

INFLUENCIA DEL PERIODO INTERGENÉSICO LARGO EN EL RIESGO DE PREECLAMPSIA

THE INFLUENCE OF THE LONG INTERGENIC PERIOD AS A RISK FACTOR ASSOCIATED WITH PREECLAMPSIA

Félix Dasio Ayala Peralta^{1,2,a}, Sabrina Morales Alvarado^{1,b}, Vanessa Valdivieso Oliva^{1,c}, Katherin Faviola Moreno Reyes^{1,2,d}

RESUMEN

Objetivo. Determinar la influencia del periodo intergenésico largo como factor de riesgo asociado a preeclampsia en gestantes atendidas en el Instituto Nacional Materno Perinatal durante el periodo enero a diciembre 2019. **Materiales y métodos.** Fue un estudio observacional, casos y controles, analítica. Se enrolaron 52 mujeres con diagnóstico de preeclampsia (casos) y 272 mujeres sin preeclampsia (controles), que cumplieron los criterios de inclusión de presentar el intervalo intergenésico largo (60 a más meses) y edad materna avanzada (gestantes de 35 a más años de edad). Se recopiló la información de las historias clínicas de egresos maternos atendidas en el Instituto Nacional Materno perinatal (INMP) durante el periodo enero a diciembre de 2019. Las variables de estudio fueron edad materna avanzada (35 a más años), antecedentes de preeclampsia y periodo intergenésico largo (PIL). Para determinar el grado de asociación se utilizó regresión logística. El procesamiento de la información se realizó en el paquete estadístico IBM-SPSS versión 22,0. El proyecto fue aprobado por el comité institucional de ética en investigación de la Universidad Norbert Wiener y del INMP. **Resultados.** La media de edad materna avanzada fue 38,0±2,6 años. La determinación de Odds ratio (OR) crudos con sus respectivos intervalos de confianza al 95% muestran que tener una edad de 35 años a más presentaron OR=1,92, antecedente de preeclampsia OR=9,21 y periodo intergenésico largo de 60 a más meses un OR=3,34, todas ellas relacionadas con la preeclampsia. Asimismo, la determinación de OR ajustados (ORa) para el modelo 1 que conforman edad materna avanzada (ORa=2,02) y antecedente de preeclampsia (ORa=9,82) que fueron significativos, cuya área bajo la curva ROC estimada fue de 64% (55%-73%); y para el modelo 2 que incluyen a edad materna avanzada (ORa=1,87), antecedente de preeclampsia (ORa=9,01) y PIL (ORa=2,84) cuya área bajo la curva ROC estimada fue de 69% (61% - 78%). Ambas estimaciones de curva ROC fueron significativas. **Conclusiones.** Podemos concluir que existe una asociación significativa entre periodo intergenésico largo con la aparición de preeclampsia, sobre todo en edad materna avanzada.

Palabras claves: Periodo intergenésico; preeclampsia; edad materna avanzada (Fuente: Decs BIREME).

ABSTRACT

Objective. To determine the influence of the long intergenic period as a risk factor associated with preeclampsia in pregnant women treated at the National Maternal-Perinatal Institute during the period January to December 2019. **Materials and methods.** It was an observational study, with cases and controls and analytical. 52 women with a diagnosis of preeclampsia (cases) and 272 women without preeclampsia (controls) were enrolled, who met the inclusion criteria of presenting the long intergenic interval (60 to more months) and advanced maternal age (pregnant women from 35 to more years of age). The information was collected from the clinical records of maternal discharges attended at the National Maternal Perinatal Institute (INMP) during the period January to December 2019. The study variables were advanced maternal age (35 or more years), history of pre-eclampsia and period long intergenic (PIL). To determine the degree of association, logistic regression was used. The information processing was carried out in the statistical package IBM-SPSS version 22.0. The project was approved by the institutional research ethics committee of Norbert Wiener University and the INMP. **Results.** The mean advanced maternal age was 38.0 ± 2.6 years. The determination of crude Odds ratio (OR) with their respective 95% confidence intervals shows that being 35 years of age or older had OR = 1.92, a history of preeclampsia OR = 9.21 and a long intergenic period of 60 years plus months an OR = 3.34, all of them related to pre-eclampsia. Likewise, the determination of adjusted ORs (ORa) for model 1 that make up advanced maternal age (ORa = 2.02) and a history of preeclampsia (ORa = 9.82) that were significant, whose area under the estimated ROC curve was of 64% (55% - 73%); and for model 2 that include advanced maternal age (ORa = 1.87), a history of preeclampsia (ORa = 9.01) and PIL (ORa = 2.84) whose area under the estimated ROC curve was 69% (61% - 78%). Both ROC curve estimates were significant. **Conclusions.** We can conclude that there is a significant association between the long intergenic period with the appearance of pre-eclampsia, especially in advanced maternal age.

