



Universidad de Concepción

Dirección de Postgrado

Facultad de Medicina - Magíster en Salud Sexual y Reproductiva

**NIVELES NEUROHORMONALES EN LA UNIDAD FETO
PLACENTARIA, SEGÚN TIPO DE PARTO EN
EMBARAZOS DE BAJO RIESGO**

Tesis para optar al grado de Magíster en Salud Sexual y Reproductiva

**KAREN BELÉN OCHOA ARRIAGADA
CONCEPCIÓN-CHILE**

Docente guía: Yolanda Contreras García

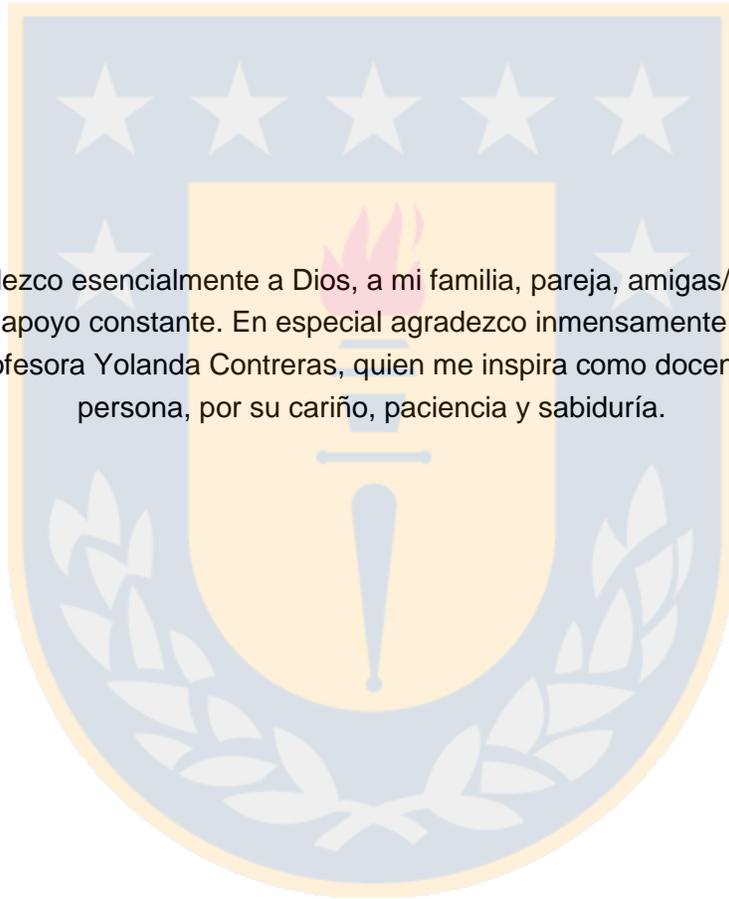
Dpto. de Obstetricia y Puericultura,
Facultad de Medicina.
Universidad de Concepción

Año 2022



Dedicado a mi familia, padres, hermana y abuela,
quienes me entregan su apoyo incondicional, amor y
fuerzas en cada desafío.

Agradezco esencialmente a Dios, a mi familia, pareja, amigas/os, por su apoyo constante. En especial agradezco inmensamente a la profesora Yolanda Contreras, quien me inspira como docente y persona, por su cariño, paciencia y sabiduría.



ÍNDICE DE CONTENIDO

Página

ÍNDICE DE FIGURAS	ii
ÍNDICE DE TABLAS.....	iii
RESUMEN	iv
ABSTRACT	v
1.-INTRODUCCIÓN	1
2.-MARCO TEÓRICO.....	3
3.-HIPÓTESIS.....	17
4.-OBJETIVOS.....	17
5.-MATERIAL Y MÉTODO.....	18
6.-RESULTADOS.....	22
7.-DISCUSIÓN.....	40
8.-CONCLUSIÓN.....	46
9.-LIMITACIONES	47
10.-PROYECCIONES.....	48
11.-REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	49
12.-ANEXOS.....	57

ÍNDICE DE FIGURAS

	Página
Figura n°1. Correlación entre niveles neurohormonales en todos los tipos de partos.....	34
Figura n°2. Correlación entre niveles neurohormonales en partos espontáneos.	35
Figura n°3. Correlación entre niveles neurohormonales en partos acelerados.....	36
Figura n°4. Correlación entre niveles neurohormonales en partos inducidos.	37
Figura n°5. Correlación entre niveles neurohormonales en cesáreas electivas.....	38
Figura n°6. Correlación entre niveles neurohormonales en cesáreas de urgencia.	39

ÍNDICE DE TABLAS

	Página
Tabla n°1. Perfil sociodemográfico de 50 mujeres embarazadas de bajo riesgo.....	22
Tabla n°2. Perfil de la muestra en estudio.....	24
Tabla n°3. Niveles neurohormonales promedio según tipo de parto.....	26
Tabla n°4. Uso de intervenciones farmacológicas según tipo de parto.....	28
Tabla n°5. Uso de anestesia según tipo de parto.....	29
Tabla n°6. Uso de intervenciones clínicas no farmacológicas según tipo de parto.....	30
Tabla n°7. Distribución de la relación de niveles neurohormonales según tipo de parto.....	31
Tabla n°8. Distribución de la relación de niveles neurohormonales según tipo de intervenciones realizadas.	33

RESUMEN

La función endocrina placentaria es esencial para el desarrollo del niño/a y su adaptación al medio extrauterino. Las modificaciones neurohormonales específicas de la unidad feto-placentaria, durante el proceso de parto no están suficientemente documentadas.

Objetivo general: Relacionar el tipo de parto con los niveles neurohormonales de TSH, cortisol y OT en la unidad feto placentaria, de embarazos de bajo riesgo atendidos en un hospital del sur de Chile, durante los años 2014-2017.

Metodología: Estudio cuantitativo, observacional, transversal, correlacional. Los niveles neurohormonales fueron medidos desde plasma de cordón umbilical. Se realizó análisis univariado, bivariado y multivariado.

Resultados: Referente a las intervenciones según tipo de parto, al aplicar la prueba exacta de Fisher, se encontraron las siguientes relaciones estadísticamente significativas; mayor uso de anestesia local en partos vaginales, de peridural en cesáreas de urgencia y partos acelerado, mayor uso de papaverina en partos vaginales intervenidos y de antibiótico en cesáreas, mayor uso de OT sintética en partos vaginales intervenidos y cesáreas de urgencias, el alumbramiento dirigido fue mayor en las cesáreas. Sobre los niveles neurohormonales y tipo de parto, se identifican mayores niveles de OT y cortisol en partos acelerados, menores niveles de TSH en cesáreas. Igualmente, se aplicó la prueba Mann-Whitney, donde observamos menores niveles de TSH frente al uso de antibiótico, mayor cortisol ante la anestesia local, y menor cortisol y TSH ante el uso de raquídea y alumbramiento dirigido.

Conclusiones: Existen respuestas placentarias que se modifican a propósito del tipo de parto y las intervenciones realizadas.

Palabras clave: parto, parto vaginal, cesárea, unidad fetoplacentaria, oxitocina, cortisol y TSH.

ABSTRACT

The placental endocrine function is essential for the development of the child and its adaptation to the extrauterine environment. The specific neurohormonal modifications of the feto-placental unit during the delivery process are not sufficiently documented.

General objective: To relate the type of delivery with the neurohormonal levels of TSH, cortisol and OT in the feto-placental unit, of low-risk pregnancies treated at a hospital in southern Chile, during the years 2014-2017.

Methodology: Quantitative, observational, cross-sectional, correlational study. Neurohormonal levels were measured from umbilical cord plasma. A univariate, bivariate and multivariate analysis was performed.

Results: Regarding the manifestations according to the type of delivery, when applying Fisher's exact test, the following statistically significant relationships were found; greater use of local anesthesia in vaginal deliveries, epidural in emergency cesarean sections and accelerated deliveries, greater use of papaverine in intervened vaginal deliveries and of antibiotics in cesarean sections, greater use of synthetic OT in intervened vaginal deliveries and emergency cesarean sections, managed delivery It was higher in caesarean sections. Regarding neurohormonal levels and type of delivery, higher levels of OT and cortisol are identified in accelerated deliveries, lower levels of TSH in cesarean sections. Similarly, the Mann-Whitney test was applied, where we observed lower levels of TSH compared to the use of antibiotics, higher cortisol compared to local anesthesia, and lower cortisol and TSH compared to the use of spinal and directed delivery.

Conclusions: There are placental responses that are modified by the type of delivery and the interventions performed.

Keywords: childbirth, vaginal delivery, cesarean section, fetoplacental unit, oxytocin, cortisol and TSH.

1.- INTRODUCCIÓN

El embarazo es un estado fisiológico caracterizado por cambios drásticos en el perfil hormonal. Durante este período, la placenta sintetiza y secreta varias hormonas que son cruciales para la regulación del embarazo, ya que tienen efectos sobre la decidualización, la implantación, el trabajo de parto, y también sobre la adaptación metabólica materna y la preparación para la lactancia materna ⁽¹⁾. La placenta humana es un órgano que durante nueve meses desempeña una función fundamental para el desarrollo de una nueva vida, y a pesar de su corta vida útil, su función puede tener consecuencias de largo alcance e influir tanto en la madre como en el feto, durante el embarazo, el parto y la vida extrauterina ⁽²⁾

Este importante órgano, cumple el fin de sus funciones al terminar la gestación, suceso marcado por el parto, el cual se ha descrito como un proceso mecánico por el cual el feto se transfiere del útero a la vida extrauterina, pero además, se debe comprender como un evento neuroendocrino, donde participan diversas neurohormonas producidas tanto por la madre como por el feto, que influyen en el desarrollo y función cerebral de ambos, produciendo adaptaciones fisiológicas y psicológicas que facilitan y mejoran el resultado del parto tanto para la madre como para su recién nacido, promoviendo la salud y bienestar a largo plazo para ambos, al estimular el reconocimiento madre-hijo/a ⁽³⁻⁴⁾. Por lo tanto, desde los pródromos de parto hasta el período posparto, tanto la madre como el recién nacido están expuestos a una cascada neuroquímica ⁽⁵⁾.

Es preciso destacar que actualmente la manera de abordar los partos se ha centrado en la disminución de riesgos, por lo cual se han integrado una serie de intervenciones clínicas ⁽⁶⁾ lo cual ha traído algunas consecuencias, como el aumento en la medicalización en embarazos de bajo riesgo y en la tasa de cesáreas, sobre todo en países de ingresos medios y altos ⁽⁷⁾. Pero el parto,

como se mencionó anteriormente, más allá de ser un evento mecánico, es un evento neuroendocrino que marca el nacimiento de un nuevo ser humano e involucra diversas neurohormonas, entre las más reconocidas encontramos a la oxitocina y el cortisol, y también otras que podrían verse involucradas, como las hormonas tiroideas. Y aunque la literatura reconoce diversos beneficios neurológicos para la salud del recién nacido relacionados con el nacimiento por parto vaginal, por el contrario, los cambios neurohormonales relacionados con las diferentes intervenciones clínicas desarrolladas durante el trabajo de parto y el parto, ya sea vaginal o cesárea, aún son una interrogante ⁽⁸⁾. Debido al creciente aumento de la tasa de cesáreas y medicalización en embarazos de bajo riesgo es que una comprensión más precisa de estos mecanismos neurohormonales y los efectos de dichas intervenciones en el trabajo de parto y el parto en sí, ayudaría a proveer una atención que satisfagan las necesidades de las mujeres y disminuyan las intervenciones innecesarias en los procesos naturales de este evento, así además se provea de experiencias psicológicamente más seguras y positivas a las madres y sus hijos(as) ⁽⁹⁾.

2.- MARCO TEÓRICO

Para comprender la relevancia del proceso de gestación y parto, es primordial tener un conocimiento adecuado sobre la unidad fetoplacentaria y la fisiología placentaria, ya que al ser la placenta el lugar de residencia del feto durante sus nueve meses de vida intrauterina cumple un rol primordial en su crecimiento y desarrollo, mediante diversas funciones tales como, la función nutricional, endocrina, metabólica, inmunológica y la transferencia de gases, entre otras, por lo que realiza las acciones de todos los sistemas de órganos principales, mientras éstos aún se diferencian y maduran en el feto ⁽¹⁰⁾.

La placenta humana madura es reconocida como un órgano extracorpóreo de estructura discoide y forma hemocorial, con un diámetro promedio de 22 cm, un espesor 2,5 cm en el centro y un peso aproximado de 500 g ⁽¹¹⁾, su forma hemocorial proporciona la posición más íntima entre circulaciones materna y fetal de todos los tipos de placenta ⁽¹²⁾. La placenta posee dos componentes, uno fetal y otro materno que deben interactuar exitosamente para llevar a cabo una gestación saludable, estos componentes son la placa coriónica que mira hacia el feto y está unida al cordón umbilical y la placa basal que mira hacia el endometrio materno, entre estas placas existe una cavidad llamada espacio intervilloso, el cual está compuesto por diferentes elementos vasculares fundamentales para el desarrollo de una circulación materno-fetal exitosa ⁽¹¹⁾.

Burton en el año 2015, señala que la placenta tiene el importante rol de interactuar con el endometrio para nutrir y proteger al feto durante todo su desarrollo, colaborando así a su crecimiento, el cual es proporcional al suministro de nutrientes y oxígeno que le entregue la placenta. La eficiencia del intercambio placentario se rige por una interacción compleja entre el crecimiento placentario, la expresión proteínas transportadoras, las tasas de flujo sanguíneo placentario, los gradientes de concentración transmembrana y las demandas metabólicas de los tejidos placentarios, toda esta interacción está orquestada por hormonas maternas, placentarias y fetales que en

condiciones favorables asegura un suministro adecuado al feto sin agotamiento excesivo de las reservas maternas, por lo que la placenta es capaz de modular diferentes adaptaciones maternas y fetales en todo el periodo de gestación ⁽¹²⁾. Este funcionamiento conlleva a que el feto se desarrolle en un ambiente donde las funciones vitales son suministradas por la placenta, que simultáneamente sirve como una barrera entre el feto y la madre, además, desempeña un papel clave en la regulación de las funciones biológicas maternas que antes se pensaba que estaban principalmente coordinadas por el sistema nervioso central ⁽¹³⁾. Actualmente existe evidencia clara de que la placenta no es solo un conducto pasivo de la madre al feto, sino que es capaz de responder a las señales de oferta que surgen de la madre y las señales de demanda que emanan desde el feto, por lo que conocer el funcionamiento de los mecanismos de regulación de diferentes hormonas a nivel de la unidad feto placentaria es de gran interés en el ámbito científico ⁽¹⁴⁾.

Función endocrina de la placenta

La función endocrina de la placenta es importante para el establecimiento y mantenimiento del embarazo, ejerciendo efectos autocrinos y paracrinos que regulan la decidualización, el desarrollo placentario, la angiogénesis, la receptividad endometrial, la implantación embrionaria, la inmunotolerancia y el desarrollo fetal, el trabajo de parto y prepara la lactancia materna. Una producción hormonal anormal puede implicar alteraciones significativas en estos procesos y afectar negativamente el curso gestacional y el desarrollo fetal ⁽¹⁾. Por lo tanto, la función placentaria adecuada es esencial para una gestación sin complicaciones y un desarrollo fetal óptimo ⁽¹⁵⁾.

La placenta humana produce prácticamente todas las hormonas hipotalámicas e hipofisarias, y participa en la activación de otras hormonas. Durante la gestación las diversas hormonas placentarias están presentes tanto en la madre como en el feto, y es posible identificar su contenido plasmático desde

las venas maternas, vena umbilical y arteria umbilical. Cabe destacar que, si bien la placenta produce algunas hormonas por sí sola, también involucra varias hormonas del eje hipotalámico materno para funcionar adecuadamente y contribuir a una gestación exitosa. Las hormonas placentarias se clasifican de acuerdo a su estructura en peptídicas y esteroidales, y en su mayoría son sintetizadas por el sincitiotrofoblasto ⁽¹⁶⁾.

Dentro de las hormonas peptídicas encontramos; al lactógeno placentario (hPL), gonadotrofina coriónica humana (hCG), hormona adrenocorticotrópica (ACTH), factor liberador de corticotropina (CRF), relaxina, inhibina y activina, hormona liberadora de gonadotropina (GnRH), oxitocina (OT), factor liberador de tirotrópina (TRH), hormona de crecimiento placentario (PGH), prolactina, β endorfina, somatostatina, insulina y glucagón. Entre las hormonas esteroidales se encuentran; el estrógeno, progesterona, cortisol, cortisona 1, estradiol y estrona ⁽¹⁶⁾. En esta ocasión nos centraremos en tres neurohormonas: hormonas tiroideas, cortisol y oxitocina.

Hormona Tiroidea

Las hormonas tiroideas (THs); T3 y T4, regulan el crecimiento y desarrollo de los diversos tejidos y órganos del cuerpo. Son sintetizadas y liberadas a la circulación sanguínea por la glándula tiroides, lo cual es regulado por el eje hipotalámico-hipofisario. Durante la gestación la glándula tiroides aumenta su producción entre 40 a 100% para cubrir las necesidades maternas y fetales. La glándula tiroides produce mayor cantidad de T4 y en menor porcentaje T3, la relación entre T4 y T3 a nivel sanguíneo es de aproximadamente 14:1. En el primer trimestre hay un aumento de T4 libres, provocando que disminuya la hormona foliculoestimulante (FSH) y que a su vez se eleven los niveles de hCG ⁽¹⁷⁾. Se han identificado valores óptimos de hormona estimulante de la tiroides (TSH) y T4 por trimestre, en primer trimestre; 0,1-2,5 mUI/l de TSH y

5-12 mcg/dl de T4, en el segundo trimestre: 0,2-3 mUI/l de TSH y 7.5-18 mcg/dl de T4 y en el tercer trimestre 0,3-3 mUI/l de TSH y 7.5-18 mcg/dl de T4 ⁽¹⁸⁾.

