

DEPARTAMENTO DE POSGRADOS ESPECIALIDAD EN PEDIATRIA

Complicaciones Neonatales en Embarazo Gemelar. Hospital de Especialidades José Carrasco Arteaga, Servicio de Neonatología. Enero 2010 - diciembre 2017.

Trabajo de graduación previo a la obtención del título de Especialista en Pediatría

Autora:

Md. Sandra Maribel Ruiz Arízaga

Directora:

Dra. Karina Merchán Astudillo

Cuenca - Ecuador

2018

Complicaciones Neonatales en Embarazo Gemelar. Hospital de Especialidades José

Carrasco Arteaga, Servicio de Neonatología. Enero 2010 - diciembre 2017.

Dedicatoria

A mi Mathías, por ser mi luz y el motivo de superación, quien con su sonrisa hace que supere toda adversidad.

A mi esposo por su apoyo incondicional, que continuemos caminando juntos con la ayuda de Dios y la grandeza de su amor.

Agradecimiento

Al Hospital de Especialidades José Carrasco Arteaga, por ser el lugar que permitió mi formación profesional, al personal y autoridades por permitir desarrollar esta investigación.

A la doctora Karina Merchán Astudillo, quien motivó a realizar esta investigación y sus enseñanzas han permitido crecer tanto en lo personal como profesional.

A mis tutores que durante estos años fueron pilar fundamental en esta carrera profesional.

Complicaciones Neonatales en Embarazo Gemelar. Hospital de Especialidades José Carrasco Arteaga, Servicio de Neonatología. Enero 2010 - diciembre 2017.

Resumen:

El embarazo gemelar constituye 1-3 % de las gestaciones a nivel mundial, con aumento de su incidencia y complicaciones en los últimos años. El objetivo fue determinar las complicaciones neonatales en embarazo gemelar en el Hospital de Especialidades José Carrasco Arteaga, 2010 -2017.

Estudio descriptivo, retrospectivo, que incluyeron 92 gemelos ingresados en la Unidad de Neonatología, durante este período. Resultados: prevalencia 0.6%, edad media materna 30 años, predominio de multiparidad, fertilización natural, bicorionicidad. Complicaciones: prematurez, restricción en el crecimiento intraútero, discordancia de peso, taquipnea transitoria, hiperbilirrubinemia, sepsis, membrana hialina, enterocolitis necrotizante, malformaciones congénitas, síndrome de transfusión feto- fetal.

PALABRAS CLAVES: EMBARAZO GEMELAR, PREVALENCIA, COMPLICACIONES NEONATALES.

Abstract - key words

"Neonatal Complications in Twin Pregnancy. José Carrasco Arteaga Specialties Hospital, Neonatology Service. January 2010 - December 2017."

Abstract:

Twin pregnancy constitutes 1 to 3% of pregnancies worldwide with an increase in its incidence and complications in recent years. The objective was to determine the neonatal complications in twin pregnancy at the José Carrasco Arteaga Specialties Hospital from 2010 to 2017. A retrospective descriptive study that included 92 twins admitted to the Neonatal Unit during this period was carried out. The results show a prevalence of 0.6%, a mean maternal age of 30 years, predominance of multiparity, predominance of natural fertilization and twin chronicity. Complications: prematurity, intrauterine growth retardation, weight mismatch, transient tachypnea, hyperbilirubinemia, sepsis, hyaline membrane disease, necrotizing enterocolitis, congenital malformations, Twin-Twin Transfusion Syndrome.

KEYWORDS: TWIN PREGNANCY, PREVALENCE, NEONATAL COMPLICATIONS.

Translated by

Ing. Paul Arpi

Índice de contenidos

Dedicatoria		1
Agradecimient	0	II
Resumen:		IV
Abstract		V
Índice de conte	enidos	V
Índice de tabla	s y anexos	VI
Introducción		1
Capítulo 1:		4
Materiales	y Métodos	4
Universo:.		4
Tipo de Es	studio:	4
Grupo de	Estudio	4
Trabajo de	Campo	4
Capítulo 2: Re	sultados	5
1.Caracter	ísticas Prenatales:	5
1.1	Edad materna:	5
1.2	Gestación y Embarazo gemelar	5
1.3	Fertilización	6
1.4	Número de controles prenatales	6
1.5	Patología Materna	6
1.6	Terminación del embarazo	6
1.7	Corionicidad	6
2.Caracter	ísticas de los gemelos	6
2.1	Sexo	6
2.2	Edad (Capurro)	6
2.3	Peso	7
2.4	APGAR	7
3.Complic	aciones Neonatales	٤
3.1	Compllicaciones neonatales de los gemelos	٤
3.2	Complicaciones de los gemelos, según Corionicidad:	9
3.3	Complicaciones de los gemelos, según edad gestacional (CAPURRO)	10
3.4	Complicaciones de los gemelos, según peso al nacer	10
Capítulo 3: Dis	cusión	13
Capítulo 4: Co	nclusiones	17
Dibliografía		10

Índice de tablas y anexos

Arteaga 2010- 2017
Tabla N° 2. Edad gestacional de gemelos ingresados en Neonatología. Hospital de Especialidades José Carrasco Arteaga. 2010 – 2017
Tabla N° 3. Peso al nacer de gemelos ingresados en Neonatología. Hospital de Especialidades José Carrasco Arteaga. 2010- 2017
Tabla N°4. Complicaciones de los gemelos ingresados en Neonatología. Hospital de Especialidades José Carrasco Arteaga. 2010- 20178
Tabla N°5. Complicaciones neonatales, según Corionicidad de los gemelos ingresados en Neonatología. Hospital de Especialidades José Carrasco Arteaga. 2010- 2017
Tabla N°6 Complicaciones neonatales, según Edad Gestacional (Capurro) de los gemelos ingresados en Neonatología. Hospital de Especialidades José Carrasco Arteaga. 2010- 2017 . 11
Tabla N°7 Complicaciones neonatales, según Peso al nacer de los gemelos ingresados en Neonatología. Hospital de Especialidades José Carrasco Arteaga. 2010-2017

