

INFORME DE ORIGINALIDAD

(Aprobado por Resolución Nro. CU-303-2020-UNSAAC)

El que suscribe, asesor del trabajo de investigación/tesis titulado: PERIODO INTERGENESICO PROLONGADO COMO FACTOR DE RIESGO PARA PREECLAMPSIA EN GESTANTES ATENDIDAS EN EL HOSPITAL ANTONIO LORENA DURANTE EL 2022 presentado por: JOEL HENRY KAWASA ALTAMIRANO con Nro. De DNI: 70669100, para optar el título profesional/grado académico de: MEDICO CIRUJANO.
Informo que el trabajo de investigación ha sido sometido a revisión por 01 veces, mediante el Software Antiplagio, conforme al Art. 6° del *Reglamento para Uso de Sistema Antiplagio de la UNSAAC* y de la evaluación de originalidad se tiene un porcentaje de 9%.

Evaluación y acciones del reporte de coincidencia para trabajos de investigación conducentes a grado académico o título profesional, tesis

Porcentaje	Evaluación y Acciones	Marque con una (X)
Del 1 al 10%	No se considera plagio.	X
Del 11 al 30 %	Devolver al usuario para las correcciones.	
Mayor a 31%	El responsable de la revisión del documento emite un informe al inmediato jerárquico, quien a su vez eleva el informe a la autoridad académica para que tome las acciones correspondientes. Sin perjuicio de las sanciones administrativas que correspondan de acuerdo a Ley.	

Por tanto, en mi condición de asesor, firmo el presente informe en señal de conformidad y **adjunto** la primera hoja del reporte del Sistema Antiplagio.

Cusco, 19 de AGOSTO de 2023


Firma

Post firma GILDER ALFREDO ZEVALLOS RODRIGUEZ

Nro. De DNI 40499883

ORCID del Asesor 0000-0001-6105-0819

Se adjunta:

1. Reporte generado por el Sistema Antiplagio.
2. Enlace del Reporte Generado por el Sistema Antiplagio: 010227259256944643

NOMBRE DEL TRABAJO

**PERIODO INTERGENESICO
PROLONGADO COMO
FACTOR DE RIESGO PARA
PREECLAMPSIA EN
GESTANTES ATENDIDAS
EN EL HOSPITAL ANTONIO
LORENA DURANTE EL 2022**

AUTOR

JOEL HENRY KAWASA ALTAMIRANO

RECUENTO DE PALABRAS

27708 Words

RECUENTO DE CARACTERES

148703 Characters

RECUENTO DE PÁGINAS

95 Pages

TAMAÑO DEL ARCHIVO

3.0MB

FECHA DE ENTREGA

Aug 19, 2023 5:42 PM
CST

FECHA DEL INFORME

Aug 19, 2023 5:44 PM CST

● 9% de similitud general

El total combinado de todas las coincidencias, incluidas las fuentes superpuestas, para cada base

- 8% Base de datos de Internet
- Base de datos de Crossref
- 4% Base de datos de trabajos entregados
- 0% Base de datos de publicaciones
- Base de datos de contenido publicado de Cros:

● Excluir del Reporte de Similitud

- Material bibliográfico
- Material citado
- Material citado
- Coincidencia baja (menos de 15 palabras)



Handwritten signature in blue ink, likely of the author Joel Henry Kawasa Altamirano, with the date 10/19/23 written below it.

AGRADECIMIENTOS

Agradezco al supremo forjador de todo conocimiento y camino, Dios, por darme la oportunidad de estudiar medicina, a mis amados padres Anghelo y Marilú quienes con su amor incondicional y constante apoyo han sido los pilares fundamentales en este viaje académico.

A mi apreciada familia: a mis ascendientes, Salvador y Simeona; a mis tíos, Juan, Salvador y Madeleyne; y a mi querido hermano Miguel, un círculo de amor y apoyo que se extiende más allá de los límites del tiempo y el espacio, quienes con su cariño y aliento han contribuido a enriquecer este camino que he recorrido.

A mi amada Abigail, quien con su amor ha sido un constante impulso para alcanzar mis metas y sueños.

A la Universidad y a los excepcionales catedráticos que han dejado una huella imborrable en mi camino académico.

DEDICATORIA

Se la dedico al forjador primordial de mi camino, Dios.

A mis amados padres Anghelo y Marilú por su apoyo inquebrantable.

A mi apreciada familia: a mis ascendientes, Salvador y Simeona; a mis tíos, Juan, Salvador y Madeleyne; y a mi querido hermano Miguel, por contribuir en este sueño que recién empieza.

A mi amada Abigail, por ser mi faro en este viaje de realización personal.

A la Universidad por acogerme durante estos años de instrucción, a mis catedráticos por las enseñanzas brindadas y a mis amigos que me han acompañado en este camino.

CONTENIDO

CONTENIDO.....	3
INTRODUCCION.....	5
RESUMEN.....	6
ABSTRAC.....	7
CAPITULO 1. EL PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN.....	8
1.1 Fundamentación del problema.....	8
1.2 Antecedentes teóricos.....	10
1.3 Formulación del problema.....	15
1.3.1 Problema general.....	15
1.3.2 Problemas específicos.....	15
1.4 Objetivos de la Investigación.....	15
1.4.1 Objetivo general.....	15
1.4.2 Objetivos específicos.....	16
1.5 Justificación de la investigación.....	16
1.6 Limitaciones de la investigación.....	18
1.7 Aspectos éticos.....	18
CAPITULO 2. MARCO TEORICO CONCEPTUAL.....	20
2.1 Marco teórico.....	20
2.2 Definiciones de términos básicos.....	47
2.3 Formulación de la hipótesis.....	48
2.4 Variables.....	48
2.5 Definiciones operacionales.....	50
CAPITULO 3. MÉTODOS DE INVESTIGACIÓN.....	54
3.1 Tipo de investigación.....	54
3.2 Diseño de la investigación.....	54
3.3 Población y muestra.....	55

3.3.1 Descripción de la población.....	55
3.3.2 Criterios de inclusión y exclusión	55
3.3.3 Muestra	55
3.4 Técnicas, instrumentos y procedimientos de recolección de datos.....	57
3.5 Plan de análisis de datos.....	59
CAPITULO 4. RESULTADOS, DISCUSION, CONCLUSIONES Y SUGERENCIAS	60
4.1 Resultados	60
4.2 Discusion	68
4.3 Conclusiones	75
5.4 Sugerencias.....	75
REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS	76
ANEXOS	80
ANEXOS 1: MATRIZ DE CONSISTENCIA	80
ANEXOS 2: INSTRUMENTO DE INVESTIGACIÓN	84
ANEXOS 3: CUADERNILLO DE VALIDACIÓN	85
ANEXOS 4: VALIDACIÓN DE INSTRUMENTO DE INVESTIGACIÓN	91
ANEXOS 5: FORMULA DE PREDICION	91
ANEXOS 6: AUTORIZACION DEL HOSPITAL	95

INTRODUCCIÓN

La preeclampsia es un trastorno gestacional generalmente definido como hipertensión acompañada de proteinuria. Sigue siendo una de las principales causas de mortalidad y morbilidad materna y neonatal en todo el mundo. El riesgo de preeclampsia recurrente varía del 7% al 65 % según factores como la edad gestacional al inicio o el periodo de tiempo entre embarazos, la gravedad de la enfermedad y los trastornos médicos preexistentes de la mujer.

Se ha identificado en algunos estudios que las mujeres multíparas que están embarazadas 10 años o más después de su embarazo anterior tienen la misma probabilidad de tener preeclampsia que las mujeres nulíparas. La preeclampsia se ha descrito como “una enfermedad del primer embarazo” y, a veces, se define como algo que ocurre solo entre mujeres nulíparas. Aunque algunos estudios confirman que el riesgo de preeclampsia cae bruscamente después del primer embarazo, también se ha encontrado que el riesgo aumenta posteriormente con el tiempo. Existiendo aun controversia, sobre la influencia del periodo intergenésico prolongado en la recurrencia de preeclampsia en nuevos embarazos.

Por lo expuesto, se ha decidido presentar este proyecto de investigación para ahondar con datos de población local la relación entre estas dos variables.

RESUMEN

“PERIODO INTERGENESICO PROLONGADO COMO FACTOR DE RIESGO PARA PREECLAMPSIA EN GESTANTES ATENDIDAS EN EL HOSPITAL ANTONIO LORENA DURANTE EL 2022”

Kawasa Joel H. Zevallos Gilder A.

Antecedente: Esta investigación indaga si los intervalos largos entre embarazos aumentan el riesgo de preeclampsia en gestantes de 2022 en el Hospital Antonio Lorena, debido a controversias sobre su relación.

Método: Se planteo un estudio de casos y controles, en una relación 1:1, mediante revisión de historias clínicas de pacientes ingresadas al Hospital Antonio Lorena del Cusco durante el 2022 para terminación de la gestación. Se definió como casos a las gestantes con diagnóstico de preeclampsia y como controles a aquellas sin diagnóstico de preeclampsia. Se calculó una muestra de 84 casos y 84 controles. Se utilizo análisis de regresión multivariada.

Resultados: Se encontró que el 29.8% de las gestantes con preeclampsia presentaron periodo intergenésico largo y que el 27.5% de gestantes con periodo intergenésico normal no presentaron preeclampsia (OR:2,21; IC95%:1,21-6,05; $p=0.036$). Tras un análisis bivariado, se identificaron variables sociodemográficas, clínicas y obstétricas asociadas significativamente a la preeclampsia, como edad materna ≥ 36 años (OR:4.45), educación secundaria (OR:3.5), obesidad (OR:2.7), multiparidad (OR:3.29), edad gestacional < 37 semanas (OR:5.8) y antecedentes de preeclampsia (OR:1.33); Sin embargo, al introducir estas variables en un modelo de regresión logística, no se observa una interferencia con la relación entre un periodo intergenésico largo y la preeclampsia (ORa: 2.196; IC95%:1.169-4.125; $p=0.015$). El periodo intergenésico promedio fue de 90.42 meses en gestantes con preeclampsia, y 60.04 meses en las gestantes sin preeclampsia ($p=0.001$).

Conclusión: Se ha demostrado que la probabilidad de desarrollar preeclampsia aumentó en 2.196 veces en las mujeres con un periodo intergenésico prolongado, independientemente de las variables sociodemográficas, clínicas y obstétricas que también se relacionan con preeclampsia, resaltando la complejidad de la asociación.

Palabras claves (DeSC BIREME): Preeclampsia, intervalo intergenésico, trastornos hipertensivos del embarazo, factor asociado.

ABSTRACT

Background: This research investigates whether long intervals between pregnancies increase the risk of preeclampsia in pregnant women in 2022 at the Antonio Lorena Hospital, due to controversies about their relationship.

Methods: A 1:1 case-control study was carried out by reviewing the medical records of patients admitted to the Hospital Antonio Lorena del Cusco during 2022 for termination of pregnancy either by vaginal delivery or cesarean section. Cases were defined as pregnant women with a diagnosis of preeclampsia and controls as those without a diagnosis of gestational hypertension. A sample of 84 cases and 84 controls was calculated. Multivariate regression analysis using Poisson model was used.

Results: It was found that 29.8% of pregnant women with preeclampsia had a long inter-gestational period and that 27.5% of pregnant women with a normal inter-gestational period did not have preeclampsia (OR:2.21; 95%CI:1.21-6.05; p=0.036). After bivariate analysis, sociodemographic, clinical and obstetric variables significantly associated with preeclampsia were identified, such as maternal age ≥ 36 years (OR:4.45), secondary education (OR:3.5), obesity (OR:2.7), multiparity (OR:3.29), gestational age < 37 weeks (OR:5.8) and history of preeclampsia (OR:1.33); however, when entering these variables into a logistic regression model, no interference with the relationship between a long intergestational period and preeclampsia is observed (ORa: 2.196; 95%CI:1.169-4.125; p=0.015). The average inter-gestational period was 90.42 months in pregnant women with pre-eclampsia, and 60.04 months in pregnant women without pre-eclampsia (p=0.001).

Conclusion: It has been shown that the risk of developing preeclampsia increased by 2.196 times in women with a prolonged inter-gestational period, independently of sociodemographic, clinical and obstetric variables that are also related to preeclampsia, highlighting the complexity of the risk.

Keywords (MeSH): Pre-eclampsia, inter-pregnancy interval, hypertensive disorders of pregnancy, associated factor.

CAPITULO I. EL PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN

1.1 Fundamentación del problema

La preeclampsia (PE) es considerada una de las enfermedades más frecuentes y graves en el embarazo, generando una alta morbimortalidad materno fetal a nivel mundial(1). Se considera hipertensión durante la gestación cuando se identifica presión arterial sistólica(PAS)≥140mmHg o presión arterial diastólica(PAD)≥90mmHg(2). Se define PE si tras las primeras 20 semanas de edad gestacional se asocia hipertensión arterial con proteinuria, además ante la falta de identificación de proteinuria, el diagnostico se realiza si se asocia a plaquetopenia, falla renal que progresa en el tiempo, edema identificado a nivel pulmonar, alteraciones a nivel cerebral o de tipo visual(3).

En todo el mundo, la PE afecta al 2-8% de los embarazos(4), pero las tasas regionales notificadas varían entre el 1% al 5.6%(5). Afecta aproximadamente a 4 millones de mujeres anualmente, lo que provoca la muerte de >70 000 mujeres y 500 000 neonatos(5). La hipertensión durante la gestación (incluida la PE) son la segunda causa (después de la hemorragia) de muertes maternas en todo el mundo (14% de las muertes, IC95%: 11.4–17.4), y causan entre 62 000 y 77 000 muertes por año(6,7). La mortalidad materna es mayor en un embarazo con PE que en un embarazo sin esta patología (Odds ratio ajustado [ORa]: 3.73, IC95%: 2.15–6.47)(5). En las gestaciones afectadas por PE tienen un riesgo de hasta 3 veces de muerte del feto que aquellas gestaciones que no se ven afectadas por esta patología (ORa: 3.12, IC95%: 2.77–3.51)(5). Otra morbilidad asociada a PE, es la incidencia de prematuridad debido a necesidad de terminar la gestación, en donde el riesgo se incrementa hasta 2.7 veces (ORa: 2.7, IC95%: 2.28–3.21) que los embarazos llevados a término(5). Además se ha identificado, que la incidencia exhibe marcadas variaciones entre países y etnias(8), con tasas más altas en países de bajos ingresos como los que forman parte de América Latina o África(9).

El Perú no es ajeno a esta problemática, considerándose la PE como la segunda causa de importancia relacionada a mortalidad materna a nivel nacional(10). Se ha informado en este país, que la frecuencia de PE oscila entre 4-10% a nivel nacional, mientras que estadística del seguro social indica una prevalencia del 8% entre gestantes(11). Además, se ha informado que la PE es causante del 19.6% de la

mortalidad materna en este país para el año 2019(12). En Cuzco, según reportado que para el año 2023 del total de muertes maternas, la hipertensión inducida por la gestación represento el 70% de estas y corresponde a la causa principal relacionada a mortalidad en este grupo poblacional. Según la Gerencia Regional de salud de cusco (GERESA), se presentaron 161 casos de PE el 2017, 165 el 2018, 140 el 2019, 126 el 2020,129 el 2021, mientras que en el 2022 fueron 229 casos, evidenciando en los últimos años un aumento significativo en el Hospital Antonio Lorena del Cusco (13).

En la literatura se ha identificado diferentes factores de riesgo relacionados a preeclampsia(5), sin embargo, individualmente, ninguno de estos tiene un poder fuerte para predecir el riesgo de preeclampsia e, incluso en combinación, su poder predictivo se ha considerado débil(14). Los factores de alto riesgo reconocidos son ampliamente similares entre las guías de la Sociedad Internacional para el Estudio de la Hipertensión en el Embarazo(15), Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos(16) e Instituto Nacional para la Salud y la Excelencia en la Atención(17) e incluyen antecedentes obstétricos (por ejemplo, preeclampsia previa, embarazo múltiple) y factores maternos (por ejemplo, enfermedad renal crónica, hipertensión crónica, diabetes mellitus, lupus eritematoso sistémico, síndrome antifosfolípido)(5). Además, estudios emergentes han identificado que la PE es más probable en embarazos posteriores en mujeres con periodos intergenésicos prolongados(18), debido a que periodos intergenésicos prolongados pueden llegar a compararse con la nuliparidad en nuevas gestaciones.

Estudios epidemiológicos han demostrado un aumento del riesgo de PE a medida que aumenta el intervalo entre embarazos, equivalente al de la primiparidad, cuando el intervalo es >10 años(5). Sin embargo, esta relación no está totalmente establecida, por lo que existe controversia si es que el periodo entre embarazos aumenta el riesgo de nuevos eventos de PE en futuras gestaciones. Además, se ha encontrado que los intervalos de embarazo de 5 años a más también se asocian con un mayor riesgo de recurrencia(19,20). Además, debido a que mientras más prolongado sea el periodo entre gestaciones se ha propuesto que existe un proceso de regresión fisiológica, aumentado el riesgo de preeclampsia progresivamente, calculándose que para un periodo de 24-35 meses el riesgo de PE corresponde a un OR de 0.88, de 36 a 46 meses se corresponde a un OR de 0.91 y finalmente para un periodo de 60 a 71 meses el riesgo aumenta a un OR de 1.04(21).

Un gran estudio realizado en población de Noruega durante un periodo de 21 años (1967–1998), identificó que el riesgo en un segundo o tercer embarazo estaba directamente relacionado con el tiempo transcurrido desde el parto anterior, y cuando el intervalo entre nacimientos era de 10 años o más, el riesgo se aproximaba al de las mujeres nulíparas(22). Además, se encontró, que después del ajuste por la presencia o ausencia de un cambio de pareja, la edad materna y el año del parto, la razón de probabilidades de preeclampsia por cada aumento de un año en el intervalo entre nacimientos fue de 1.12 (IC95%: 1.11-1.13). En este sentido, un estudio realizado en Uganda mostró que el intervalo de embarazo de más de 60 meses aumenta el riesgo de preeclampsia en comparación con menos de 37 meses (OR: 8.3, IC95%: 2.6-26.4)(23). Estudios realizados en Perú también han identificado resultados similares, donde un periodo intergenésico largo mayor o igual a 60 meses entre gestaciones incrementaba el riesgo de PE en 2.84 veces (OR: 2.84, IC95%: 1.05-7.70), y que tenía un área bajo la curva de 0.69 (IC95%: 0.61-078) para predecir PE cuando se le ajustó por la edad materna y antecedentes previos de preeclampsia(24).

En conclusión, existe evidencia que indica que periodos intergenésicos largos mayores a 60 meses incrementan los riesgos de recurrencia de nuevos eventos de PE(21). Sin embargo, aún no se establece la verdadera relación que existe entre un periodo intergenésico prolongado, en especial en poblaciones latinoamericanas, donde los datos son limitados(19,20). Por lo que, es necesario realizar este trabajo de investigación para identificar en base a datos nacionales el riesgo de un periodo intergenésico prolongado (PIP) para la ocurrencia de PE en gestantes atendidas en un hospital de Cusco.

1.2 Antecedentes teóricos

INTERNACIONALES

Hanley G et al, Canadá – 2017, realizaron una cohorte retrospectiva que incluyó a 38 178 mujeres con tres o más partos entre los años 2000-2015, con la finalidad de identificar la relación entre el periodo intergenésico y resultados materno-neonatales al final de la gestación. Se encontró que las mujeres con intervalos entre embarazos de 60 meses o más tenían un mayor riesgo de preeclampsia-eclampsia (OR: 1.31, IC95%: 1.09–1.58). El intervalo entre embarazos de 60 meses o más también se asoció

significativamente con un mayor riesgo de parto prematuro (OR: 1.33, IC95%: 1.19–1.49), pequeño para la edad gestacional al nacer (OR: 1.29, IC95%: 1.10–1.50), recién nacido de bajo peso al nacer (OR: 1.35, IC95%: 1.16–1.57) y uso de cuidados intensivos neonatales (OR: 1.44, IC95%: 1.23–1.67)(25).

Chen C, et al, China – 2021. Plantearon un estudio utilizando datos del Sistema Nacional de Vigilancia Materna de Casi Accidentes (NMNMSS) de China entre 2010 y 2019. El sistema de vigilancia recopiló datos prospectivamente sobre todas las mujeres embarazadas y posparto admitidas en el departamento de obstetricia, con el fin de determinar la distribución del IPI entre 2010 y 2019 e identificar el efecto del IPI y la edad gestacional en el embarazo anterior sobre los resultados maternos y neonatales adversos en China. Durante el período de estudio, 408 843 mujeres con 420 810 embarazos se inscribieron en el estudio; La mediana, media y desviación estándar del periodo intergenésico fueron 32 meses, 34,48 meses y 15,01 meses respectivamente, con respecto a los resultados neonatales adversos, el riesgo de parto prematuro espontáneo y pequeño para edad gestacional (SGA) disminuyeron a medida que aumento el periodo intergenésico [parto prematuro / RRa 2,23 para $\leq 6m$, RRa 1,15 para 18 a 24 m y RRa 1 para $\geq 60 m$ y SGA/ RRa 1,34 para $\leq 6m$, RRa 1,12 para 18 a 24 m y RRa 0,80 para $\geq 60 m$]; Sin embargo el riesgo de grande para la edad gestacional (LGA) mostro una relación inversa [LGA/ RRa 0,84 para $\leq 6m$, RRa 0,93 para 18 a 24 m y RRa 1,26 para $\geq 60 m$]. Con respecto a los resultados maternos adversos, a excepción del riesgo de aborto [RRa 1,59 para $\leq 6m$, RRa 0,91 para 18 a 24 m y RRa 1,12 para $\geq 60 m$] y placenta previa [RRa 1,21 para $\leq 6m$, RRa 1,11 para 18 a 24 m y RRa 1,62 para $\geq 60 m$], que exhibieron una curva en U, el riesgo de los otros resultados fue creciente a medida que aumentó el periodo intergenésico [por ejemplo (hemorragia posparto /RRa 1,03 para $\leq 6m$, RRa 1,09 para 18 a 24 m y RRa 1,73 para $\geq 60 m$), (diabetes gestacional/ RRa 0,77 para $\leq 6m$, RRa 1,18 para 18 a 24 m y RRa 2,22 para $\geq 60 m$) y (preeclampsia/ RRa 1,16, IC95%: 0.90–1.49 para $\leq 6m$, RRa 1,25 para 18 a 24 m y RRa 3,33, IC95%: 2.97–3.74 para $\geq 60 m$)](26).

Jasovic-Siveska E et al, Macedonia – 2017, plantearon un estudio que incluyo a 400 gestantes con la finalidad de evaluar y confirmar la influencia del intervalo entre nacimientos en el riesgo de PE. Esta investigación ha incluido solo embarazos únicos y ha estudiado los siguientes parámetros: edad materna, paridad, antecedentes de embarazo previo e intervalo entre embarazos. Se encontró que el intervalo entre nacimientos constituyó el principal factor de riesgo para PE en la muestra analizada.

Además, las formas más graves de preeclampsia se asocian con intervalos entre nacimientos más largos, especialmente más de 10 años. Entre las mujeres sin antecedentes de PE, la mediana del intervalo entre nacimientos fue de 4.24 ± 2.39 (IC95%: 3.82-4.66) años entre el embarazo anterior y el actual. Entre las mujeres con PE leve, la mediana del intervalo entre nacimientos fue de 5.96 ± 4.02 (IC95%: 4.84-7.07) años y finalmente, en el grupo con PE grave, fue de 8.08 ± 3.48 años (IC95%: 6.60-9.56). Para las mujeres con un periodo intergenésico ≥ 10 años se identificó un riesgo de 1.41 veces (OR: 2.41, IC95%: 0.86-6.74) para el desarrollo de PE leve y en 3.03 veces (OR: 4.03, IC95%: 1.69-9.61, $p=0.003$) más el riesgo para PE severo(27).

Zavala-García A et al, Chile – 2018, planteo la realización de un estudio de revisión de la literatura para plantear un consenso sobre la definición y utilidad de usar el periodo intergenésico como un factor para identificar riesgo de PE en gestantes. Se generó una estrategia de búsqueda en Pubmed/Medline para identificar estudios publicados entre 1999 al 2017. En total los autores seleccionaron 18 estudios en idioma inglés, de los 284 estudios identificados en la búsqueda de la literatura. En este estudio se definió como periodo intergenésico a: “aquel que se encuentra entre la fecha del último evento obstétrico y el inicio del siguiente embarazo”. Se clasificó el periodo intergenésico según las definiciones brindadas por la OMS, donde un periodo entre gestaciones adecuado se delimitó a un tiempo de espera entre gestaciones de 18-27 meses, considerando un periodo intergenésico corto al menor a 18 meses y largo si era superior a 60 meses. Respecto al PIP, se identificó que estaba relacionado con una alta carga de morbimortalidad materna, siendo el principal su asociación con un aumento en el riesgo de desarrollo de PE de 1.04 (OR: 1.04, IC95%: 1.01-2.31)(21).