Keywords: Adherence; Clinical practice Guidelines; Maternal death; Hemorrhage; Preeclampsia; Sepsis. (Source: MeSH NLM).

¹ Universidad Norbert Wiener. Lima, Perú.

² Instituto Nacional Materno Perinatal. Lima, Perú.


^a Médico Ginecoobstetra, Profesor Asociado en Ciencias de la Salud de la Universidad Norbert Wiener. Lima, Perú.


^b Licenciada en Obstetricia, Directora de la Escuela Académico Profesional de Obstetricia. Universidad Norbert Wiener. Lima, Perú.


^c Licenciada en Obstetricia, Docente de la Escuela Académico Profesional de Obstetricia. Lima, Perú.

^d Licenciada en Obstetricia. Lima, Perú.

 **Código ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-2830-3789>, Félix Dasio Ayala Peralta

 **Código ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-3152-7943>, Sabrina Morales Alvarado

 **Código ORCID:** <https://orcid.org/0000-0001-6060-1770>, Vanessa Valdivieso Oliva

 **Código ORCID:** <https://orcid.org/0000-0003-2765-8809>, Katherin Faviola Moreno Reyes

Citar como: Ayala Peralta FD, Morales Alvarado S, Valdivieso Oliva V, Moreno Reyes KF. Influencia del periodo intergenésico largo en el riesgo de preeclampsia.

Rev Peru Investig Matern Perinat 2022; 11(2): 21-26

DOI <https://doi.org/10.33421/inmp.2022273>

Recibido: 03-05-2022

Aceptado: 30-06-2022

INTRODUCCIÓN

Los trastornos hipertensivos del embarazo constituyen una de las principales causas de mortalidad materna y perinatal en todo el mundo¹.

La preeclampsia es definida actualmente como un trastorno del embarazo asociado con la hipertensión arterial acompañados con proteinuria de inicio reciente, que se presenta con mayor frecuencia después de las 20 semanas de gestación y con frecuencia a corto plazo^{1,2}.

La preeclampsia es una enfermedad propia del embarazo, parto y puerperio, que posee un origen multisistémico, el cual se relaciona básicamente con un desarrollo anormal de la placenta y con la interacción de múltiples factores que llevan a daño endotelial. En la obstetricia la hipertensión arterial es el elemento diagnóstico y pronóstico más importante, por su relación directa con la morbilidad y mortalidad tanto materna como perinatal³. Hasta la actualidad aun, la etiología y la fisiopatología de la preeclampsia siguen siendo desconocidas⁴. Se sostiene que tanto la hipertensión arterial y la proteinuria son las responsables del daño endotelial. La hipertensión de la preeclampsia se caracteriza por vasoconstricción periférica y disminución de la elasticidad arterial⁵.

