

**UNIVERSIDAD RICARDO PALMA**  
**ESCUELA DE POSGRADO**  
**MAESTRÍA EN SALUD PÚBLICA MENCIÓN EN**  
**ADMINISTRACIÓN HOSPITALARIA Y DE SERVICIOS DE**  
**SALUD**



**TESIS**

para optar el Grado Académico de Maestra en Salud Pública con mención en  
Administración Hospitalaria y de Servicios de Salud

Infecciones maternas y el riesgo de preeclampsia: Un estudio de casos y  
controles en un establecimiento del tercer nivel de atención 2016

Autor: Bach. Ortega Cáceres Gutia

Asesor: Mg. Ayala Mendivil Ronald Espíritu

LIMA-PERÚ

2021

## Página del Jurado

---

MC Oscar Campos Rivero MPH  
Presidente

---

Mg. Gino Dávila Herrera  
Miembro del Jurado Revisor

---

Mg. Wilfredo Mormontoy Laurel  
Miembro del Jurado Revisor

---

Mg. Ronald Espíritu Ayala Mendivil  
Asesor

## **DEDICATORIA**

*A Dios por darme vida y guiar mi camino en todo momento.*

*Con inmenso y eterno amor a mis padres Hernán Ortega y Rosa E. Cáceres por su abnegación, sacrificio, sabios consejos y porque siempre me ayudan a ver el futuro con optimismo.*

*A mi esposo Max Carlos por brindarme su amor, entusiasmo y sus sabios consejos, y a mi menor hijo Max Nicolás que es la luz de mi vida.*

***Gutia***

## AGRADECIMIENTOS

Agradecimientos especiales a la directora del Hospital Nacional Daniel Alcides Carrión Dra. María Elena Aguilar Del Águila, al jefe de la Oficina de Apoyo a la Docencia e Investigación, al jefe de la Unidad de estadística y Archivo Sr. Alejandro Luna Ccorahua y a todo el personal asistencial y técnico de esta Unidad por todo el apoyo logístico y las facilidades para obtener la información para realizar el presente estudio de investigación. También quiero agradecer a mis profesores de la Maestría en Salud Pública de la Unidad de Posgrado de la Universidad Ricardo Palma por todas sus enseñanzas, porque sin ellos no hubiera sido posible realizar mi investigación.

## PRESENTACIÓN

La preeclampsia es una condición frecuente durante el embarazo, parto y post-parto que conlleva a la morbi-mortalidad materno-perinatal. Debido a esto es considerada un problema de salud pública global, y más aún en el Perú es considerada la segunda causa de muerte materna. La preeclampsia es causada por factores obstétricos, sociodemográficos, el sobrepeso-obesidad e infección del tracto urinario. A pesar de estas evidencias poco se ha investigado sobre su asociación con las infecciones maternas como las infecciones de transmisión sexual y el uso de antibióticos. En ese contexto, en el presente estudio se investigó las infecciones maternas como la infección del tracto urinario y las infecciones de transmisión sexual y el uso de antibióticos con la preeclampsia en un hospital del tercer nivel de atención para generar evidencias que puedan prevenir esta condición en el futuro.

## ÍNDICE

RESUMEN / PALABRAS CLAVE.....	4
ABSTRACT / KEY WORDS .....	5
CAPÍTULO I: PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	7
1.1 Descripción del Problema .....	7
1.2 Formulación del problema .....	8
1.3 Importancia y Justificación del estudio .....	8
1.4 Delimitación del estudio .....	9
1.5 Objetivos de la investigación .....	9
CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO .....	11
2.1 Marco histórico .....	11
2.2 Investigaciones relacionadas al tema .....	13
2.3 Estructura teórica y científica que sustenta el estudio .....	15
2.4 Definición de términos básicos .....	21
2.5 Fundamentos teórico que sustentan la hipótesis .....	21
2.6 Hipótesis .....	21
2.7 Variables .....	21
CAPÍTULO III: MARCO METODOLÓGICO.....	24
3.1 Tipo, método y diseño de la investigación .....	24
3.2 Población y muestra.....	24
3.3 Técnicas e instrumentos de recolección de datos .....	26
3.4 Descripción de procedimientos de análisis .....	27
3.5 Aspectos éticos .....	27
CAPÍTULO IV: RESULTADOS Y ANÁLISIS DE RESULTADOS.....	29
4.1 Resultados.....	29
4.2 Análisis de resultados .....	32
CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES .....	37
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	39
ANEXOS .....	45

## LISTADO DE TABLAS

TABLA 1. Características de las gestantes incluidas el estudio.....	29
TABLA 2. Asociación entre la infección urinaria y la preeclampsia.....	30
TABLA 3. Infecciones de transmisión sexual y la preeclampsia.....	30
TABLA 4. Asociación entre el uso de antibióticos y la preeclampsia.....	31
TABLA 5. Antibióticos utilizados en las gestantes.....,,	31

## LISTADO DE FIGURAS

FIGURA 1. Infecciones maternas como causa de preeclampsia.....	21
--	----



## RESUMEN / PALABRAS CLAVE

**Objetivos:** Determinar la asociación entre la infección del tracto urinario (ITU), infecciones de transmisión sexual (ITS, infección por *Chlamydia trachomatis*, virus de inmunodeficiencia humana [VIH], virus de hepatitis B [VHB], virus del papiloma humana [VPH] y citomegalovirus [CMV]) y uso de antibióticos con la preeclampsia.

**Métodos:** Se realizó un estudio de casos (gestantes con preeclampsia) y controles (gestantes sin preeclampsia) retrospectivo en el Hospital Nacional Daniel Alcides Carrión, Lima-Perú, entre enero y diciembre de 2016. Mujeres con una edad mínima de 13 años fueron incluidas en el estudio. Para cada caso de preeclampsia se seleccionó 1 control emparejado por edad ( $\pm 1$  año), edad gestacional ( $\pm 1$  semana) y tiempo calendario. Un total de 203 casos y 203 controles fueron incluidos en el estudio. La asociación entre la ITU, ITS y uso de antibióticos, y la preeclampsia se determinó con Chi cuadrado.

**Resultados:** La obesidad (OR 2,04; IC 95%: 1,22–3,40;  $p=0,0073$ ), la ITU (OR 1,65; IC 95%: 1,09–2,48;  $p=0,017$ ) y el uso de antibióticos (OR 2,12; IC 95%: 1,39–3,22;  $p=0,0001$ ) se asociaron con la preeclampsia. Las tasas de infección por VIH (0,5%) y VPH (1,3%) fueron bajas y no se asociaron con la preeclampsia. No hubo casos de infección por *C. trachomatis*, VHB y CMV.

**Conclusión:** La obesidad, la ITU y el uso de antibióticos se asocian con la preeclampsia en el Hospital Nacional Daniel Alcides Carrión. Por lo tanto, se sugiere implementar estrategias para mejorar los hábitos alimenticios, prevenir la ITU y reducir el uso de antibióticos a fin de prevenir la preeclampsia.

Palabras clave: Preeclampsia, obesidad, infección urinaria, uso de antibióticos

## ABSTRACT / KEY WORDS

**Objectives:** To determine the association between Urinary tract infection (UTI), Sexuality transmission infections (STI, infection by *Chlamydia trachomatis*, human immunodeficiency virus [HIV], hepatitis B virus [HBV], human papillomavirus [HPV] and cytomegalovirus [CMV]) and antibiotics use with the preeclampsia.

**Methods:** We conducted a case study (pregnant women with preeclampsia) and controls (pregnant women without preeclampsia) retrospectively at the Hospital Nacional Daniel Alcides Carrión, Lima-Peru, between January and December 2016. Women with a minimum age of 13 years were included in the study. For each case of pre-eclampsia, one control matched for age ( $\pm 1$  year), gestational age ( $\pm 1$  week) and calendar time was selected. A total of 203 cases and 203 controls were included in the study. Association between UTI, STI and antibiotic use, and preeclampsia was evaluated through Chi cuadrado.

**Results:** Obesity (OR 2.04; IC 95%: 1.22–3.40;  $p=0.0073$ ), ITU (OR 1.65; IC 95%: 1.09–2.48;  $p=0.017$ ) and antibiotics use (OR 2.12; IC 95%: 1.39–3.22;  $p=0.0001$ ) is associated with preeclampsia. HIV (0.5%) and HPV (1.3) infection rates were low and were not associated with preeclampsia. There were no cases of infection by *C. trachomatis*, HBV and CMV.

**Conclusion:** Obesity, UTI and antibiotics use are associated with preeclampsia at the Daniel Alcides Carrión National Hospital. Therefore, it is suggested to implement strategies to improve dietary habits, prevent UTI and reduce the use of antibiotics in order to prevent preeclampsia.

Key words: Pre-eclampsia, obesity, infección urinaria, antibiotics use

## **INTRODUCCIÓN**

La mortalidad materna representa un grave problema de salud global. Según la Organización Mundial de la Salud (OMS) en 2015 se estimaron unas 303,000 muertes de mujeres durante el embarazo y el parto o post parto. Entre las diferentes causas de muerte materna, la preeclampsia es un importante problema de salud pública ya que conduce a la morbilidad y mortalidad materna y perinatal. La preeclampsia es multicausal, pero los factores sociodemográficos y obstétricos son los principales factores de riesgo asociados a esta condición. En la búsqueda de otras causas de la preeclampsia, en los últimos años se ha mostrado gran interés por estudiar la obesidad asociada con la preeclampsia y también las infecciones de transmisión sexual. En ese sentido, en este estudio se investiga la asociación entre las infecciones maternas y el riesgo de preeclampsia con miras a proponer recomendaciones útiles para la prevención de esta condición.

# CAPÍTULO I: PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

## 1.1 Descripción del Problema

La preeclampsia es una condición grave y frecuente durante el embarazo, parto y post-parto que conlleva a la morbi-mortalidad materno-perinatal, por lo tanto, es considerada un problema de salud pública. Es la segunda causa de muerte materna en Perú. Se caracteriza por una elevada presión arterial y presencia de proteínas en la orina. Frecuentemente afecta a nulíparas, adolescentes y mujeres con edades entre 35 y 40 años. La preeclampsia es multifactorial. Se ha identificado que los factores sociodemográficos (edad, nivel de estudios, consumo de tabaco, alcohol, inicio de relaciones sexuales, etc.) y obstétricos (número de partos, cesáreas, abortos, uso de anticonceptivos, preeclampsia previa) se asocian con la preeclampsia. En la actualidad la capacidad de prevenir esta complicación es limitada, por lo tanto, una clave para la detección temprana es el control prenatal.

Las infecciones maternas pueden contribuir al desarrollo de preeclampsia. Es así que la infección del tracto urinario (ITU) durante el primer, segundo y/o tercer trimestre del embarazo, las infecciones de transmisión sexual (ITS) y del tracto respiratorio pueden ser causa de esta complicación. Otras causas de preeclampsia son la infección por el virus del papiloma humano de alto riesgo (VPH-16 y VPH-18) y la prescripción de antibióticos durante el embarazo como lo describieron recientemente. Si bien es cierto, las infecciones maternas causan riesgo de preeclampsia, las infecciones por bacterias resistentes a múltiples antibióticos y el consumo de diferentes antibióticos durante el embarazo también podrían asociarse con el desarrollo de esta complicación. En resumen, todas estas causas pueden dar lugar a complicaciones graves y crónicas durante el embarazo y llevar a la muerte materno-fetal, por lo tanto, se necesita más estudios para demostrar esta asociación y establecer medidas de prevención para reducir los efectos nocivos de esta complicación.

## **1.2 Formulación del problema**

### **1.2.1 Problema general**

¿Son la ITU y las ITS factores de riesgo asociados a la preeclampsia en las gestantes atendidas en el Servicio Gineco-Obstetricia del Hospital Nacional Daniel Alcides Carrión (HNDAC) durante el periodo 2016?

### **1.2.2 Problemas específicos**

- ¿Es la ITU un factor de riesgo asociado a la preeclampsia en las gestantes atendidas en el Servicio Gineco-Obstetricia del HNDAC?
- ¿Son las infecciones por *Clamydia trachomatis*, el virus de inmunodeficiencia humana (VIH), el virus de hepatitis B (VHB), el VPH de alto riesgo y el citomegalovirus (CMV) factores de riesgo asociados a la preeclampsia en las gestantes atendidas en el Servicio Gineco-Obstetricia del HNDAC?
- ¿Es el uso de antibióticos un factor de riesgo asociado con la preeclampsia en las gestantes atendidas en el Servicio Gineco-Obstetricia del HNDAC?