La transferencia materno fetal de las THs es regulada por transportadores presentes en la membrana celular del trofoblasto, y sus niveles intra placentarios son regulados por deiodinasas D3 y D2.

La tiroxina materna es relevante para el desarrollo cerebral fetal, sobre todo antes del inicio del funcionamiento de la glándula tiroidea fetal, que si bien es de las primeras en desarrollarse aproximadamente a la 5 - 6 semanas de gestación, su función comienza entre las 14 - 16 semanas, alcanzando una producción significativa a las 20 semanas. Es importante tener en cuenta que la TSH materna no atraviesa la placenta, y que solo pequeñas fracciones de T3 y T4 libre logran atravesar ⁽¹⁹⁾. Dentro de la placenta, las THs se metabolizan a través de la sulfatación, la glucuronidación y la deiodinación, esta última constituye la vía más importante de metabolización de las yodotironinas (T4 y T3). Las reacciones de desyodación catalizadas por las distintas desyodasas contribuyen de forma esencial al control homeostático, tanto plasmático como tisular, de las hormonas tiroideas ⁽²⁰⁾.

Una vez completamente formados, todos los subtipos de trofoblastos expresan receptores de THs y responden directamente a la señalización de estas, así las THs contribuyen a asegurar una placentación normal y facilitar la fisiología placentaria. La señalización normal de estas hormonas mejora la expresión de una serie de moléculas que están involucradas en la invasión trofoblástica de la decidua y la angiogénesis decidua, mientras que se ha encontrado que la señalización anormal de THs interrumpe la expresión de estas moléculas ⁽¹⁹⁻²⁰⁾.

Una revisión sistemática publicada en 2015, establece una relación entre la baja función tiroidea con la presencia de un parto prematuro ⁽²¹⁾, y estudios publicados en 2014, señalan una relación entre la función tiroidea alta con el

desarrollo de preeclampsia y restricción del crecimiento intrauterino ⁽²²⁻²³⁾. Estos resultados adversos del embarazo, podrían surgir de la alteración de la placentación en las primeras etapas de la gestación ⁽²⁴⁾. Igualmente, en el año 2017 un estudio de Barjaktarovic y colaboradores, sugiere que los efectos de las THs sobre el desarrollo de la placenta durante la gestación temprana pueden tener un impacto persistente sobre la calidad de los vasos placentarios, debido a que habría una placentación y vascularización alteradas. Además, Barjaktarovic señala que una concentración de tiroxina libre más alta se asocia con resultados placentarios en el tercer trimestre, aumentando el índice de pulsatilidad (IP) de la arteria umbilical, pero no afectaría la función placentaria en el lado materno, lo que puede sugerir que, aunque el desarrollo placentario en su conjunto se ve afectado por la exposición a la hormona tiroidea, los efectos en el lado fetal son más persistentes ⁽²⁵⁾. De manera similar Korevaar y colaboradores, en el año 2016, han señalado otros resultados gestacionales determinados por la función tiroidea, como el desarrollo del cerebro fetal y la preeclampsia, los cuales estarían asociados con la concentración de tiroxina libre y no con la concentración de TSH ⁽²⁶⁾, por lo que sugieren que la tiroxina libre refleja mejor la función tiroidea durante la gestación y por tanto el papel de la TSH como indicador de la función tiroidea es potencialmente menos pertinente durante la gestación ⁽²⁵⁾. De igual manera se han estudiado otros factores, como el peso al nacer, en el año 2015 un estudio japonés observó que un aumento en la concentración de TSH materna entre el primer y tercer trimestre es un determinante independiente del peso al nacer en una gestación normal ⁽²⁷⁾.

En cuanto a las concentraciones de TSH en recién nacidos y sus repercusiones en el tiempo, un estudio de cohorte publicado en 2010 basado en 178 nacimientos ocurridos en el sur de España, reveló un deterioro del desarrollo mental a los 4 años de edad en niños con niveles más altos de TSH neonatal en comparación con niños con niveles más bajos dentro del rango de

referencia normal. Los hallazgos encontrados indican que se requiere una evaluación más exhaustiva de la deficiencia tiroidea neonatal para prevenir efectos de desarrollo a largo plazo, igualmente se necesitan más investigaciones sobre la influencia de las concentraciones de TSH y/o tiroxina libre en el desarrollo neurológico de los recién nacidos, y si estas concentraciones podrían variar según el tipo de parto (28).

Cortisol.

El cortisol es la principal hormona glucocorticoide circulante en los seres humanos, es producida por la glándula suprarrenal y es sintetizada a partir del colesterol (16). El CRF placentario estimula la producción de ACTH placentaria, lo que produce un aumento de ACTH y cortisol materno durante la gestación, sugiriendo un rol fisiológico de esta hormona en la regulación de la glándula suprarrenal materna. La producción hipofisaria de ACTH fetal establece un feedback positivo de CRF/ACTH/cortisol al final de la gestación. Los niveles de cortisol circulante materno se triplican durante el embarazo (16-29), y si bien los glucocorticoides son lipofílicos por lo que se cree que cruzan libremente la placenta, los niveles de cortisol fetal son de 5 a 10 veces más bajos que los niveles maternos, debido a la actividad de la enzima placentaria 11- β -hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo 2 (11 β -HSD2), que cataliza la conversión de cortisol activo en cortisona inactiva (30). En la placenta humana, el 11 β -HSD2 se localiza en el sincitiotrofoblasto, que es la barrera principal entre la madre y el feto y, por lo tanto, evita que los glucocorticoides accedan a las células placentarias y al compartimento fetal (30). Los glucocorticoides tienen potentes efectos en la maduración de varios sistemas y órganos, sobre todo, el pulmón y el cerebro (31), ejerciendo efectos de programación en los sistemas neuronales y no neuronales relacionados con el estrés, produciendo cambios duraderos en estructuras cerebrales y mejorando el remodelado de axones y dendritas en las neuronas (32). Los niveles óptimos de ACTH durante la gestación van desde los 6,0-76,0 pg/mL y de cortisol plasmático entre los 15-

35 mcg/día. La exposición fetal al exceso de cortisol materno resulta en un deterioro del desarrollo cerebral como resultado de la neurotoxicidad ⁽³³⁾, además, se ha asociado la sobre exposición fetal a los glucocorticoides en el útero con una restricción del crecimiento intrauterino (RCIU) y se postula que es un mecanismo clave que vincula el crecimiento fetal subóptimo con un mayor riesgo de enfermedades cardiovasculares en la vida posterior ⁽³⁴⁾.

Estudios desarrollados en 2013 y 2016 concuerdan en que entre las funciones más importantes de los glucocorticoides (GC) se encuentra asegurar que el crecimiento fetal es proporcional al nutriente suministrado y que los tejidos fetales estén lo suficientemente maduros para funcionar fuera del útero en caso de que ocurra el parto ⁽³⁵⁻³⁶⁾. Por lo que se ha planteado la hipótesis de que el cortisol actúa preparando el genoma fetal para desencadenar respuestas óptimas a la vida extrauterina ⁽³⁵⁾.

Dentro de otras líneas de investigación, se ha observado el comportamiento del cortisol en el trabajo de parto, Wellman y colaboradores en 2010 observaron que el cortisol puede aumentar durante el trabajo de parto en las mujeres, y este aumento podría contribuir al desarrollo del apego madre-hijo/a, ya que los niveles de cortisol circulante o salival en madres humanas se han correlacionado positivamente con varios aspectos del comportamiento materno, incluido el reconocimiento y la atracción por los olores de los recién nacidos ⁽³⁷⁾, al igual que Olza-Fernández, quien en 2014 ha descrito que niveles más alto de cortisol en la madre están asociados con una mayor preferencia por el olor corporal de su recién nacido ⁽⁴⁾. De igual forma describen que en los seres humanos, el paso de la cabeza del feto a través del canal de parto se acompaña de una activación sustancial del eje simpato-adrenal y por lo tanto una liberación mejorada de noradrenalina, cortisol y vasopresina ⁽³⁷⁾. Esta activación masiva simpato-adrenal es importante debido a que estimula la reabsorción de líquido pulmonar y facilita la adaptación fisiológica del recién nacido después del parto, ya que promueve la madurez pulmonar, aumenta el

flujo sanguíneo, regula los niveles de citocinas circulantes y activa el sistema nervioso central ⁽³⁸⁾.

Por otro lado, se debe considerar que el cortisol es reconocido por estar estrechamente relacionado con el estrés, por lo que concentraciones altas de cortisol pueden ser perjudiciales, aquí la placenta juega un papel importante ya que dentro de sus funciones se encuentra el limitar la exposición a los posibles efectos nocivos de las hormonas del estrés materno, que cuando se administran directamente al feto pueden provocar una restricción del crecimiento intrauterino, que conduce a hipercortisolemia en la circulación fetal, lo que podría tener un impacto adverso en el desarrollo de los sistemas de órganos fetales, incluido el cerebro ⁽³⁹⁾. Igualmente, estudios en roedores, han mostrado que la corticosterona afecta la plasticidad neuronal en diferentes regiones del cerebro, disminuye la neurogénesis del hipocampo y altera el aprendizaje espacial ⁽³⁷⁾.

De igual manera es importante considerar que el cortisol tiene repercusiones sobre diferentes sistemas, como es el caso del sistema oxitocinérgico. Durante el trabajo de parto, el sistema oxitocinérgico y el sistema de estrés actúan de forma independiente, pero también pueden inhibir la actividad de cada uno. La OT liberada dentro del cerebro durante el trabajo de parto en respuesta a la activación del reflejo de Ferguson disminuye los niveles de CRF en el núcleo paraventricular (PVN) y del sistema nervioso simpático (SNS), por lo que modifica las reacciones de estrés inducidas por el trabajo de parto, reduciendo el estrés, dolor y miedo ⁽⁴⁰⁾. Además, la OT endógena al ser liberada en forma pulsátil durante el trabajo de parto, permite la liberación de encefalinas, un neurotransmisor que colabora a controlar el umbral del dolor durante esta etapa. Es preciso considerar, que cuando se administra oxitocina sintética (OTs) intravenosa de manera continua, se deja de interactuar con otros neurotransmisores y se necesitan dosis relativamente más altas para poder ejercer los efectos anteriormente mencionados ⁽⁵⁻⁴¹⁾.

Sin embargo, si la actividad en el sistema de estrés se vuelve demasiado alta, se induce el efecto contrario y la actividad en el sistema de OT y el SNPS disminuyen, ya que el estrés disminuye la liberación de OT ⁽⁴⁰⁾. Cambios a favor del sistema de estrés pueden ocurrir cuando las contracciones uterinas se vuelven demasiado frecuentes, intensas y dolorosas, en este caso, la señalización de los nervios sensoriales y simpáticos entrantes del útero dan lugar a una fuerte activación del sistema de estrés, por lo que la capacidad amortiguadora del sistema de OT ya no es suficiente ⁽⁴⁰⁾. Debido a esto, es que en el momento del parto cobra gran importancia el contacto físico, estimulación táctil y el apoyo emocional, ya que son estímulos para la liberación de OT a través de la activación de nervios sensoriales en la piel que estimulan la liberación de OT y disminuyen los niveles de estrés, miedo y dolor, es por esto que las mujeres piden intuitivamente contacto físico, caricias y tranquilidad durante el trabajo de parto, lo cual ayuda a mantener el equilibrio entre la OT y los sistemas de estrés ⁽⁴²⁾.

Oxitocina

Durante la gestación, el cuerpo y el cerebro maternos experimentan una transformación profunda y duradera para facilitar el parto y la maternidad, una de las hormonas vinculadas con estos cambios corresponde a la OT ⁽⁴³⁾.

La OT es una neurohormona peptídica formada por nueve aminoácidos. Es producida en las neuronas magnocelulares de los núcleos supraóptico (SON) y PVN del hipotálamo, desde ahí es transportada por su proteína transportadora, llamada neurofisina, a lo largo de los axones de las neuronas hipotalámicas hasta sus terminaciones en la neurohipófisis, donde es almacenada y posteriormente liberada al torrente sanguíneo ⁽⁴⁴⁾. La secreción de OT en las terminaciones neurosecretoras está regulada por la actividad eléctrica de las células oxitócicas del hipotálamo, estas células generan potenciales de acción que se propagan hasta las terminales nerviosas

pituitarias; las terminales contienen gran cantidad de vesículas ricas en que se libera por exocitosis cuando se despolarizan las terminales nerviosas. Su metabolismo es hepático y renal, se excreta por vía renal, solo pequeñas cantidades. Los principales estímulos que provocan la liberación de la OT son; la succión del pezón, estimulación de genitales y distensión del cuello uterino, conocido como Reflejo de Ferguson y aspectos sociales como compañía de una persona significativa ⁽⁴⁴⁾.

De las funciones que están atribuidas a la OT en la obstetricia están; la contractilidad uterina y la eyección de leche, pero también se ha descrito que contribuye a la generación del reconocimiento madre-hijo/a, debido a la activación de las vías de OT y dopamina en el cerebro ⁽⁴⁵⁾. La OT liberada dentro del cerebro influye en los procesos neuro-endocrinológicos, fisiológicos y psicológicos durante el parto y postparto que modulan la adaptación a la maternidad y fomentan el vínculo profundo con el hijo/a. Los niveles de OT y el número de sus receptores aumentan en el útero durante la gestación en respuesta al aumento de los niveles de estrógeno ⁽⁴⁴⁾.

Otras funciones reconocidas para de la OT son; mejorar el estado de ánimo y el bienestar; promover interacciones sociales saludables; reducir la actividad del SNS interviniendo en la ansiedad, el dolor y el estrés ⁽⁴⁶⁾, e incrementar la actividad del sistema nervioso parasimpático (SNPS), esto es, aumentar la sensación de relajación y calma. El sistema de OT está altamente activado al final de la gestación, sus niveles aumentan durante el trabajo de parto, estimulando las contracciones uterinas y contribuyendo a la apertura del canal del parto. A medida que avanza el trabajo de parto, los pulsos de OT aumentan, y en el momento del parto, los niveles de OT son 3 a 4 veces más altos que al comienzo del trabajo de parto. De igual manera, la OT se libera en el cerebro durante el parto a partir de las dendritas y los cuerpos celulares de las neuronas magnocelulares dentro del SON y PVN, así como de las ramas nerviosas cortas y de los nervios que contienen OT que se originan en las

neuronas parvocelulares en el PVN que inervan importantes áreas del cerebro (40).

La mayor liberación de OT resultante del parto vaginal facilitará el reconocimiento madre-hijo/a, así como el aprendizaje olfativo neonatal en el recién nacido, además, la OT durante el trabajo de parto cambia el efecto GABA de excitador a inhibidor en el cerebro fetal, permitiendo un efecto protector para hipoxia, la cual podría ocurrir en su paso por el canal del parto y por las contracciones uterinas maternas durante el trabajo de parto. Igualmente, en el puerperio temprano, la OT junto a la noradrenalina, vasopresina y prolactina promueven el aprendizaje olfativo y el cuidado materno (4). Otras instancias que aumentan los niveles de OT tanto en la madre como en el recién nacido, es cuando ambos se encuentran en contacto piel a piel y cuando se da inicio a la lactancia materna. La sincronía afectiva madre-hijo/a contribuye a elevar niveles de OT promoviendo el apego entre ambos, acción fundamental para la regulación de las emociones, la reactividad al estrés, la adaptación metabólica y el desarrollo social y cognitivo del recién nacido (4).

Al reconocer que el periodo perinatal está rodeado de diversos eventos neuroendocrinos, y por ende modificaciones de la regulación neuroendocrina, se transforma en un periodo crítico altamente susceptible a efectos en el desarrollo del niño/a a largo plazo. Esto, a propósito de existir diferentes escenarios que pueden afectar la cascada neuroendocrina durante el parto y el posparto, tales como, la administración de OTs, antagonistas del receptor de OT u opioides, separación madre-hijo/a después del parto o sustitución de la lactancia materna por alimentación con biberón (4). Todas estas circunstancias dan como resultado alteraciones en los niveles fisiológicos de algunas hormonas claves, como las mencionadas, contribuyendo a modificar la respuesta de conducta materna transformándose en un factor de riesgo en

la transición exitosa de la mujer a la maternidad, potenciando la presencia de trastornos afectivos como depresión postparto ⁽⁴⁾.

Se observa que el uso de OTs, aumenta las tasas de cesáreas, anestesia epidural y fiebre materna intraparto en mujeres primíparas y multíparas, según un estudio español, publicado en 2016, donde participaron 338 mujeres. Sin embargo, no afectó las tasas de desgarros perineales de tercer-cuarto grado y episiotomías, ni la necesidad de reanimación neonatal avanzada y puntajes Apgar. Los investigadores concluyeron que la estimulación con OTs no debe ser de manera sistemática, sino sólo en casos específicos donde se justifique su uso ⁽⁴⁷⁾. Igualmente, el uso de OTs puede aumentar el riesgo de parto quirúrgico y cesárea de emergencia ⁽⁴⁸⁾, lo que a su vez puede aumentar el riesgo de trastorno de estrés postraumático materno después del parto ⁽⁴⁹⁾. Olza-Fernández y colaboradores sugieren que el uso de OTs puede interferir con el inicio de la lactancia materna por parte del recién nacido, contraponiéndose a los beneficios en la lactancia y el vínculo entre la madre y su hijo, ambiente creado por la oxitocina naturalmente secretada por la mujer en el trabajo de parto ⁽⁵⁰⁾.