Se ha estimado que la preeclampsia complica entre 2 y 8% de los embarazos a nivel mundial^{1,6}. En el Perú, la incidencia de preeclampsia fluctúa entre 10 y 15% en la población hospitalaria⁷; y es la segunda causa de muerte materna, con 21,9%^{8,9}. En el Instituto Nacional Materno Perinatal^{10,11} durante el periodo 2019, se atendieron un total de 16 864 partos, de los cuales 1 578 (8,8%) estuvieron complicados con trastorno hipertensivo del embarazo; 1 525 casos (8,6%) con preeclampsia; de los cuales corresponden 988 casos (5,6%) con preeclampsia sin signos de severidad y 537 casos (3,0%) con preeclampsia con signos de severidad. La preeclampsia con signos de severidad fueron la primera causa de muerte materna, durante los años 2007 hasta 2018, con 43,29%; y asimismo, como morbilidad materna extrema ocupa el primer lugar con 33,1%.

Por otro lado, el periodo intergenésico (PI) materno constituye un factor de riesgo importante porque incrementa la morbilidad materna, fetal y perinatal durante la gestación. Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), se considera periodo intergenésico aquel que se encuentra entre la fecha del último evento obstétrico y el inicio de la fecha de última menstruación del siguiente embarazo. El evento obstétrico puede ser un aborto o parto sea vaginal o por cesárea^{12,13}. Es importante enfatizar que posterior a un nacimiento vivo, para reducir el riesgo de eventos adversos maternos, perinatales y neonatales, el tiempo recomendado de espera para el inicio del siguiente embarazo es de al

menos 18 meses, siendo el tiempo óptimo entre 18-27 meses según la OMS; y no mayor a 60 meses. Por lo tanto, se define como periodo intergenésico corto (PIC) aquel menor a 18 meses y periodo intergenésico largo (PIL) como aquel periodo igual o mayor a 60 meses^{12,13}.

En relación al PIL los autores Conde-Agudelo A et al¹⁴, mencionan una hipótesis que existiría regresión fisiológica posterior a un parto o cesárea en un periodo mayor a 5 años, donde las capacidades reproductivas fisiológicas de la mujer tienden a declinar, llegando a ser similares a primigestas. Asimismo, Mahande MJ et al¹⁵ ha reportado que el PIL presenta mayor riesgo para presentar parto pretérmino, bajo peso al nacer, malformaciones congénitas, distocias y preeclampsia/eclampsia, y éstas tienden a presentarse en edad materna avanzada, mujeres con mayor índice de masa corporal pregestacional y con algún embarazo previo que concluyó favorablemente.

Según la literatura, la asociación adversa obstétrica más frecuente del periodo intergenésico largo es la preeclampsia (OR 1,04). Una explicación de este fenómeno puede ser que las modificaciones gestacionales fisiológicas del sistema cardiovascular persisten durante el post-parto y tienen un efecto protector ante la recurrencia de preeclampsia por un periodo limitado de tiempo de hasta 2 años posterior a la resolución del último evento obstétrico. Se ha demostrado que el remodelamiento cardiovascular y la reducción en la presión arterial inducidos por el embarazo, permiten una mejor adaptación a la expansión volumétrica en embarazos subsecuentes, aun cuando el primer embarazo se haya complicado por trastornos hipertensivos inducidos por el embarazo.

Debido a la regresión fisiológica del PIL, este efecto protector disminuye de acuerdo al intervalo genésico y el riesgo de preeclampsia aumenta de la siguiente manera: para 24-35 meses: OR 0,88; 36-46 meses OR 0,91; 60-71 meses OR 1,04^{12,14,16}.

En nuestro país hay escasos estudios relacionados al periodo intergenésico largo en gestantes que se asocian a preeclampsia.

En tal sentido, el objetivo del presente estudio, es evaluar la influencia del periodo intergenésico largo como factor de riesgo asociado a preeclampsia en gestantes atendidas en el Instituto Nacional Materno Perinatal durante el periodo enero a diciembre 2019.

