia promedio, lo que concuerda con las afirmaciones de Chapur, Alfaro, Bronberg, & Dipierri, (2017), Peñaloza, (2012), Basain, Valdés, Pérez, & Pérez, (2019), quienes aseguran que la mortalidad neonatal se relaciona con la altura geográfica, aspecto que ha sido corroborado a su vez en diversos países que presentan zonas altas, debido en especial por escasez de oxígeno, la hipoxia hipobárica. Este último elemento también es reseñado por Moore, Charles, & Colleen, (2011), quienes relacionan la afectación de la altura sobre el feto por la generación de reducción de crecimiento fetal e hipoglucemia fetal con tendencia a la lactacidemia, entre otros factores que conllevan a la muerte del neonato; mientras que Latorre, Fernández, & Ucrós, (2014) relacionan la altura del lugar de habitación con mayor riesgo de muerte fetal súbita.

Con respecto a las variables contextuales y su asociación con la mortalidad neonatal, el coeficiente de GINI registró una media más alta entre ≥80 a <2500 metros de altitud, es decir hubo más desigualdad en comparación con estratos de altura por debajo de los 80 metros

Implicaciones para la práctica clínica

En la práctica clínica, el médico que labora en zonas geográficas altas debe conocer las implicaciones de la altura para el embarazo, parto, puerperio y en la salud neonatal; esto implica, establecer programas de atención prioritaria para gestantes que incluyan, educación prenatal, control prenatal efectivo, vigilancia de parámetros clínicos y de laboratorio que permitan diagnosticar de forma precoz las posibles complicaciones de la gestación que, tal y como se ha señalado, suelen ser más frecuentes en las grandes alturas (Tang, et al., 2015). Adicionalmente, es importante advertir a las pacientes embarazadas

acerca de los riesgos de morbilidad y mortalidad neonatal, en especial a las que se trasladas desde zonas más bajas a zonas altas, puesto que parecerían ser quienes más predispuestas a complicaciones se encuentran (Duarte, Núñez, Restrepo, & López, 2015). Es importante que el médico comprenda que las características contextuales en las que transcurre un embarazo son importantes al momento de estimar posibles complicaciones. Por lo tanto, se deben minimizar estos riesgos mediante la implementación plena de las normativas, guías de práctica clínica y demás documentos normativos y políticas en salud materno infantil.

Implicaciones para la salud pública

Los resultados obtenidos son de utilidad para la salud pública, en primera instancia porque es de suma importancia realizar intervenciones que permitan reducir la incidencia de muerte neonatal relacionada con el nacimiento en zonas altas. En especial, haciendo énfasis en los factores sociales y económicos relacionados con la altura. Esto implica mejorar la atención de estas pacientes, la accesibilidad a los servicios de salud, educación prenatal, peso fetal y los cuidados necesarios para diagnosticar de forma oportuna las complicaciones conocidas de estos embarazos.

La mortalidad materna y neonatal amerita que se desarrollen estrategias para disminuir las muertes evitables, en especial cuando están involucrados determinantes sociales asociados a la salud como la falta de recursos económicos, dificultad para acceder a los servicios sanitarios y desconocer los riegos que amenazan un embarazo (OPS, 2012).

En Ecuador, el Modelo de Atención Integral de Salud (MAIS), ha diseñado la norma de “Cuidado Obstétrico y Neonatal Esencial” (CONE), como “Estrategia de Reducción de Mortalidad Materna y Neonatal”, cuyo propósito es facilitar la accesibilidad y mejorar

la calidad de la atención de la mujeres desde su embarazo, el parto, posparto y recién nacido, actuando en los tres niveles de atención con sus tres componentes: comunitario (integrando la medicina ancestral y principales actores comunitarios; nivel básico de atención en Centros de Salud del Primer Nivel y Hospitales Básicos del Segundo Nivel) y avanzado (actúa en hospitales generales del Segundo Nivel de Atención y los hospitales especializados del Tercer Nivel) (Ministerio de Salud Pública, 2013).