Dentro otras intervenciones clínicas que también pueden intervenir el sistema oxitocinérgico fisiológico, está el uso de la anestesia epidural debido a que bloquea la liberación de OT, incluso en el cerebro, lo que reduce la actividad de algunos de los mecanismos neuroendocrinos adaptativos. Algunos estudios han demostrado que las mujeres con anestesia epidural pueden no experimentar los cambios de personalidad beneficiosos habituales después del parto fisiológico, como la reducción de la ansiedad y la tensión y una mayor sociabilidad, por lo que pueden responder a sus recién nacidos de manera diferente ⁽⁵¹⁾.

Otra intervención que podrían provocar alteraciones en los mecanismos neuroendocrinos de reconocimiento madre-hijo/a es la eliminación del trabajo

de parto en las cesáreas programadas, donde la transición neurohormonal es bastante brusca, muy diferente a la cascada neuroendocrina que ocurre en un parto vaginal fisiológico. Estos recién nacidos presentan menores niveles de catecolaminas y cortisol, lo cual podría provocar el síndrome de dificultad respiratoria, siendo una de las complicaciones más frecuentes después de una cesárea electiva ⁽⁵²⁾. El parto por cesárea también puede alterar la colonización intestinal y el desarrollo inmunológico y puede causar cambios epigenéticos en el neonato ⁽³⁵⁾. Kelmanson y colaboradores en 2013 sugieren que la omisión del trabajo de parto puede afectar el desarrollo del cerebro del recién nacido, los limitados datos disponibles indican que los niños nacidos por cesáreas programadas, pueden enfrentar más trastornos emocionales y problemas de sueño en la edad preescolar ⁽⁵³⁾. Un estudio, realizado en 80 niños de 5 años, publicado en 2013, demostró que los niños nacidos por cesárea electiva, sin trabajo de parto presentaron significativamente más ansiedad y/o depresión, abstinencia y problemas de sueño a esa edad. Además, tenían valores estadísticamente significativamente más altos en la internalización de problemas, presentando mayor dificultad para resolver problemas de la vida cotidiana ⁽⁵³⁾. La omisión del trabajo de parto puede potencialmente afectar uno de los primeros pasos en la generación del reconocimiento entre madre-hijo/a y se ha informado que el riesgo de falla en el comienzo de la lactancia materna es mayor después del parto por cesárea, sobre todo si son programadas antes de las 39 semanas y la mujer es primípara ⁽⁵⁴⁾. La evidencia científica disponible sugiere que la interrupción del proceso neurohormonal del parto en humanos puede aumentar el riesgo de desarrollar trastornos mentales, del aprendizaje, del apego y de la personalidad más adelante en la vida y existe una preocupación creciente sobre los efectos de la cesárea en la maduración cerebral de los recién nacidos ⁽⁵³⁾.

Por otro lado, se han propuesto varias acciones para contrarrestar los efectos de las intervenciones en el parto que interrumpen los eventos neuroendocrinos fisiológicos, incluidas estrategias que maximizan el contacto piel con piel, cargar al recién nacido con frecuencia y dar masajes ⁽⁵⁵⁾ junto a la disminución del uso de prácticas médicas que puedan interrumpir la cascada neuroendocrina involucrada en adaptación de la madre y de su hijo/a, realizando cesáreas solo cuando es imprescindible y promover estrategias para disminuir la alarmantemente alta tasa de natalidad por cesáreas, muchas de ellas innecesarias ⁽⁵⁶⁾. Cabe destacar que los estudios que evalúan los efectos de las cesáreas suelen considerar sólo los resultados de salud a corto plazo y la morbilidad física. La literatura plantea que las posibles consecuencias a largo plazo de las cesáreas electivas tanto en el cerebro materno como en el recién nacido han recibido poca atención ⁽⁵⁷⁾.

Frente a este contexto, y reconociendo que el parto es un evento neurohormonal único, que implica la activación de una cascada hormonal ⁽⁴⁾, que aún posee insuficiente información de este evento a nivel de la unidad fetoplacentaria, se plantea que identificar los niveles de las tres hormonas expuestas según el tipo de parto, se transforma en una información valiosa por su importancia para el desarrollo del niño/a a largo plazo.

3.- HIPÓTESIS

Hipótesis principal:

El tipo de parto está asociado a diferencias en los niveles de hormonas tiroideas, cortisol y OT en la unidad fetoplacentaria.

Hipótesis Alternativa:

La manipulación neurohormonal del parto como el uso de OTs y de anestesia, están asociados modificaciones en los niveles de TSH, cortisol y OT en la unidad fetoplacentaria.

4.- OBJETIVOS

- **Objetivo General:**

Relacionar el tipo de parto con los niveles neurohormonales de TSH, cortisol y OT en la unidad feto placentaria, de embarazos de bajo riesgo atendidos en un hospital del sur de Chile, durante los años 2014-2017.

- **Objetivos Específicos:**

- **OE 1:** Describir el perfil biopsicosocial del grupo en estudio.
- **OE 2:** Determinar los niveles de oxitocina, cortisol y TSH en la unidad fetoplacentaria, según tipo de parto.
- **OE 3:** Describir los tipos de partos y sus intervenciones clínicas aplicadas durante este periodo.
- **OE 4:** Asociar los niveles de las neurohormonas señaladas según el tipo de parto.
- **OE 5:** Asociar los niveles de las neurohormonas señaladas con las

intervenciones clínicas identificadas durante el trabajo de parto.

5.-MATERIAL Y MÉTODO

Diseño:

Estudio cuantitativo, observacional, transversal y correlacional.

Población y Muestra

Población 155 mujeres que participaron del estudio "Efectos de la oxitocina sintética utilizada durante el parto, en el neurodesarrollo y comportamiento del niño(a) durante el primer año de vida" (VRID Código 212.084.013-1.0), entre los años 2014-2017 en el Hospital Clínico Dr. Guillermo Grant Benavente, quienes tuvieron embarazos de bajo riesgo que desenlizaron en partos vaginales o cesáreas sin resultados maternos o neonatales adversos y que poseían los antecedentes clínicos de sus partos completos. En el estudio señalado anteriormente, A estas mujeres, se les tomó una muestra de 10 ml de sangre de cordón umbilical al momento de parto, la cual se congeló a -20 °C en 3 alícuotas identificadas por cada participante. En una de esas alícuotas fue determinado el nivel plasmático de OT, quedando 2 alícuotas congeladas para estudios posteriores. A propósito de un segundo proyecto VRID "Caracterización de los sistemas oxitocinérgico y tiroideo, en la unidad feto placentaria según tipo de parto" (Código 220.84A.021-INV), se utilizó una segunda alícuota, para la determinación de las otras hormonas de estudio, previo re-consentimiento de las madres. La muestra que logro ser re-consentida fue de 55 madres de las cuales solo se pudieron determinar 50 niveles neurohormonales, debido a perdida de la alícuota, hemolisis o precipitación inadecuada de la muestra. Esta muestra fue no probabilística, consecutiva.

Criterios de Inclusión y Exclusión

Los criterios de inclusión corresponden a mujeres que respondieron a la solicitud de re-consentimiento. Y los criterios de exclusión a madres que no fue posible ubicarlas, madres que no estuvieron dispuestas a re-consentir y muestras de sangre de cordón umbilical congeladas menores a 0,5 ml, que estaban precipitadas o que se perdieron.

Instrumento

Los datos fueron extraídos desde la base de datos existente de la primera investigación mencionada, que utilizó un cuestionario compuesto de cuatro ámbitos: datos biosociodemográficos, tales como edad, nivel educacional, ocupación; antecedentes de salud como el estado nutricional y presencia de enfermedades crónicas; antecedentes obstétricos, tales como paridez, edad gestacional al momento de parto, el tipo de parto y caracterización de las intervenciones clínicas durante el trabajo de parto y el último ítem corresponde a los niveles neurohormonales de la unidad feto placentaria de oxitocina, incorporando las mediciones de los niveles de cortisol y de hormonas tiroideas (T4L, T3, T4 y TSH).

Variables

Variables independientes: tipo de parto (parto vaginal expuesto a OTs, cesárea de urgencia post exposición a OTs y con madre y recién nacido sano, parto vaginal no expuestos a OTs y cesárea electiva sin trabajo de parto) y las intervenciones clínicas realizadas durante este periodo tales como; uso de anestesia (peridural, raquídea o local), uso de analgesia (inhalatoria, medidas no farmacológicas), uso de antibióticos, alumbramiento dirigido y uso de uterotónicos.

Variables dependientes: niveles de neurohormonas en la unidad feto

placentaria de: cortisol, oxitocina y de hormonas tiroideas (T4L, T3, T4 y TSH).

Variables de caracterización de la muestra: corresponden a variables independientes, que consisten en características sociodemográficas de las madres, tales como, edad, nivel educacional, ocupación; antecedentes de salud y gineco-obstétricos como estado nutricional, paridez, presencia de enfermedades crónicas previas y/o patologías durante el embarazo.

Variables intervinientes: Acompañamiento por persona significativa durante el trabajo de parto y parto.

El detalle de cada variable se puede observar al final del documento, en el anexo n° 1.

Procedimiento

Técnica de recogida de Información:

Acceso a la base de datos general del estudio "Efectos de la oxitocina sintética utilizada durante el parto, en el neurodesarrollo y comportamiento del niño(a) durante el primer año de vida", con la extracción de datos de las madres que re-consintieron su participación, para crear una nueva base con las variables en estudio. La determinación de oxitocina (previamente identificada se realizó mediante técnica de ELISA). El cortisol, también se midió por técnica de ELISA y TSH, T3 y T4L y T4T, se midieron mediante técnica de Quimiluminiscencia, Equipo XT 5600. Toda la información se incorporó a una base de datos Excel, para posterior análisis.

Análisis de datos

Importada la base de datos, al software Stata versión 14.0, se realizó análisis univariado y bivariado.

En el análisis univariado, que permite describir las variables del estudio. las variables cuantitativas son presentadas mediante promedio (media), desviación estándar (DE), valores mínimos y máximos. Las variables

cualitativas son presentadas en frecuencia absoluta y relativa porcentual. En el análisis bivariado, a propósito de identificar asociación entre variables principales del estudio tipos de parto y niveles neurohormonales y las intervenciones farmacológicas y no farmacológicas y niveles neurohormonales de la unidad feto placentaria, aplicando pruebas paramétricas (T Student) en el caso que la variable se comportara de manera normal y no paramétricas (Mann Whitney) en caso contrario. Finalmente, para se aplicó correlación de Spearman para reconocer el comportamiento específico entre los niveles hormonales por tipo de parto separado. Se consideró una relación estadísticamente significativa cuando el p valor fue $\leq 0,05$, con una confiabilidad del 95%.

Consideraciones éticas:

El protocolo de este estudio es parte del proyecto VRID No 220.84A.021-INV “Caracterización de los sistemas oxitocinérgico y tiroideo, en la unidad feto placentaria según tipo de parto.” Año 2020-2022, que fue presentado a tres comités de éticas: Comité Ético Científico del Servicio de Salud de Concepción (anexo 2.1), el Comité Ético científico y de bioseguridad de la Vicerrectoría de Investigación y Desarrollo de la Universidad de Concepción (anexo 2.2) y el Comité Ético Científico de la Facultad de Medicina (2.3) siendo aprobado, en los anexos se encuentran las respectivas resoluciones.

Se contactó a las mujeres que fueron parte del estudio entre los años 2014-2017, para participar en este nuevo estudio, a cada una de ellas se les envió la ficha informativa (anexo 3.1) y re-consentimiento (anexo 3.2) del actual proyecto, en los cuales se explicita la información de este nuevo estudio entre los cuales esta: título, objetivo, descripción y diseño del estudio, razón por la cual se le invita a participar, investigadores responsables, riesgos y beneficios de su participación, entre otros.

6.- RESULTADOS

Perfil sociodemográfico de la muestra:

Se trata de 50 mujeres que poseen una mediana de 26,5 años y un promedio de edad cercano a 27 años, cuya actividad principal es ser dueña de casa, tienen en su mayoría educación media, y su estado nutricional se concentra en el sobrepeso. Solo un 12% posee enfermedades crónicas previas al embarazo, el resto son mujeres sin patología. El detalle de esta información se puede revisar en la tabla n°1.

Tabla n° 1. Perfil biosociodemográfico de 50 mujeres embarazadas de bajo riesgo

Variable	Media (DE)	Mín.-Máx.
Edad	26,92(6,806)	17-42
	n	%
Ocupación		
Dueña de casa	20	40,0
Trabajadora independiente	5	10,0
Trabajadora dependiente	15	30,0
Estudiante	9	18,0
No responde	1	2,0
Escolaridad		
Básica	3	6,0
Media	30	60,0
Superior	17	34,0
Estado nutricional		
Bajo peso	2	4,0
Normo peso	15	30,0
Sobrepeso	23	46,0
Obesidad	10	20,0
Enfermedad crónica		
Si	6	12,0
No	44	88,0

Fuente: elaboración propia

Perfil obstétrico de la muestra:

En relación a sus antecedentes obstétricos, en promedio las mujeres tenían 39,3 (DE 1,266; con mínimo 36 – 41) de semanas de edad gestacional en el momento de parto. El 52% (n=26) de las mujeres eran primigestas, el 80% (n=40) sin patología asociada al embarazo, y de quienes poseen, la que predomina es la diabetes gestacional tratada con dieta (n=4). Todos los tipos de parto se encuentran representados en este estudio, siendo el parto acelerado el más frecuente (n=13) y la cesárea electiva el menos frecuente (n=7). Entre las principales causas de cesárea electiva o inducción de parto, destacan; la macrosomía, desproporción céfalo pélvica (DCP) y el embarazo prolongado. En un 66% (n=33) de los partos se utilizó oxitocina sintética y en un 34% (n=17) se realizó alumbramiento dirigido, en promedio la dosis de OT utilizada durante el trabajo de parto fue de 11,91 mU/ml, mientras que aquellas mujeres con alumbramiento dirigido recibieron en promedio 15,29 mU/ml. El detalle de esta información se puede revisar en la tabla n°2.

En cuanto a los recién nacidos (RN), como información adicional a la tabla, se destacan los siguientes datos; en promedio presentaron un peso de 3478 g, talla 50,6 cm, y Apgar 8-9-9 a los 1,5 y 10 minutos de vida. Todos ellos, sin patología neonatal y como diadas fueron dados de alta en condición de sanos.

Tabla n° 2: Perfil de la muestra en estudio

Variable	n	%
Nombre patología asociada al embarazo (n=10)		
Oligohidroamnios	2	20
Restricción del crecimiento intrauterino	1	10
Diabetes gestacional	4	40
Colestasia intrahepática	2	20
Síndrome hipertensivo leve	1	10
Paridez (n=50)		
Primigesta	26	52,0
Múltipara	24	48,0
Tipo de parto		
Espontáneo	12	24,0
Acelerado	13	26,0
Inducido	8	16,0
Cesárea electiva	7	14,0
Cesárea de urgencia	10	20,0
Causa inducción o cesárea		
Embarazo prolongado	5	10,0
Patología materna	4	8,0
Cesárea anterior	4	8,0
Alteración UFP	1	2,0
Dilatación estacionaria	4	8,0
Podálica o transversa	2	4,0
Sin condiciones obstétricas	1	2,0
DCP o macrosomía	5	10,0
Uso de OT sintética durante el trabajo de parto		
Si	33	66,0
No	17	34,0
Alumbramiento dirigido		
Si	17	34,0
No	33	66,0
Dosis de exposición a OT		Media (DE)
Dosis máxima OT recibida durante el trabajo de parto (mU/ml)		11,91 (5,807)
Dosis OT usada en alumbramiento dirigido (mU/ml)		15,29 (1,213)
		Min-Max
		1-24
		15-20

Fuente: elaboración propia

Niveles neurohormonales en la unidad fetoplacentaria, según tipo de parto:

Las determinaciones hormonales intraparto para las hormonas estudiadas a nivel general correspondieron a: una media de 76,82 pcg/ml (DE, 43,2) de OT; 5,09 mg/ml (DE 3,4) de Cortisol. En cuanto a las hormonas tiroideas: T4L fue de 1,52 ng/dl (DE 0,346), T3 fue de 0,55933 ng/ml (DE 0,128), T4T fue de 10,397 ug/dl (DE 3,45) y de TSH fue de 8,49 uUI/ml (DE 6,61).

En relación a los resultados obtenidos según tipo de parto, los niveles de OT fueron más altos en los partos acelerados con una media de 97,6 pcg/ml (DE 53,37) y los niveles más bajos se presentaron en los partos espontáneo con una media de 60,4 pcg/ml (DE 34,23). En cuanto al cortisol, los valores más altos fueron obtenidos en los partos acelerados con una media de 7,3 mg/ml (DE 2,94) y niveles más bajos fueron obtenidos en las cesáreas electivas con una media de 2,3 mg/ml (DE 1,2). En tanto, para T4L se encontraron pequeñas diferencias entre el parto espontáneo que presentó el mayor valor con una media de 1,58 ng/dl (DE, 0,26) y las cesáreas que presentaron una media de 1,46 ng/dl, lo mismo ocurrió con la T3, donde también las diferencias fueron mínimas, como lo refleja la tabla n°3. En el caso de la T4 el mayor valor reportado fue de 11,36 ug/dl (DE 2,3) para parto vaginal, y el menor valor se obtuvo en las cesáreas electivas, con un 9,83 ug/dl (DE 4,40). Por último, en el caso de la TSH el parto inducido reportó mayores niveles con una media de 10,85 uUI/ml (D, 12,73), y los niveles más bajos se encontraron en las cesáreas de urgencia, con una media de 5,66 uUI/ml (DE, 2,73). Para más detalles, ver tabla n°3.

Tabla nº3: Niveles neurohormonales promedio según tipo de parto.

