



Propuesta de un nuevo modelo predictivo de mortalidad en recién nacidos de alto riesgo y evaluación de su desempeño.

Proposal of a new predictive model of mortality in high-risk newborns and evaluation of its performance.

Mariana Noboa-Salgado¹, Fabricio González-Andrade^{*1,2}, David Villagómez-Aroca³

1. Colegio de Ciencias de la Salud, Universidad San Francisco de Quito, Ecuador.
2. Unidad de Medicina Traslacional, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Central del Ecuador, Quito-Ecuador.
3. Servicio de Neonatología, Hospital Gineco-Obstétrico Isidro Ayora, Ministerio de Salud Pública, Quito-Ecuador.

Recibido: 2 Julio 2020
Aceptado: 19 Enero 2021
Publicado: 30 Abril 2021
Editor: Dr. Paúl Astudillo Neira

Membrete bibliográfico:

Noboa-Salgado M, González-Andrade F, Villagómez-Aroca D. Propuesta de un nuevo modelo predictivo de mortalidad en recién nacidos de alto riesgo y evaluación de su desempeño. Rev. Ecuat. Pediatría 2021; 22(1): Artículo 5:1-12. doi: 10.52011/0095

 Copyright Noboa-Salgado M, et al. Este artículo es distribuido bajo los términos de [Creative Commons Attribution License CC BY-NC-SA 4.0](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/), el cual permite el uso y redistribución citando la fuente y al autor original sin fines comerciales.



DOI:
<https://doi.org/10.52011/0095>

Resumen

Introducción: El objetivo del presente estudio fue establecer un modelo predictivo de mortalidad en recién nacidos de alto riesgo.

Métodos: el presente es un estudio epidemiológico, observacional y transversal, realizado en el Hospital Ginecológico Isidro Ayora, Quito, Ecuador, en 2019, incluyó 220 recién nacidos de alto riesgo.

Resultados: Se incluyeron 220 Recién nacidos de alto riesgo. No existen asociaciones significativas con factores prenatales, pero sí una relación estadística con el peso, la edad gestacional, el puntaje de APGAR, las necesidades de reanimación y la presencia de anomalías congénitas; también, con shock, hemorragia pulmonar, hiperglucemia, acidosis y estancia hospitalaria. no existen asociaciones significativas con factores prenatales, pero sí una relación estadística con el peso, la edad gestacional, el puntaje de APGAR, las necesidades de reanimación y la presencia de anomalías congénitas; también, con shock, hemorragia pulmonar, hiperglucemia, acidosis y estancia hospitalaria.

Conclusión: La presencia de mayor exceso de bases, mínima FiO₂, choque séptico, al menos un defecto congénito, con pequeño para la edad gestacional, determina un 80% de probabilidad de muerte. Si el exceso de bases es superior a -12 mEq/L, el lactante tiene 13 veces más probabilidades de morir, y si requiere una FiO₂ mínima superior al 29%, tiene 4.2 veces más probabilidades de morir. La fiabilidad del aumento de bases en exceso predice un 76,3% más de riesgo de muerte.

Palabras clave: mortalidad infantil; unidad de cuidados intensivos neonatales; predicción bayesiana; retraso del crecimiento fetal; defectos congénitos; Enfermedades pulmonares; acidosis.

* Autor para correspondencia.

Abstract

Introduction: The aim of this study was to establish a predictive model of mortality in high-risk newborns.

Methods: An epidemiological, observational, and cross-sectional study was carried out at the Isidro Ayora Gynecological Hospital, Quito, Ecuador in 201. The study included 220 high-risk newborns.

Results: No significant associations with prenatal factors were found, but a statistical relationship with weight, gestational age, Appearance, Pulse, Grimace, Activity, and Respiration (APGAR) score, resuscitation needs, and the presence of congenital anomalies in addition to shock, pulmonary hemorrhage, hyperglycemia, acidosis, and hospital stay was noted.

Conclusion: The presence of a more significant base excess, minimum fraction of inspired oxygen (FiO₂), septic shock, and at least one congenital defect with small gestational age determined an 80% probability of death. If the base excess was > -12 mEq/L, the infant was 13 times more likely to die, and if the infant required a minimum FiO₂ $> 29\%$, the newborn was 4.2 times more likely to die. The reliability of the excess base increase predicted a 76.3% higher risk of death.

Keywords: Child mortality; neonatal intensive care unit; Bayesian prediction; fetal growth retardation; congenital defects; shock; Lung diseases; acidosis.

Introducción

Antecedentes / justificación

Los modelos de predicción facilitan la identificación temprana de niños críticamente enfermos y de esta forma permiten orientar su derivación y transporte oportuno y adecuado, así como la asignación eficiente de recursos para anticipar un manejo clínico preciso. En el mundo, se han desarrollado varios modelos de predicción para identificar a los niños con mayor riesgo de hospitalización, mortalidad o deterioro clínico en escenarios de atención clínica de bajo o medianos recursos. Sin embargo, ninguno de ellos se usa de forma rutinaria en la práctica clínica. Existen pocas scores que han sido validadas externamente y comparadas en grandes cohortes prospectivas, siendo estos demasiado heterogéneos entre sí. Hay evidencia limitada sobre la validez, confiabilidad e impacto de las scores de alerta temprana pediátrica en entornos con recursos limitados. Cabe señalar que la mayoría de los scores se han realizado en población pediátrica general y muy pocos en recién nacidos, como estamos proponiendo en este artículo.

Por otro lado, a pesar de los avances que se han dado para disminuir la mortalidad en niños, el componente neonatal es el que menos ha disminuido a lo largo de estos años, un alto porcentaje de las muertes

de neonatos son potencialmente reducibles, sobre todo la prematurez y el peso bajo al nacer [1]. La detección oportuna y adecuada de neonatos de alto riesgo, un cuidado integral y especializado disminuirá la mortalidad neonatal [2]. Sobre las características prenatales, se espera que la edad materna se asocie con mortalidad neonatal, es decir, las madres adolescentes tendrán, con mayor frecuencia, neonatos prematuros [3], ya que su edad limita el control adecuado del embarazo, no reciben maduración, presentan mayor porcentaje de infecciones, ruptura prematura de membranas y corioamnionitis, todas estas, condiciones asociadas con mayor mortalidad [4]. Es importante considerar, que independientemente de la edad materna, si se presentan otras complicaciones como trastornos hipertensivos, se deberá interrumpir el embarazo, generando riesgos para la salud del neonato [5].