La norma CONE como estrategia para reducir la mortalidad matero-infantil debe fortalecer sus acciones a nivel nacional, en especial, en las zonas más desfavorecidas económica y geográficamente, como las que se encuentran en los estratos altos, donde las condiciones climáticas y la altura generan problemas de salud y se agravan por las condiciones sociales desiguales y de acceso a una atención en salud de calidad.

Fortalezas

Entre las fortalezas de este estudio podemos mencionar, la importancia de evaluar la altura donde se ubican los centros de salud que atienden a embarazadas, sobre todo, en un país como el nuestro dónde existe una amplia zona geográfica con estratos por encima de los 80 metros sobre el nivel del mar. Estudios como este promueven la vigilancia de este aspecto, cuyas consecuencias son fatales para el neonato. Otra de las fortalezas es el análisis estadístico realizado a los datos, la inclusión de una muestra estadísticamente significativa, con un tamaño representativo de la mortalidad del país, contando con una base de datos recolectada en escenarios reales, aspectos que permitieron lograr los objetivos propuestos. Finalmente, se trata de un estudio longitudinal, de tipo cohorte retrospectiva que facilita la identificación de factores asociados como posibles factores de riesgo con el ajuste por variables individuales y contextuales mediante modelos estadísticos avanzados.

Limitaciones

La principal limitante que se presentó fue la falta de algunos datos de los casos, lo que motivó el descarte de algunos pocos, sin embargo, consideramos que esta situación no influyó en los resultados. No pudimos contar con múltiples variables tales como: pH arterial, presión parcial anhídrido carbónico, presión parcial de oxígeno, valores de biomarcadores, concentración de oxígeno suplementado y relación entre la presión parcial de oxígeno y la concentración inspirada de oxígeno. Adicionalmente, al tratarse de un estudio que se fundamenta en información secundaria no se pudo recabar información clínica más precisa con respecto a las madres y sus antecedentes prenatales que permiten evaluar las características sociales y demográficas en las que se desarrolló el embarazo.

CAPÍTULO VI

CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

6.1. Conclusiones

Se determinó la influencia de la altitud de los establecimientos de atención sobre la mortalidad de los recién nacidos registrados en la base de datos de mortalidad neonatal entre el 2014 y el 2017 a nivel nacional.

Se registraron 3016 neonatos fallecidos, registrados entre los años 2014 y 2017 por el sistema de Vigilancia de mortalidad neonatal, cuyo deceso se presentó antes de cumplirse los 28 días de nacidos, con menos de 32 semanas y con bajo peso al nacer.

La mayor altitud estuvo relacionada de forma significativa con menor tiempo de supervivencia neonatal.

Se evidenció asociación entre las características clínicas y contextuales sobre la supervivencia neonatal según los diferentes estratos de altitud, siendo la más elevada por encima de los 2750 metros de altura.

Todas las variables de estratos de altitud presentaron asociación estadísticamente significativa con la supervivencia promedio.

6.2. Recomendaciones

Tomar en cuenta la altura donde se encuentran los establecimientos de salud y los factores socioeconómicos asociados a esta, como potencial riesgo de menor supervivencia neonatal, para hacer énfasis en el control de embarazo y tomar precauciones en el momento del parto.

Hacer énfasis en la vigilancia de embarazadas que no están habituadas a vivir en alturas y hacen cambios de residencia durante el embarazo hacia zonas geográficamente altas, por el riesgo de no lograr la adaptación de la disminución del oxígeno.

Evaluar otros elementos a considerar en el tema de la afectación de la altura en la supervivencia del neonato, tales como parámetros bioquímicos que pueden proporcionar detalles importantes acerca de las causas específicas de las muertes sucedidas en zonas con gran altura geográfica, permitiendo aumentar el panorama de las condiciones que provocan los resultados adversos en estas circunstancias.

Establecer medidas preventivas con mayor vigilancia perinatal para mejorar las condiciones de las pacientes que habitan en zonas altas y contribuir en la disminución de la mortalidad neonatal.