Tipo de parto	NIVELES NEUROHORMONALES EN PLASMA DE CORDÓN UMBILICAL												
		OT (pcg/ml)		Cortisol (mg/ml)		T4L (ng/dL)		T3 (ng/dL)		T4 (ug/dL)		TSH (uUI/mL)	
	n	Media (DE)	Min-Máx	Media (DE)	Min-Máx	Media (DE)	Min-Máx	Media (DE)	Min-Máx	Media (DE)	Min-Máx	Media (DE)	Min-Máx
Parto espontáneo	12	60,42 (34,23)	28-145	4,2 (2,19)	0,8-7,1	1,58 (0,26)	1,23-2,16	0,55 (0,59)	0,5-0,72	11,36 (2,3)	7,83-14,7	8,34 (5,66)	3,45-22,81
Parto acelerado	13	97,61 (53,37)	24-184	7,3 (2,94)	3-11,4	1,50 (0,20)	1,09-1,79	0,54 (0,15)	0,13-0,83	10,06 (3,21)	2,46-14,8	10,66 (5,34)	3,69-21,13
Parto inducido	8	73,0 (29,54)	18-109	5,07 (3,82)	1,1-8,1	1,55 (0,12)	1,38-1,73	0,53 (0,11)	0,38-0,78	10,01 (2,33)	4,59-11,7	10,85 (12,73)	2,4-40,66
Cesárea electiva	7	66,85 (51,11)	29-170	2,3 (1,21)	0,6-3,6	1,46 (0,40)	0,62-1,83	0,47 (0,34)	-0,28-0,76	9,83 (4,40)	0,86-15,3	6,06 (1,67)	4,39-9,34
Cesárea de urgencia	10	82,0 (35,76)	31-130	5,00 (4,56)	0,6-13,8	1,46 (0,61)	0,1-1,96	0,50 (0,28)	-0,12-0,94	10,36 (5,02)	1,69-15,1	5,66 (2,73)	2,7-10,9

Fuente: elaboración propia.

Intervenciones aplicadas durante el trabajo de parto según tipo de parto:

En cuanto a las intervenciones realizadas durante el trabajo de parto, predominó el uso de anestesia en un 84% (n=42) de los partos y en menor medida la analgesia con un 36% (n=18). Dentro de las intervenciones anestésicas, la más utilizada fue la anestesia local con un 54% (n=27), seguido de la peridural y raquídea con un 40% (n=20) y 30% (n=15) respectivamente, es importante destacar que más de un tipo de anestesia podría estar presente en la misma usuaria. Dentro del uso de otros medicamentos, la papaverina y antibióticos, tuvieron el mismo porcentaje de uso, 24% (n=12). En relación a las intervenciones analgésicas, se describe que el óxido nitroso se utilizó en el 28% (n=14) de los partos y dentro de las medidas no farmacológicas para el alivio del dolor, sólo un 20% (n=10) utilizó el balón kinésico, y ninguna de las participantes usó técnicas asociadas a la hipnosis ni masajes. Sin embargo, el 84% (n=42) se encontraba acompañadas por una persona significativa durante su trabajo de parto y/o parto.

Al relacionar el tipo de parto con el uso de intervenciones farmacológicas, para optimizar la lectura de resultados se ha separado en dos tablas, dejando exclusivamente en una de ellas lo asociado a anestesia. Respecto del uso de intervenciones farmacológicas generales, se identificaron relaciones estadísticamente significativas para aquellos partos vaginales intervenidos (acelerado o inducido) para el uso de papaverina con un p valor de 0,044, mientras que el uso de antibióticos que concentra en las cesáreas, al igual que el uso de alumbramiento dirigido (p valor < 0,001). También se destaca uso de OT sintética que está concentrado en los partos vaginales intervenidos y las cesáreas de urgencia (p valor < 0,0001). Ver tabla nº 4.

Tabla nº4: Uso de intervenciones farmacológicas según tipo de parto.

Tipo de parto	INTERVENCIONES FARMACOLÓGICAS									
	Óxido nitroso		Papaverina		Antibiótico		OT Sintética en el Trabajo de parto		Alumbramiento dirigido (OT post nacimiento)	
	Si	No	Si	No	Si	No	Si	No	Si	No
	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)
Espontáneo	5 (41,7)	7 (58,3)	2 (16,6)	10 (83,4)	1 (8,3)	11 (91,7)	0 (0)	12 (100)	2 (16,6)	10 (83,4)
Acelerado	4 (30,8)	9 (69,2)	4 (30,8)*	9 (69,2)	0 (0)	13 (100)	13 (100)*	0 (0)	1 (7,7)	12 (92,3)
Inducido	4 (50)	4 (50)	5 (62,5)*	3 (37,5)	0 (0)	8 (100)	7 (87,5)*	1 (12,5)	0 (0)	8 (100)
Cesárea electiva	0 (0)	7 (100)	0 (0)	7 (100)	5 (71,4)*	2 (28,6)	3 (42,9)	4 (57,1)	7 (100)*	0 (0)
Cesárea urgencia	1(10)	9 (90)	1 (10)	9 (90)	6 (60)*	4 (40)	7 (70)*	3 (30)	7 (70)*	3 (30)
*estadísticamente significativo. Prueba exacta de Fisher										

Fuentes: elaboración propia.

En el uso de anestesia, se observa que los partos vaginales tienen mayor proporción de aplicación de anestesia local, con un p valor < 0,001. Mientras que el uso de anestesia peridural se concentra en aquellos partos acelerados y cesáreas de urgencias con un p valor 0,001 y de 0,021 respectivamente. Ver tabla nº 5.

Tabla nº5: Uso de Anestesia según tipo de parto.

Tipo de parto	TIPO DE ANESTESIA							
	Anestesia Local		Peridural		Raquídea		Peridural y Raquídea	
	Si n(%)	No n(%)	Si n(%)	No n(%)	Si n(%)	No n(%)	Si n(%)	No n(%)
Espontáneo	10 (83,4)*	2 (16,6)	2 (16,6)	10 (83,4)	0 (0)	12 (100)	0 (0)	12 (100)
Acelerado	11 (84,6)*	2 (15,4)	8 (61,5)*	5 (38,5)	0 (0)	13 (100)	0 (0)	13 (100)
Inducido	5 (62,5)*	3 (37,5)	2 (25)	6 (75)	0 (0)	8 (100)	0 (0)	8 (100)
Cesárea electiva	0 (0)	7 (100)	1 (14,3)	6 (85,7)	7 (100)*	0 (0)	1 (14,3)*	6 (85,7)
Cesárea urgencia	1 (10)	9 (90)	7 (70)*	3 (30)	8 (80)*	2 (20)	5 (50)*	5 (50)

*estadísticamente significativo. Prueba exacta de Fisher

Fuente: elaboración propia

Finalmente, en las intervenciones no farmacológicas no se observaron diferencias estadísticamente significativas con el tipo de parto: identificando un p valor de 0,38 para el uso de balón kinésico y un p valor de 0,806 para el acompañamiento en el parto. Ver tabla nº 6.

Tabla nº6: Uso de intervenciones clínicas no farmacológicas según tipo de parto

Tipo de parto	Balón kinésico		Acompañamiento en el parto	
	Si	No	Si	No
	n	%	n	%
Espontaneo	2(16,6)	10(83,4)	10(83,4)	2(16,6)
Acelerado	5 (38,5)	8(61,5)	12(92,3)	1(7,7)
Inducido	1(12,5)	7(87,5)	7(87,5)	1(12,5)
Cesárea electiva	0(0)	7(100)	5(71,4)	2(28,6)
Cesárea urgencia	2(20)	8(80)	8(80)	2(20)

Fuente: elaboración propia

Niveles neuro-hormonales según tipo de parto:

Al asociar las diferentes determinaciones neuro-hormonales según el tipo de parto, se identifican mayores niveles de OT en los partos acelerados (p valor =0,05), misma situación con los niveles de cortisol (p valor = 0,005). Mientras que, en los partos por cesárea se pueden observar menores niveles de TSH tanto en la cesárea electiva como en la cesárea de urgencia con valores p de 0,02 y 0,01, respectivamente. Ver tabla nº 7.

Tabla nº7: Distribución de la relación de niveles neurohormonales según tipo de parto.

Tipo de parto	NIVELES NEUROHORMONALES												p valor
	OT (pcg/ml)	p valor	Cortisol (mg/ml)	p valor	T4L (ng/dL)	p valor	T3 (ng/dL)	p valor	T4 (ug/dL)	p valor	TSH (uUI/mL)		
	n	Media (DE)	Media (DE)	Media (DE)	Media (DE)	Media (DE)	Media (DE)	Media (DE)	Media (DE)	Media (DE)			
Espontáneo													
SI	12	60,42 (34,23)	0,08	4,2 (2,19)	0,33	1,58 (0,26)	0,44	0,55 (0,59)	0,58	11,36 (2,3)	0,26	8,34 (5,66)	0,92
NO	38	82,66 (44,40)		5,3 (3,74)		1,49 (0,37)		0,52 (0,22)		10,09 (3,7)		8,54 (6,95)	
Acelerado													
SI	13	97,61 (53,37)	0,05*	7,3 (2,94)	0,005*	1,50 (0,20)	0,87	0,54 (0,15)	0,73	10,06 (3,21)	0,69	10,66 (5,34)	0,06
NO	37	70,19 (36,87)		4,24 (3,28)		1,52 (0,38)		0,52 (0,21)		10,51 (3,56)		7,73 (6,90)	
Inducido													
SI	8	73,0 (29,54)	0,68	5,07 (3,82)	0,97	1,55 (0,12)	0,75	0,53 (0,11)	0,89	10,01(2,33)	0,73	10,85(12,73)	0,27
NO	42	78,14 (45,26)		5,03 (3,42)		1,51 (0,37)		0,53 (0,21)		10,46(3,64)		8,04 (4,82)	
Cesárea electiva													
SI	7	66,85 (51,11)	0,49	2,3 (1,21)	0,02*	1,46 (0,40)	0,63	0,47 (0,34)	0,46	9,83(4,40)	0,64	6,06 (1,67)	0,02*
NO	43	79,02 (41,91)		5,48 (3,49)		1,52 (0,34)		0,54 (0,16)		10,48(3,32)		8,89 (7,03)	
Cesárea urgencia													
SI	10	82,0 (35,76)	0,66	5,00 (4,56)	0,96	1,46 (0,61)	0,60	0,50 (0,28)	0,65	10,36 (5,02)	0,97	5,66 (2,73)	0,01*
NO	40	76,15 (44,88)		5,05 (3,18)		1,53 (0,25)		0,53 (0,17)		10,40 (3,02)		9,20 (7,11)	
*estadísticamente significativo. Prueba exacta de Fisher													

Fuente: elaboración propia

Niveles neurohormonales según intervenciones realizadas:

Se identificaron relaciones estadísticamente significativas en: el uso de antibiótico en relación con los niveles de TSH, (p valor = 0,0387) en donde la media es menor, versus la media de los no expuestos. Del mismo modo, se observó p valor de 0,0231, entre la exposición a anestesia local y los niveles plasmáticos de cortisol, con valores más altos en aquellos expuestos a este tipo de anestesia. Por otra parte, el uso de anestesia raquídea se relacionó con niveles más bajos de cortisol y TSH; p valor de 0.0067 y 0.0284 respectivamente, situación que se repite respecto de estas dos mediciones hormonales en mujeres expuestas a alumbramiento dirigido, con un p valor de 0,02 y 0,0307 respectivamente (tabla nº8). En el resto de las intervenciones farmacológicas como no farmacológicas, no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre la exposición a la práctica y los niveles neurohormonales determinados en este estudio. Para mayor detalle ver tabla nº 8.

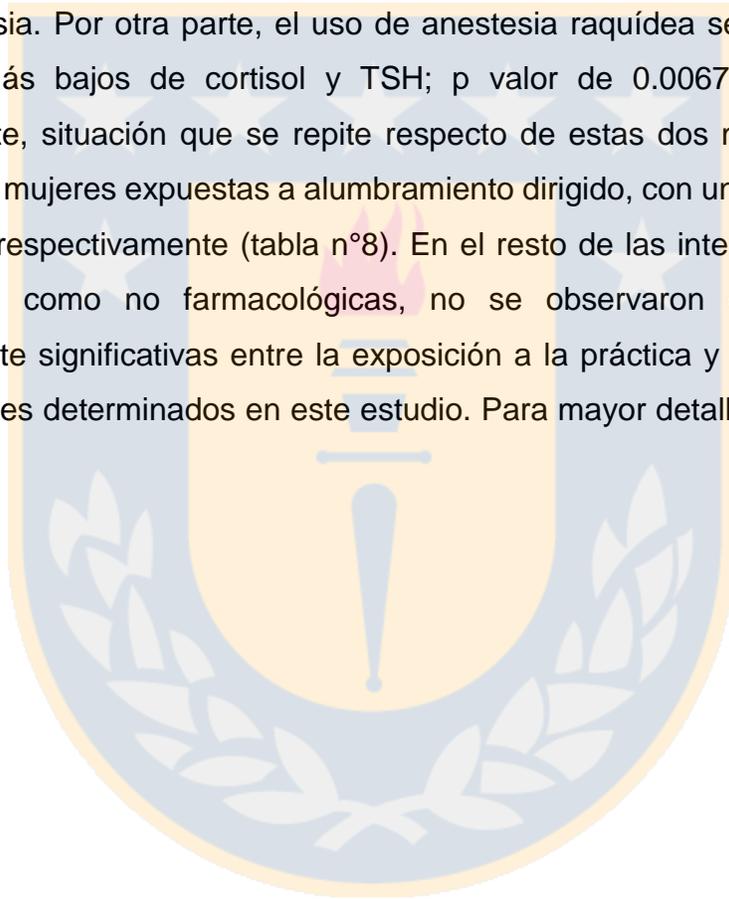


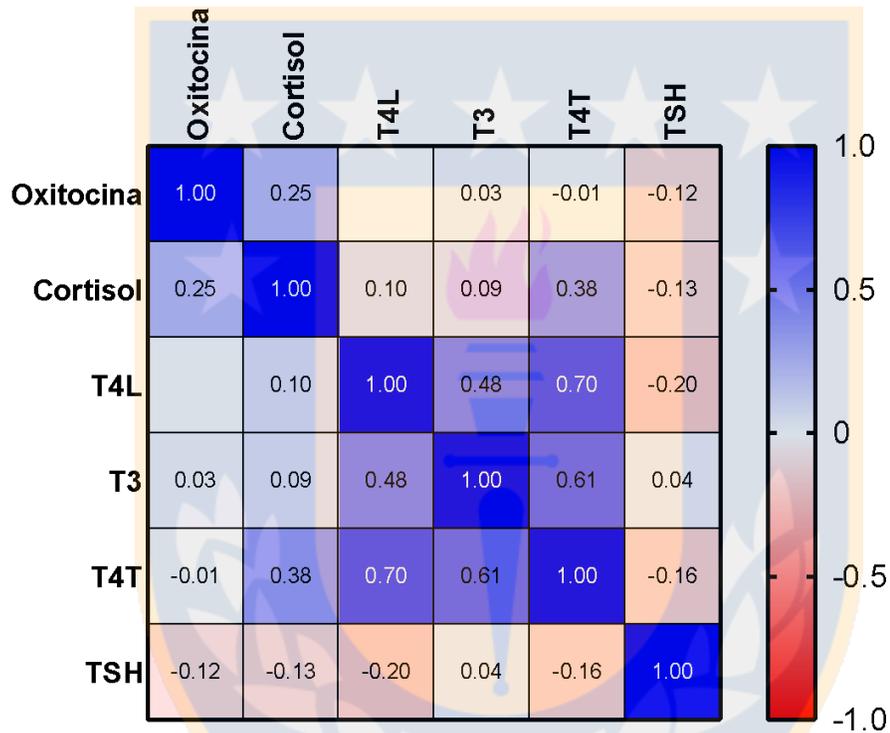
Tabla nº8: Distribución de la relación de niveles neurohormonales según tipo de intervenciones realizadas.