En relación con los factores natales, se espera mayor supervivencia en las mujeres [6], se conoce la relación entre peso y mortalidad, a mayor peso menor mortalidad, se destaca el grupo de prematuros extremos, menores de 1000 g, como el de mayor mortalidad, larga estadía hospitalaria y gran número de comorbilidades [7]. La escala de APGAR es un factor pronóstico del neurodesarrollo y del éxito de la reanimación [8], sobre todo a los 5 y 10 minutos de vida,

cuando es menor de 6 se asocia con riesgo de mortalidad y es parte de los indicadores de varias escalas de mortalidad, como SNAPPE y CRIB, en especial, en prematuros [9]. La necesidad de reanimación cardiopulmonar avanzada, también se asocia con mortalidad y con deterioro del neurodesarrollo [10, 11]. El uso precoz de surfactante es beneficioso en la recuperación de un prematuro, ya que disminuye la necesidad de ventilación invasiva y complicaciones a largo plazo como displasia broncopulmonar [12, 13]; se espera asociación de estos factores en nuestra población de estudio.

Además, las anomalías congénitas mayores son factores determinantes de mortalidad, un estudio de 8521 neonatos con anomalías mayores determinó que 617 (7.2%) fallecieron los primeros 5 años, y de ellos, la mitad de las muertes ocurrieron en la primera semana de vida, la supervivencia fue menor en pretérminos que en neonatos a término [14]. Se espera también que los neonatos críticos presenten comorbilidades severas, como shock, de cualquier etiología y alteraciones de la coagulación, relacionadas con hemorragia pulmonar, que determina hasta un 50% de probabilidades de fallecer [15].

Otro elemento importante, son las alteraciones metabólicas, es frecuente la disregulación de la glucosa, que ha determinado mayor prevalencia de encefalopatía, los episodios de hiperglucemia se asocian con deterioro en la función cerebral global y convulsiones [16]; una revisión sistemática definió que los episodios de disregulación de la glucosa se asocian con muerte, convulsiones, hemorragia intraventricular grado I a IV, leucomalacia, hemorragia cerebelosa y alteraciones cerebrales definidas por resonancia magnética [17]. Además, los trastornos del equilibrio ácido base son un factor predictor de mortalidad en neonatos, la acidosis metabólica, definida por un pH bajo y un exceso de base elevado, determinarán daño neurológico y encefalopatía hipóxico-isquémica, riesgo que inicia con un déficit de base de 12 mEq/L y/o acidosis mixta con pH (<7.0) [18]. En cuanto a los días de hospitalización, sobre todo en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCIN) se espera una asociación con mayor frecuencia de comorbilidades, mayores requerimientos de hemoderivados y mayor tasa de mortalidad [19].

El objetivo de esta investigación es establecer un modelo predictivo de mortalidad en recién nacidos de alto riesgo, en el contexto local.

Población y métodos

Diseño del estudio

El diseño del estudio es epidemiológico, observacional, transversal de corte analítico, con una cohorte de pacientes.

Escenario

El proyecto tuvo 4 etapas: identificación de neonatos de alto riesgo que requirieron hospitalización en la Unidad de Cuidados intensivos (UCIN) del Hospital Gineco-obstétrico "Isidro Ayora" (HGOIA), recopilación de variables clínicas y de laboratorio durante su estancia en UCIN, análisis bivariante y multivariable de las variables definidas, y construcción de un modelo matemático mediante regresión logística, utilizando el método avanzado por pasos Wald para determinar variables predictoras de mortalidad con las variables que en el análisis bivariante presentaron significancia estadística. El estudio se realizó en el HGOIA de la ciudad de Quito, durante el año 2019.

Participantes

Se incluyeron neonatos de alto riesgo que ingresaron a la UCIN del HGOIA. Los criterios de inclusión fueron pacientes neonatos que ingresan, con una edad menor de 28 días a la UCIN, de ambos sexos, de cualquier grupo étnico, en condiciones críticas que requieren Cuidados Intensivos, por presentar inestabilidad hemodinámica y dificultad respiratoria moderada a severa. Los criterios de exclusión fueron pacientes que al ingreso tengan una edad mayor a 28 días de vida, en condiciones de cuidado intermedio. Y los criterios de eliminación en todas las cohortes fueron pacientes con información incompleta o que fueron transferidos.

Variables

Variable dependiente: mortalidad. Variables descriptivas: sexo del recién nacido, edad materna, abortos previos, uso de esteroides prenatales, embarazo múltiple, Infecciones materna perinatales, ruptura prematura de membranas, orioamnionitis materna, diabetes gestacional, trastornos hipertensivos del embarazo.

Variables independientes: pequeño para la edad gestacional, presencia de anomalías congénitas, shock séptico, exceso de bases, FiO_2 . Para el estudio analítico se conformaron dos grupos: grupo uno de no-super-vivientes o fallecidos, grupo dos de supervivientes.

Fuentes de datos / medición

Se recopiló la información clínica y de exámenes complementarios de las historias clínicas de los neonatos críticos, así como también se realizó un examen físico detallado a cada uno de los pacientes.

Control de las fuentes de sesgo.

Se delimitó con exactitud las unidades de medida para cada variable analizada, y solo se incluyó información durante la estadía del paciente en UCIN, excepto el número de días de hospitalización en cuidados intermedios. La información fue recogida por un solo investigador.

Tamaño del estudio

La muestra fue no probabilística, en la cual se incluyeron todos los casos potencialmente elegibles del Hospital basados en los casos ingresados en UCIN durante el año 2019. El tamaño de la muestra fue de 220 pacientes.

Manejo de variables cuantitativas

Las variables cuantitativas en escala se presentan con promedios y desviación estándar. Las variables cuantitativas nominales se presentan con frecuencia y porcentaje.

Métodos Estadísticos

Se utilizó el programa estadístico SPSS®, (IBM Corp, Released 2013. Windows, Version 22.0. Armonk, NY, USA). Para el análisis bivariante y multivariante de variables categóricas y cuantitativas, posteriormente se realizó una regresión logística, utilizando el método "Avanzar por pasos" Wald que determinó que las variables predictoras de mortalidad utilizando las variables que en el análisis bivariante presentaron significancia estadística. Se reporta Odds Ratio y su intervalo de confianza con el valor P .

Resultados

Participantes

La tabla 1 muestra la distribución de características prenatales, con una edad materna media de 27.7 años, sin establecer un porcentaje representativo de madres en edades límites, no se encontró asociación estadística con abortos, uso de esteroides prenatales, embarazo múltiple, infecciones perinatales, corioamnionitis ni diabetes, solamente 30% de las pacientes presentaron algún trastorno hipertensivo del embarazo. Respecto a factores prenatales no hay ninguna asociación estadísticamente significativa.

La tabla 2 muestra las características natales, la media del peso fue 1582 gramos y se relaciona significativamente con mortalidad, se determinó diferencias en las medias de los pesos con P -valor de 0.004, siendo las medias: 1478.5 gramos en no sobrevivientes vs 1650.2 gramos en sobrevivientes. La edad gestacional promedio fue de 32.3 semanas, asociada a mortalidad (P -valor 0.048), media de 31.6 semanas en fallecidos vs 32.6 semanas en sobrevivientes. El 58.6% de los neonatos tienen peso bajo para su edad gestacional, asociación significativa (P -valor 0.005), la proporción de no sobrevivientes fue 47.29% en los neonatos con peso bajo vs 28.57% en aquellos con peso adecuado, determinando que los neonatos con restricción de crecimiento tienen 2.24 veces más probabilidades de fallecer.