Autora. Med. Sandra Ruiz Arízaga

Trabajo de Graduación

Directora Dra. Karina Merchán Astudillo

1. Introducción

El embarazo gemelar es la presencia de dos productos de la gestación que nacen en un mismo parto, representa 1 – 3 % de todas las gestaciones a nivel mundial, (Delgado y Morales 2013) en los últimos 30 años existe un aumento del embarazo gemelar hasta 70% como consecuencia de mayor edad materna, uso de estimulantes de la ovulación, y técnicas de fertilización asistida como resultado de esta última, los gemelos monocoriales con mayor riesgo perinatal. (Rencoret 2014)

Según la cigocidad el embarazo gemelar se clasifican en: dicigotos cuando se fertilizan dos óvulos, con la característica de presentar amnios, corion y placentas separadas, representan el 69% de los embarazos gemelares a nivel mundial y los monocigotos conocidos también como gemelos idénticos en 31%, que resultan de la fertilización de un solo óvulo por un espermatozoide, con división del huevo o cigoto después de la concepción, si ocurre dentro de los dos primeros días de fecundación, se presentan con corion y amnios separados; si la división se lleva entre el día 3 - 8 luego de la fertilización, se presentan como monocoriónico biamniótico, con incidencia de aproximadamente 70 %; la división más tardía entre 9 -12 días, tiene como resultado gemelos monocoriónicos monoamnióticos, con mayor riesgo de morbi-mortalidad fetal y perinatal y la división cigótica tardía con su consecuencia de gemelos siameses, se produce más allá del día 12 de fertilización por separación incompleta de los discos embrionarios. (Mandy 2016)

El riesgo asociado al embarazo gemelar depende de su corionicidad, misma que se identifica en el período prenatal a través de ultrasonografía en el primer trimestre, en el que se evalúa la presencia del signo de lambda (sacos amnióticos con corion entre las membranas) dato patognomónico, además la presencia de placentas separadas, membrana intergemelar, sexos diferentes son datos de bicorionicidad con sensibilidad y especificidad 90%, otro signo es la presencia de la "T" invertida (amnios fusionados sin corion en la base del saco) propio de la gestación monocoriónica, con disminución de la sensibilidad luego de las 16 semanas de gestación. (Rencoret 2014) El ultrasonido puede detectar a más de la edad gestacional, discordancia longitud craneocaudal (asociado a síndrome de transfusión feto - fetal), translucencia nucal ampliada asociado con aneuploidía, anomalías congénitas. (Fletcher y Rosenkrantz 2015) El diagnóstico mediante ecografía es fundamental en el control prenatal, para la identificación y tratamiento de complicaciones de forma temprana, otros métodos usados en el diagnóstico son la Resonancia Magnética Nuclear (RMN) y ecocardiograma. (MacKenzie et al. 2002)

Desde el punto de vista neonatal las complicaciones de los embarazos gemelares son: el crecimiento discordante, transfusión feto- fetal y gemelos siameses, existen otras complicaciones como: prematurez, restricción en el crecimiento intraútero (RCIU) y anomalías congénitas, las que se presentan con una alta incidencia, sin embargo, no son exclusivas del embarazo múltiple. El parto prematuro es la complicación más frecuente, con aumento de patología asociada a la inmadurez: alteraciones respiratorias, conducto arterioso persistente, hemorragia intracraneal, hipoglicemia, enterocolitis necrotizante, retinopatía del prematuro. (Mandy 2016) Otra complicación es RCIU definido como aquel niño que no alcanza el potencial genético de crecimiento in útero, para su edad gestacional, con peso por debajo del percentil 10 para su edad y sexo, es el índice ponderal (relación entre el peso corporal y la talla) herramienta útil para establecer restricción en el crecimiento intraútero simétrico vs asimétrico, secundario a factores genéticos o ambientales, entre ellos alteración útero- placentaria con distribución asimétrica de la misma; en el período prenatal el feto responde redirigiendo el flujo sanguíneo a órganos nobles como cerebro, corazón y suprarrenales, preservando el crecimiento del cerebro, en el período perinatal las reservas energéticas reducidas, dificultan la transición de la vida intrauterina a la extrauterina, lo que incrementa la morbimortalidad. (Huertas 2015).

El crecimiento discordante o diferencia porcentual de peso entre el gemelo de mayor y menor tamaño, puede reflejarse por factores maternos asociados tales como, la disfunción útero-placentarias global, reparto desigual de la masa placentaria, así como diferencia en el material genético de los co-gemelos, se conoce la discordancia leve con puntaje desde 15 – 19%, Moderado 20 – 24% y severa mayor 25%, la tasa de mortalidad neonatal incrementa según aumente la discordancia, entre 5.6 en discordancia leve hasta 43.4 por cada 1000 nacidos vivos, para los casos severos. (Breathnach y Malone 2012)

El síndrome de transfusión feto – fetal (STFF) es una de las complicaciones más severas de los embarazos múltiples monocoriales, con incidencia de 1 por cada 40 – 60 embarazos gemelares, (Rueda 2016) se caracteriza por la presencia de anastomosis vasculares, que pueden ser del tipo: arterio-arteriales (A-A), veno-venosas (V-V) y arterio-venosas (A-V), siendo un 70% más frecuentes las anastomosis A-A y A-V en todos los gemelos monocorónicos, cuyo flujo es unidireccional, el daño fetal es debido a una hipovolemia del gemelo donante, restricción del crecimiento severo, anemia e insuficiencia renal; en el gemelo receptor, hipervolemia, descompensación cardiovascular, cardiomegalia, hipertrofia ventricular e hidrops fetal. (Vallejo et al. 2012) En el período prenatal las características de los hallazgos ecográficos permiten una estadificación de I – V etapas, estableciendo la severidad y un mejor abordaje terapéutico. En la

Etapa I o STFF leve (oligohidramnios en el saco donante, polihidramnios en el saco del receptor y se observa la vejiga del donante) con tratamiento expectante. En las etapas II- IV (STFF severo), con las siguientes características Etapa II, continua con oligohidramnios y polihidramnios respectivos, la vejiga del feto donante desaparece, la vejiga del feto receptor de gran tamaño; Etapa III revela patrones anormales del flujo umbilical y ductus venoso por Doppler; Etapa IV hidropesía, como resultado de la insuficiencia cardíaca, el tratamiento definitivo para los casos severos, es la ablación selectiva con láser de los vasos sanguíneos anastomóticos, la aplicación de esta técnica en la actualidad, presenta mejorías significativas en los desenlaces y tasas de supervivencia en la última década. Finalmente, la historia natural de esta patología tiene dos posibles resultados avanzar a la Etapa V muerte intrauterina de uno o ambos fetos y parto pretérmino, con lesiones cerebrales postnatales inexplicables en los gemelos sobrevivientes. (Ortiz et al. 2012)

