



UNIVERSIDAD DE TALCA
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
ESCUELA DE TECNOLOGÍA MÉDICA

PROTEINURIA EN EL EMBARAZO Y SU IMPACTO EN PARTO PREMATURO EN
MUJERES CON PREECLAMPSIA DE TEMUCO

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE LICENCIADO
EN TECNOLOGÍA MÉDICA

ALUMNA: SOLANGE JAVIERA VALENZUELA GONZÁLEZ
PROFESORA GUÍA: MARÍA ELISA QUINTEROS CÁCERES

TALCA-CHILE
2019

CONSTANCIA

La Dirección del Sistema de Bibliotecas a través de su unidad de procesos técnicos certifica que el autor del siguiente trabajo de titulación ha firmado su autorización para la reproducción en forma total o parcial e ilimitada del mismo.



Talca, 2019

ÍNDICE

1. RESUMEN	1
2. INTRODUCCIÓN.....	2
3. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA.....	3
3.1. Proteinuria y embarazo.....	3
3.1.1. Diagnóstico de proteinuria	3
3.2. Preeclampsia.....	4
3.2.1. Fisiopatología.....	5
3.2.2. Clasificación y diagnóstico	8
3.2.3. Complicaciones maternas y fetales asociadas a preeclampsia	9
3.3. Parto prematuro	9
3.3.1. Fisiopatología.....	10
3.3.2. Factores de riesgo.....	12
3.3.3. Complicaciones y tratamiento.....	13
3.4. Proteinuria y parto prematuro en mujeres con preeclampsia	14
4. OBJETIVOS	17
4.1. Objetivo general	17
4.2. Objetivos específicos.....	17
4.2.1. Describir socio demográficamente la población en estudio.....	17
4.2.2. Describir las concentraciones de proteinuria de la población en estudio.....	17
4.2.3. Estimar la prevalencia de partos prematuros en la población estudiada.	17
4.2.4. Establecer el riesgo de que se presente un parto prematuro en presencia de proteinuria en mujeres con preeclampsia en Temuco y Padre Las Casas.	17
5. MATERIALES Y MÉTODOS	18
5.1. Marco metodológico.....	18
5.2. Diseño del estudio	18
5.3. Población de estudio.....	18
5.4. Selección de la muestra	19
5.5. Tamaño de la muestra.....	19
5.6. Recolección de datos	19

5.7.	Variables.....	20
5.7.1.	Variable independiente.....	20
5.7.2.	Variable dependiente.....	20
5.7.3.	Covariables.....	21
5.8.	Análisis estadístico	21
5.9.	Aspectos éticos	22
6.	RESULTADOS	23
6.1.	Descripción de la población	23
6.2.	Características de las participantes categorizadas por rangos de proteinuria.....	23
6.3.	Relación entre covariables y parto prematuro	27
7.	DISCUSIÓN	29
8.	CONCLUSIÓN.....	35
9.	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	36
10.	ANEXOS	41
10.1.	Anexo 1.....	41
10.2.	Anexo 2.....	43

ÍNDICE DE TABLAS Y FIGURAS

TABLAS:

TABLA N°1: DIAGNÓSTICO DE PREECLAMPSIA CON MANIFESTACIONES GRAVES.....	8
TABLA N°2: MEDIA (\bar{x}), DESVIACIÓN ESTÁNDAR (DE), MEDIANA Y PERCENTILES (p) DE PROTEINURIA DE 24 HORAS SEGÚN CATEGORÍAS (n = 509). HOSPITAL DR. HERNÁN HENRÍQUEZ ARAVENA, TEMUCO, 2009-2015.....	24
TABLA N°3: CARACTERÍSTICAS DE LAS MUJERES CON PREECLAMPSIA POR RANGOS DE PROTEINURIA. HOSPITAL DR. HERNÁN HENRÍQUEZ ARAVENA, TEMUCO, 2009-2015.....	26
TABLA N°4: ASOCIACIÓN ENTRE PARTO PREMATURO Y COVARIABLES EN MUJERES CON PREECLAMPSIA. HOSPITAL DR. HERNÁN HENRÍQUEZ ARAVENA, TEMUCO, 2009-2015.....	28

FIGURAS:

FIGURA N°1: DISTRIBUCIÓN DE PROTEINURIA DE 24 HORAS SEGÚN CATEGORÍAS EN MUJERES CON PREECLAMPSIA (n = 509). HOSPITAL DR. HERNÁN HENRÍQUEZ ARAVENA, TEMUCO, 2009-2015.....	24
--	----

ÍNDICE DE ANEXOS

ANEXO 1:

TABLA A1: COMPLETITUD BASE DE DATOS HOSPITAL DR. HERNÁN HENRÍQUEZ ARAVENA, TEMUCO, 2009-2015.

ANEXO 2:

TABLA A2: ANÁLISIS DESCRIPTIVO BASE DE DATOS HOSPITAL DR. HERNÁN HENRÍQUEZ ARAVENA, TEMUCO, 2009-2015.

1. RESUMEN

Introducción: La relación proteinuria-parto prematuro está dada principalmente porque la proteinuria ($\geq 0,3$ g/24h) se puede presentar como signo de preeclampsia. Este síndrome produce cifras tensionales altas en las embarazadas que pueden llevar a la interrupción del embarazo. El parto prematuro es una de las principales causas de morbimortalidad perinatal.

Objetivo: Determinar el impacto de la proteinuria en parto prematuro en mujeres con preeclampsia de Temuco y Padre Las Casas desde el año 2009 a 2015.

Materiales y métodos: Estudio de cohorte histórica de mujeres embarazadas con preeclampsia en la comuna de Temuco y Padre Las Casas. Se empleó estadística descriptiva utilizando frecuencia para variables categóricas y media y desviación estándar para variables cuantitativas. Se empleó como medida de asociación el odds ratio (OR) para parto prematuro en presencia de proteinuria en la población en estudio.

Resultados: De 15.251 observaciones, la muestra quedó constituida por 509 mujeres con preeclampsia, de las cuales 66,3% presentó proteinuria leve ($0,3 - < 2,0$ g/24h), 15,1% proteinuria severa ($2,0 - < 5$ g/24h) y 18,7% proteinuria masiva (≥ 5 g/24h). El parto prematuro se presentó en un 10,1% de la población total y 44,4% de la muestra. Se observó que tener proteinuria severa representa el doble de riesgo (IC 95%: [1,30;3,83]) y proteinuria masiva más de 6 veces aumenta el riesgo (IC 95%: [3,69;11,4]) de tener parto prematuro comparado con presentar proteinuria leve.

Conclusión: La proteinuria es un buen marcador para definir el riesgo de un resultado materno y fetal adverso como en el caso de parto prematuro, ya que la mayor concentración de proteinuria aumenta la incidencia de nacimientos prematuros. La edad materna avanzada, multiparidad, embarazo múltiple, restricción en el crecimiento intrauterino, cesárea, puntuación APGAR < 7 , morbilidad en el recién nacido y bajo peso al nacer (< 2500 g) fueron factores de riesgo significativos para prematuridad.

2. INTRODUCCIÓN

La relación proteinuria-parto prematuro está dada principalmente porque la proteinuria (≥ 300 mg/día) se presenta como un signo de un desorden hipertensivo del embarazo llamado preeclampsia. Este síndrome produce cifras de tensión arterial alta en las embarazadas que pueden llevar a la necesidad de interrumpir el embarazo como única solución para evitar más complicaciones materno-fetales (1). La preeclampsia se diagnostica después de la semana veinte de gestación, en una mujer con presión arterial normal en controles previos y asociada la aparición de proteinuria (2).

El parto prematuro se describe como un síndrome relacionado con la morbilidad neonatal y con resultados adversos a largo plazo, el conjunto de complicaciones en la vida de los prematuros provoca altas tasas de mortalidad neonatal (3). En Chile, la prematuridad es la principal causa de morbimortalidad perinatal y su incidencia es alrededor de 7% (1). Tanto para el parto prematuro como para la preeclampsia, es importante realizar seguimiento y así disminuir el riesgo de empeoramiento o mortalidad del recién nacido y su madre.

El parto prematuro puede ocasionar complicaciones graves al recién nacido por lo que es importante prevenir a las embarazadas y al personal de salud frente a los posibles factores de riesgo asociados a este, en los que se encuentra preeclampsia y proteinuria. Se plantea que la presencia de proteinuria en el embarazo aumenta el riesgo de parto prematuro en mujeres con preeclampsia, en este caso de Temuco y Padre Las Casas. La presente propuesta de investigación busca evaluar la asociación para conocer la realidad local, y darla a conocer tanto a la población afectada como a las autoridades, pudiendo contribuir a la instauración de mejoras en cuanto a prevención.

3. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

3.1. Proteinuria y embarazo

La proteinuria es la presencia de una cantidad elevada de proteínas en la orina, cuyos niveles pueden presentarse de forma transitoria, permanente, ortostática, monoclonal o por sobrecarga. Los niveles elevados se producen como resultado de la reducción de la integridad de la barrera glomerular o por reducción en la absorción tubular (4).

La proteinuria en el embarazo se considera como la presencia de más de 300 miligramos de proteínas en orina de 24 horas y cuando hay una pérdida de más de 5 microgramos en una única muestra (5). Sin embargo, puede considerarse como no concluyente una determinación mediante muestras aleatorias e incluso se ha estimado que la proteinuria puede presentarse de forma variable durante el día y hasta con ritmo circadiano en algunos pacientes (4).

Es importante destacar que la aparición de proteínas en la orina durante el embarazo no necesariamente está relacionada con alguna enfermedad, esta es producida por cambios morfológicos en los riñones y por el estrechamiento de los vasos sanguíneos lo que conlleva a un aumento de la tasa de filtración glomerular. La proteína que más se pierde en el embarazo es la albúmina (4,5).

3.1.1. Diagnóstico de proteinuria

El análisis de proteinuria usando tiras reactivas de orina es un método rápido, portátil y fácil de hacer. Sin embargo, como las muestras de orina son tomadas en diferentes momentos

del día se presentan tasas relativamente altas de falsos positivos y falsos negativos, por lo que se recomienda que se utilice la recolección de orina de 24 horas, que corresponde al método *gold standard* para cuantificar la cantidad de proteínas presente (6). Esta prueba también puede estar sujeta a errores como la recolección incompleta de la muestra que conduce a imprecisiones (13-68% de las colecciones) (6). Una ventaja de la orina de 24 horas es que permite identificar cuáles proteínas se están secretando para clasificar las proteinurias y orientarse en el posible mecanismo fisiopatológico (5).

Para la determinación de proteinuria existen métodos semicuantitativos como las tiras reactivas mencionadas anteriormente, este método es utilizado habitualmente por su simplicidad y como de descarte. Está basado en el principio de error proteico de alterar el color de algunos indicadores ácido-base sin alterar el pH. El color resultante es comparado con el modelo del envase. Los resultados pueden ser negativos o de una a cuatro cruces, indicando sus respectivos valores que dependen de la marca de la tira reactiva (7). Cada vez que la tira reactiva da un resultado positivo se aconseja que sea confirmado con un método cuantitativo. De los métodos cuantitativos los más utilizados son los turbidimétricos que se basan en la floculación fina de las proteínas por acción de compuestos como el ácido tricloroacético y ácido sulfosalicílico. Hay gran variabilidad en los resultados obtenidos en diferentes laboratorios debido a la falta de procedimiento de medida definitivo y material de referencia para determinar las proteínas en orina (7,8).