La escala de APGAR al minuto fue de 6, con asociación estadística ($P < 0.0001$), obteniendo una media de 6 en no sobrevivientes vs 7 en sobrevivientes; sobre el APGAR a los 5 minutos se obtuvo una media de 8, asociada con mortalidad ($P = 0.039$), media de 7 en no sobrevivientes vs 8 en sobrevivientes. El 46.3% de los neonatos requirieron reanimación avanzada, con diferencias estadísticamente significativas ($P < 0.0001$), la proporción de no sobrevivientes que requirió reanimación fue 53.47% vs 28.21% en los que no requirieron, los neonatos que requirieron RCP avanzada tienen 2.93 veces más probabilidad de no sobrevivir.

Se utilizó surfactante profiláctico en 51.6% de neonatos, sin que haya diferencias significativas en relación con el pronóstico. 21.36% de neonatos presentaron anomalías congénitas, con diferencias significativas ($P = 0.002$), no sobrevivientes con anomalías fueron 59.5% y sobrevivientes con anomalías 34.1% es decir,

los neonatos con anomalías congénitas tienen 2.85 veces más probabilidad de fallecer.

En la tabla 3 se observa que los principales diagnósticos de ingreso fueron prematuridad (86.8%) y enfermedad de membrana hialina (EMH) (76.3%); las comorbilidades más severas y con mayor repercusión de un desenlace fatal fue shock séptico en 18.1%, con diferencias significativas ($P=0.0001$), la proporción de no sobrevivientes con shock séptico fue 75% vs 25% que sobrevivieron al shock séptico, es decir, si un neonato presenta shock séptico tiene 6.47 veces más probabilidad de fallecer. Y otra comorbilidad severa fue hemorragia pulmonar ($P=0.0001$), los neonatos con hemorragia pulmonar que fallecieron fueron 90.6% vs 9.3% que sobreviven, concluyendo que un neonato con hemorragia pulmonar tienen 21 veces más probabilidad de fallecer. Además, 100 neonatos presentaron

hemorragia intraventricular (HIV) con diferencias significativas ($P=0.009$), fallecen 14.58% neonatos con HIV grado I, 27.27% con HIV grado II, 50% con HIV grado III y 50% con HIV grado IV, es decir, al incrementar la severidad de HIV también incrementa la mortalidad.

Otras diferencias significativas al comparar sus medias entre los no sobrevivientes y sobrevivientes ($P<0.05$), son: glicemia más alta 213mg/dL en no sobrevivientes vs 159 mg/dL en sobrevivientes, presión arterial media mínima 26mmHg en no sobrevivientes vs 30mmHg en sobrevivientes. La menor temperatura presentada durante la estadía en UCIN 35.60 °C en no sobrevivientes vs 35.90 °C en sobrevivientes. La determinación más baja de plaquetas es 95068 plaquetas/mm³ en no sobrevivientes vs 152669 plaquetas/mm³ en sobrevivientes. Los días de ventilación mecánica no invasiva (VMNI) 8.1 en no sobrevivientes vs 8 en sobrevivientes.

Tabla 1 Descripciones generales del grupo

Características prenatales	Total	Condición de egreso		P	OR (IC-95%)
		No sobreviviente	Sobreviviente		
Edad (media (años)) ^{1/} años	27.77(±7.24)	27.62 (±7.73)	27.87 (±6.94)	-	-
		Abortos previos (n(%)) ^{2/}			
Sin abortos	166 (75.45)	71 (42.77)	95 (57.23)	0.141	-
Uno	36 (16.36)	9 (25.00)	27 (75.00)		
Dos o más	18 (8.18)	7 (38.89)	11 (61.11)		
		Esteroides prenatales (n(%)) ^{2/}			
Sí	120 (55.05)	43 (35.83)	77 (64.17)	0.174	0.69 (0.40-1.18)
No	98 (44.95)	44 (44.90)	54 (55.10)		
		Embarazo múltiple (n(%)) ^{2/}			
Sí	40 (18.18)	15 (37.50)	25 (62.50)	0.770	0.99 (0.44-1.82)
No	180 (81.82)	72 (40.00)	108 (60.00)		
		Infecciones maternas periparto (n(%)) ^{2/}			
Sí	93 (42.47)	33 (35.48)	60 (64.52)	0.270	0.73 (0.42-1.27)
No	126 (57.53)	54 (42.86)	72 (57.14)		
		Ruptura prematura de membranas (n(%)) ^{2/}			
Sí	39 (17.81)	17 (43.59)	22 (56.41)	0.587	1.21 (0.60-2.45)
No	180 (82.19)	70 (38.89)	110 (61.11)		
		Corioamnionitis materna (n(%)) ^{2/}			
Sí	36 (16.36)	17 (47.22)	19 (52.78)	0.303	1.46 (0.71-2.99)
No	184 (83.64)	70 (38.04)	114 (61.96)		
		Diabetes gestacional (n(%)) ^{2/}			
Sí	25 (11.42)	13 (52.00)	12 (48.00)	1.660	0.79 (0.79-4.15)
No	194 (88.58)	73 (37.63)	121 (62.37)		
		Trastornos hipertensivos del embarazo (n(%)) ^{2/}			
Sí	68 (30.91)	27 (39.71)	41 (60.29)	0.974	1.01 (0.56-1.81)
No	152 (69.09)	60 (39.47)	92 (60.53)		

Nota: DE= Desviación Estándar; basada en la prueba Mann-Whitney de muestras independientes, 2/=basada en la prueba de homogeneidad estadístico chi-cuadrado

Sobre el equilibrio ácido base: el pH sérico más bajo 6.97 (0.20) en no sobrevivientes vs 7.32 (1.56) en sobrevivientes, con una $P=0.040$. El pCO_2 más elevado 69.10 mmHg en no sobrevivientes vs 54.35 mmHg en sobrevivientes. El exceso de bases más elevado -19 mEq/L en no sobrevivientes vs -11.08 mEq/L en sobrevivientes, el lactato más alto 13 en no sobrevivientes vs 6 en sobrevivientes, el anión Gap más bajo 13.2 mmol/L en no sobrevivientes vs 11.2 mmol/L en sobrevivientes y el anión Gap más alto 23.6 mmol/L en no sobrevivientes vs 18.6 mmol/L en sobrevivientes, la mínima fracción inspiratoria de oxígeno (FiO_2) requerida fue 40% en no sobrevivientes vs 28% en sobrevivientes y la máxima FiO_2 requerida 88% en no sobrevivientes vs 64% en sobrevivientes. Se utilizó 8.6 veces hemoderivados en neonatos en el grupo de no sobrevivientes vs 5.32 en sobrevivientes.