Mejorar la infraestructura de atención y transporte neonatal en todos los niveles, con especial énfasis en aquellos situados a mayor altitud y cuyos contextos se encuentran en condiciones socio económicas más limitadas.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Aguirre, J., & Hernández, A. (2019). *Incidencia de los factores asociados a la mortalidad infantil en el Ecuador periodo 2000-2017.* Tesis, Universidad Central del Ecuador, Facultad de Ciencias Económicas, Quito. Obtenido de http://www.dspace.uce.edu.ec/bitstream/25000/18086/1/T-UCE-0005-CEC-171.pdf

Andrade, Á., & Peña, C. (2018). *Logros y desafíos en la implementación de los ODS en Ecuador*. Obtenido de https://odsterritorioecuador.ec/wp-content/uploads/2018/11/INF-anual-ODS-final.pdf

Asas, M., & González, F. (2021). Newborns physiological differences in low- and high-altitude settings of Ecuador. *J Dev Orig Health Dis*, 1-6. Obtenido de https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34544515/

Basain, J., Valdés, M., Pérez, M., & Pérez, C. (2019). Influencia de la hipoxia como noxa en el origen temprano de la obesidad y sus complicaciones durante la vida intrauterina. *MEDISAN, 23*(6). Obtenido de http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1029-30192019000601092

Behm, H. (2017). Determinantes económicos y sociales de la mortalidad en América Latina. *Revista Cubana de Salud Pública, 43*(2). Obtenido de http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-34662017000200013

Blasco, M., Cruz, M., Cogle, Y., & Navarro, M. (2018). Principales factores de riesgo de la morbilidad y mortalidad neonatales. *MEDISAN, 22*(7). Obtenido de http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1029-30192018000700578

Blasco, M., Cruz, M., Cogle, Y., & Navarro, M. (2018). Principales factores de riesgo de la morbilidad y mortalidad neonatales. *MEDISAN*, *22*(7). Obtenido de http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1029-30192018000700578#B19

Calisaya, L. (2019). *Factores asociados a valores de hemoglobina y hematocrito en recien nacidos en el Hospital III Puno a una altura de 3827 msnm.* Tesis, Universidad Nacional del Altiplano, Facultad de Medicina Humana, Puno, Perú. Obtenido de http://repositorio.unap.edu.pe/bitstream/handle/UNAP/9771/Calisaya_Enriquez_Luis_Christian.pdf?sequence=1&isAllowed=y

Cannizzaro, C., & Paladino, M. (2011). Fisiología y fisiopatología de la adaptación neonatal. *Anestesia Analgesia Reanimación, 24*(2). Obtenido de http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1688-12732011000200004

Carrillo, R., Cajachagua, K., Guzman, C., Quezada, H., Tarazona, C., & Huicho, L. (2021). National and subnational trends of birthweight in Peru: Pooled analysis of 2,927,761 births between 2012 and 2019 from the national birth registry. *Lancet Reg Health Am., 1*(9). Retrieved from https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8447569/

Chacha, B. (2017). *Factores de riesgo maternos asociados al bajo peso al nacer en el Hospital Alfredo Noboa Montenegro Cantón Guaranda en el período de enero 2017 – abril 2017.* Tesis, UNIANDES, Facultad de Ciencias Médicas, Ambato, Ecuador. Obtenido de https://dspace.uniandes.edu.ec/bitstream/123456789/6525/1/PIUAMED063-2017.pdf

Chapur, V., Alfaro, E., Bronberg, R., & Dipierri, J. (2017). Relación de la mortalidad infantil con la altura geográfica en el Noroeste Argentino. *Arch Argent Pediatr, 115*(5), 462-469. Obtenido de https://www.sap.org.ar/uploads/archivos/files_ao_chapur_22-8-17pdf_1503438144.pdf

Colleen, J. (2011). High altitude during pregnancy. *Clin Chest Med, 32*, 21-31. Obtenido de https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21277446/