Hutcheon J et al, Estados Unidos – 2019, implementaron una búsqueda de información en las bases de datos PubMed/Medline, POPLINE, EMBASE, CINAHL, base de datos Cochrane de Revisiones Sistemáticas y búsqueda de referencias en artículos de revisión identificados en la búsqueda, con la finalidad de identificar la asociación entre los intervalos entre embarazos y los resultados maternos adversos. La búsqueda bibliográfica identificó 490 referencias únicas. Se identificaron un total de 45 artículos para revisión de texto completo, de los cuales 6 estudios cumplieron con los criterios de elegibilidad además de un estudio de la revisión de 2007. Se encontró que el análisis emparejado de comparación entre hermanos canadienses evaluó la asociación entre el intervalo entre embarazos y la preeclampsia. En este estudio, un intervalo entre embarazos de 6 a 11 meses redujo el riesgo de preeclampsia en comparación con 18 a

23 meses (OR = 0.71, IC95%: 0.54-0.94), mientras que los intervalos ≥ 60 meses aumentaron el riesgo (OR = 1.39, IC95%: 0.97-2.00)(28).

Njoroge S et al, Estados Unidos. – 2021, realizaron un estudio para evaluar si existía asociación entre el intervalo entre nacimientos y PE recurrente. De las 375 mujeres con trastorno hipertensivo asociado a la gestación que eran predominantemente afroamericanas, 245 eran multigrávidas y 44 (18%) tenían antecedentes de PE. Las mujeres con PE previa presentaron una edad gestacional de parto más temprana, tasas más altas de parto prematuro y una incidencia más alta de preeclampsia con características graves (56.8% frente a 29.8%) en el embarazo índice que las que no lo tenían. El periodo intergenésico entre los embarazos afectados por PE fue de 6 años (IC95%: 3-8). Entre las pacientes con antecedentes de PE, no se encontró que el intervalo entre nacimientos estuviera asociado con el desarrollo de preeclampsia severa en un embarazo posterior (OR: 1.04, IC95%: 0.91-1.19, $p=0.60$)(29).

Mignini et al, America Latina – 2016. Realizaron un estudio retrospectivo multinacional en 18 países de Latinoamérica durante un periodo de 20 años, cuyo objetivo fue determinar la relación del intervalo entre embarazos con los resultados maternos y de la descendencia. La población fue de 894 476 mujeres con intervalos de interpretación del embarazo definidos, es decir, el tiempo transcurrido entre la fecha del parto anterior y el primer día del último período menstrual normal para el embarazo índice. Utilizando el intervalo de 12-23 meses como categoría de referencia, la regresión logística múltiple estimó los OR ajustados con IC95% de la asociación entre diversas duraciones del intervalo intergenésico y los resultados maternos y de la descendencia. Ellos encontraron que los intervalos intergenésicos largos se asocian a preeclampsia [donde los cocientes de probabilidades para la preeclampsia aumentaron a medida que el periodo intergenésico se hizo más largo, por ejemplo, (ORa 1,04, IC del 95 % 1,02–1,18 a los 60–71 meses) , (ORa 1,10, IC del 95 % 1,02–1,18 a los 72–83 meses) ; (ORa 1,15, IC del 95 % 1,06–1,24 a los 84–95 meses); (ORa 1,18, 95 % IC 1,09-1,27 a los 96-107 meses) y (ORa 1,30, IC del 95 % 1,02–1,18 a los 108–119 meses)], muerte fetal y bajo peso al nacer. Además, en comparación con las madres con IPI de 12 a 23 meses, las mujeres con intervalos cortos tuvieron mayores probabilidades de muerte neonatal (aOR 1,18; IC 95 % 1,08–1,28) y parto prematuro (aOR 1,16; IC 95 % 1,11–1,21) y adicionalmente el intervalo intergenésico no tuvo relación estadística con la muerte materna, la eclampsia y la infección puerperal (19).

NACIONALES

Ayala et al, Perú-Lima. -2019. Realizaron un estudio cuyo objetivo fue identificar el riesgo conferido en nuevos eventos de preeclampsia en gestantes con PIP. Para este estudio se reclutó a un total de 52 casos (con PE) y 272 controles (sin PE). Los autores identificaron que la edad de las participantes fue de 38 ± 2.6 años. Se identificó que el $PI \geq 60$ meses se correspondía con un OR de 3.34 para PE. Para cálculos ajustado por antecedentes de PE, se identificó que el PIP (ORa: 2.84) presentaba un área bajo la curva ROC de 69% (IC95%: 61%-78%) para identificar riesgo de PE de forma significativa. Otras variables analizadas fueron presentar edad materna avanzada (≥ 35 años) (ORa: 2.02) y antecedentes de PE (ORa: 9.82), con resultados significativos para identificar riesgo de PE, con un área bajo la curva ROC de 64% (IC95%: 55%-73%) (24).

Horna K. et al, Perú-Chiclayo –2021. Desarrollo un estudio observacional, analítico, de casos y controles retrospectivo, con el objetivo de determinar si el periodo intergenésico prolongado es un factor de riesgo asociado a preeclampsia en gestantes atendidas en el Hospital Santa María de Cutervo durante el 2019; la muestra incluyó a 31 gestantes con preeclampsia (casos) y 31 sin ella (controles), presentando las gestantes las siguientes características; edad entre 30 a 35 años (41.94%), zonas rurales (54.84%), convivientes (67.74%), amas de casa (83.87%) y con estudios primarios (64.52%). La autora concluye que el periodo intergenésico prolongado es un factor de riesgo asociado a la recurrencia de preeclampsia, teniendo este grupo 10.4 veces más riesgo de desarrollar preeclampsia en una segunda gestación, en comparación con aquellas pacientes que no presenta Periodo Intergenésico Prologando (OR 10.4; IC 95%: 5.70-19.29) con un $p < 0.05$ (30).

Loyola-Campos G, Perú –Lima. -2018. Implementó un estudio con metodología de casos y controles con la finalidad de identificar si existía asociación entre PIP y PE en mujeres embarazadas. Se enroló a 37 casos (con PE) y 74 controles (sin PE). El promedio de periodo intergenésico entre los casos fue de 60.4 meses, mientras que entre los controles fue de 52.0 meses. Entre los hallazgos resaltantes se identificó que 57% de los casos presentaban PIP y en 35% de los controles, además el PIP se asoció en incremento de riesgo de PE en general (OR: 2.4, IC95%: 1.08–5.42). Respecto a PE leve, el PIP se presentó en 50% de los casos y 35% de los controles, asociándose el PIP con el incremento de PE leve (OR: 1.8, IC95%: 0.70-4.83). Entre las gestantes con PE

severa, el PIP se presentó en 67.7% y se asoció de forma significativa con el aumento de PE severa (OR: 3.6, IC95%: 1.14-11.90)(31).

1.3 Formulación del problema

1.3.1 Problema general

¿Es el periodo intergenésico prolongado un factor de riesgo asociado a preeclampsia en gestantes atendidas en el Hospital Antonio Lorena del Cusco durante el año 2022?

1.3.2 Problemas específicos

PE1: ¿Cuál es el promedio en meses del periodo intergenésico en las gestantes atendidas en el Hospital Antonio Lorena del Cusco durante el año 2022?

PE2: ¿Cuál es la asociación entre las características sociodemográficas (edad materna, grado de instrucción, lugar de procedencia) y el desarrollo de PE entre las gestantes atendidas en el Hospital Antonio Lorena del Cusco durante el año 2022?

PE3: ¿Cuál es la asociación entre las Características clínicas (obesidad al inicio de la gestación, afecciones médicas preexistentes) y el desarrollo de PE entre las gestantes atendidas en el Hospital Antonio Lorena del Cusco durante el año 2022?

PE4: ¿Cuál es la asociación entre las características obstétricas (paridad, antecedentes de preeclampsia, antecedentes de restricción del crecimiento fetal, antecedente de aborto, antecedentes de muerte fetal) y el desarrollo de PE entre las gestantes atendidas en el Hospital Antonio Lorena del Cusco durante el año 2022?

1.4 Objetivos de la Investigación

1.4.1 Objetivo general

Evaluar el periodo intergenésico prolongado como un factor asociado a preeclampsia en gestantes atendidas en el Hospital Antonio Lorena del Cusco durante el 2022.

1.4.2 Objetivos específicos

OE1: Determinar el promedio en meses del periodo intergenésico en las gestantes atendidas en el Hospital Antonio Lorena del Cusco durante el año 2022.

OE2: Identificar la asociación entre las características sociodemográficas (edad materna, grado de instrucción, lugar de procedencia) y el desarrollo de PE entre las gestantes atendidas en el Hospital Antonio Lorena del Cusco durante el año 2022.

OE3: Determinar la asociación entre las Características clínicas (obesidad al inicio de la gestación, afecciones médicas preexistentes) y el desarrollo de PE entre las gestantes atendidas en el Hospital Antonio Lorena del Cusco durante el año 2022.

OE4: Identificar la asociación entre las características obstétricas (paridad, antecedentes de preeclampsia, antecedentes de restricción del crecimiento fetal, antecedente de aborto, antecedentes de muerte fetal) y el desarrollo de PE entre las gestantes atendidas en el Hospital Antonio Lorena del Cusco durante el año 2022.

1.5 Justificación de la investigación

La PE es un trastorno común asociado con el embarazo, cuyos síntomas son proteinuria y aumento de la presión arterial que surge en mujeres previamente normotensas después de las 20 semanas de gestación y puede influir en la función multisistémica(32). La preeclampsia puede causar problemas en el cerebro, el hígado y los riñones, y anomalías en el mecanismo de coagulación; también representa un riesgo sustancial de hipertensión y enfermedades cerebrovasculares y cardiovasculares asociadas(33). A nivel mundial, la PE es una de las principales causas de morbilidad y mortalidad perinatal y materna, particularmente en países de ingresos medios y bajos(34).

En todo el mundo, aproximadamente 4 millones de mujeres son diagnosticadas con PE cada año, lo que provoca la muerte de >70 000 mujeres y 500 000 bebés(34). Las mujeres que sobreviven a la PE tienen una esperanza de vida reducida, con un mayor

riesgo de accidente cerebrovascular, enfermedad cardiovascular y diabetes. En todo el mundo, se estima que >300 millones de mujeres y niños corren un mayor riesgo de problemas de salud crónicos debido a la exposición previa a la preeclampsia(5). En este contexto, en el Perú se ha reportado que la PE constituye la segunda causa importante de morbilidad materna(10), con una incidencia de PE entre 4-10%(11).

Se han abordado en la literatura diferentes características a nivel individual como epidemiológico que incrementan el riesgo de PE, con ligeras variaciones según las guías de las diferentes instituciones revisadas(5,15–17). Además, la evidencia emergente ha identificado que PIP incrementan el riesgo de PE en nuevos embarazos(18), debido a que PIP mayores a 10 años pueden llegar a compararse con la nuliparidad en nuevas gestaciones(5). Sin embargo, aún existe controversia sobre la influencia e importancia de este factor individual como predictor del riesgo de recurrencia de PE(19–21).

En este contexto, al ser la PE un problema importante de salud pública que merece ser estudiado en población peruana, es necesario identificar factores individuales de las gestantes que permitan identificar el riesgo de desarrollar esta enfermedad en las siguientes gestaciones.

A pesar de ser un tema ya estudiado, no es clara la relación entre el intervalo gestacional y los desenlaces en la madre y el feto tras el inicio de la preeclampsia. Por lo que es importante dar énfasis, sobre todo en países como el nuestro, en los cuales no existe una adecuada planificación familiar y las pacientes tienden a tener gestaciones después de periodos prolongados. Hacer esto podrá generar medidas que generen un impacto en la salud pública, específicamente la salud materna.

Trascendencia del estudio:

El presente estudio aborda un tema bastante crítico dentro de nuestra población, ya que la preeclampsia es una patología con una alta prevalencia en nuestra población y un problema prioritario de salud. Es por ello, que reconocer factores de riesgo es fundamental para el adecuado manejo, en especial en zonas rurales de todo el Perú, donde existe variabilidad del periodo intergenésico. Por lo que, nuestro estudio generara un impacto positivo en dicho problema.

Aporte al conocimiento:

A pesar de que la preeclampsia, es un tema que se ha investigado en otras poblaciones, no está del todo clara la relación entre el intervalo gestacional y los desenlaces en la madre y el feto. Por ello planteamos un estudio de casos y controles que nos permita desarrollarlo metodológicamente lo mejor posible. Así se ampliarán los estudios de calidad acerca de este factor de riesgo importante, considerando que en la literatura muchas veces el punto de corte en el tiempo varia.

Aporte a la ciencia:

La presente tesis se desarrollará con la finalidad de generar evidencia científica de calidad que permita incluso ser publicada en una revista científica revisada por pares.

Aporte a la comunidad:

La información generada por el presente proyecto de investigación permitirá brindar una mejor atención en prevención al tener mejor identificados los factores de riesgo que permitan identificar a las gestantes que deban ser vigiladas más estrictamente.

1.6 Limitaciones de la investigación

Dado que se trató de un estudio retrospectivo, se lograron solventar las limitaciones derivadas de la falta de información en ciertos registros de historias clínicas y de su dispersa ubicación, principalmente debido a la colaboración proporcionada por el equipo encargado del servicio.

Se contrarrestó las limitaciones respecto al sesgo de selección de los casos y controles entre las gestantes atendidas en el Hospital Antonio Lorena del Cusco durante el 2022, al realizar una selección muestral aleatoria.

1.7 Aspectos éticos

El presente proyecto de investigación cumplirá con los principios bioéticos de investigación en seres humanos (autonomía, beneficencia, no maleficencia y justicia). Además, al tratarse de un estudio de revisión de historias clínicas no expone a los participantes a ningún riesgo, y los datos recolectados serán manejados de tal manera que no permitan identificar a los pacientes y serán solo de acceso para el investigador o asociados con fines académicos.

Se cumplirá con lo establecido en lo establecido en la Declaración de Helsinki en 1964, referente a la necesidad de contar con consentimientos para la toma de información, en este caso el cual será brindado por las autoridades correspondientes a cargo de los registros médicos. En este sentido, además, no se trasgredió las declaraciones establecidas en el Código de Nuremberg, ya que al ser registros de bases de datos secundarios no se requiere de mayor consentimiento informado que el brindado por las autoridades pertinentes. Como se declaró previamente, se cumplirán los principios bioéticos de respeto a los individuos, beneficencia y justicia, los cuales fueron establecidos en el Informe de Belmont realizado en 1974.

CAPITULO II. MARCO TEORICO CONCEPTUAL

2.1 Marco teórico

2.1.1 Preeclampsia

2.1.1.1 Definición

La PE es un proceso patológico complejo que se origina en la interfaz materno-fetal y que afecta múltiples sistemas de órganos. La hipertensión es la piedra angular del síndrome y, a menudo, pero no siempre, se acompaña de proteinuria. La PE es un trastorno común asociado con el embarazo y se define como hipertensión de nueva aparición y daño de órgano diana de nueva aparición, incluida la proteinuria, después de las 20 semanas de gestación(3).

Las formas graves de preeclampsia pueden complicarse con disfunción renal, cardíaca, pulmonar, hepática y neurológica; alteraciones hematológicas; restricción del crecimiento fetal; nacimiento de un niño muerto; y muerte materna(3). Los mecanismos subyacentes que contribuyen a la fisiopatología de la preeclampsia son poco conocidos, aunque esta es un área activa de investigación internacional(35,36).

2.1.1.1.1 Definición

Para realizar el diagnóstico de PE, según el Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos, se debe tener presente obligatoriamente hipertensión definida por(35,36):

- PAS \geq 140mmHg o PAD \geq 90mmHg en 2 ocasiones con al menos 4 h de diferencia después de 20 semanas de gestación en una mujer con PA previamente normal.
- PAS \geq 160mmHg o PAD \geq 110mmHg en 1 ocasión.

Además, uno de los siguientes criterios clínicos o laboratoriales(35,36):

- Proteinuria:
 - \geq 300 mg por recolección de orina de 24 horas (o extrapolada de la

recolección cronometrada), o

- Proporción de proteína/creatinina de ≥ 0.3 mg/dl, o
 - Lectura de tira reactiva de 2+ (usado solo cuando no hay otros métodos disponibles).
- O cualquiera de los siguientes (en ausencia de proteinuria):
- Trombocitopenia: Recuento de plaquetas $< 100\ 000/\text{mm}^3$.
 - Insuficiencia renal: Concentración de creatinina sérica > 1.1 mg/dl o una duplicación de la concentración de creatinina sérica en ausencia de otra enfermedad renal.
 - Deterioro de la función hepática: Concentración elevada de transaminasas hepáticas por encima de 2 veces los valores normales.
 - Dolor severo persistente en el cuadrante superior derecho o dolor epigástrico que no responde a la medicación.
 - Edema pulmonar: Diagnosticado por examen físico o radiografía de tórax
 - Signos neurológicos: Cefalea de inicio reciente (que no responde a la medicación y no explicada por diagnósticos alternativos) o Alteraciones visuales.

Además, la Sociedad Internacional para el Estudio de la Hipertensión en el Embarazo incluye como criterio diagnóstico adicional a los previamente mencionados la Restricción del crecimiento fetal, definido por un peso fetal estimado $<$ percentil 10(35,36).

2.1.1.2 Clasificación

La hipertensión gestacional se refiere a la hipertensión sin proteinuria u otros signos/síntomas de disfunción de órganos diana relacionados con la preeclampsia que se desarrolla después de las 20 semanas de gestación en una paciente con una presión arterial previamente normal(3).

Pueden existir varios subtipos de preeclampsia, con una variedad de vías fisiopatológicas que conducen a la mortalidad y morbilidad materna y fetal. De acuerdo con el inicio diferente de la condición, la PE se puede dividir en PE temprana (<34 semanas) y tardía (>34 semanas). Ahora se reconoce que la PE de inicio temprano y tardío tienen diferentes fisiopatologías, la primera de las cuales (también llamada PE placentaria), puede ser causada por la reducción del recambio arterial espiral materno en el primer trimestre y la última (también llamada PE materna). Se relaciona con una reducción del recambio arterial y un aumento de la perfusión placentaria(35).

En la PE de inicio temprano, se produce un aumento de la secreción del factor angiogénico sérico materno sFLT-1 y una disminución del factor de crecimiento placentario debido al estrés oxidativo en la placenta. Las células trofoblásticas derivadas del feto invaden la arteria espiral materna y reemplazan la capa de células endoteliales en un embarazo normal, lo que se denomina pseudoangiogénesis o proceso de mimetismo vascular de invasión vascular, y los trofoblastos se diferencian de células epiteliales a fenotipos de células endoteliales. Sin embargo, en la PE, los trofoblastos no pueden adquirir las características fenotípicas endoteliales agresivas, por lo que las arterias espirales son insuficientemente invasivas, lo que las hace estrechas y altamente resistentes(35).

La PE con características graves, es el subgrupo de pacientes con preeclampsia que tienen hipertensión grave y/o signos o síntomas específicos de disfunción significativa de órganos diana que significan el extremo grave del espectro de preeclampsia. Los criterios específicos para el diagnóstico se enumeran en la tabla(3).

La preeclampsia superpuesta a la hipertensión crónica se diagnostica cuando la preeclampsia ocurre en una paciente con hipertensión crónica preexistente (hipertensión que precede al embarazo o está presente en al menos dos ocasiones antes de la semana 20 de gestación o persiste más de 12 semanas después del parto). Se caracteriza por el empeoramiento o la hipertensión resistente (especialmente de forma aguda), la nueva aparición de proteinuria o un aumento repentino de la proteinuria y/o una nueva disfunción importante de órganos diana después de las 20 semanas de gestación o posparto en una paciente con hipertensión crónica(3).

El síndrome HELLP (Hemólisis, enzimas hepáticas elevadas, plaquetas bajas) parece ser un subtipo de preeclampsia con características graves en las que la hemólisis, las enzimas hepáticas elevadas y la trombocitopenia son las características predominantes. También puede haber hipertensión, disfunción del sistema nervioso central y/o disfunción renal(3).

La eclampsia se refiere a la aparición de una convulsión tónico-clónica en una paciente con preeclampsia en ausencia de otras condiciones neurológicas que puedan explicar la convulsión(3).

2.1.1.3 Epidemiología

A nivel mundial, la PE es una de las principales causas de morbilidad y mortalidad perinatal y materna, particularmente en países de ingresos medios y bajos. En todo el mundo, la PE afecta al 2-8% de los embarazos. La incidencia exhibe marcadas variaciones entre países y etnias(36). La preeclampsia de aparición tardía (≥ 34 semanas de gestación) es más frecuente que la preeclampsia de aparición temprana (< 34 semanas de gestación): incidencia del 2.7% frente al 0.3%, respectivamente(36).

La prevalencia mundial de todas las PE en los años 2002–2010 se estimó en un 4.6% de los partos, pero las tasas regionales notificadas variaron entre el 1% y 5.6%. Cuando se informa, la prevalencia de PE de aparición temprana es $< 1\%$. En general, se informa que la prevalencia de la PE es más baja en los países de ingresos bajos y medianos (excepto África subsahariana) que en los países de ingresos altos; sin embargo, es probable que las diferencias en la clasificación, el acceso a la atención prenatal y el subregistro en los países de ingresos bajos afecten los datos de prevalencia. Además, la mayoría de las investigaciones sobre PE se realizan en países de ingresos altos, lo que puede generar sesgos y problemas de generalización en las poblaciones muestreadas y las preguntas de investigación formuladas(36).

En una revisión sistemática, el 4.6 % (IC95%: 2.7-8.2) de los embarazos en todo el mundo se complicó con preeclampsia(37). La incidencia en países desarrollados es de aproximadamente el 5%. Las variaciones en la incidencia entre países reflejan, al menos en parte, las diferencias en la distribución de la edad materna y la proporción de pacientes embarazadas nulíparas en la población(36).

Los trastornos hipertensivos del embarazo (incluida la PE) son la segunda causa más común (después de la hemorragia) de muertes maternas en todo el mundo (14%, IC95%: 11.4–17.4), y causan entre 62 000 y 77 000 muertes por año. La mortalidad materna es mayor en un embarazo con PE que en un embarazo sin PE (OR: 3.73, IC95%: 2.15–6.47). El riesgo de muerte fetal en embarazos con PE es mayor que en embarazos sin PE (OR: 3.12, IC95%: 2.77–3.51), como resultado de restricción del crecimiento uterino y desprendimiento de placenta. Las altas tasas de parto prematuro por indicación médica también dan como resultado un aumento de las muertes neonatales, que son 2.7 veces más altas (OR: 2.7, IC95%: 2.28–3.21) que los embarazos que acaban en un parto a término(36).

La incidencia está aumentando, probablemente relacionada con los aumentos a nivel de la población en los factores de riesgo de la enfermedad(37). Según informes de la Organización Mundial de la Salud, la PE se ha estimado que ocupa el segundo lugar entre las etiologías de mortalidad materna a nivel global, con porcentaje estimado de 14%. En el Perú se estima que la mortalidad por PE fue del 28.7%(3).

2.1.1.4 Fisiopatología

La fisiopatología de PE es un proceso complejo, que involucra múltiples sistemas de órganos. El síndrome clínico comienza con una invasión anormal del trofoblasto antes de que muchas mujeres sepan que están embarazadas y mucho antes de que se manifiesten las manifestaciones clínicas de la enfermedad(35).

Durante la implantación normal, los trofoblastos invaden el endometrio decidualizado, lo que conduce a la remodelación de la arteria espiral y la obliteración de la túnica media de las arterias espirales del miometrio, lo que permite un mayor flujo sanguíneo a la placenta, todo ello independientemente de los cambios vasomotores maternos(35).

En la PE, los trofoblastos no logran adoptar un fenotipo endotelial, lo que conduce a una alteración de la invasión del trofoblasto y una remodelación incompleta de la arteria espiral. La isquemia placentaria resultante conduce a un aumento de los marcadores angiogénicos, como la tirosina quinasa-1 similar a fms soluble (sFlt-1) y la endoglina soluble (sEng)(35).

sFlt-1 se ha propuesto como un mecanismo subyacente para explicar la enfermedad en las unidades materna y fetal. sFlt-1 se une y disminuye los niveles del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) y el factor de crecimiento placentario, que son importantes mediadores de la función de las células endoteliales, especialmente en el endotelio fenestrado (cerebro, hígado, glomérulos). Por lo tanto, la disfunción endotelial se desarrolla en la vasculatura materna. sEng es un correceptor de la superficie celular que se une y disminuye los niveles del factor de crecimiento transformante (TGF)- β , que normalmente induce la migración y proliferación de células endoteliales(35).

Estos factores median los efectos posteriores que crean disfunción endotelial, un estado vasoconstrictor, estrés oxidativo y microémbolos que contribuyen a la participación de múltiples sistemas de órganos y, por lo tanto, a las características clínicas de la preeclampsia. También es probable que el estrés endotelial preexistente, como el aumento del tono del sistema nervioso simpático debido a la reducción del volumen intravascular, pueda predisponer aún más al desarrollo de preeclampsia(35).

Además de la disfunción endotelial, las aberraciones inmunológicas contribuyen al fenotipo de PE. En el embarazo normal, las células T auxiliares se desplazan hacia el fenotipo antiinflamatorio Th2, que ayuda a neutralizar las citoquinas proinflamatorias, los autoanticuerpos del receptor de angiotensina II tipo 1 (AT1R), las especies de oxígeno reactivo de la placenta y la endotelina-1 (2). Sin embargo, en la preeclampsia, las células T colaboradoras se desplazan hacia el fenotipo Th1, aumentando la liberación de citocinas proinflamatorias como la interleucina (IL)-12 e IL-18, y disminuyendo la IL-10, lo que conduce a la apoptosis y reduce la invasión del trofoblasto(35).