Los días de hospitalización en UCIN fueron 20.1 días en no sobrevivientes vs 22 días en sobrevivientes, y en cuidado intermedio 2.2 días en no sobrevivientes vs 16.8 días en sobrevivientes, siendo la estancia hospitalaria 22.3 días en no sobrevivientes vs 38.9 días en sobrevivientes. Las medias generales de los parámetros que no dieron significancia al comparar según la condición de egreso fueron glicemia más baja 49.3 mg/dL, el gasto urinario más bajo 3.5 cc/Kg/h, días de

ventilación invasiva 13.4 días, pCO_2 más baja 23.43 mmHg, hemoglobina 12.5 g/dL.

Análisis bivariado

La tabla 4 muestra la regresión logística que determinó las variables predictoras de mortalidad, que son: pequeño para la edad gestacional, anomalías congénitas, shock séptico, exceso de bases elevado y requerimientos mínimos de fracción inspirada de O_2 (FiO_2) con $P<0.05$, y son predictores de mortalidad. El modelo de regresión alcanzó 80% de predicción de mortalidad.

Análisis Multivariado

La relación multivariante del modelo muestra lo siguiente: a) los neonatos de peso bajo para la edad gestacional tienen 4.41 veces más probabilidades de fallecer; b) si presentan anomalías congénitas mayores 3.6 veces más probabilidades de no sobrevivir; c) cuando se asocia shock séptico tienen 4.76 veces más probabilidades de fallecer, y d) si presentan un exceso de bases elevado, desde -12 mmol/L, promedio -19 (8.54) para los no sobrevivientes y -11.08 (5.7) para sobrevivientes y requieren valores mínimos de FiO_2 .

Tabla 2 Distribución de las características natales en relación con la condición de egreso

Características natales	Total	Condición de egreso		P	OR (IC-95%)
		No sobreviviente	Sobreviviente		
Peso (media (DE)) ^{1/} gr	1.582.35 (±735.7)	1.478.51 (±843.55)	1.650.27 (±650.11)	0.004*	-
Edad gestacional (media (DE)) ^{1/}	32.33 (±3.61)	31.86 (±4.26)	32.64 (±3.08)	0.048*	-
Apgar 1 minuto (media (DE)) ^{1/}	6 (±2)	6 (±2)	7 (±2)	<0.0001*	-
Apgar 5 minutos (media (DE)) ^{1/}	8 (±1)	7 (±2)	8 (±1)	0.039*	-
		Sexo (n(%)) ^{2/}			
Masculino	131 (59.55)	54 (41.22)	77 (58.78)	0.537*	1.19 (0.68-2.07)
Femenino	89 (40.45)	33 (37.08)	56 (62.92)		
		Peso bajo para la edad gestacional (n(%)) ^{2/}			
Sí	129 (58.64)	61 (47.29)	68 (52.71)	0.005**	2.24***(1.27-3.97)
No	91 (41.36)	26 (28.57)	65 (71.43)		
		Necesidades de reanimación avanzada (n(%)) ^{2/}			
Sí	101 (46.33)	54 (53.47)	47 (46.53)	<0.0001**	2.93***(1.67-5.13)
No	117 (53.67)	33 (28.21)	84 (71.79)		
		Uso de surfactante en la 1ra hora de vida (n(%)) ^{2/}			
Sí	113 (51.60)	48 (42.48)	65 (57.52)	0.390	1.27 (0.74-2.18)
No	106 (48.40)	39 (36.79)	67 (63.21)		
		Anomalías congénitas (n(%)) ^{2/}			
Sí	47 (21.36)	28 (59.57)	19 (40.43)	0.002**	2.85***(1.47-5.52)
No	173 (78.64)	59 (34.10)	114 (65.90)		

Nota: DE= Desviación Estándar; 1/= basada en la prueba Mann-Whitney de muestras independientes * diferencias significativas en la media entre no sobrevivientes y sobrevivientes; 2/= basada en la prueba de homogeneidad estadístico chi-cuadrado ** diferencias significativas en la proporción de no sobrevivientes; *** factor de riesgo para mortalidad

Tabla 3 Distribución de las características posnatales y su relación con la condición de egreso

Características posnatales	Total	Condición de egreso		P
		No sobreviviente	Sobreviviente	
<i>Diagnóstico de ingreso (n(%))^{2/}</i>				
<i>Prematurez</i>				
Sí	191 (86.82%)	71 (37.17%)	120 (62.83%)	0.065
No	29 (13.18%)	16 (55.17%)	13 (44.83%)	
<i>EMH</i>				
Sí	168 (76.36%)	62 (36.90%)	106 (63.01%)	0.150
No	52 (23.64%)	25 (48.08%)	27 (51.92%)	
<i>Etnia (n(%))^{2/}</i>				
Mestiza	213 (96.82%)	86 (40.38%)	127 (59.62%)	0.363
Afrodescendiente	6 (2.73%)	1 (16.67%)	5 (83.33%)	
Shuar	1 (0.45%)	0 (0)	1 (100%)	
<i>Comorbilidades (n(%))^{2/} Shock séptico</i>				
Sí	40 (18.18)	30 (75.00)	10 (25.00)	<0.001**
No	180 (81.82)	57 (31.67)	123 (68.33)	
<i>Hemorragia pulmonar</i>				
Sí	32 (14.55)	29 (90.63)	3 (9.38)	<0.001**
No	188 (85.45)	58 (30.85)	130 (69.15)	
<i>Hemorragia intraventricular (n (%))^{2/}</i>				
Grado I	48 (48.00)	7 (14.58)	41 (85.42)	0.009**
Grado II	22 (22.00)	6 (27.27)	16 (72.73)	
Grado III	14 (14.00)	7 (50.00)	7 (50.00)	
Grado IV	16 (16.00)	8 (50.00)	8 (50.00)	
Glicemia más baja (media (DE)) ^{1/}	49.31 (±22.48)	49.11 (±28.35)	49.44 (±17.74)	0.257
Glicemia más alta (media (DE)) ^{1/}	179.85(±101.79)	212.99 (±118.34)	159.17 (±84.01)	<0.001*
Menor PAM (media (DE)) ^{1/}	28.82 (±8.35)	26.03 (±9.07)	30.64 (±7.33)	<0.001*
Menor temperatura (media (DE)) ^{1/}	35.84 (±0.78)	35.64 (±1.06)	35.97 (±0.49)	0.013*
Gasto urinario más bajo (media (DE)) ^{1/}	3.51 (±14.04)	2.35 (±1.36)	4.26 (±18.01)	0.080
Plaquetas más bajas (media (DE)) ^{1/}	129.890 (84990)	95.068 (±69.913)	152.669 (86.473)	<0.001*
Índice de oxigenación (media (DE)) ^{1/}	0.72 (±0.69)	0.63 (±1.03)	0.78 (±0.31)	<0.001*
Días VMI (media (DE)) ^{1/}	13.42 (±19.53)	16.33 (±24.32)	11.5 (±15.39)	0.260
Días VMNI (media (DE)) ^{1/}	8.06 (±9.52)	8.13 (±12.26)	8.05 (±8.63)	0.018*
pH sérico más bajo (media (DE)) ^{1/}	7.18 (±1.23)	6.97 (±0.20)	7.32 (±1.56)	0.040*
pCO ₂ más elevado (media (DE)) ^{1/}	60.18 (±23.21)	69.1 (±29.96)	54.35 (±14.89)	<0.001*
pCO ₂ más baja (media (DE)) ^{1/}	23.43 (±7.68)	23.01 (±8.47)	23.71 (±7.13)	0.148
Máximo exceso de bases (valor negativo) (media (DE)) ^{1/}	14.21 (±7.97)	19 (±8.54)	11.08 (±5.74)	<0.001*
Lactato más alto (media (DE)) ^{1/}	9.1 (±6.64)	13.04 (±7.09)	6.52 (±4.85)	<0.001*
Anión Gap más bajo (media (DE)) ^{1/}	12 (±7.97)	13.21 (±4.88)	11.21 (±9.39)	<0.001*
Anion Gap más alto (media (DE)) ^{1/}	20.58 (±7.89)	23.6 (±9.74)	18.6 (±5.61)	<0.001*
Mínima FiO ₂ (media (DE)) ^{1/}	33.36 (±14.68)	40.25 (±18.58)	28.85 (±8.99)	<0.001*
Máxima FiO ₂ (media (DE)) ^{1/}	74.3 ± (23.55)	88.87(17.81)	64.77 (±21.96)	<0.001*
Mínimo valor de Hemoglobina (media (DE)) ^{1/}	12.05 (±3.06)	11.9 (±3.26)	12.15 (±2.93)	0.402
Hemoderivados (media (DE)) ^{1/}	6.64 (±7.99)	8.66 (±9)	5.32 (±6.99)	<0.001*
Días hospitalización UCIN (media (DE)) ^{1/}	21.32 (±23.55)	20.17 (±26.23)	22.07 (±21.68)	0.021*
Días hospitalización intermedios (media (DE)) ^{1/}	10.99 (±11.31)	2.2 (±7.26)	16.83 (±9.62)	<0.001*
Días totales hospitalización (media (DE)) ^{1/}	32.38 (±27.21)	22.33 (±26.87)	38.95 (±25.45)	<0.001*