Díaz, G. (2019). Hipertensión pulmonar en el niño habitante de la altura. *Revista de la Sociedad Interamericana de Cardiología*. Obtenido de http://www.siacardio.com/consejos/pedriatia/editoriales-pediatria/hipertension-pulmonar-en-el-nino-habitante-de-la-altura/

González, G. (2012). Impacto de la altura en el embarazo y en el producto de la gestación. *Rev Peru Med Exp Salud Publica, 29*(2), 242-249. Obtenido de http://www.scielo.org.pe/pdf/rins/v29n2/a13v29n2.pdf

Grandi, C., Dipiern, J., Luchtenberg, G., Moresco, A., & Alfaro, E. (2013). Efecto de la altitud sobre el peso al nacer y eventos perinatales adversos en dos poblaciones argentinas. *Revista de la Facultad de Ciencias Medicas, 70*(2), 55-62. Obtenido de http://www.revista2.fcm.unc.edu.ar/2013.70.2/Trabajos%20originales/efecto.de.altitud/efecto-de-la-altitud.pdf

Hernández, W., Monestel, A., Gutiérrez, H., Ramírez, C., Solano, B., & MAta, R. (2019). Mortalidad infantil y factores asociados en el cantón central de Cartago, Costa

Rica: un estudio de 100 casos en nueve años. *Revista Costarricense de Salud Pública, 28*(1). Retrieved from https://www.scielo.sa.cr/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1409-14292019000100004

INEC. (2020). *Boletín técnico. Registro estadístico de defunciones generales junio 2021.* Obtenido de https://www.ecuadorencifras.gob.ec/documentos/web-inec/Poblacion_y_Demografia/Defunciones_Generales_2020/boletin_tecnico_edg_2020_v1.pdf

Johnston, R., Yan, X., Anderson, T., & Mitchell, E. (2021). Altitude and risk of sudden unexpected infant death in the United States. *Sci Rep, 11*(1). Obtenido de https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33495512/

Julian, C., Vargas, E., Armaza, J., Megan, W., Niermeyer, S., & Moore, L. (2007). High-altitude ancestry protects against hypoxia-associated reductions in fetal growth. *BMJ, 92*(5). Retrieved from https://fn.bmj.com/content/92/5/F372

Latorre, M., Fernández, G., & Ucrós, S. (2014). Síndrome Infantil de Muerte Súbita: nuevos conceptos y una misma solución. *Rev. Fac. Med, 62*(2), 247-254. Retrieved from http://www.scielo.org.co/pdf/rfmun/v62n2/v62n2a11.pdf

Moore, L., Charles, S., & Colleen, J. (2011). Humans at high altitude: hypoxia and fetal growth. *Respir Physiol Neurobiol, 178*(1), 181-190. Obtenido de https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21536153/

Mouradian, G., Lakshminrusimha, S., & Konduri, G. (2021). Perinatal Hypoxemia and Oxygen Sensing. *Compr Physiol, 11*(2), 1653-1677. Obtenido de https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33792908/

OMS. (2020). *Mejorar la supervivencia y el bienestar de los niños.* Obtenido de https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/children-reducing-mortality

OPS. (2009). *AIEPI neonatal: intervenciones basadas en evidencia en el contexto del continuo materno-recién nacido-niño menor de 2 meses.* Obtenido de https://iris.paho.org/handle/10665.2/49242

OPS. (2012). *Determinantes e inequidades en salud.* Obtenido de https://www3.paho.org/salud-en-las-americas-2012/index.php?option=com_docman&view=download&category_slug=sa-2012-volumen-regional-18&alias=163-capitulo-2-determinantes-e-inequidades-salud-163&Itemid=231&lang=es

OPS. (2019). *Determinantes Ambientales de Salud.* Obtenido de https://www.paho.org/es/temas/determinantes-ambientales-salud

OPS/OMS. (2020). *Salud del recién nacido.* Obtenido de https://www.paho.org/es/temas/salud-recien-nacido