No es infrecuente encontrar además anomalías congénitas, con mayor frecuencia en los embarazos monocoriales, se clasifican en 3 tipos: a) malformaciones estructurales fetales, incluyen afectación de la línea media, tales como anomalías del sistema nervioso (hidrocefalia, holoprocencefalia y otros defectos del tubo neural), cardiopatías congénitas, hendiduras faciales, anomalías de la pared abdominal; b) anomalías relacionadas con el ambiente intrauterino como: pie equino varo y luxación congénita de cadera; c)anomalías específicas del embarazo gemelar como secuencia de perfusión arterial en reversa o anomalía acárdica, se presenta en 1 de cada 35.000 embarazos, con probabilidad de pérdida del embarazo hasta 50% por insuficiencia cardíaca del feto normal y los gemelos siameses (1 de ca da 100.000 nacimientos), ocurre cuando la división se produce posterior al día 12 de fecundación, por separación incompleta de los discos embrionarios de los gemelos. (Romero et al. 2015)

En base a lo descrito, el presente análisis tiene como objetivo, determinar las complicaciones neonatales en embarazo gemelar. Hospital de Especialidades José Carrasco Arteaga, 2010 – 2017.

2. Capítulo 1:

Materiales y Métodos

El estudio se realizó en el área de Neonatología del Hospital de Especialidades José Carrasco Arteaga.

Universo:

El universo fueron todas las historias clínicas de los recién nacidos vivos productos de embarazo gemelar recibidos en el Hospital de Especialidades José Carrasco Arteaga desde enero 2010 a diciembre 2017.

Tipo de Estudio:

Descriptivo, Retrospectivo

Grupo de Estudio

92 neonatos, producto de embarazos gemelares, ingresados en Neonatología del Hospital de Especialidades José Carrasco Arteaga, durante el período entre 1 de enero 2010 hasta 31 de diciembre 2017.

Trabajo de Campo

- Se recolectó la información a través de la observación de las historias clínicas en el sistema médico del Hospital de Especialidades José Carrasco Arteaga de las pacientes con embarazo gemelar y de los neonatos productos de los mismos, a través de un formulario diseñado, según los objetivos planteados.
- Se estudiaron variables en tres aspectos: a) características prenatales, como edad materna, número de gestación, tipo de placenta y amnios, vía de terminación del embarazo, número de controles prenatales, tipo de fertilización, b) características de los gemelos: edad gestacional, APGAR, peso al nacer, c) complicaciones y mortalidad neonatales.
- La información se registró en una base de datos realizada en Microsoft Excel, para ser tabulados y analizados utilizando el sistema por software estadístico Software Statistical Package for the Social Sciences versión 15 (SPSS versión 15), se procedió al cálculo de prevalencia de embarazo gemelar, se representa las variables estudiadas en frecuencias, porcentajes, tasas y medidas de tendencia central.

3. Capítulo 2: Resultados

En el hospital de Especialidades José Carrasco Arteaga en el período 2010 -2017, se registró 12.054 embarazos, con 68 gemelares (0.6%); con un nacimiento de 136 neonatos, de los cuales 97 neonatos ingresan a la unidad de neonatología en el período estudiado, 48pares de hermanos y uno ingresa sin su hermano, se estudiaron 92 neonatos (46 pares de hermanos), se excluyeron 5 neonatos, 4 por no presentar datos completos en el historial clínico, y un neonato que ingresó sin su hermano.

1. Características Prenatales:

1.1. Edad materna:

La edad materna osciló entre 19 – 46 años. El promedio de edad más frecuente fue de 29años con 26.08%, seguido de 33 años con 23.91%. El 50% de las madres se encuentran entre 27 -34años. La edad media fue 30 años, con un Desvío Estándar (DE +/- 6). (ver tabla N°1)

Tabla N° 1. Edad de la madre, en el embarazo gemelar. Hospital de Especialidades José Carrasco Arteaga 2010- 2017								
Edad	Frecuencia							
	N°	%	Edad Promedio					
19 -22 años	7	15.22	20					
23 – 26 años	7	15.22	25					
27 – 30 años	12	26.09	29					
31 – 34 años	11	23.91	33					
35- 38 años	7	15.22	37					
Mayor 38 años	2	4.35	43					
TOTAL	46	100.00						

Fuente: Libro de registros de ingresos en Neonatología

Autor: Sandra Ruiz Arizaga

1.2. Gestación y Embarazo gemelar

Según el número de gestación en el embarazo gemelar, multigesta (mayor 2 gestaciones) es lo más frecuente en 80.43% y primigesta en 19.57%.

1.3. Fertilización

La fertilización que ocurre de forma natural, es la más frecuente en 43 pacientes con 93.48% y la fertilización asistida en 3 pacientes con 6.52%.

1.4. Número de controles prenatales

Los controles prenatales oscilaron entre 0 y 20 controles, Las madres se realizaron entre 7 a 9 controles en 43.48%, 4 a 6 controles 26.09%, mayor a 9 controles 21.74%, en menor frecuencia menos de 3 controles en 8.70% y 8 controles prenatales en promedio.

1.5. Patología Materna

Preeclampsia se presenta en 26.09%, ruptura prematura de membranas 6.52%, corioamnionitis 4.35%, desprendimiento prematuro de placenta en 2.17%, otra patología (hipotiroidismo, Lupus eritematoso sistémico, antifosfolipídico, depresión) 15.22% y el 45.65% no registró patología.

1.6. Terminación del embarazo

La vía de terminación del embarazo fue por cesárea en 43 pacientes con 93.48%, y parto 3 pacientes con 6.52%.

1.7. Corionicidad

La bicorionicidad es lo más frecuentes en 56.52%, monocorial biamniótico en 41.30% y monocorial monoamniótico en una paciente con 2.17%.