Nota: DE= Desviación Estándar; 1/= basada en la prueba Mann-Whitney de muestras independientes * diferencias significativas en la media entre no sobrevivientes y sobrevivientes; 2/= basada en la prueba de homogeneidad estadístico chi-cuadrado ** diferencias significativas en la proporción de no sobrevivientes; *** factor de riesgo para mortalidad

La tabla 5 evidencia las variables predictores de mortalidad, al considerar que si el paciente presenta un exceso de base elevado (desde -12 mEq/L) tiene 73% de probabilidades de fallecer, si además requiere la

administración de FiO₂ superior a 29%, como requerimiento mínimo, el riesgo de fallecer por asociación de éstos dos parámetros es 76.3%, si se añade la presencia de anomalías congénitas el riesgo incrementa a 77.7%, al presentar 4 condiciones, con la asociación de

shock séptico la probabilidad de fallecer llega a 79%, y finalmente si además tiene peso bajo para su edad gestacional, hay 80% de probabilidades de fallecer. El modelo matemático sería el siguiente:

$$\text{Probabilidad (X = Fallece)} = \frac{1}{1 + e^{-(-5.71 + 1.48x_1 + 1.28x_2 + 1.56x_3 + 0.13x_4 + 0.06x_5)}}$$

En donde: e = Exponente, x_1 = Pequeño para la edad gestacional (sí), x_2 = Anomalías congénitas (sí), x_3 = Shock séptico (sí), x_4 = Máximo exceso de bases, x_5 = Mínima FiO₂

Pruebas de sensibilidad

La Tabla 6 muestra la prueba para el área de la curva ROC para predecir mortalidad mediante máximo exceso de bases y mínima FiO₂. En la Figura 1 se muestra la curva ROC para predecir mortalidad mediante máximo exceso de bases y mínima FiO₂ requerida. Mediante la curva ROC se procedió a determinar los

puntos de corte para predecir mortalidad utilizando las variables: exceso de bases y requerimiento mínimo de FiO₂ que son significativos en la regresión logística. La estimación puntual del área bajo la curva para el mayor exceso de bases y mínimo requerimiento de FiO₂ fueron 0.803 y 0.724 respectivamente, como los intervalos de confianza no contiene al valor 0.5 podemos afirmar que el área bajo la curva ROC es significativamente mayor que lo mínimo exigible 0.5; lo cual se confirma con el valor de $P < 0.001$ para ambas variables. El punto de corte obtenido mediante el índice de Youden fue para exceso de bases elevado - 12 mEq/L con sensibilidad del 83%, especificidad del 71%, con un riesgo de 13 veces más de no sobrevivir. Y para mínima FiO₂ requerida el punto fue 29% con sensibilidad 70% y especificidad del 65%, con un riesgo de 4.29 veces más de no sobrevivir cuando es requiere una FiO₂ mínima $\geq 29\%$.

Tabla 4 Modelo de regresión logística para predecir mortalidad en neonatos de alto riesgo

Variables	B	Wald	P	OR	IC-OR 95%		Clasificación correcta
					Inferior	Superior	
Pequeño para la edad gestacional (sí)	1.48	11.2304	0.008*	4.41	1.85	10.52	80%
Anomalías congénitas (sí)	1.28	9.30853	0.002*	3.60	1.58	8.19	
Shock séptico (sí)	1.56	10.8578	0.001*	4.76	1.88	12.04	
Exceso de bases más elevado	0.13	22.685	<0.001	1.14	1.08	1.21	
Mínima FiO ₂ requerida	0.06	11.5897	<0.001*	1.06	1.02	1.09	
Constante	-5.71	49.744	<0.001*				

Nota: Basada en la prueba chi-cuadrado; * variable significativa p-valor<0.05, ** OR=odds ratio significativo; basada en Regresión Logística Método = Avanzar por pasos (Wald)

Tabla 5 Distribución de variables de acuerdo a la Regresión Logística. Según el método Avanzar por pasos (Wald)

Variables	Clasificación correcta
Variable 1: Exceso de bases más elevado	73.18%
Variable 1+2 Exceso de bases más elevado + Mínima FiO ₂ requerida	76.36%
Variable 1+2+3 Exceso de bases más elevado + Mínima FiO ₂ + Anomalías congénitas (sí)	77.73%
Variable 1+2+3+4 Exceso de bases más elevado + Mínima FiO ₂ + Shock séptico (sí) + Anomalías congénitas (sí)	79.09%
Variable 1+2+3+4+5 Exceso de bases más elevado + Mínima FiO ₂ + Shock séptico (sí) + Anomalías congénitas (sí) + Pequeño para la edad gestacional (sí)	80%

Discusión

Resultados importantes

El hallazgo principal del presente estudio radica en que es posible predecir la mortalidad en un grupo de pacientes recién nacidos de alto riesgo basado en cinco variables clínicamente significativas, estas son: peso para la edad gestacional, presencia de anomalías congénitas, presencia de choque séptico, medición del exceso de base y requerimiento de FiO₂. Esta predicción clasifica adecuadamente al 80% de los casos como pertenecientes al grupo uno, fallecidos, y grupo dos, supervivientes. El desempeño del score depende del número de variables que se analizan de forma simultánea.