## **1.3 Importancia y Justificación del estudio**

A pesar de los avances en el conocimiento todavía existe una capacidad limitada para prevenir la preeclampsia. En ese sentido, se requiere diseñar e implementar estrategias para la prevención, vigilancia y control de la preeclampsia, con la finalidad de prevenir los partos prematuros, eclampsia, síndrome de Hellp y la muerte materno-perinatal. Una clave para la detección temprana de la preeclampsia es la identificación de los factores asociados al desarrollo de esta complicación durante el control prenatal. Por lo tanto, establecer la relación causal entre las infecciones maternas y el riesgo de preeclampsia, permitirá implementar medidas para el diagnóstico y tratamiento oportuno y a la vez implementar una guía para el manejo correcto de esta complicación desde el primer nivel de atención. Asimismo, conocer las infecciones maternas ayudará a evitar el uso de medicamentos, sobre todo de antibióticos que conllevan al desarrollo de esta complicación y establecer una terapia selectiva, así como un programa de vigilancia para el control y manejo de infecciones maternas asociados con el riesgo de preeclampsia.

Dadas las limitaciones y la variabilidad en los criterios actuales para identificar a las mujeres con alto riesgo de preeclampsia, hay una urgente necesidad de identificar nuevos indicadores para estimar el riesgo de esta condición. Por ende, con este estudio se beneficiarán el feto y las gestantes que presenten algún tipo de infección materna asociada con el riesgo de preeclampsia y/o aquellas gestantes en tratamiento con antibióticos que ocasionen dicha complicación.

#### **1.4 Delimitación del estudio**

Las infecciones maternas y una posible asociación con la preeclampsia están limitadas a las mujeres embarazadas con una edad gestacional mayor a 20 semanas que acuden al HNDAC en el 2016. Por consiguiente, los hallazgos que puedan resultar de este estudio no pueden generalizarse a todos los contextos, ya que las gestantes que acuden a este nosocomio pueden tener características particulares (demográficas o del estado de salud) que las diferencian de otros centros de atención hospitalario. Sin embargo, los hallazgos también podrían servir de base para otros estudios u otros establecimientos del tercer nivel de atención con características similares a las gestantes que acuden al HNDAC.

#### **1.5 Objetivos de la investigación**

##### **1.1.1 Objetivo General**

Determinar si la ITU, las ITS y el uso de antibióticos se asocian con la preeclampsia en las gestantes atendidas en el Servicio Gineco-Obstetricia del HNDAC en 2016.

##### **1.1.2 Objetivos específicos**

1. Describir las características obstétricas (edad gestacional y paridad) entre las gestantes con y sin preeclampsia del Servicio Gineco-Obstetricia del HNDAC.
2. Describir el estado de salud en términos de sobrepeso y obesidad entre las gestantes con y sin preeclampsia del Servicio Gineco-Obstetricia del HNDAC.
3. Determinar la asociación entre la ITU y la preeclampsia en las gestantes atendidas en el Servicio Gineco-Obstetricia del HNDAC.

4. Determinar la asociación entre las ITS (VIH, VHB, VPH de alto riesgo y CMV) y la preeclampsia en las gestantes atendidas en el Servicio Gineco-Obstetricia del HNDAC.
5. Determinar la asociación entre el uso de antibióticos y la preeclampsia en las gestantes atendidas en el Servicio Gineco-Obstetricia del HNDAC.

## CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO

### 2.1 Marco histórico

La existencia de convulsiones en la mujer embarazada fue referida en antiguas escrituras de Egipto y China miles de años AC. Hipócrates, siglo IV AC, se refirió a la gravedad de las convulsiones durante la gestación.<sup>1</sup> Celso en el siglo I de nuestra era, destacó la asociación entre las convulsiones y la muerte fetal. También fue referida por Galeno, siglo II DC, sin diferenciarla de la epilepsia, tal como permanecería durante centurias.<sup>1</sup> El término griego eklampsis significa: brillantez, destello, fulgor o resplandor, para referirse al brusco comienzo de las convulsiones.<sup>1</sup> La preeclampsia-eclampsia no fue clasificado como un trastorno del embarazo durante los tiempos antiguos. A pesar del conocimiento y la tecnología limitada, los escritos de este período demostraron que fue reconocido el concepto de la eclampsia. Por ejemplo, aforismo XXXI 507 en el Coan pronóstico indica que un dolor de cabeza acompañado de pesadez y convulsiones durante el embarazo se considera malo.<sup>1</sup>

En el siglo XVII, McMillen (2003) fue el primero en describir sistemáticamente la eclampsia y tomar nota de que primigravidas estaban en mayor riesgo de convulsiones en comparación con multigestas.<sup>2</sup> En cuanto a las causas de convulsiones, Mauriceau atribuye convulsiones a cualquiera de las anomalías en el flujo loquial o la muerte fetal intrauterina. En el caso de la muerte fetal intrauterina, un feto muerto retenido desprendía mal olor y cadavéricos humores en el útero, lo que predispone a una mujer para convulsiones.<sup>3</sup> En 1619 la palabra “eclampsia” apareció por primera vez en el tratado Varandaeus’ en ginecología.<sup>4</sup> En siglo XVIII, Boissier de Sauvages distingue eclampsia de epilepsia. Junto con la distinción que hizo en la clasificación de enfermedades, de Sauvages ofreció sus puntos de vista sobre la causa de las convulsiones.<sup>3</sup>

En su obra titulada Introducción a la práctica de la partería, el Dr. Thomas Denman (1821) centrado mucha atención en los trabajos afectados por convulsiones. Aunque Denman atribuye convulsiones a ciertos usos y costumbres asociados a la vida en las grandes ciudades y pueblos, señaló que el mayor riesgo de convulsiones vino del útero. Según Denman, como el útero se expandió con el embarazo, mayor presión se coloca sobre los vasos sanguíneos descendente. Tal aumento en la derivación de



presión a la regurgitación de sangre en la cabeza y dio lugar a una sobrecarga de los vasos cerebrales y posteriores convulsiones.<sup>5</sup>

Roberts *et al.*, postularon que la preeclampsia representa un trastorno endotelial, basándose en trabajos anteriores que asocian la preeclampsia con la invasión del trofoblasto poco profunda y la posterior reducción en la perfusión de la placenta, hipótesis de que la placenta isquémica libera un factor(s) perjudicial a la circulación materna. Aunque la identidad factor fue desconocido, el factor de circulación plantea la hipótesis de haber causado la disfunción endotelial y conduciría a la activación de la cascada de coagulación, alteraciones de la presión arterial, y la pérdida de fluido del espacio intravascular (por ejemplo, proteinuria).<sup>6</sup>

En la 13ª edición de Williams Obstetrics (1966), la pre-eclampsia-eclampsia se incluyó en la categoría de toxemias del embarazo. Según la clasificación establecida por la Comisión Americana de Bienestar Materno, toxemias de embarazo incluyen toxemia aguda del embarazo (pre-eclampsia y eclampsia), y enfermedad hipertensiva crónica del embarazo. Criterios para el diagnóstico de pre-eclampsia incluyen la presencia de hipertensión, edema, proteinuria o después de las 24 semanas de gestación. Por otra parte, esta clasificación requiere que una mujer debe cumplir con uno solo de los tres criterios para un diagnóstico de preeclampsia.<sup>7</sup> En la 15ª edición de Williams Obstetricia (1976), la toxemia del embarazo se reemplazó con trastornos hipertensivos del embarazo. El Comité de Terminología del Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos recomienda nuevas clasificaciones. La nueva clasificación de la pre-eclampsia incluido el desarrollo de la hipertensión con proteinuria, edema, o ambos iniciados a partir de 20 semanas de gestación.<sup>8</sup>

En el siglo 21 no se ha logrado descubrir los mecanismos etiológicos responsables del desarrollo de la preeclampsia-eclampsia. Como lo demuestran los muchos artículos de revisión publicados en la literatura, las teorías sobre la causa de la enfermedad son numerosas y diversas. Estas teorías están relacionadas con mecanismos que implican el estrés oxidativo, la intolerancia inmunológica entre la unidad fetoplacentaria y tejido materno, y el desequilibrio angiogénico.<sup>9</sup> Por ejemplo, la proteína de la endoglina, que está implicado en la regulación de la placenta trofoblasto diferenciación/invasión del útero y el mantenimiento del tono vascular, representa un factor anti-angiogénico potencialmente implicados en el desarrollo de preeclampsia dado que la placenta y la presión arterial anomalías se observan en la preeclampsia.<sup>3,9,10</sup>

## 2.2 Investigaciones relacionadas con el tema

Strand *et al.*<sup>11</sup> evaluaron la asociación entre anticuerpos contra el CMV en la mitad del embarazo y preeclampsia, utilizando un estudio de casos y controles. Aunque, la presencia de anticuerpos maternos contra el CMV no se asoció con la preeclampsia, entre las mujeres nulíparas, la proporción de mujeres que eran seropositivas para IgG CMV fue ligeramente menor entre las mujeres con preeclampsia (53,5%) que entre las mujeres sanas (59,8%;  $P = 0,03$ ). Los resultados sugieren que la infección por CMV es poco probable que sea una de las principales causas de la preeclampsia.

Haggerty *et al.*<sup>12</sup> realizaron un estudio longitudinal para evaluar las relaciones entre *Chlamydia trachomatis* (CT), *C. pneumoniae* (CP), CMV, el virus del herpes simple (VHS) y preeclampsia, entre 509 gestantes con preeclampsia (casos) y 336 gestantes sanas (controles). La infección por CT se asoció con la preeclampsia (OR, 1,6; IC 95%: CI 0,7 a 3,6), preeclampsia severa (OR, 1,8; IC 95%: 0,6 a 5,3), y preeclampsia en el parto prematuro (OR, 1,7; 95% CI: 0,6 a 4,9), mientras que la infección por CP, CMV, y HSV no se asociaron con la preeclampsia. Las mujeres con evidencia serológica de infección por CT prenatal eran más propensas a desarrollar preeclampsia, aunque la infección es poco frecuente y los intervalos de confianza fueron amplios.

Minassian *et al.*<sup>13</sup> evaluaron si la ITU, infección del tracto respiratorio, y la prescripción de antibióticos en el embarazo estaban asociados con el riesgo de preeclampsia mediante un estudio de casos y controles. Ellos encontraron que la preeclampsia se asoció con el uso de antibióticos (OR, 1,28; IC 95%; 1,14 a 1,44) y la ITU (OR, 1,22; 1,03 a 1,45).

Lao *et al.*<sup>14</sup> evaluaron la relación entre la infección por el VHB durante el embarazo y preeclampsia, en una cohorte retrospectivo. Los resultados de este estudio sugieren que el HbsAg-positivo se asoció independientemente con una reducción de la preeclampsia (OR 0,71; 95% CI: 0,56 a 0,91) y por lo tanto una reducción en la incidencia de preeclampsia.

McDonnold *et al.*<sup>15</sup> determinaron la asociación entre el VPH de alto riesgo y la preeclampsia, mediante un estudio de cohorte retrospectivo en mujeres con VPH de alto riesgo en comparación con aquellas con al menos 2 pruebas de Papanicolaou normales. Las pacientes expuestas al VPH eran más propensas a desarrollar preeclampsia (10,19% vs 4,94%;  $P = 0,004$ ; OR, 2,18; IC 95%: 1,31 a 3,65).

Rezavand *et al.*<sup>16</sup>, en la ciudad de Kermanshah (Iram) en 2015 evaluaron la relación entre la bacteriuria asintomática y la preeclampsia mediante un estudio de casos y controles. La piuria y bacteriuria fueron significativamente más comunes en el grupo de preeclampsia que en el grupo control. La tasa de bacteriuria asintomática fue 6,8 veces mayor en las mujeres con preeclampsia en comparación con los que no tenían preeclampsia.

Sebitloane *et al.*<sup>17</sup>, exploraron las posibles relaciones entre el VIH y la terapia antirretroviral de gran actividad (TARGA) y la preeclampsia, mediante un estudio retrospectivo. En este estudio encontraron que el VIH/SIDA se asociaron con una disminución del riesgo de preeclampsia (RR, 0,57; IC 95%: 0,51 a 0,64) y el uso TARGA aumenta este riesgo (RR, 1,15; IC 95%: 01.02 a 01.29).

Rustveld *et al.*,<sup>18</sup> realizaron una revisión sistemática para evaluar la asociación entre las infecciones maternas y la preeclampsia. Después de realizar evaluaciones agrupadas de estudios de casos y controles, encontraron que cualquier infección bacteriana o viral se asoció con el riesgo de preeclampsia (OR=2.0, IC 95%, 1.4-2.9).

Conde-Agudelo *et al.*,<sup>19</sup> realizaron una revisión sistemática y metaanálisis para evaluar la asociación entre las infecciones maternas y la preeclampsia. En este estudio los autores encontraron que el riesgo de preeclampsia aumentó en mujeres embarazadas con ITU (OR=1.57; IC 95%, 1.45-1.70) y enfermedad periodontal (OR=1.76; IC 95%; 1.43-2.18), pero no hubo asociaciones entre la preeclampsia y la presencia de anticuerpos contra *C. pneumoniae*, *Helicobacter pylori* y CMV, infección por VIH tratada y no tratada, y la malaria.

Mosbath *et al.*,<sup>20</sup> evaluaron la evidencia de *Helicobacter pylori*, *C. pneumoniae* y *C. trachomatis* como probables agentes etiológicos para la preeclampsia. En su estudio encontraron que el *H. pylori* actúa como cofactor en el desarrollo de la EP, mientras que la *C. trachomatis* fue baja en mujeres embarazadas y *C. pneumoniae* no tenía ningún papel en la patogénesis de la preeclampsia.