Peñaloza, D. (2012). Efectos de la exposición a grandes alturas en la circulación pulmonar. *REvista Española de Cardiología, 65*(12). Obtenido de https://www.revespcardiol.org/es-efectos-exposicion-grandes-alturas-circulacion-articulo-S0300893212004605

Ramos, D., Martínez, F., Esteban, P., Rubio, J., Mendizábal, S., & Jiménez, F. (2013). Efectos hematológicos inducidos por los programas de hipoxia intermitente. *Cultura, Ciencia y Deporte, 8*(24), 199-206. Obtenido de https://www.redalyc.org/pdf/1630/163028753005.pdf

Robles, L., Rueda, B., Pinto, D., & Reyes, D. (2019). *Efectos de la altura de residencia materna sobre la aparición de cardiopatías congénitas en Colombia.* Tesis, Universidad El Bosque, Facultad de Medicina, Bogotá. Obtenido de https://repositorio.unbosque.edu.co/bitstream/handle/20.500.12495/2497/Robles_Luna_Larry_Javier_2019.pdf?sequence=5&isAllowed=y

Rojas, M. (2013). *Manejo respiratorio del recién nacido prematuro y otros factores asociados con la displasia broncopulmonar: una evaluación desde la evidencia existente y la situación actual en algunas unidades de cuindado neonatal de Colombia.* Tesis Doctoral, Universidad Autónoma de Barcelona, Facultad de Medicina, Barcelona. Obtenido de https://www.tesisenred.net/bitstream/handle/10803/125918/mxrr1de1.pdf?sequence=1

Romero, N., Del Alcázar, D., Pastor, J., & Martín, M. (2019). Mortalidad infantil en Ecuador asociada a factores socioeconómicos durante los últimos 30 años. *Rev. Bras. Saude Mater. Infant., 19*(2). Obtenido de https://www.scielo.br/j/rbsmi/a/dhGdDTxnC4ZWqDZpHjWHvqw/?lang=es

Rondón, A., Ordoñez, M., Ccorahua, M., Paucar, L., Rodríguez, M., & Quisoe, A. (2019). Saturación de oxígeno, frecuencia cardiaca y respiratoria en recién nacidos a término en poblaciones de altura. *Rev Cubana Pediatr, 91*(3). Retrieved from http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75312019000300002

Rothhammer, F., Fuentes, M., Chakraborty, R., Lorenzo, J., & Dittmar, M. (2015). Neonatal Variables, Altitude of Residence and Aymara Ancestry in Northern Chile. *PLoS ONE, 10*(4). Obtenido de https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0121834

Sánchez, P., Llamas, A., Puig, M., Nieto, G., Mart'inez, J., & Guerrero, C. (2006). *Cambio global Impacto de la actividad humana sobre el sistema Tierra.* Retrieved from http://aeclim.org/wp-content/uploads/2016/01/Cambio_global.pdf

Taipe, S. (2016). *Síndrome anémico en pacientes adultos hospitalizados en el Hospital General Enrique Garcés según valores del estudio del alto andino Año 2015.* Tesis, Universidad Central del Ecuador, Facultad de Ciencias Médicas, Quito. Obtenido de http://www.dspace.uce.edu.ec/bitstream/25000/9687/1/T-UCE-0006-037.pdf

Tang, M., González, N., Lugo, L., Medina, Y., Mendoza, L., & Vargas, C. (2015). Algunos factores de riesgo asociados a la mortalidad neonatal en el Hospital Central de Maracay, 2012. *Comunidad y Salud, 13*(1). Retrieved from http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1690-32932015000100006

Tapia, V., Gonzalez, G., Gasco, M., & Carrillo, C. (2012). Maternal hemoglobin concentration and adverse pregnancy outcomes at low and moderate altitudes in Peru. *J Matern Fetal Neonatal Med, 25*(7), 1105-10. Obtenido de https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22004716/

Tian, Y., Hu, X., Ma, X., Gu, Q., Ge, X., & Huang, G. (2021). The distribution and variance of neonatal pulse oxygen saturation at different altitudes. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi, 101*(19), 1410-1414. Retrieved from https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34034369/