En la tabla 1, no se encontró una asociación significativa entre edad materna y supervivencia de neonatos de alto riesgo, y no se determinó un porcentaje representativo de madres con edades en riesgo, menores de 20 años o mayores de 34 años, el promedio de edad reportada es 27.7 años, lo cual se explica porque la muestra es limitada.

Además, se esperaba que el uso de esteroides prenatales sea un factor protector, sin embargo, solo 55% de las madres recibieron maduración, porque no accedieron a una adecuada atención prenatal, y no hubo diferencia en la supervivencia de estos pacientes, ya que no fue una práctica generalizada. Actualmente, hay un incremento de embarazos múltiples, por el uso de técnicas de reproducción asistida, no obstante, en nuestra población, sólo 4% de los embarazos fueron múltiples, sin que haya diferencias en la supervivencia de los neonatos. Se ha descrito que las complicaciones infecciosas asociadas a trastornos hipertensivos o metabólicos, como diabetes gestacional, incrementan la mortalidad neonatal, pero en nuestra población, menos del 40% de pacientes presentaron estas patologías, porque estas comorbilidades maternas se asocian a edades extremas, que no se presentaron en la población de estudio.

Sobre las características natales, se observa en la tabla 2, que se esperaba diferencias en el sexo de los neonatos, mayor número de neonatos de sexo masculino y mayor supervivencia en las mujeres, no obstante, la distribución fue similar: 59% fueron hombres, de los cuales 41% fallecieron, frente a 41% de mujeres, de las cuales 37% fallecieron, sin diferencia estadística, porque la muestra fue limitada. Cabe señalar que el peso determina la supervivencia, la prematuridad extrema se asocia con un notable incremento de la mortalidad. En esta población el promedio de peso fue 1582 gramos, con 30.3% de prematuros extremos y con una asociación significativa con mortalidad. A menor edad gestacional mayor mortalidad, el promedio fue 32 semanas con una diferencia significativa en la condición de egreso, determinada sobre todo por el peso bajo para la edad gestacional, factor que es predictor de mortalidad.

Por otra parte, un puntaje bajo en la escala de APGAR en el primer minuto se asoció con mortalidad, a los 5 minutos presentó una diferencia menor con el desenlace, relación que se explica porque a los 5 min

Tabla 6 Prueba para el área de la curva ROC para predecir mortalidad mediante máximo exceso de bases y mínima FiO_2

Parámetros de la curva	Variables	
	Exceso de bases más elevado (valor negativo)	Mínima FiO_2 requerida
Área	0.803	0.724
P-valor ^{1/}	<0.001*	<0.001*
IC-95%	0.74-0.87	0.65-0.79
Punto de corte	12	29
Sensibilidad	83%	70%
Especificidad	71%	65%
Fiabilidad	76.36%	66.82%
RV negativa = $(1 - Se) / Es$	0.24	0.46
RV positiva = $Se / (1 - Es)$	2.86	2.00
OR (IC-95%)	13 (6.62-27.97)	4.29 (2.40-7.67)
Probabilidad pre-prueba	39.55%	39.55%
Probabilidad post-prueba	65.16%	56.71%

Nota: 1/ Hipótesis nula: área verdadera = 0.5; *significancia estadística $H_0 \neq 0.05$. RV: razón de verosimilitud

ya se administró reanimación avanzada con una respuesta apropiada. Es así, que la necesidad de reanimación avanzada determina diferencias con la condición de egreso. Asimismo, el uso de surfactante disminuye la mortalidad en prematuros, en la población estudiada solo 51% recibieron surfactante durante la primera hora de vida, y no determinó relación con mortalidad, probablemente por ser una muestra limitada. De igual importancia, 21% de nuestros pacientes tuvieron anomalías congénitas mayores, y determinó ser una variable con asociación estadísticamente significativa con mortalidad, incluso fue un factor que predice la supervivencia en pacientes de alto riesgo.

Así pues, la tabla 3 muestra que 86% de neonatos fueron prematuros, factor que no se asoció con el desenlace, probablemente, porque no se diferenciaron los rangos de prematuridad. Las comorbilidades altamente letales que tuvieron relación con mortalidad fueron shock séptico y hemorragia pulmonar, respecto al shock se asocia con una complicación de las patologías más frecuentes al ingreso de los neonatos a UCIN, la sepsis, y con la severidad durante su evolución, solamente 24% tuvieron hemocultivos positivos y antibiograma, lo cual restringió el uso apropiado de antimicrobianos. En relación con la hemorragia pulmonar, 90% de los pacientes fallecieron, ya que, actualmente, sigue siendo una patología de difícil manejo y con opciones terapéuticas muy limitadas. Adi-

cionalmente, la frecuencia de hemorragia intraventricular, fue un factor asociado con la condición de egreso, a mayor gravedad de la hemorragia mayor mortalidad, relación que está determinada por la prematuridad extrema y por su asociación con patologías severas y de larga estadía hospitalaria.

Es necesario destacar que un adecuado control metabólico determina el desenlace de un neonato de alto riesgo, situación evaluada por la regulación de la glicemia; la hiperglicemia se asoció con mortalidad, valores 179.85 (101.79) mg/dL determinaron alteraciones neurológicas. Actualmente, se ha demostrado que la hiperglicemia se asocia con alteraciones del neurodesarrollo, con mayor frecuencia que episodios de hipoglicemia, como se describía pocos años atrás. En igual forma, se esperaba que la hipotensión determine el desenlace en neonatos críticos, a pesar de ello, no fue un factor asociado, ya que se generalizaron los valores, independientemente de la edad gestacional y los días de vida posnatal. Por el contrario, no se analizaron otras evaluaciones más específicas, derivadas de la ecocardiografía funcional y relacionadas con la perfusión cerebral, indicadores más fiables del estado hemodinámico de un neonato. Referente a la hipotermia, fue un factor asociado con la supervivencia, a menor temperatura, mayor mortalidad, sin embargo, no llegó a ser factor predictor de mortalidad, porque la muestra fue limitada.