El aumento de linfocitos B CD19+CD5+ puede contribuir a la producción de factores antiangiogénicos. Las células asesinas naturales uterinas, que difieren de las células asesinas naturales periféricas, probablemente estén involucradas, porque la inhibición de las células asesinas naturales uterinas puede conducir a una remodelación defectuosa de la arteria espiral. Los nudos sincitiales, vesículas que se desprenden de los trofoblastos, pueden estimular una respuesta inflamatoria en la placenta(35).

LIN28 es una proteína de unión al ARN que afecta el metabolismo, la diferenciación, el crecimiento y la invasión celular. Existen dos parálogos: LIN28A y LIN28B. LIN28B está aumentado en trofoblastos extravelosos/placenta en el embarazo normal. En la preeclampsia, los niveles disminuyen en la placenta, lo que sugiere un papel en la preeclampsia al reducir la diferenciación e invasión del trofoblasto y promover la inflamación. Los niveles elevados de complemento en la preeclampsia dan como resultado una desregulación del sistema del complemento y aumentos adicionales en sFlt-1. Las mujeres con preeclampsia tienen antígenos leucocitarios humanos G y E reducidos del complejo de histocompatibilidad, lo que también sugiere un desequilibrio inmunitario(35).

Se han implicado múltiples componentes genéticos en la patogenia de la preeclampsia. Las mutaciones en el componente 3 del complemento están asociadas con la preeclampsia, lo que puede explicar en parte la desregulación del sistema del complemento. Corin, una proteína cardíaca que activa el péptido natriurético auricular, también se ha localizado en el tejido uterino y se han identificado mutaciones en Corin asociadas con PE(35).

El perfil transcripcional global de muestras de vellosidades coriónicas de mujeres con PE sugiere una susceptibilidad genética a la PE. Las células del estroma endometrial de mujeres no embarazadas con antecedentes de preeclampsia grave no se deciduizaron in vitro y eran transcripcionalmente inertes, y el tejido decidua de mujeres con preeclampsia reveló defectos en la expresión génica. La deficiencia de L-3 hidroxiacil-CoA deshidrogenasa de cadena larga, un trastorno del metabolismo de los ácidos grasos se ha asociado con la PE(35).

Los estudios de asociación de todo el genoma han identificado que tanto el polimorfismo de un solo nucleótido rs4769613, cerca del gen de la tirosina quinasa 1 similar a FMS, como el Rs9478812, dentro de la proteína PLEKHGI, que está implicada en la regulación de la PA, están asociados con la PE. Hasta la fecha no se han identificado mutaciones causales de los genes del factor de crecimiento placentario, sFlt-1 o sEng. Sin embargo, la secuenciación de próxima generación, o secuenciación paralela masiva, permite un análisis asequible de grandes regiones genómicas y es una herramienta prometedora para estudiar la influencia genética en la preeclampsia(35).

Por último, se ha demostrado que ciertos factores de riesgo adquiridos aumentan el riesgo de preeclampsia. La obesidad (índice de masa corporal >30) y la diabetes conllevan cada una un aumento del riesgo relativo de. La hipertensión crónica, la enfermedad renal crónica, la apnea obstructiva del sueño, la diabetes pregestacional, el lupus eritematoso sistémico, el síndrome antifosfolípido, la artritis reumatoide, la edad materna mayor de 35 años, la nuliparidad, las gestaciones multifetales, la hidropesía fetal, la mola hidatiforme y las tecnologías de reproducción asistida también están asociadas con PE(35).

Aunque la placentación anormal puede impulsar el desarrollo más inmediato de preeclampsia, la información anterior sugiere un papel subyacente de disfunción cardiovascular y de otros órganos preexistente antes de la concepción. Además, la preeclampsia se asocia con consecuencias a largo plazo después del parto, en particular efectos cardiovasculares. Los estudios demuestran que la aparición previa de preeclampsia se asocia con tasas más altas de hipertensión, cardiopatía isquémica/síndrome coronario agudo recurrente, insuficiencia cardíaca, accidente cerebrovascular y muerte. El estudio adicional de las anomalías en la estructura y función cardiovascular puede identificar áreas potenciales para la intervención clínica para reducir el riesgo y la carga de la enfermedad(35).

2.1.1.5 Factores de riesgo

Hay muchos factores de riesgo identificados como asociados con la preeclampsia, sin embargo, individualmente, ninguno de estos tiene un poder fuerte para predecir el riesgo de preeclampsia e, incluso en combinación, su poder predictivo es débil(38). Los factores de alto riesgo reconocidos son ampliamente similares entre las guías de “International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy”, “American College of Obstetricians and Gynecologists” y “National Institute for Health and Care Excellence” e incluyen antecedentes obstétricos (por ejemplo, preeclampsia previa, embarazo múltiple) y factores maternos (por ejemplo, enfermedad renal crónica, hipertensión crónica, diabetes mellitus, lupus eritematoso sistémico, síndrome antifosfolípido). Solo el “International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy” clasifica como factores de alto riesgo el IMC >30kg/m² y las tecnologías de reproducción asistida(3,38).

Una comparación reciente de las guías de práctica clínica y la evidencia que respalda estos factores de riesgo encontró que muchas guías carecían de una estrecha alineación entre los factores de riesgo y la evidencia que los respaldaba. Además, estas directrices se elaboran principalmente en países de ingresos altos; por lo tanto, no incluyen factores importantes para los países de ingresos bajos y medianos, como el acceso a proveedores de atención médica/instrumentación clínica para realizar pruebas y factores de riesgo específicos de los países de ingresos bajos y medianos, como la adolescencia, la malaria o la anemia. Además, pocos modelos están validados en entornos de bajos recursos(36,38).

2.1.1.5.1 Factores de riesgo genético

El reconocimiento de que la eclampsia se informó comúnmente en madres, hermanas e hijas sugiere una implicación genética, sin embargo, hasta la fecha, no se ha identificado ningún gen de alto riesgo. Los estudios de cohortes grandes y de toda la población confirman que los antecedentes familiares maternos de PE aumentan el riesgo de PE entre tres y cuatro veces. Esta asociación es más fuerte para la PE de inicio temprano (RR: 2.15, IC95%: 1.69–2.73) que para la PE de inicio tardío (RR: 1.49, IC95%: 1.40–1.58). Existen múltiples alelos genéticos maternos y fetales y mutaciones asociadas con la PE, posiblemente reflejando la naturaleza sindrómica de esta enfermedad. Muchos de estos genes identificados están asociados a factores trombofílicos, factores angiogénicos o respuestas inmunitarias. La trisomía 13 fetal también se asocia con un mayor riesgo de preeclampsia probablemente debido a la copia adicional de FLT1 (que codifica el receptor tirosina quinasa 1 relacionado con Fms; FLT1), que se encuentra en el cromosoma 13(36,38).

Las mujeres que carecen del KIR activador (receptor tipo inmunoglobulina de células asesinas; genotipo AA) tienen un riesgo mucho mayor de preeclampsia cuando el feto expresa el genotipo HLA-C2, un factor de clase I del complejo principal de histocompatibilidad (MHC) expresado en la célula. superficie que tiene un dimorfismo en la posición 80. La familia KIR se expresa en las células asesinas naturales (NK) e interactúa con el HLA-C paterno expresado en la superficie celular del trofoblasto para controlar la invasión y el suministro vascular fetal. Las personas con un genotipo AA no expresan receptores activadores y, por lo tanto, pueden

tener una invasión trofoblástica de las arterias uterinas maternas y un desarrollo placentario deficientes(36,38).

Un metanálisis de asociación de todo el genoma de madres y descendientes de Europa y Asia Central(39), identificó tres variantes de secuencia asociadas con la preeclampsia: una en el gen FLT1 de las personas nacidas de embarazos preeclámpicos y dos en el FTO (que codifica el α -cetoglutarato dependiente de dioxigenasa) y ZNF831 (que codifica la proteína 831 con dedos de zinc) en mujeres con embarazos preeclámpicos. La forma soluble de FLT1 (sFLT1) es un factor antiangiogénico liberado por la placenta que se utiliza en las pruebas de diagnóstico de la preeclampsia. Las variantes en FTO y ZNF831 se han asociado previamente con la presión arterial, obesidad, IMC y diabetes tipo 2. Sin embargo, la causalidad de estas asociaciones y la utilidad clínica de identificar dichos cambios aún deben examinarse en estudios más amplios(36,38).

2.1.1.5.2 Disparidades raciales

Se requiere precaución al interpretar los estudios que investigan el riesgo de preeclampsia asociado con el origen racial, ya que muchos no tienen en cuenta correctamente los posibles mediadores y factores de confusión, incluidas las disparidades en la atención médica y los diferentes perfiles cardiovasculares. En estudios epidemiológicos, las mujeres negras y las mujeres de origen sudasiático tienen un mayor riesgo de desarrollar preeclampsia que las mujeres blancas, incluso teniendo en cuenta la privación social y el mayor riesgo de hipertensión crónica y enfermedad cardiovascular(36,38).

En un gran estudio de cohortes en el que participaron >168 000 mujeres con embarazos únicos en el Reino Unido, las mujeres negras tenían el doble de riesgo de desarrollar preeclampsia en cualquier etapa de la gestación que las mujeres blancas. Esta asociación fue más fuerte para la preeclampsia de inicio temprano (3.5 veces más) y pretérmino (2.5 veces más). Las mujeres de origen sudasiático tenían un riesgo 1.5 veces mayor de preeclampsia prematura que las mujeres blancas, pero no hubo asociación cuando se midió toda la preeclampsia. En mujeres de origen asiático oriental, no hubo diferencias significativas en el riesgo de preeclampsia o trastornos hipertensivos. Este estudio se ajustó a mediadores y factores de confusión en las características maternas y el historial médico. La

detección del primer trimestre siguiendo el algoritmo de la Fetal Medicine Foundation mejora los resultados perinatales en la población no blanca en un 60%, lo que sugiere que la disparidad en la salud se puede evitar con una evaluación de riesgos personalizada y una correcta asignación de vías de atención(36,38).

2.1.1.5.3 Edad materna

La relación entre el riesgo de preeclampsia y la edad materna sigue una curva en forma de J, con mayor riesgo en adolescentes y en mujeres mayores de 35 años. La edad materna avanzada (≥ 35 años) se asocia con un mayor riesgo de disfunción cardiometabólica y trastornos médicos preexistentes, embarazos múltiples y uso de tecnologías de reproducción artificial, todo lo cual aumenta el riesgo de preeclampsia. Se ha informado que el riesgo de preeclampsia aumenta por cada año adicional después de los 32 años, incluso después de ajustar por mediadores, factores de confusión e interacciones. Las madres menores de 20 años pueden tener un mayor riesgo debido a una combinación de factores obstétricos, inmunológicos y socioeconómicos, incluida la primiparidad y el acceso a la atención prenatal. La edad materna menor de 20 años se asocia principalmente con preeclampsia de inicio tardío (≥ 34 semanas de gestación)(36).

Se considera que la edad materna avanzada se considera en el campo de la epidemiología como un factor que incrementa el riesgo de forma significativa (≥ 35 años, RR: 1.2, IC95%: 1.1-1.3 y ≥ 40 años, RR: 1.5, IC95%: 1.2-2.0). Se reconoce además que las mujeres mayores tienen cargas de enfermedad adicional, como el contar con enfermedades crónicas (diabetes tipo 2, hipertensión arterial, entre otros). Algunos estudios han señalado que entre la población adolescente existe un riesgo elevado de PE, sin embargo esta relación no se ha esclarecido aun(38).

2.1.1.5.4 Condiciones médicas maternas preexistentes

Las condiciones médicas preexistentes pueden aumentar el riesgo de desarrollar una enfermedad hipertensiva durante el embarazo, incluida la PE. Muchos de estos factores de riesgo se pueden identificar antes o durante el embarazo temprano, lo que permite intervenciones para modificar el riesgo de desarrollar PE más adelante(38).

2.1.1.5.4.1 Hipertensión crónica

La hipertensión crónica (o hipertensión diagnosticada antes de las 20 semanas de gestación) se asocia con un aumento de cinco veces en el riesgo de PE en comparación con la normotensión. El tratamiento incluso de la hipertensión crónica leve con medicación antihipertensiva desde antes o al principio del embarazo reduce el riesgo de desarrollar preeclampsia en un 18 % (RR: 0.82, IC95%: 0.74–0.92)(38).

2.1.1.5.4.2 Índice de masa corporal

El IMC previo al embarazo $>30 \text{ kg/m}^2$ confiere un aumento de dos a cuatro veces en el riesgo PE y existe una mayor prevalencia de PE de inicio tardío entre las mujeres con sobrepeso y obesidad. Es probable que esto se deba, en parte, a la asociación de la PE con la obesidad y la disfunción cardiometabólica. Si bien no se recomienda la pérdida de peso durante el embarazo, las modificaciones prenatales en el estilo de vida son importantes para minimizar el aumento de peso y reducir el riesgo de PE. Un metanálisis demostró que las intervenciones de solo ejercicio durante el embarazo redujeron significativamente las probabilidades de desarrollar PE (OR: 0.59, IC95%: 0.7–0.90) (38).

2.1.1.5.4.3 Diabetes pregestacional

El riesgo de desarrollar PE en mujeres con diabetes mellitus pregestacional es más de tres veces mayor que en mujeres sin diabetes mellitus. Estas mujeres pueden tener complicaciones microvasculares y macrovasculares de la diabetes, incluida la enfermedad renal, lo que contribuye a este riesgo. La diabetes también puede aumentar el estrés oxidativo, la inflamación y la disfunción endotelial, una vía compartida con el desarrollo de la preeclampsia(38).

2.1.1.5.4.4 Enfermedad renal crónica

Las mujeres con PE tienen tres veces más probabilidades de tener enfermedad renal crónica que la población general, con alguna evidencia de que las mujeres con enfermedad renal crónica tienen más probabilidades de desarrollar PE de inicio tardío que de inicio temprano. La glomerulonefritis, la enfermedad renal diabética y la enfermedad renal poliquística se asocian comúnmente con un mayor riesgo. La gravedad de la enfermedad renal y el grado de proteinuria son importantes

predictores del riesgo de desarrollar PE, incluso en ausencia de patologías asociadas, incluida la hipertensión crónica(38).

2.1.1.5.4.5 Disfunción tiroidea

La disfunción tiroidea antes y durante el embarazo se asocia con un mayor riesgo de preeclampsia. El hipotiroidismo y el hipertiroidismo manifiestos no tratados tienen un alto riesgo de PE, que puede reducirse mediante el tratamiento con reemplazo de tiroxina 71 o fármacos antitiroideos, respectivamente. El tratamiento del hipotiroidismo subclínico es controvertido y no está asociado con una reducción de la PE y el hipertiroidismo subclínico no está asociado con la PE(38).

2.1.1.5.4.6 Enfermedades autoinmunes

El riesgo de PE aumenta en el LES y el síndrome antifosfolípido, particularmente en el estado activo de la enfermedad, indicado por la presencia de nefritis lúpica en el LES (OR: 2.84, IC95%: 1.87–4.30) o de anticoagulante lúpico (OR: 2.45, IC95%: 1.18-4.64) o anticuerpos anticardiolipinas (OR: 1.52, IC95%: 1.05-2.20) en el síndrome antifosfolípido. El tratamiento adecuado y la concepción en ausencia de enfermedad activa se asocian con una reducción del riesgo de preeclampsia(38).

2.1.1.5.4.7 Microbiota intestinal

Se han identificado perfiles de microbiota intestinal alterados en mujeres con PE, con cambios que persisten hasta 6 semanas después del parto. Una microbiota intestinal alterada también se ha relacionado con otras enfermedades que son factores de riesgo para la PE, como la obesidad y los trastornos metabólicos(38).

2.1.1.5.5 Historia obstétrica

La primiparidad se asocia con un aumento de tres veces en la probabilidad de desarrollar PE. Se propone que un mecanismo por el que surge la PE se debe a una mala adaptación inmunitaria y a una reacción aloinmune materna provocada por el rechazo de los antígenos paternos en el aloinjerto fetal. Esta respuesta es mayor en el primer embarazo; por lo tanto, las madres primíparas tienen más

probabilidades de desarrollar preeclampsia, mientras que la multiparidad es protectora y reduce el riesgo de preeclampsia(38).

Este efecto protector se pierde cuando un embarazo posterior implica la exposición a nuevos antígenos heredados del padre. Estudios epidemiológicos han demostrado un aumento del riesgo de PE a medida que aumenta el intervalo entre embarazos, equivalente al de la primiparidad, cuando el intervalo es >10 años. Esta hipótesis también es consistente con el hallazgo de que las mujeres que concibieron mediante fertilización in vitro (FIV) o inseminación intrauterina utilizando gametos de donantes, tienen un riesgo significativamente mayor que aquellas que se sometieron a FIV con óvulo autólogo o espermia de pareja(38) .

Los embarazos fetales múltiples se asocian con una tasa significativamente mayor de PE (OR: 2.93, IC95%: 2.04–4.21) que los embarazos únicos, y la tasa aumenta con el número de fetos presentes. Ni la corionicidad ni la cigosidad alteran el riesgo, aunque la tasa puede subestimarse en los embarazos monocoriónicos, que es probable que tengan un parto prematuro electivo por indicaciones fetales, a diferencia de los embarazos dicoriónicos, que en su mayoría se entregan a término(38).

Un embarazo previo con preeclampsia aumenta el riesgo de recurrencia en embarazos posteriores entre siete y diez veces. El riesgo de recurrencia se asocia más con un embarazo anterior complicado con PE de inicio temprano que con un embarazo anterior complicado con PE de inicio tardío, y el tiempo de gestación en el momento de la recurrencia a menudo es semanas más tarde en embarazos posteriores(38). Un metaanálisis que incluyó datos de 94 estudios informó un riesgo de recurrencia del 13.8%, inversamente relacionado con la edad gestacional al momento del parto en el embarazo anterior afectado por preeclampsia(38).

Embarazos previos complicados por restricción del crecimiento fetal, desprendimiento de placenta y muerte fetal aumentan el riesgo de PE, especialmente cuando se asociaron previamente con preeclampsia de inicio temprano o evidencia de mala perfusión placentaria. Hay pruebas limitadas que relacionan la PE con un embarazo ectópico anterior; sin embargo, un estudio de cohorte nacional en Escocia (1981–2000) identificó un mayor riesgo de desarrollar preeclampsia en mujeres que tuvieron un primer embarazo ectópico que en

mujeres que tuvieron un nacido vivo. No hay evidencia que sugiera que una historia previa de pérdida o interrupción temprana del embarazo esté asociada con la preeclampsia(38).

La concepción por FIV, inyección intracitoplasmática de espermatozoides o donación de óvulos aumenta el riesgo de PE en comparación con los embarazos concebidos naturalmente o mediante inseminación intrauterina; el riesgo es aún mayor con los ciclos de transferencia de embriones congelados-descongelados que con los ciclos frescos. Esto puede deberse al deterioro de la salud vascular y la adaptación materna al embarazo en mujeres que carecen de cuerpo lúteo en el momento de la concepción. Los tratamientos hormonales a menudo se administran a mujeres que se someten a transferencias de embriones congelados y descongelados, que suprimen el eje pituitario-ovárico, lo que da como resultado la ausencia de cuerpos lúteos. Además, las diferencias en la preparación hormonal del endometrio antes de un ciclo de congelación-descongelación pueden tener un efecto perjudicial sobre la adaptación materna al embarazo, incluida la decidualización anormal (formación de la decidua). La transferencia de un solo embrión también reduce el riesgo de un embarazo múltiple, lo que reduce el riesgo de preeclampsia(38).

Desde la pandemia de COVID-19, ha habido datos que sugieren un vínculo entre la infección por SARS-CoV-2 en el embarazo y un mayor riesgo de desarrollar PE. Algunas revisiones sistemáticas encontraron un aumento del riesgo al cotejar datos de diferentes cohortes, sin embargo, otros estudios han informado que la infección por COVID-19 durante el embarazo no aumenta el riesgo de PE. Es más probable que la PE se asocie con la COVID-19 grave, aunque no se ha demostrado definitivamente si una es causal de la otra. Tanto la PE como la COVID-19 se caracterizan por un aumento de las citoquinas proinflamatorias circulantes y disfunción endotelial, lo que sugiere mecanismos comunes. Dado que parece haber una relación dosis-respuesta y una similitud en la activación de muchas de las mismas vías moleculares, como la angiogénesis y la disfunción endotelial, este hallazgo justifica una mayor investigación(38).

2.1.1.5.6 Factores ambientales

La residencia en altitudes elevadas (>2700 m) se asocia con un mayor riesgo de PE (por ejemplo, Colorado, EE. UU., 33% de los embarazos; Perú, 22% de los embarazos; Bolivia, 20% de los embarazos; prevalencia mundial, 4.6% de embarazos). Se cree que la hipoxia materna que afecta múltiples sistemas fisiológicos, incluida la placenta y la vasculatura decidual, impulsa esta mayor tasa de PE, y se ha informado que los residentes multigeneracionales en altitudes elevadas pueden estar protegidos contra la preeclampsia en comparación con los inmigrantes(38).

La calidad del aire y la exposición a contaminantes ambientales también son factores de riesgo para la PE. Se han informado asociaciones entre la exposición a partículas ambientales con un diámetro <2.5µm (PM2.5) y dióxido de nitrógeno durante el embarazo y un aumento de la preeclampsia; para la exposición a PM2.5, esta asociación puede ser más pronunciada en la preeclampsia con crecimiento fetal reducido(38).

2.1.2 Periodo intergenésico

2.1.2.1 Definición de periodo intergenésico

Durante casi un siglo, los investigadores de salud pública han informado que el tiempo entre el parto y la concepción del siguiente embarazo (periodo intergenésico) o el nacimiento del próximo hijo (intervalo entre nacimientos) está asociado con los resultados de los siguientes embarazos. Tanto los intervalos cortos como los largos se han asociado con malos resultados del embarazo, aunque a lo largo de diferentes vías causales hipotéticas(21).

El periodo intergenésico se define como el período entre el parto del bebé anterior y la concepción del embarazo actual. Esta definición excluye el aborto espontáneo como un evento anterior al embarazo. A menudo, el periodo intergenésico se calcula como el intervalo entre nacimientos vivos, ignorando los abortos espontáneos o las muertes fetales entre ellos. El intervalo se estima como la diferencia entre la fecha de parto del embarazo subsiguiente y la del embarazo anterior menos la edad gestacional del embarazo subsiguiente. Para la Organización Mundial de la Salud se considera como un periodo intergenésico el “periodo comprendido entre la fecha del último evento obstétrico y el inicio (fecha

de última menstruación) del siguiente embarazo”. Los eventos obstétricos se pueden definir como a abortos o partos (vaginal/cesárea)(21).

Varios estudios han demostrado asociaciones entre los intervalos entre embarazos tanto cortos como largos y mayores tasas de resultados adversos que incluyen muerte fetal, parto prematuro, bajo peso al nacer, mortalidad neonatal, así como morbilidad y mortalidad materna. Sin embargo, pocos de estos estudios examinaron específicamente la asociación entre el espaciamiento de los embarazos y los resultados de los embarazos posteriores, con respecto al momento del primer embarazo. Los hallazgos de la investigación indican que cuando hay un intervalo de embarazo corto de menos de 12 meses, existe un mayor riesgo de resultados perinatales adversos. Dado el creciente número de mujeres que retrasan la maternidad, el efecto del espaciamiento de los embarazos en los resultados de los embarazos posteriores para estas mujeres tiene implicaciones clínicas y de salud de la población. Evitar el embarazo hasta el periodo intergenésico ideal percibido puede depender del conocimiento del inicio de la ovulación después del parto/puerperio y del uso de métodos anticonceptivos efectivos(40).

Se cree que los intervalos largos son una consecuencia de la infertilidad y los malos resultados del embarazo asociados, mientras que los intervalos cortos afectan la mortalidad materna, infantil y en la niñez a través de un 'síndrome de agotamiento materno', cuando la madre no tiene suficiente tiempo entre embarazos para recuperar las reservas de micro y macronutrientes. Esta recuperación se ve afectada además por las prácticas de lactancia materna. Especialmente para las mujeres que estaban desnutridas antes del embarazo, la energía necesaria para amamantar aumenta el tiempo necesario para recuperarse por completo para la siguiente concepción. Tanto los intervalos muy cortos como los largos también pueden estar asociados con otros factores, como el nivel socioeconómico, que puede nublar las investigaciones de cualquier impacto fisiológico independiente de los intervalos entre embarazos(40).

Para las mujeres de fecundidad normal, la duración del periodo intergenésico está en función de la actividad sexual, la lactancia y la anticoncepción. En una población con alta fecundidad, una mayor fecundidad se asocia con periodo intergenésico más cortos. Por lo tanto, aumentar el periodo intergenésico es una meta importante

para los programas de población y planificación familiar de las agencias internacionales de salud. Debido a la asociación negativa observada en la salud materna, infantil e infantil de los periodos intergenésicos cortos, los defensores de la planificación familiar han identificado durante mucho tiempo el aumento del periodo intergenésico como un objetivo común para los programas de salud maternoinfantil y de planificación familiar. Sin embargo, para las mujeres con dos o tres hijos, el periodo intergenésico puede variar según la edad del primer embarazo y los valores culturales(21).