Trompetero, A., Cristancho, É., Benavides, W., Mancerra, E., & Ramos, D. (2015). Efectos de la exposición a la altura sobre los indicadores de la eritropoesis y el metabolismo del hierro. *Rev. Fac. Med, 63*(4), 717-25. Obtenido de http://www.scielo.org.co/pdf/rfmun/v63n4/v63n4a18.pdf

Villar, M. (2011). Factores determinantes de la salud: Importancia de la prevención. *Acta méd. peruana, 28*(4). Obtenido de http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1728-59172011000400011

Waldhoer, T., & Kliebermass, K. (2015). The impact of altitude on birth weight depends on further mother- and infant-related factors: a population-based study in an altitude range up to 1600 m in Austria between 1984 and 2013. *Journal of Perinatology, 35*(9), 689-694. Obtenido de https://www.nature.com/articles/jp201530

Zamudio, S., Torricos, T., Fik, E., Oyala, M., Echalar, L., & Illsley, N. (2010). Hypoglycemia and the origin of hypoxia-induced reduction in human fetal

growth. *PLoS One*, *5*(1). Retrieved from https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20049329/

Ze, B., Liu, L., Yang, G., Shan, M., Geng, Y., & Hou, X. (2021). Near-Infrared Spectroscopy Monitoring of Cerebral Oxygenation and Influencing Factors in Neonates from High-Altitude Areas. *Neonatology, 118*(3), 348-353. Retrieved from https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34107488/

Anexo 1.

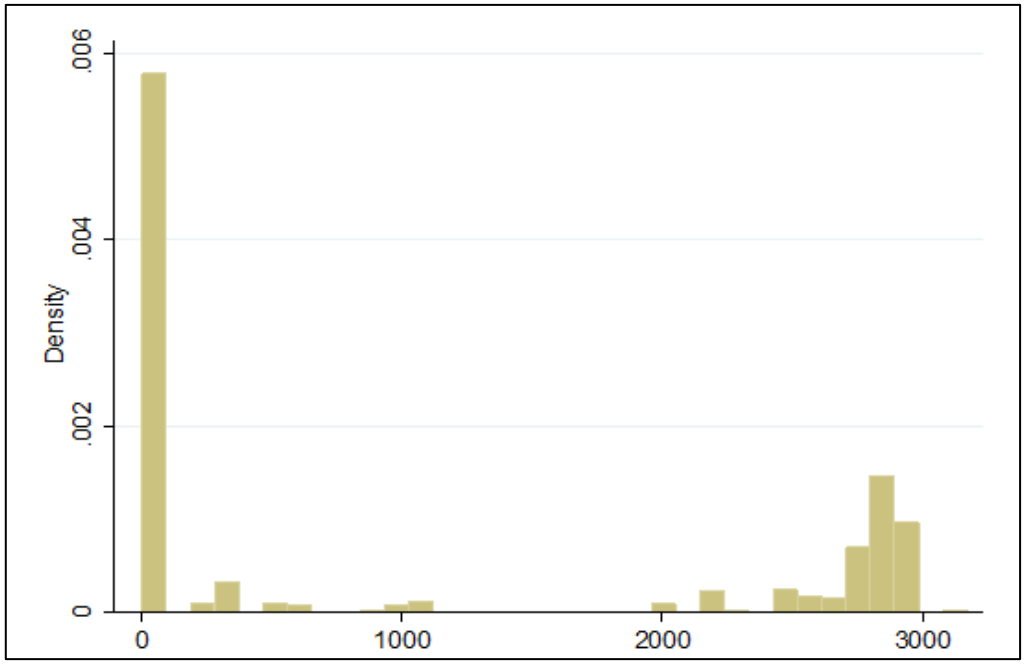


Gráfico 1. Histograma de la distribución de las muertes neonatales por cada uno de los intervalos de altitud del establecimiento de salud donde fueron atendidos