MATERIALES Y MÉTODOS

Es un estudio observacional, analítica, de casos y controles. Se enrolaron 52 mujeres con diagnóstico de preeclampsia (casos) y 272 mujeres sin preeclampsia (controles), que cumplieron los criterios de inclusión

de presentar el intervalo intergenésico largo (60 a más meses) y edad materna avanzada (gestantes de 35 a más años de edad). Se recopiló la información de las historias clínicas de egresos maternos atendidas en el Instituto Nacional Materno perinatal (INMP) durante el periodo enero a diciembre de 2019. Para ello, se presentó una solicitud a la dirección general para la revisión y aprobación del comité metodológico y comité de ética en investigación del INMP. El proyecto fue aprobado por el comité institucional de ética en investigación de la Universidad Norbert Wiener y del INMP. Una vez aprobada el proyecto de investigación se ejecutó con la recolección de variables de estudio a través de una ficha de recolección de datos previamente validada para registrar esta información. Las variables de estudio fueron edad materna avanzada (35 a más años), antecedentes de preeclampsia y periodo intergenésico largo (PIL). Se ha definido periodo intergenésico largo aquella gestante que tenga tiempo de espaciamiento entre nacimientos que haya transcurrido entre la fecha del último parto o cesárea y el inicio de la fecha de última menstruación del siguiente embarazo actual, de 60 a más meses; y por otro lado, para preeclampsia, se ha considerado la definición del Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos, como un trastorno del embarazo asociado con la hipertensión arterial de inicio reciente de 140/90 mmHg a más, después de las 20 semanas de gestación, a menudo acompañados con proteinuria de inicio reciente, y otros signos o síntomas como cefalea, edemas, entre otras, que pueden presentarse en algunas mujeres en ausencia de proteinuria.

Se realizó resúmenes de frecuencias absoluta y relativa por columnas para las variables de naturaleza categórica. Para el análisis de asociación bivariada entre los factores de exposición y el desenlace, se utilizó prueba de independencia de chi cuadrado, aplicado según el cumplimiento de los supuestos en las distribuciones de variables. Para determinar el grado de asociación ajustado entre preeclampsia (variable dependiente dicotómica) y periodo intergenésico largo (variable independiente) se utilizó un modelo lineal generalizado de familia binomial (regresión logística binaria). Así mismo, para el análisis de curvas ROC del PIL se determinó mediante la capacidad discriminativa óptima y el área bajo la curva. Para los contrastes de hipótesis en las pruebas estadísticas se utilizó un nivel de confianza del 95% y un nivel de significancia del 5%. El procesamiento de la información se realizó en el paquete estadístico IBM-SPSS versión 22,0. La investigación no requirió de consentimiento informado.

RESULTADOS

En el Instituto Nacional Materno Perinatal durante el periodo 2019 ocurrieron 16 mil 864 partos/año, de los cuales corresponden a mujeres de 35 a más años de edad con 3 mil 778 gestantes que representan una

prevalencia de 22,4% de mujeres con edad materna avanzada¹⁰.

En la tabla 1 se aprecia que, dentro de las tres variables estudiadas, la media de edad materna avanzada fue 38,0±2,6 años con un rango entre 35 a 45 años de edad; el periodo intergenésico largo (PIL) ocupó el 54,2% sobre todo en el grupo etario comprendido entre 35 a 39 años de edad y tuvieron antecedente de preeclampsia previa el 4,6% de los casos.

Tabla 1. Principales variables obstétricas estudiadas.

Variables obstétricas		Edad materna avanzada (años)								Chi2	p
		total		35 - 39		40 - 44		45 a más			
		n	%	n	%	n	%	n	%		
Edad materna	n	324	100,0	232	71,7	90	27,7	2	0,6	-	<0,01
	promedio	38,00		36,57		41,55		45			
	DS	2,66		1,38		1,26		0			
Periodo intergenésico (meses)	<18	50	15,4	39	12,0	11	3,4	0	0,0	5,867	0,209
	18 a 59	98	30,5	76	23,7	21	6,5	1	0,3		
	≥60	176	54,2	117	36,0	58	17,8	1	0,3		
Antecedente de preeclampsia	No	309	94,8	221	67,7	86	26,5	2	0,6	0,908	0,923
	Si	15	4,6	11	3,4	4	1,2	0	0,0		