2.1.2.2 Definición de periodo intergenésico adecuado

Existen reportes que indican un aumento del riesgo materno-fetal que guarda relación con la duración del periodo intergenésico. En este contexto, se ha recomendado que el tiempo de espera entre gestaciones debería ser de al menos 18 meses y no mayor a 60 meses con la finalidad de disminuir el riesgo de eventos adversos para la madre y el neonato, aunque se debe recalcar que según definiciones de la OMS se considera un periodo optimo entre embarazos de 18 a 27 meses. Bajo estas definiciones se puede clasificar un periodo intergenésico corto como un espaciamiento entre embarazos menor a 18 meses y un PIP como aquel superior a 60 meses. Se debe recalcar que entre los diferentes estudios disponibles en la literatura existe diferentes definiciones para delimitar periodos cortos o largos entre gestaciones, por lo cual no existe una definición homogénea(21).

Según la OMS, existen diferentes conceptos para determinar el intervalo de tiempo entre un embarazo y otro dependiendo de los límites utilizados(21). Las diferencias en el espaciamiento de los nacimientos disponibles en la literatura se pueden resumir de la siguiente manera:

1. Período de parto: Período desde el último día del parto hasta la fecha del próximo nacimiento (fecha de vencimiento). Se restan nueve meses por paridad intergeneracional(21).
2. Periodo inter-evento obstétrico: La fecha de resolución del último evento obstétrico (parto natural, cesárea o aborto) se considera la fecha que puede ser resuelta posteriormente. Se restan nueve meses por paridad intergeneracional. Cuando la resolución es por aborto, el periodo entre gestaciones se hace

restando el número de semanas (o meses) que han transcurrido desde el embarazo(21).

3. Tiempo desde el nacimiento hasta la concepción: Equivalente al período entre gestaciones(21).
4. Distancia intergenésica o período entre nacimientos: Intervalo entre la fecha de resolución del último evento obstétrico y la fecha de inicio del siguiente(21).

Habiendo mencionado las definiciones anteriores, para no causar controversia entre diferentes términos, la mayoría de las publicaciones sugieren utilizar el intervalo entre nacimientos o el intervalo entre nacimientos para definir el intervalo de tiempo adecuado entre un embarazo y otro. Cabe destacar que la vía de resolución de un evento obstétrico puede alterar el número de meses necesarios para incrementar el riesgo de un evento obstétrico adverso en un embarazo posterior. El tiempo recomendado para iniciar un embarazo después de un parto vaginal o una cesárea es de al menos 18 meses y el tiempo posterior al aborto es de 6 meses(21).

2.1.2.3 Definición de periodo intergenésico corto

El periodo intergenésico corto se puede definir como “el periodo menor a 18 meses de la fecha de resolución del último evento obstétrico a la fecha de concepción del siguiente embarazo”. Concordantemente con esta definición, se debe recalcar que para gestaciones con periodos intergenésicos cortos el riesgo materno-perinatal incrementa con el tiempo transcurrido, incrementado el riesgo por cada aumento en 3 meses desde la gestación anterior. Se puede ejemplificar la relación de riesgo mencionada con la “incidencia de prematuridad, ruptura uterina, bajo peso al nacer, restricción del crecimiento intrauterino y óbito se relacionan a periodo intergenésico corto menor de 18 meses, mientras que aborto, ruptura prematura de membranas, anemia y endometritis puerperal se relacionan a periodo intergenésico corto menor de 6 meses”. Además, un periodo intergenésico corto inferior a 6 meses incrementa el riesgo de parto pretérmino hasta en 40%, para bajo peso al momento de nacer en 60%, para malformaciones de tipo congénito en 14% y para ser clasificados como pequeños para la edad de gestación en 25%(21).

Se ha informado que varios mecanismos contribuyen a los resultados adversos del nacimiento, como la reducción de las reservas de folato (hipótesis de agotamiento materno), la persistencia de marcadores de la respuesta inflamatoria sistémica, la anemia materna y la desregulación hormonal. En la literatura se ha informado un riesgo de varios eventos adversos obstétricos para periodos intergestacionales \leq 18 meses, y se ha demostrado que este riesgo disminuye después de un intervalo gestacional de 18 meses. Las mujeres con periodo intergenésico corto tienden a iniciar tardíamente el control prenatal y por lo tanto tienen pocas visitas prenatales; a menudo tienen antecedentes de aborto espontáneo y un embarazo previo de bajo peso al nacer, muerte fetal o muerte neonatal temprana. Se ha informado que las mujeres en edad de riesgo materno (>35 años) tienen más probabilidades de desarrollar periodo intergenésico corto que las mujeres de 20 a 29 años que dan a luz por primera vez(21).

Una de las principales complicaciones de los periodos intergénicos cortos es el parto prematuro. Aunque se desconoce el mecanismo exacto, se cree que está relacionado con un síndrome de agotamiento de micronutrientes, especialmente hierro y ácido fólico, ya que estos elementos requieren al menos 6 meses después del nacimiento para alcanzar niveles óptimos. Sin embargo, se necesita más investigación para evaluar esta relación. Otro mecanismo subyacente a la asociación entre el periodo intergestacional corto y el parto prematuro es la remodelación cervical incompleta. Según los informes, el colágeno cervical disminuye entre 45%-75% durante el embarazo y comienza a regenerarse gradualmente después del parto, que dura unos 9 meses; sin embargo, el colágeno se regenerará completamente dentro de los 12 a 15 meses posteriores al nacimiento. Cabe señalar que no hubo correlación entre un periodo intergénico más corto en este embarazo y el acortamiento del cuello uterino en embarazos posteriores. La asociación del parto prematuro con periodos intergénicos cortos es importante, dadas las complicaciones obstétricas reportadas asociadas con el parto prematuro en sí, como bajo peso al nacer, parto prematuro y mortalidad neonatal(21).

El periodo intergenésico corto también es un factor de riesgo de anomalías neonatales graves. Como se mencionó anteriormente, los pacientes con periodo intergenésico corto <6 meses tenían un 14% de riesgo de desarrollar estos trastornos, mientras que las pacientes con periodo intergenésico corto de 6-11

meses tenían un 9% de riesgo de anomalías congénitas. Algunas malformaciones asociadas con el periodo intergenésico corto incluyen enfermedades cardíacas, defectos del tubo neural (DTN) y anomalías cromosómicas. El uso de ácido fólico periconcepcional fue el factor más importante en la reducción de los defectos del tubo neural, ya que 400µg de ácido fólico tomados antes y/o durante el primer trimestre redujeron los defectos del tubo neural en el 85% de los embarazos. Esto es importante porque las gestantes con periodo intergenésico corto informaron un menor uso de suplementos de ácido fólico, dadas las características demográficas de algunas regiones(21).

Uno de los aspectos e intereses más importantes relacionados con el periodo intergenésico corto es el intento de parto en pacientes que han tenido una cesárea previa. Algunos informes muestran una tasa duplicada de ruptura uterina en pacientes con una cesárea previa con un periodo intergenésico corto <18 meses. Se planteó la hipótesis de que esta relación se debía a una cicatrización uterina deficiente de las suturas uterinas anteriores. Este riesgo se observó en pacientes con periodo intergenésico corto <6 meses a <24 meses. Bujold et al en un estudio de 1527 pacientes de cesárea informaron que la tasa de ruptura uterina fue del 4.8% en pacientes con un periodo intergenésico corto ≤12 meses, del 2.7% en pacientes con un intervalo gestacional de 13 a 24 meses y 0.9% de los pacientes con periodo intergenésico de 25-36 meses (p=0.04). También informaron la incidencia de ruptura uterina en relación con el número de planos de sutura uterina y los intervalos gestacionales, cuando el cierre ocurrió en un plano y el intervalo gestacional fue ≤24 meses se identificó una tasa del 5.6%, cuando el cierre fue en un solo plano e intervalo intergenésico >24 meses fue del 2.3%, para cierre en dos planos e intervalo intergenésico ≤24 meses fue del 1.2% y para cierre en dos planos e intervalo intergenésico >24 meses fue del 0.4%(21).

2.1.2.4 Definición de periodo intergenésico prolongado

El PIP se puede definir como “el periodo mayor o igual a 60 meses de la fecha de resolución del último evento obstétrico a la fecha de concepción del siguiente embarazo”(21).

La hipótesis de “depleción materna” es el principal mecanismo responsable de los efectos obstétricos adversos en un periodo intergenésico corto, mientras que la

hipótesis de la “regresión fisiológica” se ha propuesto como un mecanismo que explique los efectos obstétricos adversos en la PIP. Esta hipótesis de regresión fisiológica se refiere a la tendencia de la capacidad reproductiva fisiológica a declinar luego de más de 5 años después del evento obstétrico (parto o cesárea) para asemejarse a nulíparas(21).

Se ha informado que la PIP produce un mayor riesgo de parto prematuro, bajo peso al nacer, anomalías congénitas, distocia y preeclampsia/eclampsia. Los eventos obstétricos fueron similares a los descritos en periodos intergenésicos cortos; de hecho, al graficar la frecuencia de efectos secundarios perinatales, se encontró una tendencia en forma de "J", ya que el riesgo de desarrollar complicaciones obstétricas aumentó en intervalo <18 meses, decrece en periodos de 18-24 meses y presenta un nuevo incremento después de 60 meses(21).

El perfil epidemiológico de las mujeres con PIP corresponde mayormente a mujeres de >35 años, con controles prenatales adecuados, IMC aumentado antes de la concepción y con historia obstétricas de gestaciones anteriores con resultados favorables(21).

Entre las asociaciones obstétricas con PIP, la más resaltantes y frecuente es con PE (OR: 1.04). Esto se ha tratado de explicar partiendo de que las modificaciones fisiológicas a nivel cardiovascular persisten a través del posparto y presentan un efecto de protección ante nuevos eventos de PE de forma limitada que solo se extiende en periodos intergenésicos limitados de hasta un máximo de 2 años tras el parto. Se ha demostrado que la remodelación cardiovascular y la reducción de la presión arterial inducidas por el embarazo permiten una mejor adaptación a la expansión de volumen en embarazos posteriores, incluso si el primer embarazo se complicó con trastornos hipertensivos inducidos por el embarazo. En este contexto, debido a la “regresión fisiológica” que se experimenta con PIP, este efecto de tipo protector se ve disminuido de acuerdo con el periodo intergenésico y el riesgo de PE recurrente puede aumentar en 0.88 veces para periodos de 24-35 meses, de 0.91 para periodos de 36-46 meses y en 1.04 veces para periodos de 60-71 meses(21).

2.1.3 PIP y su relación con PE recurrente

2.1.3.1 Teorías sobre relación PIP y PE recurrente

Las mujeres con antecedentes de preeclampsia tienen un mayor riesgo de desarrollar preeclampsia en embarazos posteriores. Este riesgo de preeclampsia recurrente varía del 7 al 65 % según factores como la edad gestacional al inicio o el parto del embarazo inicial, la gravedad de la enfermedad y los trastornos médicos preexistentes de la mujer.

La relación entre el intervalo entre nacimientos y los resultados maternos y perinatales se ha estudiado ampliamente. Los intervalos cortos entre embarazos (<18 meses) pueden estar asociados con resultados adversos del embarazo debido al agotamiento de los nutrientes maternos y al fracaso en el tratamiento de las comorbilidades existentes. Si bien los intervalos más prolongados entre embarazos podrían permitir una recuperación más completa de la madre, se asocian con una fertilidad reducida, una edad avanzada, trastornos maternos y cambios de pareja que también están relacionados con un mayor riesgo de preeclampsia. Un análisis reciente de 894 476 mujeres con embarazos consecutivos en 18 países de América Latina mostró que los intervalos entre nacimientos más prolongados habían aumentado las probabilidades de preeclampsia.

Sin embargo, para aquellas mujeres que desarrollan preeclampsia, no está claro si el intervalo entre embarazos está asociado con el riesgo de preeclampsia recurrente en el siguiente embarazo. Un estudio noruego de 19 970 mujeres con preeclampsia encontró que el riesgo de tener preeclampsia recurrente en el siguiente embarazo tendía a disminuir al aumentar el intervalo de tiempo entre los partos, aunque los resultados no fueron significativos. Otros dos estudios no encontraron diferencias en la recurrencia de la preeclampsia según el intervalo entre embarazos.

En 2010, las pautas clínicas para el manejo de los trastornos hipertensivos durante el embarazo del Instituto Nacional para la Excelencia en el Cuidado de la Salud (NICE) informaron que no existe un mayor riesgo de preeclampsia recurrente con intervalos entre embarazos de hasta 10 años, pero el nivel de evidencia fue derivado de un único estudio de cohorte bien realizado, con bajo riesgo de sesgo(41). En su actualización de 2014, la Sociedad de Obstetras y Ginecólogos de Canadá también señaló que no existe un mayor riesgo de recurrencia de la preeclampsia con intervalos más prolongados entre embarazos. Sin embargo, hay

algunos informes que indican que existe un mayor riesgo recurrente con intervalos entre embarazos de menos de 2 años o más de 10 años y hay otros o no brindan recomendaciones sobre este tema debido a evidencia insuficiente(42).

2.1.3.2 Asociación entre PIP y PE recurrente

Un reciente estudio de revisión sistemática y metaanálisis, con orientación a identificar la relación entre el periodo intergenésico y la recurrencia de preeclampsia, identifico mediante estrategia de búsqueda un total de 1769 artículos de los cuales se seleccionaron 97 para la evaluación de texto completo y, finalmente, se incluyeron en la esta revisión cinco artículos de cuatro conjuntos de datos. Dos de los cinco artículos informaron resultados del mismo conjunto de datos; sin embargo, solo se incluyó el artículo que informa sobre los resultados ajustados(20).

Dos estudios definieron el intervalo entre embarazos como el tiempo entre el nacimiento del primer hijo y la concepción del segundo; un estudio definió el intervalo como el tiempo entre partos calculado restando las fechas de ambos nacimientos; y otro estudio utilizó la diferencia entre las fechas de los últimos períodos menstruales de ambos embarazos. Los resultados se ajustaron por edad materna, IMC previo al embarazo, aumento de peso, tabaquismo, enfermedad crónica y nivel socioeconómico(20).

El ORa para la preeclampsia recurrente con un intervalo entre embarazos de menos de 2 años en comparación con 2-4 años fue de 1,01 (IC95%: 0.95-1.07, N =26 174) con heterogeneidad baja ($p=0.72$, $I^2=0\%$). No se encontraron diferencias cuando se subdividió el intervalo de menos de 2 años en dos subgrupos (menos de 1 año o de 1 a 2 años) y se comparó con el intervalo de 2 a 4 años. La prueba de diferencias de subgrupos mostro un valor de p de 0.96 ($I^2=0\%$) lo que implica un efecto similar para los subgrupos. La ORa de la preeclampsia recurrente con un intervalo entre embarazos de más de 4 años en comparación con 2 a 4 años fue de 1.10 (IC95%: 1.02-1.19], con 26 174 mujeres y baja heterogeneidad ($p=0.48$, $I^2=0\%$)(20).

Para aquellas mujeres con antecedentes de preeclampsia en el primer embarazo, el riesgo de recurrencia fue del 13.1% si quedaron embarazadas dentro de los 2 años y del 15.8% si el siguiente embarazo fue después de 8 años o más. Por otro

lado, al comparar intervalos de más de 4 años con intervalos de 2 a 4 años, los autores encontraron un pequeño aumento significativo, ORa=1.10 (IC95%: 1.02-1.19). No se encontró heterogeneidad entre estas estimaciones(20).

En este sentido, un estudio realizado en Noruega que incluyó a 551 478 mujeres que tuvieron dos o más partos únicos y 209 423 mujeres que tuvieron tres o más partos únicos, la PE ocurrió durante el 3.9% de los primeros embarazos, el 1.7% de los segundos embarazos y el 1.8% de los terceros embarazos cuando la mujer tenía la misma pareja(22). El riesgo en un segundo o tercer embarazo estaba directamente relacionado con el tiempo transcurrido desde el parto anterior, y cuando el intervalo entre nacimientos era de 10 años o más, el riesgo se aproximaba al de las mujeres nulíparas. La razón de probabilidad estimada para la preeclampsia fue de 1.16 por año adicional (IC95%: 1.15-1.18). A los 10 años del primer embarazo, el riesgo de PE se había más que triplicado, casi alcanzando el nivel de riesgo que se encuentra entre las mujeres nulíparas. Un intervalo creciente entre el segundo y el tercer parto se asoció de manera similar con un riesgo creciente de preeclampsia. Se sabe que el riesgo de preeclampsia aumenta con la edad materna, y esta relación podría contribuir a un aumento aparente del riesgo con un intervalo entre nacimientos cada vez mayor. No obstante, el mayor riesgo de preeclampsia asociado con un intervalo entre nacimientos cada vez mayor se mantuvo después de controlar la edad materna (en categorías de cinco años) (OR: 1.13 por año, IC95%: 1.12-1.14)(21,22).

2.1.4 Instrumentos de recolección de datos

Debido a que la mayoría de los estudios en los que se ha tratado de dilucidar la relación entre PIP y PE han sido estudios de cohorte, estudios trasversales o de casos y controles, se ha trabajado muchas veces con información puntual mediante revisión de historias clínicas y entrevistas, por lo cual todos los autores han informado el empleo de fichas de recolección de datos adaptadas a las necesidades o variables intervinientes en el análisis de la relación entre PIP y PE(20).

La recopilación de datos para la investigación clínica implica recopilar variables relevantes para las hipótesis de investigación. Estas variables (“parámetros del paciente, elementos de datos, elementos de datos o preguntas”) se agregan en

formularios de recopilación de datos (“Formularios de informe de casos o CRF”, por sus siglas en inglés) para la implementación del estudio. La norma técnica 11179 de la Organización Internacional de Normalización/Comisión Electrotécnica Internacional (ISO/IEC) 1 define un elemento de datos como “una unidad de datos para la cual la definición, identificación, representación y valores permisibles se especifican a través de un conjunto de atributos”. Dichos atributos incluyen: el nombre interno del elemento, el tipo de datos, el título presentado a los usuarios, la descripción detallada y la información de validación básica, como comprobaciones de rango o pertenencia a conjuntos(43).

La reutilización de elementos de datos y CRF puede reducir el tiempo de implementación del estudio y facilitar el intercambio y el análisis de datos agregados de múltiples fuentes. Los CRF admiten la recopilación de datos primarios (en tiempo real) o datos registrados de forma secundaria que se originan en otros lugares (p. ej., el registro de salud electrónico (EHR) o registros en papel). Los EHR y la captura de datos de investigación difieren en que esta última registra un subconjunto de parámetros del paciente (las variables del protocolo de investigación) con mucha mayor profundidad y en forma estructurada al máximo; el texto narrativo no tiene énfasis excepto para registrar información imprevista(43).

2.1.4.1 Caracterización y estado de los estándares CRF

Los estándares CRF se pueden conceptualizar en varios niveles: forma, grupo, sección y artículo. Resumimos las áreas de acuerdo y disputa en cada nivel, y también consideramos aspectos de los procesos de diseño de CRF que impactan la recopilación de datos de investigación consistente(43).

- Nivel de forma

Existe poco consenso sobre la elección y el contenido de los candidatos a la estandarización CRF. Pocos CRF se pueden reutilizar sin cambios en todos los protocolos. Incluso para actividades aparentemente comunes como el examen físico y el historial médico, la captura de datos estructurados (registro explícito de hallazgos) varía enormemente según la enfermedad y el protocolo. Por ejemplo, el sangrado gastrointestinal o la encefalopatía hepática se registran explícitamente en un estudio de cirrosis, pero no en la esquizofrenia(43).

La segregación de elementos de datos relevantes para un protocolo de investigación en CRF individuales a menudo se basa en consideraciones distintas a la agrupación lógica y puede variar con el diseño del estudio. Por ejemplo, en una encuesta única, bien se puede designar un solo CRF para capturar todos los elementos si no son demasiado numerosos. Sin embargo, en un estudio longitudinal, los artículos registrados solo una vez al comienzo del estudio se colocan en un CRF separado de los artículos que se muestrean repetidamente durante múltiples visitas(43).

– Nivel de grupo

Un grupo es un conjunto de parámetros estrechamente relacionados semánticamente. Por ejemplo, un grupo de Medicamentos concomitantes incluiría el nombre del medicamento; cómo se registró (p. ej., nombre genérico o de marca); detalles de la dosis: valor numérico, unidades, frecuencia y duración; una fecha de inicio, fecha de finalización, si se trata de una continuación de la terapia anterior, indicaciones terapéuticas y posiblemente información de cumplimiento. Las asociaciones explícitas entre parámetros relacionados dentro del grupo incluyen lógica de exclusión y expresiones para elementos calculados(43).

– Nivel de sección

Una sección abarca uno o más grupos. La división de los CRF en secciones suele ser arbitraria. En la captura de datos en papel, los CRF que consisten en una sola sección gigante no son desconocidos. Por ejemplo, la revisión de 1989 del Inventario de Personalidad Múltiple de Minnesota para evaluación psiquiátrica tiene 567 preguntas. En EDC en tiempo real, por el contrario, generalmente se prefiere la subdivisión en secciones más pequeñas, lo que permite (o requiere) que el sujeto guarde los cambios de datos antes de pasar a otra sección. Esto minimiza los riesgos de pérdida inadvertida de datos debido a fallas al guardar, tiempos de espera o interrupción del servicio. El tamaño de la sección a menudo está determinado por la cantidad de elementos que se pueden presentar en una sola pantalla de computadora de escritorio(43).

– Nivel de objeto

La estandarización de elementos no es controvertida, ya que es el eje de la interoperabilidad semántica. La teoría del diseño y la medición de encuestas proporciona prácticas recomendadas bien aceptadas para el diseño de buenos ítems, como opciones de respuesta exhaustivas y mutuamente excluyentes, texto de pregunta no principal, y consistencia en la escalada en los conjuntos de respuestas. Una revisión de la literatura, incluidas las recomendaciones de CDASH, brinda una guía general útil sobre la construcción de preguntas de sí/no, la dirección de la escala, los formatos de fecha/hora, el alcance de la recopilación de datos CRF, los datos precargados y la recopilación de datos calculados o derivados(43).

2.1.4.2 Proceso de desarrollo de CRF

La noción de proceso es vital para las métricas de calidad y los resultados se refuerzan a través de estándares como ISO 9000 y la literatura de investigación de resultados de salud. Si bien el contenido del CRF es necesariamente variable, es más fácil llegar a un consenso con respecto a los estándares para procesos explícitos para la identificación o el desarrollo de datos de calidad(43).

El documento de estándares CDASH, "Metodologías recomendadas para crear instrumentos de recopilación de datos", presenta características importantes y necesarias del proceso de desarrollo de CRF. Las técnicas descritas incluyen: revisión adecuada y 'interfuncional' del equipo, control de versiones y procedimientos documentados para el diseño, la capacitación y las actualizaciones de formularios. La FDA también exige rigor en el desarrollo, la validación y el uso de elementos de datos relacionados con los resultados informados por los pacientes como puntos finales del estudio en estudios de investigación de nuevos medicamentos(43).

2.2 Definiciones de términos básicos

Preeclampsia: "PAS \geq 140 mmHg y/o PAD \geq 90 mmHg en al menos 2 ocasiones con al menos 4 horas de diferencia en una paciente previamente normotensa o PAS \geq 160 mmHg o PAD \geq 110 mmHg y la nueva aparición de 1 o más de los siguientes criterios: proteinuria, plaquetopenia, creatinina sérica incrementada, TGO/TGP elevado, edema pulmonar, cefalea y síntomas visuales"(3).

Periodo intergenésico: La duración de los intervalos entre el ultimo evento obstétrico (cesárea, parto, aborto) de una mujer y el inicio de una nueva gestación(3).

Periodo intergenésico prolongado: La duración de los intervalos entre el ultimo evento obstétrico (cesárea, parto, aborto) de una mujer y el inicio de una nueva gestación mayor o igual a 60 meses(21)

2.3 Formulación de la hipótesis

– Hipótesis general

El periodo intergenésico prolongado es un factor de riesgo para desarrollo de preeclampsia en las gestantes atendidas en el Hospital Antonio Lorena del Cusco en el 2022.