Concerniente a la estadía hospitalaria, hubo asociación entre los días de hospitalización en UCIN y en cuidados intermedios; la estadía en cuidados intermedios fue un factor protector, a menor estadía en cuidados intermedios menor mortalidad. Condición similar con los días de ventilación mecánica, ya que hubo mayor asociación con la ventilación no invasiva, estableciendo que los pacientes que requieren menos días de ventilación invasiva tienen mayor supervivencia y menos riesgo de complicaciones de larga estancia. De igual manera, la hipercapnia se asoció con mortalidad, obteniendo valores medios de 69 mm Hg en el grupo que falleció, condición que se asocia con fracaso de la ventilación convencional, y que requería estrategias de ventilación más avanzadas, que lamentablemente, son limitadas en nuestro medio.

Respecto a la necesidad de oxígeno, hubo asociación con mortalidad, sobre todo con los requerimientos mínimos de FIO_2 durante el tratamiento en UCIN,

determinando que cuando es mayor de 29%, establece la condición de egreso, situación que refleja complicaciones severas durante la ventilación y derivadas de la condición de base de los neonatos. En cuanto a la necesidad de hemoderivados, también se asoció con mortalidad, pues se relaciona con condiciones como: prematuridad extrema, complicaciones hemorrágicas y larga estadía en UCIN. Es necesario analizar la acidosis metabólica y su relación con mortalidad, a menor pH mayor mortalidad, un pH 6.97 en los no sobrevivientes vs pH 7.32 en los sobrevivientes, condición que se ratifica con el valor de anion gap, que también presentó relación significativa con mortalidad. Es destacable que el principal determinante de mortalidad fue el exceso de base, el incremento a valores superiores -12 mEq/L, predice mortalidad, por lo cual, éstos valores deben ser considerados durante el tratamiento, como un determinante precoz que requiere acciones terapéuticas más agresivas, incluso independientemente del valor de pH y bicarbonato, que, en ocasiones, no presenta modificaciones severas.

Sobre la tabla 4, los factores asociados con mortalidad, es relevante que el peso bajo para la edad gestacional se asocia con las condiciones prenatales, como: hipoxia crónica, insuficiencia placentaria, y un medio intrauterino que no favoreció el desarrollo adecuado del neonato, y llegó a ser un predictor de mortalidad, si conjuntamente presenta anomalías congénitas mayores, la respuesta a un cuidado intensivo adecuado será limitada, y se asociará con complicaciones complejas, relacionadas con sepsis y coagulación intravascular diseminada como shock séptico y hemorragia pulmonar. Un adecuado equilibrio ácido-base debe ser evaluado, precozmente, en función del exceso de base, condición que requiere una terapéutica temprana para influir en el desenlace de un neonato de alto riesgo.

Limitaciones

La recolección aleatoria de pacientes siempre tiene un riesgo de sesgo, la probabilidad de ampliar la población estudiada e incluir otras instituciones de salud, con diferentes condiciones sociales, permitirá que este estudio y sus conclusiones sean extrapolables a la población.

Generalización

Varios de los factores predictores de mortalidad que se establecieron en esta investigación están incluidos en escalas predictores de mortalidad, lo cual demuestra que son resultados que pueden generalizarse, no obstante, el aporte de nuevas variables asociadas debe estudiarse en una población mayor, para poder extender este modelo a otros países.

Conclusión

La presencia de mayor exceso de bases, mínima FiO_2 , choque séptico, al menos un defecto congénito, con pequeño para la edad gestacional, determina un 80% de probabilidad de muerte. Si el exceso de bases es superior a -12 mEq/L, el lactante tiene 13 veces más probabilidades de morir, y si requiere una FiO_2 mínima superior al 29%, tiene 4,2 veces más probabilidades de morir. La fiabilidad del aumento de bases en exceso predice un 76.3% más de riesgo de muerte y la necesidad elevada de FiO_2 predice 66.8% más riesgo de fallecer. Estas condiciones al recibir un tratamiento precoz modificarán el desenlace en neonatos de alto riesgo.

Abreviaturas

UCIN. Unidad de cuidados intensivos neonatal. HGOIA. Hospital Gineco-Obstétrico Isidro Ayora

Agradecimientos

Los autores agradecen a las autoridades de la Universidad San Francisco de Quito, al director de la Escuela de Especialidades Médicas, Luis Eguiguren, MD; al decano de la Facultad de Ciencias de la Salud, Gonzalo Mantilla, MD; al gerente del Hospital Isidro Ayora Humberto Navas, MD.

Contribuciones de los autores

La conceptualización, curación de datos, análisis formal, adquisición de fondos, investigación, recursos, software, redacción - borrador original, validación, visualización, metodología, administración de proyecto, escritura: revisión y edición fueron realizados por todos los autores. Contribuyeron de la misma manera en todo el proceso. El autor correspondiente representa al grupo de autores. Todos los autores leyeron y aprobaron la versión final del manuscrito.

Información de los autores

Mariana Noboa-Salgado, Doctora en Medicina y Cirugía por la Pontificia Universidad Católica del Ecuador (2005), Especialista en Pediatría por la Universidad Internacional del Ecuador (2010), Magister en Gerencia de Salud para el desarrollo local por la Universidad Técnica Particular de Loja (2013), Especialista en Neonatología por la Universidad San Francisco de Quito (2020). Correo Electrónico: mariana_noboa@hotmail.com ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8523-2040>

Fabrizio González-Andrade Doctor en Medicina y Cirugía por la Universidad Central del Ecuador (2005), Especialista en Genética por la Universidad de Zaragoza (2006), Doctor [PhD] por la Universidad de Zaragoza en el programa de Anatomía, Patología, Medicina Legal y Forense y Toxicología (2012), Especialista en Medicina Interna por la Universidad de Guayaquil (2014). Correo electrónico: fabriziogonzalez@gmail.com ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2091-9095>

David Alfredo Villagómez- Aroca: Doctor en Medicina por la Escuela Latinoamericana de Medicina, Cuba (2008), Especialista en Medicina General Integral por la Escuela Latinoamericana de Medicina, Cuba (2013), Especialista de Primer Grado en Pediatría por la Escuela Latinoamericana de Medicina, Cuba (2013). Correo Electrónico: davidvillagomez38@gmail.com ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0944-6378>

Financiamiento

Los autores financiaron los gastos incurridos en la producción de esta investigación.

Disponibilidad de datos y materiales

Los conjuntos de datos generados y / o analizados durante el estudio actual no están disponibles públicamente debido a la confidencialidad de los participantes, pero están disponibles a través del autor de correspondencia bajo una solicitud académica razonable.

Declaraciones éticas

Aprobación del Comité de Revisión Institucional (IRB): la investigación fue autorizada por el CEISH de la Universidad "San Francisco de Quito" en julio del 2019, con código 2019-052TPG, informe de revisión IR-EXP25-2019-CEISH-USFQ.

Protección de personas

Los autores declaran que los procedimientos seguidos se conformaron a las normas éticas del comité de experimentación humana responsable y de acuerdo con la Asociación Médica Mundial y la Declaración de Singapur.