Zhang *et al.*,<sup>21</sup> exploraron la posible relación del citomegalovirus (CMV), *C. pneumoniae* y el virus del herpes simple tipo 2 (HSV-2) en la inflamación y la preeclampsia. Después de sus comparaciones ninguna de las tres infecciones se asociaron con la preeclampsia en el tercer trimestre del embarazo.

Huang *et al.*,<sup>22</sup> realizaron un metanálisis de estudios observacionales para investigar la asociación entre la infección crónica por el VHB y la preeclampsia.

Después de metaanalizar 3 estudios encontraron que la infección crónica por el VHB al parecer podría reducir el riesgo de preeclampsia en mujeres asiáticas.

Easter *et al.*,<sup>23</sup> en una cohorte obstétrica examinaron la capacidad de las concentraciones angiogénicas maternas muestreadas longitudinalmente para predecir la preeclampsia. En su estudio encontraron que la presencia de ITU en el embarazo, particularmente en el tercer trimestre, está fuertemente asociada con la preeclampsia (OR=5.29; IC 95%, 3.54-7.89). Esta asociación respalda la hipótesis de que el riesgo de preeclampsia aumenta con una mayor carga inflamatoria materna.

Yan *et al.*,<sup>24</sup> recientemente realizaron un metaanálisis para evaluar la asociación entre la ITU durante el embarazo y la preeclampsia. En este metaanálisis encontraron que la aparición de ITU durante el embarazo aumenta el riesgo de preeclampsia en mujeres embarazadas (OR=1.31; IC 95%: 1.22-1.40).

Sahlman *et al.*,<sup>25</sup> compararon el uso materno de drogas entre mujeres con preeclampsia y controles para estimar la posible asociación con preeclampsia. En ambos grupos de estudio (preeclampsia vs. controles), los fármacos más utilizados fueron los antibióticos (preeclampsia 19.5% vs. controles 17.0%), antihipertensivos (preeclampsia 29.0% vs. controles 7.6%) y paracetamol (preeclampsia 13.1% vs. controles 5.9%). En este estudio las mujeres con preeclampsia habían usado significativamente más benzodiazepinas, paracetamol, antihipertensivos y fármacos supresores de ácido que las mujeres en el grupo de control ( $p<0.05$ ).

### **2.3 Estructura teórica y científica que sustenta el estudio**

A pesar de décadas de investigación, la patogénesis de la preeclampsia sigue siendo difícil de alcanzar. Algunos estudios han sugerido que la inflamación juega un papel clave en causar preeclampsia o sus manifestaciones. El embarazo normal conduce a un ligero aumento de la respuesta inflamatoria sistémica que se hace considerablemente mayor en la preeclampsia. Con base en este concepto, algunos autores han planteado la hipótesis de que la infección podría estar implicada en la etiología y patogénesis de la preeclampsia, tanto en su iniciación, el riesgo de aterosclerosis útero placentaria aguda (amplificando la respuesta inflamatoria sistémica materna). El riesgo de preeclampsia se hace más probable cuando el nivel de carga inflamatoria sistémica inherente en el embarazo supera la capacidad de la madre para compensar esta tensión adicional. Entonces es posible plantear la hipótesis de que las

condiciones, tales como las enfermedades infecciosas, pueden aumentar la carga inflamatoria sistémica y por lo tanto aumentar el riesgo de preeclampsia. Así una revisión sistemática agrupando infecciones entre las gestantes han mostrado que cualquier infección bacteriana o viral se asoció con un riesgo dos veces mayor de desarrollar preeclampsia en comparación con las mujeres sin infección. Esta asociación puede proporcionar una posible explicación para la pre-eclampsia y su relación con la inflamación.<sup>18,19</sup> En ese sentido, la infección del tracto urinario durante el embarazo, y las infecciones de transmisión sexual (*Chlamydia trachomatis*, virus de inmunodeficiencia humana, virus de hepatitis B, virus del papiloma humano y citomegalovirus) se asocian con el desarrollo de preeclampsia.<sup>12-15</sup> A continuación, se detallan las principales infecciones asociadas con el riesgo de preeclampsia.

La ITU durante el embarazo puede estar implicado en la etiología de la preeclampsia y puede dar lugar a infecciones progresivas y poner en riesgo la salud materna, así como del feto.<sup>13,23,24</sup> En la actualidad, se cree que la preeclampsia puede estar asociada con aberraciones en los niveles de angiogénicos sistémicos (factor de crecimiento placentario y la isoforma soluble del receptor de VEGF), que postula, además, que habría interacciones significativas entre los niveles de proteínas angiogénicas maternas y la ocurrencia de ITU, que representa una fuente común de inflamación durante el embarazo, lo que ha llevado a estudiar la hipótesis de que la ITU durante el embarazo se asocia con la preeclampsia. Como resultado varios estudios han identificado que la presencia de ITU durante el embarazo aumenta las probabilidades de desarrollar preeclampsia, en particular en el tercer trimestre del embarazo (a partir de las 20 semanas de gestación).<sup>23,26,27</sup> De igual forma los estudios recientes han documentado que la bacteriuria asintomática (presencia de piuria y bacteriuria) es una de las infecciones bacterianas más comunes e importantes durante el embarazo y puede dar lugar a infecciones progresivas y desarrollar preeclampsia, en comparación con las gestantes sin preeclampsia.<sup>16</sup> Esta asociación apoya la hipótesis de que el riesgo de preeclampsia se ve reforzada por un aumento de la carga inflamatoria materna. Adicionalmente, el uso de antibióticos maternos durante el embarazo también ha sido considerado como otro factor de riesgo asociado con el incremento del riesgo de preeclampsia, sin embargo, se necesitan investigaciones adicionales para dilucidar el mecanismo subyacente de esta asociación, en vista de los hallazgos limitados; por lo tanto, el tratamiento rápido o la profilaxis contra la infección podría reducir el riesgo de preeclampsia.<sup>13,25</sup>

Aunque la etiología de la preeclampsia no se conoce bien, se ha sugerido que la inflamación sistémica excesiva puede conducir a estrés oxidativo. Así, se ha sugerido que la promoción de la característica de la disfunción endotelial de la preeclampsia podría también estar relacionada con las infecciones de transmisión sexual (ITS) y desempeñar un papel importante en la patogénesis de la preeclampsia.<sup>11-15,17-19</sup>

Aunque la infección por *C. trachomatis* es poco frecuente durante el embarazo, debido a que pocos estudios prospectivos han examinado el papel de la infección en la patogénesis de la preeclampsia. Así, un estudio reciente ha documentado que las gestantes con evidencia serológica de infección por *C. trachomatis* eran más propensas a desarrollar preeclampsia moderada y grave, sin embargo, más estudios realizados en poblaciones de alto riesgo son necesarios para corroborar esta asociación y conocer el mecanismo fisiopatológicos de este patógeno.<sup>12</sup> Más recientemente 2 estudios controlados han intentado explorar la posible relación de entre la infección por *C. pneumoniae* y la preeclampsia midiendo la seropositividad de anticuerpos IgM e IgG para *C. pneumoniae*, pero sus resultados no mostraron correlaciones con preeclampsia durante el tercer trimestre, a pesar de las altas tasas de infección por *C. pneumoniae* (27.8% a 53,9%) entre las gestantes con preeclampsia.<sup>13,20</sup> Durante estos estudios las mujeres con preeclampsia con infección por *C. pneumoniae* mostraron altos niveles de leucocitos, además de concentraciones de proteína C reactiva elevadas. Debido a estos resultados los investigadores creen que esta infección puede actuar como un cofactor de la preeclampsia, por lo que sugieren estudios adicionales sobre la patogénesis de la preeclampsia.<sup>13,20</sup>

La asociación de la infección por VIH y preeclampsia refleja una combinación de influencias opuestas sobre el estado inmune.<sup>17,28,29</sup> Así, la hormona de los adipocitos “leptina” se ha implicado en la fisiopatología de la preeclampsia y en la mejora de la inmunidad.<sup>29</sup> En ese sentido, estudios comparativos han establecido una elevación de la leptina en las placentas de mujeres preeclámpicas, independientemente de su estado serológico. Esto sugiere un papel de la leptina en la fisiopatología de la preeclampsia.<sup>17,28</sup> Con lo que se podría explicar que el VIH y el SIDA se asocian con una disminución del riesgo de preeclampsia y que el uso de la terapia anti-retroviral de gran actividad (TARGA) aumenta este riesgo,<sup>28</sup> Por contrario a estos estudios, una revisión sistemática reciente buscando establecer la asociación entre el VIH y la preeclampsia concluyó que no hay pruebas suficientes en la literatura para concluir que las mujeres que viven con el VIH y que reciben TARGA tienen un mayor riesgo

de preeclampsia que las mujeres sin VIH, por lo que se necesitan más estudios para evaluar la asociación entre el VIH y la pre-eclampsia.<sup>17,28</sup>

La relación entre la infección por el virus de la hepatitis B (VHB) con la aterosclerosis y trastornos cardiovasculares sigue siendo poco clara, y el impacto de la infección materna por el VHB en el desarrollo de la hipertensión inducida por el embarazo y preeclampsia también es controvertido y los resultados todavía son inconsistentes.<sup>22,30</sup> Estudios de cohorte en zonas endémicas de China han intentado establecer la asociación entre la infección crónica por VHB, sin embargo, los resultados han mostrado que a pesar de las altas tasas de infección crónica por el VHB entre las gestantes con preeclampsia (7,4%) no encontraron asociación significativa entre esta infección y el riesgo de preeclampsia.<sup>22</sup> Por el contrario, otro estudio de cohorte y un meta-análisis han mostrado que infección crónica por el VHB puede disminuir el riesgo de preeclampsia entre las gestantes de 24 semanas y más.<sup>30</sup> A raíz de estas evidencias se cree que la infección crónica por el VHB altera la respuesta inmune del individuo, por lo que podría estar relacionada con una mayor inmunotolerancia materna del feto y por lo tanto, una reducción en la incidencia de preeclapmsia.<sup>22</sup>

A pesar de que en la actualidad la infección por el VPH se puede prevenir con la vacunación, la presencia de infección por VPH de alto riesgo (VPH-16 y VPH-18) durante el embarazo ha mostrado un riesgo aumentado casi 2 veces mayor de desarrollar preeclampsia cuando evaluaron la presencia del virus con el examen de Papanicolaou.<sup>15</sup>

Otras ITS como la infección por CMV se cree que también puede influir en el desarrollo de la preeclampsia, sin embargo, los estudios han mostrado que la presencia de anticuerpos maternos contra el CMV no se asoció con preeclampsia.<sup>11,21</sup>

La preeclampsia es un trastorno hipertensivo del embarazo a partir de las 20 semanas, clasificado clásicamente como hipertensión de nueva aparición y proteinuria de al menos 300 mg en 24 h. Es uno de los trastornos más comunes del embarazo, que ocurre en hasta el 8% de todas las mujeres embarazadas en todo el mundo.<sup>27</sup> La preeclampsia se asocia con una significativa morbilidad y mortalidad materna y fetal, incluyendo la eclampsia y el síndrome HELLP en la madre, y el parto prematuro, la restricción del crecimiento intrauterino y la muerte perinatal del feto.<sup>27</sup> Aunque en los países desarrollados la morbilidad y la mortalidad materna debidas a la preeclampsia

ha disminuido, la preeclampsia se asocia con un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular en la vida materna.<sup>27,31</sup>

En la preeclampsia, esta vasculatura de baja resistencia no se forma debido a la invasión anormal de citotrofoblasto y la remodelación de la arteria espiral deficiente, lo que conduce a la disminución del flujo sanguíneo a la placenta. Esta isquemia placentaria es un paso crítico en el desarrollo de la preeclampsia. La isquemia placentaria como un evento incitante para la disfunción sistémica es apoyada por la reducción del modelo de rutina de presión de perfusión uterina (RUPP), en el que el suministro sanguíneo uterino está restringido para simular la isquemia útero-placentaria, dando lugar a un cuadro clínico de hipertensión, proteinuria y endoteliosis glomerular.<sup>32</sup> Por lo tanto, la preeclampsia puede considerarse como una enfermedad en dos etapas. En la primera etapa, la placentación anormal y remodelación de la arteria espiral deficiente conduce a la isquemia placentaria. En la segunda etapa, la isquemia placentaria conduce a las manifestaciones clínicas de la preeclampsia, incluyendo el desarrollo de hipertensión y proteinuria.<sup>32-34</sup> Existen dos subtipos clínicamente reconocidos de preeclampsia por el momento de aparición de la enfermedad: (1) preeclampsia precoz (antes de las 34 semanas de gestación) y preeclampsia tardía ( $\geq 34$  semanas de gestación). La preeclampsia de inicio temprano es menos frecuente, pero tiene tasas más altas de morbilidad materna, muerte perinatal y morbilidad neonatal severa en comparación con la enfermedad de inicio tardío.<sup>35</sup>