– Hipótesis específicas

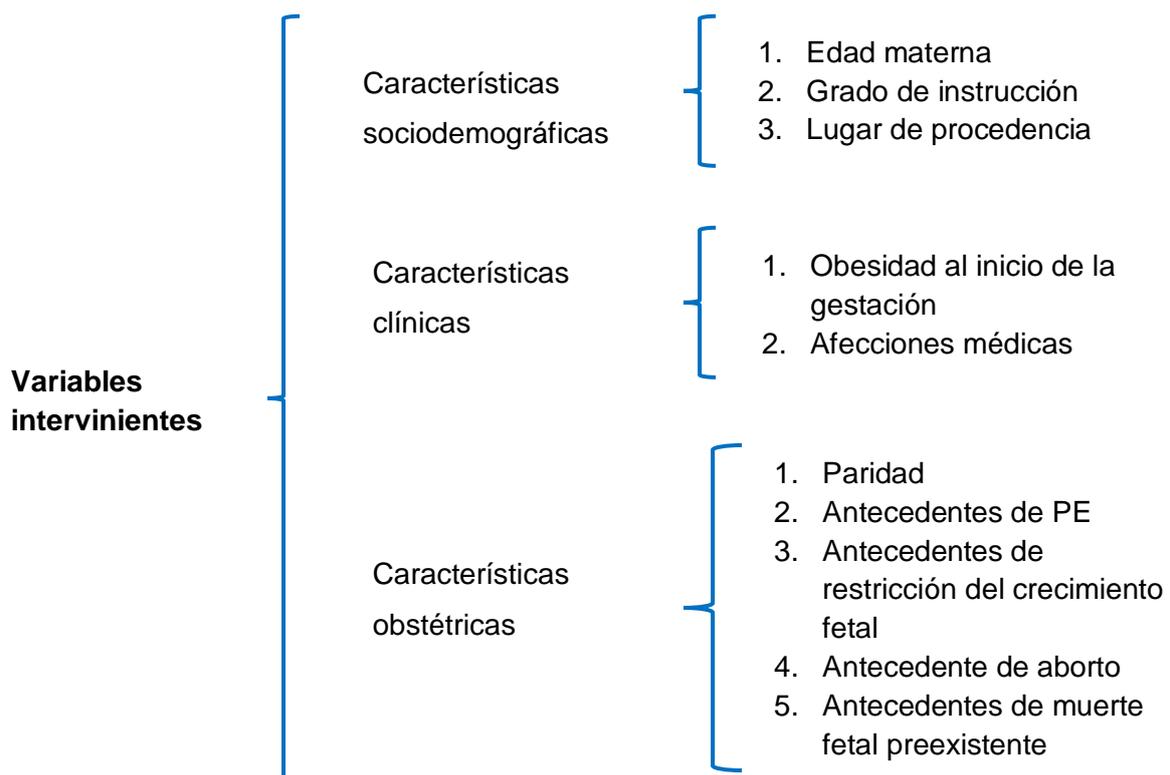
1. El promedio en meses del periodo intergenésico en las gestantes atendidas en el Hospital Antonio Lorena del Cusco durante el año 2022 es mayor a 10 meses respecto al último evento obstétrico.
2. Existe asociación entre las características sociodemográficas (edad materna, grado de instrucción, lugar de procedencia) y el desarrollo de PE entre las gestantes atendidas en el Hospital Antonio Lorena del Cusco durante el año 2022.
3. Existe asociación entre las Características clínicas (obesidad al inicio de la gestación, afecciones médicas preexistentes) y el desarrollo de PE entre las gestantes atendidas en el Hospital Antonio Lorena del Cusco durante el año 2022.
4. Existe asociación entre las características obstétricas (paridad, antecedentes de preeclampsia, antecedentes de restricción del crecimiento fetal, antecedente de aborto, antecedentes de muerte fetal) y el desarrollo de PE entre las gestantes atendidas en el Hospital Antonio Lorena del Cusco durante el año 2022.

2.4 Variables

2.4.1 Variables implicadas

- **Variable independiente:** Periodo intergenésico [periodo transcurrido entre el ultimo evento obstétrico (cesárea, parto, aborto) de una mujer y el inicio de una nueva gestación]
- **Variable dependiente:** Preeclampsia ($PAS \geq 140\text{mmHg}$ y/o $PAD \geq 90\text{mmHg}$ con o sin proteinuria)

2.4.2 Variables no implicadas



2.5 Definiciones operacionales

Variable	Definición conceptual	Naturaleza de la variable	Forma de medición	Indicador	Escala de medición	Instrumento y procedimiento de medición	Expresión final de la variable	Ítem	Definición operacional
Variables independientes									
Periodo intergenésico	Duración de los intervalos entre el último evento obstétrico (cesárea, parto, aborto) de una mujer y el inicio de una nueva gestación.	Cuantitativa	Indirecta	Cantidad de semanas entre las dos últimas gestaciones.	De razón	"Ficha de recolección de datos"	0=Periodo intergenésico adecuado 1= Periodo intergenésico corto (<18 meses) 2=PIP (≥60 meses)	5	Duración entre el final de la última gestación (cesárea, parto, aborto) y la actual
Variables dependientes									
Preeclampsia	"PAS ≥140 mmHg y/o PAD ≥ 90 mmHg en 2 medidas separadas 4 horas después de las 20 ss de gestación en una mujer normotensa o PAS ≥160 mmHg y/o PAD ≥ 110 mmHg y proteinuria ≥ 0.3 g en orina de 24 h o proporción de proteínas (mg/dl)/creatinina (mg/dl) ≥ 0.3 o tira reactiva de orina de proteínas de 1+".	Cualitativa	Indirecta	Diagnóstico de PE en historia clínica.	Nominal	"Ficha de recolección de datos"	"0=No" "1=Si"	1	Diagnóstico de PE según registro en historia clínica realizado al ingreso de la gestante acorde a los criterios diagnósticos establecidos por el MINSA.
Variables intervinientes									
Edad materna	Periodo de tiempo transcurrido en años desde el nacimiento un individuo hasta una determinada fecha donde se realiza la medición.	Cuantitativa	Indirecta	Edad en año.	De razón	"Ficha de recolección de datos"	Edad en años	2	Edad en año registrada en la historia clínica o carné prenatal de la gestante.

Grado de instrucción materna	Grado académico alcanzado por un individuo según los estándares educativos de un estado o gobierno.	Cualitativa	Indirecta	Grado académico máximo alcanzado.	Ordinal	"Ficha de recolección de datos"	0=Analfabeto 1=Primaria 2=Secundaria 3=Superior	3	Grado académico registrado en la historia clínica o carné de la gestante.
Lugar de procedencia	Región geográfica donde se localiza la residencia de un individuo, considerándose como área urbana (aquellas con un mínimo de 100 viviendas agrupadas contiguamente y con una población de 2mil y más habitantes) y área rural con menos de 100 viviendas dispersas y con menos de 2 mil habitantes.	Cualitativa	Indirecta	Lugar de residencia actual.	Nominal	"Ficha de recolección de datos"	0=Rural 1=Urbano	4	Lugar de procedencia registrado en la historia clínica o carné de la gestante.
IMC pregestacional	Resultado de la división entre el peso en kilogramos de un individuo y la talla en metros al cuadrado de una mujer previo al inicio de una gestación.	Cualitativa	Indirecta	En kg/m ² al inicio de la gestación.	Ordinal	"Ficha de recolección de datos"	0=Normal 1=Sobrepeso 2=Obesidad	6	Primer valor de IMC calculado para la gestante según registro de historia clínica o carné prenatal.
Afecciones medicas preexistentes	Enfermedades crónicas ya establecidas y diagnosticadas en un individuo.	Cualitativa	Indirecta	Diagnóstico de patologías crónicas.	Nominal	"Ficha de recolección de datos"	0=No 1=HTA 2=DM2 pregestacional 3=Enfermedad renal 4=Lupus eritematoso sistémico 5=DM2 gestacional	7	Enfermedades diagnosticadas previamente al ingreso de la gestante y registradas en las historias clínicas.

Paridad	El total de gestaciones que terminaron en parto/cesárea/abortos de una mujer, incluyendo las gestaciones en curso.	Cuantitativa	Indirecta	Número de gestaciones	De razón	"Ficha de recolección de datos"	Número de partos	8	Cantidad de partos previos al actual según historia clínica o carné prenatal.
Edad gestacional	Edad en semanas calculada desde la fecha probable de última regla o según resultado ecográfico para una gestación al momento de ocurrido el término de esta.	Cuantitativa	Indirecta	En semanas de gestación.	De razón	"Ficha de recolección de datos"	En semanas de gestación	9	Edad de gestación en semanas registradas según historia clínica.
Antecedentes de preeclampsia	Informe de diagnóstico previo de preeclampsia durante una gestación anterior según criterio de ACOG.	Cualitativa	Indirecta	Diagnóstico e de PE en gestaciones anteriores.		"Ficha de recolección de datos"	"0=No" "1=Si"	10	Registro de antecedentes de preeclampsia durante gestación anterior según historia clínica o carné prenatal.
Antecedentes de restricción del crecimiento fetal	Informe de diagnóstico previo de fracaso de un feto en alcanzar el crecimiento esperado durante una gestación anterior.	Cualitativa	Indirecta	Diagnóstico e en gestaciones anteriores.	Nominal	"Ficha de recolección de datos"	"0=No" "1=Si"	11	Registro de antecedentes de restricción de crecimiento fetal durante gestación anterior según historia clínica o carné prenatal.
Antecedente de aborto	Informe de diagnóstico previo de abortos completos o incompletos durante una gestación anterior.	Cualitativa	Indirecta	Diagnóstico e de aborto en alguna gestación.	Nominal	"Ficha de recolección de datos"	"0=No" "1=Si"	12	Registro de antecedentes de aborto durante gestación anterior según historia clínica o carné prenatal.
Antecedentes de muerte fetal	Informe de diagnóstico previo de muerte intrauterina de un feto durante una gestación anterior.	Cualitativa	Indirecta	Diagnóstico e de muerte fetal en alguna gestación.	Nominal	"Ficha de recolección de datos"	"0=No" "1=Si"	13	Registro de antecedentes de muerte fetal durante gestación anterior según historia clínica o carné prenatal.
Sexo del recién nacido	La totalidad de características de estructura reproductiva, funciones, fenotipo y	Cualitativa	Indirecta	Sexo registrado en historia clínica.	Nominal	"Ficha de recolección de datos"	0=Femenino 1=Masculino	14	Sexo del neonato según registro de historia clínica.

	genotipo, que diferencian al organismo masculino del femenino.								
--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

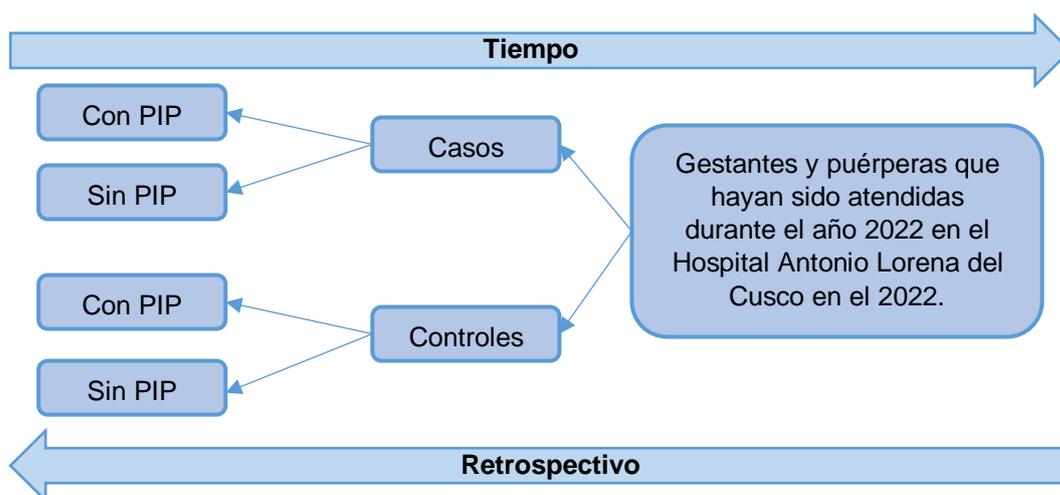
CAPITULO 3. MÉTODOS DE INVESTIGACIÓN

3.1 Tipo de investigación

- **Cuantitativo:** Porque cuantifica la frecuencia y relaciones entre las variables de estudio.
- **Observacional:** Porque se basa en el registro del comportamiento de las variables sin causar intervenciones que alteren su comportamiento.
- **Trasversal:** Porque la medición de las variables solo se realizará en un punto de corte del tiempo de evolución de una patología.
- **Retrospectivo:** La información del estudio se recolectará de bases de datos secundarias como son los registros médicos de pacientes.
- **Analítico:** Se evaluará estadísticamente relaciones entre dos o más variables, principalmente el cálculo de factores de riesgo.

3.2 Diseño de la investigación

- **Casos y controles:** Porque se basa en la comparación de un grupo de pacientes, en este caso pacientes con diagnóstico de PE (Casos), con un grupo de paciente de condiciones similares pero sanos o que no presentan PE (controles). Además, por la revisión de la literatura, se ha identificado que la prevalencia de PE es menor al 15%, por lo cual cumple con los supuestos necesarios para un estudio de casos y controles.



3.3 Población y muestra

3.3.1 Descripción de la población

Gestantes y puérperas que hayan sido atendidas durante el año 2022 en el Hospital Antonio Lorena del Cusco en el 2022.

3.3.2 Criterios de inclusión y exclusión

– **Criterios de inclusión para los casos**

- Historias clínicas de gestantes con edad ≥ 18 años.
- Historias clínicas de pacientes con 1 o más gestaciones anteriores.
- Historias clínicas de gestantes con embarazo > 20 semanas de edad gestacional.
- Historias clínicas de pacientes con diagnóstico de preeclampsia al ingreso o durante su estancia en el Hospital Antonio Lorena del Cusco durante el 2022.

– **Criterios de inclusión para los controles**

- Historias clínicas de gestantes con edad ≥ 18 años.
- Historias clínicas de pacientes con 1 o más gestaciones anteriores.
- Historias clínicas de gestantes con embarazo > 20 semanas de edad gestacional.
- Historias clínicas de pacientes sin diagnóstico de preeclampsia al ingreso o durante su estancia en el Hospital Antonio Lorena del Cusco durante el 2022.

– **Criterios de exclusión**

- Historias clínicas de gestantes que no presenten datos sobre el periodo intergenésico.
- Historias clínicas de gestantes con información poco legible.
- Historias clínicas de gestantes no atendidas para parto vaginal o cesárea en el Hospital Antonio Lorena del Cusco durante el 2022.

3.3.3 Muestra

– **Población de estudio**

Gestantes que hayan sido atendidas durante el año 2022 en el Hospital Antonio Lorena del Cusco en el 2022 y hayan tenido terminación del parto en el mismo hospital.

– **Unidad de muestreo**

Gestantes atendidas a lo largo del año 2022 en el “Hospital Antonio Lorena del Cusco”.

– **Unidad de análisis**

Gestantes atendidas a lo largo del año 2022 en el “Hospital Antonio Lorena del Cusco”.

– **Unidad de información**

Historias clínicas y carnets prenatales de gestantes atendidas a lo largo del 2022 en el “Hospital Antonio Lorena del Cusco”.

– **Tipo de muestreo**

Muestreo por conveniencia.

– **Tamaño de la muestra**

Se empleó el cálculo muestral para estudios de tipo casos y controles, para grupos independientes, en una relación de casos/controles de 1:1. Se considero como factor de exposición el tener un periodo intergenésico prolongado >48 meses, en base a los hallazgos de Loyola Campos GM(31), por lo que se tomó como proporción de gestantes con PE con periodo

[1] Tamaños de muestra. Estudios de casos y controles. Grupos independientes:

Datos:

Proporción de casos expuestos: 57,000%
Proporción de controles expuestos: 35,581%
Odds ratio a detectar: 2,400
Número de controles por caso: 1
Nivel de confianza: 95,0%

Resultados:

Potencia (%)	Tamaño de la muestra*		
	Casos	Controles	Total
80,0	84	84	168

*Tamaños de muestra para aplicar el test χ^2 sin corrección por continuidad.

intergénésico prolongado (casos expuestos) de 57% y OR de 2.4. Se tomo además un nivel de confianza del 95% y con potencia del 80% para el cálculo estadístico.

El cálculo estadístico se realizó en el programa estadístico EPIDAT, según los parámetros previamente descritos, calculando una muestra de 84 casos y 84 controles.

3.4 Técnicas, instrumentos y procedimientos de recolección de datos

– Técnicas

Se utilizará como técnica de investigación la recolección de datos a través de revisión de registros clínicos de pacientes (“historias clínicas”).

– Instrumentos

Se elaboro una “ficha de recolección de datos”, basado en parámetros estandarizados para la clasificación y delimitación de las variables incluidas en este estudio, según informes previos de la literatura científica disponible a nivel local e internacional.

La “ficha de recolección de datos” elaborada consta de tres secciones, que se describen a continuación:

- Primera parte: Definición de grupos de casos y controles al cual pertenece la participante. Se considerará como casos las historias clínicas de gestantes que hayan ingresado con diagnóstico de PE o se halla establecido el diagnostico durante su estadía hospitalaria, según los criterios clínicos establecidos por las guías de práctica clínica del Ministerio de Salud(3). Además, los controles serán seleccionados entre las gestantes que no se haya realizado diagnóstico de PE al ingreso al “Hospital Antonio Lorena del Cusco”.
- Segunda parte: Describe las de tipo demográfico y social de las pacientes incluidas. En esta sección se incluyen las variables edad materna (en años), grado de instrucción (“analfabeto/ primaria/ secundaria/ superior”) y lugar de procedencia (“rural/ urbano”).
- Tercera parte: Describe las características clínicas de las participantes. En esta sección se incluyen las variables periodo

intergenésico (<18 meses, 18-60 meses, ≥ 60 meses), IMC pregestacional (normal, sobrepeso, obesidad) y afecciones medicas preexistentes (ninguna, HTA pregestacional, DM2 pregestacional, enfermedad renal, lupus eritematoso sistémico, DM2 gestacional).

- Cuarta parte: Describe las características de tipo obstétrico de las participantes. En esta sección se incluyen las variables paridad (número de partos), edad gestacional (en semanas), antecedentes de preeclampsia (no/si), antecedentes de “restricción de crecimiento fetal” (“no/ si”), antecedentes de aborto (“no/ si”) y antecedentes de muerte fetal (“no/ si”).

La validación de la “ficha de recolección de datos” será realizada mediante la aplicación de juicio de expertos con la finalidad de evaluar valides de contenido y prueba piloto para evaluar valides interna.

- Para realizar la valides de contenido mediante juicio de expertos, se envió el instrumento elaborado a 5 ginecólogos con experiencia en campo clínico para su revisión y llenado de ficha de evaluación de contenido. Las respuestas se analizarán mediante la aplicación del índice de concordancia Kappa, considerando significativo si se obtiene un valor p menor a 0.05(44).
- Para realizar la valides interna, se realizó una prueba piloto aplicada a 30 gestantes, que no serán incluidas en el estudio final. Se aplicará el alfa de Cronbach, considerando significativos valores superiores a 0.7

– **Procedimientos de recolección de datos**

Para este estudio se realizará una solicitud dirigida al director del “Hospital Antonio Lorena del Cusco”, con atención al jefe del área de registros clínicos, para que se brinde las facilidades para el acceso y ubicación de las historias clínicas de las pacientes que cumplan los criterios de inclusión para este trabajo.

En base a los registros de las pacientes identificadas, se realizará selección aleatoria para asignar a las pacientes a los grupos de casos y controles según definición de criterios de inclusión. Posteriormente la información será recabada de forma física mediante “fichas de recolección de datos” impresas, las cuales

serán digitalizadas mediante el llenado de un documento en Excel al terminar la recolección de datos.

La base de datos en Excel será revisada para su limpieza y control de calidad por el tesista, tras lo cual se exportará el programa estadístico para su análisis. En el programa estadístico Stata.v15, se realizará el análisis de la información recabada y se elaborará tablas y gráficos de resumen de datos en base a los resultados obtenidos.

Finalmente, la tesis será redactada para su aprobación y posterior sustentación.

3.5 Plan de análisis de datos

La información recolectada mediante fichas de recolección de datos se registrará en una base de datos en Excel tras lo cual se exportará al programa estadístico Stata v15, donde se realizará el análisis estadístico.

Para la estadística descriptiva de variables cualitativas se empleará frecuencias y porcentajes comparando los casos y controles. Mientras que, para las variables cuantitativas, se empleara medidas de tendencia central. En el caso de que tengan comportamiento normal se empleara media y desviación estándar, mientras que si no tienen comportamiento normal se empleara mediana y rangos intercuartílicos. Para evaluar la normalidad de las variables de tipo numérico (cuantitativas) se empleará la prueba de Shapiro Wilk, considerando normalidad si se obtiene un valor p mayor a 0.05.

En el análisis bivariado se empleará para comparar la variable dependiente (preeclampsia) con variables cualitativas se aplicará prueba de Chi-cuadrado, mientras que para las variables cuantitativas si tuvieran un comportamiento normal se aplicará prueba de T de Student mientras que para las que no tenga comportamiento normal se empleara Suma de rangos de Wilcoxon. Para las pruebas mencionadas, se consideró significativo si es que se obtuvo un valor p menor a 0.05. Además, se realizará modelos de regresión logística, mediante metodología Poisson, de tipo no ajustado para calcular OR ("odds ratio") no ajustados para modelos univariados de las variables involucradas en el estudio. Se estimará además los IC95% y valores p correspondientes.

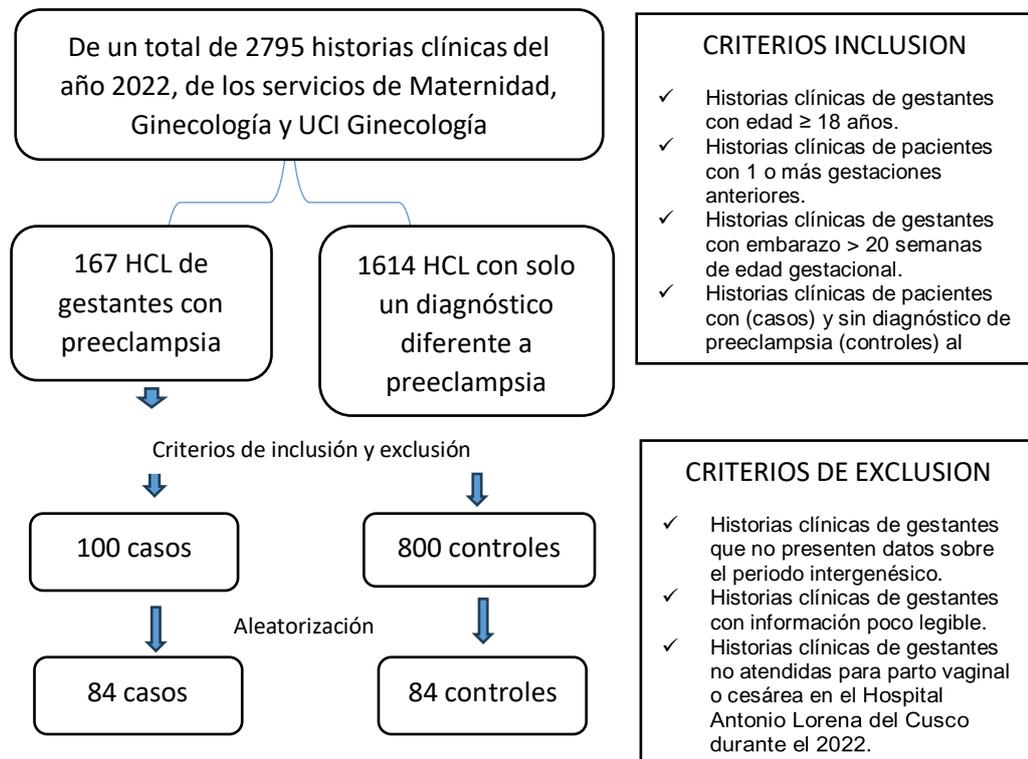
Finalmente, para identificar el rol del periodo intergenésico como un factor asociado a preeclampsia, se empleará modelo de regresión logística mediante

implementación de metodología Poisson. Los modelos de regresión empleados serán ajustados por las variables intervinientes con un valor $p < 0.05$ en el análisis bivariado. Se calculará valor de OR ajustado, IC95% y valor p

CAPITULO 4: RESULTADOS, DISCUSION

4.1 Flujoograma de recolección de datos

Se analizaron las historias clínicas de 168 gestantes que fueron atendidas en el área de Gineco-Obstetricia del Hospital Antonio Lorena del Cusco durante el 2022. De acuerdo al tamaño muestral hallado previamente, se seleccionó 84 casos y 84 controles, con una relación de 1 a 1. Los casos fueron definidos como las historias clínicas de gestantes que hayan ingresado con diagnóstico de PE o se halla establecido el diagnostico durante su estadía hospitalaria, según los criterios clínicos establecidos por las guías de práctica clínica del Ministerio de Salud; los controles fueron definidos como las historias clínicas de gestantes que hayan ingresado sin el diagnóstico de PE; ambos grupos cumplieron los criterios de inclusión y exclusión.



4.2 Resultados

4.1.1. Análisis Univariado

Tabla 1: Promedio en meses del periodo intergenésico en las gestantes atendidas en el Hospital Antonio Lorena del Cusco durante el año 2022.

Estadísticos			
Periodo intergenésico			
No	N	Válido	92
		Perdidos	0
	Media	64,04	
	Mediana	60,00	
	Moda	24	
Si	N	Válido	86
		Perdidos	0
	Media	90,42	
	Mediana	84,00	
	Moda	36 ^a	

Según los hallazgos del estudio, la media de meses obtenida para los pacientes sin preeclampsia es de 64.04, mientras que la media para el grupo con preeclampsia fue de 90.42, lo cual sugiere que los meses transcurridos luego del primer evento obstétrico son superiores en aquellas pacientes con diagnóstico de preeclampsia.

Tabla 2: Características sociodemográficas (edad materna, grado de instrucción, lugar de procedencia) y el desarrollo de PE entre las gestantes atendidas en el Hospital Antonio Lorena del Cusco durante el año 2022

		N	%
Edad	18-23	17	9,6
	24-29	59	33,1
	30-35	62	34,8
	36-+	40	22,5
Grado de instrucción	Primaria	31	17,5%
	Secundaria	102	57,6%
	Superior	44	24,9%
Lugar de procedencia	Rural	78	43,8%
	Urbano	100	56,2%

Según la tabla 2, la muestra analizada se enmarca según las siguientes características sociodemográficas. El 57.3% (n: 102) de gestantes se encontraban en el rango de edad entre 30 a 59 años (adultos), seguido del

42.7% (n: 76) entre 18 a 29 años (joven).

Respecto al grado de instrucción, del total la muestra, el 57.6% tiene grado de instrucción secundaria. Además, la procedencia predominante es la urbana con un 56,2% (n: 100).

Tabla 3: Características clínicas (obesidad al inicio de la gestación, afecciones médicas preexistentes) y el desarrollo de PE entre las gestantes atendidas en el Hospital Antonio Lorena del Cusco durante el año 2022.

Características clínicas		N	%
generales			
Periodo intergenésico	Corto	7	3,9%
	Normal	79	44,4%
	Largo	92	51,7%
IMC Pregestacional	Normal	46	25,8%
	Sobrepeso	75	42,1%
	Obesidad	57	32,0%
Afecciones Preexistentes	No	170	95,5%
	Si	8	4,5%

Según la tabla 3, que presenta las características clínicas de la muestra, predomina un periodo intergenésico largo (mayor a 60 meses) con un 51.7% (n: 92), seguido del periodo normal (44.4%; n: 79), y corto (3.9%).

Respecto al IMC pregestacional, los resultados señalan que predomina el sobrepeso (42.1%; n: 75), seguido de obesidad (32%; n: 57) y peso normal (25.8%; n: 46). En cuanto a las afecciones preexistentes, en el 95.5% (n: 170) de la muestra estudiada no se presentaron afecciones preexistentes.

Tabla 4: Características obstétricas (paridad, antecedentes de preeclampsia, antecedentes de restricción del crecimiento fetal, antecedente de aborto, antecedentes de muerte fetal) y el desarrollo de PE entre las gestantes atendidas en el Hospital Antonio Lorena del Cusco durante el año 2022

Características obstétricas		N	%
Paridad	Primípara	81	45,5%
	Múltipara	92	51,7%
	Gran múltipara	5	2,8%
Edad Gestacional	<37	44	24,7%
	37-40	105	59,0%
	>40	29	16,3%
Antecedentes de preeclampsia	No	160	89,9%
	Si	18	10,1%
Antecedente de RCIU	No	178	100,0%
	Si	0	0,0%
Antecedente de aborto	No	115	64,6%
	Si	63	35,4%
Antecedente de muerte fetal	No	175	98,3%
	Si	3	1,7%

Según la tabla 4, se observa que el 51.7% de la muestra son gestantes múltiparas, seguido de un 45.5% de gestantes primíparas. Respecto a la edad gestacional, se observa que el 59% de las madres estudiadas presentan una edad gestacional entre 37 y 40 semanas. Respecto a los antecedentes de preeclampsia, el 89.9% no tienen antecedentes de preeclampsia. Respecto al antecedente de aborto, el 64.65 no tienen antecedentes. Finalmente, en cuanto a antecedente de muerte fetal, el 98.3% de la muestra estudiada no presento este antecedente.

4.1.2. Análisis Bivariado

Tabla 5: Análisis bivariado de variables intervinientes

		Diagnóstico de preeclampsia				p	ORc	95% C.I.	
		Si		No				Inferior	Superior
		N	%	N	%				
Edad Materna	18-23	5	2,8%	12	6,7%	.024	REF	REF	REF
	24-29	24	13,5%	35	19,7%	-	1.6457	0.5131	5.2784
	30-35	31	17,4%	31	17,4%	-	2.4	.7571	8.2992
	36-+	26	14,6%	14	7,9%	-	4.4571	1.304	16.2414
Grado de instrucción	Primaria	20	11,3%	11	6,2%	.031	1.93	0.9277	4.0292
	Secundaria	51	28,8%	51	28,8%	-	3.515	1.3401	9.2202
	Superior	15	8,5%	29	16,4%	-	REF	REF	REF
Lugar de procedencia	Rural	42	23,6%	36	20,2%	.227	1.484	0.818	2.692
	Urbano	44	24,7%	56	31,5%	-	REF	REF	REF
Periodo intergenésico	Corto	3	1,7%	4	2,2%	.036	1.225	0.2563	5.8553
	Normal	30	16,9%	49	27,5%	-	REF	REF	REF
	Largo	53	29,8%	39	21,9%	-	2.2197	1.2008	4.103
IMC	Normal	17	9,6%	29	16,3%	.038	REF	REF	REF
Pregestacional	Sobrepeso	34	19,1%	41	23,0%	-	1.4146	0.6671	3.0
	Obesidad	35	19,7%	22	12,4%	-	2.7139	1.2173	6.0506

Afecciones preexistentes	Si	6	3,4%	2	1,1%	.158	3.375	0.6623	17.198
	No	80	44,9%	90	50,6%	-	REF	REF	REF
Paridad	Primípara	26	14,6%	55	30,9%	.000	REF	REF	REF
	Múltipara	56	31,5%	36	20,2%	-	3.2906	1.7581	6.1589
	Gran múltipara	4	2,2%	1	0,6%	-	8.4615	0.9004	79.5175
Edad gestacional	<37	35	19,7%	9	5,1%	.000	5.833	2.543	13.378
	37-40	42	23,6%	63	35,4%	-	REF	REF	REF
	>40	9	5,1%	20	11,2%	-	0.6750	0.2805	1.6246
Antecedentes de preeclampsia	Si	14	7,9%	3	1,7%	.003	5.768	1.595	20.8531
	No	72	40,4%	89	50,0%	-	REF	REF	REF
Antecedente de RCIU	Si	0	0,0%	0	0,0%	-	-	-	-
	No	86	48,3%	92	51,7%	-	-	-	-
Antecedente de aborto	Si	27	15,2%	36	20,2%	.281	0.7119	0.3835	1.3215
	No	59	33,1%	56	31,5%	-	REF	REF	REF
Antecedente de muerte fetal	Si	1	0,6%	2	1,1%	.600	0.5294	0.0471	5.9462
	No	85	47,8%	90	50,6%	-	REF	REF	REF

Según la tabla, que muestra los resultados del OR ajustado, tener más de 36 años incrementa significativamente la probabilidad de desarrollar preeclampsia en referencia a tener entre 18 y 23 años (OR: 4.4571; IC95%: 1.304-16.2414). Respecto a la variable edad materna, los resultados muestran que tener formación primaria (OR: 3.5152; IC95%: 1.3401-9.2202) y secundaria (Or:1.93; Ic95%: 9.277-4.0292) incrementa la probabilidad de preeclampsia con referencia a tener instrucción superior. Respecto a la variable periodo intergenésico, tener un periodo intergenésico largo incrementa la probabilidad de preeclampsia (OR: 2.2197; IC95%: 1.2008-4.103), tomando como referencia el periodo normal. Respecto al IMC pregestacional, los resultados señalan que la condición de tener obesidad incrementa la probabilidad de tener preeclampsia, tomando como referencia el peso normal (OR: 2.7139; IC95%: 1.2173-6.0506). Respecto a la paridad, ser múltipara incrementa la probabilidad de preeclampsia, tomando como referencia la primiparidad (OR: 3.2906; IC95%:1.7581-6.1589). Finalmente, respecto a la edad gestacional, tener menos de 37 años incrementa la probabilidad de preeclampsia, tomando como referencia tener entre 37-40 años (OR:5.833; IC95%2.543-13.378).

4.1.3 Análisis Multivariado

Tabla 6: Análisis multivariado de variables sociodemográficas

		Diagnóstico de preeclampsia				p	ORa	95% C.I.	
		Si		No				Inferior	Superior
		N	%	N	%				
Edad Materna	18-23	5	2,8%	12	6,7%	,038	-	-	-
	24-29	24	13,5%	35	19,7%	,355	1,754	,534	5,762
	30-35	31	17,4%	31	17,4%	,107	2,649	,810	8,668
	36-+	26	14,6%	14	7,9%	,012	5,169	1,439	18,566
Grado de instrucción	Primaria	20	11,3%	11	6,2%	,059	2,678	,962	7,454
	Secundaria	51	28,8%	51	28,8%	,035	2,276	1,060	4,886
	Superior	15	8,5%	29	16,4%	,068	-	-	-
Lugar de procedencia	Rural	42	23,6%	36	20,2%	,275	1,443	,747	2,787
	Urbano	44	24,7%	56	31,5%	-	-	-	-

En la tabla 5, que presenta los resultados del análisis multivariado que se obtuvieron al aplicar la prueba de regresión logística binaria, tomando como método de entrada *intro*, estos resultados señalan los Odds Ratio y sus respectivos intervalos de confianza al 95%. Para edad materna, tener 36 o más años se asocia con un mayor probabilidad de desarrollar preeclampsia (OR: 5.169) frente a un grupo etario de entre 18 y 23 años, además, los valores obtenidos en el intervalo de confianza al 95%, oscilan entre 1.439 (inferior) y 18.566 (superior), los cuales, al estar completamente sobre la unidad, indican que la asociación es significativa. Respecto al grado de instrucción, los resultados señalan que tener formación secundaria incrementa las probabilidades de desarrollar preeclampsia respecto a tener formación superior (OR: 2.276; IC 95%: 1.060-4.886).

Tabla 7 Análisis multivariado de variables de clínicas generales

		Diagnóstico de preeclampsia				p	ORa	95% C.I.	
		Si		No				Inferior	Superior
		N	%	N	%				
Periodo intergenésico	Normal	30	16,9%	49	27,5%	,050	-	-	-
	Corto	3	1,7%	4	2,2%	,650	1,456	,288	7,356
	Largo	53	29,8%	39	21,9%	,015	2,196	1,169	4,125
IMC Pregestacional	Normal	17	9,6%	29	16,3%	,067	-	-	-
	Sobrepeso	34	19,1%	41	23,0%	,394	1,404	,643	3,065
	Obesidad	35	19,7%	22	12,4%	,025	2,567	1,127	5,851
Afecciones Preexistentes	Si	6	3,4%	2	1,1%	.151	3,371	,641	17,728
	No	80	44,9%	90	50,6%	-	-	-	-

Según los resultados de la prueba de regresión logística binaria, el periodo intergenésico largo incrementa la probabilidad de desarrollar preeclampsia (OR: 2.196 IC 95%: 1.169 - 4.125) respecto al periodo normal. En relación con el IMC pregestacional, los resultados señalan que sufrir de obesidad incrementa la probabilidad de desarrollar preeclampsia respecto a tener un

peso normal (OR: 2.567; IC 95%: 1.127-5.851).

Tabla 8 Análisis multivariado de variables obstétricas

		Diagnóstico de preeclampsia				P	ORa	95% C.I.	
		Si		No				Inferior	Superior
		N	%	N	%				
Paridad	Primípara	26	14,6%	55	30,9%	,003	-	-	-
	Múltipara	56	31,5%	36	20,2%	,001	3,269	1,633	6,546
	Gran múltipara	4	2,2%	1	0,6%	,266	3,866	,358	41,797
Edad Gestacional	<37	35	19,7%	9	5,1%	,000	5,372	2,208	13,068
	37-40	42	23,6%	63	35,4%	,001	-	-	-
	41- +	9	5,1%	20	11,2%	,913	,950	,373	2,415
Antecedentes de preeclampsia	Si	14	7,9%	4	2,2%	,031	4,837	1,158	20,207
	No	72	40,4%	88	49,4%	-	-	-	-
Antecedente de RCIU	Si	0	0,0%	0	0,0%	-	-	-	-
	No	86	48,3%	92	51,7%	-	-	-	-
Antecedente de aborto	Si	27	15,2%	36	20,2%	,739	,739	,364	1,500
	No	59	33,1%	56	31,5%	-	-	-	-
Antecedente de muerte fetal	Si	1	0,6%	2	1,1%	,564	,564	,042	7,519
	No	85	47,8%	90	50,6%	-	-	-	-

Respecto a paridad, los resultados sugieren que ser múltipara incrementa la probabilidad de desarrollar preeclampsia respecto a ser primípara (OR: 3.269; IC 95%: 1.633-6.546). Respecto a edad gestacional, tener entre menos de 37 semanas de gestación aumenta la probabilidad de desarrollar preeclampsia respecto a tener menos entre 37 a 40 semanas (OR: 5.372; IC95%: 2.208 - 13.068). Finalmente, los resultados señalan que poseer antecedentes de preeclampsia incrementa la probabilidad de desarrollar preeclampsia (OR: 4.835; IC 95%: 1.158- 20.207).

Tabla 9 Modelo de regresión logística binaria método blackwaer elimination

	B	p	Exp(B)	95% C.I. para EXP(B)	
				Inferior	Superior
Periodo intergenésico normal		,058			
Periodo intergenésico corto (1)	,181	,849	1,198	,185	7,761
Periodo intergenésico largo (2)	,861	,018	2,364	1,161	4,815
Paridad primípara		,007			
Paridad múltipara (1)	1,130	,002	3,096	1,523	6,296
Paridad gran múltipara (2)	1,290	,282	3,633	,346	38,185
Edad gestacional 37 40 (ref)		,001			

Edad gestacional <37 (1)	1,752	,000	5,764	2,321	14,317
Edad gestacional >40 (2)	,025	,959	1,025	,394	2,671
Antecedentes de preeclampsia (1)	1,573	,032	4,822	1,145	20,308

Una vez identificadas las variables con asociación significativa con el diagnóstico de preeclampsia (edad materna, grado de instrucción, periodo intergenésico, paridad, edad gestacional nominal, antecedentes de preeclampsia, IMC pregestacional), estas fueron analizadas en un modelo de regresión logística binaria, utilizando el método de entrada hacia atrás: LR. Este método inserta todas las variables y luego descarta por pasos aquellas cuyo valor predictivo no es significativo. De este modo, los resultados de las variables del modelo, en el paso final fue: para periodo intergenésico largo tomando como referencia al periodo intergenésico normal, al obtenerse un OR de 2.364 con un valor mínimo y máximo del intervalo de confianza de 1.161 y 4.815, respectivamente, los cuales, al estar complementemente sobre la unidad, son significativos. Es decir, la condición de tener un periodo intergenésico largo incrementa significativamente la probabilidad de desarrollar preeclampsia.

Además, se observa que la condición de ser múltipara incrementa significativamente la probabilidad de desarrollar preeclampsia (OR: 3.096; IC95%: 1.523 – 6.296), tomando como referencia la paridad primípara; del mismo modo, la condición de tener una edad gestacional inferior a 37 semanas incrementa la probabilidad de padecer preeclampsia significativamente (OR: 5.764; IC95%: 2.321 – 14.317) tomando como referencia la edad gestacional de entre 37 y 40 semanas; finalmente, se ha observado que la condición de poseer antecedentes de preeclampsia incrementa significativamente la probabilidad de diagnóstico de preeclampsia (OR: 4.822; IC95%: 1.145 - 20.308).

Para calcular la probabilidad de preeclampsia tomando en cuenta los resultados del modelo de regresión logística binaria, se considera la siguiente formula:

$$\log(p/1-p) = \beta_0 + \beta_1 \cdot x_1 + \beta_2 \cdot x_2 + \dots + \beta_n \cdot x_n$$

4.3. DISCUSION

La preeclampsia es un proceso patológico complejo que se origina en la interfaz materno-fetal, que afecta múltiples sistemas de órganos, y que se caracteriza por la hipertensión y daño de órgano diana de nueva aparición, incluida la proteinuria después de las 20 semanas de gestación. Se presenta en todas las poblaciones con una incidencia general que varía entre el 2% a 8 %; sin embargo, las diferencias geográficas, socioeconómicas y raciales hacen que su frecuencia en algunas áreas varíe entre el 0.4% al 16% (5). La preeclampsia afecta aproximadamente a 4 millones de mujeres anualmente, provocando la muerte de más de 70 000 mujeres y 500 000 neonatos.

La preeclampsia constituye un problema de salud pública en medicina materno perinatal. Por ello, el reconocimiento de los factores asociados es de vital importancia para su manejo inicial (38). Sin embargo, los mecanismos que la desencadenan no están totalmente precisados y han sido múltiples las teorías que intentan explicar su etiología (35).

Sin embargo, a pesar de la considerable cantidad de pruebas acerca de la influencia genética y ambiental en la susceptibilidad de preeclampsia, hasta el momento son escasos los estudios que han tratado de medir y diferenciar la contribución de cada uno de estos mecanismos en relación a la preeclampsia. Además, la importancia de los nuevos factores asociados para predecir la aparición de esta enfermedad aún no está claramente establecida.

Respecto al Objetivo general, de determinar la asociación entre el periodo intergenésico prolongado y preeclampsia en gestantes atendidas en el Hospital Antonio Lorena del Cusco durante el 2022

El 29.8% de gestantes con preeclampsia presentaron periodo intergenésico largo mientras que el 21.9% de las gestantes sin preeclampsia también lo presentaron.

En cambio, el estudio realizado por Horna. F., Perú-Chiclayo, 2019 (30) mostró diferencia, ya que 18.9% de las gestantes con preeclampsia presentaron periodo intergenésico prolongado y las gestantes sin preeclampsia presentaron un periodo intergenésico largo en un 2.17%.

Del mismo modo, otro estudio peruano Loyola G, Lima-2018 (31). Contrasta estas relaciones de frecuencia, obteniendo un 56.8% de gestantes expuestas al periodo

intergenésico largo, mientras que las gestantes sin preeclampsia poseen una exposición de 35.1%. Asimismo, se observó una diferencia en el estudio de Ayala. G, Peru-Lima,2022 (24), ya que el 78.8% de las gestantes con preeclampsia tuvieron periodo intergenésico largo.

En el presente estudio, las gestantes presentan 2.21 veces más probabilidad de padecer preeclampsia cuando tienen un periodo intergenésico largo en comparación con las que tienen un periodo intergenésico normal, con un OR de 2.219 (IC95%:1.21-6.05), siendo esta asociación estadísticamente significativa con un p=0.036.

Esta asociación es respaldada por evidencia científica, nacional e internacional. Dentro de los estudios nacionales con mayor similitud sociodemográfica, se tiene a Horna. F, Chiclayo 2019 (30), quien demostró que las gestantes con periodo intergenésico largo tienen 10.46 veces más probabilidad de padecer preeclampsia (OR: 10.46; IC95%: 5.7-19.29; p<0.05). Además, para reforzar esta asociación se tienen a los estudios de Loyola. G. (OR: 2.4; IC95%: 1.08-5.42), en Lima-2018, (31) y Ayala. F. (OR:3.34; IC95%: 1.32-8.45), en Lima-2022 (24). Por otra parte, dentro de los estudios Internacionales que refuerzan esta asociación se encuentran Hanley. G. Canada-2017 (25) con un OR de 1.66 e IC95% de 1.39-2.0.

Del mismo modo, el estudio de Jasovic E. Macedonia-2017 (27) tienen cierta similitud con el presente estudio, dado que se ha determinado que existe 4.03 veces más probabilidad de presentar preeclampsia severa en mujeres con periodo intergenésico mayor a 120 meses (OR 4.03: IC95%;1.69-9.61; p=0.003).

Por otra parte, el estudio de Njoroge S. EE. UU-2021 (29), reveló un OR de 1.04 (IC 95%;0.91-1.19; p=0.60). Este hallazgo exhibe una disparidad en comparación con los resultados obtenidos en el presente estudio, evidenciando que su asociación no fue estadísticamente significativa.

Tras un análisis multivariado, se identificaron variables intervinientes confusoras, como factores sociodemográficos, clínicos y obstétricas que muestran una asociación significativa con la preeclampsia. Estos factores incluyen edad materna ≥ 36 años (ORa 5.16), educación secundaria (ORa 2.27), obesidad (ORa 2.56), multiparidad (ORa 3.26), edad gestacional <37 semanas (ORa 5.37) y antecedente de preeclampsia (ORa 4.83). Estas variables no alteraron la asociación entre un intervalo intergenésico prolongado y la preeclampsia, que se expresó con un ORa de 2.196 (IC 95%: 1.169-4.125) y un

valor de p de 0.015.

Esta asociación de ORa es fortalecida por el estudio de Ayala. F. Lima-2022 (24) quien encontró un ORa 2.84; IC 95%;(1.05-7.7), al realizar un modelo de regresión logística binaria para controlar las variables confusoras predictoras como edad materna avanzada y antecedente de preeclampsia. Así mismo, Chen P. China-2021 (26) respalda esta asociación de periodo intergenésico prolongado (≥ 60 meses) y preeclampsia al hallar un RRa 3.33; IC 95%;(2.97-3.74), al controlar las variables confusoras de periodos intergenésicos de <6 meses, 18 meses, 30 meses y 42 meses.

Por otro lado, el estudio Mignini L. América latina-2016 (19) tiene cierta similitud con el presente estudio, ya que encontró que los periodos intergenésicos mayores a 72 meses aumentan la probabilidad de preeclampsia con un ORa 1.10; IC95% (1.02-1.18), ajustando las variables confusoras de periodos intergenésicos en los siguientes rangos: 3-11m, 12-23m, 24-35m, 36-47m, 48-59m, 72-83m, 84-95m, 96-107m y 108-119m.

Por otro lado, el estudio de Hutcheon J. EE. UU-2019 (28), halló un ORa 1.39 IC95% 0.97-2.00, entre preeclampsia y periodo intergenésico mayor a 60 meses, luego de ajustar las variables predictoras confusoras correspondientes a los rangos de periodos intergenésicos. Estos resultados exhibieron una discrepancia con los hallazgos presentes en el estudio actual, ya que, en este último caso, la asociación no demostró ser estadísticamente significativa.

Tabla 1: Promedio en meses del periodo intergenésico en las gestantes con y sin preeclampsia.

El promedio del periodo intergenésico fue de 90.42 meses en las gestantes con preeclampsia y de 60.04 meses en las gestantes sin preeclampsia. Se encontró diferencia estadísticamente significativa entre las medias de ambos grupos (p= 0.001).

Datos similares se encontraron en el estudio de Loyola G., Lima-2018, (31), en el cual se estimó que el promedio del periodo intergenésico para las gestantes con preeclampsia fue de 60.38 meses y para las gestantes sin preeclampsia fue de 52.04 meses. Sin embargo, en este estudio no se encontró una diferencia significativa en ambos grupos con un p=0.32.

En conjunto, los valores de prevalencia de 29.8%, media de 90.42 meses, y OR de

2.196 entre periodo intergenésico largo y preeclampsia del presente estudio sugieren que en aquellas pacientes con diagnóstico de preeclampsia los meses transcurridos luego del primer evento obstétrico son superiores; lo cual coincide con lo descrito por Zavala García (21), quien señala que, al finalizar un embarazo, el remodelamiento vascular y la presión arterial, inducidos por este, contribuyen a una mejor adaptación a la expansión volumétrica en posteriores gestaciones. Sin embargo, cuando el periodo intergenésico se prolonga demasiado, se pierde esta facultad, denominando a esta hipótesis como la de regresión fisiológica; de este modo, este mecanismo contribuye con la aparición de preeclampsia en una posterior gestación.

Tabla 2: Descripción de las características sociodemográficas de gestantes atendidas en el Hospital Antonio Lorena del Cusco durante el 2022

En el presente estudio prevalecieron las gestantes cuyas edades oscilaban entre los 30 a 35 años en el 34.8%, procedían de zonas urbanas en el 56.2% y contaban con estudios secundarios en el 57.6%. Además, prevalecieron las multíparas (51.7 %), gestantes con edad gestacional entre las 37 a 40 semanas (75.3%) y gestantes con antecedentes de IMC pregestacional de Sobrepeso (42.10%).

Estos resultados muestran diferencias con el estudio realizado por Horna F., Perú, Lima-2019 (30), quien obtuvo una frecuencia predominante de instrucción primaria (64.52%) y proceder de zonas rurales (54.84%), manteniendo la única similitud en la prevalencia por edad de las gestantes entre 30 a 35 años (41.94%).

Tabla 6: Asociación entre las características sociodemográficas y el desarrollo de preeclampsia

La edad materna de 36 o más años se asocia con un mayor probabilidad de desarrollar preeclampsia (OR: 5.16 IC95% 1.43-18.56). Respecto al grado de instrucción, los resultados señalan que tener formación secundaria incrementa las probabilidades de desarrollar preeclampsia respecto a tener formación superior (OR: 2.276; IC 95%: 1.060-4.886).

Estos resultados guardan relación con el estudio de Ayala, en Lima-2022 (24), donde se encontró que existe 1.92 veces más probabilidad de preeclampsia si la gestante tiene una edad mayor a 35 años. Por otro lado, el estudio de Horna F, Chiclayo- 2019 (30), difiere respecto al grado de instrucción, ya que encuentra una

mayor prevalencia para grado de instrucción primaria (64.52%); esta diferencia podría explicarse a que difieren las características como el periodo de investigación, el tipo poblacional y el lugar de la investigación.

Tabla 3: Descripción de las características clínicas generales de gestantes atendidas en el Hospital Antonio Lorena del Cusco durante el 2022

En el presente estudio prevalecieron las gestantes con antecedentes de IMC pregestacional de Sobrepeso (42.10%).