Confidencialidad de los datos

La autora declara que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes sin identificación.

Consentimiento de publicación

Los autores han obtenido el consentimiento informado de los tutores de los pacientes y el respectivo asentimiento. Este documento obra en poder del autor de correspondencia. Se ha firmado la autorización para publicación del presente artículo caso por parte de los tutores o padres.

Conflictos de interés

Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

Referencias

1. Oestergaard MZ, Inoue M, Yoshida S, et al. Neonatal mortality levels for 193 countries in 2009 with trends since 1990: a systematic analysis of progress, projections, and priorities. *PLoS Med.* 2011;8(8):e1001080. DOI:[10.1371/journal.pmed.1001080](https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1001080)
2. Veloso FCS, Kassir LML, Oliveira MJC, et al. analysis of neonatal mortality risk factors in Brazil: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *J Pediatr (Rio J).* 2019;95(5):519–530. DOI:[10.1016/j.jpmed.2018.12.014](https://doi.org/10.1016/j.jpmed.2018.12.014)
3. Hug L, Alexander M, You D, Alkema L; UN Inter-agency Group for Child Mortality Estimation. National, regional, and global levels and trends in neonatal mortality between 1990 and 2017, with scenario-based projections to 2030: a systematic analysis [published correction appears in *Lancet Glob Health.* 2019 Sep;7(9):e1179]. *Lancet Glob Health.* 2019;7(6):e710–e720. DOI:[10.1016/S2214-109X\(19\)30163-9](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(19)30163-9)
4. Neal S, Channon AA, Chintsanya J. The impact of young maternal age at birth on neonatal mortality: Evidence from 45 low and middle-income countries. *PLoS One.* 2018;13(5):e0195731. Published 2018 May 23. DOI:[10.1371/journal.pone.0195731](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0195731)
5. González-Andrade F, Saeteros-Cordero X. Pregnancy in adolescence and adverse neonatal outcomes in Ecuadorian mestizo newborns. *Pediatr Neonatol.* 2020;61(2):216–223. DOI:[10.1016/j.pedneo.2019.11.004](https://doi.org/10.1016/j.pedneo.2019.11.004)
6. Maged AM, Elshierief A, Hassan H, et al. Maternal, fetal, and neonatal outcomes among different types of hypertensive disorders associating pregnancy needing intensive care management. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2020;33(2):314–321. DOI:[10.1080/14767058.2018.1491030](https://doi.org/10.1080/14767058.2018.1491030)
7. Undela K, Mohammed BTS, Gurumurthy P, Doreswamy SM. Impact of preterm birth and low birth weight on medical conditions, medication use, and mortality among neonates: a prospective observational cohort study. *World J Pediatr.* 2019;15(3):281–288. DOI:[10.1007/s12519-019-00239-1](https://doi.org/10.1007/s12519-019-00239-1)
8. Glass HC, Costarino AT, Stayer SA, Brett CM, Cladis F, Davis PJ. Outcomes for extremely premature infants. *Anesth Analg.* 2015;120(6):1337–1351. DOI:[10.1213/ANE.0000000000000705](https://doi.org/10.1213/ANE.0000000000000705)
9. González-Andrade, F., Báez, N. Neurodevelopmental Delay in Premature Ecuadorian Children Born Weighing Less than 1500 g: a Follow-up Study. *Adv Neurodev Disord* (2020). DOI: [10.1007/s41252-019-00144-8](https://doi.org/10.1007/s41252-019-00144-8)
10. Fischer N, Soraisham A, Shah PS, et al. Extensive cardiopulmonary resuscitation of preterm neonates at birth and mortality and developmental outcomes. *Resuscitation.* 2019;135:57–65. DOI:[10.1016/j.resuscitation.2019.01.003](https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2019.01.003)
11. Jena SR, Bains HS, Pandita A, et al. Surfactant therapy in premature babies: SurE or InSurE. *Pediatr Pulmonol.* 2019;54(11):1747–1752. DOI:[10.1002/ppul.24479](https://doi.org/10.1002/ppul.24479)
12. Schneur FJ, Bell JC, Shand AW, Walker K, Badawi N, Nassar N. Five-year survival of infants with major congenital anomalies: a registry-based study. *Acta Paediatr.* 2019;108(11):2008–2018. DOI:[10.1111/apa.14833](https://doi.org/10.1111/apa.14833)
13. Obeidat N, Khader Y, Batiha A, Abdel Razeq N, Al-Sheyab N, Khassawneh M. Neonatal mortality in Jordan: secondary analysis of Jordan Population and Family Health Survey (JPFHS) data. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2019;32(2):217–224. DOI:[10.1080/14767058.2017.1377174](https://doi.org/10.1080/14767058.2017.1377174)
14. Pinchefskey EF, Hahn CD, Kamino D, et al. Hyperglycemia and Glucose Variability Are Associated with Worse Brain Function and Seizures in Neonatal Encephalopathy: A Prospective Cohort Study. *J Pediatr.* 2019;209:23–32. DOI:[10.1016/j.jpeds.2019.02.027](https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2019.02.027)
15. Galderisi A, Facchinetti A, Stel GM, et al. Continuous Glucose Monitoring in Very Preterm Infants: A Randomized Controlled Trial. *Pediatrics.* 2017;140(4):e20171162. DOI:[10.1542/peds.2017-1162](https://doi.org/10.1542/peds.2017-1162)
16. Continuous glucose monitoring for the prevention of morbidity and mortality in preterm infants (Protocol). The Cochrane Collaboration. 2019. DOI: [10.1002/14651858.CD013309](https://doi.org/10.1002/14651858.CD013309)
17. Lee M, Wu K, Yu A, et al. Pulmonary hemorrhage in neonatal respiratory distress syndrome: Radiographic evolution, course, complications, and long-term clinical outcomes. *J Neonatal Perinatal Med.* 2019;12(2):161–171. DOI:[10.3233/NPM-1867](https://doi.org/10.3233/NPM-1867)
18. Ahmad KA, Bennett MM, Ahmad SF, Clark RH, Tolia VN. Morbidity and mortality with early pulmonary hemorrhage in preterm neonates. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2019;104(1):F63–F68. DOI:[10.1136/archdischild-2017-314172](https://doi.org/10.1136/archdischild-2017-314172)
19. Sobhy S, Arroyo-Manzano D, Murugesu N, et al. Maternal and perinatal mortality and complications associated with cesarean section in low-income and middle-income countries: a systematic review and meta-analysis. *Lancet.* 2019;393(10184):1973–1982. DOI:[10.1016/S0140-6736\(18\)32386-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32386-9)

DOI: Digital Object Identifier

PMID: PubMed Identifier

SU: Short URL

Nota del Editor

La Revista Ecuatoriana de Pediatría permanece neutral con respecto a los reclamos jurisdiccionales en mapas publicados y afiliaciones institucionales.