Intervenciones farmacológicas	n	NIVELES NEUROHORMONALES											
		OT (pcg/ml)	p valor	Cortisol (mg/ml)	p valor	T4L (ng/dL)	P valor	T3 (ng/dL)	p valor	T4 (ug/dL)	p valor	TSH (uUI/mL)	p valor
		Media (DE)		Media (DE)		Media (DE)		Media (DE)		Media (DE)		Media (DE)	
Óxido nitroso													
SI	14	77,43 (48,4)	0,8	6,01 (4,12)	0,38	1,47 (0,19)	0,16	0,51 (0,136)	0,19	10,37 (3,58)	0,97	10,49 (6,83)	0,23
NO	36	77,3 (41,4)		4,66 (3,14)		1,53 (0,39)		0,54 (0,22)		10,41 (3,45)		7,72 (6,45)	
Papaverina													
SI	12	81,83 (45,20)	0,64	5,96 (3,24)	0,20	1,52 (0,27)	0,50	0,55 (0,19)	0,99	9,70 (3,70)	0,61	13,24 (10,60)	0,064
NO	38	75,89 (42,74)		4,75 (3,50)		1,52 (0,37)		0,52 (0,20)		10,62 (3,40)		6,99 (3,86)	
Antibióticos													
SI	12	74,66 (44,34)	0,72	3,84 (3,68)	0,07	1,44 (0,58)	0,94	0,45 (0,31)	0,91	10,19 (4,69)	0,92	5,59 (2,24)	0,0387*
NO	38	78,16 (43,07)		5,42 (3,33)		1,54 (0,24)		0,55 (0,14)		10,46 (3,04)		9,41 (7,28)	
Anestesia local													
SI	27	77,67(46,02)	1,00	5,83 (3,14)	0,0231*	1,54 (0,22)	0,69	0,54 (0,12)	0,55	10,37 (2,856)	0,77	9,22 (5,72)	0,14
NO	23	75,38 (40,25)		4,187 (3,70)		1,48 (0,47)		0,50 (0,26)		10,29 (4,16)		7,71 (7,75)	
Peridural													
SI	20	89,05 (47,04)	0,14	5,35 (3,71)	0,79	1,54 (0,32)	0,90	0,56 (0,18)	0,82	10,31 (3,37)	0,93	9,46 (8,69)	0,59
NO	30	69,5 (38,85)		4,83 (3,31)		1 (0,37)		0,51 (0,21)		10,46 (3,56)		7,8 (4,83)	
Raquídea													
SI	15	79,67 (43,25)	0,78	3,67 (3,89)	0,0067*	1,40 (0,53)	0,44	0,47 (0,32)	0,96	9,74 (4,80)	0,73	5,70 (2,24)	0,0284*
NO	35	76,31 (43,41)		5,63 (3,12)		1,56 (0,22)		0,55 (0,12)		10,68 (2,72)		9,69 (7,48)	
Oxitocina sintética													
SI	30	86,33 (47,1)	0,09	5,93 (3,96)	0,09	1,51 (0,38)	0,95	0,51 (0,18)	0,27	10,06 (3,61)	0,49	9,22 (7,66)	0,66
NO	20	63,8 (32,42)		3,7 (1,89)		1,53 (0,31)		0,55 (0,22)		10,90 (3,22)		7,40 (4,58)	
Alumbramiento dirigido													
SI	17	73,60 (40,71)	0,70	3,78 (3,45)	0,02*	1,44 (0,51)	0,79	0,48 (0,28)	0,81	9,99 (4,66)	0,84	5,80 (1,99)	0,0307*
NO	33	79,24 (44,54)		5,69 (3,31)		1,56 (0,22)		0,56 (0,13)		10,60 (2,70)		9,88 (7,69)	
Intervenciones no farmacológicas													
Balón kinésico													
SI	10	87,2 (47,08)	0,49	6,14 (3,45)	0,24	1,40 (0,54)	0,42	0,47 (0,27)	0,70	9,34 (4,32)	0,46	10,22 (6,09)	0,297
NO	40	74,85 (42,12)		4,76 (3,44)		1,55 (0,28)		0,54 (0,18)		10,66 (3,21)		8,06 (6,74)	
Acompañamiento durante el parto													
SI	42	76,69 (41,22)	0,97	5,12 (3,27)	0,47	1,51 (0,32)	0,65	0,54 (0,17)	0,33	10,36 (3,37)	0,51	7,83 (4,44)	0,61
NO	8	80,63 (54,27)		2,15 (4,49)		1,56 (0,49)		0,46 (0,313)		10,60 (4,08)		11,97 (13,18)	

*estadísticamente significativo. Test de Wilcoxon (Mann Whitney)

Para estimar de manera más precisa la relación entre los tipos de partos y los niveles hormonales se aplicaron correlaciones entre ambas variables obteniendo los siguientes resultados, que se presentan en las siguientes figuras:

Figura n°1: Correlación entre niveles neurohormonales en todos los tipos de partos.

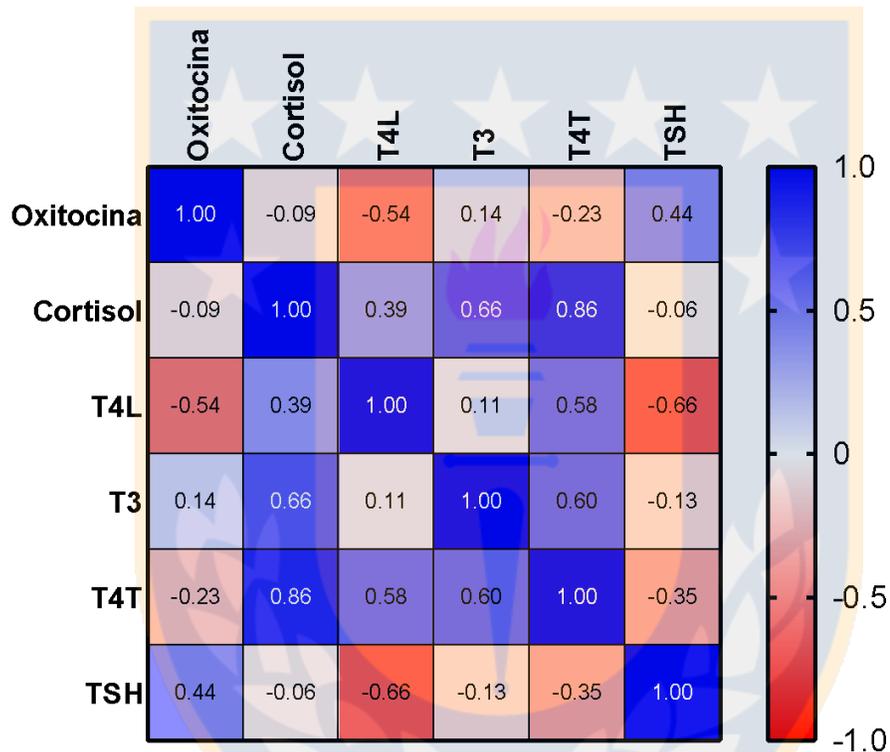


Fuente: elaboración propia

Considerando todos los tipos de partos, se pudo observar una correlación estadísticamente significativa (p valor de 0,006) entre los niveles de T4T y los niveles de cortisol (figura 1).

Al separar dicho análisis por tipo de parto, se puede observar que para el parto espontáneo existen correlaciones entre las hormonas tiroideas, el cortisol y que en la medida que se modifica los tipos de parto dichas correlaciones se modifican, o bien se ausentan, situación que se identifican en las figuras 2 a la 6.

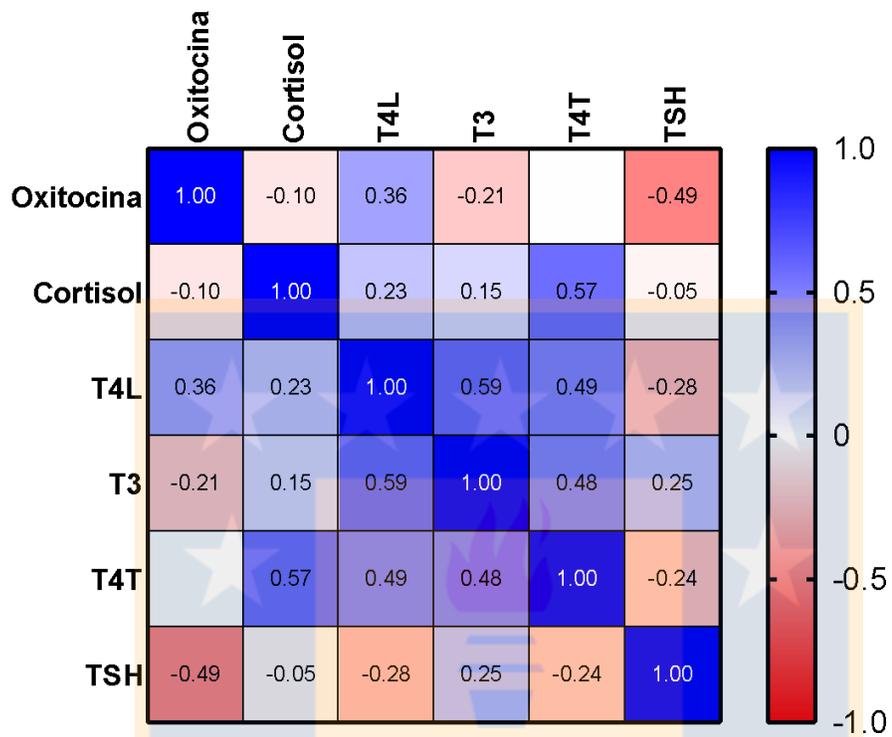
Figura n°2: Correlación entre niveles neurohormonales en partos espontáneos.



Fuente: Elaboración propia.

En el parto espontáneo, se puede observar una correlación estadísticamente significativa entre los niveles de T4T con Cortisol (p valor = 0,0006); T4T con T4L (p valor = 0,049); T4T con T3 (p valor =0,041) y de TSH con T4L (p valor= 0,022).

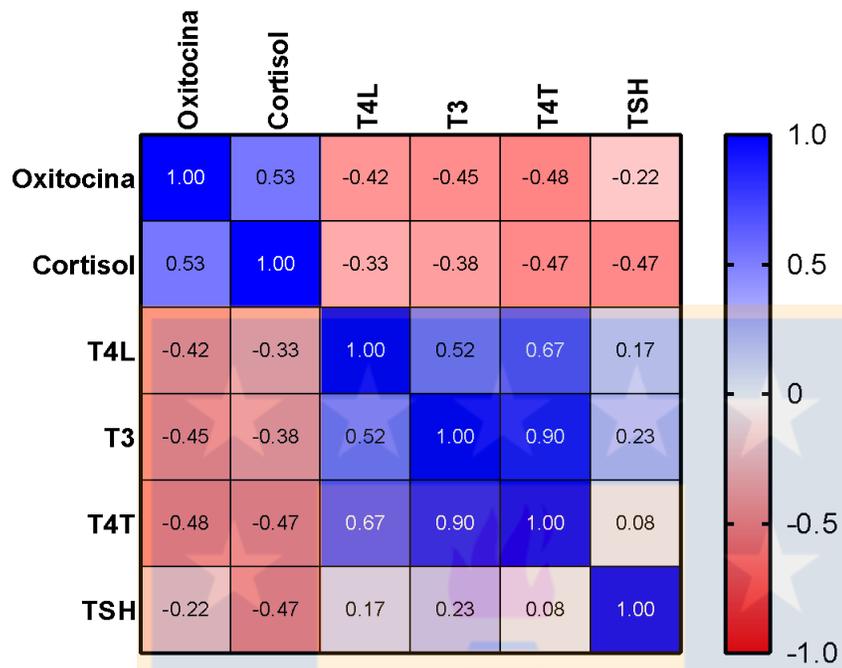
Figura n°3: Correlación entre niveles neurohormonales en partos acelerados.



Fuente: elaboración propia

Se identifica acá la presencia de niveles hormonales correlacionados sólo entre T3 y T4L, con p valor = 0,043.

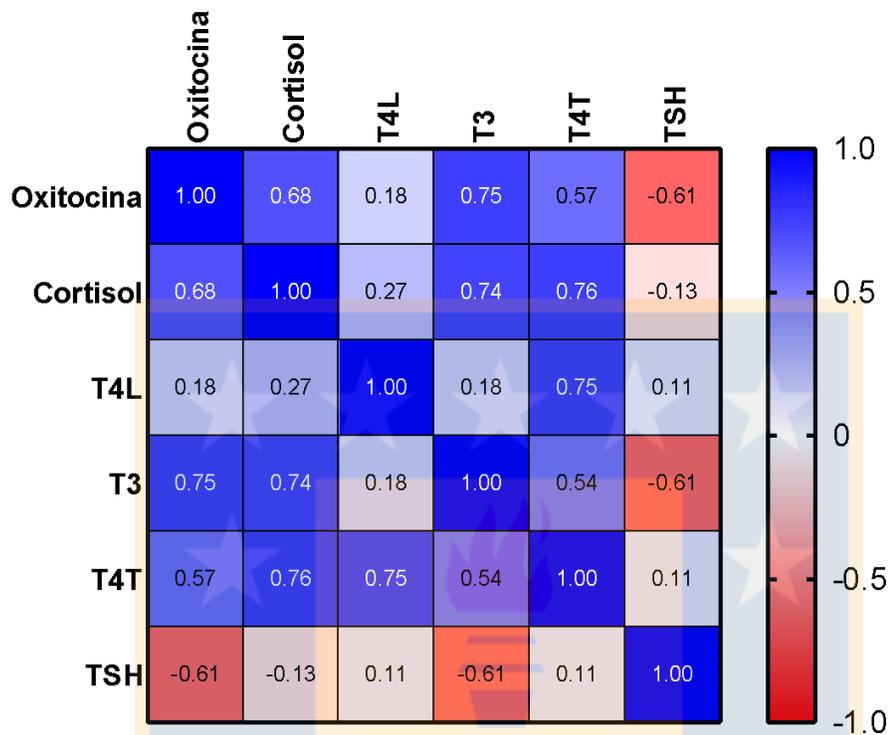
Figura n°4: Correlación entre niveles neurohormonales en partos inducidos.



Fuente: elaboración propia.

Se observa una correlación entre los niveles hormonales de T4 T con T3, con un p valor = 0,002.

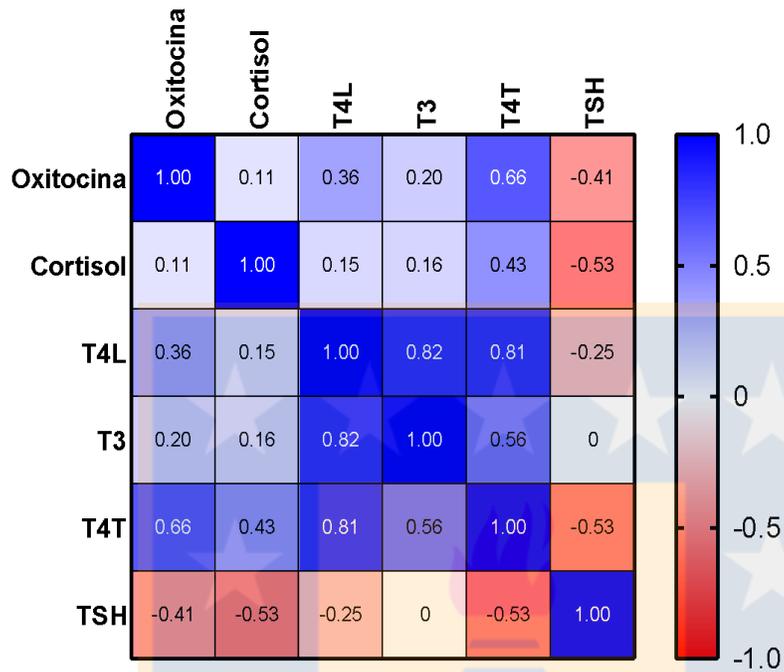
Figura n°5: Correlación entre niveles neurohormonales en cesáreas electivas.



Fuente: elaboración propia.

En este tipo de parto, no se observaron correlaciones estadísticamente significativas, entre ninguna medición.

Figura n°6: Correlación entre niveles neurohormonales en cesáreas de urgencia.



Fuente: elaboración propia.

Se pudo observar correlaciones estadísticamente significativas entre los niveles hormonales de T4T con oxitocina (p valor = 0,04); de T3 con T4L (p valor = 0,005) y de T4T con T4L (p valor 0,005).

7.- DISCUSIÓN

La muestra corresponde a gestantes de término, de bajo riesgo obstétrico, con una edad promedio de 27 años, con pareja estable, con un nivel de educación media; con un porcentaje levemente superior en condición de primigestas.

En el tipo de parto, están representados tanto partos vaginales como cesáreas; dentro de los cuales existe mayor representatividad de partos vaginales acelerados y de cesáreas de urgencia respectivamente. El uso de anestesia local está presente en la mayoría de ellos (54%), y la aplicación de OT sintética intraparto está presente en un 66% de los partos. Mientras que el uso de antibióticos está ligado a los partos por cesárea y el uso de papaverina a los partos vía vaginal.

Una publicación del año 2020 que analiza las intervenciones clínicas intraparto y los tipos de parto, en una base de datos del año 2013, en donde Chile es uno de los países participantes de un total de 13, no hay datos para el grupo de Chile respecto del uso de medicamentos en general o subclasificación de inducción o aceleración del parto vaginal. Sin embargo, se identifica un n de 173.388 mujeres, un 44,8% de cesárea en el caso de las primigestas y el 49,5% en las multíparas, cifra que nos pone con indicadores extraordinariamente altos frente al resto de los países, ya que dicho estudio identificó que la tasa de cesárea menor en primigestas fue de 15,8% en Islandia y el más cercano a la cifra de Chile correspondió a un estado de Alemania (Hesse) con un 34,3% ⁽⁵⁸⁾. En multíparas esta tasa fue menor en Finlandia con un 11,7% y la segunda cifra más alta antes de Chile la ostenta Estados Unidos con un 30,5% para este grupo ⁽⁵⁸⁾. En nuestro estudio, aunque se trata de una muestra reducida, la tasa total de cesárea fue de un 34%, cabe considerar que nuestra población son embarazos de bajo riesgo, mientras que en las cifras del estudio que se menciona, esta clasificación de riesgo no se identifica.

Por otro lado, en los registros de dicha muestra no se observan datos de Chile respecto del uso de OT. Sin embargo, su empleo para la inducción se detalla en 5 países, en donde el país con más inducción con este medicamento correspondió a Países bajos con 28,1% y 20,7% para primigestas y multíparas respectivamente; quienes menos lo utilizaron fue Noruega con un 2,4% y un 1,3% en primigestas y multíparas respectivamente ⁽⁵⁸⁾. En nuestro estudio se observó el uso de OT sintética para para inducción en un 14%, aunque se suma la aceleración con este mismo fármaco para un 26% y también se usó en aquellos partos que terminaron en cesárea, lo que en total sumaría un uso de 66% de uso de OT sintética, cifra que está por sobre lo reportado internacionalmente, diferencia que puede deberse a protocolos clínicos específicos de cada país para dicha indicación médica (inducción o aceleración).