Estos resultados son reforzados por el estudio Guevara E. Peru, en Lima-2019 (38), donde se encontró que para un índice de masa corporal antes del embarazo con cifras mayores a 25 kg/m² (sobrepeso) genera un aumento del riesgo de desarrollar preeclampsia (RR 2.1, IC 95% 2.0-2.2).

Tabla 7: Asociación entre las características clínicas generales y el desarrollo de preeclampsia

Los resultados señalan que sufrir de obesidad incrementa la probabilidad de desarrollar preeclampsia respecto a tener un peso normal (OR: 2.567; IC 95%: 1.127-5.851).

El antecedente de Guevara E. Perú, Lima-2019 (38), reafirma esta asociación, puesto que encontró que un índice de masa corporal (IMC) mayor de 30 kg/m² (obesidad) aumenta el riesgo de desarrollar preeclampsia (RR 2.8, IC 95% 2.6-3.1), siendo esta una asociación estadísticamente significativa.

Tabla 4: Descripción de las características Obstétricas de gestantes atendidas en el Hospital Antonio Lorena del Cusco durante el 2022

En el presente estudio prevalecieron la multiparidad con 51.7%, edad gestacional entre 37 a 40 semanas con 59%, el antecedente de aborto, preeclampsia y muerte fetal con 64.4%, 10.1% y 1.7% respectivamente.

Este hallazgo va de la mano con el estudio Horna F, en Chiclayo- 2019 (30), quien encontró que el 70.97% de su población era múltipara, un 58.06% correspondía a gestantes con edad gestacional de 37 a 40 semanas. Además, el estudio de Ayala, en Lima-2022 (24) corrobora la prevalencia del antecedente de preeclampsia del presente estudio, puesto que encontró una prevalencia de 17.3% en gestantes con preeclampsia.

Tabla 8: Asociación entre las características Obstétricas y el desarrollo de preeclampsia

Respecto a paridad, los resultados sugieren que ser multípara incrementa la probabilidad de desarrollar preeclampsia (OR: 3.269; IC 95%: 1.633-6.546). Respecto a edad gestacional, tener entre menos de 37 semanas de gestación aumenta la probabilidad de desarrollar preeclampsia (OR: 5.372; IC95%: 2.208 - 13.068). Finalmente, los resultados señalan que poseer antecedentes de preeclampsia incrementa la probabilidad de desarrollar preeclampsia (OR: 4.835; IC 95%: 1.158- 20.207).

Con respecto a la multiparidad, el resultado de esta asociación difiere con el estudio de Guevara E. en Lima-2019 (38), donde encontró que la primiparidad aumento el riesgo de preeclampsia con RR: 2.1 (IC95%: 1.9–2.4), mientras que la multiparidad reduce el riesgo de preeclampsia.

Respecto al antecedente de preeclampsia, el estudio de Ayala. Lima-2022 (24) corrobora el hallazgo del presente trabajo, puesto que encontró que tener el antecedente de preeclampsia aumenta las probabilidades de padecer preeclampsia hasta en 9.01 veces, con un ORa=9.01 (IC95% 2.92-27.82).

Tabla 9: Modelo de regresión logística binaria por método Backward elimination.

En el modelo de regresión logística binaria, se incluyeron las variables demográficas, clínicas y obstétricas que obtuvieron ORc significativo con el diagnostico de preeclampsia; para este fin, se empleo el método de *backward elimination*, que consiste en realizar eliminaciones iterativas de aquellas variables con poca capacidad predictora, con el fin de identificar aquellas variables que, en conjunto, predicen significativamente la preeclampsia; es así, que resultaron como variables predictoras significativas la paridad (multiparidad) con un OR de 3.09 (p: .002), edad gestacional (p= <37) con un OR de 5.76 (p= .000), tener antecedente de preeclampsia con un OR de 4.82 (p= .032) y periodo intergenésico (largo) con un OR de 2.36 (p= .018).

Para calcular la probabilidad de preeclampsia tomando en cuenta los resultados del modelo de regresión logística binaria, se considera la siguiente formula: $\log(p/1-p) = \beta_0 + \beta_1 \cdot x_1 + \beta_2 \cdot x_2 + \dots + \beta_n \cdot x_n$. A partir de los resultados del modelo de regresión logística binaria backward elimination, es viable desarrollar una

aplicación médica que estime la probabilidad de preeclampsia en pacientes al considerar los coeficientes derivados del modelo.

Los hallazgos concuerdan con investigaciones anteriores, subrayando la importancia de considerar el periodo intergenésico como un factor clave en la evaluación del riesgo materno. Dedicar una atención más minuciosa a este aspecto podría tener consecuencias beneficiosas para la salud de las mujeres y sus futuros embarazos. Además, estos resultados sirven como un punto de partida esencial para investigaciones futuras que investiguen de manera más exhaustiva los mecanismos biológicos y los posibles factores asociados subyacentes a esta relación. Un entendimiento más profundo de estos elementos podría contribuir a la detección temprana y la gestión efectiva de mujeres en situación de riesgo.

El control y la educación sobre los intervalos entre embarazos pueden desempeñar un papel crucial en la prevención de la preeclampsia y sus consecuencias perjudiciales.

Finalmente, se subraya la importancia de considerar el intervalo entre embarazos como un factor relevante en la salud materna y la prevención de complicaciones durante el embarazo.

4.3 CONCLUSIONES

1. Se ha demostrado que la probabilidad de desarrollar preeclampsia aumento en 2.196 veces en las mujeres con un periodo intergenésico prolongado, independientemente de las variables sociodemográficas (edad materna más de 36 años, educación secundaria), clínicas (obesidad) y obstétricas (multiparidad, edad gestacional < 37 semanas y antecedente de preeclampsia) que también se relacionan con preeclampsia, resaltando la complejidad de los factores asociados.
2. El periodo intergenésico promedio en gestantes con preeclampsia fue de 90.42 meses en gestantes con preeclampsia, en contraste con 60.04 meses en aquellas sin preeclampsia, demostrando una diferencia significativa entre ambos grupos

4.4 SUGERENCIAS

1. Se recomienda al Ministerio de Salud del Perú, intensificar la promoción y prevención de preeclampsia teniendo en consideración los factores de asociados específicos de cada región, entre los que se incluye el periodo intergenésico prolongado
2. Se recomienda al director del Hospital Antonio Lorena del Cusco que tome en cuenta los resultados de este estudio como una herramienta para incluir el uso de un periodo intergenésico prolongado entre embarazos como una estrategia en la prevención de la preeclampsia.
3. A la comunidad médica se sugiere emplear la fórmula derivada del método de regresión logística backward elimination para la predicción de la preeclampsia mediante la utilización de una aplicación.
4. A futuros investigadores, se recomienda realizar mayores estudios, en diversos centros hospitalarios de la región, para incrementar la evidencia respecto al poder predictivo del periodo intergenésico prolongado; y de este modo, lograr la instauración de este factor asociado de predicción de preeclampsia en la práctica médica ginecológica regional.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Khan B, Yar RA, Khakwani A khan, Karim S, Ali HA, Khan B, et al. Preeclampsia Incidence and Its Maternal and Neonatal Outcomes With Associated Risk Factors. *Cureus* [Internet]. 6 de noviembre de 2022 [citado 27 de marzo de 2023];14(11). Disponible en: <https://www.cureus.com/articles/111025-preeclampsia-incidence-and-its-maternal-and-neonatal-outcomes-with-associated-risk-factors>
2. Organización Panamericana de la Salud. Síntesis de evidencia y recomendaciones para el manejo de la suplementación con calcio antes y durante el embarazo para la prevención de la preeclampsia y sus complicaciones. *Revista Panamericana de Salud Pública*. 2021;45.
3. Ministerio de Salud, Instituto Nacional Materno Perinatal. Guía de práctica clínica para la prevención y manejo de Preeclampsia y Eclampsia [Internet]. 1ra ed. Lima - Perú: Instituto Nacional de Salud del Perú; 2017 [citado 18 de junio de 2023]. 255 p. Disponible en: https://cdn.www.gob.pe/uploads/document/file/322894/Gu%C3%ADa_de_pr%C3%A1ctica_cl%C3%ADnica_para_la_preveni%C3%B3n_y_manejo_de_Preeclampsia_y_Eclampsia20190621-17253-8uwiam.pdf?v=1561140234
4. Shi P, Zhao L, Yu S, Zhou J, Li J, Zhang N, et al. Differences in epidemiology of patients with preeclampsia between China and the US. *Experimental and Therapeutic Medicine*. 2021;22(3):1-8.
5. Dimitriadis E, Rolnik DL, Zhou W, Estrada-Gutierrez G, Koga K, Francisco RP, et al. Pre-eclampsia. *Nature Reviews Disease Primers*. 2023;9(1):8.
6. Von Dadelszen P, Syngelaki A, Akolekar R, Magee LA, Nicolaides KH. Preterm and term pre-eclampsia: relative burdens of maternal and perinatal complications. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*. 2023;130(5):524-30.
7. Khan KS, Wojdyla D, Say L, Gülmezoglu AM, Van Look PF. WHO analysis of causes of maternal death: a systematic review. *The lancet*. 2006;367(9516):1066-74.
8. Dymara-Konopka W, Laskowska M, Oleszczuk J. Preeclampsia-current management and future approach. *Current pharmaceutical biotechnology*. 2018;19(10):786-96.
9. American College of Obstetricians and Gynecologists. Gestational hypertension and preeclampsia: ACOG practice bulletin, number 222. *Obstet Gynecol*. 2020;135(6):e237-60.
10. Muerte Materna [Internet]. CDC MINSA. [citado 27 de marzo de 2023]. Disponible en: <https://www.dge.gob.pe/portalnuevo/vigilancia-epidemiologica/muerte-materna/>
11. Yanque-Robles O, Becerra-Chauca N, Nieto-Gutiérrez W, Guerrero RA, Uriarte-

- Morales M, Valencia-Vargas W, et al. Guía de práctica clínica para la prevención y el manejo de la enfermedad hipertensiva del embarazo. *Revista Colombiana de Obstetricia y Ginecología*. 2022;73(1).
12. Calvo JP, Rodríguez YP, Figueroa LQ. Actualización en preeclampsia. *Revista médica sinergia*. 2020;5(01):345.
 13. Jaramillo Corrales A. Situación epidemiológica de la muerte materna. En: *Boletín de Vigilancia en Salud Pública - N° 21, 2023* [Internet]. Piura - Perú: Gobierno Regional de Piura; 2023 [citado 18 de julio de 2023]. p. 21-3. Disponible en: <http://www.diresacusco.gob.pe/inteligencia/epidemiologia/boletines.htm>
 14. Elawad T, Scott G, Bone JN, Elwell H, Lopez CE, Filippi V, et al. Risk factors for preeclampsia in clinical practice guidelines: Comparison with the evidence. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*. 2022;
 15. Magee LA, Brown MA, Hall DR, Gupte S, Hennessy A, Karumanchi SA, et al. The 2021 International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy classification, diagnosis & management recommendations for international practice. *Pregnancy Hypertension*. 2022;27:148-69.
 16. Espinoza J, Vidaeff A, Pettker C, Simhan H. ACOG practice bulletin, number 222 gestational hypertension and preeclampsia. *Obstet Gynecol*. 2020;135:e237-60.
 17. Webster K, Fishburn S, Maresh M, Findlay SC, Chappell LC. Diagnosis and management of hypertension in pregnancy: summary of updated NICE guidance. *Bmj*. 2019;366.
 18. Mou AD, Barman Z, Hasan M, Miah R, Hafsa JM, Das Trisha A, et al. Prevalence of preeclampsia and the associated risk factors among pregnant women in Bangladesh. *Sci Rep*. 29 de octubre de 2021;11(1):21339.
 19. Mignini L, Carroli G, Betran A, Fescina R, Cuesta C, Campodonico L, et al. Interpregnancy interval and perinatal outcomes across Latin America from 1990 to 2009: a large multi-country study. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*. 2016;123(5):730-7.
 20. Cormick G, Betrán AP, Ciapponi A, Hall DR, Hofmeyr GJ. Inter-pregnancy interval and risk of recurrent pre-eclampsia: systematic review and meta-analysis. *Reprod Health*. 18 de julio de 2016;13:83.
 21. Zavala-García A, Ortiz-Reyes H, Salomon-Kuri J, Padilla-Amigo C, Preciado Ruiz R. Periodo intergenésico: Revisión de la literature. *Revista chilena de obstetricia y ginecología*. 2018;83(1):52-61.
 22. Skjærven R, Wilcox AJ, Lie RT. The interval between pregnancies and the risk of preeclampsia. *New England Journal of Medicine*. 2002;346(1):33-8.
 23. Wandabwa J, Doyle P, Kiondo K, Campbell O, Maconichie N, Welishe G. Risk

- factors for severe pre-eclampsia and eclampsia in Mulago Hospital, Kampala, Uganda. *East African medical journal*. 2010;87(10).
24. Ayala Peralta FD, Moreno Reyes KF, Valdivieso Oliva V, Morales Alvarado S. Influencia del periodo intergenésico largo en el riesgo de preeclampsia. *Revista Peruana de Investigación Materno Perinatal*. 2022;11(2):21-6.
 25. Hanley GE, Hutcheon JA, Kinniburgh BA, Lee L. Interpregnancy interval and adverse pregnancy outcomes. *Obstetrics & Gynecology*. 2017;129(3):408-15.
 26. Peiran C, Liang J, Mu Y. Association between interpregnancy interval and adverse neonatal and maternal outcomes stratified by gestational age in previous pregnancy in China: systematic review and meta-analysis. *National Office for Maternal and Child Health Surveillance of China*. 2021.
 27. Jasovic Siveska E, Pajakovska K, Nastevska L, Jasovic V. Interval between pregnancies as a risk factor for preeclampsia. 2017;
 28. Hutcheon JA, Nelson HD, Stidd R, Moskosky S, Ahrens KA. Short interpregnancy intervals and adverse maternal outcomes in high-resource settings: an updated systematic review. *Paediatric and perinatal epidemiology*. 2019;33(1):O48-59.
 29. Njoroge S, Kuriloff M, Mueller A, Lopes Perdigao J, Dhir R, Rana S. The interval between births and the risk of recurrent preeclampsia among predominantly high risk women in urban tertiary care center. *Pregnancy Hypertension*. 1 de agosto de 2021;25:7-11.
 30. Horna Galvez F. Periodo Intergenésico Prolongado como factor de riesgo para preeclampsia en gestantes atendidas en el Hospital Santa María de Cutervo, 2019. [Tesis de pregrado]. Chiclayo: Escuela Profesional de Obstetricia, Universidad Particular de Chiclayo; 2019.
 31. Loyola Campos GM. Asociación entre el periodo intergenésico largo y la preeclampsia en gestantes atendidas en el Hospital Nacional Sergio E. Bernales, Comas 2017. Universidad de San Martín de Porres – USMP [Internet]. 2018 [citado 27 de marzo de 2023]; Disponible en: <https://repositorio.usmp.edu.pe/handle/20.500.12727/3904>
 32. Rana S, Lemoine E, Granger JP, Karumanchi SA. Preeclampsia: pathophysiology, challenges, and perspectives. *Circulation research*. 2019;124(7):1094-112.
 33. Jackson SP, Darbousset R, Schoenwaelder SM. Thromboinflammation: challenges of therapeutically targeting coagulation and other host defense mechanisms. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 2019;133(9):906-18.
 34. Poon LC, Shennan A, Hyett JA, Kapur A, Hadar E, Divakar H, et al. The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) initiative on preeclampsia (PE): a pragmatic guide for first trimester screening and prevention. *International journal of*

- gynaecology and obstetrics: the official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics. 2019;145(Suppl 1):1.
35. Ives CW, Sinkey R, Rajapreyar I, Tita AT, Oparil S. Preeclampsia—pathophysiology and clinical presentations: JACC state-of-the-art review. *Journal of the American College of Cardiology*. 2020;76(14):1690-702.
 36. Cunningham FG, Leveno KJ, Dashe JS, Hoffman BL, Spong CY, Casey BM. Síndrome de preeclampsia. En: *Williams Obstetricia*, 26e [Internet]. New York, NY: McGraw-Hill Education; 2021 [citado 23 de junio de 2023]. Disponible en: accessmedicina.mhmedical.com/content.aspx?aid=1192302872
 37. Abalos E, Cuesta C, Grosso AL, Chou D, Say L. Global and regional estimates of preeclampsia and eclampsia: a systematic review. *European journal of obstetrics & gynecology and reproductive biology*. 2013;170(1):1-7.
 38. Guevara-Ríos E, Gonzales-Medina C. Factores de riesgo de preeclampsia, una actualización desde la medicina basada en evidencias. *Revista Peruana de Investigación Materno Perinatal*. 2019;8(1):30-5.
 39. Steinhorsdottir V, McGinnis R, Williams NO, Stefansdottir L, Thorleifsson G, Shooter S, et al. Genetic predisposition to hypertension is associated with preeclampsia in European and Central Asian women. *Nature Communications*. 2020;11(1):5976.
 40. Impey L, Child T. *Obstetrics and gynaecology*. John Wiley & Sons; 2017.
 41. National Collaborating Centre for Women's and Children's Health (UK). The management of hypertensive disorders during pregnancy. NICE clinical guidelines, no. 107.[Internet]. London: National Institute for Health and Care Excellence; 2019 [cited 2022 Sep 29].
 42. Kacica M, Dennison B, Aubrey R. Hypertensive Disorders in Pregnancy guideline summary. New York State Department of Health. 2013;
 43. Biomedical S. All About Clinical Research: Word Search and Flash Cards for Ich Guidelines for Good Clinical Practice [Internet]. iUniverse; 2023. Disponible en: <https://books.google.com.pe/books?id=5i-uEAAAQBAJ>
 44. Escobar-Pérez J, Cuervo-Martínez Á. Validez de contenido y juicio de expertos: una aproximación a su utilización. *Avances en medición*. 2008;6(1):27-36.

ANEXOS

ANEXOS 1: MATRIZ DE CONSISTENCIA

PROBLEMA	OBJETIVO	HIPÓTESIS	VARIABLES	INDICADORES	METODOLOGÍA	RECOLECCIÓN DE DATOS Y PLAN DE ANÁLISIS
<p>PG: ¿Es el periodo intergenésico prolongado un factor de riesgo asociado a preeclampsia en gestantes atendidas en el Hospital Antonio Lorena del Cusco durante el año 2022?</p> <p>PE1: ¿Cuál es el promedio en meses del periodo intergenésico en las gestantes atendidas en el Hospital</p>	<p>OG: Evaluar el periodo intergenésico prolongado como un factor de riesgo para preeclampsia en gestantes atendidas en el Hospital Antonio Lorena del Cusco durante el 2022.</p> <p>OE1: Determinar el promedio en meses del periodo intergenésico en las gestantes atendidas en el Hospital Antonio</p>	<p>HG: El periodo intergenésico prolongado es un factor de riesgo para desarrollo de preeclampsia en las gestantes atendidas en el Hospital Antonio Lorena del Cusco en el 2022.</p> <p>HE1: El promedio en meses del periodo intergenésico en las gestantes atendidas en el</p>	<p>VARIABLES IMPLICADAS:</p> <p>VARIABLES independientes</p> <p>1.Periodo intergenésico.</p> <p>Variable dependiente:</p> <p>1. Preeclampsia</p> <p>VARIABLES NO IMPLICADAS</p>	<p>Variables independientes</p> <p>Cantidad de semanas entre las dos últimas gestaciones.</p> <p>Variables dependientes</p> <p>Diagnóstico de PE en historia clínica.</p>	<p>DISEÑO METODOLÓGICO:</p> <p>Tipo de investigación:</p> <p>Cuantitativo, transversal, analítico y observacional.</p> <p>Diseño de investigación:</p> <p>De casos y controles.</p> <p>Ubicación del estudio:</p> <p>Hospital Antonio Lorena del Cusco</p> <p>Periodo de estudio:</p> <p>Enero a diciembre del 2022.</p>	<p>TÉCNICAS E INSTRUMENTOS DE RECOLECCIÓN DE DATOS</p> <p>Se utilizará una ficha de recolección de datos de elaboración propia, la cual será validada por parte de 5 expertos en la especialidad de ginecología.</p> <p>PLAN DE ANÁLISIS DE DATOS</p> <p>Los datos se almacenarán en Microsoft Excel y se procesarán con STATA</p>

<p>Antonio Lorena del Cusco durante el año 2022?</p> <p>PE2: ¿Cuál es la asociación entre las características sociodemográficas (edad materna, grado de instrucción, lugar de procedencia) y el desarrollo de PE entre las gestantes atendidas en el Hospital Antonio Lorena del Cusco durante el año 2022?</p> <p>PE3: ¿Cuál es la asociación entre las Características clínicas (obesidad al inicio de la gestación,</p>	<p>Lorena del Cusco durante el año 2022.</p> <p>OE2: Identificar la asociación entre las características sociodemográficas (edad materna, grado de instrucción, lugar de procedencia) y el desarrollo de PE entre las gestantes atendidas en el Hospital Antonio Lorena del Cusco durante el año 2022.</p> <p>OE3: Determinar la asociación entre las Características clínicas (obesidad al inicio de la gestación, afecciones médicas preexistentes) y el desarrollo de PE entre las gestantes atendidas en el</p>	<p>Hospital Antonio Lorena del Cusco durante el año 2022 es mayor a 10 meses respecto al último evento obstétrico.</p> <p>HE2: Existe asociación entre las características sociodemográficas (edad materna, grado de instrucción, lugar de procedencia) y el desarrollo de PE entre las gestantes atendidas en el Hospital Antonio Lorena del Cusco durante el año 2022.</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Edad materna 2. Grado de instrucción 3. Lugar de procedencia 4. Obesidad al inicio de la gestación 5. Afecciones médicas preexistentes (Hipertensión arterial, diabetes pregestacional, enfermedad renal, lupus eritematoso sistémico, diabetes gestacional) 6. Paridad 	<p>POBLACIÓN Y MUESTRA:</p> <p>Población de estudio</p> <p>Gestantes y puérperas que hayan sido atendidas durante el año 2022 en el Hospital Antonio Lorena del Cusco en el 2022.</p> <p>Unidad de análisis</p> <p>Gestantes atendidas a lo largo del año 2022 en el “Hospital Antonio Lorena del Cusco”.</p> <p>Unidad de información</p> <p>Historias clínicas de gestantes atendidas a lo largo del 2022 en el “Hospital Antonio Lorena del Cusco”.</p> <p>Criterio de inclusión y exclusión:</p>	<p>versión 15, se realizará análisis univariado, bivariado y multivariado a partir de las variables que presente asociación significativa con la variable dependiente.</p>
--	---	---	---	---	--

<p>afecciones médicas preexistentes) y el desarrollo de PE entre las gestantes atendidas en el Hospital Antonio Lorena del Cusco durante el año 2022?</p> <p>PE4: ¿Cuál es la asociación entre las características obstétricas (paridad, antecedentes de preeclampsia, antecedentes de restricción del crecimiento fetal, antecedente de aborto, antecedentes de muerte fetal) y el desarrollo de PE entre las gestantes</p>	<p>Hospital Antonio Lorena del Cusco durante el año 2022.</p> <p>OE4: Identificar la asociación entre las características obstétricas (paridad, antecedentes de preeclampsia, antecedentes de restricción del crecimiento fetal, antecedente de aborto, antecedentes de muerte fetal) y el desarrollo de PE entre las gestantes atendidas en el Hospital Antonio Lorena del Cusco durante el año 2022.</p>	<p>HE3: Existe asociación entre las Características clínicas (obesidad al inicio de la gestación, afecciones médicas preexistentes) y el desarrollo de PE entre las gestantes atendidas en el Hospital Antonio Lorena del Cusco durante el año 2022.</p> <p>HE4: Existe asociación entre las características obstétricas (paridad, antecedentes de preeclampsia,</p>	<p>7. Antecedentes de preeclampsia</p> <p>8. Antecedentes de restricción del crecimiento fetal</p> <p>9. Antecedente de aborto</p> <p>10. Antecedentes de muerte fetal</p>		<p>Inclusión casos</p> <ul style="list-style-type: none"> Gestantes con edad \geq 18 años. Paciente con 1 o más gestaciones anteriores. Embarazos > 20 semanas de edad gestacional. Pacientes con diagnóstico de preeclampsia al ingreso o durante su estancia en el Hospital Antonio Lorena del Cusco durante el 2022. <p>Inclusión controles.</p> <ul style="list-style-type: none"> Gestantes con edad \geq 18 años. Gestantes con 1 o más gestaciones anteriores. 	
---	---	--	--	--	--	--

<p>atendidas en el Hospital Antonio Lorena del Cusco durante el año 2022?</p>		<p>antecedentes de restricción del crecimiento fetal, antecedente de aborto, antecedentes de muerte fetal) y el desarrollo de PE entre las gestantes atendidas en el Hospital Antonio Lorena del Cusco durante el año 2022.</p>			<ul style="list-style-type: none"> • Embarazos > 20 semanas de edad gestacional. • Paciente atendida para terminación de gestación por vía vaginal o cesárea en el Hospital Antonio Lorena del Cusco durante el 2022 <p>Exclusión:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gestantes cuyas historias clínicas no presenten datos sobre el periodo intergenésico. • Gestantes con historias clínicas con información poco legible. • Gestantes no atendidas para parto vaginal o cesárea en el Hospital Antonio Lorena del Cusco durante el 2022 	
---	--	---	--	--	---	--

ANEXOS 2: INSTRUMENTO DE INVESTIGACIÓN

FICHA DE RECOLECCION DE DATOS													
Título: "Periodo intergenésico prolongado como factor de riesgo para preeclampsia en gestantes atendidas en el Hospital Antonio Lorena durante el 2022"													
Historia clínica:													
DNI:													
Sección 1: Definición de casos													
1	Diagnóstico de Preeclampsia al ingreso:	<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Si, Presento: - <input type="checkbox"/> Edad gestacional > 20 ss - <input type="checkbox"/> Mujer normotensa previamente - En 2 medidas separadas 4 horas: <input type="checkbox"/> PAS ≥140 mmHg y/o <input type="checkbox"/> PAD ≥ 90 mmHg - Si presento PAS/PAD con proteinuria: <input type="checkbox"/> PAS ≥160 mmHg <input type="checkbox"/> PAD ≥ 110 mmHg <input type="checkbox"/> Proteinuria ≥ 0.3 g en orina de 24 h <input type="checkbox"/> Proporción proteínas (mg/dl)/creatinina (mg/dl) ≥ 0.3 <input type="checkbox"/> Tira reactiva de orina de proteínas ≥ 1+											
Sección 2: Características sociodemográficas maternas													
2	Edad materna:	_____ años											
3	Grado de instrucción:	<input type="checkbox"/> Analfabeto <input type="checkbox"/> Primaria <input type="checkbox"/> Secundaria <input type="checkbox"/> Superior											
4	Lugar de procedencia:	<input type="checkbox"/> Rural <input type="checkbox"/> Urbano											
Sección 3: Características medicas generales													
5	Periodo intergenésico	_____ meses (respecto a la gestación anterior)											
6	IMC pregestacional	<input type="checkbox"/> Normal <input type="checkbox"/> Sobrepeso <input type="checkbox"/> Obesidad											
7	Afecciones medicas preexistentes	<input type="checkbox"/> Ninguno <input type="checkbox"/> HTA pregestacional <input type="checkbox"/> DM2 pregestacional <input type="checkbox"/> Enfermedad renal <input type="checkbox"/> LES <input type="checkbox"/> DM2 gestacional											
Sección 4: Características obstétricas													
8	Paridad	_____ partos (cantidad de partos)											
9	Edad gestacional	_____ semanas											
10	Antecedentes e preeclampsia:	<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Si											
11	Antecedentes de restricción del crecimiento fetal	<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Si											
12	Antecedente de aborto	<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Si											
13	Antecedentes de muerte fetal	<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Si (Año: _____)											

ANEXOS 3: CUADERNILLO DE VALIDACIÓN

VALIDACIÓN DE INSTRUMENTOS – JUICIO DE EXPERTOS

Título: “Periodo intergenésico prolongado como factor de riesgo para preeclampsia en gestantes atendidas en el Hospital Antonio Lorena durante el 2022”

Estimado (a), Dr.(a):

Me dirijo a usted, en esta oportunidad para solicitarle de su colaboración, dada su experiencia en el área temática, en la validación de la presente ficha de recolección de datos, que será aplicado por el tesista en la revisión de las historias clínicas. Con el objetivo de *Evaluar el periodo intergenésico prolongado como un factor de riesgo para preeclampsia en gestantes atendidas en el Hospital Antonio Lorena del Cusco durante el 2022.*

Agradezco su valiosa colaboración.