Como se aprecia en la tabla 2, del total de mujeres participantes en el estudio 52 casos (16,05%) corresponden a mujeres con preeclampsia y 272 casos (83,95%) fueron controles. Asimismo, se muestran la relación bivariada entre cada uno de los factores respecto al evento de preeclampsia. Independientemente cada factor resultó ser estadísticamente significativo ($p < 0,05$); es decir, existe una asociación entre cada factor evaluado y la presencia de preeclampsia. Las principales características de riesgo en las mujeres fueron tener edades comprendidas entre 35 a 39 años (59,6%), grupo de edad que representan una mayor proporción de casos con preeclampsia, el 82,7% de las mujeres no tuvieron antecedente de preeclampsia, pero si llegaron a tener el evento final y las mujeres que tuvieron un periodo intergenésico igual o superior a 60 meses (78,8%) fueron las que tuvieron la presencia de preeclampsia.

Tabla 2. Principales factores maternos asociados a la preeclampsia.

Factores maternos	Preeclampsia				p
	Si	%	No	%	
Edad materna avanzada					0,04
40 a más	21	40,4%	71	26,1%	
35 a 39 años	31	59,6%	201	73,9%	
Antecedente de Preeclampsia					<0,01
Si	9	17,3%	6	2,2%	
No	43	82,7%	264	97,8%	
Periodo intergenésico					0,02
< 18 meses	6	11,5%	44	16,2%	
18 a 59 meses	5	9,6%	66	24,3%	
60 a más	41	78,8%	162	59,6%	

Para cuantificar la asociación encontrada en la tabla 2, se realizó el cálculo de OR crudos y sus respectivos intervalos de confianza al 95% (tabla 3), encontrándose que tener una edad de 35 años a más tiene mayor chance de tener preeclampsia OR=1,92 (IC 1,04-3,53), el antecedente de preeclampsia un OR=9,21(IC 3,66-23,16) y un periodo intergenésico de 60 a más un OR=3,34(IC 1,32-8,45).

Tabla 3. Odds ratio crudo, de la relación entre los factores maternos y la preeclampsia.

Factores maternos	OR e IC al 95%		
	OR	LI	LS
Edad materna avanzada	1,92	1,04	3,53
Antecedente de preeclampsia	9,21	3,66	23,16
PIC (< 18 meses)	1,8	0,52	6,21
PIL (60 a más meses)	3,34	1,32	8,45

Leyenda: PIC: Periodo intergenésico corto. PIL: Periodo intergenésico largo.

Para el cálculo de OR ajustados, como se aprecia en la tabla 4, se realizó dos modelos mediante regresión logística binaria como medida para el control del posible efecto confusor de las variables predictoras; el primero consiste en la relación de la edad materna y el antecedente de preeclampsia, los OR ajustados para cada variable predictora fueron significativos (intervalos de confianza no contienen a unidad), para la validación del modelo se utilizó curvas ROC en donde el área estimada para la discriminación del evento fue de 64% (55% - 73%).

El segundo modelo de regresión además incluyó al factor de periodo intergenésico largo para la categoría de mayor riesgo siendo este de 60 a más meses. El área bajo la curva ROC estimada fue de 69% (61% - 78%). Ambas estimaciones de curva ROC fueron significativas puesto que el intervalo de confianza no contiene al 50%.

Tabla 4. Odds ratio ajustado (ORa) en función a la combinación de dos y tres factores maternos asociados a la preeclampsia.