2. Características de los gemelos

2.1. Sexo

Los gemelos de sexo femenino en 59.78%, sexo masculino 40.22%, y en relación a la concordancia de sexo en la pareja gemelar, los gemelos de sexo femenino fueron 50%, masculinos 30.43% y discordancia en el sexo 19.57%

2.2. Edad (Capurro)

La edad gestacional predominante fue de 34 a 36.6 semanas de gestación (prematuros tardíos) en 63.04%, con promedio de 34.22 semanas de gestación (DE +/-2.12) (ver tabla 2)

Tabla N° 2. Edad gestacional de gemelos ingresados en Neonatología. Hospital de Especialidades José Carrasco Arteaga. 2010 – 2017						
Edad Gestacional (Capurro)	Frecuencia					
	N°	%				
Prematuros Tardíos (34 a 36.6 SG)	58	63.04				
Prematuros Moderados: (32 a 33.6 SG)	24	26.09				
A Término (igual o mayor a 37SG)	6	6.52				
Muy Prematuros (28 a 31.6 SG)	2	2.17				
Prematuros extremos (menor o igual a 27 semanas 6 días)	2	2.17				
Total	92	100.00				

Fuente: Libro de registros de ingresos en Neonatología

Autor: Sandra Ruiz Arízaga

2.3. Peso

El 95.00% presentó peso inferior a 2500 (peso bajo al nacer), el rango de peso entre 1501- 2000 gramos, fue el más frecuente en 44.57%, con peso promedio 1880 (DE +/-434). (ver tabla N°3)

Tabla Nº 3. Peso al nacer de gemelos ingresados en Neonatología. Hospital de Especialidades José Carrasco Arteaga. 2010- 2017							
Peso al Nacer		Frecuencia					
	N°	%					
Igual o <1000 gramos	4	4.35					
1001- 1500 gramos	12	13.04					
1501- 2000 gramos	41	44.57					
2001-2500 gramos	31	33.70					
Mayor 2501	4	4.35					
Total	92	100.00					

Fuente: Libro de registros de ingresos en Neonatología

Autor: Sandra Ruiz Arízaga

2.4. APGAR

Según la puntuación de APGAR, se observa en el primer minuto un puntaje entre 7-10 (normal), en 87 niños con 94.57%, seguido de un puntaje entre 4 – 6 (asfixia moderada) en 4 niños con 4.35%, APGAR menos 3 (asfixia grave) en 1 paciente con 1.09% y a los 5 minutos puntaje de 7 -10 se presenta en 100% de los niños.

3. Complicaciones Neonatales

3.1. Compllicaciones neonatales de los gemelos

La prematurez fue la complicación más frecuente en 93.48%, seguido de restricción en el crecimiento intraútero en 47.83%, además se presentó discordancia de peso en 39.13%, malformaciones congénitas en 2 niños, con 2.17%, síndrome de transfusión fetofetal 2 niños con 2.17%, con fallecimiento 3.26% (ver tabla N°4)

Tabla N°4. Complicaciones de los gemelos ingresados en Neonatología. Hospital de Especialidades José Carrasco Arteaga. 2010- 2017 Frecuencia Complicaciones N° % Prematurez 93.48 86 Restricción en el Crecimiento Intraútero 44 47.83 Taquipnea transitoria 37 40.22 Discordancia de peso 36 39.13 Hiperbilirrubinemia 34 36.96 35.87 Sepsis neonatal 33 Membrana hialina 27 29.35 7 Enterocolitis necrotizante 7.61 Malformaciones congénitas 2 2.17 Síndrome de Transfusión Feto – Fetal 2 2.17 Siameses Fallecimiento 3 3.26 Otro 16.30 15 Ν 92

Fuente: Libro de registros de ingresos en Neonatología

Autor: Sandra Ruiz Arízaga

3.2. Complicaciones de los gemelos, según Corionicidad:

Los gemelos bicoriales presentaron prematurez en 96.15 %, en los monocoriales biamnióticos predominan la prematurez en 89.47%, seguido de restricción en el crecimiento intraútero 65.79%, discordancia de peso en 57.89 %, en menor frecuencia malformaciones congénitas, síndrome de transfusión feto - fetal y fallecimiento en 5.26%, cada uno. En los monocoriales monoamnióticos se presentó prematurez, discordancia de peso, membrana hialina en 100% respectivamente, fallecimiento en 50%. (ver tabla N°5)

Complicaciones		corial	0- 2017 Monocorial						
			Bian	nniótico	Monoamniótico				
	N°	%	N°	%	N°	%			
Prematurez	50	96.15	34	89.47	2	100			
Restricción en el Crecimiento Intraútero	19	36.54	25	65.79	-				
Taquipnea transitoria	27	51.92	10	26.32	-	-			
Discordancia de peso	12	23.08	22	57.89	2	100			
Hiperbilirrubinemia	24	46.15	10	26.32	-	-			
Sepsis neonatal	20	38.46	13	34.21	-	-			
Membrana hialina	13	25.00	12	31.58	2	100			
Enterocolitis necrotizante	5	9.62	2	5.26	-	-			
Malformaciones congénitas	-	-	2	5.26	-	-			
Síndrome de Transfusión Feto – Fetal.	-	-	2	5.26	-	-			
Siameses	-	-	-	-	-	-			
Otro (hemorragia pulmonar, hipoglicemia displasia broncopulmonar.)	8	15.38	7	18.42	-	-			
Fallece	-	-	2	5.26	1	50			
	52		38		2				

Fuente: Libro de registros de ingresos en Neonatología

Autor: Sandra Ruiz Arízaga

3.3. Complicaciones de los gemelos, según edad gestacional (CAPURRO).

Los prematuros tardíos presentaron taquipnea transitoria en 51.72% y restricción en el crecimiento intraútero 44.83%. En los muy prematuros presentaron restricción en el crecimiento intraútero, membrana hialina 100% cada uno, con fallecimiento 50.00%. Los prematuros extremos predominaron membrana hialina 100%, con fallecimiento 50.00%. En los gemelos a término predominó restricción en el crecimiento intraútero 100% (ver tabla N°6)

3.4. Complicaciones de los gemelos, según peso al nacer.

Las complicaciones en los gemelos con peso al nacer de 1501 a 2000 fueron prematurez 95.12%, restricción en el crecimiento intraútero 58.54%. En los gemelos Menores 1000gramos presentaron prematurez, membrana hialina en 100% cada uno. En los gemelos mayor 2501 gramos se presenta prematurez 100%, discordancia de peso en 50%. (ver tabla N°7)