El uso de antibióticos está reportado en la población de Estados Unidos en un 21% pero no se observa claramente su asociación con la vía del parto ⁽⁵⁸⁾, mientras que en nuestro estudio este uso está en 24% del total de partos, que en su gran mayoría corresponden a partos por cesárea. Situación que está acorde a las guías clínicas que provee el MINSAL de Chile frente a un parto cesárea independiente sea bajo la condición de electiva o urgencia ⁽⁵⁹⁾

La anestesia epidural, está ampliamente utilizada en los países con cifras que oscilan entre el 10 al 84% tanto en primigestas como en multíparas ⁽⁵⁸⁾. En nuestro estudio dicha anestesia está representada en un 40%, siendo la técnica anestésica más utilizada en la obstetricia por el nivel de autonomía relativo que aún le permite a la mujer, así lo afirma Stewart et al, quien indica que la anestesia epidural permite una preservación mucho mayor de la función motora de las extremidades inferiores en la parturienta, con un efecto positivo posterior en la deambulacion materna, por lo tanto puntajes de satisfacción materna más altos en comparación con otras técnicas anestésicas ⁽⁶⁰⁾.

Por otro lado, el estudio publicado en 2022 por Power et al, que contó con una muestra de 999 mujeres, de las cuales el 64,6% (n=646) tuvo partos espontáneos, 14,7% (n=147) partos asistidos, 6,6% (n=66) cesáreas electivas y 13,6% (n=136) cesáreas de urgencia. Destaca que la mayoría de las mujeres utilizaron medicamentos para aliviar el dolor del trabajo de parto, siendo el óxido nitroso el más usado con un 69,6% (n=696) seguido de la anestesia peridural (n=224) ⁽⁶¹⁾. En cambio, en nuestro estudio el óxido nitroso fue usado en el 28% (n=14) de los partos, mientras que la epidural lideró con un 40% (n=20) y su uso se concentró en los partos acelerados y cesáreas de urgencias con un p valor 0,001 y de 0,021 respectivamente. Llama la atención el bajo uso de óxido nitroso en comparación al estudio señalado, sería interesante distinguir si esto se debe a una posible inexperiencia en su uso por parte del personal clínico o desconocimiento de las mujeres sobre este tipo de analgesia.

Sobre los resultados de OT según tipo de parto, sólo se obtuvieron mayores niveles de OT en los partos acelerados con una media de 97,61 (DE 53,37), relación estadísticamente significativa (p valor = 0,05). Cabe destacar que las mediciones de niveles de OT en la UFP humana son muy escasas, pero, una revisión recientemente publicada en el 2019 por Uvnäs-Moberg et al, da cuenta de cómo se comportan los niveles de OT a lo largo de la gestación e inclusive intraparto, pero medidos en plasma materno. Dicha revisión señala que los niveles basales de OT aumentaron de 3 a 4 veces durante el embarazo, también aumentó su mayor frecuencia, duración y amplitud, desde el final del embarazo hasta el parto, alcanzando un máximo de 3 pulsos/10 min hacia el final del trabajo de parto, también asociado a mediciones maternas. Destacando que los niveles de OT después de una infusión de OT sintética de hasta 10 mU/min fueron similares a los niveles de oxitocina en el trabajo de parto fisiológico, y estos valores se duplicaron en respuesta a la duplicación de la velocidad de infusión ⁽⁶²⁾.

Si bien los valores obtenidos por Uvnäs-Moberg et al, no fueron tomados desde la UFP, por lo que no son comparables con los niveles de la UFP obtenidos en nuestro estudio, sus hallazgos coinciden con el aumento de los niveles de OT en la medida que las mujeres fueron expuestas a OT sintética. Dichos resultados hacen necesario investigar la eficiencia de la UFP frente a la exposición a OT.

En relación al cortisol, obtuvimos valores más altos en los partos acelerados con una media de 7,3 ng/ml (DE 2,94) y los niveles más bajos fueron en las cesáreas electivas con una media de 2,3 ng/ml (DE 1,2), la relación entre tipo de parto acelerado y los mayores niveles de cortisol, es estadísticamente significativa con un p valor de 0,005, lo cual coincide con lo reportado por el estudio de Huebner et al, publicado en 2020, donde se analizaron 5 placentas de cesáreas electivas y 5 de partos espontáneos, de embarazo a término, de mujeres sanas de 35 años de edad en promedio ⁽⁶³⁾. En sus resultados podemos ver que el tipo de parto tuvo una influencia significativa tanto en los niveles de cortisol ($p < 0,033$), así como en la proporción de corticosterona y deshidrocorticosterona ($p < 0,016$). Se destaca que, a diferencia de las cesáreas, los niveles de CRH, cortisol y cortisona aumentaron significativamente en las muestras placentarias después del nacimiento espontáneo ⁽⁶³⁾. Concordamos que el trabajo de parto implica una serie de procesos hormonales complejos, incluida la activación de la CRH placentaria y el metabolismo de los glucocorticoides, por lo que existiría un impacto del trabajo de parto en el metabolismo del cortisol placentario.

Nuestros resultados también coinciden con lo reportado por el estudio publicado en 2015 por Pilch, realizado en un total de 200 diadas, donde se determinaron los niveles de cortisol umbilical y se aplicaron instrumentos asociados a identificar sintomatología depresiva materna y de interacción con su hijo/a, reconocen una diferencia estadísticamente significativa entre partos vaginales y cesáreas, los recién nacidos por parto vaginal tenían niveles de

cortisol significativamente más altos (p valor $< 0,00001$) ⁽⁶⁴⁾. Coincidentemente con nuestros resultados, lo que refuerza la idea, de que el tipo de parto impacta en el metabolismo placentario.

Además, en 2020 Weissmann R et al, realizaron un estudio en 122 diadas, donde midieron los niveles de cortisol en cordón umbilical, obteniendo medias de $12,3 \pm 4,1$ mcg/dL. Donde a diferencia de nuestro estudio, se incluyeron partos con extracción por ventosa, los cuales destacaron al asociarse con un nivel más alto de cortisol en el cordón umbilical en comparación con las cesáreas de urgencia (p valor $< 0,03$), a su vez, las cesáreas de urgencia tuvieron niveles más altos de cortisol en comparación con la cesárea electiva y el parto vaginal (p valor $< 0,05$) ⁽⁶⁵⁾. Estos hallazgos, se contraponen a lo encontrado en nuestro estudio, donde los niveles de cortisol fueron mayores en los partos vaginales acelerados. Es importante señalar que Waissmann no caracteriza si el parto fue acelerado, inducido o espontáneo.

Respecto a las hormonas tiroideas, nuestro estudio destaca que los partos por cesárea reportaron menores niveles de TSH tanto en la cesárea electiva como en la cesárea de urgencia con valores p de 0,02 y 0,01, respectivamente, lo cual coincide con una revisión publicada en el año 2021, por Tehrani et al, donde se señala que varios factores maternos, fetales/neonatales y obstétricos afectan a la TSH neonatal y a las hormonas tiroideas, entre ellos, el tipo de parto, los dolores de parto y la duración del trabajo de parto. Estos factores tienen una fuerte relación con las hormonas tiroideas neonatales y deben tenerse en cuenta para la interpretación del estado tiroideo neonatal. La mayoría de los estudios revelaron que los partos vaginales (instrumentales o naturales) conducen a niveles más altos de TSH del cordón umbilical en comparación con la cesárea electiva, lo cual puede deberse al aumento de la secreción de catecolaminas durante el trabajo de parto ⁽⁶⁶⁾.

También, se ha sugerido que los niveles de TSH en sangre y hormona tiroidea se ven afectados por eventos de estrés perinatal como ansiedad materna, dolores de parto, sufrimiento fetal intraparto y otros estimulantes de la respuesta a la catecolamina. Estos cambios podrían actuar como desencadenantes para aumentar los niveles de hormona tiroidea para la adaptación de los recién nacidos en las primeras horas después del nacimiento. Los autores de esta revisión recomiendan reevaluar esta suposición mediante la realización de estudios exhaustivos y bien diseñados ⁽⁶⁶⁾, recomendación a la que nos adherimos para mejorar la pulcritud de las mediciones realizadas y las posibles asociaciones a respuesta de la unidad fetoplacentaria en este ámbito.

Nuestro estudio identificó correlaciones estadísticamente significativas entre el tipo de parto y algunos niveles neurohormonales, por ejemplo; en el parto espontáneo se observa una correlación entre los niveles de T4T con cortisol, T4T con T4L, T4T con T3 y de TSH con T4L. En el parto acelerado, se observa una correlación entre T3 y T4L, en el caso de los partos inducidos vemos una correlación entre los niveles de T4T con T3, y en el caso de las cesáreas de urgencia observamos correlaciones estadísticamente significativas entre los niveles hormonales de T4T con oxitocina, de T3 con T4L y de T4T con T4L. Esto es información relevante, ya que no se encontró literatura al respecto, con la que se pueda discutir. Esto se considera un aporte significativo para los inicios de investigaciones sobre los efectos del tipo de parto en la respuesta hormonal y metabólica de la placenta.

8.- CONCLUSIÓN

Este estudio reconoce que el tipo de parto influye directamente en la aplicación de algunas intervenciones clínicas, en donde el uso de antibióticos por ejemplo está relacionado con el parto vía cesárea; el uso de papaverina, con el parto vía vaginal. Además, identifica que la anestesia más usada en partos de bajo riesgo corresponde a la anestesia local, dominante en partos vaginales, seguida de la anestesia epidural, que se relaciona con los partos acelerados y cesáreas de urgencia.

Respecto de los niveles neurohormonales por tipo de parto, podemos observar que se identificaron mayores niveles de OT y cortisol en los partos acelerados. Mientras que en los partos por cesárea, se pueden observar menores niveles de TSH tanto en la cesárea electiva como en la cesárea de urgencia.

En cuanto, a los niveles neurohormonales según intervenciones realizadas, observamos que la media de TSH es menor frente al uso de antibiótico, lo cual coincide con los menores niveles de TSH en cesáreas, ya que estas se acompañan de profilaxis antibiótica. Por otro lado, se encontraron valores más altos de cortisol frente a la exposición a anestesia local. En cuanto al uso de anestesia raquídea, esta se relacionó con niveles más bajos de cortisol y TSH, lo que también ocurrió en mujeres expuestas a alumbramiento dirigido.

Con el presente estudio, se establece un precedente en señalar que existen respuestas placentarias que se modifican a propósito del tipo de parto; que es necesario seguir investigando para reconocer hasta qué punto éstas corresponden al tipo de parto por sí mismo o además a la presencia de intervenciones clínicas propias del tipo de parto. Por lo que las investigaciones futuras, deben intentar dilucidar el impacto que pueden tener estas acciones o decisiones de la vía del parto, a propósito de las altas tasas de cesáreas existentes en Chile y su impacto a largo plazo en el desarrollo y la salud de las

personas, pues sus evidencias se encuentran en pleno desarrollo.

9.-LIMITACIONES

En la investigación, si bien se encuentran todos los tipos de partos representados, el tamaño muestral logrado en el re-consentimiento, limita el poder estadístico de los resultados, ya que solo contamos con una muestra de 50 mujeres, por lo que dificulta la obtención de resultados generalizables. Sería interesante, además, incluir resultados del sector privado de atención, ya que la muestra incorporada en este estudio solo incluyó a mujeres que tuvieron su parto en un hospital público. Igualmente, la muestra fue obtenida en partos realizados entre los años 2014 y 2017, por lo que sería beneficioso tener resultados de mediciones más recientes, e incorporar otros tipos de partos que han ido en aumento en los últimos años, como los partos en casa o en agua. Además, la muestra obtenida desde el cordón, idealmente debiera haber separado la presencia de sangre arterial y venosa, para reconocer más claramente su diferenciación más fina y poder comparar inclusive este tipo de determinación.

10.- PROYECCIONES

Los partos precedentes de embarazos catalogados de bajo riesgo, son fundamentalmente reconocidos en su atención desde el ámbito de la matronería, pero siguen siendo altamente intervenidos clínicamente, por lo que aportar en reconocer el comportamiento fisiológico de la UFP en aquellos de bajo riesgo puede ser una oportunidad para comprender la importancia de limitar el uso de intervenciones innecesarias que pueden generar efectos epigenéticos a largo plazo, así mejorar las decisiones clínicas, los protocolos y guías de salud ya instauradas.

El mantener un trabajo colaborativo con las ciencias básicas, potencia la posibilidad de aportar conocimiento a un proceso vital y poco explorado respecto de sus respuestas fisiológicas per se, por lo que incrementar y potenciar la investigación en esta área crucial del desempeño de la matronería generará más conciencia del rol profesional y lo instaurará como agente de cambio para la protección de este evento fisiológico.

Finalmente destacar que sería interesante aumentar los estudios en esta línea de investigación, así establecer las bases para generar mejores experiencias de parto para las mujeres y mejorar resultados maternos y neonatales a largo plazo.

11.- REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Costa MA. The endocrine function of human placenta: an overview. *Reprod Bimed Online*. 2016;32(1):14-43.o
2. Burton, G. J., Fowden, A. L., & Thornburg, K. L. Placental origins of chronic disease. *Physiological reviews*. 2016,96(4): 1509-1565.
3. Olza I, Uvnas-Moberg K, Ekström-Bergström A, Leahy-Warren P, Karlsdottir S I, Nieuwenhuijze M, Buckley S, et al. Birth as a neuro-psycho-social event: an integrative model of maternal experiences and their relationA to neurohormonal events during childbirth. *PLoS ONE*. 2020;15(7): e0230992.
4. Olza-Fernández I, Gabriel M, Gil-Sanchez A, Garcia-Segura L, Arevalo M. Neuroendocrinology of childbirth and mother–child attachment: The basis of an etiopathogenic model of perinatal neurobiological disorders. *Front. Neuroendocrinol*. 2014; 35(4): 459-472.
5. Uvnäs-Moberg K. *Oxytocin: the biological guide to motherhood*. Praeclarus Press. 2015.
6. Hernández Garre José Manuel, Echevarría Pérez Paloma, Gomariz Sandoval María José. ¿Némesis obstétrica o disminución del riesgo? A debate bioético el abordaje intervencionista en los partos de bajo riesgo. *Acta bioet*. 2017; 23(1):161-170.
7. Betrán AP, Ye J, Moller AB, Zhang J, Gülmezoglu AM, Torloni MR. The Increasing Trend in Caesarean Section Rates: Global, Regional and National Estimates: 1990-2014. *PLoS One*. 2016;11(2): e0148343.
8. Lagercrantz H. The good stress of being born. *Acta Paediatr*. 2016;105(12):1413-1416.
9. Rutherford JN, Asiodu IV, Liese KL. Reintegrating modern birth practice within ancient birth process: What high cesarean rates ignore about physiologic birth. *Am. J. Hum. Biol*. 2019; 31(2): e23229

10. Burton G, Jauniaux E. What is the placenta?. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2015; 213(4): S6.e1–S6.e4.
11. Benirschke K, Burton GJ, Baergen RN. Pathology of the human placenta. *Placenta.* 2012; 5(6): 13-15.
12. Burton G, Fowden A. The placenta: a multifaceted, transient organ. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 2015; 370(1663): 20140066–20140066.
13. Brunton PJ, Russell JA. Neuroendocrine control of maternal stress responses and fetal programming by stress in pregnancy. *Prog. Neuro-Psychopharmacol. Biol. Psychiatry.* 2011; 35: 1178–119.
14. Burton G, Fowden A. Review: the placenta and developmental programming: balancing fetal nutrient demands with maternal resource allocation. *Placenta.* 2012; 33: S23–S27.
15. Guttmacher AE, Maddox YT, Spong CY. The Human Placenta Project: placental structure, development, and function in real time. *Placenta.* 2014; 35:303–304.
16. Pérez Sánchez A. Capítulo 7: Placenta. *Obstetricia. Cuarta Edición.* Chile. Editorial Mediterráneo. 2011:148-153.
17. Enoch Appiah Adu-Gyamfi, Ying-Xiong Wang, Yu-Bin Ding. The interplay between thyroid hormones and the placenta: a comprehensive review. *Biology of Reproduction.* 2020; 102(1):8–17.
18. I Vinagre C. Guirior, L. Nogué, C Martí, I Vives, J. Bellart. Protocolo: Tiroides y embarazo. Hospital Clínic, Hospital Sant Joan de Déu. *Universitat de Barcelona.* 2017;1-6.
19. Rodríguez-Cortez YM, Mendieta-Zerón H. Placenta like endocrine share organ and it action in normoevolutive pregnancy. *Journal of Medicine and Research.* 2014; 2(1): 28-34.
20. Brandan NC; Llanos IC; Rodríguez AN; Ruíz Díaz DAN. Hormonas Tiroideas. *Cátedra de Bioquímica, Facultad de Medicina, UNNE;* 2010: 1-15.

21. Sheehan PM, Nankervis A, Araujo Junior E, Da Silva Costa F. Maternal thyroid disease and preterm birth: systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015; 100:4325–4331.
22. Medici M, Korevaar TI, Schalekamp-Timmermans S, Gaillard R, de Rijke YB, Visser WE, Visser W, de Muinck Keizer-Schrama SM, Hofman A, Hooijkaas H, et al. Maternal early-pregnancy thyroid function is associated with subsequent hypertensive disorders of pregnancy: the generation R study. *J Clin Endocrinol Meta.* 2014;99: E2591–E2598.
23. Haddow JE, Craig WY, Neveux LM, Haddow HR, Palomaki GE, Lambert-Messerlian G, Malone FD, D'Alton ME. First, Second Trimester Risk of Aneuploidy Research C. Implications of high free thyroxine (FT4) concentrations in euthyroid pregnancies: the FaSTER trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99: 2038–2044.
24. Cartwright JE, Fraser R, Leslie K, Wallace AE, James JL. Remodelling at the maternal-fetal interface: relevance to human pregnancy disorders. *Reproduction.* 2010; 140:803–813.
25. Barjaktarovic M, Korevaar TI, Chaker L, et al. The association of maternal thyroid function with placental hemodynamics. *Hum Reprod.* 2017;32(3):653-661.
26. Korevaar TI, Muetzel R, Medici M, Chaker L, Jaddoe VW, de Rijke YB, Steegers EA, Visser TJ, White T, Tiemeier H, et al. Association of maternal thyroid function during early pregnancy with offspring IQ and brain morphology in childhood: a population-based prospective cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2016; 4:35–43.
27. Nishioka E, Hirayama S, Ueno T, et al. Relationship between maternal thyroid-stimulating hormone (TSH) elevation during pregnancy and low birth weight: a longitudinal study of apparently healthy urban Japanese women at very low risk. *Early Hum Dev.* 2015;91(3):181-185.