3.2. Preeclampsia

La preeclampsia forma parte de los trastornos hipertensivos del embarazo siendo la hipertensión específicamente inducida por el embarazo. Es un síndrome multisistémico que afecta al sistema cardiovascular, renal, hepático, a los sistemas de coagulación y, principalmente la placenta. La preeclampsia presenta una incidencia en primíparas de aproximadamente 3-8% (9). A pesar de los progresos realizados para comprender la fisiopatología de la preeclampsia, el parto sigue siendo el único tratamiento definitivo, por lo

que, la preeclampsia sigue siendo una causa importante de nacimientos prematuros y consiguiente morbilidad y mortalidad neonatal (10).

Los factores de riesgo para preeclampsia según el Colegio Estadounidense de Obstetras y Ginecólogos (ACOG por su sigla en inglés) incluyen haber tenido un embarazo preecláptico previo, primípara, hipertensión crónica o enfermedad renal crónica o ambos, historia de trombofilia, embarazo múltiple, fertilización *in vitro*, historia familiar de preeclampsia, diabetes mellitus tipo I o tipo II, obesidad, lupus eritematoso sistémico y edad materna avanzada (> 40 años) (11).

3.2.1. Fisiopatología

El mecanismo exacto por el que se origina la preeclampsia sigue siendo desconocido a pesar de los avances en la investigación de esta enfermedad (12). La preeclampsia ocurre solo en presencia de placenta y muy frecuentemente en presencia de placentas grandes (embarazos múltiples), incluso en ausencia de feto (embarazo molar). Probablemente, exista predisposición a diferentes causas y que el vasoespasmo, el aumento de la reactividad vascular y la disfunción endotelial, confluyan en una vía final común que deriva a diferentes mecanismos fisiopatológicos. La placenta es el órgano central de la etiopatogenia de la preeclampsia, sin embargo, es una patología multisistémica donde los cambios fisiopatológicos, de los variados órganos que afecta, comienzan mucho antes de la aparición de los signos y síntomas clínicos de esta enfermedad (13).

La evolución de la enfermedad se puede dividir en dos etapas, la primera etapa asintomática, en la que se presenta hipoperfusión e hipoxia placentaria produciendo trombosis e infarto en las vellosidades, con esto aumenta tanto la producción como liberación en la circulación de la madre de ciertos factores causantes de un estado de inflamación generalizada y se produce la activación del endotelio para así dar comienzo a la segunda

etapa sintomática o de diagnóstico clínico, que se caracteriza por vasoconstricción, por una reducción del volumen plasmático y por la activación de la cascada de coagulación (14).

A nivel del sistema vascular y cardiovascular, hay un espasmo generalizado principalmente en arteriolas con algunas zonas de mayor constricción, con una marcada resistencia al flujo sanguíneo y aumento de la presión arterial. El daño endotelial hace posible el paso de líquidos y proteínas intravasculares al espacio intersticial, disminuyendo el volumen intravascular. Al momento que los signos y síntomas de la preeclampsia aparecen, previamente ya existe un bajo gasto y alta resistencia. El corazón no sufre grandes cambios anatómicos ni funcionales. La hipertensión y el vasoespasmo tienen un rol muy importante como causa que desencadena la hemorragia cerebral, especialmente en pacientes jóvenes (13,15).

En cuanto a los cambios hepáticos, usualmente el edema hepático se observa en todas las pacientes con preeclampsia. Pueden presentarse hemorragias periportales y subcapsulares, con necrosis de células hepáticas y aminotransferasas y deshidrogenasas que se filtran a la circulación materna. El daño al hígado puede variar desde pequeñas hemorragias intrahepáticas y subcapsulares reversibles hasta una hemorragia intraabdominal, ruptura de la cápsula de Glisson o muerte materna. Las complicaciones hepáticas producen el 20% de la mortalidad materna (13).

A nivel renal, en el embarazo normal se encuentran aumentados el flujo plasmático y la filtración glomerular, contrario a lo que ocurre en las pacientes con preeclampsia, especialmente en los casos graves, donde hay una disminución (15). La endoteliosis glomerular es la lesión renal clásica, además se observa una hipertrofia glomerular con disminución del espacio capilar por edema del endotelio. Con relación a un embarazo normal se encuentra disminuida la perfusión renal. Disminuye la excreción de ácido úrico a causa del aumento de su reabsorción tubular y a la disminución de su clearance renal, aumentando su concentración en plasma (hiperuricemia) (13). La retención de sodio es normal durante el

embarazo, pero se ve exagerada en la preeclampsia sobre todo en el espacio intracelular. Los niveles séricos bajos de albúmina y globulinas son secundarios a la proteinuria y explican el descenso de la presión oncótica. En algunos pacientes puede ocurrir un aumento de las concentraciones tisulares de corticosteroides (incluso aldosterona) y vasopresina debido al aumento de su excreción, esto lleva a la retención de sodio y agua (16).

El sistema de la coagulación también se ve afectado, el daño vascular endotelial determina que las plaquetas se encuentren disminuidas afectando la cascada de la coagulación y los sistemas fibrinolíticos. El aumento de tromboxano A₂ es el responsable del vasoespasmo y la vasoconstricción. Después del parto, estos cambios pueden desaparecer rápidamente cuando aumenta el volumen plasmático y disminuya el hematocrito y hemoglobina (15).

Además, se dice que los factores placentarios (genes fetales) actúan aumentando la presión arterial mientras que los factores maternos la disminuyen. La disfunción de las células endoteliales puede haber surgido como una estrategia de rescate fetal para aumentar la resistencia no placentaria cuando es insuficiente el flujo de sangre uteroplacentario. Por otro lado, se indica que los peróxidos lipídicos y los radicales libres pueden tener importancia en la patogenia de la preeclampsia y que sus concentraciones plasmáticas elevadas preceden al desarrollo de ésta (12).

En la placenta de las mujeres preeclámpticas está restringido el flujo sanguíneo materno al feto por la falta de remodelación de las arterias espirales, esto genera fluctuaciones exageradas en la concentración del oxígeno dando origen a isquemia y producción de especies reactivas del oxígeno y del nitrógeno. Estas alteraciones inducen apoptosis trofoblástica y se produce la liberación de restos celulares y factores anti angiogénicos en la circulación materna, lo que finalmente causa inflamación y disfunción sistémica del endotelio de la madre (17).

3.2.2. Clasificación y diagnóstico

La presentación clásica de preeclampsia está definida por hipertensión junto con proteinuria después de la semana 20 de gestación (18) y se puede clasificar en preeclampsia moderada con una presión arterial $\geq 140/90$ mm Hg y proteinuria $\geq 0,3$ g/24 h o preeclampsia severa con una presión arterial $\geq 160/110$ mm Hg y proteinuria ≥ 5 g/24 h (19). Sin embargo, la proteinuria en mujeres con preeclampsia puede estar ausente hasta en 10% de los casos (20). Existen ciertos criterios para el diagnóstico de preeclampsia con manifestaciones graves (Tabla N°1). No es necesario cumplir con todos los criterios para establecer el diagnóstico (18).

TABLA N°1: DIAGNÓSTICO DE PREECLAMPSIA CON MANIFESTACIONES GRAVES.

Hipertensión gestacional-preeclampsia y cualquiera de las siguientes:

- PAS ≥ 160 mm Hg o PAD ≥ 110 mm Hg
 - Dos valores de presión arterial con un intervalo de 4 horas durante el reposo en cama
 - Una sola cifra si se usan fármacos antihipertensivos
- Trastornos cerebrales/visuales persistentes
- Edema pulmonar
- Dolor intenso persistente en el cuadrante superior derecho del abdomen/epigástrico que no responde al tratamiento
- Cifra baja de plaquetas (<100.000)
- Valores de enzimas hepáticas elevados (>2 veces el valor normal superior)
- Creatinina sérica $>1,1$ mg/dl

PAD, presión arterial diastólica; PAS, presión arterial sistólica.

Fuente: Hansen et al. Cloherty y Stark. Manual de Neonatología, 2017 (18).

En 2013, el Colegio Estadounidense de Obstetras y Ginecólogos publicó una nueva guía sobre el trastorno hipertensivo en el embarazo donde el valor de ≥ 5 g/24 h de proteinuria fue removido como criterio de severidad de preeclampsia. Los criterios actuales de la guía para su diagnóstico son ≥ 300 mg de proteína en orina de 24 horas o relación proteína/creatinina $\geq 0,3$ mg/dl y una lectura de 1+ en la tira reactiva de orina que debe ser usada solo si los métodos cuantitativos no están disponibles (11). En este trabajo de investigación se

consideraron los diferentes valores de proteinuria para poder establecer el impacto de estos en el parto prematuro y en posibles complicaciones maternas y fetales.

3.2.3. Complicaciones maternas y fetales asociadas a preeclampsia

Una de las complicaciones que se pueden manifestar en mujeres con preeclampsia es el desprendimiento prematuro de placenta normoinserta, aproximadamente en el 25% de los casos. Además, se puede presentar insuficiencia cardíaca y renal, edema pulmonar agudo, coagulación intravascular diseminada y un accidente vascular encefálico. Entre las complicaciones fetales se encuentra la prematuridad, retraso de crecimiento intrauterino y lo más grave, muerte fetal en útero y muerte neonatal (1).

Entre las condiciones severas de la preeclampsia destaca la eclampsia y el síndrome HELLP. La eclampsia es la ocurrencia de convulsiones en una paciente con preeclampsia que no pueden ser atribuidas a un trastorno convulsivo conocido, tumores o a otras causas, mientras que, el síndrome HELLP es la sigla en inglés de hemólisis, enzimas hepáticas elevadas y plaquetas bajas, a menudo asociado con preeclampsia grave, que implica un mal pronóstico (21).

3.3. Parto prematuro

La Organización Mundial de la Salud (OMS) considera como prematuro a un recién nacido vivo antes de las 37 semanas de gestación. Estos se clasifican en subcategorías según la edad gestacional, considerando como prematuros extremos a los nacidos antes de las 28 semanas, muy prematuros desde 28 a 32 semanas y prematuros moderados a tardíos a los nacidos entre la semana 32 y 37 de gestación (22). El parto prematuro es la principal causa de morbilidad y mortalidad perinatal en todo el mundo. 60 a 70% del total de la

morbimortalidad perinatal se debe a casos que se presentan antes de las 34 semanas de gestación, por lo que el enfoque actual de estrategias de pesquisa y prevención se centra en ellos (1). En Chile, en las últimas dos décadas, se ha observado que los nacimientos prematuros han tenido un aumento significativo, de 6,2% en 1991 a 8% en 2012. El aumento está asociado a un cambio demográfico ocurrido en este periodo con el aumento relativo de madres mayores de 35 años (23). La incidencia de parto prematuro reportada por la Guía Perinatal 2015 es alrededor del 7%, siendo aproximadamente 3% para aquellos que se presentan antes de las 34 semanas de gestación (1). En 2005, se incluyó como una patología priorizada en el Régimen de Garantías Explícitas de Salud (GES), la prevención del parto prematuro posee garantías de oportunidad, acceso y protección financiera en Chile (23).

3.3.1. Fisiopatología

Los partos prematuros pueden clasificarse en iatrogénicos o por indicación médica y espontáneos. Los espontáneos son alrededor de dos tercios del total de partos prematuros y los iatrogénicos el otro tercio de las causas de prematuridad (1). Los iatrogénicos se producen por indicación médica basado en patología materna o fetal como los trastornos hipertensivos del embarazo (2). Los mecanismos fisiopatológicos del parto prematuro son los mismo del parto a término, pero son gatillados a diferente tiempo. En el parto ocurre una serie de eventos tanto anatómicos, bioquímicos, endocrinológicos y clínicos denominados vía final común, estos eventos pueden agruparse en contractibilidad uterina, maduración cervical y activación de las membranas (13).

En la contractibilidad uterina, primero hay que diferenciar entre contractura y contracción, en la primera ocurren pequeños cambios de presión intraamniótica y en la segunda hay importantes aumentos de presión intrauterina. No están claros los estímulos que ocasionan el paso de contractura a contracción, pero se cree que ocurren durante la noche por lo que se sugiere que la dinámica uterina está determinada por un control neural. La oxitocina tendría

un rol importante porque se ha visto que aumenta la concentración plasmática materna de esta hormona (13).

Respecto a la maduración cervical, el cuello uterino está compuesto mayormente por fibras de tejido conectivo, que a su vez está compuesto por células y matriz extracelular conformada por colágeno y otros componentes. Las modificaciones en el metabolismo del colágeno producen los cambios cervicales. En esta etapa también se observa un infiltrado de células inflamatorias que producen citoquinas y prostaglandinas, estas últimas se utilizan para inducir la maduración cervical. En la activación de las membranas eventualmente puede ocurrir la rotura espontánea de las membranas y se evidencia que la fibronectina juega un papel importante (13).

Finalmente, las prostaglandinas serían las mediadoras de los eventos anteriormente mencionados, es decir, contractibilidad uterina, cambios a nivel cervical y activación de las membranas que forman la vía final común. Esto está basado en que, la administración de prostaglandinas induce el término del embarazo de forma temprana (aborto) y de forma tardía. Se desconoce las señales exactas de cómo se produce el aumento de prostaglandinas, pero se consideran la participación de citoquinas, factor de crecimiento epidérmico y cortisol (13).

La activación de la vía final común en un parto a término ocurre por mecanismos fisiológicos, sin embargo, el parto prematuro resulta de la activación patológica de esta vía dada por diferentes agentes como infecciones, isquemia, sobredistensión uterina, disfunción cervical, estrés, trastornos inmunológicos e idiopáticos (13).

3.3.2. Factores de riesgo

El parto prematuro se ha asociado con algunos factores como el bajo nivel socioeconómico que está determinado por el nivel educativo, ocupación, el área geográfica y los ingresos familiares; la actividad materna que requiere de esfuerzo físico significativo o de largos períodos de bipedestación; embarazos múltiples; enfermedades crónicas como la diabetes y la hipertensión o enfermedad materna aguda en las que frecuentemente el parto suele ser inducido. Entre los factores obstétricos se encuentran los trastornos hipertensivos, placenta previa, desprendimiento de placenta, traumatismos uterinos y malformaciones (18). El mejor factor predictivo de un parto prematuro es haber tenido un parto prematuro anterior, lo que aumenta cuatro veces el riesgo de un segundo parto prematuro. Así también, los problemas fetales como el retraso en el crecimiento intrauterino, pérdida de bienestar o hidropesía fetal grave pueden obligar a inducir un parto prematuro (18).

Sumado a los factores de riesgo mencionados se encuentra la edad materna menor a 16 años y mayor a 35 años, el estado civil de la madre, paridad o número total de embarazos, abortos previos, infección de vías urinarias, control prenatal nulo o deficiente, complicaciones como preeclampsia y sangrado, tabaquismo e ingestión de otras drogas (24).

Entre las razones en que se decide interrumpir el embarazo para salvar la vida de la embarazada y/o el feto, se encuentran que la placenta previa puede causar sufrimiento fetal debido a un exceso de hemorragia, incluso hipoxia, lo que resulta en un aumento correspondiente en el parto prematuro indicado (25).

3.3.3. Complicaciones y tratamiento

Los recién nacidos prematuros, en comparación con los de término normal, tienen un cierto riesgo agregado de muerte, enfermedad, discapacidad, así como problemas motrices, cognitivos, visuales, auditivos, conductuales, socioemocionales, de salud y de crecimiento a más largo plazo (25). Por lo tanto, el tratamiento que reciben es fundamental y apunta a la reanimación o estabilización del recién nacido que debe ser efectuado por personal calificado, los objetivos inmediatos son la mantención de la temperatura apropiada y el aporte adecuado de oxígeno (18).

3.3.4. Prevención

Para disminuir la ocurrencia de parto prematuro las estrategias necesarias se clasifican en intervenciones para prevención primaria, secundaria y terciaria. La prevención primaria está enfocada en la población general, que no presenta signos de la enfermedad para prevenir su ocurrencia, en este caso, para prevenir el parto prematuro, es fundamental en esta área el control preconcepcional, la evaluación de la presencia de factores de riesgo y el control prenatal (26).

La prevención secundaria está centrada en medidas preventivas para la población que presenta factores de riesgo para parto prematuro. Las intervenciones que se recomiendan son la búsqueda de vaginosis bacteriana, medición de la longitud cervical con ultrasonido y Doppler de arterias uterinas para ayudar a la identificación de pacientes con isquemia útero-placentaria (26).

La prevención terciaria se enfoca en las pacientes que presentan un trabajo de parto prematuro o rotura de membranas. Estas pacientes deberán ser enviadas antes de 6 horas dado

el diagnóstico al centro de referencia definido en la Red Asistencial u otra red. La paciente debe estar hospitalizada en observación, con reposo en cama y con hidratación parenteral para así permitir que se haga el diagnóstico con seguridad de trabajo de parto prematuro (26).

3.4. Proteinuria y parto prematuro en mujeres con preeclampsia

Existen diversos estudios a nivel mundial que han evaluado la proteinuria en preeclampsia y su asociación con las complicaciones maternas y/o fetales desde diversas perspectivas. Thornton y colaboradores analizaron datos de mujeres con preeclampsia en Australia a las que dividieron en dos grupos: cohorte proteinúrica y no proteinúrica, encontraron que la cohorte proteinúrica presentó presión arterial prenatal más alta ($p < 0,01$), requirieron parto quirúrgico con mayor frecuencia ($p < 0,01$) y los hijos de esas mujeres nacieron antes ($p < 0,01$) en comparación con la cohorte no proteinúrica (27).

Un estudio del año 2015 en China analizó el valor diagnóstico de la proteinuria de 24 horas relacionándolo con los efectos adversos del embarazo. Se encontraron diferencias estadísticamente significativas en los resultados adversos entre pacientes con proteinuria y sin proteinuria obteniendo así una correlación positiva de la proteinuria y esos efectos adversos, siendo el parto prematuro iatrogénico o por indicación médica el efecto más frecuente (46,2%). Dicho estudio indica que la proteinuria es un índice valioso para tratar adecuadamente la preeclampsia y que debe seguir utilizándose como criterio diagnóstico (28). Sheikh y colaboradoras el mismo año realizaron un estudio prospectivo de cohorte encontrando que las mujeres que presentaban hipertensión gestacional más proteinuria tenían más probabilidades de tener un parto prematuro comparado con las mujeres con hipertensión gestacional sin proteinuria ($p < 0,01$) (29).

Un estudio prospectivo de cohorte realizado en Reino Unido concluyó que la proteinuria gestacional aislada (es decir, sin hipertensión concomitante) puede representar una

manifestación precoz de preeclampsia y que se asocia a factores de riesgo de preeclampsia como la obesidad, presión arterial, nuliparidad y embarazo múltiple (30). Otro estudio de Bramham y colaboradores asociaron diferentes umbrales de proteinuria 300-499 mg/ 24 h (PE300) y ≥ 500 mg/24 h (PE500) en mujeres que presentan preeclampsia con resultados maternos y fetales, concluyeron que un umbral de proteinuria de 300 mg/24 h es un mal predictor del resultado clínico de preeclampsia y que 500 mg/24 h es un mejor discriminador de las mujeres en riesgo de resultados adversos, este grupo PE500 tuvo mayor riesgo de tener partos prematuros ($p < 0,01$) incluyendo parto prematuro iatrogénico ($p < 0,01$) (31).

Un estudio realizado en México analizó una cohorte de recién nacidos encontrando que los trastornos hipertensivos del embarazo (preeclampsia-eclampsia) condicionan los partos prematuros espontáneos y los médicamente indicados por factores maternos, fetales o ambos, como se observó en la población estudiada con incremento de la prematuridad de casi ocho veces más en caso de preeclampsia grave, el embarazo triple y gemelar también aumentan el riesgo de prematuridad (40,7 y 12 veces más riesgo, respectivamente) (24). En Perú, analizaron factores de riesgo de parto prematuro estableciendo asociación con preeclampsia ($p < 0,01$), abortos previos ($p = 0,04$), control prenatal insuficiente (< 6 controles) o nulo ($p < 0,01$), antecedente de parto pretérmino ($p < 0,01$), y hemorragia ($p < 0,01$) (3).

En Chile, un estudio retrospectivo del año 2010 realizado en Chillán, analizó a mujeres con síndrome hipertensivo de embarazo, concluyendo que existe mayor riesgo de parto prematuro (< 35 semanas) en mujeres con este síndrome, principalmente las que presentan una condición severa ($p < 0,05$) (19). En 2012, en un hospital de Santiago se analizaron los factores relacionados con el parto prematuro entre 22 y 34 semanas, observando que se asocia con mayor frecuencia la infección bacteriana ascendente (50,7%, $p < 0,01$) en los nacimientos espontáneos y preeclampsia (62,2%, $p < 0,01$) en los partos indicados, en estos últimos se consideró la interrupción del embarazo principalmente por un alto riesgo materno-fetal (32). Es importante destacar que no se cuenta con información actualizada al respecto que trate en específico el impacto de la proteinuria sobre los partos prematuros en la población estudiada.

Como se observa en la evidencia disponible, la proteinuria constituye un factor importante a considerar en mujeres que cursan preeclampsia con el objetivo de contrarrestar complicaciones, específicamente parto prematuro, el cual representa la principal causa de morbilidad perinatal a nivel mundial. A nivel local se precisa evaluar cómo se relacionan estos factores que contribuya a la implementación de medidas preventivas o de tratamiento oportuno tanto para la madre como para el recién nacido.

4. OBJETIVOS

4.1. Objetivo general

Determinar el impacto de la proteinuria en el parto prematuro en mujeres con preeclampsia en Temuco y Padre Las Casas desde el año 2009 a 2015.

4.2. Objetivos específicos

- 4.2.1. Describir socio demográficamente la población en estudio.
- 4.2.2. Describir las concentraciones de proteinuria de la población en estudio.
- 4.2.3. Estimar la incidencia de partos prematuros en la población estudiada.
- 4.2.4. Establecer el riesgo de que se presente un parto prematuro en presencia de proteinuria en mujeres con preeclampsia en Temuco y Padre Las Casas.

5. MATERIALES Y MÉTODOS

5.1. Marco metodológico

Este trabajo forma parte de un estudio mayor realizado entre los años 2015 y 2018 denominado “Impact of Wood Burning Air Pollution on Preeclampsia and other Pregnancy Outcomes in Temuco, Chile” (33) (DPI20140093) CONICYT- Research Council UK, el investigador principal en Chile es el Dr. Pablo Ruiz Rudolph y donde trabajan en conjunto la Universidad de Chile, Universidad de Birmingham, Universidad de la Frontera y Universidad Andrés Bello.

5.2. Diseño del estudio

Estudio de cohorte histórica. Dicho diseño es retrospectivo en el cual la cohorte es conformada en el pasado por lo que el hecho investigado ya ocurrió y mediante su registro el investigador puede reconstruir su ocurrencia si la información se encuentra disponible, y se continúa hasta el momento en que se conduce el estudio. Estos estudios de cohorte histórica son más económicos y pueden hacerse de forma más expedita (34,35).

5.3. Población de estudio

El universo descrito en el estudio original está conformado por mujeres embarazadas de la comuna de Temuco y Padre Las Casas, cuyos partos ocurrieron en el Hospital Regional de Temuco Dr. Hernán Henríquez Aravena durante 2009 al 2015 y que cumplen con los criterios de inclusión.

Temuco tiene una población total de 282.415 habitantes, de ellos 148.126 son mujeres y 134.289 hombres, con una tasa de natalidad cada 1000 habitantes de 14 y una tasa de pobreza por ingresos de 14,4% (37). Para la comuna de Padre Las Casas se describe una población total de 76.126 habitantes, 39.130 son mujeres y 36.996 hombres, presenta una tasa de pobreza por ingresos de 25,1% y una tasa de natalidad cada 1000 habitantes de 14 (38).

5.4. Selección de la muestra

Las participantes se seleccionaron según los siguientes criterios de inclusión: embarazadas que residían en la comuna de Temuco o Padre Las Casas, con 20 o más semanas de gestación y ficha clínica completa.

5.5. Tamaño de la muestra

El tamaño de muestra del estudio original se determinó mediante un modelo de regresión logístico con un tamaño muestral estimado de 6.170 observaciones que fue calculado utilizando PROC POWER en SAS 9.3 statistical package. Del total de datos observados se trabajó solo con la población que presentó preeclampsia.

5.6. Recolección de datos

Los datos de las participantes corresponden a la historia clínica de cada paciente, la cual fue obtenida de la base electrónica del Servicio de Obstetricia, validada por el Departamento de Gestión de la Información y Epidemiología del Servicio de Salud Araucanía Sur. Los valores de proteinuria que se muestran en la base de datos se obtuvieron a partir de una proteinuria de 24 horas.

5.7. Variables

5.7.1. Variable independiente

Presencia o ausencia de proteinuria que se presenta en la semana 20 de gestación o posterior con un valor de corte de 0,3 g/24 h (5). Las participantes fueron subdivididas en función de los niveles de proteinuria de 24 horas durante el embarazo, en los siguientes grupos: proteinuria leve (0,3 g/24 h - <2 g/24 h), proteinuria severa (2 g/24 h - <5 g/24 h) y proteinuria masiva (≥ 5 g/24 h) (39).

Respecto a la determinación de la proteinuria, el Hospital Dr. Hernán Henríquez Aravena obtuvo su primera acreditación en calidad en los procesos de atención en salud el año 2013. Dicha acreditación es certificada por la Superintendencia de Salud mediante la Resolución Exenta IP/N°1058 con vigencia hasta 2016 (36). Para la obtención de la acreditación, en el área de laboratorio, los métodos y técnicas utilizadas deben estar completamente descritos y estandarizados en un documento institucional.

5.7.2. Variable dependiente

Presencia o ausencia de parto prematuro definido como el parto ocurrido ante de las 37 semanas de gestación (1).

5.7.3. Covariables

El estudio original utilizó la historia clínica de la paciente disponible en el registro clínico del hospital regional Dr. Hernán Henríquez Aravena. Para esta investigación se seleccionaron variables sociodemográficas como residencia, edad materna, previsión de salud y nivel de estudios. Como variables del historial médico de la madre se encuentra la hipertensión arterial crónica, resistencia a la insulina y diabetes pregestacional. Dentro de la historia obstétrica previa se utilizaron los datos de número de partos y trastornos hipertensivos del embarazo previos. Asimismo, se incluyeron variables de tabaquismo materno, consumo de alcohol/drogas, metrorragia del tercer trimestre, riesgo de parto prematuro, infección urinaria, embarazos múltiples, cuidado prenatal, edad gestacional, restricción del crecimiento intrauterino, diabetes gestacional, parto vaginal espontáneo, cesárea y muerte materna. Las variables relacionadas con el recién nacido son el sexo, APGAR a los 5 minutos, morbilidad, bajo peso al nacer (<2500g) y muerte.

5.8. Análisis estadístico

En primer lugar, se exploró la base de datos para identificar observaciones faltantes o datos perdidos. Para describir socio demográficamente a la población, se utilizó estadística descriptiva empleando frecuencia para variables categóricas y media y desviación estándar para variables cuantitativas. Así también, se realizó la categorización de las embarazadas en diferentes rangos de proteinuria y se estimó la prevalencia de partos prematuros. Se empleó como medida de asociación el odds ratio (OR) para parto prematuro en presencia de proteinuria en la población en estudio. Se utilizaron tablas y gráficos para mostrar resultados y el programa R Studio versión 3.5.2. (2019).

5.9. Aspectos éticos

El presente estudio no requirió de un contacto con las participantes ni de consentimiento informado ya que el proyecto forma parte de la investigación “Impact of Wood Burning Air Pollution on Preeclampsia and other Pregnancy Outcomes in Temuco, Chile” que fue aprobado por el Comité de Ética Científica del Servicio de Salud Araucanía Sur. En esta investigación se garantizó la privacidad de las pacientes para resguardar su dignidad, y la confidencialidad de información obtenida, limitando su acceso a personas ajenas a este.

Para proteger los datos sensibles, se seleccionó la información de la ficha clínica, impidiendo que esta información se asocie a una persona determinada, ya que, la ficha está amparada por el secreto estadístico para efectos de investigación (40), razón por la cual la base de datos fue anonimizada.

Respecto a los principios bioéticos en la investigación, el estudio original al ser aprobado por el Comité de Ética Científica del Servicio de Salud Araucanía Sur aseguró la evaluación de los posibles riesgos asociados a la investigación y como minimizarlos, además, de reconocer los posibles beneficios que este estudio brindará a futuros pacientes o a la comunidad resguardando así los principios de no maleficencia y beneficencia respectivamente. Para resguardar el principio de justicia, el estudio no discriminó a las mujeres por raza, religión, estrato socioeconómico u otros condicionantes ajenos a los criterios de inclusión.

6. RESULTADOS

6.1. Descripción de la población

La base de datos del Hospital de Temuco Dr. Hernán Henríquez Aravena contó con un total de 15.251 observaciones, siendo la completitud de los datos alta ($\geq 90\%$) (Anexo 1). La mayoría de las mujeres atendidas en este centro de salud vivían en Temuco, en pareja y pertenecían al tramo A de FONASA, 17,3% de ellas tenía menos de 20 años al momento del parto, 12,3% mayor de 35 años y la mayoría entre los 20 y 35 años (70,4%). Respecto a las características obstétricas de esta población, se observa que 9,9% tuvo algún trastorno hipertensivo del embarazo, 3,3% presentó preeclampsia, 10,1% parto prematuro, la mayoría eran primigestas y dos tercios de ellas tenían sobrepeso u obesidad en su último control. Asimismo, 2,4% presentó embarazo múltiple, 2,8% restricción en el crecimiento intrauterino y el 63,8% de los partos fue vaginal espontáneo. En relación al recién nacido, 12,2% presentó alguna morbilidad, 7,3% bajo peso al nacer y 1% nació muerto. Se presentaron 7 casos de muerte materna en el periodo de estudio (Anexo 2).

6.2. Características de las participantes categorizadas por rangos de proteinuria

La muestra quedó constituida por 509 mujeres con preeclampsia, de las cuales 66,3% de presentó proteinuria leve ($0,3 - <2,0$ g/24h), 15,1% proteinuria severa ($2,0 - <5$ g/24h) y 18,7% proteinuria masiva (≥ 5 g/24h) con una media de 0,7; 3,4 y 9,3 g/24h, respectivamente (TABLA N°2). La distribución de los casos encontrados en cada rango de proteinuria de 24 horas se muestra en la FIGURA N°1.

TABLA N°2: MEDIA (\bar{x}), DESVIACIÓN ESTÁNDAR (DE), MEDIANA Y PERCENTILES (p) DE PROTEINURIA DE 24 HORAS SEGÚN CATEGORÍAS (n = 509). HOSPITAL DR. HERNÁN HENRÍQUEZ ARAVENA, TEMUCO, 2009-2015.

Proteinuria	n (%)	\bar{x}	DE	Mediana	p5	p25	p75	p90
Leve	295 (66,3)	0,7	0,4	0,5	0,3	0,4	0,8	1,3
Severa	67 (15,1)	3,4	0,8	3,4	2,2	2,7	4,1	4,5
Masiva	83 (18,7)	9,3	4,3	8,1	5,4	6	11,1	17,2

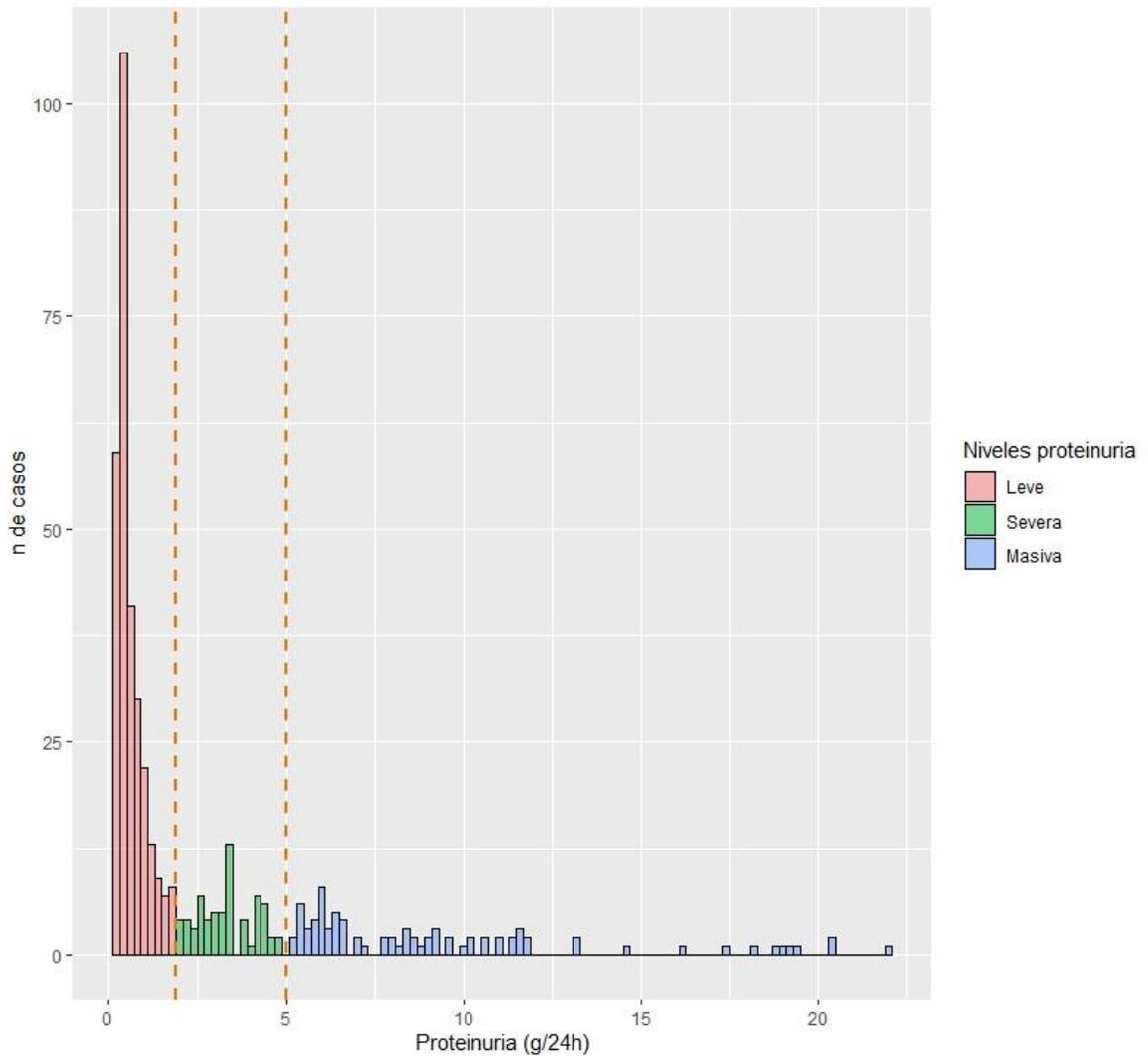


FIGURA N°1: DISTRIBUCIÓN DE PROTEINURIA DE 24 HORAS SEGÚN CATEGORÍAS EN MUJERES CON PREECLAMPSIA (n = 509). HOSPITAL DR. HERNÁN HENRÍQUEZ ARAVENA, TEMUCO, 2009-2015.

La mayoría de las mujeres con preeclampsia eran primigestas, residentes de la comuna de Temuco, su nivel de estudios era medio y su cuidado prenatal fue muy adecuado. 68% se encontraba en el rango de edad de 20 a 35 años y 63% tenía pareja; casos de hipertensión y diabetes gestacional se observaron en 6,3% y 7,5% de esta muestra, respectivamente. Más de la mitad de las participantes eran obesas al momento de su último control. El embarazo múltiple se presentó en 4,7% de los casos, 10,2% tuvo restricción en el crecimiento intrauterino y 58,5% de los recién nacidos fueron de sexo masculino.

La incidencia de parto prematuro en la muestra fue de 44,4% y se presentó en mayor porcentaje en las mujeres con proteinuria masiva ($p < 0,01$) al igual que la morbilidad ($p < 0,01$) y bajo peso al nacer ($p < 0,01$). Respecto al tipo de parto, la mayoría fue por cesárea y la incidencia fue más alta en el grupo de proteinuria masiva ($p < 0,01$) a diferencia del parto vaginal espontáneo que fue más frecuente en las mujeres con proteinuria leve ($p < 0,01$). (TABLA N°3).

TABLA N°3: CARACTERÍSTICAS DE LAS MUJERES CON PREECLAMPSIA POR RANGOS DE PROTEINURIA. HOSPITAL DR. HERNÁN HENRÍQUEZ ARAVENA, TEMUCO, 2009-2015.

Variables	n (%)	Proteinuria ^a			Valor <i>p</i> ^b
		Leve n (%)	Severa n (%)	Masiva n (%)	
Total	509 (100)	295 (100)	67 (100)	83 (100)	
Residencia					0,36
Temuco	420 (82,5)	249 (84,4)	52 (77,6)	67 (80,7)	
Padre Las Casas	89 (17,5)	46 (15,6)	15 (22,4)	16 (19,3)	
Edad materna					0,28
< 20 años	76 (14,9)	39 (13,2)	7 (10,4)	16 (19,3)	
20 - 35 años	346 (68,0)	202 (68,5)	46 (68,7)	58 (69,9)	
> 35 años	87 (17,1)	54 (18,3)	14 (20,9)	9 (10,8)	
Nivel de estudios					0,39
Básica	64 (12,6)	37 (12,6)	9 (13,4)	10 (12,0)	
Media	311 (61,5)	174 (59,2)	47 (70,1)	52 (62,7)	
Superior	131 (25,9)	83 (28,2)	11 (16,4)	21 (25,3)	
Estado civil					0,50
En pareja	318 (63,2)	185 (63,6)	46 (68,7)	48 (59,3)	
Soltera	185 (36,8)	106 (36,4)	21 (31,3)	33 (40,7)	
Diabetes pregestacional	10 (2,0)	8 (2,7)	1 (1,5)	1 (1,2)	0,89
Hipertensión	32 (6,3)	23 (7,8)	6 (9,0)	2 (2,4)	0,17
Número de partos					0,08
0	307 (60,3)	166 (56,3)	39 (58,2)	61 (73,5)	
1	107 (21,0)	69 (23,4)	14 (20,9)	12 (14,5)	
>1	95 (18,7)	60 (20,3)	14 (20,9)	10 (12,0)	
Previos THE ^c	7 (1,4)	3 (1,0)	1 (1,5)	1 (1,2)	0,82
Estado nutricional última visita					-
Bajo peso	4 (0,8)	4 (1,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	
Normal	80 (16,7)	34 (12,1)	14 (22,2)	23 (29,1)	
Sobrepeso	135 (28,2)	74 (26,4)	13 (20,6)	23 (29,1)	
Obesa	260 (54,3)	168 (60,0)	36 (57,1)	33 (41,8)	
Tabaco	19 (3,8)	9 (3,1)	3 (4,8)	4 (4,9)	0,54
Infección urinaria	12 (2,4)	7 (2,4)	2 (3,0)	3 (3,6)	0,68
Embarazo múltiple	24 (4,7)	14 (4,8)	4 (6,0)	6 (7,2)	0,57
Cuidado prenatal					0,09
Muy adecuado	213 (59,8)	123 (59,0)	28 (70,0)	38 (62,3)	
Adecuado	81 (22,8)	52 (24,9)	2 (5,0)	14 (23,0)	
Intermedio	21 (5,9)	14 (6,7)	3 (7,5)	3 (4,9)	
Inadecuado	41 (11,5)	20 (9,6)	7 (17,5)	6 (9,8)	
Parto prematuro	226 (44,4)	97 (33,0)	35 (52,2)	63 (75,9)	<0,01
Diabetes gestacional	38 (7,5)	25 (8,5)	5 (7,5)	2 (2,4)	0,16
RCIU ^d	52 (10,2)	27 (9,2)	5 (7,5)	12 (14,5)	0,28
Parto vaginal espontáneo	136 (26,7)	98 (33,2)	16 (23,9)	6 (7,2)	<0,01
Cesárea	366 (71,9)	192 (65,1)	51 (76,1)	75 (90,4)	<0,01
Sexo del recién nacido					0,29
Masculino	298 (58,5)	166 (56,3)	43 (64,2)	53 (63,9)	
Femenino	211 (41,5)	129 (43,7)	24 (35,8)	30 (36,1)	
APGAR 5 minutos, media (de)	9,3 (1,4)	9,5 (1,3)	9,2 (1,8)	9,1 (1,4)	0,09
Morbilidad del recién nacido	210 (41,3)	94 (31,9)	28 (41,8)	57 (68,7)	<0,01
Bajo peso al nacer (<2500g)	196 (38,5)	75 (25,4)	31 (46,3)	60 (72,3)	<0,01

^a Proteinuria definida como proteinuria leve (0,3 - < 2 g/24 h), proteinuria severa (2 - < 5 g/24 h), proteinuria masiva (≥ 5 g/24 h).

^b Valor *p* < 0,05 fue considerado como significativo.

^c THE: Trastornos hipertensivos del embarazo.

^d RCIU: Restricción del crecimiento intrauterino.

6.3. Relación entre covariables y parto prematuro

La ocurrencia de parto prematuro se asocia positivamente con la edad materna, número de partos, embarazo múltiple, nivel de proteinuria y restricción del crecimiento intrauterino, siendo estos factores de riesgo para que se presente parto prematuro. Así también, se asocia positivamente a cesárea, APGAR a los 5 minutos, morbilidad del recién nacido y bajo peso al nacer. Respecto a la edad materna, las mujeres mayores de 35 años tuvieron 1,72 veces más riesgo de tener un parto prematuro que las de 20 a 35 años (IC 95%: [1,07;2,79]). Las mujeres que han tenido más de un parto tienen 1,78 más riesgo de tener un próximo parto prematuro frente a las que han tenido solo un parto (IC 95%: [1,02;3,14]). La presencia de embarazo múltiple representa un riesgo 2,59 veces mayor para un nacimiento prematuro en comparación con las mujeres que no lo presentan (IC 95%: [1,11;6,57]). En relación con el nivel de proteinuria, se observa que tener proteinuria severa representa el doble de riesgo (IC 95%: [1,30;3,83]) y proteinuria masiva más de 6 veces aumenta el riesgo (IC 95%: [3,69;11,4]) de tener parto prematuro comparado con presentar proteinuria leve. Igualmente, que exista restricción en el crecimiento intrauterino incrementa más de 6 veces el riesgo de un nacimiento prematuro frente a no presentar esta afección (IC 95%: [3,11;13,3]). Las mujeres con cesárea tuvieron 4,81 veces más riesgo frente a otro tipo de parto (IC 95%: [3,07;7,76]). Acerca del recién nacido, se observa un riesgo de parto prematuro de 18,9 veces mayor en los recién nacidos con un APGAR a los 5 minutos < 7 versus APGAR a los 5 minutos de ≥ 7 (IC 95%: [3,81;456]), 17,3 veces de los nacidos con morbilidad en comparación con los que no presentaban (IC 95%: [11,2;27,4]) y 36,3 veces más de los nacidos con bajo peso en comparación a los de peso sobre los 2500g (IC 95%: [21,8;62,8]). Estas asociaciones son estadísticamente significativas con un valor $p < 0,05$.

El cuidado prenatal inadecuado representa un menor riesgo de tener un parto prematuro frente a un cuidado prenatal adecuado (OR= 0,50; IC 95%: [0,26;0,92]). Las mujeres que tienen un parto vaginal espontáneo tienen menor riesgo de parto prematuro en comparación con otro tipo de parto (OR= 0,19; IC 95%: [0,12;0,31]). Estas asociaciones son

estadísticamente significativas con un valor $p < 0,05$. Las asociaciones con el resto de las variables no alcanzaron significancia estadística en esta muestra.

TABLA N°4: ASOCIACIÓN ENTRE PARTO PREMATURO Y COVARIABLES EN MUJERES CON PREECLAMPSIA. HOSPITAL DR. HERNÁN HENRÍQUEZ ARAVENA, TEMUCO, 2009-2015.

Variables	OR [IC 95%]^a	Valor p^b
Residencia		
Temuco	Ref.	
Padre Las Casas	1,09 [0,68;1,72]	0,73
Edad materna		
20 - 35 años	Ref.	
< 20 años	0,59 [0,34;1,00]	0,05
> 35 años	1,72 [1,07;2,79]	0,03
Nivel de estudios		
Básica	Ref.	
Media	0,79 [0,46;1,37]	0,40
Superior	1,42 [0,78;2,62]	0,25
Estado civil		
En pareja	Ref.	
Soltera	0,87 [0,60;1,25]	0,46
Diabetes pregestacional	1,88 [0,51;7,72]	0,34
Hipertensión	1,45 [0,70;3,02]	0,31
Número de partos		
1	Ref.	
0	1,26 [0,81;1,99]	0,31
>1	1,78 [1,02;3,14]	0,04
Previos THE ^c	1,66 [0,34;9,09]	0,52
Tabaco	1,76 [0,69;4,69]	0,24
Infección urinaria	1,76 [0,54;6,19]	0,35
Embarazo múltiple	2,59 [1,11;6,57]	0,03
Cuidado prenatal		
Adecuado	Ref.	
Inadecuado	0,50 [0,26;0,92]	0,03
Proteinuria 24 horas categorizada		
Leve (0,3 - <2 g)	Ref.	
Severa (2 - <5 g)	2,23 [1,30;3,83]	<0,01
Masiva (≥ 5 g)	6,37 [3,69;11,4]	<0,01
Diabetes gestacional	0,63 [0,31;1,25]	0,19
Restricción del crecimiento intrauterino	6,14 [3,11;13,3]	<0,01
Parto vaginal espontáneo	0,19 [0,12;0,31]	<0,01
Cesárea	4,81 [3,07;7,76]	<0,01
Sexo del recién nacido		
Femenino	Ref.	
Masculino	1,42 [0,99;2,04]	0,06
APGAR 5 minutos		
≥ 7	Ref.	
< 7	18,9 [3,81;456]	<0,01
Morbilidad del recién nacido	17,3 [11,2;27,4]	<0,01
Bajo peso al nacer (<2500g)	36,3 [21,8;62,8]	<0,01

^a OR: Odds ratio, IC: Intervalo de confianza de 95%.

^b Valor $p < 0,05$ fue considerado como significativo.

^c THE: Trastornos hipertensivos del embarazo.

7. DISCUSIÓN

El objetivo principal de esta investigación fue determinar el impacto de la proteinuria en la incidencia de parto prematuro en embarazadas que se atendieron en el Hospital Dr. Hernán Henríquez Aravena de Temuco. Se conformó una muestra de 509 participantes con preeclampsia en la cual la incidencia de parto prematuro fue de 44,4% y la mayoría se encontraba en el rango de proteinuria leve. El riesgo de tener parto prematuro aumentó acorde se incrementaba el nivel de proteinuria, siendo dos y más de seis veces mayor en mujeres con proteinuria severa y masiva, respectivamente. Otros factores de riesgo de parto prematuro asociados fueron embarazo múltiple, restricción del crecimiento intrauterino, cesárea, APGAR a los 5 minutos, morbilidad del recién nacido y bajo peso al nacer.

De los trastornos hipertensivos del embarazo, la preeclampsia es la que se presenta con mayor frecuencia siendo una causa importante de morbilidad y mortalidad materna y perinatal. En la muestra estudiada, la incidencia de preeclampsia fue 3,3%, similar a lo señalado en el Manual de obstetricia y ginecología de la Pontificia Universidad Católica de Chile, indica que la preeclampsia se presenta en un 3-5% de los embarazos (2). En relación a los trastornos hipertensivos del embarazo, incluyendo la preeclampsia se observó un 9,9% de incidencia consistente con lo reportado en la Guía perinatal 2015 (7 a 10%) (1). Estos hallazgos difieren de un estudio retrospectivo realizado en Chillán donde se reportó una incidencia menor de trastornos hipertensivos (3,8%), lo que pudiese deberse a un potencial sesgo de selección dado que algunas mujeres no cumplían con los criterios clínicos de presión arterial para ser catalogadas como hipertensas y para el diagnóstico de preeclampsia sólo determinaron un grupo pequeño que cumplían los criterios de proteinuria e hipertensión (19).

En cuanto al parto prematuro, cifras de la OMS estiman que entre un 5 y 18% de los recién nacidos son prematuros (en 184 países estudiados) (22). En Latinoamérica, se ha observado incidencias de 11,9% en México (24), 7,4% en Perú (3) y 6,5% en Chile (19). En esta

investigación 10,1% de la población presentó parto prematuro, consistente con lo reportado previamente.

En la muestra de mujeres con preeclampsia, la incidencia de parto prematuro fue de 44,4%, aumentando a mayor concentración de proteinuria. Nuestros resultados son consistentes con lo reportado por diversos estudios. Un estudio realizado en India analizó mujeres con preeclampsia buscando asociación entre la cantidad de proteinuria medida por cociente proteína/creatinina en orina y complicaciones maternas y fetales, observando un 44% de incidencia de parto prematuro y asociación significativa ($p < 0,01$) con proteinuria comparado con los partos a término (41). En China estudiaron el valor diagnóstico de la proteinuria de 24 horas para preeclampsia observando alto valor predictivo positivo para los resultados adversos del embarazo, siendo el parto prematuro iatrogénico el más prevalente (46,2%) (28). Asimismo, en Corea se encontró asociación entre proteinuria masiva (> 5 g/24 h) y preeclampsia de inicio temprano y parto prematuro ($p < 0,01$) (42). En Reino Unido, se observó que la incidencia para parto prematuro fue de 25% en el grupo con menor nivel de proteinuria (300 - 499 mg/24h) y 61,5% en el nivel más alto (> 500 mg/24h) (31). Un análisis secundario de un estudio prospectivo realizado en Estados Unidos y Canadá, observó que en los grupos de preeclampsia con proteinuria masiva, leve y sin proteinuria se presentó parto prematuro en 86,1%, 70,9% y 64,7% de los casos, respectivamente ($p < 0,01$) (43). De igual forma, a nivel latinoamericano, se ha visto un aumento de los partos prematuros a mayor concentración de proteinuria en Brasil, en donde aumentó de 35,2% en proteinuria leve a 76,6% en severa y a 90,8% en masiva (39), siendo mayor que en los resultados de esta investigación. Finalmente, un estudio realizado en Perú observó que las pacientes con proteinuria tenían 4 veces más riesgo de presentar parto prematuro en comparación a las que no presentaban proteinuria (44). Estos estudios son consistentes con nuestros resultados. Sin embargo, algunos estudios han demostrado que el nivel de proteinuria no está asociado con las complicaciones maternas y perinatales (45,46).

Las contradicciones entre estos estudios puede deberse a las limitaciones propias de cada uno como tamaño pequeño de la muestra (43,45) o estudios retrospectivos (28,46). A pesar

de esta controversia y que el Colegio Estadounidense de Obstetras y Ginecólogos eliminó a la proteinuria masiva como criterio de severidad de preeclampsia, nuestros resultados muestran a la proteinuria como un buen marcador para el riesgo de parto prematuro y respaldan el hecho de que se siga utilizando en la clínica. La proteinuria asociada a preeclampsia es causada por el edema de la célula endotelial y la disrupción del endotelio fenestrado en el podocito renal. Se dice que la podocituria inicia antes de la proteinuria y que el número de podocitos se asocia directamente con el grado de proteinuria (47). El aumento de la tasa de filtración glomerular y disminución de la tasa de reabsorción tubular facilitan la eliminación mayor de proteínas (4). La proteinuria en mujeres con preeclampsia puede estar ausente hasta en el 10% de los casos, si en el embarazo temprano falta información de la presencia o ausencia de proteinuria puede ser difícil la distinción entre preeclampsia y una enfermedad renal primaria subyacente. Es importante enfatizar que el parto es el único tratamiento curativo para la preeclampsia, por lo que el objetivo de la terapia es prolongar el embarazo hasta que se disminuyan las posibles complicaciones de un parto antes de tiempo (20). Además, hay que considerar que es poco factible que la proteinuria masiva sea un hallazgo aislado (43).

Con relación a las covariables, nuestros resultados muestran una asociación inversa entre parto prematuro y proteinuria en embarazos adolescentes (< 20 años) y directa con embarazos tardíos (> 35 años). Se ha observado un mayor riesgo en esos grupos etarios en investigaciones previas, siendo 1,8 veces mayor el riesgo en adolescentes y 1,13 tardíos (24). La edad materna avanzada como factor de riesgo de prematuridad está asociada a una mayor morbilidad materna, pudiendo contribuir a lesiones vasculares de la placenta y miometriales, así como también puede deberse a trastornos hormonales como déficit de progesterona, la cual es importante para mantener el embarazo, los niveles de esta hormona disminuyen a mayor edad (48). Además, se puede explicar esta relación por una mayor utilización de las técnicas de estimulación hormonal y de reproducción asistida que también pueden llevar a la ocurrencia de embarazos múltiples (49).

En relación con el embarazo múltiple, se observó 2,6 veces más riesgo de prematuridad en comparación a un embarazo único, similar a los resultados obtenidos por Ahumada-Barrios y Alvarado en Perú para un embarazo gemelar (OR= 2,4; IC 95%: [1,1;5,1]) (3) y Osorno y colaboradores en México para un embarazo triple y gemelar (OR= 40,7; IC 95%: [16,1;108,9]); OR= 12; IC 95%: [2,86;14,68], respectivamente) (24). En un embarazo múltiple puede haber un mayor estiramiento uterino o puede ocurrir un incremento de las señales pro-parto por la existencia de dos o más fetos, lo que llevaría a un parto prematuro, aunque no se descartan otros posibles mecanismos (49).

Así también, nuestro estudio observó asociación estadística significativa entre prematuridad y restricción del crecimiento intrauterino, APGAR a los 5 minutos, morbilidad del recién nacido y bajo peso al nacer, sin embargo, en las tres últimas los intervalos de confianza son amplios. Un estudio en Brasil encontró asociación entre prematuridad y puntuaciones bajas de APGAR tanto al minuto como a los 5 minutos (OR: 1,47, IC 95%: [1,12;1,91]) y, además, mostró asociación con el bajo peso al nacer (OR: 4,04, IC 95%: [3,64;4,49]) (50). La restricción del crecimiento intrauterino se asocia con alteraciones isquémicas placentarias y se asocia a parto prematuro más bien como causa iatrogénica ya que el especialista puede indicar el parto (inducido o por cesárea) como medida preventiva de posibles complicaciones maternas y fetales más graves (49). Respecto a la puntuación baja de APGAR, se puede relacionar a parto prematuro debido a la inmadurez biológica del recién nacido, lo que derivaría en una incapacidad de responder por sí solo a funciones respiratorias y cardiovasculares (51). El bajo peso al nacer se relaciona con prematuridad de forma directa por la edad gestacional ya que, si es menor el tiempo de desarrollo intrauterino, menor será el tamaño y peso de los recién nacido (50).

Con relación al tipo de parto, se encontró una mayor asociación de prematuridad en las mujeres que tuvieron una cesárea en comparación a otro tipo de parto consistente con lo reportado por otros estudios (50,52). Esto podría explicarse porque en este tipo de parto puede alterarse la estructura uterina y el medioambiente intrauterino lo que aumenta el riesgo de un parto prematuro futuro (52).

De la misma forma, se observó que el cuidado prenatal inadecuado representa un menor riesgo de parto prematuro frente a un cuidado prenatal adecuado, este resultado no concuerda con lo reportado en otros estudios, donde se observó mayor riesgo de prematuridad en las mujeres con un control prenatal nulo y también reportaron un mayor riesgo el tener menos de 6 consultas prenatales (3,24). Otro estudio demostró que el cuidado prenatal representa un factor protector para un parto prematuro (OR= 0,22; IC 95% : [0,15;0,35]) (25). La razón por la que actuaría como factor de riesgo podría estar explicada porque las mujeres que no asisten a estos controles no son diagnosticadas. Los controles prenatales brindan la oportunidad de educar a las pacientes sobre sus complicaciones y así ofrecerles solución y asesoría (16). Sin embargo, los resultados obtenidos difieren de la literatura, esto puede deberse a la incorporación de pacientes que son derivadas de otros centros con complicaciones graves que el sistema público debe recibir y brindar atención clínica. Asimismo, estas pacientes más graves pueden necesitar más controles que las demás, pero igualmente presentar resultados más desfavorables y mayor riesgo de parto prematuro a pesar de la mayor cantidad de controles.

Abordando las limitaciones de esta investigación es preciso mencionar la ausencia de variables no medidas en el estudio como longitud cervical, complicaciones placentarias, factores clínicos, genéticos o inmunológicos que son de utilidad para caracterizar mejor a la prematuridad, sobre todo para ajustar los resultados que difieren con la literatura. Así también, se puede presentar sesgo de selección al considerar la inclusión de pacientes con complicaciones que son derivadas desde centros privados al hospital regional, dado su mayor nivel de complejidad y capacidad de resolución de urgencias. La falta de información del método utilizado para la cuantificación de proteinuria es otra limitación, ya que no se verificó el documento institucional respectivo que lo confirma, sin embargo, se supone el uso de un método turbidimétrico. Además, esta investigación analizó modelos crudos, sin ajustar por potenciales confusores, por lo que no ha sido posible aislar el efecto que los distintos niveles de proteinuria tienen en el parto prematuro.

Esta investigación tiene importancia para la salud pública porque muestra la asociación entre proteinuria como factor de riesgo significativo para parto prematuro. La cuantificación de la proteinuria puede ser utilizado como un predictor de parto prematuro. Así, los especialistas podrían identificar y controlar factores con el fin de minimizar los efectos adversos tanto de la madre como el feto o recién nacido y disminuir la incidencia de partos prematuros.

8. CONCLUSIÓN

La proteinuria en el embarazo se puede presentar como signo de preeclampsia y como un factor de riesgo significativo de parto prematuro en las mujeres que la padecen. La proteinuria es un buen marcador para definir el riesgo de un resultado materno y fetal adverso como en el caso de parto prematuro, ya que la mayor concentración de proteinuria aumenta la incidencia de nacimientos prematuros.

La edad materna avanzada, multiparidad, embarazo múltiple, restricción en el crecimiento intrauterino, cesárea, puntuación APGAR < 7, morbilidad en el recién nacido y bajo peso al nacer (< 2500g) fueron factores de riesgo significativos para prematuridad.

Se recomienda realizar otros estudios para profundizar en los factores de riesgo tanto de preeclampsia como de parto prematuro y ampliarlo, incluyendo más factores ya sean genéticos, inmunológicos, clínicos, medioambientales, psicosociales, etc. que permitan una mayor comprensión de estas afecciones. Sería interesante realizar estudios prospectivos para tener un seguimiento de cada participante y analizar mejor cada factor que pueda influir. Si es factible a futuro, realizar estos otros estudios en todo el país o en ciudades específicas a lo largo de éste con muestras representativas para tener conocimiento de las implicancias del parto prematuro, preeclampsia y como afecta la proteinuria en cada contexto, y así desarrollar medidas preventivas y de diagnóstico para toda la población.

9. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ministerio de Salud; Gobierno de Chile. Guía Perinatal 2015. 1ra ed. Crocco P, Robledo P, Troncoso P, González M, editores. Santiago de Chile; 2015. 304–309 p.
2. Carvajal J, Ralph C. Manual de Obstetricia y Ginecología. 8va ed. Pontificia Universidad Católica de Chile. Facultad de Medicina; 2017. 1–624 p.
3. Ahumada-Barrios ME, Alvarado GF. Risk Factors for premature birth in a hospital. *Revista Latino-Americana de Enfermagem*. 2016;24:e2750.
4. Nápoles D. Nuevas interpretaciones en la clasificación y el diagnóstico de la preeclampsia. *MEDISAN*. 2016;20(4):516–29.
5. Castro V. Determinación de proteinuria/creatinuria (Pr/Cr) en pacientes con sospecha de preeclampsia y su relación con proteinuria de 24 horas. Universidad Técnica de Ambato; 2017.
6. Morris RK, Riley RD, Doug M, Deeks JJ, Kilby MD. Diagnostic accuracy of spot urinary protein and albumin to creatinine ratios for detection of significant proteinuria or adverse pregnancy outcome in patients with suspected pre-eclampsia: Systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2012;345:e4342.
7. Fundación Bioquímica Argentina. Programa de evaluación externa de calidad. PEEC-Orina. 2012.
8. Alegre J, Alles A, Angerosa M, Bianchi ME, Dorado E, Etchegoyen MC, et al. Documento de Consenso: Implicancia de la proteinuria en el diagnóstico y seguimiento de la enfermedad renal crónica. 2013;1–22.
9. Quan LM, Xu QL, Zhang GQ, Wu LL, Xu H. An analysis of the risk factors of preeclampsia and prediction based on combined biochemical indexes. *Kaohsiung Journal of Medical Sciences*. 2018;34(2):109–12.
10. Skorecki K, Chertow G, Marsden P, Taal M, Yu A. Brenner y Rector. *El riñón*. 10a ed. Elsevier Health Sciences; 2018. 2880 p.

11. American College of Obstetricians and Gynecologists. Hypertension in Pregnancy. *Obstetrics & Gynecology*. 2012;122(5):1122–31.
12. Gabbe SG, Niebyl JR, Simpson JL, Landon MB, Galan HL, Jauniaux ERM, et al. *Obstetricia: Embarazos normales y de riesgo*. Elsevier Health Sciences; 2019.
13. García-Huidobro M, Hasbún J. Urgencias y complicaciones en obstetricia. *Mediterráneo E*, editor. Santiago de Chile; 2006. 447 p.
14. Lopez A, Malamud J, Nores F, Papa S. Estados hipertensivos y embarazo: Preeclampsia. En 2017.
15. Botero J, Júbiz A, Henao G. *Obstetricia y ginecología*. 7a ed. 2004. 798 p.
16. Pernoll M, Benson R. *Manual de obstetricia y ginecología*. 10a ed. Editorial McGraw-Hill, editor. 2003. 980 p.
17. Méhats C, Miralles F, Vaiman D. Nouveaux regards sur la prééclampsie. *Médecine Sciences*. 2017;33(12):1079–88.
18. Hansen AR, Eichenwald EC, Martin CR, Stark AR. Cloherty y Stark. *Manual de Neonatología*. 8va ed. Lippincott Williams & Wilkins; 2017. 1105 p.
19. Bertoglia F P, Rivas P A, Navarrete R P, Castro M L, Acurio J J, Escudero O C. Resultados clínicos y perinatales de los embarazos con hipertensión arterial en un hospital de referencia de la VIII Región de Chile. *Revista chilena de obstetricia y ginecología*. 2010;75(3):162–71.
20. Müller-Deile J, Schiffer M. Preeclampsia from a renal point of view: Insides into disease models, biomarkers and therapy. *World Journal of Nephrology*. 2014;3(4):169.
21. Cortés J. *Obstetricia general*. Madrid: Editorial Universitaria Ramón Areces; 2004. 352 p.
22. Organización Mundial de la Salud. Nacimientos prematuros [Internet]. 2018 [citado 21 de mayo de 2018]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/preterm-birth>
23. Ministerio de Salud; Gobierno de Chile. *Guía de Práctica Clínica - Problema de Salud*

- AUGE N°24. Prevención del Parto Prematuro. Descripción y epidemiología [Internet]. [citado 22 de julio de 2019]. Disponible en: <https://diprece.minsal.cl/le-informamos/auge/acceso-guias-clinicas/guias-clinicas-desarrolladas-utilizando-manual-metodologico/prevencion-del-parto-prematuro/descripcion-y-epidemiologia/>
24. Osorno L, Rupay G, Rodríguez J, Lavadores A, Dávila J, Echeverría M. Factores maternos relacionados con prematuridad. *Ginecología y Obstetricia de Mexico*. 2008;76(9):526–36.
 25. Zhang YP, Liu XH, Gao SH, Wang JM, Gu YS, Zhang JY, et al. Risk Factors for Preterm Birth in Five Maternal and Child Health Hospitals in Beijing. *PLoS ONE*. 2012;7(12):e52780.
 26. Ministerio de Salud; Gobierno de Chile. Guía Clínica 2010. Prevención Parto Prematuro. 2010. 53 p.
 27. Thornton CE, Makris A, Ogle RF, Tooher JM, Hennessy A. Role of proteinuria in defining pre-eclampsia: Clinical outcomes for women and babies. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*. 2010;37(4):466–70.
 28. Zhuang X, Chen YY, Zhou Q, Lin JH. Qualitative analysis of diagnostic value of 24-h proteinuria for Preeclampsia. *Chinese Medical Journal*. 2015;128(22):2998–3002.
 29. Sheikh S, Haq G, Kazi S. Frequency of preterm delivery in proteinuric verses non proteinuric pregnancy induced hypertension. *Journal of the Pakistan Medical Association*. 2015;65(11):1178–81.
 30. Macdonald-Wallis C, Lawlor DA, Heron J, Fraser A, Nelson SM, Tilling K. Relationships of risk factors for pre-eclampsia with patterns of occurrence of isolated gestational proteinuria during normal term pregnancy. *PLoS ONE*. 2011;6(7):e22115.
 31. Bramham K, Poli-de-Figueiredo CE, Seed PT, Briley AL, Poston L, Shennan AH, et al. Association of Proteinuria Threshold in Pre-Eclampsia with Maternal and Perinatal Outcomes: A Nested Case Control Cohort of High Risk Women. *PLoS ONE*. 2013;8(10):e76083.
 32. Ovalle A, Kakarieka E, Rencoret G, Fuentes A, del Río MJ, Morong C, et al. Factores asociados con el parto prematuro entre 22 y 34 semanas en un hospital público de

- Santiago. Revista Médica de Chile. 2012;140(1):19–29.
33. Ruiz-Rudolph P, Harrison R, Delgado-Saborit J. Impact of Wood Burning Air Pollution on Preeclampsia and other Pregnancy Outcomes in Temuco, Chile. (DPI20140093) CONICYT- Research Council UK 2014.
 34. Szklo M, Nieto FJ. Epidemiología intermedia: conceptos y aplicaciones. Díaz Santos; 2003. 464 p.
 35. Hernández M. Epidemiología: diseño y análisis de estudios. Editorial Médica Panamericana; 2007. 382 p.
 36. Superintendencia de Salud. Intendencia de Prestadores. Resolución Exenta IP/N°1058. 2013.
 37. Biblioteca del Congreso Nacional de Chile. Reporte Estadístico Comunal 2017 Temuco. 2017.
 38. Biblioteca del Congreso Nacional de Chile. Reporte Estadístico Comunal 2017 Padre Las Casas. 2017.
 39. Guida JP, Parpinelli MA, Surita FG, Costa ML. The impact of proteinuria on maternal and perinatal outcomes among women with pre-eclampsia. International Journal of Gynecology and Obstetrics. 2018;143(1):101–7.
 40. Ramos P, Arenas A. Chile. Acceso a la ficha clínica para investigación científica. Revista chilena de derecho. 2013;40(3):1055–71.
 41. Kumari A, Chakrawarty A, Singh A, Singh R. Maternofoetal complications and their association with proteinuria in a tertiary care Hospital of a developing country. Journal of Pregnancy. 2014;2014:1–6.
 42. Kim MJ, Kim YN, Jung EJ, Jang HR, Byun JM, Jeong DH, et al. Is massive proteinuria associated with maternal and fetal morbidities in preeclampsia? Obstetrics & Gynecology Science. 2017;60(3):260.
 43. Mateus J, Newman R, Sibai B, Li Q, Barton J, Combs C, et al. Massive urinary rotein excretion associated with greater neonatal risk in preeclampsia. American Journal of Perinatology Reports. 2017;07(01):e49–58.

44. Pinillos J. Proteinuria como factor de riesgo de parto pretérmino en pacientes con preeclampsia en el Hospital Guillermo Almenara Irigoyen de Enero a Junio del 2017. Universidad Ricardo Palma; 2018.
45. Nischintha S, Pallavee P, Ghose S. Correlation between 24-h urine protein, spot urine protein/creatinine ratio, and serum uric acid and their association with fetomaternal outcomes in preeclamptic women. *Journal of Natural Science, Biology and Medicine*. 2014;5(2):255.
46. Salgado L, García K. Principales marcadores bioquímicos que actúan como predictores de severidad en pacientes con preeclampsia severa en edades entre 18 y 26 años en el Hospital Niño Jesús de Barranquilla, 2014-2015. 2015;10(2):2014–5.
47. Gómez L. Simposio preeclampsia, viejo problema aún no resuelto: Conceptos actuales. Actualización en la fisiopatología de la preeclampsia. *Revista Peruana de Ginecología y Obstetricia*. 2014;321–31.
48. Waldenström U, Cnattingius S, Vixner L, Norman M. Advanced maternal age increases the risk of very preterm birth, irrespective of parity: a population-based register study. *BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 2017;124(8):1235–44.
49. Roura LC. Parto prematuro. Editorial Medica Panamericana; 2004.
50. Oliveira LL de, Gonçalves A de C, Costa JSD da, Bonilha AL de L. Maternal and neonatal factors related to prematurity. *Revista da Escola de Enfermagem da USP*. 2016;50(3):382–9.
51. Iliodromiti S, MacKay DF, Smith GCS, Pell JP, Nelson SM. Apgar score and the risk of cause-specific infant mortality: A population-based cohort study. *The Lancet*. 2014;384(9956):1749–55.
52. Zhang Y, Zhou J, Ma Y, Liu L, Xia Q, Fan D, et al. Mode of delivery and preterm birth in subsequent births: A systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE*. 2019;14(3):1–12.

10. ANEXOS

10.1. Anexo 1

TABLA A1: COMPLETITUD BASE DE DATOS HOSPITAL DR. HERNÁN HENRÍQUEZ ARAVENA, TEMUCO, 2009-2015.

Variables	Compleitud	
	n	(%)
Residencia	15251	100
Previsión	15240	99,9
Fecha de nacimiento madre	15251	100
Edad materna	15251	100
Nivel de estudios	15216	99,5
Estado civil	15167	99,4
Estado de empleo de la madre	15041	98,6
Historia familiar de diabetes	15251	100
Historia familiar de hipertensión	15251	100
Diabetes pregestacional	15251	100
Hipertensión	15251	100
Resistencia a la insulina	15251	100
Intolerancia a la glucosa	15251	100
Talla	15122	99,2
Peso de la madre	13693	89,8
Número de partos	15251	100
Antecedente de bajo peso al nacer	15220	99,8
Previos trastornos hipertensivos del embarazo	15251	100
Estado nutricional en última visita	14996	98,3
Tabaco	14775	96,9
Cigarrillos por día	14679	96,2
Infección urinaria	15251	100
Riesgo de parto prematuro	15251	100
Metrorragia del tercer trimestre	15251	100
Alcohol/Drogas	15251	100
Fecha fin de embarazo	15251	100
Gravedad del parto	15251	100
Embarazo múltiple	15251	100
Cuidado prenatal	13697	89,8
Edad gestacional (días)	15250	100
Edad gestacional (semanas)	15250	100
Parto prematuro	15248	100
Trastornos hipertensivos del embarazo	15249	100
Preeclampsia	15251	100
Proteinuria 24 horas	615	4
Proteinuria de 24 horas categorizada	445	2,9
Proteinuria aislada	636	4,2
Fecha de proteinuria	692	4,5
Eclampsia	15248	100

Continuación

Variables	Compleitud	
	n	(%)
Diabetes gestacional	15251	100
Admisión con infección urinaria	15251	100
Otras infecciones	15251	100
Restricción del crecimiento intrauterino	15248	100
Labor de parto prematura	15251	100
Síndrome HELLP	15251	100
Parto vaginal espontáneo	15251	100
Fórceps	15251	100
Cesárea	15251	100
Peso placenta	10523	69
Sexo del recién nacido	15246	100
Peso al nacer	15240	99,9
Peso al alta	13371	87,7
Altura del recién nacido	15222	99,8
Circunferencia de la cabeza	15142	99,3
APGAR a 1 minuto	15230	99,9
APGAR a los 5 minutos	15226	99,8
Morbilidad del recién nacido	15251	100
Bajo peso al nacer (<2500g)	15240	99,9
Bajo peso al nacer categorizado	15240	99,9
Pequeño para edad gestacional	15063	98,8
Nacido muerto	15251	100
Muerte materna	15251	100
Total		92,5

10.2. Anexo 2

TABLA A2: ANÁLISIS DESCRIPTIVO BASE DE DATOS HOSPITAL DR. HERNÁN HENRÍQUEZ ARAVENA, TEMUCO, 2009-2015.

Variable	n (%)
Total	15251 (100)
Residencia	
Temuco	12647 (82,9)
Padre Las Casas	2604 (17,1)
Previsión	
FONASA A	8571 (56,2)
FONASA B	3482 (22,8)
FONASA C	1804 (11,8)
FONASA D	1061 (7,0)
ISAPRE	21 (0,1)
Otro	301 (2,0)
Edad materna	
< 20 años	2633 (17,3)
20 - 35 años	10736 (70,4)
> 35 años	1882 (12,3)
Nivel de estudios	
Básica	2113 (13,9)
Media	10187 (67,1)
Superior	2878 (19,0)
Estado civil	
En pareja	9449 (62,3)
Soltera	5718 (37,7)
Empleo remunerado	4285 (28,5)
Historia familiar de diabetes	5604 (36,7)
Historia familiar de hipertensión	6190 (40,6)
Diabetes pregestacional	96 (0,6)
Hipertensión	287 (1,9)
Resistencia a la insulina	309 (2,0)
Intolerancia a la glucosa	10 (0,1)
Talla (cm), media (de)	157,7 (5,8)
Peso de la madre (kg), media (de)	65,5 (13,4)
Número de partos	
0	7225 (47,4)
1	4639 (30,4)
>1	3387 (22,2)
Antecedente de bajo peso al nacer	452 (3,0)
Previos trastornos hipertensivos del embarazo	57 (0,4)
Estado nutricional en última visita	
Bajo peso	575 (3,8)
Normal	4353 (29,0)
Sobrepeso	5061 (33,7)
Obesa	5007 (33,4)
Tabaco	944 (6,4)
Infección urinaria	344 (2,3)
Riesgo de parto prematuro	543 (3,6)
Metrorragia del tercer trimestre	137 (0,9)
Alcohol/Drogas	16 (0,1)
Gravedad del parto, media (de)	2 (1,3)

Continuación

Variable	n (%)
Embarazo múltiple	359 (2,4)
Cuidado prenatal	
Muy adecuado	9102 (66,5)
Adecuado	2387 (17,4)
Intermedio	591 (4,3)
Inadecuado	1617 (11,8)
Edad gestacional (días), media (de)	271 (16,5)
Edad gestacional (semanas), media (de)	38,7 (2,4)
Parto prematuro	1545 (10,1)
Trastornos hipertensivos del embarazo	1506 (9,9)
Preeclampsia	509 (3,3)
Proteinuria 24 horas (g), media (de)	2 (3,5)
Proteinuria de 24 horas categorizada	
Leve (0,3 - <2 g)	330 (68,7)
Severa (2 - <5 g)	67 (14,0)
Masiva (\geq 5 g)	83 (17,3)
Proteinuria aislada, media (de)	2 (4,4)
Eclampsia	16 (0,1)
Diabetes gestacional	908 (6,0)
Admisión con infección urinaria	85 (0,6)
Otras infecciones	36 (0,2)
Restricción del crecimiento intrauterino	420 (2,8)
Labor de parto prematura	559 (3,7)
Síndrome HELLP	29 (0,2)
Parto vaginal espontáneo	9733 (63,8)
Fórceps	240 (1,6)
Cesárea	5275 (34,6)
Peso placenta (g), media (de)	636,8 (164,6)
Sexo del recién nacido	
Femenino	7491 (49,1)
Masculino	7755 (50,9)
Peso al nacer (g), media (de)	3353,6 (627,1)
Peso al alta (g), media (de)	3247 (443,9)
Altura del recién nacido (cm), media (de)	49,2 (3,0)
Circunferencia de la cabeza (cm), media (de)	34,3 (1,9)
APGAR a 1 minuto, media (de)	8,7 (1,2)
APGAR a los 5 minutos, media (de)	9,7 (1,1)
Morbilidad del recién nacido	1853 (12,2)
Bajo peso al nacer (<2500g)	1112 (7,3)
Bajo peso al nacer categorizado	
<1500 g	283 (1,9)
1500 - 2499 g	829 (5,4)
2500 - 3999 g	12378 (81,2)
4000 - máx. g	1750 (11,5)
Pequeño para edad gestacional	941 (6,2)
Nacido muerto	146 (1,0)
Muerte materna	7 (0,0)