Tabla N° 6. Complicaciones neonatales, según Edad Gestacional (Capurro) de los gemelos ingresados en Neonatología. Hospital de Especialidades José Carrasco Arteaga. 2010- 2017 Complicaciones Prematuros **Tardíos** Muy Prematuro Moderado Prematuro Extremo Término Ν° Ν° % % Ν° % % Ν° % Ν° Restricción en el Crecimiento 6 100,00 26 44,83 10 41,67 2 100,00 Intraútero Taquipnea transitoria 30 51,72 7 29,17 Discordancia de peso 4 66.67 24 41.38 6 25.00 2 100 Hiperbilirrubinemia 16,67 33,33 1 25 43,10 8 Sepsis neonatal 2 33,33 20 34,48 9 37,50 2 100,00 Membrana hialina 8 13,79 15 62,50 2 100,00 2 100 **Enterocolitis necrotizante** 4 6,90 3 12,50 Malformaciones congénitas 1 1.72 1 4.17 Síndrome de Transfusión Feto -2 8,33 Fetal **Siameses** (hemorragia pulmonar, Otro 4 66.67 7 12.07 4 16.67 hipoglicemia displasia broncopulmonar.) Fallece 1 4,17 1 50,00 50 1

24

2

2

58

Fuente: Libro de registros de ingresos en Neonatología

Autor: Sandra Ruiz Arízaga

Tabla N° 7. Complicaciones neonatales, según Peso al nacer de los gemelos ingresados en Neonatología. Hospital de Especialidades José Carrasco Arteaga. 2010- 2017

Complicaciones		Peso								
		Menor 1000 gramos		1001 - 1500 gramos		1501 - 2000 gramos		2001 - 2500 gramos		Mayor 2501 gramos
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Prematurez	4	100,00	12	100,00	39	95,12	27	87,10	4	100,00
Restricción en el crecimiento Intraútero	2	50,00	8	66,67	24	58,54	10	32,26	-	-
Taquipnea transitoria	-	-	5	41,67	16	39,02	15	48,39	1	25,00
Discordancia fetal	2	50,00	4	33,33	15	36,59	13	41,94	2	50,00
Hiperbilirrubinemia	-	-	5	41,67	18	43,90	11	35,48	-	-
Sepsis neonatal	2	50,00	4	33,33	17	41,46	8	25,81	2	50,00
Membrana hialina	4	100,00	5	41,67	12	29,27	3	9,68	3	75,00
Enterocolitis necrotizante	-	-	1	8,33	4	9,76	2	6,45	-	-
Malformaciones congénitas	-	-	-	-	1	2,44	-	-	1	25,00
Síndrome de Transfusión Feto Fetal	-	-	-	-	2	4,88	-	-	-	-
Siameses	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Otro (hemorragia pulmonar, hipoglicemia displasia broncopulmonar.)	-	-	1	8,33	7	17,07	5	16,13	2	50,00
Fallece	2	50,00	-	-	1	2,44	-	-	-	-
	4		12		41		31		4	

Fuente: Libro de registros de ingresos en Neonatología

Autor: Sandra Ruiz Arízaga

4. Capítulo 3: Discusión

En los últimos 30 años se ha reportado un aumento del embarazo gemelar a nivel mundial, con alto riesgo para la salud perinatal; en el Hospital de Especialidades José Carrasco Arteaga su prevalencia fue de 0.6 %, con variación entre 0.4- 0.7% entre los años 2010 – 2017, se evidenció diferencias con otros lugares del mundo, Bellizzi et al. 2018 reporta en África una tasa de 1.5% superiores a las reportadas en Europa que fue de 0.85%, en América Latina en países como Brasil 0.9%, Bolivia 0.8%, Chile 0.84%, no difieren a lo reportado, sin embargo, en Colombia 1.5 – 1.7% (Briceño y Briceño 2004), en México, Molina et al. 2017 reporta 1.3% y Ecuador – Quito, Pinto 2007 indican 1.13%, datos que duplican a la prevalencia reportada en el presente estudio y este último a pesar de ser estudios realizados en el mismo país.

La edad materna en el embarazo gemelar predominó de 27 – 30 años, con media 30 años (DS +/- 6), multiparidad en 80.43% y fertilización natural en 93.48%. Rubio et al. 2015 a diferencia a los datos reportados, refieren edad materna mayor a la encontrada con media de 34 años, con predominio de primiparidad y mayor implemento de técnicas de fertilización asistida. En otro estudio en Colombia por Molina et al. 2015 registran edad media de 28 años y multiparidad 72.8% que están de acuerdo a los datos encontrados, por lo que la edad materna y multiparidad aumentan el riesgo de embarazos múltiples.

Se observó que las madres durante la gestación gemelar se realizaron un promedio 8 controles prenatales, según Guías Clínicas en Chile por Kiekebusch et al. 2017 y México en una Guía de práctica Clínica 2013 recomiendan realizar control prenatal cada dos semanas desde las 28 semanas de gestación y semanal desde la semana 34, indicado para los bicoriales 8 controles y monocoriales mínimo 9 controles prenatales, en total de 12 a 15 controles prenatales durante la gestación, lo que es evidente que las madres presentaron un déficit del mismo, lo que radica en la importancia de detectar tempranamente complicaciones tanto maternas como fetales.

La preeclampsia fue la patología materna más frecuente en 26.09%, con datos superiores a los reportados por Delgado y Morales 2013 en los que encontraron 14.8%, en el presente estudio 1 de cada 4 madres presentan preeclampsia, que podrían estar relacionados con el déficit de controles prenatales; es la preeclampsia y otros trastornos hipertensivos del embarazo los que se presentan dos veces superiores en los embarazos gemelares que en los embarazos simples; al no realizar un diagnóstico prenatal temprano, existe un retardo en el tratamiento con consecuencias perinatales graves.

La vía de terminación del embarazo fue por cesárea en 93.48%, y parto 6.52% (registrado en 3 pacientes que acudieron en período expulsivo). En una serie de guías clínicas "manejo del embarazo gemelar" en Chile reportadas por Kiekebusch et al. 2017 recomiendan la terminación del embarazo por parto vaginal en gestaciones mayores a 32 semanas, con peso mayor a 1.500 gramos, en el Ecuador, de acuerdo a las guías del Ministerio de Salud Pública (MSP) 2015 el nacimiento por parto vaginal se realiza en los siguientes casos: gestación mayor de 37 semanas, productos en presentación cefálica sin factores de riesgo perinatales asociados, la cesárea está indicada cuando existe prematurez y peso estimado por ecografía inferior 1500gramos, sin embargo, en el presente estudio se realizó cesárea por embarazo de alto riesgo asociado a la prematurez en relación a las recomendaciones realizadas según el Ministerio de Salud Pública del Ecuador.

La bicorionicidad se presentó con mayor frecuencia en 56.52%, la monocorionicidad en 43.47%. En un estudio por Arrieta et al. 2012, se registra una incidencia de monocorionicidad en 15.2%, otros estudios por Delgado y Morales 2013, Rubio 2015, Molina 2015, reflejan datos similares a los encontrados con predominio de bicorionicidad, existe otro estudio de Cohorte en Colombia por Becerra et al. 2015, exponiendo datos diferentes con predominio de monocorionicidad, según la bibliografía existe predominio de bicorionicidad, tal como se evidencian en los datos expuestos, en relación a la multiparidad y producto de fertilización natural.

En relación al sexo los gemelos de sexo femenino se presentaron en 59.78%, sexo masculino 40.22%, y en relación a la concordancia de sexo en la pareja gemelar, los gemelos de sexo femenino fueron 50%, masculinos 30.43% y discordancia en el sexo 19.57%. Delgado y Morales 2013 exponen datos similares a los encontrados con predominio sexo femenino 51.2%, por lo contrario, Romero et al. 2015 reportan gemelos con discordancia de sexo en 41.9%.

Los prematuros tardíos (34 a 36.6 semanas de gestación) fueron de mayor predominio con edad media de 34.22 semanas de gestación (DE +/- 2.12), Delgado y Morales 2013 reporta similitud con 34.5 semanas de gestación, Molina et al. 2015, reportan 32.6 semanas de gestación; es poco frecuente que el embarazo gemelar llegue a más de 37 semanas de gestación, pues el mayor número de fetos referido como contenido rebasan al útero como órgano continente en embarazo múltiple, por ende, labor de parto pretérmino; a nivel mundial la terminación del embarazo gemelar ocurre antes de las 37 semanas de gestación en 50% de los casos y 10% antes de las 32 semanas de gestación (Rencoret 2014), sin embargo, se registró en el presente estudio la terminación del embarazo antes de las 37 semanas de gestación en 93.43%, en relación a la complicación más frecuente.

El peso entre 1501- 2000 gramos fue el más frecuente en 44.57%, con peso promedio de 1880 (DE +/- 434), Briceño y Briceño 2004 el peso fetal promedio de 2281 g, Delgado y Morales 2013 indica que el peso promedio fue de 2.067 ± 24.1 g, Molina et al. 2015, encontraron una mediana de peso 2.090 g, en todos estos estudios se evidencia peso bajo al nacer (menor 2500) con mayor incidencia, relacionado con el parto antes de las 37 semanas, puesto que en el tercer trimestre, en especial después de las 32 semanas de gestación ocurre la mayor velocidad de crecimiento Intraútero (Mandy 2016), además, es evidente en el grupo estudiado el registro de un peso promedio menor con respecto a los países comparados a pesar de registro de igual o menor edad gestacional en los mismos, lo que indicaría la existencia de factores de riesgo para su desarrollo los que deberían ser estudiados.

El APGAR mayor a 7 (normal) en el minuto 1 y minuto 5 de vida, con porcentaje 94.57%, y 100% respectivamente para los pares de hermanos. García – Ruiz et al 2010, observan APGAR al minuto y a los cinco minutos, entre 7 – 8, con lo que se concluye que los gemelos presentan vitalidad normal al nacer, las complicaciones se presentan posteriores al nacimiento y no hubo diferencias de vitalidad según APGAR entre gemelo 1 y gemelo 2.

La prematurez es la complicación más frecuente en 93,48%, seguido de RCIU en 47.83%, además taquipnea transitoria en 40.22%, sepsis neonatal 35.87%, membrana hialina 29.35%, Molina et al. 2017 reportó datos similares de patología neonatal como taquipnea transitoria, enfermedad de membrana hialina y sepsis neonatal en 67% de los pacientes. Delgado y Morales 2013 encontraron predominio de restricción en el crecimiento intrauterino y prematurez, en el presente estudio 9 de cada 10 niños presentaron prematurez, pues el riesgo de ésta es superior en los embarazos múltiples en relación a los embarazos simples, condicionante de mayor riesgo perinatal. De los pacientes prematuros el 41.30% presentó restricción en el crecimiento intrauterino y los gemelos a término el 100%, lo que implica mayor riesgo y morbilidad a largo plazo, encontrando datos en un estudio por Monset et al. 2004 en el que comparan el desarrollo psicomotor en gemelos y trillizos pequeños para su edad gestacional versus a los neonatos con adecuados para la edad gestacional, en el que concluyen que los pequeños para la edad gestacional presentan deficiencias motoras, además problemas en el lenguaje y alteraciones visuales, lo que implica la necesidad de seguimiento postnatal adecuado por un equipo multidisciplinario.

El crecimiento discordante (diferencia porcentual de peso entre el gemelo de mayor y menor tamaño) se reportó en 39.1%, discordancia leve en 19.6%, moderado 4.3% y severo 15.2%, Mandy 2016 reporta crecimiento fetal discordante moderado o severo en 42%, en Colombia por Molina et al. 2015 registran datos inferiores de discordancia de crecimiento en 20%, el aumento

de la discordancia de peso se asocia con mayor riesgo de muerte intrauterino, la discordancia de peso fue más frecuente en los monocoriales monoamnióticos 100%, monocoriales biamnióticos 57,89%, presentándose con mayor frecuencia respecto a los bicoriales 23.08%, que podrían estar en relación a una desigual distribución placentaria.

El síndrome de transfusión feto – fetal ocurrió en 2.17% de los pacientes y son los monocoriales biamnióticos los que reportaron esta patología en 5.26%, presentándose 5 veces superior a los bicoriales en el que no se registró la misma, Molina et al. 2015 reporta similitud en los resultados con reporte de 5.0%, por lo contrario, Baxi y Walsh 2010 indican datos 3 veces superior a los reportados en el presente estudio evidenciando 10 – 15% de síndrome de transfusión feto – fetal en los monocoriales biamnióticos, lo que pone en evidencia que el embarazo monocorial es condicionante de riesgo de desarrollarse síndrome de transfusión feto – fetal, lo que se debe determinar en el diagnóstico prenatal a través del ultrasonido, establecer así su severidad y la conducta a seguir.