Factores maternos	OR ajustado e IC al 95%			AUC la curva el IC al 95%		
	OR	LI	LS	AUC	LI	LS
Modelo 1						
Edad de la madre	2,02	1,07	3,85	0,64	0,55	0,73
Antecedente de preeclampsia	9,82	3,27	29,45			
Modelo 2						
Edad de la madre	1,87	0,93	3,75			
Antecedente de preeclampsia	9,01	2,92	27,82	0,69	0,61	0,78
PIL (60 a más)	2,84	1,05	7,7			

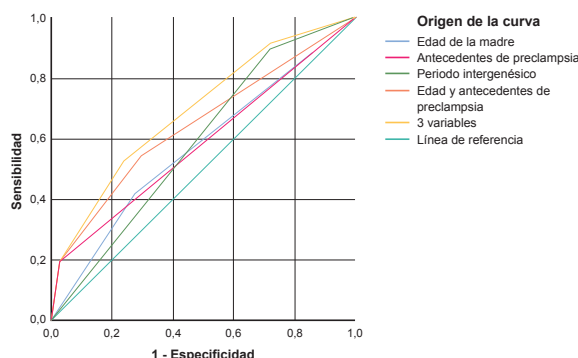
Leyenda: PIL: Periodo intergenésico largo.

Los indicadores de rendimiento obtenidos por las curvas ROC para la discriminación del evento preeclampsia, son bajos para ambos modelos (tabla 5); el modelo 1

con una sensibilidad de 54.3% y especificidad del 70.4%, mientras que para el modelo 2 tuvo una sensibilidad del 52.2% y especificidad 76.5. Las áreas de las curvas ROC obtenidas para ambos modelos son buenas, pero aún faltaría mejorar con mayor número de muestra.

Tabla 5. Sensibilidad y Especificidad para los dos modelos realizados.

	Modelo 1	Modelo 2
Punto de corte	0,160	0,188
Sensibilidad	0,543	0,522
Especificidad	0,704	0,765
ROC	63,8%	69,4%



DISCUSIÓN

En la actualidad, la preeclampsia sigue siendo la primera causa de mortalidad materna hospitalaria en el Perú^{8,9}; asimismo, el periodo intergenésico largo, es considerado como un factor de riesgo importante en el desenlace de los recién nacidos; y el embarazo en edad materna avanzada también es catalogado como factor de riesgo de morbilidad materna y perinatal¹⁷.

Según Zhang J¹⁸ el periodo intergenésico es un tema primordial en la planificación de embarazos subsecuentes a partos, cesáreas y abortos. A todas las parejas se les recomienda esperar entre dos y tres años para concebir un nuevo embarazo. Recientes publicaciones de Zavala-García A et al¹² y de Marston C¹³ sugieren como tiempo recomendado de espera para iniciar un siguiente embarazo mínimo 18 meses (periodo intergenésico corto) y no más de 60 meses (periodo intergenésico largo), para reducir el riesgo de eventos adversos maternos, perinatales y neonatales.

En relación a PIL es un factor de riesgo importante en el desenlace de los recién nacidos, tal como señala Conde-Agudelo A et al¹⁴ quienes mencionan una hipótesis que existiría regresión fisiológica posterior a un parto o cesárea en un periodo mayor a 5 años (60 meses a más), donde las capacidades reproductivas fisiológicas de la mujer tienden a declinar, llegando a ser similares a primigestas. Asimismo, Mahande MJ et al¹⁵ han reportado que el PIL presenta mayor riesgo para presentar parto pretérmino, bajo peso al nacer,

malformaciones congénitas, distocias y preeclampsia/eclampsia, y éstas tienden a presentarse en edad materna avanzada. En nuestro estudio el PIL se encontró en 54,2% que coinciden con los factores mencionados en la literatura.

En el presente estudio encontramos que tener una edad de 35 años a más tiene mayor chance de tener preeclampsia OR=1,92 (IC 1,04-3,53), antecedente de preeclampsia un OR=9,21(IC 3,66-23,16) y un periodo intergenésico de 60 a más un OR=3,34(IC 1,32-8,45). Según la literatura, la asociación adversa obstétrica más frecuente del periodo intergenésico largo es la preeclampsia (OR=1,04). La explicación de este fenómeno se debería a que las modificaciones gestacionales fisiológicas del sistema cardiovascular persisten durante el post-parto y tienen un efecto protector ante la recurrencia de preeclampsia por un periodo limitado de tiempo de hasta 2 años posterior a la resolución del último evento obstétrico. Asimismo, según las referencias bibliográficas se ha demostrado que el remodelamiento cardiovascular y la reducción en la presión arterial inducidos por el embarazo, permiten una mejor adaptación a la expansión volumétrica en embarazos subsecuentes, aun cuando el primer embarazo se haya complicado por trastornos hipertensivos inducidos por el embarazo. Debido a la regresión fisiológica del PIL, este efecto protector disminuye de acuerdo al intervalo genésico y el riesgo de preeclampsia aumenta en forma ascendente de la siguiente manera: para periodo intergenésico entre 24-35 meses: OR=0,88; 36-46 meses OR=0.91;60-71 meses OR=1,04^{12,14,19}.

Finalmente señalar que diversas investigaciones mencionan, que las mujeres multíparas tienen un riesgo mucho menor de presentar preeclampsia que las mujeres primíparas; sin embargo, los mecanismos biológicos de este fenómeno siguen siendo inciertas. Según tres estudios epidemiológicos (20-22) mostraron que el riesgo de preeclampsia en mujeres multíparas volvió al nivel observado en mujeres primíparas después de un intervalo intergenésico largo comprendido entre 6-10 años, las cuales coinciden con los hallazgos del presente estudio; asimismo, continua aún en debate si esto se debe a factores como la edad materna avanzada, cambio de pareja y su fecundidad, todos los cuales están asociados con un intervalo intergenésico largo y un mayor riesgo de preeclampsia^{18,20,22}.

Podemos concluir que existe una asociación significativa entre periodo intergenésico largo con la aparición de preeclampsia, sobre todo en edad materna avanzada.

Declaración de conflicto de interés: Los autores declaran no tener algún conflicto de intereses.

Financiamiento: Autofinanciado.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. American College of Obstetricians and Gynecologists. Practice Bulletin N° 202: Gestational Hypertension and Preeclampsia. *Obstetrics & gynecology*. 2019;133(1): e1-e25.
2. Homer CS, Brown MA, Mangos G, Davis GK. Non-proteinuric pre-eclampsia: a novel risk indicator in women with gestational hypertension. *J Hypertens*.2008;26:295-302.
3. Garrido MF, Carvajal JA. Síndrome de HELLP normotensivo: caso línico. *Rev Med Chile*. 2013 [citado 11 Jun 2015]; 141(11). Disponible en: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-98872013001100015.
4. Leeman L, Fontaine P. Hypertensive disorders of pregnancy. *Am Fam Physician* 2016;93(2):121.
5. Powe CE, Levine RJ, Karumanchi SA. Preeclampsia, a disease of the maternal endothelium. *Circulation*. 2011;123:2856-69. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.109.853127>.
6. Steegers EA, von Dadelszen P, Duvekot JJ, Pijnenborg R. Pre-eclampsia. *Lancet* 2010;376:631-44.
7. Pacheco J, Wagner P, Williams N, Sánchez S. Enfermedad hipertensiva de la gestación. En: Pacheco J (ed). *Ginecología, Obstetricia y Reproducción*. Segunda Edición. Lima: REP SAC, 2007.
8. Ministerio de Salud. Centro Nacional de Epidemiología, Prevención y Control de Enfermedades – MINSA. Hasta SE 44 del 2018.
9. Guevara E, Meza L. Manejo de preeclampsia/eclampsia en el Perú. *Rev Peru Ginecol Obstet*. 2014;64(4):385-393.
10. Instituto Nacional Materno Perinatal. Oficina de Estadística e Informática. Boletín estadístico 2019. Disponible en <https://www.inmp.gob.pe/institucional/boletines-estadisticos/1422371837>.
11. Instituto Nacional Materno Perinatal. Boletín epidemiológico. Causa básica de muerte materna durante años 2007 hasta 2018. Disponible en: <https://www.inmp.gob.pe/institucional/sala-situacional/1421334856>.
12. Zavala-García A, Ortiz-Reyes H , Salomon-Kuri J , Padilla-Amigo C , Preciado R. