



Universidad de Concepción

Dirección de Postgrado

Facultad de Medicina - Magíster en Salud Sexual y Reproductiva

"ASOCIACIÓN ENTRE TIPO DE PARTO Y LA EXPRESIÓN DE
RECEPTORES DE HORMONAS TIROIDEAS Y DE OXITOCINA EN
PLACENTAS HUMANAS"

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

ALMA KARENINA ERIZ SALINAS

CONCEPCIÓN-CHILE

Docente guía: Dra. Yolanda Contreras García.

Dpto. de Obstetricia y Puericultura, Facultad de Medicina.

Docente co-guía: Dr. Enrique Guzmán Gutiérrez.

Dpto. de Bioquímica Clínica e Inmunología, Facultad de Farmacia.

Universidad de Concepción

Año 2025

AGRADECIMIENTOS

Quisiera expresar mi gratitud a todas las personas y entidades que, de alguna manera, han hecho posible la realización de esta tesis.

En primer lugar, agradezco al Programa de Magister en Salud Sexual y Reproductiva por brindarme la oportunidad de formar parte de una formación académica tan enriquecedora, que ha sido fundamental en el desarrollo de mis conocimientos y habilidades profesionales.

Mi más profundo agradecimiento a la Doctora Yolanda Contreras García, mi guía de tesis, por su constante apoyo, orientación y valiosos consejos a lo largo de este proceso. Su paciencia, dedicación y experiencia han sido esenciales para llevar a cabo este trabajo.

Agradezco a mi co-guía el Doctor Enrique Guzmán Gutiérrez por su fundamental apoyo en la parte experimental de esta tesis.

También deseo reconocer y agradecer al proyecto VRID 220.84A.021-INV “Caracterización De Los Sistemas Oxitocinérgico Y Tiroideo, En La Unidad Feto Placentaria Según Tipo De Parto” cuyo financiamiento permitió la realización de los experimentos necesarios para esta investigación. Gracias a este apoyo económico, pude contar con los recursos necesarios para llevar a cabo los experimentos que fueron fundamentales para el desarrollo de esta tesis.

Finalmente, agradezco a mi familia por su comprensión, apoyo incondicional y motivación durante este proceso.

A todos ustedes, muchas gracias.

ÍNDICE DE CONTENIDO	Páginas
ÍNDICE DE TABLASiv
RESUMENv
ABSTRACTvi
1.-INTRODUCCIÓN1
2.-MARCO TEÓRICO2
4.-OBJETIVOS18
5.-MATERIAL Y MÉTODO19
6.-RESULTADOS26
7.-DISCUSIÓN37
8.-CONCLUSIÓN40
9.-LIMITACIONES41
10.-PROYECCIONES41
11.-REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS42
12.-ANEXOS50

ÍNDICE DE TABLAS**Página**

Tabla 1: Perfil bio-sociodemográfico de las gestantes, según tipo de parto	27
Tabla 2: Descripción de los antecedentes obstétricos, neonatales y prácticas clínicas intraparto, según tipo de parto.	29
Tabla 3: Distribución de la cuantificación de receptores tiroideos y oxitocinérgico en explantes placentarios humanos, según tipo de parto	30
Tabla 4: Distribución de la cuantificación de receptores tiroideos y oxitocinérgico en explantes placentarios humanos, según presencia de trabajo de parto	31
Tabla 5: Asociación de variables obstétricas, neonatales y prácticas clínicas con la cuantificación de receptores α determinados en explantes placentarios humanos	33
Tabla 6: Asociación de variables obstétricas, neonatales y prácticas clínicas con la cuantificación de receptores Tr Beta determinados en explantes placentarios humanos	34
Tabla 7: Asociación de variables obstétricas, neonatales y prácticas clínicas con la cuantificación de receptores oxitocinérgicos evaluados /determinados en explantes placentarios humanos	35
Tabla 8: Distribución de la cuantificación de receptores tiroideos y oxitocinérgico en placenta, según uso de anestesia intraparto	36

RESUMEN

Antecedentes: La interrupción del proceso fisiológico del parto puede alterar la respuesta placentaria en sistemas hormonales clave para el desarrollo humano: el sistema oxitocinérgico (OXT) y tiroideo (TH).

Objetivo general: Evaluar el comportamiento de los sistemas TH y OXT en la placenta según tipos de parto y prácticas clínicas en un hospital público del sur de Chile durante el año 2022.

Metodología: Estudio observacional, transversal y analítico. Se analizó una muestra de 20 placentas, cuya clasificación corresponde a: parto espontáneo (n=4), parto acelerado (n=6), cesárea electiva (n=5) y cesárea de urgencia (n=5). Las variables corresponden al perfil sociodemográfico de la gestante, caracterización del recién nacido, prácticas clínicas intraparto y expresión de receptores de OXT y TH. El análisis estadístico se realizó aplicando la Prueba de U de Mann-Whitney, de Kruskal-Wallis y correlaciones de Spearman. Para la determinación de expresión de receptores se utilizó PCR para TH y marcaje por inmunohistoquímica para OXT.

Resultados: Se observó una relación estadísticamente significativa entre el uso de anestesia epidural, su tiempo de exposición, concentración y cuantificación de αv (TH) ($p=0,02$, $0,042$ y $0,011$, respectivamente). La presencia de trabajo de parto tuvo resultados significativos para αv ($p=0,004$). Mientras que en los receptores OXT no hubo diferencias significativas.

Conclusiones: La presencia de trabajo de parto previo al nacimiento se asocia a cambios en la expresión de hormonas tiroideas.

Palabras clave: Oxitocina; Receptor de Oxitocina; Placenta; Hormonas Tiroideas; Receptores de hormonas tiroideas; Parto; Cesárea.

ABSTRACT

Background: Interruption of the physiological process of childbirth can alter the placental response to key hormonal systems for human development: the oxytocinergic (OXT) and thyroid (TH) systems.

General objective: To evaluate the behavior of the TH and OXT systems in the placenta according to types of delivery and clinical practices in a public hospital in southern Chile during 2022.

Methodology: An observational, cross-sectional, and analytical study. A sample of 20 placentas was analyzed, classified as spontaneous delivery (n=4), accelerated delivery (n=6), elective cesarean section (n=5), and emergency cesarean section (n=5). The variables included the sociodemographic profile of the pregnant woman, newborn characteristics, intrapartum clinical practices, and OXT and TH receptor expression. Statistical analysis was performed using the Mann-Whitney U test, the Kruskal-Wallis test, and Spearman correlations. Receptor expression was determined by PCR for TH and immunohistochemical staining for OXT.

Results: A statistically significant relationship was observed between the use of epidural anesthesia, its exposure time, concentration, and av quantification ($p=0.02$, 0.042 , and 0.011 , respectively). The presence of labor had significant results for av ($p=0.004$). However, there were no significant differences in OXT recipients.

Conclusions: The presence of labor prior to birth is associated with changes in the expression of thyroid hormones.

Keywords: Oxytocin; Oxytocin Receptor; Placenta; Thyroid Hormones; Thyroid Hormone Receptors; Childbirth; Cesarean Section.

1.- INTRODUCCIÓN

Se ha propuesto que los mecanismos inherentes al proceso de trabajo de parto y parto vaginal espontáneo implican una serie de procesos hormonales complejos donde se desencadenan una serie de respuestas hormonales que facilitan la adaptación del feto a la vida extrauterina y su posterior desarrollo (1, 2).

La medicalización del parto ha generado dos grandes vertientes de discusión en cuanto a la aplicación de prácticas clínicas. Por un lado, se observa un aumento sostenido de las tasas de cesáreas, especialmente aquellas realizadas sin trabajo de parto previo, frente a la necesidad de preservar los procesos fisiológicos asociados con este período (3).

Pocos estudios han investigado cómo la cesárea y las prácticas clínicas de interrupción del trabajo de parto afectan a la unidad fetoplacentaria (4). Aún se sabe poco acerca de las modificaciones que ocurren en el final del embarazo, cuando intervienen factores naturales como la oxitocina y las hormonas tiroideas, esenciales para el desarrollo adecuado del feto y el vínculo afectivo entre madre e hijo/a. Respecto a lo anterior es importante preguntarse: ¿Cuáles son los cambios en la expresión de receptores de hormonas tiroideas y de oxitocina a nivel placentario, según el tipo de parto?

2.- MARCO TEÓRICO

Fisiología del parto

Durante el embarazo el útero se encuentra en una etapa de inactividad miometrial (5) que usualmente comprende 95% del embarazo y se caracteriza por la relajación del músculo liso uterino con el mantenimiento de la integridad estructural cervical (6). A lo largo del embarazo, la quiescencia miometrial está controlada por el aumento de progesterona (P4), secretada por la placenta y/o el cuerpo lúteo ovárico, dependiendo de la especie. En los seres humanos, dos isoformas del receptor de progesterona (PR), PR-A (94 kDa) y PR-B (114 kDa), transcripciones alternativas de un solo gen, median la acción de P4 para bloquear la contractilidad miometrial (7).

Hacia el final del embarazo, durante las últimas seis a ocho semanas de embarazo comienza a cambiar el útero de la inactividad a la activación miometrial para el parto (5). Esta fase se caracteriza por modificaciones del cuello uterino que implican cambios en el tejido conjuntivo, en la cantidad total y la composición de los proteoglucanos y los glucosaminoglucanos en la matriz (6).

La etapa anterior al parto también se acompaña de una respuesta inflamatoria. Se encuentran mayores niveles de citocinas proinflamatorias en el líquido amniótico y el miometrio, el cuello uterino y las membranas fetales son infiltrados por células inmunes, que secretan citocinas y quimiocinas proinflamatorias (8). Esto promueve una cascada de señalización inflamatoria en el miometrio, el cuello uterino y las membranas fetales que resulta en la activación del Factor Nuclear Kappa B (NF- κ B) y otros factores de transcripción proinflamatorios, como los factores de transcripción dimérico Proteína Activadora 1 (AP-1), los que se unen a un sitio diana del ADN para desarrollar una serie de funciones biológicas distintas. En este caso, el NF- κ B y el AP-1 activados aumentan la expresión de genes que promueven la contractilidad miometrial, incluido el receptor de prostaglandina F $_{2\alpha}$, la

conexina 43 (CX43), el receptor de oxitocina (OXTR) y la ciclooxigenasa-2 (COX-2), que cataliza la producción de prostaglandinas contráctiles (8).

En esta etapa también existe un aumento de la señalización del receptor de estrógeno, el que contribuye a la respuesta inflamatoria que conduce al parto. En todas las especies de mamíferos, un aumento de la actividad circulante del estradiol-17 β (E 2) y/o del receptor de estrógeno miometrial α (ER α) precede al aumento de la contractilidad uterina cerca del término. Los estrógenos inducen la migración de células inmunes al útero y antagonizan las acciones antiinflamatorias de P4 /PR. Además, la activación de ER α mejora la transcripción de los genes CAP, OXTR, CX43 y COX-2, y la síntesis resultante de prostaglandinas que aumentan la contractilidad miometrial (7, 9).

La hormona liberadora de Corticotropina (CRH), producida únicamente por la placenta humana cerca del término, se ha implicado como una señal fetal para el parto (10). La CRH se produce en cantidades crecientes cerca del término del embarazo y se ha sugerido que proporciona una señal fetal para el inicio del parto donde regula positivamente la secreción de hormona adrenocorticotrópica (ACTH) por la pituitaria fetal, que estimula la producción de cortisol y el esteroide C19, sulfato de deshidroepiandrosterona (DHEAS), por las glándulas suprarrenales fetales (8).

La CRH es también secretada en un porcentaje importante a la circulación materna, donde estimula la producción materna de hormona ACTH, activando también el eje hipotálamo-hipofisario-suprarrenal en preparación para los eventos del parto (11). Posteriormente, el DHEAS se metaboliza dentro de la placenta a estrógenos, que, como se mencionó anteriormente, median la señalización inflamatoria que conduce al parto (8, 10).

Al final del embarazo también aumentan los niveles del receptor miometrial de la oxitocina (OXTR). La cantidad de OXTR uterinos aumenta unas doce veces desde la mitad del embarazo hasta el término, y es incluso mayor en el comienzo del parto, de modo que solo se requieren pequeñas cantidades de

OXT circulante para iniciar y mantener el parto (equivalente a 4-9 mU/min) (5, 12).

Además, su activación incrementa la actividad de la fosfolipasa C, con aumentos subsecuentes del calcio citosólico y la contractilidad uterina (6, 9). Las contracciones impulsadas por la OXT activan un ciclo de retroalimentación positiva, por el cual las sensaciones uterinas desencadenan la liberación de OXT del cerebro materno, lo que causa contracciones más fuertes y una mayor liberación de OXT (5). El resultado neto de todo lo anterior es el inicio de contracciones miométricas coordinadas de amplitud y frecuencia suficientes para dilatar el cuello uterino preparado y empujar al feto por el canal del parto (6).

El parto a través del pasaje materno sólo por fuerzas naturales somete a los recién nacidos a estrés intraparto y se encuentran concentraciones elevadas de catecolaminas y cortisol en su sangre. Los niveles elevados de hormonas del estrés en el período perinatal son clave para lograr la maduración de los pulmones y la adaptación del sistema circulatorio del lactante a la vida extrauterina (13, 14).

Tipos de partos

Cesárea: El parto por cesárea es el procedimiento quirúrgico que se realiza con más frecuencia entre las mujeres de todo el mundo (3, 15). Estas intervenciones añaden costos financieros para los sistemas de salud y las personas (16). La cesárea es una intervención común que puede ser crucial para salvar vidas. Sin embargo, presenta un mayor riesgo de complicaciones a corto y largo plazo, tanto para la madre como para el recién nacido, en comparación con el parto vaginal (17). Algunas consecuencias notables incluyen mayores tasas de mortalidad, estadías hospitalarias prolongadas, mayores costos y efectos adversos sobre la composición normal de la flora intestinal, sobrepeso y obesidad infantil (18).

Respecto a la situación mundial sobre el número de cesáreas, un artículo recientemente publicado analiza el periodo entre los años 2010-2018 y realiza proyecciones hasta el año 2030 con datos recolectados de 154 países que abarcan el 94,5% de los nacidos vivos del mundo. Los resultados muestran que en el periodo estudiado el 21,1% de las mujeres dieron a luz por cesárea en todo el mundo. Al hacer el desglose por región, la prevalencia fue del 5% en África Subsahariana, mientras que los índices más altos de cesáreas se observan en América Latina y el Caribe donde se alcanza el 42,8%. Los investigadores reportan también que desde el año 1990 se ha producido un incremento en la tasa de cesáreas a nivel mundial de un 19%, y que este incremento ha sido más pronunciado en países menos desarrollados. Las subregiones con los mayores aumentos fueron Asia oriental, Asia occidental y África del Norte (aumentó de 44,9, 34,7 y 31,5 puntos porcentuales, respectivamente), mientras que África Subsahariana y América del Norte (aumentó de 3,6 y 9,5 puntos porcentuales, respectivamente) tuvieron el aumento más bajo. Las proyecciones mostraron que para el año 2030, el 28,5% de las mujeres en todo el mundo darán a luz por cesárea, que van desde el 7,1% en África subsahariana al 63,4% en Asia oriental, mientras que para América Latina y el Caribe la estimación es que alcancen valores cercanos al 55% (19).

Chile posee una de las tasas más altas de cesáreas de nuestro continente (20), y su aumento ha sido sostenido en las últimas décadas, desde un 30% en hospitales estatales y un 60% en el extra sistema a un 40,5% y un 76% respectivamente entre los años 2000 y 2015 (13). Los últimos datos disponibles reportados por el Ministerio de Salud indican una tasa de cesáreas del 54% en la Región Metropolitana en el 2022, siendo el 45% provenientes de hospitales públicos y del 60% en centros de atención privada (21).

La recomendación actual de la Organización Mundial de Salud (OMS) es que esta práctica clínica debe realizarse sólo cuando el parto vaginal sea un riesgo para la madre o el feto, por ejemplo, debido a trabajo de parto prolongado,

sufrimiento fetal, o porque el feto está presentándose en una posición anormal (22).

El parto por cesárea reduce el riesgo de morbilidad y mortalidad infantil y materna cuando está médicamente indicado; sin embargo, se estima que la tasa de parto por cesárea es dos o tres veces mayor de lo médicamente necesario (23). En comparación con un parto vaginal, una cesárea se asocia con una mayor morbilidad y mortalidad materna, mayor complicaciones infecciosas, hemorrágicas, anestésicas y tromboembólicas, además de un período de recuperación y un costo mayor que el parto vaginal (24, 25).

La decisión de practicar una cesárea se basa principalmente en la cuestión de qué es lo mejor para la madre y el feto o qué puede salvarles la vida. La cesárea electiva, realizada únicamente por deseo de la madre, sin ninguna indicación médica, se considera una indicación separada (26).

En Chile existe una “Norma para el monitoreo y vigilancia de la indicación de la cesárea” publicada el año 2021 por el Ministerio de Salud que define estas indicaciones para una cesárea: Indicaciones por causa fetal como presentación de tronco, presentación podálica, registro no tranquilizador con condiciones obstétricas desfavorables para parto vaginal (dilatación cervical incompleta, insuficiente grado de encajamiento de la presentación), macrosomía fetal (feto con peso estimado mayor de 4500 gramos y en mujeres con diabetes gestacional 4300 gramos); por causa ovular como placenta previa, desprendimiento prematuro de placenta normoinserta, prociencia de cordón, embarazo múltiple; por causa materna como en mujeres con antecedente de dos o más cesáreas, cesárea anterior con condiciones obstétricas desfavorables y/o con patologías, antecedentes de cirugía vaginal previa, riesgo de transmisión vertical de infecciones maternas (VIH +, hepatitis C, mujeres con infección primaria de virus herpes simple genital), madre muerta- Feto vivo (27).

Las cesáreas pueden ser de urgencia, cuando se realizan lo antes posible, o electivas, cuando se programan dependiendo del estado materno y fetal (26).

Cesárea por solicitud materna: Este tipo de cesárea se realiza sin que exista una indicación médica. El parto por cesárea a petición de la madre parece comúnmente discutido, pero se informa con menos frecuencia, lo que dificulta diferenciar la contribución real de la solicitud materna sobre el resto de las cesáreas (28). A nivel mundial este tipo de intervención posee una prevalencia del 2,5% respecto del total de cesáreas en Estados Unidos y en Chile se estima que las cesáreas por solicitud materna son el 6,6% del total de cesáreas (27). En Italia se han estimado tasas del 8,6%, En China, hay una alta tasa de cesáreas sin indicación médica, alcanzando hasta un 16%. En Australia, se estima que la tasa es de alrededor del 17% (17).

Consecuencias de la cesárea:

En una revisión sistemática del año 2018, que incluyó a 29.928.274 participantes, en comparación con el parto vaginal, el parto por cesárea se asoció con un mayor riesgo de aborto espontáneo en el embarazo después de una cesárea (OR 1,17, 1,03 a 1,32; n = 151.412; 4 estudios) y con un mayor riesgo de placenta previa (OR 1,74, 1,62 a 1,87; n = 7.101.692; 10 estudios), placenta accreta (OR 2,95, 1,32 a 6,60; n = 705.108; 3 estudios) y desprendimiento de placenta (OR 1,38, 1,27 a 1,49; n = 5.667.160; 6 estudios) (29).

El parto por cesárea, realizado sin trabajo de parto previo, adelanta el proceso más allá de la fisiología natural e interrumpe mecanismos clave para el recién nacido, tanto a corto como a largo plazo (13).

Una revisión sistemática del año 2021, que incluyó a 29,919 participantes mostró que la cesárea se asoció con una probabilidad 79 % menor de inicio

oportuno de la lactancia materna en comparación con el parto vaginal (OR 0,21; IC del 95 %: 0,16; 0,28) (30).

Parto acelerado: La aceleración del parto se refiere a la intensificación de las contracciones uterinas en una mujer que ya se encuentra en trabajo de parto, mediante el uso de OXT sintética (synOXT) (31).

La aceleración del trabajo de parto hoy en día se realiza usando synOXT, que por su similitud con la OXT endógena, ha otorgado una sensación de seguridad clínica para su uso sin mayor cuestionamiento clínico. Sin embargo, diferentes estudios realizados desde hace décadas han demostrado la asociación de su uso con diversos resultados adversos tanto en la madre como en el recién nacido, tales como alteraciones en el inicio de la lactancia (32), desensibilización en OXTR, limitando su acción beneficiosa en el sistema nervioso central y produciendo alteraciones en el comportamiento social (33). Respecto a esto último, un estudio que incluyó a 557.040 nacidos vivos de un solo feto concluyó que el uso de synOXT para la estimulación del parto, en comparación con no usarla, aumentó el riesgo de trastorno del espectro autista (TEA) en la descendencia (33). Respecto al uso de OXT en nuestro país, un estudio indica que fue usada el 54% de los casos, desglosado en un 14% en los partos inducidos, un 26% en los partos acelerados y un 14% en los partos que terminaron en cesárea de urgencia habiendo usado synOXT, lo que está por sobre lo reportado internacionalmente (4).

La Organización Mundial de la Salud (OMS), en su guía "Recomendaciones de la OMS para la conducción del parto 2015", recomienda la aceleración del trabajo de parto con bajas dosis de OXT y en casos de prolongación del trabajo de parto activo. Esto implica dosis iniciales e incrementos de menos de 4 mU por minuto de OXT y una velocidad de dilatación cervical inferior a 0.5 cm a 1 cm por hora durante la fase activa, es decir, el período del trabajo de parto asociado con la dilatación del cérvix de 5 cm a 10 cm (34). Aunque en general se reconoce que el trabajo de parto es más rápido en mujeres multíparas que

en nulíparas, en la práctica clínica, a menudo se aplican los mismos criterios para identificar la prolongación en ambos grupos (35).

En cuanto a la administración de synOXT se ha observado que, al administrar altas concentraciones vía endovenosa, los niveles centrales de OXT no aumentan debido a la baja permeabilidad de la barrera hematoencefálica, e incluso pueden disminuir debido a los mecanismos de retroalimentación negativa (9). Además, el aumento de la estimulación de las contracciones uterinas con synOXT puede ocasionar una producción excesiva de lactato en el tejido uterino. El nivel de lactato en el líquido amniótico aumenta en función de la dosis de synOXT, lo que indica un entorno más anaeróbico en el músculo uterino en contracción. Esto puede llevar a una disminución del pH de la arteria umbilical y aumentar la probabilidad de acidemia e hipoxia neonatal (36).

La exposición a synOXT durante el parto también puede alterar el sistema de OXT endógena materna y afectar la reactividad del estrés materno, el estado de ánimo y las conductas maternas, como la lactancia y el amamantamiento (9, 36). La exposición prolongada al synOXT para acelerar el parto puede provocar atonía uterina a través de la desensibilización de las células miométricas sensibles a la OXT, lo que también incrementa el riesgo de hemorragia postparto (37). Asimismo, se ha observado que la combinación de analgesia epidural con la infusión de OXT también influye negativamente ocasionando una disminución en los niveles endógenos de OXT (38).

Anestesia

El uso de anestesia en procedimientos obstétricos, como el parto vaginal y la cesárea es cada vez más frecuente (39). Durante el trabajo de parto, la contracción uterina y la dilatación cervical estimulan las fibras aferentes nociceptivas que viajan hacia los nervios espinales T10–L1, produciendo dolor visceral. A medida que la cabeza fetal desciende y estira el perineo y la vagina, también se activan las fibras del dolor a través del nervio pudendo y las raíces

espinales S2–4 (40). Para modificar estas vías aferentes y lograr analgesia, se pueden administrar anestésicos locales, opioides y otros adyuvantes al espacio epidural mediante un catéter. El anestésico inhibe la conducción nerviosa al bloquear los canales de sodio en las membranas nerviosas, impidiendo la propagación de los impulsos nerviosos (39).

Si bien la disminución del dolor se percibe como algo positivo, se ha observado que ciertas dosis de anestésicos están asociadas con bajo Apgar y mayores necesidades de reanimación neonatal y mayores ingresos neonatales en unidades de cuidados intensivos (41, 42).

Anestesia Peridural

El bloqueo de los impulsos dolorosos de los nervios a medida que cruzan el espacio epidural produce analgesia que suele ser evidente entre 10 y 20 minutos después de la administración (43). El fármaco más utilizado para este propósito es la bupivacaína. La adición de opioides liposolubles como el sufentanilo o el fentanilo es preferible, debido a sus propiedades de minimización de la dosis, lo que permite mantener gran parte de la función motora de la paciente (44).

Tanto los anestésicos locales como los opioides pueden atravesar la placenta y detectarse en la vena umbilical y la orina neonatal después del parto. Estos medicamentos pueden acumularse y provocar depresión neonatal debido al atrapamiento de iones en la circulación fetal más ácida y al deterioro de la depuración debido a enzimas hepáticas inmaduras (39). Por lo anterior es que se recomienda iniciar y mantener la analgesia epidural con dosis bajas de anestésicos locales (AL) y opioides, de manera de minimizar el riesgo de: intoxicación sistémica por anestésicos locales (LAST), producir una anestesia espinal total y minimizar los efectos hemodinámicos y el paso transplacentario de droga (45).

Se suele iniciar la analgesia epidural con anestésicos locales tipo amino-amida de larga duración junto con un opioide (en general 5-15 ml de Bupivacaína 0,0625%-0,0125% con 50-100 ug de Fentanilo o 5-10 ug de Sufentanil). La droga por usar al iniciar depende de la etapa del trabajo de parto. Al inicio de la primera etapa (fase latente) se puede utilizar una dosis intratecal de opioides (ej.: 20-25 ug de Fentanilo) para el manejo del dolor visceral, mientras que en la fase activa de la primera etapa y en la segunda etapa se recomienda un anestésico local asociado a un opioide (Bupivacaína 1-2,5 mg con 15-20 ug de Fentanilo), de manera de cubrir el dolor somático también. Se suele mantener la analgesia epidural con una infusión continua de Bupivacaína 0,0625%-0,1% con Fentanilo 1,5-3 ug/ml a una velocidad de 8-15 ml/h, ya sea sola o en el contexto de una analgesia controlada por la paciente (45).

La anestesia epidural lumbar se considera el estándar de oro para la analgesia en el trabajo de parto y es recomendada por la OMS, con estimaciones de uso en el rango de 10%–64% en países de altos ingresos (46).

La anestesia epidural puede influir en el curso del trabajo de parto, y se ha relacionado con un aumento en la duración de la segunda etapa del parto, que se define como el intervalo entre la dilatación cervical completa y el nacimiento. Esta prolongación suele ser de al menos 30 minutos (45, 47).

Aunque los estudios sobre el efecto de la anestesia no son escasos, no existe una técnica estándar universalmente aceptada y los informes de resultados son inconsistentes (39).

Placenta

La placenta es el órgano fetal más grande y el primero en desarrollarse (48). Es esencial para el éxito del embarazo humano y la salud fetal (49). Desempeña un papel central en la salud tanto del feto como de su madre, ya que placentaciones defectuosas se han asociado con un espectro de

complicaciones del embarazo que incluyen preeclampsia, restricción del crecimiento intrauterino, trabajo de parto prematuro, ruptura prematura de membranas, aborto espontáneo tardío y desprendimiento de placenta (50, 51). La placenta actúa como barrera de sustancias nocivas y transporte de nutrientes (52). Durante el embarazo, la placenta es vulnerable a diversas afecciones intrínsecas y extrínsecas que pueden aumentar el riesgo de trastornos del desarrollo neurológico fetal y de muerte fetal (53).

La placenta es una estructura compuesta de tejidos embrionarios y maternos que también elimina los productos de desecho del embrión en desarrollo (54). El principal tipo de célula de la placenta responsable de sus funciones esenciales es el trofoblasto. El trofoblasto se deriva del trofoectodermo que se segrega de la masa celular interna y es la capa externa del blastocisto. El blastocisto se implanta alrededor del día 5-6 cuando el trofoectodermo se fusiona para convertirse en el sincitio primario y el concepto se incrusta rápidamente en la decidua. Esto marca el comienzo del desarrollo placentario humano (55). El trofoblasto placentario puede detectar y responder a patógenos y señales de peligro no infecciosas a través de la expresión de receptores de reconocimiento de patrones lo que proporciona una respuesta protectora contra patógenos que ayuda a mantener y promover un embarazo saludable (56).

El metabolismo placentario regula el desarrollo fetal y el parto materno (57). Este órgano es capaz de sintetizar y liberar varios factores neuroactivos, como hormonas similares a las producidas en el hipotálamo y hormonas hipofisarias. Esta actividad neuroendocrina es fundamental para el mantenimiento de un embarazo y el momento del parto, para el crecimiento y desarrollo fetal, y la protección materna y fetal frente a la programación adversa (48).

La principal fuente de hormonas placentarias es la capa sinciotrofoblasto, que expresa la maquinaria enzimática y otros requisitos para la biosíntesis de varias hormonas que intervienen en numerosos eventos relacionados con el

embarazo. Sin embargo, otros fenotipos del trofoblasto también pueden producir algunas hormonas placentarias y afectar el curso gestacional. Por ejemplo, las hormonas producidas por el trofoblasto contribuyen a la remodelación del tejido vascular y uterino y a regular la migración e invasión del trofoblasto (58).

Entre las diversas hormonas placentarias se han reconocido varios factores neuroactivos, que incluyen hormonas hipotalámicas e hipofisarias, factores de crecimiento, hormonas esteroides, péptidos vasoactivos, hormonas metabólicas y muchos otros (49). Entre todos ellos el menos estudiado ha sido la OXT placentaria (59). Debido a que el contenido placentario de OXT es aproximadamente cinco veces mayor que en el lóbulo pituitario posterior, se ha especulado que la placenta podría ser la principal fuente de OXT durante el embarazo (48).

La secreción de OXT placentaria aumenta por varios factores paracrinos como CRH, activina A y PG que actúan dentro de los tejidos intrauterinos humanos (48).

Sistemas hormonales de Oxitocina y hormonas tiroideas (TH)

La OXT es una hormona nonapeptídica que tiene un papel central en la regulación del parto ya que además de estimular la vía de señalización del calcio en la contracción muscular, actúa a nivel del miometrio. El OXTR pertenece al tipo de receptores acoplados a proteína G y está regulada por cambios en la expresión del receptor, desensibilización del receptor y cambios locales en la concentración de OXT. Es por esto que la activación como la inhibición de su receptor han sido durante mucho tiempo objetivos en el tratamiento de los partos prematuros (60).

Por otra parte, la OXT juega un papel importante como neurotransmisor en el sistema nervioso central, ya que afecta numerosas funciones

neuroconductuales y está involucrada en muchos tipos de comportamiento parental en humanos y animales (61). También se asocia a una amplia variedad de funciones fisiológicas y patológicas como la actividad sexual, la erección del pene, la eyaculación, el embarazo, las contracciones del útero, el comportamiento materno, los vínculos sociales y el estrés (9, 48). Luego del parto la OXT tiene un papel decisivo en el proceso de “vinculación afectiva” entre madre e hijo y en el de afiliación social (62, 63), por lo que se le reconoce como facilitadora del comportamiento social humano (64).

Por otra parte, las TH son esenciales para el desarrollo normal del cerebro y el crecimiento fetal humano y especialmente importantes en el desarrollo del sistema nervioso central y también permiten que el neonato se adapte a la vida posnatal (65).

Durante el trabajo de parto existe un flujo hormonal importante de estas hormonas donde se ha observado un rápido incremento de su concentración durante el parto (66, 67). Se ha descrito que diferentes intervenciones del trabajo de parto tienen una fuerte correlación con los niveles de hormonas tiroideas neonatales. Por ejemplo, el parto vaginal, instrumental o natural, se asocia con mayores niveles de TSH en cordón umbilical comparado con partos por cesárea (68).

Las hormonas tiroideas, Triyodotironina (T3) y Tiroxina (T4), inducen una variedad de efectos a largo plazo sobre importantes funciones fisiológicas, que van desde el desarrollo y el crecimiento hasta la regulación del metabolismo, al interactuar con receptores nucleares o citosólicos específicos. Los efectos extranucleares o no genómicos de las hormonas tiroideas están mediados por receptores de membrana plasmática o citoplasmáticos, principalmente por la integrina $\alpha\beta3$, y son independientes de la síntesis de proteínas (69).

Además de su unión a receptores de membrana como la integrina $\alpha\beta3$, la mayoría de las acciones de las HT están mediadas intracelularmente por la unión a los receptores nucleares tiroideos (TR). T3 muestra mayor afinidad

que T4 por los TR, mientras que T4 es más potente que T3 en la unión a la integrina $\alpha\beta3$ (70). Los TR actúan como factores de transcripción dependientes de ligando al activar directamente los elementos de respuesta de las HT en los promotores genéticos. Los TR están codificados por dos genes diferentes (α y β) ubicados en los cromosomas humanos 17 y 3, respectivamente. TR α 1, TR β 1 y TR β 2 son las principales isoformas de unión a hormonas (71). Las HT, a través de su unión a los TR, pueden regular la expresión de un amplio número de genes diana que desempeñan papeles cruciales en los sistemas cerebral, cardiovascular, músculo esquelético, hepático, renal e intestinal (72). En los últimos años, existe evidencia creciente de una influencia directa de las TH en mecanismos de inflamación a través de la regulación de la transcripción de muchos genes involucrados en diferentes vías relacionadas con la inflamación (70).

El eje hipotalámico-pituitario-tiroideo (HPT) comienza a desarrollarse alrededor de las 5 semanas de gestación y aunque hay algo de síntesis de TH alrededor de las 12 semanas, no se producen cantidades significativas de TH hasta después de la semana 18 de gestación (4). Esto significa que el feto en desarrollo requiere un suministro adecuado y oportuno de TH de su madre a través de la placenta (4). Durante el trabajo de parto se ha informado que existiría un paso activo de hormonas tiroideas desde la madre al feto (67, 68). Esto debido al aumento de catecolaminas y a la acción sinérgica con estas hormonas (68). Dada la importancia de las hormonas tiroideas, en nuestro país se realiza un screening a todos los recién nacidos, desde el año 1992, para pesquisar el hipotiroidismo congénito (31) ya que, si no es tratada precozmente, produce discapacidad intelectual y retraso en el desarrollo psicomotor de los niños/as (65).

Por el método de inmunofluorescencia (DELFI), todo valor de TSH en 15 uUI/ml o superior en la muestra de papel filtro, debe confirmarse determinando en sangre venosa TSH, T4, T4 libre y T3 (73).

A nivel de la unidad fetoplacentaria se han descrito cambios a nivel hormonal de los sistemas de la OXT y de las TH según el tipo de parto. Los resultados preliminares de un estudio del año 2020 han demostrado que las placentas de parto vaginal mostraron una mayor densidad de OXTR en comparación con las placentas de cesáreas a término (74). Con respecto a la concentración de OXT, demostraron que las placentas de parto vaginal liberaron más OXT al medio de cultivo que las muestras de cesárea sin trabajo de parto. Sin embargo, aún se requiere mayor investigación para entender mejor estos hallazgos (74).

Un estudio del año 2020 en Singapur observó cambios en las concentraciones de la TSH, dependiendo del tipo de parto, donde los recién nacidos por parto vaginal tenían concentraciones de TSH en suero del cordón umbilical significativamente más altas que los recién nacidos por cesárea (69). En el mismo estudio, no hubo asociación de las concentraciones de TSH del cordón con la etnia, sexo, peso al nacer, edad gestacional, índice de masa corporal materna, aumento de peso gestacional, estado de diabetes mellitus gestacional y otros factores maternos, del parto y del lactante estudiados (69).

Un estudio transversal el año 2020 examinó las diferencias en la función tiroidea según el tipo de parto en 341 partos. Se encontró niveles más altos de T4 neonatal en partos eutócicos en comparación con partos instrumentales o cesáreas, independientemente de la edad gestacional o el peso al nacer (67).

A pesar de la creciente evidencia, aún se requiere más investigación para comprender el impacto del tipo de parto y sus prácticas clínicas en los procesos fisiológicos, especialmente en el metabolismo placentario de hormonas clave para el desarrollo a corto y mediano plazo de una persona, como la OXT (9, 59, 63) y TH (4, 67).

3.- OBJETIVOS

Objetivo General:

Evaluar la expresión de receptores presentes en la placenta, de los sistemas tiroideos (TH) y oxitocinérgicos (OT) según tipos de parto y sus prácticas clínicas ocurridos en el Hospital Guillermo Grant Benavente de Concepción (HGGB), durante el período de diciembre del año 2021 a junio del 2022.

Objetivos Específicos:

1. Describir el perfil sociodemográfico de las parturientas participantes del estudio.

2. Caracterizar el perfil obstétrico y las practicas clínica aplicadas a las madres según tipo de parto.
3. Caracterizar presencia receptores de OXT y TH en la placenta según tipo de parto.
4. Asociar el tipo de parto con la cuantificación de receptores OXT y TH.
5. Relacionar el uso de anestesia regional y exposición a Oxitocina sintética con la cuantificación y caracterización de receptores OXT y TH.
6. Determinar el efecto del estado nutricional en la caracterización de los receptores OXT y TH.

4.-MATERIAL Y MÉTODO

Diseño:

Estudio cuantitativo, observacional de corte transversal de alcance correlacional.

Población y Muestra:

Población: Esta investigación consideró como universo el total de placentas de gestantes de bajo riesgo que tuvieron su parto vaginal espontáneo, parto acelerado, cesárea electiva en el Hospital Guillermo Grant Benavente de Concepción (HGGB), Chile, durante el período de diciembre del año 2021 a junio del 2022.

Tipo de muestreo: No probabilístico por conveniencia. Se obtuvieron 20 placentas que corresponden a: 4 de parto espontáneo (sin exposición a

synOXT), 6 de parto acelerado (con exposición a synOXT), 5 de cesáreas electiva y 5 placentas de cesáreas de urgencia.

Criterios de Inclusión y Exclusión

Criterios de Inclusión:

- Placentas de mujeres con antecedente de gestación de bajo riesgo y con examen de COVID-19 negativo.
- Placentas de mujeres con parto vaginal espontáneo sin uso de synOXT durante su trabajo de parto y parto.
- Placentas de mujeres con parto vaginales acelerados con synOXT.
- Placentas de mujeres con parto por cesárea de urgencia asociado a aceleración.
- Placentas de mujeres con parto por cesárea electiva, sin trabajo de parto previo.

Criterios de Exclusión:

- Gestantes con antecedentes de haber contraído el COVID-19 durante la gestación, independiente de su sintomatología.
- Gestantes con antecedentes de: patología materna-fetal grave tales como Síndrome hipertensivo severo, infección ovular, restricción del crecimiento intrauterino, diabetes gestacional con tratamiento médico, malformaciones severas y mortinatos.
- Gestantes con complicaciones obstétricas durante el trabajo de parto, cuyo parto debe resolverse con cesárea de urgencia o parto instrumentalizado (fórceps) con resultado materno y/o neonatal adverso.

Variables de estudio (Anexo 1)

Variables independientes:

a) Antecedentes sociodemográficos: Edad materna, Estado Civil, ocupación, escolaridad y tramo de FONASA.

b) Antecedentes gineco-obstétricos: Estado nutricional, peso materno, talla materna, consumo de tabaco, fecha de última regla, fecha probable de parto, planificación del embarazo.

c) Caracterización del parto: Tipo de parto, edad gestacional, horas de trabajo de parto, uso y tipo de Analgesia, uso, tipo, dosis y tiempo de exposición a Anestesia, uso, dosis máxima y tiempo de exposición a synOXT, Rotura Artificial de membranas (RAM), Alumbramiento dirigido, Sexo del recién nacido, APGAR del recién nacido, Peso de la placenta, Hora del parto.

Variable dependiente:

- Expresión de receptores de OXT y TH.

Recolección de la información:

Las gestantes fueron abordadas por un/a integrante del equipo investigador durante su hospitalización en la unidad de Partos en el HGGB, previo al haber identificado que cumple con los criterios de inclusión y exclusión, en donde la usuaria firmó el consentimiento informado (Anexo 2). Una vez ingresada al estudio, se identificó su ficha clínica con un timbre que permitió reconocer al personal sanitario que la usuaria se ha hecho parte de la investigación, de modo de que, al ocurrir su parto, la placenta, identificada con el número de ficha, fue depositada en un recipiente especialmente dispuesto para ello. Al momento de ir por la placenta, el/la integrante del equipo de investigación completó el cuestionario (Anexo 3) con la información del parto y se identificó con un código tanto el cuestionario como la placenta respectiva. Se adjunta

protocolo con la descripción del manejo de la placenta, a posterior, en el laboratorio de la Facultad de Farmacia (Anexo 4).

Cultivo de explantes placentarios

Desde una placenta conseguida dentro de los 15 minutos después del parto, se extrajeron cortes de 100 mm de tejido de vellosidades de al menos 5 cotiledones a una distancia media entre la placa basal y coriónica (10 mm² x 2 mm de espesor cada uno). Se disgregó el tejido hasta obtener explantes de 6-8 mm (lineales). Los explantes se lavaron 10 veces con PBS (Dagger Diagnostics) frío para luego transferirlos a placa de 12 pocillos. Se agregó 1mL de medio 199 Hyclone suplementado con suero bovino fetal al 10%, 100 unidades/mL de penicilina y 100 mg/mL de estreptomina. Se incubó a 37°C con 95% O₂ y 5% de CO₂ en estufa por 18 horas. Posteriormente, se reemplazó el medio usado por uno fresco agregando las condiciones experimentales, para ser mantenidas en las condiciones de incubación anteriormente mencionadas por 12 horas.

Extracción de ARN y RT-qPCR

La extracción de ARN se realizó utilizando el método de trizol (Invitrogen), y usando las condiciones recomendadas por el fabricante. El ARN obtenido fue cuantificado por espectrofotometría en microplaca. Se midió la absorbancia a 260nm y 280nm para el cálculo de la pureza de la muestra. La integridad del ARN fue corroborada a través de electroforesis en gel de agarosa al 1% por 1 hora a 100V. Para la reacción de transcripción reversa se utilizaron alícuotas de 1 µg de RNA total, utilizando el kit ImProm-II Reverse Transcription System de Promega, y usando el protocolo recomendado por el fabricante. Posteriormente, se realizó amplificación y cuantificación de secuencias de interés mediante Q-PCR utilizando el termociclador Rotor Gene 6000. Se

utilizaron primers específicos para 28S, Trbeta1 y α_v (subunidad de la integrina $\alpha_v\beta_3$). Las secuencias de los partidores utilizados pueden encontrarse en el Anexo 5. La reacción de PCR se llevó a cabo agregando Fast Evagreen qPCR Master Mix-Biotium concentración 1X, primer forward y reverse 0.5 μ M, 50 ng de ADN y agua libre de nucleasas para completar un volumen final de reacción (20 μ l).

Se utilizó el siguiente protocolo de amplificación: denaturación inicial a 94°C por 10 minutos, 30 ciclos de: 94 °C por 30 segundos, temperatura de alineamiento 56-60°C por 30 segundos (ver Anexo 5), 72°C por 45 segundos (extensión) y, por último, una extensión final a 72°C por 10 minutos. La expresión relativa fue determinada por medio de la fórmula de Livak ($2^{-\Delta\Delta ct}$).

Cuantificación de OTR por Inmunohistoquímica

Una muestra de explante placentario representativa de cada condición fue fijada en 500 μ L de paraformaldehído 4% en PBS por de 3 días para luego ser almacenados a 4°C en etanol 70%. Antes de ser embebidas en parafina las muestras fueron deshidratadas en etanol a concentraciones crecientes hasta etanol absoluto y luego xilol. Se realizaron cortes de los bloques de parafina de espesor de 3 micrones utilizando el micrótomo LEICA RM2125RT se montaron los cortes en un portaobjetos tratado con silane al 2% en acetona.

Para la inmunohistoquímica, las láminas fueron desparafinadas en Xilol durante 10 minutos, y luego hidratadas en alcoholes de concentraciones decrecientes, desde etanol absoluto hasta agua destilada. Una vez hidratadas las muestras, se realizó la recuperación antigénica utilizando el método HIER (Heat-Induced Epitope Retrieval). Se realizó el bloqueo de las muestras con peróxido de hidrógeno acuoso al 3% por 10 minutos, y se lavó con agua destilada 3 veces. Se incubó con PBS Tween durante 5 minutos, y luego se

incubó con Anticuerpo Primario. Para este paso se estandarizó la incubación en cuanto al tiempo y temperatura de incubación: overnight a 2-9°C o 45-30 minutos a temperatura ambiente. También se estandarizó la concentración de anticuerpo utilizada: 1:900, 1:400, 1:350, 1:250, 1:50. Para la detección de OTR se utilizó el anticuerpo Anti-Oxytocin Receptor (bs1314R BIOSS). Las láminas se lavaron con PBS tween, para luego incubar las láminas con el anticuerpo secundario del sistema de detección: Anti-Rabbit/Mouse PolyDetector Plus DAB HRP Brown Detection System de Bio SB (BSB 0257S) durante 20 minutos a temperatura ambiente. Terminada la incubación, se lavó nuevamente con PBS Tween y se incubó con el polímero conjugado a HRP durante 20 minutos a temperatura ambiente. Se lavó con PBS Tween y se reveló con el revelador (2mL de Reactivo Tampón + 1 gota de DAB (3,3-diaminobencidina) durante 2 minutos. Las imágenes de las láminas fueron adquiridas por medio del microscopio LEICA DM500 acoplado a la cámara LEICA ICC50W, utilizando aumentos de 40X y 100X. Para la cuantificación del marcaje se utilizó el programa Image J y su plug-in llamado Color Deconvolution2 v2.1.

Análisis de datos:

Las imágenes obtenidas de inmunohistoquímica fueron analizadas, utilizando el software ImageJ, mientras que el análisis estadístico, fue realizado utilizando el programa Graph Pad Prism. Los resultados se expresaron como el promedio \pm error estándar.

Se realizó el análisis utilizando la prueba t Student no paramétrico para evaluar las diferencias estadísticamente significativas entre los resultados obtenidos. Para el análisis descriptivo, univariado, las variables cualitativas se representan en frecuencia absoluta y porcentual, y las variables cuantitativas se expresan en media, desviación estándar, valor mínimo y valor máximo. Para el análisis bivariado la relación entre variables cualitativas se calculó

mediante la prueba Exacta de Fisher si más del 20% de las frecuencias esperadas bajo independencia son menores de 5, y si esto no se cumplía se utilizó Test Chi Cuadrado. La relación entre las variables cualitativas y las variables cuantitativas se calculó con T de Student si presentaban una distribución normal o con la prueba no paramétrica de Mann-Whitney o Kruskall Wallis si no presentaban distribución normal.

Para la relación entre variables cuantitativas se realizó correlación de Pearson si la distribución de las variables era normal y correlación de Spearman si la distribución no fue normal o, si una o ambas variables fueron ordinales. Se consideró como significancia estadística un valor de $p: <0,05$.

Los datos se incluyeron en una base de datos en una planilla Excel y se analizaron con un software estadístico (SPSS versión 19).

Consideraciones Éticas:

La presente investigación se enmarca en un proyecto de la Vicerrectoría de Investigación y Desarrollo (VRID): “Caracterización de los sistemas oxitocinérgico y tiroideo, en la unidad feto placentaria según tipo de parto” - 220.84A.021-INV - de la Universidad de Concepción liderado por la docente guía del proyecto de tesis.

La investigación fue aprobada por el Comité Ético Científico del Servicio de Salud Concepción (código CEC-SSC:20-48-38) y el Comité de Ética, Bioética y de Bioseguridad de la Vicerrectoría de Investigación de la Universidad de Concepción (código N°212.084.013.10) (Anexo 6).

Cada participante leyó y firmó su acuerdo a participar según Ficha Informativa y Consentimiento Informado regido por las normas internacionales de ética de investigación en salud y la Ley n°20.584 de derechos y deberes de los/as pacientes dispuesta en el sistema sanitario chileno (Anexo 2).

La presente investigación se enmarca en un proyecto de la Vicerrectoría de Investigación y Desarrollo (VRID): “Caracterización de los sistemas

oxitocinérgico y tiroideo, en la unidad feto placentaria según tipo de parto” - 220.84A.021-INV - de la Universidad de Concepción liderada por la docente guía del proyecto de tesis.

5.- RESULTADOS

5.1 Perfil sociodemográfico de las participantes

El total de participantes tuvieron una edad promedio de 26,6 años (DE 6,7; mín.19-máx.39). La distribución de partos vaginales fue la siguiente: espontáneos(n=4) y acelerados(n=6); mientras que, para el parto vía cesárea, correspondieron a: electiva (n=5) y de urgencia (n=5). La mayoría de las mujeres se encontraban en parejas (n=9; 45%), eran multíparas (n=15; 75%), se desempeñaban como dueñas de casa (n=12; 60%), poseían educación media (n=10; 50%), eran chilenas (n=17; 85%), tenían un estado nutricional de obesidad (n=12; 60%). Para detalles de estos resultados, se presenta la tabla 1 clasificada por tipo de parto.

Tabla 1: Perfil bio-sociodemográfico de las gestantes, según tipo de parto.

Variable	Parto Vía Vaginal				Parto vía Cesárea				Total	
	Espontáneo		Acelerado		Electiva		Urgencia			
Cuantitativa	Media (DE)	Min-Máx.	Media (DE)	Min-Máx.	Media (DE)	Min-Máx.	Media (DE)	Min-Máx.	Media (DE)	Min-Máx.
Edad materna	21,5 (1,29)	20-23	25,3 (6,77)	19-38	31 (6,08)	22-38	29 (7,51)	21-39	26,6 (6,7)	19-39
IMC	33,5 (5,92)	25,5-39,6	36,2 (10,5)	28,1-57	35,45 (11,61)	23-49,6	34,1 (5,3)	26,9-39,9	34,9 (7,3)	23-57
Cualitativa	N	%	N	%	N	%	N	%	n	%
Convivencia estable										
<i>Si</i>	2	50	3	50	2	40	3	60	10	50
<i>No</i>	2	50	2	33,3	2	40	2	40	8	40
No se registra	-	-	1	16,7	1	20	-	-	2	10
Nivel educacional										
Básica	-	-	1	20	1	20	1	20	3	15
Media	3	75	4	60	2	40	2	40	11	55
Superior	1	25	1	20	1	20	2	40	5	25
Sin registro	-	-	-	-	1	20	-	-	1	5
Actividad										
Dueña de casa	2	50	3	50	3	60	5	100	13	65
Trabajadora independiente	-	-	2	35	-	-	-	-	2	10
Trabajadora dependiente	1	25	1	15	1	20	-	-	3	15
Estudiante	1	25	-	-	--		-	-	1	5
Sin registro	-	-	-	-	1	20	-	-	1	5
Estado nutricional										
Bajo peso	1	25	-	-	-	-	-	-	1	5
Normopeso	-	-	-	-	2	40	2	40	4	20
Sobrepeso	-	-	-	-	-	-	2	40	2	10
Obesidad	3	75	6	100	2	40	1	20	12	60
Sin registro	-	-	-	-	1	20	-	-	1	5

Fuente: Elaboración propia

5.2 Antecedentes obstétricos y prácticas clínicas intraparto

De los antecedentes obstétricos se observó que se tratan de partos con embarazos de término, entre 37 y 41 semanas de gestación, de los cuales el 50% correspondió a parto vaginal, aunque solo el 20% (n=4) fueron partos vaginales espontáneos. Los embarazos fueron controlados desde el primer trimestre en un 95% (n=19). En cuanto al peso promedio del total de los recién nacidos fue de 3380,24 (DE 367,84) entre 2690 y 4150 gramos, predominando el sexo femenino en un 65% (n= 13); de los cuales el 95 % (n= 19) se consideraron adecuados para la edad gestacional. El 75% (n= 15) de las madres eran multíparas. El diagnóstico de dilatación estacionaria predominó en un 60% (n=3) en las cesáreas de urgencia; mientras que en la cesárea electiva tuvo como única causa el antecedente de cesárea anterior.

De las prácticas clínicas intraparto, el uso de anestesia epidural estuvo presente en los partos vaginales (espontáneos y acelerados; n= 9) y de los 5 casos que iniciaron trabajo de parto y finalizaron por cesárea de urgencia, 3 de éstas recibieron además anestesia raquídea. El uso de synOXT para acelerar el trabajo de parto estuvo presente en el 45% (n=9) y para la práctica de alumbramiento dirigido en el 80 % (n=16) del total de partos asistidos independiente de su vía de finalización. Otra práctica clínica presente fue el balón kinésico, que se utilizó en 3 personas (una persona que finalizó en parto acelerado y dos que finalizaron en cesárea de urgencia)

Tabla 2: Descripción de los antecedentes obstétricos, neonatales y prácticas clínicas intraparto, según tipo de parto.

Variables	Parto espontáneo (n=4)		Parto Acelerado (n=6)		Cesárea electiva (n=5)		Cesárea de urgencia (n=5)		Total	
Cuantitativas	Media (DE)	Min-Máx.	Media (DE)	Min-Máx.	Media (DE)	Min-Máx.	Media (DE)	Min-Máx.	Media (DE)	Min-Máx.
Semanas de gestación	39,5 (1)	38-40	39,83 (1,6)	37-41	38,6 (0,55)	38-39	38,8 (1,6)	37-41	39,2 -13	37-41
Tiempo de trabajo de parto (minutos)	251,3 -147,1	133-416	580 (367,8)	118-1171	-	-	711(492,1)	262-1396	533,3 -388,1	133-1396
Peso de la placenta	609 (93,27)	508-730	672,3 (56,34)	600-744	563 (89,8)	485-695	642 (56,3)	600-744	624,8 -917	485-744
Peso del recién nacido	3148,75 (442,9)	2690-3610	3525,8 (403,22)	3030-4150	3235 (383,27)	2885-3845	3490 (308,03)	3205-3660	3380,2(367,8)	2690-4150
Talla del recién nacido	49,5 (1)	48-50	50,1(2,48)	47-54	48,2 (2,05)	45-50	51(1)	50-52	49,8 -19	45-54
Cualitativas	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Paridez										
Primigesta	1	25	3	50	-	-	1	20	5	25
Múltipara	3	75	3	50	5	100	4	80	15	75
Sexo del Recién Nacido										
Femenino	2	50	3	50	4	80	4	80	13	65
Masculino	2	50	3	50	1	20	1	20	7	35
Causa de la cesárea										
Cesárea anterior	-	-	-	-	5	100	-	-	5	50
Dilatación estacionaria	-	-	-	-	-	-	3	60	3	30
Alteración de la UFP	-	-	-	-	-	-	1	20	1	10
Sin condiciones	-	-	-	-	-	-	1	20	1	10
Tipo de anestesia										
Epidural	3	75	3	50	-	-	-	-	6	30
Raquídea	-	-	-	-	5	100	2	40	7	35
Epidural+Raquídea	-	-	-	-	-	-	3	60	3	15
Sin anestesia	1	25	3	50	-	-	-	-	4	20
Tiempo de exposición a anestesia										
< 5 horas	3	100	2	66,7	5	100	-	-	10	62,5
Entre 5 y 10 horas			1	33,3			4	80	5	31,25
> 10 horas							1	20	1	6,25
Uso de Oxitocina sintética durante el trabajo de parto										
Sí	-	-	6	100	-	-	3	60	9	45
No	4	100	-	-	5	100	2	40	11	55
Alumbramiento dirigido										
Sí	2	50	4	66,7	5	100	5	100	16	80
No	2	50	2	33,3	-	-	-	-	4	20
Pinzamiento tardío de cordón										
Sí	2	50	2	33,3	-	-	-	-	4	20
No	1	25	2	33,3	5	100	5	100	13	65
No se registra	1	25	2	33,3	-	-	-	-	3	15

Fuente: Elaboración propia

5.3 Receptores de HT y OXT según tipo de parto

A continuación, se describe la presencia de marcadores receptores de hormona tiroidea (α_v y TR- β 1) y la intensidad de marcación del receptor de OXT. Para los receptores tiroideos se pudo observar que existe una relación estadísticamente significativa entre los tipos de parto: α_v con un p valor de 0,015 y para Tr Beta (TR- β 1) con un valor p de 0,041, mediante la prueba no paramétrica de Kruskal- Wallis. No se observaron diferencias significativas para el receptor de OXT (p valor = 0,369) (ver tabla 3).

Tabla 3: Distribución de la cuantificación de receptores tiroideos y oxitocinérgico en explantes placentarios humanos, según tipo de parto

Receptores	Parto vía vaginal		Parto vía cesárea	
	Espontáneo	Acelerado	Urgencia	Electiva
α_v (veces de cambio)	n=4	n=1	n=4	n=5
Media	2	0,8	7,5	0,5
Desviación estándar	1,7	-	9,3	0,4
Mediana	1,4*	0,8	3,6*	0,5*
Mínimo	0,7	0,8	1,5	0,1
Máximo	4,5	0,8	21,2	1,1
Tr Beta (TR-β1) (veces de cambio)	n=3	n=3	n=3	n=3
Media	1,4	1816	134,3	35,4
Desviación estándar	1	1438,5	190,2	53
Mediana	1,9*	2507,2*	30,5*	7,9*
Mínimo	0,3	162,4	18,6	1,8
Máximo	2	2778,5	353,8	96,5
Intensidad de Marcación de OTR (veces de cambio)	n=3	n=3	n=2	n=3
Media	$7,02 \times 10^7$	$4,86 \times 10^7$	$8,36 \times 10^7$	$5,26 \times 10^7$
Desviación estándar	$2,30 \times 10^7$	$3,56 \times 10^7$	$4,32 \times 10^6$	$2,53 \times 10^7$
Mediana	$7,32 \times 10^7$	$5,85 \times 10^7$	$8,36 \times 10^7$	$4,30 \times 10^7$
Mínimo	$4,59 \times 10^6$	$9,15 \times 10^6$	$8,06 \times 10^7$	$3,34 \times 10^7$
Máximo	$9,15 \times 10^7$	$7,82 \times 10^7$	$8,67 \times 10^7$	$8,13 \times 10^7$

Fuente: Elaboración propia

Se pudo observar que existe diferencia estadísticamente significativa entre los grupos con un p valor < 0,05 en la presencia de α_v y Tr Beta mediante la prueba de Kruskal- Wallis.

Cuando se agrupan a las participantes con trabajo de parto versus sin trabajo de parto, para la presencia de marcadores de receptores de hormona tiroidea (α_v) se observó un valor de $p = 0,004$ mediante la prueba de Mann Whitney mientras que para Tr Beta (TR- β_1) y la intensidad de marcación del receptor de oxitocina, el p valor fue de 0,482 y de 0,497 respectivamente (ver tabla 4).

Tabla 4: Distribución de la cuantificación de receptores tiroideos y oxitocinérgico en explantes placentarios humanos, según presencia de trabajo de parto

Receptores	Con trabajo de parto (Parto espontáneo, parto acelerado, cesárea de urgencia)	Sin trabajo de parto (Cesárea electiva)
Cuantificación		
α_v (veces de cambio)	n = 9	n = 5
Media	4,3	0,5
Desviación estándar	6,5	0,4
Mediana	1,7	0,5 ***
Mínimo	0,7	0,1
Máximo	21,2	1,1
Tr Beta (TR-β_1) (veces de cambio)	n = 9	n = 3
Media	650,6	35,4
Desviación estándar	1137,4	53
Mediana	30,5	7,9
Mínimo	0,3	1,8
Máximo	2778,5	96,5
Intensidad de Marcación de OTR (veces de cambio)	n = 8	n = 3
Media	$6,55 \times 10^7$	$5,26 \times 10^7$
Desviación estándar	$2,72 \times 10^7$	$2,53 \times 10^7$
Mediana	$7,57 \times 10^7$	$4,30 \times 10^7$
Mínimo	$9,15 \times 10^6$	$3,34 \times 10^7$
Máximo	$9,15 \times 10^7$	$8,13 \times 10^7$

Fuente: Elaboración propia

Se pudo observar que existe diferencia estadísticamente significativa entre los grupos con un valor $p < 0,05$ en la presencia de α_v mediante la prueba de Mann Whitney.

A continuación, se presenta el análisis estadístico en donde se asociaron el perfil obstétrico de la gestante, características del recién nacido, junto a prácticas clínicas intraparto frente a la cuantificación de receptores en estudio.

En el análisis bivariado de variables cualitativas y cuantitativas, se pudo observar una relación estadísticamente significativa entre el uso de anestesia epidural y el tiempo de exposición a anestesia y la cuantificación de α_v ($p= 0,02$ y de $0,042$ respectivamente) con la prueba U de Mann-Whitney y de Kruskall Wallis, para muestras independientes (ver tabla 5).

Para el análisis bivariado de variables continuas se utilizó el análisis de correlaciones de Spearman, se consideraron las siguientes variables: edad, semanas de gestación, Índice de masa corporal (IMC), anestesia considerando concentración y tiempo de aplicación (en minutos) antes del parto y dosis de synOXT, minutos de trabajo de parto, peso de la placenta y peso del recién nacido. En la determinación de α_v , se observó que la concentración de Bupivacaína utilizada obtuvo una diferencia estadísticamente significativa con un $p=0,011$ coeficiente de correlación de Spearman $-0,701$; en el caso de Tr Beta se observó que el peso de la placenta obtuvo una diferencia estadísticamente significativa, con un valor de $p= 0,007$ coeficiente de correlación de Spearman $0,727$. El resto de las variables no mostró diferencias estadísticamente significativas para ambas determinaciones de hormonas tiroideas y en ninguna de estas variables se observó diferencias estadísticamente significativas para los OXTR.

Tabla 5: Asociación de variables obstétricas, neonatales y prácticas clínicas con la cuantificación de receptores α_v determinados en explantes placentarios humanos.

Variable	Categoría	Resultados α_v (expresión del receptor en veces de cambio)					
		n	Media	DE	Mediana	Mínimo	Máximo
Paridez	Primigesta	2	1,6	1,3	1,6	0,7	2,5
	Múltipara	12	3,2	5,9	1,1	0,1	21,2
Estado Nutricional	Bajo peso	1	1,7	-	1,7	1,7	1,7
	Normopeso	4	6,6	9,9	2,6	0,2	21,2
	Sobrepeso	1	2,5	-	2,5	2,5	2,5
	Obesa	7	1,4	1,4	1,1	0,1	4,5
Enfermedad Crónica	Si	12	3,3	5,9	1,3	0,1	21,2
	No	2	1	0,2	1	0,8	1,1
Sexo del R.N.	Masculino	5	5,5	8,9	1,1	0,1	21,2
	Femenino	9	1,5	1,4	1,1	0,2	4,6
Prácticas clínicas intraparto							
Uso de Anestesia	Si	12	3,2	5,9	1,1	0,1	21,2
	No	2	1,3	0,6	1,3	0,8	1,7
Epidural	Si	6	5,8	7,7	3,5*	0,7	21,2
	No	8	0,8	0,6	0,7*	0,1	1,7
Raquídea	Si	8	3,5	7,2	0,9	0,1	21,2
	No	6	2,2	1,8	1,4	0,7	4,6
Tiempo de exposición a la anestesia	Sin exposición	4	1,2	0,5	1,3*	0,6	1,7
	<de 5 hora	6	1,2	1,7	0,6*	0,1	4,5
	Entre 5 y 10 horas	2	11,9	13,2	11,9*	2,5	21,2
	>de 10 horas	1	4,6	-	4,6*	4,6	4,6
Uso de oxitocina sintética	Si	3	8,2	11,3	2,5	0,8	21,2
	No	11	1,5	1,6	1,1	0,1	4,6
Alumbramiento dirigido	Si	12	3	5,9	1,1	0,1	21,2
	No	2	2,6	2,7	2,6	0,7	4,5

Enfermedad crónica: 1 Hipertensión crónica, 1 Trastorno bipolar.

p valor <0,05 con la prueba U de Mann-Whitney

Fuente: elaboración propia

Tabla 6: Asociación de variables obstétricas, neonatales y prácticas clínicas con la cuantificación de receptores Tr Beta determinados en explantes placentarios humanos

Resultados Tr Beta (expresión del receptor en veces de cambio)							
Variable	Categoría	N	Media	Desviación Estándar	Mediana	Mínimo	Máximo
Paridez	Primigesta	4	742,9	1358,9	96,5	0,3	2778,5
	Multipara	8	373,7	870,4	13,3	1,8	2507,2
Estado Nutricional	Bajo peso	1	2	-	2	2	2
	Normopeso	3	39	50,5	18,6	1,8	96,5
	Sobrepeso	1	30,5	-	30,5	30,5	30,5
	Obesa	7	830,3	1247,1	162,4	0,3	2778,5
Enfermedad Crónica	Hipotiroidismo	1	2507,2	-	2507,2	2507,2	2507,2
	Trastorno bipolar	1	7,9	-	7,9	7,9	7,9
	Ninguna	10	344,6	862,5	24,6	0,3	2778,5
Sexo del R.N.	Masculino	3	61	88,2	18,6	1,9	162,4
	Femenino	9	642,1	1141,9	30,5	0,3	2778,5
Prácticas clínicas intraparto							
Uso de Anestesia	Si	10	318,1	777,2	24,6	0,3	2507,2
	No	2	1390,3	1963,3	1390,3	2	2178,5
Epidural	Si	6	453,5	1008	24,6	0,3	2507,2
	No	6	540,1	1104,5	52,2	1,8	2778,5
Raquídea	Si	8	84,9	136,1	24,6	1,8	353,8
	No	6	908,7	1347,4	82,2	0,3	2778,5
Tiempo de exposición a la anestesia	Sin exposición	5	660,9	1192,4	162,4	2	2778,5
	<de 5 hora	5	521,5	1110,8	1,9	0,3	2507,2
	Entre 5 y 10 horas	2	24,6	8,4	24,6	18,6	30,5
Uso de oxitocina sintética	Si	4	747,5	1355,6	96,5	18,6	2778,5
	No	7	66,3	131,5	2	0,3	353,8
Alumbramiento dirigido	Si	10	595,9	1086,1	63,5	1,8	2778,5
	No	2	1,1	1,1	1,1	0,3	1,9

Fuente: elaboración propia

Tabla 7: Asociación de variables obstétricas, neonatales y prácticas clínicas con la cuantificación de receptores oxitocinérgicos determinados en explantes placentarios humanos

Resultados OTR (expresión del receptor en veces de cambio)							
Variable	Categoría	N	Media	Desviación Estándar	Mediana	Mínimo	Máximo
Paridez	Primigesta	3	$3,78 \times 10^7$	$2,56 \times 10^7$	$4,59 \times 10^7$	$9,15 \times 10^6$	$5,85 \times 10^7$
	Multipara	8	$7,10 \times 10^7$	$2,11 \times 10^7$	$7,94 \times 10^7$	$3,34 \times 10^7$	$9,15 \times 10^7$
Estado Nutricional	Bajo peso	1	$7,32 \times 10^7$	-	$7,32 \times 10^7$	$7,32 \times 10^7$	$7,32 \times 10^7$
	Normopeso	1	$4,30 \times 10^7$	-	$4,30 \times 10^7$	$4,30 \times 10^7$	$4,30 \times 10^7$
	Sobrepeso	1	$8,06 \times 10^7$	-	$8,06 \times 10^7$	$8,06 \times 10^7$	$8,06 \times 10^7$
Enfermedad Crónica	Obesa	7	$6,45 \times 10^7$	$2,93 \times 10^7$	$7,82 \times 10^7$	$9,15 \times 10^6$	$9,15 \times 10^7$
	Trastorno bipolar	1	$8,13 \times 10^7$.	$8,13 \times 10^7$	$8,13 \times 10^7$	81282668
Sexo del R.N.	Ninguna	10	$6,00 \times 10^7$	$2,67 \times 10^7$	$6,58 \times 10^7$	$9,15 \times 10^6$	$9,16 \times 10^7$
	Masculino	3	$5,30 \times 10^7$	$4,14 \times 10^7$	$5,85 \times 10^7$	$9,15 \times 10^6$	$9,15 \times 10^7$
	Femenino	8	$6,53 \times 10^7$	$2,09 \times 10^7$	$7,57 \times 10^7$	$3,34 \times 10^7$	$8,67 \times 10^7$
Prácticas clínicas intraparto							
Uso de Anestesia	Si	9	$5,89 \times 10^7$	$2,82 \times 10^7$	$5,85 \times 10^7$	$9,15 \times 10^6$	$9,15 \times 10^7$
	No	2	$7,57 \times 10^7$	$3,55 \times 10^6$	$7,57 \times 10^7$	$7,32 \times 10^7$	$7,82 \times 10^7$
Epidural	Si	4	$5,13 \times 10^7$	$3,40 \times 10^7$	$5,22 \times 10^7$	$9,15 \times 10^6$	$9,15 \times 10^7$
	No	7	$6,80 \times 10^7$	$2,10 \times 10^7$	$7,82 \times 10^7$	$3,34 \times 10^7$	$8,67 \times 10^7$
Raquídea	Si	5	$6,50 \times 10^7$	$2,48 \times 10^7$	$8,06 \times 10^7$	$3,34 \times 10^7$	$8,67 \times 10^7$
	No	6	$5,94 \times 10^7$	$2,93 \times 10^7$	$6,58 \times 10^7$	$9,15 \times 10^6$	$9,15 \times 10^7$
Tiempo de exposición a la anestesia	Sin exposición	7	$7,03 \times 10^7$	$1,86 \times 10^7$	$7,82 \times 10^7$	$3,34 \times 10^7$	$8,67 \times 10^7$
	<de 5 hora	4	$4,74 \times 10^7$	$3,38 \times 10^7$	$4,44 \times 10^7$	$9,15 \times 10^6$	$9,15 \times 10^7$
Uso de oxitocina sintética	Si	4	$5,66 \times 10^7$	$3,32 \times 10^7$	$6,83 \times 10^7$	$9,15 \times 10^6$	$8,06 \times 10^7$
	No	7	$6,50 \times 10^7$	$2,36 \times 10^7$	$7,32 \times 10^7$	$3,34 \times 10^7$	$9,15 \times 10^7$
Alumbramiento dirigido	Si	8	$6,85 \times 10^7$	$2,13 \times 10^7$	$7,69 \times 10^7$	$3,34 \times 10^7$	$9,15 \times 10^7$
	No	3	$4,44 \times 10^7$	$3,45 \times 10^7$	$4,59 \times 10^7$	$9,15 \times 10^6$	$7,82 \times 10^7$

Fuente: elaboración propia

Tabla 8: Distribución de la cuantificación de receptores tiroideos y oxitocinérgicos en placenta, según uso de anestesia intraparto

Receptores Cuantificación	Tipo de anestesia				Tiempo de exposición a anestesia		
	Epidural		Raquídea		sin	< a 5 horas	> a 5 horas
	Si	No	Si	No			
α_v (veces de cambio)	n= 6	n= 8	n= 8	n= 6	n=4	n=6	n=3
Media	5,8	0,8	3,5	2,2	1,2	1,2	9,4
Desviación estándar	7,7	0,6	7,2	1,8	0,5	1,7	10,2
Mediana	3,5*	0,7*	0,9	1,4	1,3*	0,6*	4,6*
Mínimo	0,7	0,1	0,1	0,7	0,6	0,1	2,5
Máximo	21,2	1,7	21,2	4,6	1,7	4,5	21,2
Tr Beta (veces de cambio)	n=6	n=6	n= 6	n= 6	n=5	n=5	n=2
Media	453,5	540,1	84,9	908,7	660,9	521,5	24,6
Desviación estándar	1008	1104,9	136,1	1347,4	1192,4	1110,8	8,4
Mediana	24,6	52,2	24,6	82,2	162,4	1,9	24,6
Mínimo	0,3	1,8	1,8	0,3	2	0,3	18,6
Máximo	2507,2	2778,5	353,8	2778,5	2778,5	2507,2	30,5
Intensidad de Marcación de OTR (veces de cambio)	n= 4	n= 7	n=5	n=6	n=7	n=4	n=0
Media	5,13 x10 ⁷	6,80 x10 ⁷	6,50 x10 ⁷	5,94 x10 ⁷	7,03 x10 ⁷	4,74 x10 ⁷	-
Desviación estándar	3,40 x10 ⁷	2,10 x10 ⁷	2,48 x10 ⁷	2,93 x10 ⁷	1,86 x10 ⁷	3,38 x10 ⁷	-
Mediana	5,22 x10 ⁷	7,82 x10 ⁷	8,06 x10 ⁷	6,58 x10 ⁷	7,82 x10 ⁷	4,44 x10 ⁷	-
Mínimo	9,15 x10 ⁶	3,34 x10 ⁷	3,34 x10 ⁷	9,15 x10 ⁶	3,34 x10 ⁷	9,15 x10 ⁶	-
Máximo	9,15 x10 ⁷	8,67 x10 ⁷	8,67 x10 ⁷	9,15 x10 ⁷	8,67 x10 ⁷	9,15 x10 ⁷	-

Fuente: elaboración propia

Se pudo observar que existe diferencia estadísticamente significativa entre los tipos de anestesia y el tiempo de exposición a ella, con un p valor < 0,05 en la presencia de α_v mediante la prueba de U de Mann Whitney.

6.- DISCUSIÓN

Al describir la presencia de receptores de hormonas tiroideas y la intensidad de marcación del receptor de oxitocina en la placenta según el tipo de parto, hubo una relación estadísticamente significativa sólo con los receptores tiroideos.

Al analizar el perfil sociodemográfico de las participantes según el tipo de parto-la edad promedio es de 26,6 años, identificando que quienes tienen mayor edad presentaron mayor cantidad de cesáreas electivas, seguidas por las cesáreas de urgencia. La media más alta se observa en la cesárea electiva (31 años), lo que es similar a un estudio realizado en China con 1283 mujeres, donde se concluyó que las mujeres mayores de 30 años tenían 4,3 veces más probabilidades de tener este tipo de cesáreas en comparación con las embarazadas menores de 25 años (75). Tras la cesárea electiva, la cesárea de urgencia presenta la mayor edad promedio de las participantes (29 años).

Al observar los antecedentes obstétricos y neonatales se muestra que, para el tipo de parto cesárea electiva, el 100% de las participantes era multípara y para el parto por cesárea de urgencia el 80% también lo era. Resultado contradictorio a la evidencia presentada por Welay et al., el año 2021 (76) quienes realizaron un estudio transversal con 398 embarazadas que no habían tenido una cesárea previa, para evaluar la preferencia por el modo de parto y los factores asociados, donde se concluyó que casi un tercio de las madres prefirieron la cesárea como modo de parto particularmente en mujeres primigestas. Esta diferencia puede tener su origen en que, además de la diferencia en el tamaño muestral, en el presente estudio, a diferencia de el de Welay et al., no se excluyeron a las gestantes con cesárea previa, y donde se observó que el motivo de la cesárea electiva en el 100% de las participantes fue una cesárea anterior.

Otro resultado estadísticamente significativo fue que, a mayor peso de la placenta, hubo mayor concentración de receptor nuclear de hormona tiroidea (TR- β 1). No se

encontraron estudios que relacionaran el peso de la placenta con niveles de hormonas tiroideas. Estos resultados podrían ser los primeros indicios de esta correlación por lo que se necesitan más investigaciones para poder estudiarlo.

Se observó que, para ambos tipos de receptores, en el parto por cesárea de urgencia hubo mayor expresión comparado con el parto espontáneo y la cesárea electiva, pero cuando se ha investigado valores de hormonas tiroideas en cordón umbilical según tipo de parto, se ha concluido que los valores son más altos en recién nacidos por parto vaginal comparado con los valores de recién nacidos por cesárea (69). Esto se puede explicar que, en el cordón umbilical, la concentración de TSH podría estar influenciada por la forma en que el feto responde al parto, donde el paso del feto por el canal del parto pudiese generar una mayor estimulación del eje hipotálamo-hipófisis-tiroides (eje HPT), lo que aumenta la liberación de TSH como parte de la respuesta adaptativa al estrés del parto. En el caso de este estudio, el mayor número de receptores en placentas provenientes de cesáreas de urgencia pudiese explicarse porque estas cesáreas cursaron con un mayor tiempo de trabajo de parto, lo que da un mayor tiempo a la placenta de expresar más receptores como respuesta al estrés.

Al agrupar a las participantes según la presencia o no de trabajo de parto se observaron resultados significativos sólo para el receptor de hormona tiroidea α donde se evidenció que en las placentas de usuarias con trabajo de parto existía más concentración de receptores en comparación con las placentas de usuarias sin trabajo de parto. Como ya se ha mencionado, en el trabajo de parto existe un aumento en las catecolaminas durante el producto del estrés perinatal que tienen relación directa al paso activo de hormonas tiroideas de la madre al feto (67, 68) a través de un aumento del número y la sensibilidad de los receptores beta adrenérgicos (77).

Al analizar los parámetros del perfil obstétrico, las características del recién nacido, las prácticas clínicas intraparto y la cuantificación de los receptores de oxitocina

(OXT) y hormona tiroidea (HT), se encontró una relación significativa entre el uso de anestesia epidural y el tiempo de exposición a esta, con la cuantificación de los receptores de membrana de las hormonas tiroideas α . En los partos en los que se utilizó anestesia epidural, se observó un aumento en la concentración de estos receptores. Además, se constató que el uso de anestesia por más de 5 horas elevó la concentración de receptores. Lo anterior pudiese explicarse con que las usuarias que usaron este tipo de anestesia son usuarias que estaban en trabajo de parto. No se encontraron estudios que investigaran sobre la relación del uso de anestesia en el parto y concentración de receptores de hormona tiroidea en placenta.

En cuanto al IMC materno se observa que es mayor en partos acelerados, cesárea electiva y de urgencia en comparación con partos espontáneos, pero no se encontró relación significativa cuando se relacionó con expresión de receptores. Tampoco se encontraron estudios que relacionaran IMC y niveles de hormonas o expresión de receptores de OXT o de HT en placenta, pero sí se ha estudiado que los niveles de hormonas tiroideas tanto en la madre como en el neonato aumentaron de manera consistente con el aumento de la obesidad materna (78, 79).

7.- CONCLUSIÓN:

Al comparar modificaciones en la expresión de receptores oxitocinérgicos y tiroideos en placentas según el tipo de parto se observó que el sistema OXT no tuvo resultados significativos, mientras que el sistema de TH sí los tuvo.

En cuanto a la presencia de receptores de hormonas tiroideas, se encontró que en los partos por cesárea de urgencia hubo mayor concentración de receptores que en los partos espontáneos y las cesáreas electivas. También se observó que las placentas de las usuarias con trabajo de parto presentaban más concentración de receptores de hormona tiroidea que aquellas sin trabajo de parto.

Se encontró una relación significativa entre el uso de anestesia epidural y la concentración de receptores de hormona tiroidea en la placenta. Además, se observó que un mayor peso de la placenta se correlacionó con una mayor concentración de receptores nucleares de hormona tiroidea.

No se encontró relación entre el IMC y la presencia de receptores OXT y TH.

Esta investigación muestra que más que el tipo de parto, lo que influye a nivel de receptores de hormonas tiroideas es la presencia o no de trabajo de parto.

8.-LIMITACIONES

Las limitaciones de este estudio es el número reducido de participantes lo que no permite representatividad en partos de bajo riesgo. También hay que considerar la posibilidad de que alguna de las usuarias participantes hubiese tenido una enfermedad tiroidea no diagnosticada.

Otra limitación es que la medición para los receptores tiroideos fue por PCR por lo que se mide realmente en ARN mensajero y no la expresión final en la célula.

9.- PROYECCIONES

Se sugiere realizar más estudios sobre esta importante temática incluyendo más participantes. También poder correlacionar en un mismo estudio las concentraciones hormonales en cordón, placenta y diada.

Es necesario para la práctica clínica realizar una educación efectiva para las gestantes y profesionales en cuanto importancia de la fisiología del trabajo de parto para la unidad feto placentaria y de esta manera disminuir la realización de intervenciones que pudiesen alterar los procesos hormonales normales.

10.- REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Tribe RM, Taylor PD, Kelly NM, Rees D, Sandall J, Kennedy HP. Parturition and the perinatal period: can mode of delivery impact on the future health of the neonate? *The Journal of Physiology*. 2018;596(23):5709-22.
2. Huebner H, Heussner K, Ruebner M, Schmid M, Nadal J, Woelfle J, et al. Influence of labor on direct and indirect determinants of placental 11beta-

hydroxysteroid dehydrogenase activity. *Archives of Gynecology and Obstetrics*. 2021;303(2):401-8.

3. Boatín AA, Ngonzi J, Ganyaglo G, Mbaye M, Wylie BJ, Diouf K. Cesarean delivery in low- and middle-income countries: A review of quality of care metrics and targets for improvement. *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine*. 2021;26(1).

4. Contreras-García Y, Ochoa-Arriagada K, Guzmán-Gutiérrez E, Manríquez-Vidal C, Araya-Quintana J, González-Ortiz M. Tipos de partos y niveles de oxitocina, cortisol y hormonas tiroideas en plasma del cordón umbilical. *Revista chilena de obstetricia y ginecología*. 2023;88:25-34.

5. Hundley V, Downe S, Buckley SJ. The initiation of labour at term gestation: Physiology and practice implications. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*. 2020;67:4-18.

6. Cunningham FG, Leveno KJ, Bloom SL, Dashe JS, Hoffman BL, Casey BM, et al. *Williams Obstetricia*, 25e. New York, NY: McGraw-Hill Education; 2019.

7. Mendelson CR, Gao L, Montalbano AP. Multifactorial Regulation of Myometrial Contractility During Pregnancy and Parturition. *Frontiers in Endocrinology*. 2019;10.

8. Mendelson CR, Montalbano AP, Gao L. Fetal-to-maternal signaling in the timing of birth. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*. 2017;170:19-27.

9. Uvnäs-Moberg K, Ekström-Bergström A, Buckley S, Massarotti C, Pajalic Z, Luegmair K, et al. Maternal plasma levels of oxytocin during breastfeeding—A systematic review. *PLOS ONE*. 2020;15(8):e0235806.

10. Fox SI. *Fisiología humana*, 14e. New York, NY: McGraw-Hill Education; 2017.

11. Gangestad SW, Caldwell Hooper AE, Eaton MA. On the function of placental corticotropin-releasing hormone: a role in maternal-fetal conflicts over blood glucose concentrations. *Biological Reviews*. 2012;87(4):856-73.

12. Walter MH, Abele H, Plappert CF. The Role of Oxytocin and the Effect of Stress During Childbirth: Neurobiological Basics and Implications for Mother and Child. *Frontiers in Endocrinology*. 2021;12.

13. Carreño B, Castillo V, Aichele D, Marshall M, Caceres D, Vesperinas G, et al. Tasa de cesáreas según la clasificación de Robson: Análisis comparativo entre dos

hospitales universitarios. Revista chilena de obstetricia y ginecología. 2018;83:415-25.

14. Câmara R, BurlÁ M, Ferrari J, Lima L, Amim Junior J, Braga A, et al. Cesarean section by maternal request. Revista do Colégio Brasileiro de Cirurgiões. 2016;43.

15. Miller S, Abalos E, Chamillard M, Ciapponi A, Colaci D, Comandé D, et al. Beyond too little, too late and too much, too soon: a pathway towards evidence-based, respectful maternity care worldwide. The Lancet. 2016;388(10056):2176-92.

16. Ye J, Zhang J, Mikolajczyk R, Torloni M, Gülmezoglu A, Betran A. Association between rates of caesarean section and maternal and neonatal mortality in the 21st century: a worldwide population-based ecological study with longitudinal data. BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology. 2016;123(5):745-53.

17. Sorrentino F, Greco F, Palieri T, Vasciaveo L, Stabile G, Carlucci S, et al. Caesarean Section on Maternal Request-Ethical and Juridic Issues: A Narrative Review. Medicina. 2022;58(9):1255.

18. Mashak B, Pouryaghobi SM, Hashemnejad M, Farahani M, Rahimi S, Ataei M. The duration of spinal anaesthesia in elective caesarean section in Trendelenburg and reverse Trendelenburg positions: a randomized clinical trial. Annals of Medicine and Surgery. 2024;86(5):2708-14.

19. Betran AP, Ye J, Moller A-B, Souza JP, Zhang J. Trends and projections of caesarean section rates: global and regional estimates. BMJ Global Health. 2021;6(6):e005671.

20. Huang Y, Yin X, Wei J, Li S. Comparison of the effect of skin closure materials on skin closure during cesarean delivery. PLOS ONE. 2022;17(6):e0270337.

21. Yamamoto M, Estrada M, Larraín F, Valdebenito P, Arteaga JC, Figueroa H. Análisis de la tasa de cesáreas por grupos de Robson en Clínica Universidad de los Andes. Revista chilena de obstetricia y ginecología. 2024;89(2):85-91.

22. Eide KT, Morken N-H, Bærøe K. Maternal reasons for requesting planned cesarean section in Norway: a qualitative study. BMC Pregnancy and Childbirth. 2019;19(1):102.

23. Li Y, Zhang C, Zhang D. Cesarean section and the risk of neonatal respiratory distress syndrome: a meta-analysis. Archives of Gynecology and Obstetrics. 2019;300(3):503-17.

24. Giaxi P, Gourounti K, Vivilaki VG, Lykeridou A. Which classification system could empower the understanding of caesarean section rates in Greece? A review of systematic reviews. *European Journal of Midwifery*. 2022;6(June):1-7.
25. Asali F, Abu Mahfouz I, Al-Marabhah L, Alatom S, Al Takriti L, Eishah ZA, et al. Correlates of higher anxiety scores reported by women admitted for elective caesarean section. *Heliyon*. 2023;9(7).
26. Mylonas I, Friese K. Indications for and Risks of Elective Cesarean Section. *Dtsch Arztebl International*. 2015;112(29-30):489-95.
27. Ministerio-de-Salud-Chile. Decreto 41 EXENTO. APRUEBA "NORMA GENERAL TÉCNICA Y ADMINISTRATIVA N°216 PARA EL MONITOREO Y VIGILANCIA DE LA INDICACIÓN DE CESÁREA": Biblioteca del Congreso Nacional de Chile; 2021.
28. Begum T, Saif-Ur-Rahman K, Yaqoot F, Stekelenburg J, Anuradha S, Biswas T, et al. Global incidence of caesarean deliveries on maternal request: a systematic review and meta-regression. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*. 2021;128(5):798-806.
29. Keag OE, Norman JE, Stock SJ. Long-term risks and benefits associated with cesarean delivery for mother, baby, and subsequent pregnancies: Systematic review and meta-analysis. *PLOS Medicine*. 2018;15(1):e1002494.
30. Getaneh T, Negesse A, Dessie G, Desta M, Temesgen H, Getu T, et al. Impact of cesarean section on timely initiation of breastfeeding in Ethiopia: a systematic review and meta-analysis. *International Breastfeeding Journal*. 2021;16(1):51.
31. Ministerio-de-Salud-Chile. Guía Perinatal 2015. 2015.
32. Jonas W, Nissen E, Ransjö-Arvidson AB, Matthiesen AS, Uvnäs-Moberg K. Influence of oxytocin or epidural analgesia on personality profile in breastfeeding women: a comparative study. *Archives of Women's Mental Health*. 2008;11(5):335-45.
33. Weisman O, Agerbo E, Carter CS, Harris JC, Uldbjerg N, Henriksen TB, et al. Oxytocin-augmented labor and risk for autism in males. *Behavioural Brain Research*. 2015;284:207-12.
34. Organización-Mundial-de-la-Salud-OMS. Cuidados durante el parto para una experiencia de parto positiva. Recomendaciones de la OMS [Internet]. 2018. Available from:

https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/51552/9789275321027_spa.pdf?sequence=1&isAllowed=y.

35. Organización-Mundial-de-la-Salud-OMS. Recomendaciones de la OMS para la conducción del trabajo de parto. Recomendaciones de la OMS [Internet]. 2015. Available from: https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/179906/9789243507361_spa.pdf.
36. Zhou Y, Liu W, Xu Y, Zhang X, Miao Y, Wang A, et al. Effects of different doses of synthetic oxytocin on neonatal instinctive behaviors and breastfeeding. *Scientific Reports*. 2022;12(1):16434.
37. Rashidi M, Maier E, Dekel S, Sütterlin M, Wolf RC, Ditzen B, et al. Peripartum effects of synthetic oxytocin: The good, the bad, and the unknown. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. 2022;141:104859.
38. Drugs and Lactation Database (LactMed®) [Internet] [Internet]. 2025. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/books/NBK501490/>.
39. Halliday L, Nelson SM, Kearns RJ. Epidural analgesia in labor: A narrative review. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*. 2022;159(2):356-64.
40. Chávez FSG, Gonzalez DSB, Lloré RJE, Herrera MFB, Gordillo MAA, Ruiz AFP, et al. Manejo de la Anestesia en el Parto Vaginal y Cesárea. *Ciencia Latina Revista Científica Multidisciplinar*. 2024;8(2):3772-84.
41. Kearns RJ, Shaw M, Gromski PS, Iliodromiti S, Pell JP, Lawlor DA, et al. Neonatal and early childhood outcomes following maternal anesthesia for cesarean section: a population-based cohort study. *Regional Anesthesia & Pain Medicine*. 2021;46(6):482.
42. Bao Y, Zhang T, Li L, Zhou C, Liang M, Zhou J, et al. A retrospective analysis of maternal complications and newborn outcomes of general anesthesia for cesarean delivery in a single tertiary hospital in China. *BMC Anesthesiology*. 2022;22(1):208.
43. Anim-Somuah M, Smyth RMD, Cyna AM, Cuthbert A. Epidural versus non-epidural or no analgesia for pain management in labour. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2018(5).
44. Gündüz Ş, Eriş Yalçın S, Karakoç G, Akkurt MÖ, Yalçın Y. Comparison of bupivacaine and ropivacaine in combination with fentanyl used for walking epidural anesthesia in labor. *Turkish Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2017;14(3):170-5.

45. Cárdenas A, Lacassie H. Revisión de evidencia del impacto de la anestesia obstétrica en los desenlaces maternos y neonatales. Un análisis de la literatura. *Revista Chilena de Anestesia* Número. 2020;4:561-7.
46. Seijmonsbergen-Schermer AE, van den Akker T, Rydahl E, Beeckman K, Bogaerts A, Binfa L, et al. Variations in use of childbirth interventions in 13 high-income countries: A multinational cross-sectional study. *PLOS Medicine*. 2020;17(5):e1003103.
47. Cahill AG, Macones GA. Optimizing the length of the second stage and management of pushing. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*. 2024;230(3):S876-S8.
48. Voltolini C, Petraglia F. Chapter 2 - Neuroendocrinology of pregnancy and parturition. In: Fliers E, Korbonits M, Romijn JA, editors. *Handbook of Clinical Neurology*. 124: Elsevier; 2014. p. 17-36.
49. Iliodromiti Z, Antonakopoulos N, Sifakis S, Tsikouras P, Daniilidis A, Dafopoulos K, et al. Endocrine, paracrine, and autocrine placental mediators in labor. *Hormones*. 2012;11:397-409.
50. Turco MY, Moffett A. Development of the human placenta. *Development*. 2019;146(22).
51. Brosens I, Pijnenborg R, Vercruyssen L, Romero R. The “Great Obstetrical Syndromes” are associated with disorders of deep placentation. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2011;204(3):193-201.
52. Neven KY, Marien CBD, Janssen BG, Roels HA, Waegeneers N, Nawrot TS, et al. Variability of iodine concentrations in the human placenta. *Scientific Reports*. 2020;10(1):161.
53. Behura SK, Dhakal P, Kelleher AM, Balboula A, Patterson A, Spencer TE. The brain-placental axis: Therapeutic and pharmacological relevancy to pregnancy. *Pharmacological Research*. 2019;149:104468.
54. Lekva T, Lyle R, Roland MCP, Friis C, Bianchi DW, Jaffe IZ, et al. Gene expression in term placentas is regulated more by spinal or epidural anesthesia than by late-onset preeclampsia or gestational diabetes mellitus. *Scientific Reports*. 2016;6(1):29715.
55. Sheridan MA, Fernando RC, Gardner L, Hollinshead MS, Burton GJ, Moffett A, et al. Establishment and differentiation of long-term trophoblast organoid cultures from the human placenta. *Nature Protocols*. 2020;15(10):3441-63.

56. Tong M, Abrahams VM. Immunology of the Placenta. *Obstetrics and Gynecology Clinics of North America*. 2020;47(1):49-63.
57. Fahlbusch FB, Ruebner M, Rascher W, Rauh M. Combined quantification of corticotropin-releasing hormone, cortisol-to-cortisone ratio and progesterone by liquid chromatography–Tandem mass spectrometry in placental tissue. *Steroids*. 2013;78(9):888-95.
58. Costa MA. The endocrine function of human placenta: an overview. *Reproductive BioMedicine Online*. 2016;32(1):14-43.
59. Kim S-C, Lee J-E, Kang SS, Yang H-S, Kim SS, An B-S. The regulation of oxytocin and oxytocin receptor in human placenta according to gestational age. *Journal of Molecular Endocrinology*. 2017;59(3):235-43.
60. Eerdeken A, Verhaeghe J, Darras V, Naulaers G, Van den berghe G, Langouche L, et al. The placenta in fetal thyroid hormone delivery: from normal physiology to adaptive mechanisms in complicated pregnancies. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. 2020;33(22):3857-66.
61. Jones C, Barrera I, Brothers S, Ring R, Wahlestedt C. Oxytocin and social functioning. *Dialogues in Clinical Neuroscience*. 2017;19(2):193-201.
62. Gu V, Feeley N, Gold I, Hayton B, Robins S, Mackinnon A, et al. Intrapartum Synthetic Oxytocin and Its Effects on Maternal Well-Being at 2 Months Postpartum. *Birth*. 2016;43(1):28-35.
63. Ragusa A. How to reduce synthetic oxytocin administration and stimulate the production of endogenous oxytocin in childbirth. *Journal of Pediatric and Neonatal Individualized Medicine (JPNIM)*. 2015;4(2):e040228.
64. Sue Carter C. Oxytocin and Human Evolution. In: Hurlmann R, Grinevich V, editors. *Behavioral Pharmacology of Neuropeptides: Oxytocin*. Cham: Springer International Publishing; 2018. p. 291-319.
65. Lee SY. Perinatal factors associated with neonatal thyroid-stimulating hormone in normal newborns. *Ann Pediatr Endocrinol Metab*. 2016;21(4):206-11.
66. Eng L, Lam L. Thyroid Function During the Fetal and Neonatal Periods. *NeoReviews*. 2020;21(1):e30-e6.
67. Velasco I, Sánchez-Gila M, Manzanares S, Taylor P, García-Fuentes E. Iodine Status, Thyroid Function, and Birthweight: A Complex Relationship in High-Risk Pregnancies. *Journal of Clinical Medicine*. 2020;9(1):177.

68. Tehrani FR, Nazarpour S. Delivery factors and neonatal thyroid hormone levels: a systematic review. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*. 2021;34(7):821-33.
69. Tan KM, Chu AH, Loy SL, Rajadurai VS, Ho CK, Chong YS, et al. Association of cord blood thyroid-stimulating hormone levels with maternal, delivery and infant factors. *Ann Acad Med Singap*. 2020;49:937-47.
70. Lasa M, Contreras-Jurado C. Thyroid hormones act as modulators of inflammation through their nuclear receptors. *Frontiers in Endocrinology*. 2022;13.
71. Aranda A, Alonso-Merino E, Zambrano A. Receptors of thyroid hormones. *YS Medical Media*; 2013.
72. Brtko J. Thyroid hormone and thyroid hormone nuclear receptors: History and present state of art. *Endocrine Regulations*. 2021;55(2):103-19.
73. Ministerio-de-Salud-Chile. Guía Clínica AUGE Examen de Medicina Preventiva. 2013.
74. Accialini P, Etcheverry T, Malbrán MN, Leguizamón G, Maté S, Farina M. Anandamide regulates oxytocin/oxytocin receptor system in human placenta at term. *Placenta*. 2020;93:23-5.
75. Deng R, Tang X, Liu J, Gao Y, Zhong X. Cesarean delivery on maternal request and its influencing factors in Chongqing, China. *BMC Pregnancy and Childbirth*. 2021;21(1):384.
76. Welay FT, Gebresilassie B, Asefa GG, Mengesha MB. Delivery Mode Preference and Associated Factors among Pregnant Mothers in Harar Regional State, Eastern Ethiopia: A Cross-Sectional Study. *BioMed Research International*. 2021;2021(1):1751578.
77. Chitiva I, Quintero C, Amaya S, Salazar TB, Mendieta EA, Amaya G. Actualización en el manejo preoperatorio en pacientes con hipotiroidismo. 2022.
78. Kahr MK, Antony KM, DelBeccaro M, Hu M, Aagaard KM, Suter MA. Increasing maternal obesity is associated with alterations in both maternal and neonatal thyroid hormone levels. *Clinical Endocrinology*. 2016;84(4):551-7.
79. Mosso L, Martínez A, Rojas MP, Latorre G, Margozzini P, Lyng T, et al. Early pregnancy thyroid hormone reference ranges in Chilean women: the influence of body mass index. *Clinical Endocrinology*. 2016;85(6):942-8.

11.-ANEXOS

ANEXO 1: DESCRIPCIÓN DE VARIABLES DE ESTUDIO.

Variables Independientes	Definición Conceptual	Clasificación	Definición operacional	Tipo de variable	Escala de medición
1. Tipo de parto	Vía de nacimiento del feto	Cualitativa	1) Parto vaginal espontáneo 2) Parto acelerado 3) Cesárea electiva 4) Cesárea de urgencia	Nominal	Escala nominal
2. Edad gestacional al momento del parto	Semanas de vida intrauterina cumplidas al momento del parto.	Cuantitativa	Semanas cumplidas	Discreta	Escala de intervalo
3. Estado nutricional	Clasificación nutricional según IMC.	Cualitativa	1) Bajo Peso 2) Normal 3) Sobrepeso 4) Obesa	Nominal	Escala nominal
4. Peso	Cuantificación de la masa de que tiene la madre al momento de ingresar a la maternidad medida en kilogramos.	Cuantitativa	Kilogramos	Discreta	Escala de intervalo
5. Talla	Medición de la estatura de la gestante expresada en centímetros.	Cuantitativa	Centímetros	Discreta	Escala de intervalo

6. Edad materna	Tiempo transcurrido a partir del nacimiento de una persona.	Cuantitativa	Años Cumplidos	Discreta	de Escala intervalo
7. Ocupación	Actividad en la que desempeña la gestante actualmente.	Cualitativa	1) Dueña de casa 2) Trabajadora Independiente 3) Trabajadora dependiente 4) Trabajadora de temporadas ("temporera") 5) Estudiante	Nominal	de Escala nominal
8. Escolaridad	Ciclos de estudio aprobados, en un establecimiento educacional.	Cualitativa	1) Enseñanza básica incompleta 2) Enseñanza básica completa 3) Enseñanza media o técnica incompleta 4) Enseñanza media o técnica completa 5) Enseñanza Técnica superior incompleta 6) Enseñanza Técnica superior completa 7) Enseñanza universitaria incompleta 8) Enseñanza universitaria completa. 9) Sin escolaridad	Nominal	de Escala nominal
9. Estado civil	Situación legal de una relación de una persona con su pareja.	Cualitativa	1) Casada 2) Soltera	Nominal	de Escala nominal

			3) Viuda 4) Convive 5) Con unión civil		
10. Tramo de FONASA	Clasificación que tiene en el sistema público de atención sanitaria chileno.	Cualitativa	1) A 2) B 3) C 4) D 5) ISAPRE	Nominal	Escala nominal
11. Consumo de tabaco	Hábito de fumar durante el embarazo.	Cualitativa	1) Sí 2) No	Nominal	Escala nominal
12. Fecha de última regla	Identificación de la fecha de última menstruación desde la cual se calcula la edad gestacional.	Cuantitativa	Día-Mes-Año	Discreta	Escala de intervalo
13. Planificación del embarazo	Identificación de la preexistencia del deseo del embarazo.	Cualitativa	1) Sí 2) No	Nominal	Escala nominal
14. Fecha y hora del inicio de trabajo de parto.	Identificación de la hora y fecha de inicio de trabajo de parto	Cuantitativa	Hora-Minutos	Discreta	Escala de intervalo
15. Uso de Analgesia	Uso de práctica o medicamento que proporciona alivio de la sensación dolorosa de la contracción durante el trabajo de parto.	Cualitativa	1) Sí 2) No	Ordinal Dicotómica	Escala ordinal

16. Uso de Anestesia	Uso de medicamento que bloquea la sensación dolorosa durante el trabajo de parto y parto.	Cualitativa	1) Sí 2) No	Ordinal Dicotómica	Escala ordinal
17. Tipo de analgesia	Identificación de tipo de analgesia recibida.	Cualitativa	1) Óxido nitroso 2) Balón Kinésico 3) Hipnosis 4) Masaje 5) Otro	Nominal Politómica	Escala Nominal
18. Tipo de anestesia	Identificación de tipo de anestesia recibida.	Cualitativa	1) Epidural 2) Raquídea 3) Otro	Nominal Politómica	Escala Nominal
19. Rotura Artificial de membranas (RAM)	Intervención realizada durante un tacto vaginal por una profesional matrona o médico durante la fase activa del trabajo de parto que consiste en la rotura artificial de las membranas ovulares.	Cualitativa	1) Sí 2) No	Ordinal Dicotómica	Escala ordinal
20. Alumbramiento dirigido	Identificación del uso de un oxitocínrgico durante el tercer periodo del parto con la finalidad de disminuir el tiempo de expulsión de la placenta y evitar hemorragia postparto.	Cualitativa	1) Sí 2) No	Nominal	Escala nominal
21. Peso de la placenta	Masa en gramos de la placenta	Cuantitativa	Gramos	Discreta	Escala de intervalo

22. Hora del parto	Identificación del momento en el tiempo de ocurrencia del nacimiento.	Cuantitativa	Hora-Minutos	Discreta	Escala de intervalo
--------------------	---	--------------	--------------	----------	---------------------

ANEXO 2: CONSENTIMIENTO INFORMADO



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: ycontr@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 Marriñez Vidal; Dr. Juan Araya Quintana

Objetivo: Determinar el desempeño placentario de los sistemas oxitocinérgico y tiroideo según tipo de parto.





Introducción:

Estimada Usaria,

Mediante el presente documento se 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 participar en 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 placenta como órgano mediador entre la madre y el bebé, se considera un órgano central para el desarrollo y buen término de la gestación. A pesar de los avances de la ciencia, aún se están estudiando sus mecanismos metabólicos a nivel molecular, y sobretodo porque su función principal identificada es de protección para el niño/a por nacer. En este sentido conocer más acerca del funcionamiento de dos sistemas esenciales para el desarrollo neurológico del niño/a en el futuro serán un aporte significativo para mejorar los cuidados clínicos otorgados en momento claves como es el parto.

Razón por la que se invita a la persona a participar: Por esta pronta a tener su parto o iniciando su trabajo de parto y tener un embarazo sin la clasificación de un alto riesgo obstétrico es que la invitamos a donar su placenta una vez ocurrido su parto.

Participación y retiro voluntario: Su participación en este estudio considera la donación de su placenta para fines de experimental permitiendo conocer mejor su funcionamiento, 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 su placenta. La información que nos brindará para esta investigación corresponde a la que está contenida en su ficha clínica por lo que no se le harán preguntas adicionales. Esta información será recogida mediante un cuestionario por un/una profesional estudiante de magister de la Universidad de Concepción, posterior a que usted haya firmado su consentimiento informado. Su información será confidencial, y utilizada únicamente con fines investigativos, la donación de su placenta es fundamental para el desarrollo de estudio ya que su colaboración es importante para el estudio.

Diseño de estudio: Es un estudio del tipo experimental en su placenta, una vez ocurrido su parto, lo que significa que no alterará en ninguna circunstancia la atención que usted reciba durante su parto. No será sometida a ningún procedimiento extraordinario y la obtención de la información necesaria será rescatada desde la ficha clínica.

Descripción del estudio: Una vez ocurrido su parto, en un cooler especialmente preparado para transportar su placenta, se llevará al laboratorio de Exploración Materno Fetal, para los procedimientos experimentales que nos permitirán identificar la respuesta de la placenta ante estos estímulos farmacológicos (oxitocina y otros medicamentos). Una vez realizados dichos experimentos, sus placentas serán desechadas bajo el protocolo que existe en nuestra institución respecto de material biológico, ajustándose a las leyes y normativas nacionales vigentes. Además desde su ficha clínica se recogerán todos los datos de su parto y recién nacido/a junto a los antecedentes de su embarazo que allí están descritos. Los resultados obtenidos nos darán información relevante acerca del comportamiento placentario ante estos agentes farmacológicos (oxitocina y medicamentos). Lo que nos ayudará a mejorar la atención de futuras madres, en cuanto a las dosis mínimas y máximas de exposición de dichos agentes.



Duración: La investigación se realizará durante los meses de agosto a diciembre del año 2021. Su tiempo estimado de participación en este estudio será de 10 minutos aproximadamente, equivalente a la lectura de la ficha informativa y la firma del consentimiento informado. Ya que posteriormente y una vez ocurrido su parto, nos llevaremos su placenta a nuestro laboratorio y registraremos la información requerida desde su ficha clínica.

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 placenta, una vez ocurrido el parto, 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 placenta, **representa un riesgo mínimo** puesto que si usted pues no se aplicará ningún tipo de medicación o modificación de su atención hacia usted o su recién nacido en ningún momento de su estadía en el hospital. Su placenta habitualmente es eliminada como un material biológico en un procedimiento especial que existe en todos los hospitales o clínicas que atienden parto. Este riesgo mínimo se refiere al uso de su información clínica que a continuación se garantiza en cuanto a privacidad y confidencialidad.

Garantía de privacidad y confidencialidad: La información que recojamos se mantendrá **CONFIDENCIAL**, y no se registrará la identidad de aquellas personas que participen en la investigación, por tanto se usará un código que identifique la información de las personas que participan de la investigación. 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.

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: ycontreras@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.





HOJA DE FIRMAS DOCUMENTO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

TÍTULO DEL ESTUDIO: "Caracterización de los sistemas oxitocinérgico y tiroideo, en la unidad foto placentaria según tipo de parto."

CONFIRMÓ QUE ANTES DE FIRMAR:

- Mis preguntas han sido respondidas satisfactoriamente y creo comprender toda la información proporcionada acerca del estudio.
- Acepto donar mi placenta y que mi información médica sea recopilada, utilizada y divulgada conforme a lo descrito en esta información.
- He decidido voluntariamente participar en el estudio de investigación y entiendo que puedo retirarme en cualquier momento sin sanción alguna.
- Sé que recibiré una copia firmada y fechada de este documento.
- Sé que al firmar este documento, no renuncio a ninguno de mis derechos legales.

		/ /
Nombre de la participante	Firma de la participante	Fecha

Yo, quien suscribo, investigadora/co-investigador/a, confirmo que he entregado verbalmente la información necesaria acerca del estudio, que he contestado toda duda adicional y que no ejerzi presión alguna para que la participante ingrese al estudio. Declaro que procedí en completo acuerdo con los principios éticos descritos en las Directrices de GCP (Buenas Prácticas Clínicas) y otras leyes nacionales e internacionales vigentes. Se le proporcionará a la usuaria una copia de esta información escrita en conjunto con el formulario de consentimiento informado.

		/ /
Nombre Investigadora Responsable	Firma	Fecha

		/ /
Nombre Director centro o delegado	Firma	Fecha

ANEXO 3: CUESTIONARIO DE INVESTIGACIÓN



Universidad de Concepción
Facultad de Medicina
Departamento de Obstetricia y Puericultura



Area: 5

Proyecto de Investigación: "Caracterización de los sistemas oxitocinérgico y Erógeno, en la unidad feto-placentaria según tipo de parto."

Cuestionario de recolección de antecedentes maternos (recojidos desde la ficha clínica)

Código: _____/_____/_____ (Iniciales de la madre y número consecutivo en el proyecto)

Fecha de Ingreso al proyecto: _____/_____/_____

Fecha de egreso del proyecto: _____/_____/_____

Cena: _____

A modo de recordatorio, es importante tener presente los criterios de inclusión y de exclusión del estudio:

Los criterios de inclusión para participar de este estudio corresponden a:

- Pacientas de mujeres sin antecedente de gestación de bajo riesgo y con examen de COVID-19 negativo.
- Pacientas de mujeres cuyo parto fue vaginal e inducido o acelerado con CTs durante el trabajo de parto y parto.
- Pacientas de mujeres con parto vaginal espontáneo sin uso de CTs durante su trabajo de parto y parto.
- Pacientas de mujeres con parto por cesárea electiva, sin trabajo de parto previo.
- Pacientas de mujeres con parto por cesárea de urgencia a propósito de estar en un trabajo de parto inducido o acelerado, con buen resultado materno y neonatal posterior a la intervención.

Los criterios de exclusión, para participar del estudio:

- Antecedentes de haber contraído el COVID-19, independiente de su sintomatología y tratamiento.
- Antecedentes de patología materno-fetal grave tales como Síndrome hipertensivo severo, infección viral, retardo del crecimiento intrauterino, diabetes gestacional con tratamiento médico, malformaciones serias y malocclusión.
- Complicaciones obstétricas durante el trabajo de parto, cuyo parto debe resolverse con cesárea de urgencia a parto instrumentalizado (forceps) con resultado materno y neonatal adverso.





I.- Antecedentes sociodemográficos de la madre

1) Edad de la madre _____ años cumplidos

Indicaciones: marque en un círculo según corresponda.

2) Nacionalidad: 1. Chilena

2. colombiana

3. Italiana

4. Peruana

5. Venezolana

6. Otra ¿cuál? _____

3) Etnia

1. Aymará

2. Quechua

3. Atacamano

4. Colla

5. Diaguita

6. Rapanui

7. Mapuche

8. Yagán

9. Kawésqar

10. Otra: _____

11. No se identifica con ninguna etnia

4) Estado Civil:

1 casada

2 unión civil

3 unión de hecho

4 soltera

5 divorciada

6 otra ¿cuál? _____



Universidad de Concepción
Facultad de Medicina
Departamento de Obstetricia y Puericultura



Universidad de Concepción
Facultad de Medicina
Departamento de Obstetricia y Puericultura



14) Fecha última regla

15) Fecha probable de parto

16) Embarazo planificado: 1. Si 2. No (en caso de responder NO, pasar a las 16.1)

17) Parto: 1. Primigesta 2. Multipara

18) Edad Gestacional inicio control prenatal: _____ semanas

19) Número total de controles prenatales:

III - Caracterización del Parto y su atención

20) Semanas de gestación al ingreso de hospitalización: _____ semanas

20.1) Semanas de gestación cuando inicio su trabajo de parto: _____ (solo si es distinto a las semanas de ingreso a la hospitalización)

21) Fecha y hora inicio de trabajo de parto ____/____/____ ____:____hrs

22) Tipo de parto:

1. Espontáneo
2. Asistido
3. Inducido, causa: _____
4. Cesárea electiva, causa: _____
5. Océlica de urgencia, post uso de OTs con madre y RN en buenas condiciones.

Versión 2 07 de octubre de 2020.

3

Universidad de Concepción - Facultad de Medicina - Departamento de Obstetricia y Puericultura

Versión 2 07 de octubre de 2020.

2



23) Analgesia: 1. Sí 2. No

24) Tipo de analgesia:

1. Óxido nítrico 2. Balón kinésico 3. Hipnosis 4. masaje 5. Otro: _____

25) Dosis (en caso de uso de medicación analgésica): _____

26) Anestesia: 1. Sí 2. No

26.1) Técnica: 1. Epidural 2. Ray.idea

26.2) Medicamento: _____

26.3) Dosis: _____

27) Período de inicio de su uso: _____ horas antes del parto

28) Uso de vía venosa permeable: 1. Sí 2. No

28.1) Tipo de suero utilizado:

1. Suero glucosado al 5% 2. Suero Fisiológico 3. Suero Ringier

29) Uso de OTs: 1. Sí 2. No

29.1) Tiempo de exposición a OTs: Hora de inicio de uso: _____

Hora de término de uso: _____

29.2) Dosis utilizada de OT (mL) durante el trabajo de parto:

Dosis de inicio: _____

Dosis de mantención: _____

Dosis máxima recibida: _____

30) Rótura artificial de membranas: 1. Sí 2. No

30.1) Tiempo previo al parto: _____ horas y minutos

31) Alambriamiento dirigido: 1. Sí 2. No

31.1) Dosis de OTs intraparto (utilizada para el alambriamiento dirigido): _____ mL

32) Uso de Ótars tónico post alambriamiento: 1. Sí 2. No

32.1) Tipo de Ótars tónico:





1. Oxitocina 2. Ergometrina (Methegin) 3.

Otro: _____

32.2) Dosis: _____

32.3) Vía:

1. Endovenosa en bolo 2. Endovenosa diluido en suero 3. Intramuscular

33) Peso de la placenta: _____ grs.

34) Hora de ocurrencia del parto: _____ hora y minutos

35) Pinocentesis tardía del cordón:

1. Si 2. No 3. No se consigna

IV.- Caracterización del o la recién nacido

36) Sexo RN: 1. Masculino 2. Femenino

37) Peso: _____ grs.

38) Talla: _____ cm

38) Apgar: 1' _____ 3' _____ 5' _____ 15' _____

40) Clasificación según Edad gestacional perinatal:

1. Adecuado para su edad gestacional
2. Pequeño para su edad gestacional
3. Grande para su edad gestacional



41. Datos bioquímicos y de laboratorio:

Nivel de OT intraparto desde cordón umbilical:	pp/ml
Niveles de TSH:	uU/ml
Niveles de T ₄ :	ng/ml
Niveles de T ₃ libre:	pp/ml
Niveles de T ₃ :	pp/ml
Resultados de experimentos en placentas	
Niveles de proteína deleciónasa:	veces de cambio
Niveles de mRNA deleciónasa:	veces de cambio
Niveles de proteína receptor de estrógeno:	veces de cambio
Niveles de mRNA de receptor de estrógeno:	veces de cambio



ANEXO 4: PROTOCOLO MANEJO PLACENTA



Universidad de Concepción
Facultad de Medicina
Departamento de Obstetricia y Ginecología
Fono 041 2204812 - Casilla 160-C, Concepción, Chile



Protocolo Para la Recolección de Placentas desde el Servicio de Obstetricia y Ginecología Hospital Regional Guillermo Grant Benavente de Concepción

Presentación del proyecto

El presente documento describe el protocolo para la recolección de placenta desde el Servicio de Obstetricia y Ginecología del Hospital Regional Guillermo Grant Benavente de Concepción. Estos tejidos son necesarios como material biológico de investigación para el desarrollo del proyecto VRID, titulado **"Caracterización de los sistemas oxitocinérgico y tiroideo, en la unidad feto placentaria según tipo de parto"**.

Este proyecto de investigación será desarrollado en la Universidad de Concepción, en la Facultad de Medicina, bajo la dirección de la Dra. Yolanda Contreras. La Institución patrocinante es la Universidad de Concepción y se contemplan 2 años para su ejecución.

Objetivo de la investigación

El objetivo de este proyecto es analizar los niveles plasmáticos de metabolitos activos de oxitocina y hormona tiroidea en la unidad feto placentaria según tipo de parto y determinar el desempeño placentario de los sistemas oxitocinérgico y tiroideo según tipo de parto.

Esta investigación busca ampliar el conocimiento actual sobre los mecanismos moleculares que regulan la función de la placenta humana en relación al tipo de parto. Los resultados obtenidos en este estudio serán publicados en revistas y conferencias científicas nacionales e internacionales, con el fin de difundir el nuevo conocimiento generado.

Requerimiento de material biológico

El cumplimiento del objetivo de esta investigación requiere la determinación de la expresión de proteínas relevantes en placenta (Objetivo específico N°2). La placenta (material biológico desechado luego del parto) constituye un valioso material de investigación, debido a que responde a las diferentes condiciones del embarazo y del trabajo de parto. Estas respuestas o cambios placentarios son posibles de analizar en el laboratorio de investigación, con todos los resguardos de bioseguridad que se requieren.

Protocolo de recolección de placentas y cordones umbilicales

La recolección de placentas requeridas para esta investigación respetará los protocolos vigentes o previamente validados entre la Universidad de

Concepción y el Servicio de Obstetricia y Ginecología del Hospital Regional. Para este estudio, se espera obtener 5 placentas por tipo de parto de embarazo de bajo riesgo (Parto vaginal espontáneo sin exposición a OTs, parto vaginal inducido con OTs, parto vaginal acelerado con OTs, parto cesárea de urgencia de alguna usuaria que estando en inducción o aceleración tuviese indicación médica de este tipo de parto pero que tuvo un resultado materno y neonatal sin riesgo, parto vía cesárea electiva por antecedentes de cesárea anterior o presentaciones transversa o podálica sin otro riesgo obstétrico o neonatal asociado)

- 1) Las placentas serán almacenadas inmediatamente después de su obtención en el Servicio de Obstetricia y Ginecología del Hospital Regional de Concepción, lo cual será realizado por el personal de la sala de parto responsable de esta función, previa indicación de la matrona y/o del médico tratante. Para ello, se dispondrá de bolsas y recipientes debidamente identificados en la sala de parto, dentro de los cuales se guardarán las placentas en bolsas plásticas cerradas, indicando el número de ficha de la paciente. **Esta identificación sólo será utilizada para confirmar la condición de los embarazos y de los partos.** Posteriormente las placentas serán utilizadas para los fines de investigación descritos, sin correlacionar con identidad de pacientes.
- 2) Las pacientes que se invitarán a participar en esta investigación deberán cumplir con los siguientes requisitos: mujeres embarazadas (18-35 años) con embarazos normales y únicos, con examen PCR COVID-19 negativo, con desarrollo fetal normal, edad gestacional > 37 semanas, parto fisiológico o cesárea que hayan cursado su embarazo sin patologías. No se incluirán en este estudio mujeres embarazadas que presenten enfermedad crónica previamente establecida, mujeres embarazadas bajo terapia farmacológica previa al trabajo de parto, mujeres embarazadas que presenten patologías asociadas al embarazo (preeclampsia, hipertensión del embarazo, diabetes, etc.), y mujeres cuyos neonatos presenten anomalías. Las pacientes que voluntariamente acepten participar de este proyecto firmarán un consentimiento informado, el cual será obtenido por la matrona o por el médico tratante en la sala de examen, la sala de ingreso, la sala de hospitalización o la sala de pre-parto, guardando bajo la más estricta confidencialidad los datos personales y clínicos de la paciente y del neonato.
- 3) Investigadoras/es de la Universidad de Concepción, participantes en este proyecto, estarán a cargo de la recolección de las placentas guardados en los recipientes especialmente destinados a ello, siguiendo la normativa del Servicio de Obstetricia y Ginecología del Hospital Regional GGB. **Los investigadores responsables de este protocolo son la Dra. Yolanda Contreras (Investigadora principal) y el Dr. Marcelo González (Co-investigador).**
- 4) El material biológico obtenido será trasladado en los recipientes cerrados al Laboratorio de Investigación Materno-Fetal (LIMaF) del Departamento de Obstetricia y Ginecología de la Facultad de Medicina, siguiendo las Normas de Bioseguridad y Bioética establecidas por la Universidad de Concepción. Este

material será procesado a la brevedad para los fines de investigación detallados en el proyecto que se está certificando. El material biológico residual será congelado (-20°C) y será retirado por personal de MATPEL para su eliminación de acuerdo a Reglamento de Manejo de Residuos Peligrosos (documentos disponibles en <http://www2.udec.cl/matpel/wmat/reglamentos-procedimientos-y-diagramas/>).

- 5) El Departamento de Obstetricia y Puericultura de la Universidad de Concepción se comprometen a suministrar los recipientes y bolsas para la recolección de placentas, y a mantener dichos reservorios y su entorno limpio. Además, se compromete a utilizar los tejidos recolectados sólo como material para esta investigación, eliminándolos posteriormente según las normas de Bioseguridad y Ética de la Universidad de Concepción (Reglamento MATPEL), y a guardar en la más estricta confidencia los nombres de las participantes de este estudio.
- 6) En caso de consulta, contactar a investigador responsable de este protocolo:
Dr. Marcelo González O.
Director Laboratorio de Investigación Materno Fetal (LIMaF)
Dpto. de Obstetricia y Ginecología
Facultad de Medicina
Universidad de Concepción
Correo electrónico: mgonzalezo@udec.cl
Fonos: +56-9-98276675



ANEXO 5: SECUENCIA DE PARTIDORES PARA PCR

Listado de Partidores para RT-qPCR			
Target	Secuencia		Temperatura de alineamiento (°C)
28S	forward	[5'-TTGAAAATCCGGGGGAGAG-3']	54
	reverse	[5'-ACATTGTTCCAACATGCCA-3']	
α_v	forward	[5'AGGAGAAGGTGCCTACGAAGT-3']	59
	reverse	[5'GCACAGGAAAGTCTTGCTAAGGC-3']	

ANEXO 6: APROBACIÓN POR COMITÉ ÉTICO DEL SERVICIO DE SALUD CONCEPCIÓN Y DE LA VICERECTORÍA DE INVESTIGACIÓN Y DESARROLLO (VRID) DE LA UNIVERSIDAD DE CONCEPCIÓN.



ACTA DE EVALUACIÓN COMITÉ ÉTICO CIENTÍFICO

COMITÉ CONSTITUIDO EN CONFORMIDAD A LA R. EX N°2444 / 14.05.2012
RE ACREDITADO POR LA SEREMI SALUD DEL BÍOBIO EN CONFORMIDAD A LA R. EX. N° 158398.05.17

Concepción, 02 de noviembre de 2020

Dra. Yolanda Contreras García
Investigadora Responsable
Presente.

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

Código CEC-SSC: 20-03-38

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
Sylvio Aserjo M.	Médico Pediatra Endocrinólogo/ UdeC	Integrante permanente / externo
María A. Bidegain S.	Médico Pediatra Nefrólogo	Integrante permanente / externo
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 tiróideo, 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

EN CASO DE CUALQUIER DUDA SE LE SOLICITA CONTACTARSE CON EL CEC DEL SSC. **Página 1**
ESTE COMITÉ CUMPLE CON LAS GUÍAS DE BUENA PRÁCTICA CLÍNICA DERIVADAS POR LA CONFERENCIA INTERNACIONAL DE ARMONIZACIÓN (GCP-ICh); CON LAS LEYES CHILENAS N° 20.120 Y N° 19.620 Y CON LAS NORMAS INSTITUCIONALES DEL SERVICIO DE SALUD CONCEPCIÓN



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 BÍO BÍO EN CONFORMIDAD A LA R. EX. N° 7983/08.09.17

CONCLUSIÓN.


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 firmar con esta fecha los siguientes documentos:

- Protocolo: Caracterización de los sistemas oxidocinético 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



EN CASO DE CUALQUIER DUDA SE LE SOLICITA CONTACTARSE CON EL CEC DEL SSC. Página 2
ESTE COMITÉ CUMPLE CON LAS GUÍAS DE BUENA PRÁCTICA CLÍNICA DEVIDAS POR LA COMISIÓN INTERNACIONAL DE ARMONIZACIÓN (CIPICH), CON LAS LEYES CHILENAS N° 20.130 Y N° 19.625 Y CON LAS NORMAS INSTITUCIONALES DEL SERVICIO DE SALUD CONCEPCIÓN



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 BIOPRO EN CONFORMIDAD A LA R. EX. N° 2963/08.12.20

Concepción, 04 de noviembre de 2021

Dra. Yofanía Contreras García
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 saludarlo, nos permitimos informar a usted que el Comité Ético Científico del Servicio de Salud Concepción, en reunión mediante videollamada de fecha 02 de noviembre 2021, tomó conocimiento de informe anual y solicitud de inicio fase II de estudio, además de documentos relativos al estudio de la referencia.

Miembros del Comité Ético Científico que participaron en la sesión videollamada del 02 de noviembre 2021:

Q: 07 / 09

Nombre y apellidos	Profesión/Institución	Cargo CEC
Sylvia Asanjo M.	Médico Pediatra Endocrinólogo/UdeC	Integrante permanente / externa
María A. Bidegain S.	Médico Pediatra Nefrólogo	Integrante permanente / externa
Claudio Bustos	Psicólogo	Integrante permanente / externo
María Cristina Felloy	Bióloga	Integrante permanente / Representante comunidad
Mónica Zúñiga	Matrona	Integrante permanente / externo
Nelson Pérez T.	Médico Pediatra / HGGB	Integrante permanente / Presidente
Ricardo Saldías	Ingeniero comercial/HGG	Integrante permanente / Secretario

Excusas: Salvador Cabrera, Felipe León

Documentos recepcionados:

- Carta conductora informe anual, solicitud aprobación inicio II etapa proyecto, e incorporación miembros a equipo de investigación.
- Mail conductor
- Informe anual
- anexo 8 Plan de trabajo Investigación Versión 2.1 del 26 de octubre de 2021
- Carta apoyo Jefe Servicio Obstetricia y Ginecología HGGB
- Carta confidencialidad y BPC nuevos miembros: Karen Ochoa, Vanía Hormazábal, Alma Ertz, Javiera Appel y Yanella Vallejos
- CV nuevos miembros: Karen Ochoa, Vanía Hormazábal, Alma Ertz, Javiera Appel y Yanella Vallejos

Se deja constancia y se aprueba el siguiente resumen del estudio:

INFORME ANUAL : X

INFORME FINAL : _____

1. IDENTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

Código CEC: 20-08-38

- Título: Caracterización de los sistemas oxitocinérgico y tiroideo, en la unidad feto placentaria según tipo de parto.
- Patrocinador: Depto. de Obstetricia y Puericultura, Facultad de Medicina, UdeC

EN CASO DE CUALQUIER DUDA SE LE SOLICITA CONTACTARSE CON EL CEC DEL SSC. Página 1
ESTE COMITÉ CUMPLE CON LAS GUÍAS DE BUENA PRÁCTICA CLÍNICA DERIVADAS POR LA CONFERENCIA INTERNACIONAL DE ARMONIZACIÓN (COPACHE) CON LAS LEYES CHILENAS N° 20.120 Y N° 19.628 Y CON LAS NORMAS INSTITUCIONALES DEL SERVICIO DE SALUD CONCEPCIÓN



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 BOSÍO EN CONFORMIDAD A LA R. EX. N° 2563/08.12.20

- Investigador responsable: Yolanda Contreras García
- Centro: Servicio de Obstetricia y Ginecología del Hospital Gmo. Grant Benavente

2. SITUACIÓN ACTUAL DEL ESTUDIO EN SU CENTRO

- Fecha de Aprobación: 27 de octubre de 2020
- Fecha de inicio del centro: Etapa II debiera iniciarse con la aprobación del CEC. Inicio prevista para noviembre de 2021. Etapa I no requería acceder a usuarios del centro. Se trabaja con base de datos secundaria. En proceso de re-consentimiento.
- N° total de participantes previstos: 25 (muestras de placenta por cada tipo de parto, de embarazo de bajo riesgo)
- N° de participantes seleccionados: -
- N° de participantes randomizados: -
- N° de participantes falla de selección: -
- N° de participantes "RUN IN": -
- Fecha de inclusión del primer participante: -
- Período en que se encuentra el estudio: Aún no inicia la Etapa II en el Centro.

3. EVENTOS ADVERSOS SERIOS (ID participante/fecha/evento/seguimiento) y fecha comunicación CEC: no se han registrado eventos adversos serios: NA

4. DESVIOS DE PROTOCOLO: (descripción y opinión del IR) y fecha comunicación CEC: No se han registrado desvíos de protocolo: NA

5. N° TOTAL DE PARTICIPANTES QUE HAN ABANDONADO O SE HAN RETIRADO DEL ESTUDIO (deserción o pacientes perdidos): NA

6. N° DE PARTICIPANTES QUE HAN TERMINADO EL PERIODO DE ESTUDIO: NA

7. ENMIENDAS QUE AFECTAN AL PROTOCOLO (versión/fecha/fecha aprobación CEC): NA

8. ACTUALIZACIONES MANUAL DEL INVESTIGADOR (versión/fecha/fecha aprobación CEC): NA

9. ACTUALIZACIONES FORMULARIO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO (vs/fecha/fecha aprobación CEC): NA

10. CARTAS DE SEGURIDAD DEL PATROCINADOR (fecha toma conocimiento CEC): NA

11. MONITOREO DEL ESTUDIO POR EL PATROCINANTE: NO SI. Fecha última visita: NA

12. CAMBIO DE INVESTIGADOR Y/O CENTRO: NO

13. FECHA PREVISTA DE FINALIZACIÓN DEL ESTUDIO: Agosto de 2022.

14. FECHA ANTICIPADA DE CIERRE DEL ESTUDIO (causas, si aplica): NA

Otros comentarios:

La primera parte de esta investigación, se trata de medir nuevas hormonas en las muestras congeladas del proyecto anterior. "Efectos de la Oxitocina sintética, utilizada durante el trabajo de parto y parto, en el neurodesarrollo y comportamiento del niño(a) durante el primer año de vida", por

EN CASO DE CUALQUIER DUDA SE LE SOLICITA CONTACTARSE CON EL CEC DEL SSC. Página 2
ESTE COMITÉ CUMPLE CON LAS GUÍAS DE BUENA PRÁCTICA CLÍNICA DEFINIDAS POR LA CONFERENCIA INTERNACIONAL DE ARMONIZACIÓN (ICP-IQH); CON LAS LEYES COLOMBIANAS N° 25.100 Y N° 19.038 Y CON LAS NORMAS INSTITUCIONALES DEL SERVICIO DE SALUD CONDOPON



ACTA DE EVALUACIÓN COMITÉ ÉTICO CIENTÍFICO

COMITÉ CONSTITUIDO EN CONFORMIDAD A LA R. EX. Nº 3444 / 14.06.2012
REACREDITADO POR LA SEREMI SALUD DEL BÍO BÍO EN CONFORMIDAD A LA R. EX. Nº 296306-13.20

lo que aún estamos en la búsqueda de las usuarias, participantes de la investigación anterior, para su respectivo re consentimiento. En este sentido se ha podido ubicar a un tercio de las madres (n total = 155) , por lo que se extenderá el plazo de búsqueda hasta el 30 de noviembre para llegar a un "n" mayor y poder proceder al análisis bioquímico de las muestras congeladas. La segunda parte de este proyecto, se implementaría a partir de noviembre de este año, si este comité da su autorización para iniciar el reclutamiento de pacientes, según consta en el protocolo aprobado el año 2020.

Conclusión: Con fecha 02 de noviembre, se procede a aprobar informe anual y solicitud de inicio de fase II del estudio en el centro HGGB. Además, se toma conocimiento de incorporación de nuevos integrantes al equipo de investigación.

Atentamente,

Ing. Ricardo Saldías Cerda
Secretario CEC-SSC

CC: CEC-SSC



EN CASO DE CUALQUIER DUDA SE LE SOLICITA CONTACTARSE CON EL CEC DEL SSC. Página 3
ESTE COMITÉ CUMPLE CON LAS GUÍAS DE BUENA PRÁCTICA CLÍNICA DEFINIDAS POR LA CONFERENCIA INTERNACIONAL DE ARMONIZACIÓN (CIPAC); CON LAS LEYES CHILENAS Nº 36.130 Y Nº 19.628 Y CON LAS NORMAS INSTITUCIONALES DEL SERVICIO DE SALUD 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° 220.844.021-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



100 AÑOS
DE
DESARROLLO
LIBRE DEL
ESPARTU



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, confiriendo el presente Certificado.



M. Andrea Rodríguez Tastets
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



100 AÑOS
DE
DESARROLLO
LIBRE DEL
ESPIRITU



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 18.609