Atentamente,

Joel Henry Kawasa Altamirano
Bachiller de la Escuela de Medicina Humana
Tesista de la Universidad San Antonio Abad del Cusco

NOMBRE DEL EXPERTO:

FORMACIÓN ACADÉMICA:

ÁREAS DE EXPERIENCIA PROFESIONAL:

CARGO ACTUAL E INSTITUCIONAL:

Validez de Contenido – Instrumento

Indicadores	Criterios	Deficiente (0-20%)	Regular (21-50%)	Bueno (51-70%)	Muy bueno (71-80%)	Excelente (81-100%)
Claridad	Esta formulado con un lenguaje claro.					
Objetividad	Esta expresado en conducta observable					
Actualidad	Es adecuado al alcance de la ciencia y tecnología.					
Organización	Existe una organización lógica.					
Suficiencia	Comprende los aspectos de cantidad y calidad.					
Consistencia	Está basado en aspectos teóricos y científicos acordes a la bibliografía médica.					
Coherencia	Existe relación entre las dimensiones e indicadores					
Metodología	Responde al propósito del trabajo considerando los objetivos planteados.					
Pertinencia	El instrumento es adecuado al tipo de investigación.					
Opinión de aplicabilidad:						
Promedio de valoración:		_____ %				

ANEXOS 3: CUADERNILLO DE VALIDACIÓN

VALIDACIÓN DE INSTRUMENTOS – JUICIO DE EXPERTOS

Título: "Periodo intergenésico prolongado como factor de riesgo para preeclampsia en gestantes atendidas en el Hospital Antonio Lorena durante el 2022"

Estimado (a), Dr.(a):

Me dirijo a usted, en esta oportunidad para solicitarle de su colaboración, dada su experiencia en el área temática, en la validación de la presente ficha de recolección de datos, que será aplicado por el tesista en la revisión de las historias clínicas. Con el objetivo de *Evaluar el periodo intergenésico prolongado como un factor de riesgo para preeclampsia en gestantes atendidas en el Hospital Antonio Lorena del Cusco durante el 2022.*

Agradezco su valiosa colaboración.

Atentamente,

Joel Henry Kawasa Altamirano
Bachiller de la Escuela de Medicina Humana
Tesista de la Universidad San Antonio Abad del Cusco

NOMBRE DEL EXPERTO:

Vania Arnez Paz Soldan

FORMACIÓN ACADÉMICA:

Ginecóloga - Obstetra

ÁREAS DE EXPERIENCIA PROFESIONAL:

Ginecología - Obstetricia

CARGO ACTUAL E INSTITUCIONAL:

Ginecóloga del Hospital Antonio Lorena

Validez de Contenido – Instrumento

Indicadores	Criterios	Deficiente (0-20%)	Regular (21-50%)	Bueno (51-70%)	Muy bueno (71-80%)	Excelente (81-100%)
Claridad	Esta formulado con un lenguaje claro.					X
Objetividad	Esta expresado en conducta observable				X	
Actualidad	Es adecuado al alcance de la ciencia y tecnología.					X
Organización	Existe una organización lógica.					X
Suficiencia	Comprende los aspectos de cantidad y calidad.					X
Consistencia	Esta basado en aspectos teóricos y científicos acordes a la bibliografía médica.				X	
Coherencia	Existe relación entre las dimensiones e indicadores					X
Metodología	Responde al propósito del trabajo considerando los objetivos planteados.					X
Pertinencia	El instrumento es adecuado al tipo de investigación.					X
Opinión de aplicabilidad:						
Promedio de valoración:		_____ %				


Dra. Vania Arnez Paz Soldan
GINECOLOGA OBSTETRA
C.M.P. 28053 R.N.E. 14578

ANEXOS 3: CUADERNILLO DE VALIDACIÓN

VALIDACIÓN DE INSTRUMENTOS – JUICIO DE EXPERTOS

Título: "Periodo intergenésico prolongado como factor de riesgo para preeclampsia en gestantes atendidas en el Hospital Antonio Lorena durante el 2022"

Estimado (a), Dr.(a):

Me dirijo a usted, en esta oportunidad para solicitarle de su colaboración, dada su experiencia en el área temática, en la validación de la presente ficha de recolección de datos, que será aplicado por el tesista en la revisión de las historias clínicas. Con el objetivo de *Evaluar el periodo intergenésico prolongado como un factor de riesgo para preeclampsia en gestantes atendidas en el Hospital Antonio Lorena del Cusco durante el 2022.*

Agradezco su valiosa colaboración.

Atentamente,

Joel Henry Kawasa Altamirano
Bachiller de la Escuela de Medicina Humana
Tesista de la Universidad San Antonio Abad del Cusco

NOMBRE DEL EXPERTO:

Milton Cesar Tupac Achea

FORMACIÓN ACADÉMICA:

Ginecología - Obstetricia

ÁREAS DE EXPERIENCIA PROFESIONAL:

Gineco - Obstetricia

CARGO ACTUAL E INSTITUCIONAL:

Ginecología del Hospital Antonio Lorena

Validez de Contenido – Instrumento

Indicadores	Criterios	Deficiente (0-20%)	Regular (21-50%)	Bueno (51-70%)	Muy bueno (71-80%)	Excelente (81-100%)
Claridad	Esta formulado con un lenguaje claro.					X
Objetividad	Esta expresado en conducta observable					X
Actualidad	Es adecuado al alcance de la ciencia y tecnología.					X
Organización	Existe una organización lógica.				X	
Suficiencia	Comprende los aspectos de cantidad y calidad.					X
Consistencia	Esta basado en aspectos teóricos y científicos acordes a la bibliografía médica.					X
Coherencia	Existe relación entre las dimensiones e indicadores				X	
Metodología	Responde al propósito del trabajo considerando los objetivos planteados.					X
Pertinencia	El instrumento es adecuado al tipo de investigación.					X
Opinión de aplicabilidad:						
Promedio de valoración:						%

Dr. Milton Cesar Tupac Achea
GINECOLOGO - OBSTETRA
RNE 08845 RNE 047515

ANEXOS 3: CUADERNILLO DE VALIDACIÓN

VALIDACIÓN DE INSTRUMENTOS – JUICIO DE EXPERTOS

Título: "Periodo intergenésico prolongado como factor de riesgo para preeclampsia en gestantes atendidas en el Hospital Antonio Lorena durante el 2022"

Estimado (a), Dr.(a):

Me dirijo a usted, en esta oportunidad para solicitarle de su colaboración, dada su experiencia en el área temática, en la validación de la presente ficha de recolección de datos, que será aplicado por el tesista en la revisión de las historias clínicas. Con el objetivo de *Evaluar el periodo intergenésico prolongado como un factor de riesgo para preeclampsia en gestantes atendidas en el Hospital Antonio Lorena del Cusco durante el 2022.*

Agradezco su valiosa colaboración.

Atentamente,

Joel Henry Kawasa Altamirano
Bachiller de la Escuela de Medicina Humana
Tesista de la Universidad San Antonio Abad del Cusco

NOMBRE DEL EXPERTO:

Ronal Berrio Benavente

FORMACIÓN ACADÉMICA:

Ginecología - Obstetricia

ÁREAS DE EXPERIENCIA PROFESIONAL:

Ginec. Obstetricia

CARGO ACTUAL E INSTITUCIONAL:

Ginecólogo del Hospital Antonio Lorena

Validez de Contenido – Instrumento

Indicadores	Criterios	Deficiente (0-20%)	Regular (21-50%)	Bueno (51-70%)	Muy bueno (71-80%)	Excelente (81-100%)
Claridad	Esta formulado con un lenguaje claro.					X
Objetividad	Esta expresado en conducta observable					X
Actualidad	Es adecuado al alcance de la ciencia y tecnología.					X
Organización	Existe una organización lógica.					X
Suficiencia	Comprende los aspectos de cantidad y calidad.				X	
Consistencia	Esta basado en aspectos teóricos y científicos acordes a la bibliografía médica.					X
Coherencia	Existe relación entre las dimensiones e indicadores					X
Metodología	Responde al propósito del trabajo considerando los objetivos planteados.				X	
Pertinencia	El instrumento es adecuado al tipo de investigación.					X
Opinión de aplicabilidad:						
Promedio de valoración:		_____ %				


Ronal A. Berrio Benavente
GINECOLOGO OBSTETRA
CMP 11242 RNE 23773

ANEXOS 3: CUADERNILLO DE VALIDACIÓN

VALIDACIÓN DE INSTRUMENTOS – JUICIO DE EXPERTOS

Título: "Periodo intergenésico prolongado como factor de riesgo para preeclampsia en gestantes atendidas en el Hospital Antonio Lorena durante el 2022"

Estimado (a), Dr.(a):

Me dirijo a usted, en esta oportunidad para solicitarle de su colaboración, dada su experiencia en el área temática, en la validación de la presente ficha de recolección de datos, que será aplicado por el tesisista en la revisión de las historias clínicas. Con el objetivo de *Evaluar el periodo intergenésico prolongado como un factor de riesgo para preeclampsia en gestantes atendidas en el Hospital Antonio Lorena del Cusco durante el 2022.*

Agradezco su valiosa colaboración.

Atentamente,

Joel Henry Kawasa Altamirano
Bachiller de la Escuela de Medicina Humana
Tesisista de la Universidad San Antonio Abad del Cusco

NOMBRE DEL EXPERTO: Roxana Isabel Quispe Chalco
FORMACIÓN ACADÉMICA: Médico
ÁREAS DE EXPERIENCIA PROFESIONAL: Ginecología y Obstetricia
CARGO ACTUAL E INSTITUCIONAL: Asistencial.

Validez de Contenido – Instrumento

Indicadores	Criterios	Deficiente (0-20%)	Regular (21-50%)	Bueno (51-70%)	Muy bueno (71-80%)	Excelente (81-100%)
Claridad	Esta formulado con un lenguaje claro.				✓	
Objetividad	Esta expresado en conducta observable				✓	
Actualidad	Es adecuado al alcance de la ciencia y tecnología.				✓	
Organización	Existe una organización lógica.				✓	
Suficiencia	Comprende los aspectos de cantidad y calidad.				✓	
Consistencia	Está basado en aspectos teóricos y científicos acordes a la bibliografía médica.				✓	
Coherencia	Existe relación entre las dimensiones e indicadores				✓	
Metodología	Responde al propósito del trabajo considerando los objetivos planteados.				✓	
Pertinencia	El instrumento es adecuado al tipo de investigación.				✓	
Opinión de aplicabilidad:						
Promedio de valoración:		_____ %				


Dra. Roxana I. Quispe Chalco
GINECOLOGO OBSTETRA
C.M.P. 33233 A.N.E. 17795

ANEXOS 3: CUADERNILLO DE VALIDACIÓN

VALIDACIÓN DE INSTRUMENTOS – JUICIO DE EXPERTOS

Título: "Periodo intergenésico prolongado como factor de riesgo para preeclampsia en gestantes atendidas en el Hospital Antonio Lorena durante el 2022"

Estimado (a), Dr.(a):

Me dirijo a usted, en esta oportunidad para solicitarle de su colaboración, dada su experiencia en el área temática, en la validación de la presente ficha de recolección de datos, que será aplicado por el tesista en la revisión de las historias clínicas. Con el objetivo de *Evaluar el periodo intergenésico prolongado como un factor de riesgo para preeclampsia en gestantes atendidas en el Hospital Antonio Lorena del Cusco durante el 2022.*

Agradezco su valiosa colaboración.

Atentamente,

Joel Henry Kawasa Altamirano
 Bachiller de la Escuela de Medicina Humana
 Tesista de la Universidad San Antonio Abad del Cusco

NOMBRE DEL EXPERTO:

Arturo Jose Tapia

FORMACIÓN ACADÉMICA:

Medico Ginecologo - Obstetra

ÁREAS DE EXPERIENCIA PROFESIONAL:

Ginecología - Obstetricia

CARGO ACTUAL E INSTITUCIONAL:

Medico asistencial

Validez de Contenido – Instrumento

Indicadores	Criterios	Deficiente (0-20%)	Regular (21-50%)	Buena (51-70%)	Muy buena (71-80%)	Excelente (81-100%)
Claridad	Esta formulado con un lenguaje claro.					/
Objetividad	Esta expresado en conducta observable					/
Actualidad	Es adecuado al alcance de la ciencia y tecnología.					/
Organización	Existe una organización lógica.					/
Suficiencia	Comprende los aspectos de cantidad y calidad.					/
Consistencia	Está basado en aspectos teóricos y científicos acordes a la bibliografía médica.					/
Coherencia	Existe relación entre las dimensiones e indicadores					/
Metodología	Responde al propósito del trabajo considerando los objetivos planteados.					/
Pertinencia	El instrumento es adecuado al tipo de investigación.					/
Opinión de aplicabilidad:						
Promedio de valoración:	_____ %					

ANEXOS 4: VALIDACIÓN DE INSTRUMENTO DE INVESTIGACIÓN

VALIDACION DEL INSTRUMENTO POR EL CRITERIOS DE EXPERTOS MEDIANTE EL METODO DE PUNTO MEDIO

La siguiente tabla tiene las puntuaciones para cada ítem y sus promedios dados a conocer por los especialistas.

A cada profesional se proporcionó la matriz de consistencia del trabajo de investigación; así como un ejemplar de la ficha de recolección de datos con sus respectivas escalas de valoración para ser llenados.

ITEMS	EXPERTOS										PROMEDIO	
	A		B		C		D		E			
1	100%	5	100%	5	100%	5	80%	4	100%	5	100%	4.8
2	80%	4	100%	5	100%	5	80%	4	100%	5	92%	4.6
3	100%	5	100%	5	100%	5	80%	4	100%	5	96%	4.8
4	100%	5	80%	4	100%	5	80%	4	100%	5	92%	4.6
5	100%	5	100%	5	80%	4	80%	4	100%	5	92%	4.6
6	80%	4	100%	5	100%	5	80%	4	100%	5	92%	4.6
7	100%	5	80%	4	100%	5	80%	4	100%	5	92%	4.6
8	100%	5	100%	5	80%	4	80%	4	100%	5	92%	4.6
9	100%	5	100%	5	100%	5	80%	4	100%	5	96%	4.8
10	100%	5	100%	5	100%	5	100%	5	100%	5	100%	5

- Una vez hallados los promedios se determinó la distancia del punto múltiple (DPP), mediante la siguiente ecuación:

$$DPP = \sqrt{(x - y_1)^2 + (x - y_2)^2 + \dots + (x - y_{10})^2}$$

Donde:

- X= valor máximo en la escala concedida para cada ítem.
- Y= promedio de cada ítem.

Reemplazando:

$$\frac{\sqrt{(5 - 4.8)^2 + (5 - 4.6)^2 + (5 - 4.6)^2 + (5 - 4.6)^2 + (5 - 4.6)^2 + (5 - 4.6)^2}}{\sqrt{(5 - 4.6)^2 + (5 - 4.6)^2 + (5 - 4.8)^2 + (5 - 5)^2}}$$

$$DDP = 1.09$$

2. Después determinamos la distancia máxima (D máx.) del valor que hemos obtenido, respecto al punto de referencia cero, con la siguiente ecuación:

$$D (\text{máx.}) = \sqrt{(x - 1)^2 + (x - 1)^2 + \dots + (x - 1)^2}$$

Donde:

- X= valor máximo en la escala concedida para cada ítem.
- Y=1

Reemplazando:

$$\frac{\sqrt{(4.8 - 1)^2 + (4.6 - 1)^2 + (4.6 - 1)^2 + (4.6 - 1)^2 + (4.6 - 1)^2 + (4.6 - 1)^2}}{\sqrt{(4.6 - 1)^2 + (4.6 - 1)^2 + (4.8 - 1)^2 + (5 - 1)^2}}$$

$$D (\text{máx.}) = 8.89$$

3. El valor de D (máx.) se divide entre el valor máximo de la escala: 8.89/5
 a. RESULTADO:1.80
4. Con este resultado se construye un parámetro de medición y este va desde cero hasta un valor máximo de 12 y se divide en intervalos iguales, denominados de la siguiente forma:

A	Adecuación total	0 - 1.8
B	Adecuación en gran medida	1.9- 3.6
C	Adecuación promedio	3.7-5.4
D	Escasa adecuación	5.5-7.2
E	Inadecuación	7.3-9.1

5. Por lo especificado en los cálculos el valor de DPP=1.09 cae en la zona A, por lo que se puede afirmar que la ficha de recolección es válida y confiable

ANEXOS 5: FORMULA DE PREDICCIÓN

	B	Sig.	Exp(B)	95% C.I. para EXP(B)	
				Inferior	Superior
Periodo intergenésico normal		,058			
Periodo intergenésico corto (1)	,181	,849	1,198	,185	7,761
Periodo intergenésico largo (2)	,861	,018	2,364	1,161	4,815
Paridad primípara		,007			
Paridad múltipara (1)	1,130	,002	3,096	1,523	6,296
Paridad gran múltipara (2)	1,290	,282	3,633	,346	38,185
Edad gestacional 37-40 (ref)		,001			
Edad gestacional <37 (1)	1,752	,000	5,764	2,321	14,317
Edad gestacional >40 (2)	,025	,959	1,025	,394	2,671
Antecedentes de preeclampsia (1)	1,573	,032	4,822	1,145	20,308
Constante	-1,674	,000	,188		

Para calcular la probabilidad de preeclampsia tomando en cuenta los resultados del modelo de regresión logística binaria, se considera la siguiente fórmula.

$$\log(p/1-p) = \beta_0 + \beta_1 \cdot x_1 + \beta_2 \cdot x_2 + \dots + \beta_n \cdot x_n$$

Donde:

log: Logaritmo natural

p: probabilidad de preeclampsia

β_0 : Intercepto o constante

$\beta_1, \beta_2, \beta_3, \dots, \beta_n$: coeficientes de las variables independientes

$X_1, X_2, X_3, \dots, X_n$: variables independientes

Coeficientes Beta Variables Predictoras

- x1:** Periodo intergenésico normal (referencia), Beta: 0
- x2:** Periodo intergenésico corto (1), Beta: 0,181
- x3:** Periodo intergenésico largo (2), Beta: 0,861
- x4:** Paridad primípara (referencia), Beta: 0
- x5:** Paridad múltipara (1), Beta: 1,130
- x6:** Paridad gran múltipara (2), Beta: 1,290
- x7:** Edad gestacional 37-40 (referencia), Beta: 0
- x8:** Edad gestacional <37 (1), Beta: 1,752
- x9:** Edad gestacional >40 (2), Beta: 0,025
- x10:** Antecedentes de preeclampsia (1), Beta: 1,573

Codificación De Variables

1. **Grado de Instrucción:**
 - a. Primaria: (1,0)
 - b. Secundaria: (0,1)
 - c. Superior: (0,0) referencia
2. **Periodo Intergenésico:**
 - a. Normal: (0,0) referencia
 - b. Corto: (1,0)
 - c. Largo: (0,1)
3. **IMC Pregestacional:**
 - a. Normal: (0,0) referencia
 - b. Sobrepeso: (1,0)
 - c. Obesidad: (0,1)
4. **Paridad:**
 - a. Primípara: (0,0) referencia
 - b. Múltipara: (1,0)
 - c. Gran múltipara: (0,1)
5. **Edad Gestacional Nominal:**
 - a. Menos de 37 semanas: (1,0)
 - b. 37-40 semanas: (0,0) referencia
 - c. Más de 40 semanas: (0,1)
6. **Antecedentes de Preeclampsia:**
 - a. No: (0) referencia
 - b. Sí: (1)

ANEXOS 6: AUTORIZACION DEL HOSPITAL


3536

VALOR S/. **S/. 5.00**

FORMULARIO MULTIPLE DE TRAMITES ADMINISTRATIVOS

SEÑOR DIRECTOR EJECUTIVO DEL HOSPITAL ANTONIO LORENA CUSCO:

YO, SEÑOR(A): Kawasa Almirano Joel Henry
APELLIDO PATERNO APELLIDO MATERNO NOMBRES

D.N.I. N° Y/O CARNET DE EXTRANJERIA: 30669100

DOMICILIO: Urbanización Illareq P.5. Santiago

PETICIONA (MARCA EN EL CASILLERO QUE CORRESPONDA CON UN ASPA(X))

<input type="checkbox"/> Certificado Médico	<input type="checkbox"/> Constancia de práctica Pre-Profesional
<input type="checkbox"/> Constancia de Atención Médica	<input type="checkbox"/> Certificado de Pagos y Descuentos
<input type="checkbox"/> Informe de Historia Clínica	<input type="checkbox"/> Regularización de Asistencia
<input type="checkbox"/> Récord Operativo	<input checked="" type="checkbox"/> Otros
<input type="checkbox"/> Constancia de Nacimiento	
<input type="checkbox"/> Constancia de Fallecimiento	

HOSPITAL ANTONIO LORENA

17 JUL 2023

5978

MORA: 12

Datos de la petición más específico (Adjuntar Requisitos Adicionales) Opcional.

Solicito el listado y acceso a las historias clínicas de gestantes con diagnóstico de preeclampsia atendidas en el servicio de Ginecología para la recolección de datos de mi trabajo de investigación

Solicito el listado y acceso a las historias clínicas de gestantes con diagnóstico de preeclampsia con CIE 10 (O14.0, O14.1 y O14.9) atendidas en el servicio de Ginecología y Obstetricia durante el año 2022 para la recolección de datos de mi trabajo de investigación

FIRMA: [Firma] FECHA: 11/07/23

Recibido Ep: 455
17-7-23

Hospital Antonio Lorena - Cusco

Nombre: CAPACITACION

Secretaría: [Firma]

17/07/23

HOSPITAL ANTONIO LORENA
 UNIDAD DE CAPACITACION

PARA: PROCESO DE RECLUTAMIENTO
DE PERSONAL MEDICO SEGUN LO
ESTABLECIDO

17/07/23

Gobierno Regional Cusco
 Gerencia Regional de Salud Cusco
 Hospital Antonio Lorena

Dr. Steven D. Fernández Rojas
 Médico Neónaro - CUIR 42314
 JEFE DE MEDICINA NEONATOLOGIA