28. Freire C, Ramos R, Amaya E, et al. Newborn TSH concentration and its association with cognitive development in healthy boys. *Eur J Endocrinol.* 2010;163(6):901-909.
29. Jung C, Ho JT, Torpy DJ, Rogers A, Doogue M, Lewis JG, Czajko RJ, Inder W. A longitudinal study of plasma and urinary cortisol in pregnancy and postpartum. *J Clin Endocrinol MetaJb.* 2011;96(5):1533–1540.
30. Chapman K, Holmes M, Seckl J. 11 β -hydroxysteroid dehydrogenases: intracellular gate-keepers of tissue glucocorticoid action. *Physiol Rev.* 2013;93(3):1139–1206.
31. Seckl JR. Prenatal glucocorticoids and long-term programming. *Eur J Endocrinol.* 2004;151(3):U49–U62
32. Weinstock M. Alterations induced by gestational stress in brain morphology and behaviour of the offspring. *Prog Neurobiol.* 2001;65:427–451.
33. Bruschetti M, Van den Hove DLA, Gazzolo D, Steinbusch HWM, Blanco CE. Lowering the dose of antenatal steroids: the effects of a single course of betamethasone on somatic growth and brain cell proliferation in the rat. *Am J Obstet Gynecol.* 2006;194:1341–1346.
34. Reynolds RM. Glucocorticoid excess and the developmental origins of disease: two decades of testing the hypothesis-2012 Curt Richter Award Winner. *Psychoneuroendocrinology.* 2013;38(1):1–11.
35. Dahlen HG, Kennedy HP, Anderson CM, Bell AF, Clark A, Foureur M, Downe S. The EPIIC hypothesis: intrapartum effects on the neonatal epigenome and consequent health outcomes. *Med. Hypotheses.* 2013; 80:656–662.
36. Fowden AL, Valenzuela OA, Vaughan OR, Jellyman JK, Forhead AJ. Glucocorticoid programming of intrauterine development. *Domest Anim Endocrinol.* 2016; 56: S121-S132.

37. Wellmann S, Benzing J, Cippa G, Admaty D, Creutzfeldt R, Mieth RA, Bucher H. High copeptin concentrations in umbilical cord blood after vaginal delivery and birth acidosis. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2010; 95:5091–5096.
38. Yektaei-Karin E, Moshfegh A, Lundahl J, Berggren V, Hansson L O, Marchini G. The stress of birth enhances in vitro spontaneous and IL-8-induced neutrophil chemotaxis in the human newborn. *Pediatr. Allergy Immunol.* 2007;18, 643–651.
39. Romano A, Tempesta B, Micioni Di Bonaventura MV, Gaetani S. From autism to eating disorders and more: the role of oxytocin in neuropsychiatric disorders. *Frente Neurosci.* 2016; 12 (9): 497.
40. Uvnäs-Moberg K, Ekström A, Berg M, Buckley S, Pajalic Z, Hadjigeorgiou E, et al. Maternal plasma levels of oxytocin during physiological childbirth—a systematic review with implications for uterine contractions and central actions of oxytocin. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2019; 9(19): 285.
41. Schmid V. *Acerca de la fisiología del embarazo y parto.* 1ª Edición. Buenos Aires. Argentina. Editorial Mujer Sabia. 2011.
42. Uvnäs-Moberg K, Handlin L, Petersson M. Self-soothing behaviors with particular reference to oxytocin release induced by non-noxious sensory stimulation. *Front Psychol* 2014; 5:1529.
43. Hoekzema E, Barba-Muller E, Pozzobon C, Picado M, Lucco F, García-García D, et al. Pregnancy leads to lasting changes in the structure of the human brain. *Nat Neurosci.* 2017;20 (2): 287-296.
44. Gimpl G, Fahrenholz F. The oxytocin receptor system: structure, function, and regulation. *Physiol. Rev.* 2001; 81 (2):629–683.
45. Strathearn L. Maternal neglect: oxytocin, dopamine and the neurobiology of attachment. *J. Neuroendocrinol.* 2011; 23: 1054–1065.
46. Nishioka E, Hirayama S, Ueno T, et al. Relationship between maternal thyroid-stimulating hormone (TSH) elevation during pregnancy and low birth

weight: a longitudinal study of apparently healthy urban Japanese women at very low risk. *Early Hum Dev.* 2015;91(3):181-185.

47. Hidalgo-Lopezosa Pedro, Hidalgo-Maestre María, Rodríguez-Borrego María Aurora. Labor stimulation with oxytocin: effects on obstetrical and neonatal outcomes. *Rev. Latino-Am. Enfermagem.* 2016; 24: e2744.

48. Buchanan SL, Patterson JA, Roberts CL, Morris JM, Ford JB. Trends and morbidity associated with oxytocin use in labour in nulliparas at term. *Aust. N. Z. J. Obstet. Gynaecol.* 2012; 52: 73–178.

49. Beck C, Gable R, Sakala C, Declercq E. Posttraumatic stress disorder in new mothers: results from a two-stage U.S. National survey. *Birth.* 2011; 38, 216– 227.

50. Olza-Fernandez I, Marin G., Malalana A, Fernandez-Canadas M, Lopez-Sanchez F, Costarelli V. 2012. Newborn feeding behaviour depressed by intrapartum oxytocin: a pilot study. *Acta Paediatr.* 2012; 101:749–754.

51. Jonas W, Nissen E, Ransjö-Arvidson AB, Matthiesen AS, Uvnäs-Moberg K. Influence of oxytocin or epidural analgesia on the personality profile in breastfeeding women: a comparative study. *Arch Womens Ment Health.* 2008;11(5–6): 335–346.

52. Wankaew N, Jirapradittha J, Kiatchoosakun P. Neonatal morbidity and mortality for repeated cesarean section vs. normal vaginal delivery to uncomplicated term pregnancies at Srinagarind Hospital. *J. Med. Assoc. Thai.* 2013; 96: 654–660.

53. Kelmanson I. Emotional and behavioural features of preschool children born by caesarean deliveries at maternal request. *Eur. J. Dev. Psychol.* 2013;10: 676–690.

54. Zanardo V, Pigozzo A, Wainer G, Marchesoni D, Gasparoni A, Di Fabio S, Trevisanuto, D. Early lactation failure and formula adoption after elective

caesarean delivery: cohort study. *Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed.* 2013; 98: F37– F41.

55. Bergman J, Bergman N. Whose choice? advocating birthing practices according to baby's biological needs. *J. Perinatal Edu.* 2013. 22; 8–12.

56. Young D. "Gentle cesareans": better in some respects, but fewer cesareans are better still. *Birth.* 2011; 38: 183–184.

57. Chiossi G, Lai Y, Landon MB, et al. Timing of delivery and adverse outcomes in term singleton repeat cesarean deliveries. *Obstet Gynecol.* 2013;121(3):562-569.

58. Seijmonsbergen-Schermer, A. E., van den Akker, T., Rydahl, E., Beeckman, K., Bogaerts, A., Binfa, L., Frith, L., Gross, M. M., Misselwitz, B., Hálfðánsdóttir, B., Daly, D., Corcoran, P., Calleja-Agius, J., Calleja, N., Gatt, M., Vika Nilsen, A. B., Declercq, E., Gissler, M., Heino, A., Lindgren, H., ... de Jonge, A.. Variations in use of childbirth interventions in 13 high-income countries: A multinational cross-sectional study. *PLoS medicine.*2020;17(5): e1003103.

59. Guía Perinatal 2015. Ministerio de Salud, Gobierno de Chile. Disponible en: http://web.minsal.cl/sites/default/files/files/GUIA%20PERINATAL_2015_%20PARA%20PUBLICAR.pdf

60. Stewart A, Fernando R. Maternal ambulation during labor. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2011;24(3):268-273.

61. Power C, Williams C, Brown A. Physical and Psychological Childbirth Experiences and Early Infant Temperament. *Front Psychol.* 2022.8;13:792392.

62. Uvnäs-Moberg K, Ekström-Bergström A, Berg M, Buckley S, Pajalic Z, Hadjigeorgiou E, Kotłowska A, Lengler L, Kielbratowska B, Leon-Larios F, Magistretti CM, Downe S, Lindström B, Dencker A. Maternal plasma levels of oxytocin during physiological childbirth - a systematic review with implications for uterine contractions and central actions of oxytocin. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2019. 9;19(1):285.

63. Huebner H, Heussner K, Ruebner M, Schmid M, Nadal J, Woelfle J, Hartner A, Menendez-Castro C, Rauh M, Beckmann MW, Kehl S, Fahlbusch FB. Influence of labor on direct and indirect determinants of placental 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase activity. *Arch Gynecol Obstet.* 2021;303(2):401-408.

64. Pilch D. The influence of birth modus on the emotional state of the mother, bonding, and the newborn's neurobehavioural state. *Pomeranian J Life Sci.* 2015;61(3):249-256.
65. Weissmann R, Miller N, Litmanovitz I, Arnon S. Harefuah. 2020;159(10):726-730.
66. Ramezani Tehrani, Fahimeh y Nazarpour, Sima. "Factores de entrega y niveles de hormona tiroidea neonatal: una revisión sistemática" *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism.* 2021;7(34):821-833.



12.-ANEXOS

ANEXO N° 1: VARIABLES

VARIABLE	Definición conceptual	Definición operativa	Clasificación
Edad materna	Años desde el nacimiento.	Número de años vividos hasta la fecha del parto.	Independiente
Nivel educacional	Grado más elevado de estudios realizados	<ul style="list-style-type: none"> - E.Básica Inc - E.Básica Com - E.Media Inc - E.Media Com - E.Tec Sup Inc - E.Tec Sup Com - E.Universitaria Inc - E.Universitaria Com 	Independiente
Ocupación	Actividad, profesión u oficio que desarrolla.	<ul style="list-style-type: none"> - Dueña de casa - Estudiante - Trabajadora dependiente - Trabajadora independiente 	Independiente
Estado nutricional	Condición física que presenta una persona	<ul style="list-style-type: none"> - Obesa - Sobrepeso - Normopeso - Bajo peso 	independiente
Enfermedades crónicas previas	Enfermedades de larga duración y por lo general de progresión lenta.	<ul style="list-style-type: none"> - Si - No 	Independiente
Patología durante el embarazo	Enfermedad que inicia durante la gestación	<ul style="list-style-type: none"> - Si - No 	Independiente
Paridez	Total de embarazos que ha tenido	<ul style="list-style-type: none"> - Primigesta - Multípara 	Independiente
Edad gestacional	Semanas transcurridas desde el inicio del embarazo	N° Semanas de edad gestacional al momento de parto.	Independiente

Tipo de parto	Vía por la cual ocurre el parto.	<ul style="list-style-type: none"> - Vaginal expuesto a OTs - Vaginal no expuesto a OTs - Cesárea de urgencia - Cesárea electiva 	independiente
Causa de inducción	Motivo por el cual se realiza la inducción del trabajo de parto	<ul style="list-style-type: none"> - Embarazo prolongado - Patología materna 	independiente
Causa de Cesárea	Motivo por el cual se decide realizar un parto vía cesárea	<ul style="list-style-type: none"> - Cesárea anterior - Alteración UFP - Dilatación estacionaria - Presentación podálica o transversa - Sin condiciones obstetricias - DCP o macrosomia 	Independiente
Uso de Analgesia	Alivio de la sensación del dolor mediante alguna medida no	<ul style="list-style-type: none"> - Óxido nitroso - Balón kinésico - Otro 	independiente
Uso de Anestesia	Uso de medidas farmacológicas para el alivio del dolor durante el trabajo de parto o parto	<ul style="list-style-type: none"> - Peridural - Raquídea - Local 	independiente
Acompañamiento en el parto	Presencia de alguna figura de apoyo durante el parto	<ul style="list-style-type: none"> - Si - No 	independiente
Uso de oxitocina sintética	Uso de oxitocina sintética durante el trabajo de parto o parto	<ul style="list-style-type: none"> - Si - No 	independiente

Alumbramiento dirigido	Uso de oxitocina para facilitar la etapa de alumbramiento	- Si - No	Independiente
Niveles TSH	Nivel de TSH en la UFP	Cantidad de TSH presente en la muestra de la UFP	Dependiente
Niveles Cortisol	Cantidad de cortisol	Cantidad de cortisol presente en la muestra de la UFP	Dependiente
Niveles Oxitocina	Cantidad de oxitocina	Cantidad de oxitocina presente en la muestra de la UFP	Dependiente



ANEXO Nº2. APROBACIÓN DE COMITÉ DE ÉTICA

2.1 Aprobación del Comité Ético Científico del Servicio de Salud de Concepción.



ACTA DE EVALUACIÓN COMITÉ ÉTICO CIENTÍFICO

COMITÉ CONSTITUIDO EN CONFORMIDAD A LA R. EX Nº2444 / 14.08.2012
RE ACREDITADO POR LA SEREMI SALUD DEL BIOBIO EN CONFORMIDAD A LA R. EX. Nº 7583/08.09.17

Concepción, 02 de noviembre de 2020

Dra. Yolanda Contreras Garcia
Investigadora Responsable
Presente.

Ref: Caracterización de los sistemas oxitocinérgico y tiroideo, en la unidad feto placentaria según tipo de parto.

Código CEC-SSC: 20-08-38

Estimada investigadora

Junto con saludarle, nos permitimos informar a usted que el Comité Ético Científico del Servicio de Salud Concepción, en reunión mediante videollamada de fecha 27 de octubre de 2020, tomó conocimiento y evaluó respuesta a observaciones planteadas por el comité en acta reunión de fecha 08 sep 2020.

Miembros del Comité Ético Científico que participaron en la **sesión videollamada** del 27 de octubre de 2020:

Q: 09 / 09

Nombre y apellidos	Profesión/Institución	Cargo CEC
Sylvia Asenjo M.	Médico Pediatra Endocrinóloga/UdeC	Integrante permanente / externa
María A. Bidegain S.	Médico Pediatra Nefrólogo	Integrante permanente / externa
Claudio Bustos	Psicólogo	Integrante permanente / externo
María Cristina Fellay	Bióloga	Integrante permanente / Representante comunidad
Felipe León M.	Abogado / SSC	Integrante permanente / Abogado
Mónica Zúñiga	Matrona	Integrante permanente / externo
Salvador Cabrera	Químico farmacéutico /HGGB	Integrante permanente / Vice Presidente
Nelson Pérez T	Médico Psiquiatra / HGGB	Integrante permanente / Presidente
Ricardo Saldías	Ingeniero comercial /HGG	Integrante permanente / Secretario

Documentos recepcionados:

- Carta respuesta a observaciones
- Protocolo: Caracterización de los sistemas oxitocinérgico y tiroideo, en la unidad feto placentaria según tipo de parto. V2, 07 oct 2020
- Anexo 1 aprobación proyecto 2014-2016
- Anexo 2 Descripción de variables en el estudio
- Anexo 3 Documento Consentimiento informado Etapa 1 Reconsentimiento V2, 07 oct 2020
- Anexo 4 Manejo de protocolo de placenta
- Anexo 5 Cuestionario recolección de antecedentes
- Anexo 6 Metodología etapa 2 proyecto OT y TSH
- Anexo 7 Documento Consentimiento informado Etapa 2 V2, 07 oct 2020
- Anexo 8 Plan de trabajo investigación
- Base de datos ambas etapas



ACTA DE EVALUACIÓN COMITÉ ÉTICO CIENTÍFICO

COMITÉ CONSTITUIDO EN CONFORMIDAD A LA R. EX N°2444 / 14.08.2012
RE ACREDITADO POR LA SEREMI SALUD DEL BIOBIO EN CONFORMIDAD A LA R. EX. N° 7583/08.09.17

CONCLUSION.