Se evidenció malformaciones congénitas en 2.17%, reportándose únicamente en los monocoriales en 5.26 %, siendo hasta 5 veces superior a los bicoriales en los que no se reportó malformaciones, contribuyendo a peor pronóstico, se reportaron datos superiores por Delgado y Morales 2013 en 8,1%; en resumen la monocorionicidad está relacionada de forma proprocional a la formación de anastomosis vasculares y la presencia de anomalías congénitas con elevada morbi -mortalidad, en el que puede ocurrir la muerte de uno de los gemelos y repercusiones en el gemelo sobreviviente.

La mortalidad reportada 3.23%, con fallecimiento en 5.26% en monocorial biamniótico y 50% en el monocorial monoamniótico, datos sin mayor variación a los encontrados en Colombia por Molina et al. 2015 mortalidad neonatal temprana en 2%, Romero et al. 2015 en Venezuela reporta mortalidad de 17,7%, en México Molina et al. 2017 en un estudio de gemelos monocoriales indicó mortalidad fetal de 10.7%, datos altos de mortalidad registrados, deben erradicarse con el diagnóstico temprano, oportuno control prenatal y tratamiento postnatal.

5. Capítulo 4: Conclusiones

El embarazo gemelar es una condición frecuente de ingresos hospitalarios, las características prenatales fueron madres con edad media de 30 años, multíparas con fertilización natural, en los gemelos predominó el sexo femenino y edad gestacional de 34.22, con bajo peso al nacer, las complicaciones fueron: la prematurez, que afecta a 9 de cada 10 niños, con patología asociada a la misma en que 1 de cada 2 niños presentan taquipnea transitoria, sepsis neonatal en todos menores de 27 semanas de gestación, mismos que son condicionantes de mayor mortalidad perinatal.

La restricción en el crecimiento intrauterino, se presentó en 4 de cada 10 niños y son todos los niños mayores de 37 semanas de gestación, que presentan esta patología, lo que implica un seguimiento postnatal estricto por un equipo multidisciplinario, pues estudios revelan que existe mayor comorbilidad a largo plazo tales como déficit psicomotriz, además problemas en el lenguaje y alteraciones visuales, en relación a los neonatos con peso adecuado a su edad gestacional.

La discordancia de peso se presentó en 4 de cada 10 niños y el síndrome de transfusión feto – fetal y anomalías congénitas fueron 5 veces superiores en los monocoriales que en los bicoriales, por tanto, las complicaciones mencionadas se encuentran relación directa con la monocorionicidad, pues el riesgo asociado depende de su corionicidad, además un control prenatal deficiente, lo que radica en la importancia en la falta de un diagnóstico prenatal temprano, con consecuencias devastadoras en el que 1 de cada 2 gemelos monocoriales fallecen y con mayor comorbilidad en los gemelos sobrevivientes, por lo que se debe fomentar el control prenatal, para un diagnóstico temprano y tratamiento pre y postnatal oportuno.

En resumen, las complicaciones fueron:

- La prematurez es la complicación más frecuente 9 de cada 10 niños ingresan a neonatología con comorbilidad asociada
- Restricción en el crecimiento se presentó en 4 de cada 10 niños, con afectación de los mayores de 37 semanas de gestación en el 100%.
- El síndrome de transfusión feto fetal y las malformaciones congénitas tienen un riesgo de morbi- mortalidad 5 veces mayor.
- La discordancia fetal afectó a 4 de 10 niños, contribuyen a peor pronóstico y mayor riesgo de muerte fetal.
- Mortalidad 3.23%.

6. Bibliografía:

- Delgado A, Morales D. 2013. Epidemiología del embarazo gemelar doble en el Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes. Instituto Nacional de Perinatología, 27(3), 153-160. Recuperado en 06 de octubre 2018 de http://www.medigraphic.com/pdfs/inper/ip-2013/ip133c.pdf
- Rencoret G. 2014. Embarazo gemelar. Revista Médica Clínica Las Condes, 25(6), 964–971. https://doi.org/10.1016/S0716-8640(14)70645. Recuperado en 06 de octubre 2018 de https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0716864014706455
- Mandy G. 2016. Neonatal complications, outcome, and management of multiple births. In L. Weisman (Ed), In M kim (Ed), UpToDate. Recuperado 5 de octubre 2018 de https://www.uptodate.com/contents/neonatal-complications-outcome-and-managementofmultiplebirths?search=complicaciones%20del%20embarazo%20gemelar&source=sea rch_result&selectedTitle=4~150&usage_type=default&display_rank=4
- 4. Fletcher G, Rosenkrantz T. 2015. Multiple Births. Medicine. Medscape. Recuperado 5 de octubre 2018 de https://emedicine.medscape.com/article/977234-overview.
- MacKenzie T, Crombleholme T, Johnson M, Schnaufer L, Flake A, Hedrick H, ... Adzick, N. 2002. The natural history of prenatally diagnosed conjoined twins. Journal of Pediatric Surgery, 37(3), 303–309. https://doi.org/10.1053/jpsu.2002.30830. Recuperado 5 de octubre 2018 de https://www.jpedsurg.org/article/S0022-3468(02)43941-3/pdf
- Huertas E. 2015. Restricción selectiva del crecimiento intrauterino (RCIUs). Revista Peruana de Ginecología y Obstetricia, 61(3), 287-290. Recuperado en 06 de octubre de 2018, de http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2304-51322015000300013&lng=es&tlng=es.
- 7. Breathnach F, Malone F. 2012. Fetal Growth Disorders in Twin Gestations. Seminars in Perinatology, 36(3), 175–181. https://doi.org/10.1053/j.semperi.2012.02.002. Recuperado en 06 de octubre de 2018 de https://www.researchgate.net/publication/285358703_Discordancia_de_peso_al_nacer_en_gemelos_consecuencias_y_su_perdurabilidad_en_el_desarrollo_psicologico
- Rueda N. 2016. Síndrome de Transfusión Feto Fetal. Med.Uis., 29(3), 61–71. https://doi.org/http://dx.doi.org/10.18273/revmed.v29n3-2016007 Recuperado en 06 de octubre 2018 de http://www.scielo.org.co/pdf/muis/v29n3/0121-0319-muis-29-03-00061.pdf
- Vallejo D, Rangel Y, Angarita A, Cardona E. 2012. Estado actual del embarazo gemelar: Revisión de la literatura. Revista de La Universidad Industrial de Santander. Salud, 41–48. Recuperado en 06 de octubre 2018 de http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S012108072012000300006&lang=pt

- Ortiz J, Martinez J, Eixarch E, Crispi F, Puerto B, Gratacós E. 2012. Complicaciones del embarazo gemelar monocorial: claves para el diagnóstico y tratamiento. Diagnóstico Prenatal, 23(3), 93–101. https://doi.org/10.1016/j.diapre.2012.06.008. Recuperado en 06 de octubre 2018 https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2173412712000674?via%3Dihub
- 11. Romero M, Hernández M, Fasolino A, Hernández M, Maturana D. 2015. Complicaciones feto-neonatales del embarazo múltiple. Análisis embriológico. Revista de Obstetricia y Ginecología de Venezuela, 75(1), 013-024. Recuperado en 06 de octubre de 2018, de http://www.scielo.org.ve/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S004877322015000100003& lng=es&tlng=es.
- 12. Bellizzi S, Sobel H, Betran A, Temmerman M.2018. Early neonatal mortality in twin pregnancy: Findings from 60 low- and middle-income countries. J Glob Health. 8(1):010404. doi: 10.7189/jogh.08.010404. Recuperado en 06 de octubre de 2018 de https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5782831/
- 13. Briceño C, Briceño L. 2004. Embarazo gemelar en el Hospital Chiquinquirá de Maracaibo. 1991-2000. Revista de Obstetricia y Ginecología de Venezuela, 64(1), 3-14. Recuperado en 07 de octubre de 2018 de http://www.scielo.org.ve/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S004877322004000100002& lng=es&tlng=es.
- 14. Molina S, Solano A, Santana N, Ortega, C, Alfonso D. 2017. Resultados perinatales en embarazos múltiples monocoriales relacionados con las características placentarias. Ginecología y Obstetricia de México, 85(2), 80–91. Recuperado en 07 de octubre de 2018 de http://www.medigraphic.com/pdfs/ginobsmex/gom-2017/gom172e.pdf
- 15. Pinto M. 2007 Características materno- fetales relacionadas a los embarazos múltiples de mujeres ecuatorianas trabajadoras atendidas en los años 2004, 2005 y 2006. Hospital Carlos Andrade Marín. Quito. Recuperado en 07 de octubre de 2018 de http://repositorio.usfq.edu.ec/bitstream/23000/602/1/84553.pdf
- 16. Rubio P, Álvarez E, Alves M, García S, Pérez M. 2015. Resultados perinatales de las gestaciones gemelares concebidas mediante fecundación in vitro versus espontáneas. Ginecología y Obstetricia de México, 83(10), 602–613 Recuperado en 06 de octubre de 2018 de http://www.medigraphic.com/pdfs/ginobsmex/gom-2015/gom1510e.pdf
- 17. Molina S, Araméndiz J, Beltrán S, Rojas J, Acuña E, Solano A. 2015. Resultado perinatal de embarazos gemelares atendidos en dos instituciones de alta complejidad en Bogotá, Colombia. Revista chilena de obstetricia y ginecología, 80(1), 18-23. Recuperado en 06 de octubre de 2018 de https://dx.doi.org/10.4067/S0717-75262015000100003

- Kiekebusch G, Valdés E, Parra M. 2016. Serie guías clínicas: manejo del embarazo gemelar. Rev Hosp Clín Univ Chile (Vol. 27). Recuperado en 06 de octubre de 2018 de http://www.redclinica.cl
- 19. Guía de Práctica Clínica. 2013. Diagnóstico y Manejo del Embarazo Múltiple. Secretaría de Salud México. Recuperado en 06 de octubre de 2018 de http://www.cenetec.salud.gob.mx/descargas/gpc/CatalogoMaestro/IMSS_628_13_EMB ARAZOMULTIPLE/628GER.pdf
- 20. Guías de Práctica Clínica. 2015. Atención del Parto por Cesárea. Ministerio de Salud Pública del Ecuador. Quito. Recuperado en 06 de octubre de 2018 de https://www.salud.gob.ec/wpcontent/uploads/2014/05/GPCAtencion_del_Parto_por_ces area.pdf
- 21. Arrieta S, De La Calle M, Félix O, González A. 2012. Complicaciones fetales en las gestaciones gemelares monocoriales biamnióticas: estudio de 94 casos. Recuperado en 06 de octubre de 2018 de https://scielo.conicyt.cl/pdf/rchog/v77n5/art05.pdf
- 22. García R, Rodríguez J, Ortiz M, Matute A. 2010. Embarazo múltiple: Incidencia, morbilidad y manejo en el Centro Médico ABC. An Med (Mex). 55(3). 122-126 Recuperado en 06 de octubre de 2018 de http://www.medigraphic.com/pdfs/abc/bc-2010/bc103c.pdf
- 23. Monset M, de Bethmann O, Relier J. 2004. Long term outcome of small versus appropriate size for gestational age co-twins/triplets. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2004; 89: F310-4. DOI: 10.1136/adc.2002.021626 Recuperado en 06 de octubre de 2018 de https://fn.bmj.com/content/fetalneonatal/89/4/F310.full.pdf
- 24. Becerra C, Díaz L, Contreras G, Beltrán M, Salazar H, Gutiérrez L, Otero J, Montezuma L. 2015. Desenlaces materno-fetales de los embarazos gemelares atendidos en el Hospital Universitario de Santander, Bucaramanga (Colombia), 2007-2011. Estudio de cohorte. Revista Colombiana de Obstetricia y Ginecología. 66(1). (37-45). DOI: http://dx.doi.org/10.18597/rcog.6 Recuperado en 06 de octubre de 2018 https://revista.fecolsog.org/index.php/rcog/article/view/6
 - 25. Baxi L, Walsh C. 2010. Monoamniotic twins in contemporary practice: a single-center study of perinatal outcomes. The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine, 23(6), 506–510. Recuperado en 06 de octubre de 2018 https://doi.org/10.3109/14767050903214590