Los antecedentes o factores de riesgo para la preeclampsia actualmente incluyen, antecedentes de historia familiar de preeclampsia (en relación de primera generación), presencia de anticuerpos antifosfolípidos, nuliparidad, diabetes mellitus (preexistente)<sup>36,37</sup> embarazo múltiple, edad avanzada de la madre ( $>40$  años de edad), enfermedad renal, presión arterial alta e índice de masa corporal elevado y presencia de infecciones.<sup>26,38</sup>

El diagnóstico de la preeclampsia requiere una presión arterial sistólica de al menos 140 mmHg o una presión arterial diastólica de al menos 90 mmHg en al menos dos ocasiones, tomada por lo menos con cuatro horas de diferencia, más la proteinuria o una característica severa.<sup>26,38</sup> Una característica severa sólo en combinación con la hipertensión es suficiente para el diagnóstico. Los criterios diagnósticos de proteinuria incluyen al menos 300 mg de proteína en una muestra de orina de 24 horas o una relación proteína/creatinina urinaria de  $\geq 0,3$ .<sup>38</sup> Proteinuria significativa se



excluye si la relación proteína / creatinina es  $<0,19$ .<sup>39</sup> La proteinuria no es esencial para el diagnóstico si una característica severa está presente. Los niveles de proteína en orina no se correlacionan con la gravedad del resultado y no se consideran una característica severa.<sup>27</sup>

## 2.4 Definición de términos básicos

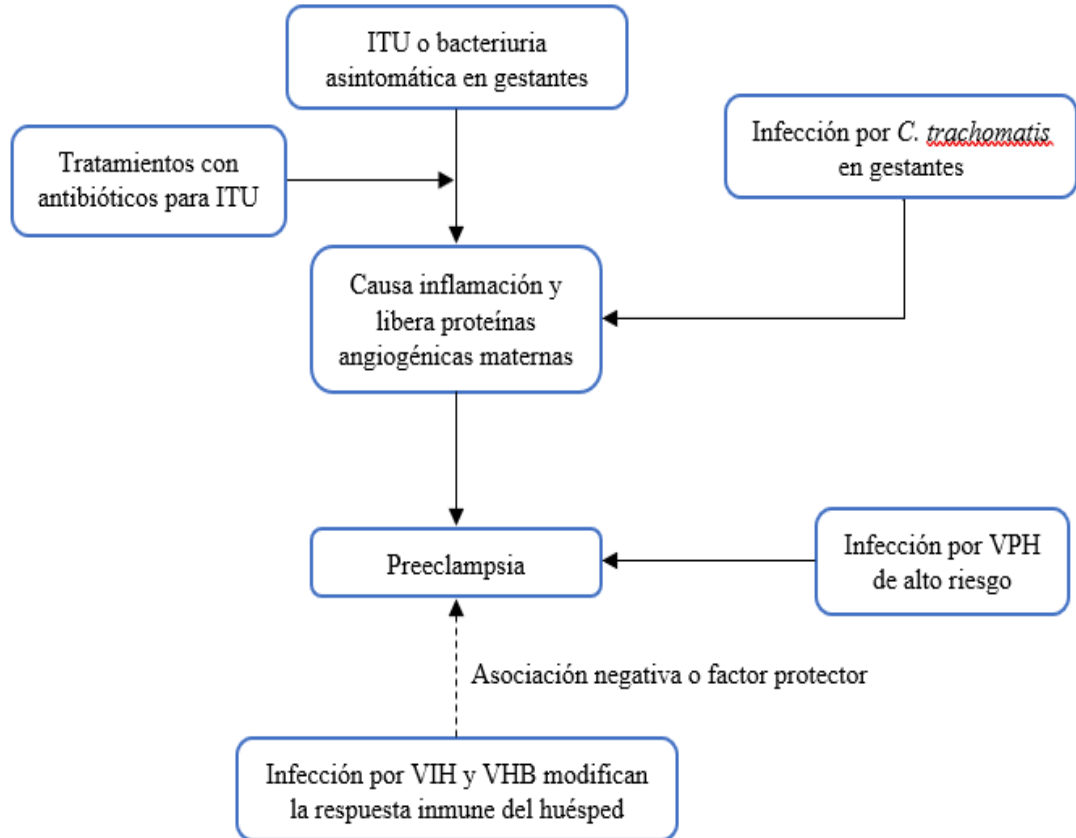
### **Infecciones maternas:**

- 1. Infección del tracto urinario (ITU):** Es la colonización y multiplicación microbiana, habitualmente bacteriana, a lo largo del tracto urinario. Clínicamente se define como la presencia de bacterias y leucocitos en un examen completo de orina o el aislamiento de un germen patógeno en el urocultivo.<sup>38-41</sup>
- 2. Infección por VIH:** Infección viral que ataca el sistema inmunitario y debilita los sistemas de vigilancia y defensa contra las infecciones y algunos tipos de cáncer. Clínicamente se define infección por VIH (+) cuando hay confirmación en una prueba de ELISA con un resultado positivo.<sup>42</sup>
- 3. Infección crónica por el VHB:** La hepatitis B es una infección hepática potencialmente mortal causada por el VHB. Se define infección crónica por el VHB cuando hay presencia del antígeno de superficie del virus del VHB (HbsAg) por más de seis meses en una prueba de ELISA para HbsAg.<sup>42</sup>
- 4. Infección por el VPH:** Infección vírica más común del tracto reproductivo. La mayoría de las mujeres y los hombres sexualmente activos contraerán la infección en algún momento de su vida. Virus de alto riesgo son los VPH-16 y VPH-18 que se detectan mediante la prueba de Papanicolaou (PAP) en una muestra cérvico uterina.<sup>42</sup>
- 5. Infección por *C. trachomatis*:** Bacteria de transmisión sexual que afecta el área ano genital en ambos sexos. En mujeres ocasiona infección uretral, inflamación del cuello uterino y de la cavidad uterina (Endometritis). Esta infección se confirma mediante la prueba de inmunofluorescencia indirecta a partir de una muestra de cérvico uterina.<sup>42</sup>

**Preeclampsia:** Trastorno hipertensivo del embarazo, clasificado clásicamente como la nueva aparición hipertensión y proteinuria de al menos 300 mg en 24 h.<sup>38</sup>

## 2.5 Fundamentos teóricos que sustentan la hipótesis

En la figura 1 se muestra los fundamentos teóricos que explican la relación entre las infecciones maternas y la preeclampsia.



**Figura 1.** Infecciones maternas como causa de preeclampsia

## 2.6 Hipótesis

### 2.6.1 Hipótesis general

La ITU, las ITS y el uso de antibióticos se asocian con la preeclampsia en las gestantes del HNDAC durante el periodo 2016.

### 2.6.2 Hipótesis específicas

1. La ITU se asocia con la preeclampsia en las gestantes atendidas en el Servicio Gineco-Obstetricia del HNDAC.
2. Las ITS (*C. trachomatis*, el VIH, el VHB, VPH de alto riesgo y el CMV) se asocian con la preeclampsia en las gestantes atendidas en el Servicio Gineco-Obstetricia del HNDAC.

3. El uso de antibióticos se asocia con la preeclampsia en las gestantes atendidas en el Servicio Gineco-Obstetricia del HNDAC.

## **2.7 Variables**

### **2.7.1 Variables independientes**

- Edad
- Edad gestacional y paridad
- Estado de salud (sobrepeso y obesidad)
- Infecciones maternas: ITU durante el embarazo e ITS durante el embarazo (*C. trachomatis*, VIH, VHB, VPH y CMV)
- Tratamiento con antibióticos

### **2.7.2 Variable dependiente**

#### **La preeclampsia:**

La preeclampsia fue definida como la hipertensión arterial después de las 20 semanas de gestación acompañada de proteinuria en una muestra de orina tomada al azar.<sup>38</sup>

## Operacionalización de variables

Variables	Definición operacional	Tipo de variable	Escala	Indicador
<b>Variable independiente</b>				
<b>Edad</b>	Años de vida	Cuantitativa	Continua	--
<b>Edad gestacional</b>	Tiempo de embarazo de una mujer			--
<b>Paridad</b>	Número de embarazos que ha tenido una mujer	Cualitativa	Nominal	Primípara, segundigesta y multigesta
<b>Estado de salud</b>	Peso saludable de las gestantes			IMC normal Presencia o ausencia de sobrepeso u obesidad
<b>Infecciones Maternas</b>				
1. ITU	ITU de vías bajas o altas confirmada por examen de orina	Cualitativa	Nominal	Urocultivo (+) o presencia de bacterias en examen completo de orina
2. Infección por <i>C. trachomatis</i>	Infección de transmisión sexual ocasionada por la bacteria <i>C. trachomatis</i>			Test de ELISA (+)
3. Infección por VIH	Síndrome consistencia con una infección por VIH confirmada por una prueba de ELISA			Test de ELISA (+)
4. Infección por CMV	Infección de transmisión sexual ocasionada por el CMV			Test de ELISA (+)
5. Infección por VHB	Infección aguda o crónica por VHB			Prueba de ELISA HBsAg positivo
6. Infección por VPH	Infección por VPH de alto riesgo			Papanicolaou positivo (Betesda)
<b>Uso de antibióticos</b>	Evidencia de utilización de cualquier antibiótico durante el curso del embarazo			Evidencia de consumo de antibióticos durante el embarazo
<b>Variable dependiente</b>				
Preeclampsia	Trastorno hipertensivo del embarazo, clasificado clásicamente como la nueva aparición hipertensión y proteinuria de al menos 300 mg en 24 h	Cualitativa	Nominal	Presión arterial $\geq 140/90$ mmHg después de las 20 semanas de gestación acompañada de proteinuria $\geq 300$ mg

## CAPÍTULO III: MARCO METODOLÓGICO

### 3.1 Tipo, método y diseño de la investigación

Se realizó un estudio observacional analítico de casos y controles retrospectivo en las gestantes del HNDAC entre enero y diciembre de 2016.

### 3.2 Población y muestra

#### 3.2.1 Población

La población de estudio fueron las gestantes con y sin preeclampsia atendidas en el Servicio Gineco-Obstetricia del HNDAC entre el 01 de enero y el 31 de diciembre de 2016, y que cumplieron los siguientes criterios de inclusión para los casos y controles:

#### Criterios de inclusión:

- **Casos:** Se incluyeron a las gestantes con las siguientes características: (1) gestantes nulíparas, primíparas y multíparas con una edad mínima de 13 años, (2) trastorno hipertensivo del embarazo, o con una nueva aparición de hipertensión y (3) proteinuria de acuerdo con los criterios establecidos por el Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos<sup>38</sup>, en la que se considera hipertensión cuando existen cifras de presión arterial sistólica igual o mayor a 140 mmHg y diastólica igual o mayor a 90 mmHg después de las 20 semanas de gestación acompañada de proteinuria igual o mayor a 300 mg en orina de 24 horas o 1+ en una muestra de orina tomada al azar.<sup>38</sup>
- **Controles:** Se incluyeron a las gestantes sin diagnóstico de preeclampsia que acudieron durante el mismo periodo de tiempo y que cumplan con los siguientes criterios: (1) gestantes nulíparas, primíparas y multíparas con una edad mínima de 13 años, (2) edad gestacional mayor de 20 semanas y (3) presión arterial menor a 140/90 mmHg.

#### Criterios de exclusión:

- Gestantes con hipertensión crónica

- Gestantes con hipertensión transitoria o tardía
- Gestantes con antecedentes de preeclampsia (antes del 2016)
- Gestantes con antecedentes de Diabetes Mellitus mal controlada
- Gestantes cuyas historias clínicas presentan datos incompletos.

### 3.2.2 Muestra

Para calcular el tamaño muestral se utilizó el programa *OpenEpi*, versión 3 (calculadora de código abierto SSCC) para tamaños de muestras de estudios de casos y controles no pareados. Se calculó una muestra constituida por un total de 406 gestantes, 203 casos (gestantes con preeclampsia) y 203 controles (gestantes sin preeclampsia), con un nivel de confianza del 95% y una potencia del 80% (probabilidad de detección). La razón de controles por caso fue igual a 1,0. La razón de disparidad fue 2,24 (promedio de las *Odds Ratio* [OR] de los factores de riesgo encontradas como significativas en la literatura [ITU, OR=2,74; VPH, OR=2,18; CT, OR=1,8]).<sup>12,13,15</sup> El riesgo exposición a infecciones en gestantes sin preeclampsia fue 10%, también tomada de la literatura. Los resultados del cálculo muestral utilizando el programa *OpenEpi* se muestra a continuación:

<b>Tamaño de la muestra para estudio de casos- controles no pareados</b>		
Nivel de confianza de dos lados	95	(1-alpha) generalmente 95%
Potencia (% de probabilidad de detección)	80	Generalmente 80%
Razón de controles por caso	1.0	Para muestras iguales, utilice 1.0
Porcentaje de controles expuestos	10	Entre 0.0 y 99.99
Por favor, rellene uno de los siguientes. El otro se calculará.		
Odds Ratio	2.24	
Porcentaje de casos con exposición		Entre 0.0 y 99.99

### Tamaño de la muestra para estudios de casos-controles no pareados

Para:			
	Nivel de confianza de dos lados (1-alpha)		95
	Potencia (% de probabilidad de detección)		80
	Razón de controles por caso		1
	Proporción hipotética de controles con exposición		10
	Proporción hipotética de casos con exposición:		19.93
	Odds Ratios menos extremas a ser detectadas		2.24
	<b>Kelsey</b>	<b>Fleiss</b>	<b>Fleiss con CC</b>
Tamaño de la muestra - Casos	203	202	222
Tamaño de la muestra - Controles	203	202	222
Tamaño total de la muestra	406	404	444

### 3.2.3 Muestreo

De todos los casos de preeclampsia que ocurrieron durante el periodo de estudio se seleccionaron 203 gestantes mediante un muestreo aleatorio simple. Para cada caso de preeclampsia se seleccionó 1 control (gestantes sin preeclampsia que cumplieron los criterios de inclusión), individualmente emparejado por edad ( $\pm 1$  año), edad gestacional ( $\pm 1$  semana) y tiempo calendario (gestantes sin preeclampsia que acudieron al HNDAC en la misma fecha en que se diagnosticaron los casos de preeclampsia).

### 3.2.4 Unidad de Análisis

Gestantes con una edad gestacional  $\geq 20$  semanas que acudieron al Servicio Gineco-Obstetricia del HNDAC entre enero y diciembre de 2016.

### 3.3 Técnicas e instrumentos de recolección de datos

Una ficha de recolección de datos fue elaborada con todas las variables del estudio. Esta ficha fue revisada por 5 investigadores expertos para verificar si las variables están acorde al diseño y los objetivos del estudio. Después de la revisión de los expertos se midió el grado de concordancia para determinar si la ficha de recolección de datos alcanzaba la validez deseada. El resultado de esta medición fue grado de concordancia significativo (0.95; rango 0,72–0,99). Para medir la confiabilidad de la ficha de recolección de datos se calculó el alfa de Cronbach, utilizando una muestra piloto con datos de 20 historias clínicas. Con esto se encontró un valor de alfa de Cronbach deseado (0.81–1.0).

Se revisaron los registros de atención y hospitalización del Servicio de Ginecología del HNDAC, y los registros estadísticos de la oficina de archivo, para identificar las gestantes con preeclampsia y los controles que se presentaron entre enero y diciembre de 2016. Posteriormente se revisaron las historias clínicas y se recolectaron los siguientes datos: el estado de salud (sobrepeso y obesidad), características obstétricas (edad gestacional y paridad) y la historia de infecciones maternas confirmadas por laboratorio (ITU, infección por *C. trachomatis*, VIH, VHB, VPH y CMV) y uso de antibióticos en una ficha de recolección de datos previamente elaborada (Anexo 1). A cada ficha de recolección de datos se asignó un código de identificación (ID) para su posterior manejo.

Se construyó una base de datos en el programa Excel 2013 con la información obtenida de las fichas de recolección de datos. Para realizar un control de calidad del ingreso de las variables en la base de datos, se realizó una doble digitación de cada una de las variables de estudio. Esta base de datos fue limpiada y filtrada para eliminar los errores de digitación que podrían conducir a posibles sesgos en el análisis de datos. Posteriormente se evaluó las características de los datos, midiendo la distribución y dispersión de la información, tanto en los casos como los controles.

### **3.4 Descripción de procedimientos de análisis**

Para realizar el análisis estadístico, la base de datos obtenida en Excel se importó al programa SPSS versión 21.0 para Windows. Para realizar comparaciones entre las variables continuas (edad y edad gestacional; media  $\pm$  desviación estándar [DE]) entre los casos y controles se utilizó la prueba estadística *t*-Student, y Chi cuadrado para variables categóricas (sobrepeso, obesidad, ITU, infección por *C. trachomatis*, VIH, VHB, VPH, CMV y uso de antibióticos). Se consideró un nivel de significancia de  $P < 0.05$ . Dichos resultados se presentan en tablas de doble entrada donde se describen los datos de los casos y controles en frecuencias relativas y absolutas (%), y los valores de *P* y OR.

### **3.5 Aspectos éticos**

Este estudio fue aprobado por el comité de ética e investigación del HNDAC (Anexo 2). Todos los datos obtenidos de las historias clínicas se manejaron con



códigos y no contenían información personal de las gestantes para mantener absoluta confidencialidad y protección de sus datos personales (nombres y apellidos, DNI, dirección, etc.). Además, solo la investigadora de campo tuvo acceso a la información obtenida de las historias clínicas, y en ningún caso estos datos se distribuyeron a terceras personas en ninguna circunstancia.

## CAPÍTULO IV: RESULTADOS Y ANÁLISIS DE RESULTADOS

### 4.1 Resultados

Después de aplicar los criterios de inclusión y exclusión del estudio, un total de 203 casos y 203 controles fueron incluidos durante el periodo de estudio (1 de enero y el 31 de diciembre de 2016).

**Tabla 1.**

**Características de las gestantes incluidas el estudio**

Variables	Casos (n = 203)	Controles (n = 203)	p-valor
Edad media $\pm$ DE, años (Rango)	27,2 $\pm$ 7,4 (14–47)	25,3 $\pm$ 7,2 (14–43)	0,315*
Edad gestacional $\pm$ DE, semanas (rango)	35,8 $\pm$ 3,8 (22–41)	37,2 $\pm$ 3,7 (22–42)	0,358*
Trimestre del embarazo — (%)			0,661**
Segundo trimestre	12 (5,9)	10 (4,9)	
Tercer trimestre	191 (94,1)	193 (95,1)	
Paridad — (%)			0,599**
Primipara	75 (36,9)	84 (41,4)	
Segundigesta	45 (22,2)	45 (22,2)	
Multigesta	83 (40,9)	74 (36,5)	
Estado de salud — (%)			
IMC normal	110 (54,2)	126 (62,1)	
Sobrepeso vs. IMC normal	43 (21,2)	49 (24,1)	0,98**
Obesidad vs. IMC normal	50 (24,6)	28 (13,8)	<0,0073**

Abreviaturas: DE, desviación estándar; IMC, índice de masa corporal.

\*Prueba *t*-Student

\*\*Chi-cuadrado

En la Tabla 1 se resumen las características de las gestantes incluidas en el estudio. La edad promedio (27,2  $\pm$  7,4 años vs. 25,3  $\pm$  7,2 años;  $p=0,315$ ) y la edad gestacional (35,8  $\pm$  3,8 semanas vs. 37,2  $\pm$  3,7 semanas;  $p=0,358$ ) fueron similares entre los casos y controles. De igual forma la proporción de la paridad (primigesta, segundigesta y multigesta) fue similar entre los casos y controles, lo que demuestra que las características de ambos grupos de gestantes incluidos en el estudio fueron similares y por tanto eran grupos comparables. A diferencia de esto, cuando se comparó el sobrepeso y obesidad en ambos grupos de estudio vs. el índice de masa corporal normal, se encontró que la

obesidad (OR 2,04; IC 95%: 1,22–3,40;  $p=0,0073$ ) se asoció con la preeclampsia, es decir, que aquellas gestantes con obesidad tenían 2 veces más riesgo de tener preeclampsia que aquellas gestantes sin obesidad (Tabla 1).

**Tabla 2.**  
**Asociación entre la ITU y la preeclampsia**

Variables	Casos (n = 203)	Controles (n = 203)	p-valor*	OR (IC 95%)
Con ITU — (%)	83 (40,9)	60 (29,6)	0,017	1,65 (1,09–2,48)
Sin ITU — (%)	120 (59,1)	143 (70,4)		

\*Chi-cuadrado

Abreviaturas: OR, *odds ratio*; ITU, infección del tracto urinario

En la Tabla 2 se muestra que la ITU se asocia con la preeclampsia (OR 1,65; IC 95%: 1,09–2,48;  $p=0,017$ ), es decir, aquellas gestantes con ITU tenían 1,65 veces más riesgo de tener preeclampsia que aquellas gestantes que no tenían ITU.

**Tabla 3.**  
**Infecciones de transmisión sexual y la preeclampsia**

Variables	Casos (n = 203)	Controles (n = 203)	p-valor*	OR (IC 95%)
<b>Infección por VIH</b>				
Con infección por VIH	1(0,5)	1 (0,5)	1,0	1,00 (0,06–16,0)
Sin infección por VIH	202 (99,5)	202 (99,5)		
<b>Infección por VPH**</b>				
Gestantes con VPH (+)	1 (1,3)	0 (0,0)	NA	NA
Gestantes con VPH (-)	76 (98,7)	66 (100)		

\*Chi-cuadrado

\*\*El VPH fue tamizado en 77 casos y 66 controles.

Abreviaturas: Abreviaturas: OR, *odds ratio*; ITS, infección de transmisión sexual; VIH, virus de inmunodeficiencia humana; VPH, virus del papiloma humano; NA, no aplica

La Tabla 3 muestra que las tasas de infección por VIH (0,5%) y VPH (0,5%) fueron muy bajas y no hubo asociación entre las infecciones por el VIH ( $p=1.0$ ) y el VPH

con la preeclampsia. Por otro lado, no se identificaron casos de infección por *C. trachomatis*, VHB y CMV entre los dos grupos, por lo tanto, no fue posible establecer realizar comparaciones para establecer la asociación entre dichas infecciones y la preeclampsia.

**Tabla 4.**  
**Asociación entre uso de antibióticos y la preeclampsia**

Variables	Casos (n = 203)	Controles (n = 203)	p-valor*	OR (IC 95%)
Usa antibióticos — (%)	87 (42,9)	53 (26,1)	0,0001	2,12 (1,39–3,22)
No usa antibióticos — (%)	116 (57,1)	150 (73,9)		

\*Chi-cuadrado

Abreviaturas: Abreviaturas: OR, *odds ratio*

La Tabla 4 muestra que el uso de antibióticos se asoció con la preeclampsia (OR 2,12; IC 95%: 1,39–3,22;  $p=0,0001$ ), por lo tanto, aquellas gestantes que utilizaban antibióticos tenían 2,12 veces más posibilidad de tener preeclampsia.

**Tabla 5.**  
**Antibióticos utilizados en las gestantes**

Variables	Casos (n = 87)*	Controles (n = 53)**
Cefuroxima	49 (56,32)	44 (83,02)
Cefazolina	28 (32,18)	2 (3,77)
Gentamicina	4 (4,60)	4 (7,55)
Nitrofurantoina	2 (2,30)	1 (1,89)
Cefalexina	1 (1,15)	0 (0,0)
Ceftriaxona	0 (0,0)	1 (1,89)
Amikacina	0 (0,0)	1 (1,89)
Cefazolina y gentamicina	1 (1,15)	0 (0,0)
Cefuroxima y cefalexina	2 (2,30)	0 (0,0)

\*87 de 203 gestantes del grupo caso utilizaron antibióticos

\*\*53 de 203 gestantes del grupo control utilizaron antibióticos

Los antibióticos más comúnmente utilizados en la población de estudio se resumen en la Tabla 5. La cefuroxima fue el antibiótico más comúnmente utilizados entre las gestantes con y sin preeclampsia, seguido de la cefazolina, y gentamicina. Otros antibióticos menos utilizados fueron la nitrofurantoina, ceftriaxona y amikacina.

## 4.2 Análisis de resultados

En el presente estudio se encontró que no hubo diferencias significativas entre la edad gestacional y la paridad entre las gestantes con y sin preeclampsia, por lo tanto, los dos grupos fueron similares. La mayoría de los estudios muestran que la preeclampsia es predominante en el tercer trimestre del embarazo,<sup>23</sup> y gestantes multigestas,<sup>43,44</sup> estos hallazgos son similares a lo encontrado en el presente estudio, donde el 94.1% de las gestantes con preeclampsia fueron diagnosticadas en el tercer trimestre del embarazo y el 40,1% eran multigestas. Una posible explicación para esto, podría estar relacionado con el volumen plasmático materno alcanzado en el tercer trimestre, ya que durante el embarazo el volumen de plasma aumenta en promedio más de 1L en comparación con las no embarazadas, mientras que en los embarazos complicados por hipertensión gestacional, preeclampsia o restricción del crecimiento fetal, el aumento del volumen plasmático en el tercer trimestre es un 13,3% menor que en el embarazo normal.<sup>45</sup> La alta tasa de preeclampsia durante el tercer trimestre del embarazo también podría estar relacionado con la presencia de hipotiroidismo subclínico, ya que múltiples resultados adversos en la madre y el feto, incluyendo la preeclampsia e hipertensión gestacional se asocian con el hipotiroidismo subclínico.<sup>46</sup> Aunque estos datos pueden ayudar a explicar su relación con la preeclampsia, dicha investigación no se investiga de forma rutinaria en el HNDAC, por ende, es necesario más estudios para investigar la relación entre la preeclampsia y la edad gestacional y la paridad.

En el presente estudio la obesidad se asoció con la preeclampsia (OR=2,04; IC 95%: 1,22–3,40;  $p=0,0073$ ). Estos hallazgos son similares a estudios previos, incluyendo las revisiones sistemáticas y meta-análisis de Marchi *et al.*,<sup>47</sup> y Kalliala *et al.*,<sup>48</sup> cuyos hallazgos sugieren que la adiposidad se asocia con un mayor riesgo de cáncer de endometrio, cáncer de ovario, depresión prenatal, y preeclampsia (RR=4.14 IC 95%, 3.61-4.75).<sup>47-49</sup> Además los estudios sugieren que los trastornos hipertensivos se asocian con las tasas más altas de mortalidad materna, fetal e infantil y morbilidad grave,

especialmente en casos de preeclampsia grave, eclampsia y hemólisis, aumento de las enzimas hepáticas y síndrome de plaquetas bajas.<sup>48,49</sup> Por otro lado, en la literatura se cree que la preeclampsia se origina a partir de lesiones en la placenta que conducen a la liberación de factores anti-angiogénicos prohipertensivos (tirosina quinasa 1) y proinflamatorios (TNF- $\alpha$ ) en la circulación materna.<sup>50</sup> Por lo tanto, promueven la hipertensión durante el embarazo. Sin embargo, no todas las mujeres embarazadas obesas desarrollan preeclampsia, tal como se ha observado en el grupo de mujeres con preeclampsia en el presente estudio. Debido a esto, los estudios sugieren que las mujeres embarazadas con anomalías metabólicas tienen la mayor incidencia de preeclampsia.<sup>50</sup> También se ha demostrado que las mujeres obesas y mujeres con índice de masa corporal normal tienen diferentes biomarcadores de preeclampsia en el embarazo, tales como el metabolismo de la glucosa y los lípidos, la función placentaria, incluyendo los factores genéticos, etc.<sup>50-53</sup> Asimismo, es importante resaltar que el aumento de la incidencia de preeclampsia se debe también a la epidemia de la obesidad global,<sup>50</sup> los factores sociodemográficos y los estilos de vida.<sup>51,52</sup> Todos estos factores podrían explicar la asociación entre la obesidad y la preeclampsia en las gestantes del HNDAC; sin embargo, hasta la fecha, en el Perú no hay estudios sobre los biomarcadores de la preeclampsia y/o factores sociodemográficos y genéticos que ayuden a dilucidar estos hallazgos. Finalmente, sobre la base de estos hallazgos es necesario prevenir la obesidad a fin de reducir el riesgo de preeclampsia entre las gestantes que acuden al HNDAC.

Al igual que los estudios previos de Perú (OR=6.52; IC 95%, 3.03-13.9;  $p = 0.000$ ) y de otros países como México (OR=2.66; IC 95%, 1.55-4.55;  $p=0.0003$ ) e Inglaterra (OR=1.22; IC, 1.03-1.45;  $p<0.05$ ),<sup>13,43,44,53</sup> y diferentes revisiones sistemáticas y metaanálisis (OR=1.31; IC 95%: 1.22-1.40),<sup>25</sup> en el presente estudio la ITU se asoció con la preeclampsia (OR=1,65; IC 95%: 1,09–2.48;  $p=0,017$ ). Actualmente, se presume que la preeclampsia puede estar asociada con alteraciones en los niveles de angiogénicos sistémicos y la inflamación, ya que la ITU representa la causa más frecuente de inflamación durante el embarazo.<sup>23</sup> Esto ha llevado a estudiar la hipótesis de que la ITU durante el embarazo se asocia con la preeclampsia, y lo han confirmado varios estudios demostrando que la ITU aumenta las probabilidades de desarrollar preeclampsia a partir del tercer trimestre del embarazo (a partir de las 20 semanas de gestación).<sup>23</sup> Las respuestas inflamatorias contra las infecciones tienen un papel importante en la inducción de la EP. El cambio del perfil de citocinas

inmunológicas de Th2 hacia Th1 y altos niveles de citocinas proinflamatorias (TNF- $\alpha$ , IL-12, IFN- $\gamma$ , etc.), aumento de proteínas anti-angiogénicas, aumento del receptor 1 del factor de crecimiento endotelial (sVEGFR1) y el sistema complemento C5a son los principales mecanismos potenciales relacionados con las infecciones y el desarrollo de la preeclampsia.<sup>54</sup> Sin embargo, recientemente un estudio reveló en un análisis longitudinal de los perfiles angiogénicos a lo largo del embarazo y el estado de la ITU, una elevación significativa de las concentraciones del factor de crecimiento placentario (PIGF) durante el embarazo entre mujeres que fueron diagnosticadas con ITU, pero esas concentraciones de sFlt-1 y PIGF no difirieron entre los pacientes con y sin ITU dentro de cada categoría hipertensiva y preeclampsia.<sup>23</sup> Estos mecanismos fisiopatológicos podrían ayudar a explicar la asociación que se entró entre la ITU y la preeclampsia entre las gestantes del HNDAC. Sin embargo, hasta la fecha los estudios todavía son muy limitados y en el contexto peruano no hay estudios que ayuden a explicar este mecanismo fisiopatológico. Por consiguiente, a pesar de la asociación entre la ITU y la preeclampsia entre las gestantes del HNDAC, son necesarios estudios adicionales para dilucidar el papel de los biomarcadores inflamatorios entre la ITU y la preeclampsia.

En este estudio bajas tasas de infección por VIH y VPH fueron identificadas entre las gestantes del HNDAC. Hasta la fecha, solo el estudio Sebitloane *et al.* ha evidenciado una asociación negativa (factor protector) entre el VIH y la preeclampsia entre gestantes de Sudáfrica, un área hiperendémica de la infección por VIH.<sup>17</sup> Por ende, se requiere de nuevas evidencias que puedan dilucidar dicha asociación negativa en el futuro, particularmente en zonas de mediana y baja prevalencia de infección por VIH. Por otra parte, solo el estudio de McDonnold *et al.* ha encontrado una asociación débil entre la infección por el VPH y la preeclampsia.<sup>15</sup> Debido a los hallazgos limitados en la literatura publicada, en el presente estudio se intentó medir dicha asociación, pero se encontró una baja tasa de infección por VPH entre las gestantes del HNDAC. Por consiguiente, no se encontró la asociación esperada entre la infección por VPH y la preeclampsia. Esto probablemente sea el resultado de una baja cobertura del tamizaje con PAP entre las gestantes del HNDAC, la cual estaría evidenciando aparentemente una baja prevalencia de esta infección, pero también podrían ser el resultado de otras circunstancias que no se pidieron identificar en el estudio. Por ende, se sugiere vigilar en las gestantes, la infección por VPH de alto riesgo y realizar estudios longitudinales donde se pueda investigar la

posible asociación entre la infección por VPH y la preeclampsia, y también prevenir el cáncer de cuello uterino.

En la literatura se ha identificado que la infección por *C. trachomatis* y CMV se asociaron con la preeclampsia,<sup>11,12</sup> mientras que la infección por el VHB resulta ser un factor protector para la preeclampsia.<sup>14</sup> A diferencia de estos estudios, en esta investigación no se identificaron casos de infecciones por *C. trachomatis*, VHB y CMV, por lo tanto, no fue posible establecer su asociación con la preeclampsia. Esto probablemente se debe a las siguientes razones. Primero, en el Perú la prevalencia de infección por *C. trachomatis* es predominante en los hombres que tienen sexo con hombres como lo ha demostrado el estudio de Allan-Blitz *et al.*<sup>55</sup>. Mientras que el estudio de Cabeza *et al.*<sup>56</sup> ha identificado una alta prevalencia de infección por *C. trachomatis* (10%) entre las gestantes que acudían a su primera visita prenatal en el Instituto Materno Perinatal y el Hospital Arzobispo Loayza, cuyo tamizaje para la detección de dicha infección se realizó en la Universidad Peruana Cayetano Heredia<sup>56</sup>. A diferencia de esto, en caso de sospecha de infección por *C. trachomatis* en el HNDAC, los pacientes son referidos al laboratorio referencial de la DIRESA Callao o al Instituto Nacional de Salud para realizarse la prueba diagnóstica. Esto podría generar pérdidas de casos, debido a que algunos de estos pacientes podrían no regresar a consulta, ni a recoger los resultados de laboratorio. Como consecuencia de esto, se evidenciaría un subregistro de casos en esta institución. Segundo, la prevalencia de infección por VHB en gestantes de Lima es baja (prevalencia de HBsAg entre 2003 y 2004, 0.67%) según lo reportado por Vildózola *et al.*,<sup>57</sup> y recientemente el estudio nacional de hepatitis virales en la población general de Perú ha mostrado una baja prevalencia de infección por el VHB en la región Lima (0.2%).<sup>58</sup> Además, hasta la fecha se vienen incrementando las coberturas de vacunación contra el VHB en la población general. Por ende, a pesar de que el HNDAC es un hospital de referencia, y por las razones antes expuestas probablemente la prevalencia de infección por VHB entre las gestantes del HNDAC sea muy baja y no se identificaron infecciones durante la selección de los casos y los controles. Un diseño más apropiado de un estudio de casos y controles en zonas hipendémicas como Abancay, Huanta o Madre de Dios, podría recomendarse para evaluar la asociación entre el VHB y la preeclampsia, pero dadas las altas coberturas de vacunación contra la hepatitis B reportadas por el MINSA, la posibilidad de establecer dicha asociación se ve limitada.<sup>58</sup> Finalmente, existen bajas tasas de infección por CMV en Lima comparada con otras regiones como Loreto (INS),<sup>59</sup>



y no hay reportes sobre la prevalencia de infección por CMV en gestantes de Perú. Asimismo, los exámenes para confirmar la infección por CMV solo se realizan en el INS y laboratorios privados, razones por las cuales no fue posible identificar casos de infección por CMV en este estudio para asociar con la preeclampsia.

Al igual que el estudio Minassian *et al.*<sup>13</sup> (OR=1.28; IC 95%, 1.14-1.44;  $p<0.05$ ) en el presente estudio el uso de antibióticos se asoció con la preeclampsia. Debido a esto, es necesario más investigaciones adicionales para dilucidar el mecanismo subyacente de esta asociación, en vista de los hallazgos limitados. Una posible explicación para esta incógnita, es que la mayoría de los antibióticos que se identificaron en este estudio son para tratar gérmenes Gram negativos causantes de ITU. Por ende, el origen de esta asociación podría ser la ITU en lugar del uso de los antibióticos. Para abordar esta hipótesis, se requieren estudios con diseños más apropiados como, por ejemplo, un estudio de cohorte en el futuro.

El presente estudio tiene varias limitaciones. En primer lugar, el diseño retrospectivo, ya que la información de las historias clínicas podría presentar errores y por tanto llevarían a un posible sesgo en el estudio. En segundo lugar, la ausencia de casos de infección por *C. trachomatis*, VHB y CMV en este estudio, probablemente sea por la falta de pruebas de laboratorio para estas infecciones en este hospital, por ende, podría haber un importante subregistro de casos y la tasa de infección se estaría subestimando en este estudio. A pesar de estas limitaciones este estudio permitió establecer la asociación entre la obesidad, ITU y uso de antibióticos y la preeclampsia.

## CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

### CONCLUSIONES

1. Las características obstétricas (edad gestacional y paridad) fueron similares entre las gestantes con y sin preeclampsia del HNDAC.
2. La obesidad se asoció con la preeclampsia en las gestantes del HNDAC.
3. La ITU se asoció con la preeclampsia en las gestantes del HNDAC, Lima, Perú.
4. No se encontró asociación entre las ITS y la preeclampsia en las gestantes del HNDAC, Lima, Perú. Esto fue debido a que se encontró una baja tasa de infección por VIH y VPH entre las gestantes del HNDAC. Asimismo, no se identificaron casos de infección por *C. trachomatis*, VHB y CMV entre las gestantes con y sin preeclampsia para determinar la asociación con la preeclampsia.
5. El uso de antibióticos se asoció con la preeclampsia en las gestantes del HNDAC, Lima, Perú.

## RECOMENDACIONES

1. Vigilar el índice de masa corporal en las gestantes del HNDAC desde que acuden a su primer control prenatal (primer trimestre) y promover en este trimestre, hábitos alimenticios saludables a fin de evitar el sobrepeso y obesidad en los dos siguientes trimestres del embarazo y posterior el desarrollo de preeclampsia, que puede llevar a efectos negativos en las gestantes y el feto. Asimismo, en las gestantes con preeclampsia y obesidad se recomienda brindar apoyo para perder peso antes de concebir, de modo que se pueda evitar los efectos negativos en el feto.
2. Vigilar la ITU desde el primer control prenatal en el HNDAC, ya sea con el examen completo de orina o urocultivo para evitar que esta infección conlleve al desarrollo de preeclampsia. De igual forma, se sugiere investigar los antecedentes de ITU entre las gestantes que acuden al HNDAC, para evitar que a lo largo del embarazo, la inflamación que produce la ITU pueda conducir al desarrollo de preeclampsia a partir de las 20 semanas de gestación.
3. Debido a la baja tasa de infección por el VIH entre las gestantes del HNDAC, se debería realizar estudios de cohorte en población de riesgo o mujeres con VIH para determinar si realmente existe asociación entre la infección por el VIH y la preeclampsia. Así también, se sugiere realizar estudios longitudinales para estimar la incidencia de la infección por VPH de alto riesgo entre las gestantes del HNDAC y también realizar el PAP de rutina durante el primer y segundo trimestre del embarazo para determinar si esta infección puede asociarse con la preeclampsia. También sería importante implementar *tests* para diagnosticar las infecciones por *C. trachomatis* y CVM en las gestantes del HNDAC, y estudios de cohorte para evaluar la asociación independiente de estas infecciones y la preeclampsia y fortalecer la vigilancia de ITS en el este nosocomio.
4. Recudir el uso de antibióticos en las gestantes del HNDAC, ya que su uso excesivo se asocia con la preeclampsia. Además, se recomienda recudir el uso de antibióticos, dada la creciente emergencia de patógenos con fenotipos resistentes a múltiples antibióticos y particularmente a betalactamasas de espectro extendido (BLEE), como lo recomienda la Organización Mundial de la Salud.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Chadwick J, Mann WN, translators. Hippocrates. The medical works of Hippocrates. England: Blackwell Scientific Publications; 1950. (Original work published 5<sup>th</sup> century B.C.)
2. McMillen, S. Eclampsia. In: Kiple, KF, editor. The Cambridge historical dictionary of disease. New York, NY: Cambridge University Press; 2003. p. 110-2.
3. Bell MJ. A Historical Overview of Preeclampsia-Eclampsia. J Obstet Gynecol Neonatal Nurs. 2010;39(5):510-18.
4. Ong, S. Pre-eclampsia: A historical perspective. In: Baker, PN.; Kingdom, JCP., editors. Pr-eclampsia: Current perspectives on management. NY: The Parthenon Publishing Group; 2004. p. 15-24.
5. Denman T. Introduction to the practice of midwifery. NY: E. Bliss & E White; 1821.
6. Roberts JM, Taylor RN, Musci TJ, Rodgers GM, Hubel CA, McLaughlin MK. Preeclampsia: An endothelial cell disorder. American Journal of Obstetrics & Gynecology. 1989; 161(5):1200-4.
7. Eastman NJ, Hellman LM. Williams obstetrics. 13<sup>a</sup>. New York, NY: Meredith Publishing Company; 1966.
8. Pritchard JA, MacDonald PC. Williams obstetrics. 15. New York, NY: Appleton-Century-Crofts; 1976.
9. Leeman L, Fontaine P. Hypertensive disorders of pregnancy. Am Fam Physician. 2008; 78(1): 93-100.
10. Roberts JM, Gammill HS. Preeclampsia: Recent insights. Hypertension. 2005; 46:1243-9.
11. Strand KM, Odland ML, Iversen AC, Nordbø SA, Vik T, Austgulen R. Cytomegalovirus antibody status at 17-18 weeks of gestation and pre-eclampsia: a case-control study of pregnant women in Norway. BJOG. 2012;119(11):1316-23.
12. Haggerty C, Panum I, Uldum SA, Bass DC, Olsen J, Darville T, *et al.* *Chlamydia trachomatis* infection may increase the risk of preeclampsia. Pregnancy Hypertens. 2013;3(1):28-33.

13. Minassian C, Thomas SL, Williams DJ, Campbell O, Smeeth L. Acute Maternal Infection and Risk of Pre-Eclampsia: A Population-Based Case-Control Study. PLoS ONE. 2013;8(9):e73047.
14. Lao TT, Sahota DS, Cheng YK, Law LW, Leung TY. Maternal hepatitis B surface antigen status and incidence of pre-eclampsia. J Viral Hepat. 2013;20(5):343-9.
15. McDonnold M, Dunn H, Hester A, Pacheco LD, Hankins GD, Saade GR, *et al.* High risk human papillomavirus at entry to prenatal care and risk of preeclampsia. Am J Obstet Gynecol. 2014;210(2):138.e1-5.
16. Rezavand N, Veisi F, Zangane M, Amini R, Almasi A. Association between Asymptomatic Bacteriuria and Pre-Eclampsia. Global Journal of Health Science. 2016;8(7):235-239.
17. Sebitloane HM, Moodley J, Sartorius B. Associations between HIV, highly active anti-retroviral therapy, and hypertensive disorders of pregnancy among maternal deaths in South Africa 2011-2013. Int J Gynaecol Obstet. 2017;136(2):195-199.
18. Rustveld LO, Kelsey SF, Sharma R. Association between maternal infections and preeclampsia: a systematic review of epidemiologic studies. Matern Child Health J. 2008;12(2):223-42.
19. Conde-Agudelo A, Villar J, Lindheimer M. Maternal infection and risk of preeclampsia: Systematic review and meta-analysis. Am J Obstet Gynecol. 2008;198(1):7-22.
20. Mosbah A, Nabel Y. Helicobacter pylori, *Chlamydiae pneumoniae* and trachomatis as probable etiological agents of preeclampsia. J Matern Fetal Neonatal Med. 2016;29(10):1607-12.
21. Zhang JF, Zhang WY. [Relationship of cytomegalovirus, Chlamydia pneumoniae and herpes simplex virus type 2 infections with preeclampsia]. Zhonghua Yi Xue Za Zhi. 2012;29;92(20):1413-5.
22. Huang QT, Chen JH, Zhong M, Hang LL, Wei SS, Yu YH. Chronic Hepatitis B Infection is Associated with Decreased Risk of Preeclampsia: A Meta-Analysis of Observational Studies. Cell Physiol Biochem. 2016;38(5):1860-8.
23. Easter SR, Cantonwine DE, Zera CA, Lim KH, Parry SI, McElrath TF. Urinary Tract Infection during Pregnancy, Angiogenic Factor Profiles, and Risk of Preeclampsia. Am J Obstet Gynecol. 2016;214(3):387.e1-7.

24. Yan L, Jin Y, Hang H, Yan B. The association between urinary tract infection during pregnancy and preeclampsia: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(36):e12192. doi:10.1097/MD.00000000000012192.
25. Sahlman H, Koponen M, El-Nezami H, Vähäkangas K, Keski-Nisula L. Maternal use of drugs and preeclampsia. *Br J Clin Pharmacol*. 2019;85(12):2848-2855. doi:10.1111/bcp.14117.
26. Duckitt K, Harrington D. Risk factors for pre-eclampsia at antenatal booking: systematic review of controlled studies. *BMJ*. 2005;330(7491):565.
27. Roberts JM, Pearson G, Cutler J, Lindheimer M. Summary of the NHLBI working group on research on hypertension during pregnancy. *Hypertension*. 2003; 41:437–45.
28. Adams JW, Watts DH, Phelps BR. A systematic review of the effect of HIV infection and antiretroviral therapy on the risk of pre-eclampsia. *Int J Gynaecol Obstet*. 2016;133(1):17-21.
29. Haffjee F, Naicker T, Singh M, Moodley J. Placental leptin in HIV-associated preeclampsia. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2013 Dec;171(2):271-6.
30. Huang X, Tan H, Li X, Zhou S, Wen SW, Luo M. Maternal Chronic HBV Infection Would Not Increase the Risk of Pregnancy-Induced Hypertension – Results from Pregnancy Cohort in Liuyang Rural China. Roques P, ed. *PLoS ONE*. 2014;9(12):e114248.
31. Harskamp RE, Zeeman GG. Preeclampsia: at risk for remote cardiovascular disease. *Am J Med Sci*. 2007;334(4):291–5.
32. Granger JP, LaMarca BB, Cockrell K, Sedeek M, Balzi C, Chandler D, *et al*. Reduced uterine perfusion pressure (RUPP) model for studying cardiovascular-renal dysfunction in response to placental ischemia. *Methods Mol Med*. 2006;122:383–92.
33. George EM, Warrington JP, Spradley FT, Palei AC, Granger JP. The heme oxygenases: important regulators of pregnancy and preeclampsia. *Am J Phys Regul Integr Comp Phys*. 2014;307(7):R769–R77.
34. Maynard SE, Min JY, Merchan J, Lim KH, Li J, Mondal S, *et al*. Excess placental soluble fms-like tyrosine kinase 1 (sFlt1) may contribute to endothelial dysfunction, hypertension, and proteinuria in preeclampsia. *J Clin Invest*. 2003;111:649–58.

35. Lisonkova S, Sabr Y, Mayer C, Young C, Skoll A, Joseph KS. Maternal morbidity associated with early-onset and late-onset preeclampsia. *Obstet Gynecol.* 2014;124(4):771–81.
36. Weissgerber TL, Mudd LM. Preeclampsia and Diabetes. *Current diabetes reports.* 2015;15(3):579.
37. Baumfeld Y, Novack L, Wiznitzer A, Sheiner E, Henkin Y, Sherf M, et al. Pre-Conception Dyslipidemia Is Associated with Development of Preeclampsia and Gestational Diabetes Mellitus. *PLoS ONE.* 2015;10(10):e0139164.
38. American College of Obstetricians and Gynecologists. Hypertension in pregnancy. USA; American College of Obstetricians and Gynecologists; 2017. Disponible en: <http://www.acog.org/Resources-And-Publications/TaskForce-and-Work-Group-Reports/Hypertension-in-Pregnancy>.
39. Rodriguez-Thompson D, Lieberman ES. Use of a random urinary protein-to-creatinine ratio for the diagnosis of significant proteinuria during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 2001;185(4):808-11.
40. Leeman L, Dresang L, Fontaine P. Chapter B: Medical complications of pregnancy. *ALSO Provider Syllabus.* 2015:1-38.
41. Davis C, Rantell A. Lower urinary tract infections in women. *Br J Nurs.* 2017;26(9):S12-S19.
42. Schlossberg D. *Clinical Infectious Diseases.* 2<sup>nd</sup> ed. London: Cambridge University Press; 2015.
43. Santiago H. Asociación de infección de vías urinarias y preeclampsia. Hospital San Bartolomé. 2010-2015 [Tesis]. Lima: Universidad Nacional Mayor de San Marcos; 2016.
44. García L. Asociación entre infección urinaria en gestantes y la presentación de preeclampsia en el Hospital de Vitarte durante el periodo comprendido entre 2013- 2016 [Tesis]. Lima: Universidad Ricardo Palma; 2018.
45. de Haas S, Ghossein-Doha C, van Kuijk SM, van Drongelen J, Spaanderman ME. Physiological adaptation of maternal plasma volume during pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2017;49(2):177-187. doi:10.1002/uog.17360.
46. Negro R, Stagnaro-Green A. Diagnosis and management of subclinical hypothyroidism in pregnancy. *BMJ.* 2014;349:g4929. doi:10.1136/bmj.g4929.

47. Marchi J, Berg M, Dencker A, Olander EK, Begley C. Risks associated with obesity in pregnancy, for the mother and baby: a systematic review of reviews. *Obes Rev.* 2015; 16(8): 621-638.
48. Kalliala I, Markozannes G, Gunter MJ, Paraskevaidis E, Gabra H, Mitra A, et al. Obesity and gynaecological and obstetric conditions: umbrella review of the literature. *BMJ.* 2017;359:j4511.
49. Hutcheon JA, Lisonkova S, Joseph KS. Epidemiology of pre-eclampsia and the other hypertensive disorders of pregnancy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.*2011; 25(4): 391-403.
50. Spradley FT. Metabolic abnormalities and obesity's impact on the risk for developing preeclampsia. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2017;312(1):R5-R12. doi:10.1152/ajpregu.00440.2016.
51. Eastabrook G, Aksoy T, Bedell S, Penava D, de Vrijer B. Preeclampsia biomarkers: An assessment of maternal cardiometabolic health. *Pregnancy Hypertens.* 2018;13:204-213. doi:10.1016/j.preghy.2018.06.005.
52. Vieira MC, Poston L, Fyfe E, et al. Clinical and biochemical factors associated with preeclampsia in women with obesity. *Obesity (Silver Spring).* 2017;25(2):460-467. doi:10.1002/oby.21715.
53. Acosta-Terriquez JE, Ramos-Martínez MA, ZamoraAguilar LM, Murillo-Llanes J. Prevalencia de infección de vías urinarias en pacientes hospitalizadas con amenaza de parto pretérmino. *Ginecol Obstet Mex* 2014;82:737-743.
54. Nourollahpour Shiadeh M, Behboodi Moghadam Z, Adam I, Saber V, Bagheri M, Rostami A. Human infectious diseases and risk of preeclampsia: an updated review of the literature. *Infection.* 2017;45(5):589-600. doi:10.1007/s15010-017-1031-2.
55. Allan-Blitz LT, Konda KA, Calvo GM, Vargas SK, Leon SR, Segura ER, et al. High incidence of extra-genital gonorrhoeal and chlamydial infections among high-risk men who have sex with men and transgender women in Peru. *Int J STD AIDS.* 2018 May;29(6):568-576.
56. Cabeza J, García PJ, Segura E. Feasibility of *Chlamydia trachomatis* screening and treatment in pregnant women in Lima, Peru: a prospective study in two large urban hospitals. *Sex Transm Infect.* 2015;91:7-10.
57. Vildózola H, Bazul V, Cambillo E, Torres J, Flores M. E, Ramos E. Prevalencia de la infección y factores de riesgo para Hepatitis B en dos grupos de gestantes



- adolescentes en relación al número de parejas sexuales. *Rev Gastroenterol Peru*. 2006; 26(3):242-258.
58. Cabezas C, Trujillo O, Gonzales-Vivanco Á, Benites Villafane CM, Balbuena J, Borda-Olivas AO, et al. Seroepidemiology of hepatitis A, B, C, D and E virus infections in the general population of Peru: A cross-sectional study. *PLoS ONE*. 2020;15(6):e0234273. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0234273>.
59. Instituto Nacional de Salud (INS). *Anuario Estadístico 2017*. Lima: INS; 2017. p.148.

## ANEXOS

### Anexo 1: Declaración de Autenticidad y No Plagio



Universidad  
Ricardo Palma

Escuela de Posgrado

#### DECLARACIÓN DE AUTENTICIDAD Y NO PLAGIO

##### DECLARACIÓN DEL GRADUANDO

Por el presente, el graduando: *(Apellidos y nombres)*

Ortega Cáceres Gutia

en condición de egresado del Programa de Posgrado:

Magister en Salud Pública con mención en Administración Hospitalaria y de Servicios de Salud

deja constancia que ha elaborado la tesis intitulada:

Infecciones maternas y el riesgo de preeclampsia: Un estudio de casos y controles en un establecimiento del tercer nivel de atención 2016

Declara que el presente trabajo de tesis ha sido elaborado por el mismo y no existe plagio/copia de ninguna naturaleza, en especial de otro documento de investigación (tesis, revista, texto, congreso, o similar) presentado por cualquier persona natural o jurídica ante cualquier institución académica, de investigación, profesional o similar.

Deja constancia que las citas de otros autores han sido debidamente identificadas en el trabajo de investigación, por lo que no ha asumido como suyas las opiniones vertidas por terceros, ya sea de fuentes encontradas en medios escritos, digitales o de la Internet.

Asimismo, ratifica que es plenamente consciente de todo el contenido de la tesis y asume la responsabilidad de cualquier error u omisión en el documento y es consciente de las connotaciones éticas y legales involucradas.



En caso de incumplimiento de esta declaración, el graduando se somete a lo dispuesto en las normas de la Universidad Ricardo Palma y los dispositivos legales vigentes.

Firma del graduando

09/08/2020

Fecha

## Anexo 2: Autorización de la investigación

 GOBIERNO REGIONAL DEL CALLAO  
HOSPITAL NACIONAL DANIEL A. CARRIÓN  
"Decenio de la Igualdad de Oportunidades para Mujeres y Hombres"  
"AÑO DEL DIÁLOGO Y LA RECONCILIACIÓN NACIONAL" 

OFICIO N° 1938 -2018/HN.DAC-C-DG/OADI

Callao, 04 MAYO 2018

Señorita:  
**Gutia Ortega Cáceres**  
Alumna  
Escuela de Posgrado  
**Universidad Ricardo Palma**  
Presente.

Asunto: *Autorización de Proyecto de Investigación*  
Referencia: 1).- Expediente N° 1572 – N° Doc. HCA 004740  
2).- Memorandum N° 043-2018--HNDAC-OADI/CIEI

De mi mayor consideración:

Tengo a bien dirigirme a usted, saludándola cordialmente y en atención a los documentos de la referencia, mediante el cual solicita la aprobación para realizar el Proyecto de Investigación titulado:

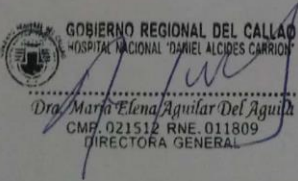
**"INFECCIONES MATERNAS Y EL RIESGO DE PRE-ECLAMPSIA: UN ESTUDIO DE CASOS Y CONTROLES EN UN ESTABLECIMIENTO DEL TERCER NIVEL DE ATENCIÓN 2016"**

Proyecto evaluado y aprobado por el Presidente del Comité Institucional de Ética en Investigación (CIEI), no habiéndose encontrado objeción en dicho proyecto de acuerdo a los estándares considerados en el Reglamento y Manual de Procedimientos del mencionado comité, la versión aprobada se encuentra en los archivos de la Oficina de Apoyo a la Docencia e Investigación (OADI).

En tal sentido, la Dirección General contando con la opinión técnica favorable del CIEI adscrito a la OADI, da la **AUTORIZACION** para la ejecución del proyecto de investigación en mención y tendrá vigencia de un año contados desde la fecha de la presente autorización y que se ejecutara bajo la responsabilidad de la tesista.

Sin otro particular, hago llegar a usted las muestras de mi especial consideración y estima personal.

Atentamente,

  
GOBIERNO REGIONAL DEL CALLAO  
HOSPITAL NACIONAL DANIEL ALCIDES CARRIÓN  
Dra. María Elena Aguilar Del Aguila  
C.M.F. 021512 R.N.E. 011809  
DIRECTORA GENERAL

MADA/JJA//mdm  
CC. OADI  
Archivo

SEÑOR DIRECTOR  
HOSPITAL NACIONAL DANIEL A. CARRION  
BELLAVISTA CALLAO

SOLICITO Autorización Para revisar libro-  
Cuaderno de registros de Pacientes n: historias  
clínicas de UEPA del año 2015-2016 y  
posteriormente revisión de historias clínicas del  
servicio de estadística, archivos.

008812

YO Gutia Ortega Cáceres  
D.N.I. 40093605  
Domicilio calle Neptuno 119 Urb. San Roque distrito Santiago de Surco

Ante usted con el debido respeto me presento y expongo:

Que, Teniendo la aprobación de la Dirección General Para realizar el  
proyecto de investigación titulado "Infecciones Paternas y el Riesgo de  
Pre - eclampsia ; un estudio de caso y controles en un establecimiento del  
Tercer Nivel de Atención 2016" Pido me permita Tener acceso del cuaderno de  
registros del n° de historias clínicas de UEPA (servicio de ginec obstetricia).  
y posterior revisión de historias clínicas del año 2015-2016.

Callao 21 de Mayo del 2018

40093605 Gutier O

D.N.I.

Adjunto :

1º copia de autorización de proyecto de investigación  
2º copia de DNI

Exp. N° 2780.



## SOLICITO: APROBACION DE PROTOCOLO DE INVESTIGACION

SEÑORA DIRECTORA GENERAL DEL HOSPITAL NACIONAL DANIEL ALCIDES CARRIÓN

Dra. MARÍA ELENA AGUILAR DEL AGUILA

Yo, Gutia Ortega Cáceres de Profesión Obstetra, identificada con DNI N° 40093605, Tesista investigador de Post Grado de la Maestría en Salud Pública de la Universidad Ricardo Palma, ante usted con el debido respeto me presento y expongo:

Que, teniendo el deseo de realizar el estudio de investigación (Tesis) titulado:

**"INFECCIONES MATERNAS Y EL RIESGO DE PRE-ECLAMPSIA: UN ESTUDIO DE CASOS Y CONTROLES EN UN ESTABLECIMIENTO DEL TERCER NIVEL DE ATENCIÓN 2016"**

Solicito la evaluación y autorización para realizar el estudio de investigación antes mencionado en el Departamento de Gineco-Obstetricia del Hospital Nacional Daniel Alcides Carrión, para lo cual presento el proyecto de tesis como resumen ejecutivo y en extenso. Menciono además que mi proyecto de tesis ha sido aprobado por la Unidad de posgrado de la Universidad Ricardo Palma y cuento con la asesoría del Dr. Ronald Espíritu Ayala Mendivil, profesor que ha sido designado por la Unidad de posgrado de la Universidad Ricardo Palma.

Adjunto los siguientes documentos:

- Carta de compromiso de Investigador
- Resumen Ejecutivo
- Protocolo en extenso

Agradecida por su atención, quedo pendiente de su respuesta.

Atentamente,

Lima, 15 de Marzo de 2018

*Gulia*

Gulia Ortega Cáceres  
DNI: 40093605



Exp N° 1542

### Anexo 3: Matriz de Consistencia

Problema	Objetivo	Hipótesis	Variables	Metodología
<b>General</b>	<b>General</b>	<b>Hipótesis general</b>	<b>Independiente</b>	<b>Tipo, método y diseño de la investigación</b>
<p>¿Son la ITU y las ITS factores de riesgo para la preeclampsia en las gestantes del HNDAC durante el periodo 2016?</p> <p><b>Específicos:</b></p> <p>¿Es la ITU un factor de riesgo asociado a la preeclampsia?</p> <p>¿Son las infecciones por <i>C. trachomatis</i>, el VIH, el VHB, el VPH de alto riesgo y CMV factores de riesgo asociados a la preeclampsia?</p> <p>¿Es el uso de antibióticos un factor de riesgo asociado con la preeclampsia?</p>	<p>Determinar si la ITU, las ITS y el uso de antibióticos se asocian con la preeclampsia en el HNDAC en 2016.</p>	<p>La ITU, las ITS y el uso de antibióticos se asocian con la preeclampsia.</p> <p><b>Hipótesis específicas</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. La ITU se asocia con la preeclampsia</li> <li>2. Las ITS (<i>C. trachomatis</i>, el VIH, el VHB, el VPH de alto riesgo y el CMV) se asocian con la preeclampsia</li> <li>3. El uso de antibióticos se asocia con la preeclampsia</li> </ol>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Edad, edad gestacional, y estado de salud (sobrepeso y obesidad)</li> </ul> <p><b>Infecciones maternas</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ITU en el embarazo</li> <li>• ITS en el embarazo (infección por <i>C. trachomatis</i>, VIH, VHB, VPH, y CMV)</li> <li>• Uso de antibióticos durante el embarazo</li> </ul>	<p>Estudio observacional analítico de casos y controles retrospectivo en gestantes del HNDAC entre enero y diciembre de 2016.</p>
	<b>Específicos</b>		<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Determinar la asociación entre la ITU y preeclampsia.</li> <li>2. Determinar la asociación entre las ITS (<i>C. trachomatis</i>, VHB, VIH, VPH y CMV) y la preeclampsia.</li> <li>3. Determinar la asociación entre el uso de antibióticos y la preeclampsia.</li> </ol>	
			Preeclampsia	<p><b>Casos:</b> Todas las gestantes con preeclampsia que acudieron al HNDAC entre enero y diciembre de 2016.</p> <p><b>Controles:</b> Para cada caso de preeclampsia se seleccionó un control (gestantes sin preeclampsia), individualmente emparejado por edad, edad gestacional y tiempo calendario.</p>
				<b>Muestra</b>
				<p><b>Casos:</b> 203 casos de preeclampsia ocurridos en el HNDAC en 2016.</p> <p><b>Controles:</b> 203 gestantes sin preeclampsia del HNDAC en 2016.</p>
				<b>Técnica de recolección de datos</b>
				Se recolectó información de las historias clínicas en una ficha de recolección de datos.
				<b>Procesamiento y análisis de los datos</b>
				<p><i>t</i>-Student para variables continuas</p> <p>Chi cuadrado para variables categóricas</p> <p>Nivel de significancia <math>p &lt; 0.05</math>.</p>

#### Anexo 4: FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Nombre del hospital: \_\_\_\_\_

Servicio Hospitalario de Gineco-Obstetricia

Código: \_\_\_\_\_ 01-XX

NºHCL: \_\_\_\_\_

Edad: \_\_\_\_ años

Edad gestacional: \_\_\_\_\_ semanas

INFECCION DEL TRACTO URINARIO (ITU): SI ( ) NO ( )  
observación.....

Bacteriuria: SI ( ) NO ( ) observación.....

Germen causante de ITU: \_\_\_\_\_

#### INFECCIONES DE TRANSMISION SEXUAL

- Infección por *Chlamydia trachomatis*: SI ( ) NO ( )
- Infección por virus de inmunodeficiencia humana (VIH): SI ( ) NO ( )  
observación.....
- Con TARGA ( ) Sin TARGA ( )
- Infección por virus de hepatitis B: SI ( ) NO ( )  
observación.....
- Infección por el virus del papiloma humano (PAP positivo): SI ( ) NO ( )  
observación.....
- Infección por citomegalovirus: SI ( ) NO ( )  
observación.....

#### USO DE MEDICACIÓN:

Uso de antibióticos: SI ( ) NO ( ) observación.....

Tipo de antibióticos utilizados: \_\_\_\_\_

Observación.....

Fecha de recolección de datos: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_  
Investigador de campo  
Gutia Ortega Cáceres  
DNI: 40093605

Abreviaturas: TARGA, terapia antiretroviral de gran actividad; PAP, Papanicolaou.