Por lo tanto, con fecha 27 de octubre de 2020, el Comité aprueba las enmiendas realizadas al proyecto y aprueba la ejecución de este, bajo su conducción como investigadora responsable. Por lo tanto, se procede a aprobar y timbrar con esta fecha los siguientes documentos:

- Protocolo: Caracterización de los sistemas oxitocinérgico y tiroideo, en la unidad feto placentaria según tipo de parto. V2, 07 oct 2020
- Anexo 1 aprobación proyecto 2014-2016
- Anexo 2 Descripción de variables en el estudio
- Anexo 3 Documento Consentimiento informado Etapa 1 Reconsentimiento V2, 07 oct 2020
- Anexo 4 Manejo de protocolo de placenta
- Anexo 5 Cuestionario recolección de antecedentes
- Anexo 6 Metodología etapa 2 proyecto OT y TSH
- Anexo 7 Documento Consentimiento informado Etapa 2 V2, 07 oct 2020
- Anexo 8 Plan de trabajo investigación

Además, este Comité solicita que:

1. El investigador utilice el formulario de Consentimiento informado aprobado, como respaldo en su investigación.
2. El Investigador responsable debe cumplir con el adecuado manejo de la información, asegurando la no utilización de datos que pueda identificar a los participantes.
3. Las enmiendas se entreguen al comité en conjunto con una opinión personal del investigador, sobre la relevancia de ellos en el proyecto.
4. Informar a lo menos una vez al año de su estado de desarrollo, como también de cualquier publicación o presentación a congresos que de él se generen
5. La validez de esta aprobación es por un año.
6. Una vez finalizado el proyecto, el comité deberá ser informado de los resultados del estudio.
7. Conservar toda la documentación en su poder por lo menos hasta quince años cerrado el estudio
8. En toda futura correspondencia hacer referencia al número de código asignado

Atentamente,

Ing. Ricardo Saldías Cerda
Secretario CEC-SSC

CC: CEC-SSC



Dr. Nelson Pérez Terán
Presidente CEC-SSC

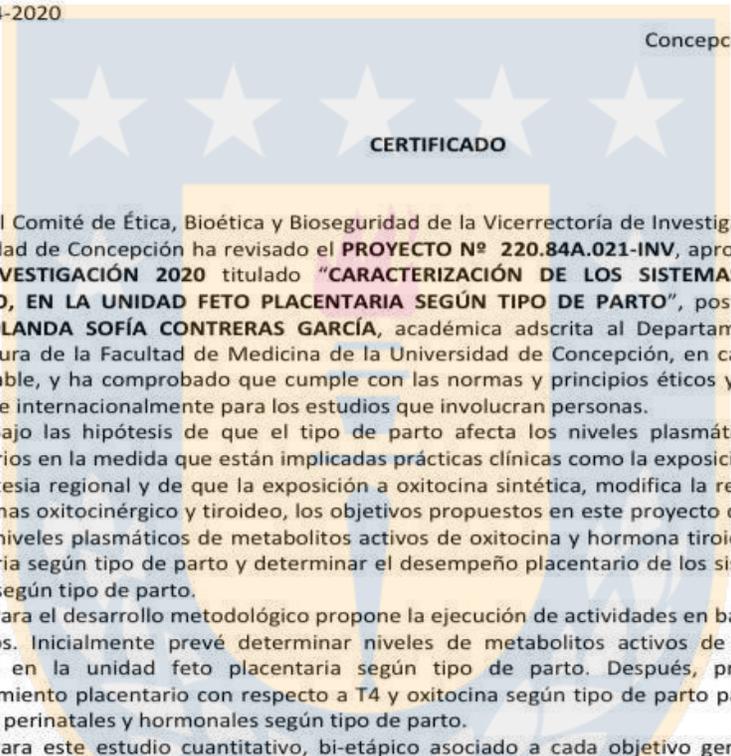
2.2 Aprobación Comité Ético científico y de bioseguridad de la Vicerrectoría de Investigación y Desarrollo de la Universidad de Concepción.



Universidad de Concepción
Vicerrectoría de Investigación y Desarrollo
Comité de Ética, Bioética y Bioseguridad

CEBB 844-2020

Concepción, diciembre de 2020.



CERTIFICADO

El Comité de Ética, Bioética y Bioseguridad de la Vicerrectoría de Investigación y Desarrollo de la Universidad de Concepción ha revisado el **PROYECTO N° 220.84A.021-INV**, aprobado en el **CONCURSO VRID INVESTIGACIÓN 2020** titulado **"CARACTERIZACIÓN DE LOS SISTEMAS OXITOCINÉRGICO Y TIROIDEO, EN LA UNIDAD FETO PLACENTARIA SEGÚN TIPO DE PARTO"**, postulado por la Matrona **DRA. YOLANDA SOFÍA CONTRERAS GARCÍA**, académica adscrita al Departamento de Obstetricia y Puericultura de la Facultad de Medicina de la Universidad de Concepción, en calidad de Investigadora Responsable, y ha comprobado que cumple con las normas y principios éticos y bioéticos establecidos nacional e internacionalmente para los estudios que involucran personas.

Bajo las hipótesis de que el tipo de parto afecta los niveles plasmáticos de la unidad feto placentarios en la medida que están implicadas prácticas clínicas como la exposición a oxitocina sintética y a anestesia regional y de que la exposición a oxitocina sintética, modifica la respuesta placentaria de los sistemas oxitocinérgico y tiroideo, los objetivos propuestos en este proyecto de investigación buscan analizar niveles plasmáticos de metabolitos activos de oxitocina y hormona tiroidea y en la unidad feto placentaria según tipo de parto y determinar el desempeño placentario de los sistemas oxitocinérgico y tiroideo según tipo de parto.

Para el desarrollo metodológico propone la ejecución de actividades en base a 03 (tres) objetivos específicos. Inicialmente prevé determinar niveles de metabolitos activos de oxitocina y hormonas tiroideas en la unidad feto placentaria según tipo de parto. Después, propone caracterizar el funcionamiento placentario con respecto a T4 y oxitocina según tipo de parto para al final clasificar las variables perinatales y hormonales según tipo de parto.

Para este estudio cuantitativo, bi-etápico asociado a cada objetivo general, la primera etapa considera el uso de muestras de plasma congelado (n=153) junto a la base de datos en donde se tienen identificados todos los antecedentes del tipo de parto y su exposición a OTs y a anestesia regional, accedidas desde el proyecto VRID N° 212.084.013-1.0.- ejecutado desde el 2014-2016, bajo el título de "Efectos de la Oxitocina sintética utilizada durante el parto, en el neurodesarrollo y comportamiento del niño(a) durante el primer año de vida", estudio finalizado el año 2017. A estas muestras se aplicarán determinaciones séricas de hormonas tiroideas y metabolitos activos de oxitocina, mediante método de ELISA. La segunda etapa corresponde a estudios con las placentas de mujeres con antecedentes de embarazo de bajo riesgo, cuyo parto sea atendido en el Servicio de Obstetricia y Ginecología del Hospital "Dr. Guillermo Grant Benavente", de Concepción, durante el segundo semestre del año 2020 o primer semestre del año 2021.

Barrio Universitario s/n,
Edificio Empreudec
Fono (56-41) 2204302
Casilla 160 C - Correo 3, secrevrid@udec.cl
Concepción, Chile





Universidad de Concepción
Vicerrectoría de Investigación y Desarrollo
Comité de Ética, Bioética y Bioseguridad

La participación de las mujeres (n=5) para la obtención de la muestra biológica indicada en la segunda etapa, estará basada en el proceso de Consentimiento Informado. Este proceso será documentado, conforme modelos presentados a este Comité institucional, aceptando sus términos y condiciones.

La custodia de los datos y de la información recolectada estará a cargo de la Investigadora Responsable, la Matrona Dra. Yolanda Sofía Contreras García.

La ejecución de las actividades descritas en este proyecto de investigación, asegura que no vulnera los derechos y la dignidad de los participantes en el estudio, garantizando la autonomía, la libertad, la voluntariedad y la privacidad de los mismos, presentando para ello los métodos de protección que ratifican la confidencialidad de los datos de investigación y de custodia estricta de la información obtenida, observando todas las características formales y necesarias para su validez.

El Comité de Ética, Bioética y Bioseguridad de la Vicerrectoría de Investigación y Desarrollo de la Universidad de Concepción, considera que el proyecto presentado observa los derechos asegurados en la Declaración Universal de los Derechos Humanos, los derechos y principios de la Declaración Universal sobre Bioética y Derechos Humanos, las Normas Éticas de la Organización Panamericana de la Salud para Investigaciones con Sujetos Humanos, la Constitución de la República de Chile, la Ley N° 20.120 "Sobre la Investigación Científica en el Ser Humano, su Genoma y Prohíbe la Clonación Humana", la Ley N° 20.584 que "Regula los derechos y deberes que tienen las personas en relación con acciones vinculadas a su atención en salud" y la Ley N° 19.628, "Sobre Protección de la Vida Privada". Así también, sigue las Sugerencias para Escribir un Consentimiento Informado en Estudios con Personas, del Comité Asesor de Bioética FONDECYT/CONICYT.

En atención a todo lo anterior y dado que el **PROYECTO N° 220.84A.021-INV**, aprobado en el **CONCURSO VRID INVESTIGACIÓN 2020** titulado "**CARACTERIZACIÓN DE LOS SISTEMAS OXITOCINÉRGICO Y TIROIDEO, EN LA UNIDAD FETO PLACENTARIA SEGÚN TIPO DE PARTO**", postulado por la Matrona **DRA. YOLANDA SOFÍA CONTRERAS GARCÍA**, no muestra elementos que puedan transgredir las normas y principios éticos y bioéticos de la investigación en seres humanos, así como también los principios rectores de nuestra Institución Universitaria, los delineados en la Declaración de Singapur sobre la Integridad en la Investigación (2010) y las normas relativas adoptadas por la Comisión Nacional de Investigación Científica y Tecnológica – CONICYT, este Comité resuelve aprobarlo, confirmando el presente Certificado.



Yolanda Sofía Contreras García
DRA. M. ANDREA RODRÍGUEZ TASTETS
PRESIDENTA
COMITÉ DE ÉTICA, BIOÉTICA Y BIOSEGURIDAD
VICERRECTORÍA DE INVESTIGACIÓN Y DESARROLLO
UNIVERSIDAD DE CONCEPCIÓN

Barrio Universitario s/n,
 Edificio Empreudec
 Fono (56-41) 2204302
 Casilla 160 C – Correo 3, secrevrid@udec.cl
 Concepción, Chile



Este documento ha sido firmado electrónicamente por:
 María Andrea Rodríguez Tastets <andrea@udec.cl>
 Certificado por E-Sign S.A. en conformidad a la Ley 19.799

2.3 Aprobación Comité Ético Científico de la facultad de Medicina.



Campus Concepción
Chacabuco esq. Janequeo S/N, Concepción
Casilla 160 C - Correo 3
T: (56-41) 2204407

CONCEPCIÓN, 26 de noviembre de 2020
CEC N°29 /2020

Prof. Yolanda Contreras García
Dpto. de Obstetricia y Puericultura
Facultad de Medicina
Universidad de Concepción
Presente

Estimada Prof. Contreras:

Junto con saludar, le informamos que el Comité Ético Científico de la Facultad de Medicina, ha revisado por su proyecto "Caracterización de los sistemas oxitocinérgico y tiroideo, en la unidad feto placentaria según tipo de parto", el cual es APROBADO por este Comité.

Le saluda atentamente,


Dra. Isabel Cottin Carranza
Presidenta
Comité Ético Científico
Facultad de Medicina
Universidad de Concepción



ANEXO N°3 HOJA INFORMATIVA Y CONSENTIMIENTO INFORMADO

3.1 Ficha Informativa



Universidad de Concepción
Facultad de Medicina
Departamento de Obstetricia y Puericultura



FICHA INFORMATIVA PARA LA PARTICIPANTE

INFORMACIÓN

Título de la Investigación: "Caracterización de los sistemas oxitocinérgico y tiroideo, en la unidad feto placentaria según tipo de parto."

Patrocinante: Departamento de Obstetricia y Puericultura, Facultad de Medicina.
Dirección: Janequeo 151, Concepción. Fono: 412204592.

Vicerrectoría de Investigación y Desarrollo de la Universidad de Concepción . Dirección :
campus universitario s/n Concepción

Investigadora principal:

Dra. Yolanda Contreras García
Dirección: Janequeo 151, Concepción.
Fono: +569 83944021.
Correo electrónico: ycontre@udec.cl

Investigador alterno:

Dr. Enrique Guzmán Gutiérrez
Dirección: Facultad de Farmacia. Barrio Universitario s/n
Correo electrónico: eguzman@udec.cl

Co-investigadores:

Dr. Marcelo González Ortiz; Ing. Camilo Manríquez Vidal.; Dr. Juan Araya Quintana

Objetivo: Analizar niveles plasmáticos de metabolitos activos de oxitocina y hormona tiroidea y en la unidad feto placentaria según tipo de parto.





Introducción:

Estimada Usuaría,

Mediante el presente documento se le invita a participar a usted en la investigación titulada "**Caracterización de los sistemas oxitocinérgico y tiroideo, en la unidad feto placentaria según tipo de parto.**" Esta información le permitirá evaluar, juzgar y decidir si desea re-consentir su participación para este estudio. Lea esta hoja informativa con atención y puede que existan algunas palabras que no entienda. Por favor, siéntase en confianza de solicitar que le sean explicados de mejor manera los conceptos. Si tiene preguntas más tarde, puede preguntarle a la investigadora responsable cuando desee.

Fundamento: La unidad feto placentaria (bebé y placenta) modifica el funcionamiento placentario por una parte y en el niño/a van ocurriendo cambios únicos durante el parto, para la adaptación del niño/a al medio ambiente. En este sentido evaluar hormonas u otras sustancias bioquímicas presentes en el plasma del cordón umbilical, según tipo de parto, podría ser una información muy útil para comprender mejor el proceso del parto desde el punto de vista neurohormonal y la necesidad de mejorar las prácticas clínicas que se aplican durante este periodo.

Razón por la que se invita a la persona a re-consentir su participación: Debido a que usted participó del estudio "Efectos de la Oxitocina sintética utilizada durante el parto, en el neurodesarrollo y comportamiento del niño(a) durante el primer año de vida" durante los años 2014 al 2016, en donde se le tomó una muestra de la sangre del cordón umbilical al momento del parto, rescatando el plasma que fue congelado para su análisis y determinación de niveles de Oxitocina. Existe una cantidad de plasma (1 ml) que aún se mantiene congelado y permitiría medir otras hormonas, en este caso en particular hormona tiroidea, además de otros similares que pudiesen identificarse y medirse.

Participación y retiro voluntario: el re consentir su participación en este nuevo estudio considera la donación de su plasma congelado que permite realizar las mediciones. Esta donación es estrictamente **voluntaria**, por lo cual, podrá retirarse de esta investigación en cualquier momento sin que esto le perjudique de alguna forma. De negarse a participar **no** recibirá sanción alguna, seguirá teniendo los mismos derechos y recibiendo todas las prestaciones de igual modo en cualquiera de los centros asistenciales públicos a los que usted acceda. Usted **no** recibirá una remuneración monetaria, ya que el estudio se realizará en muestras congeladas de plasma. La información que nos brindará para esta investigación corresponde a la que está contenida en la base de datos de la primera investigación en la cual usted participó. Su información será **confidencial**, su **identidad se encuentra completamente anónima en dicha base de datos puesto que se le identifica por un número correlativo y es utilizada únicamente con fines investigativos**, la donación de su plasma congelado es fundamental para el desarrollo de estudio ya que su colaboración es importante para el estudio.

Diseño de estudio: Es un estudio del tipo transversal, que medirá los niveles plasmáticos de hormona tiroidea y otros metabolitos activos presentes en el momento del parto y los asociará con su tipo de parto y las prácticas clínicas que tuvo en ese momento, particularmente el uso de medicamentos. No será sometida a ningún procedimiento, ni se le solicitará otro tipo de muestra.

Descripción del estudio: Una vez obtenido su re-consentimiento, y evaluado que las características de esta muestra cumplan con los requisitos para su uso (cantidad mínima 0,5 ml y sin precipitación) se incorporará su



Universidad de Concepción
Facultad de Medicina
Departamento de Obstetricia y Puericultura



muestra congelada a esta investigación y se le aplicarán las mediciones hormonales que permitan reconocer los niveles plasmáticos de ella. Estos últimos resultados se incorporarán a la base de datos almacenada, con la cual se realizarán los análisis estadísticos correspondientes para identificar si los tipos de partos modifican estos niveles hormonales. Esto permitirá ayudar a mejorar la atención de futuras madres, en cuanto a las dosis mínimas y máximas de exposición de dichos agentes.

Duración: Las mediciones se realizarán durante el primer semestre del año 2021. Y los resultados se analizarán durante el mismo periodo.

Costos: Esta investigación no representará un costo, ni se le solicitará una colaboración monetaria para participar del presente estudio.

Responsabilidades del sujeto:

- Leer detenidamente.
- Responder encuesta en su totalidad y con sinceridad.
- Consultar en caso de dudas.

Beneficios y riesgos: Al donar su plasma congelado, usted proporcionará la posibilidad de avanzar en el conocimiento de la comunidad científica y permitir modificar la aplicación de prácticas clínicas utilizadas durante la atención del parto de bajo riesgo y dar una mejor atención en este momento crucial **siendo un beneficio** para las futuras generaciones. La donación de su plasma, **representa un riesgo mínimo** asociado al uso de su información clínica de los datos de su parto, pero estos serán utilizados bajo completo anonimato de sus datos personales.

Garantía de privacidad y confidencialidad: La base de datos utilizada mantiene la **CONFIDENCIALIDAD** y no se registrará su identidad, puesto que la información posee un código (numeración consecutiva) que la identifica. Podrán acceder a los datos relacionados al estudio **SÓLO** el equipo de investigación y el Comité Ético-Científico revisor. La investigadora responsable estará a cargo de la custodia de toda la información del estudio, por el tiempo que la ley señala y se compromete a su resguardo de manera adecuada según las leyes vigentes..

Publicación de resultados: Al finalizar esta investigación, el conocimiento que obtengamos se difundirá hacia la comunidad científica y académica, tanto en seminarios, congresos y revistas científicas del área, para que otras personas interesadas puedan aprender de los hallazgos obtenidos. Además, entregaremos un informe con los resultados al Comité Ético Científico del Servicio de Salud Concepción y a la Vicerrectoría de Investigación y Desarrollo de la Universidad de Concepción.

En la presente investigación usted puede dar a conocer sus dudas en cualquier momento que estime conveniente, ya sea con respecto a palabras, términos o procedimientos que desconozca y/o le causen inquietud las cuáles puede realizarlas al / la integrante del equipo investigador que le solicite su participación voluntaria y recoja la información de su ficha clínica y/o mediante correo electrónico a la investigadora responsable Dra. Yolanda Contreras García a la dirección: ycontre@udec.cl o al teléfono 41-2204928. De la misma manera si tiene duda respecto a sus derechos como participante de este estudio, debe contactarse con el Comité de Ético Científico del Servicio de Salud Concepción, presidido por el Dr. Nelson Pérez T, el cual se encuentra ubicado en San Martín 1436, Concepción, o comunicarse al 41-2722745 o escribir al correo cec@ssconcepcion.cl.



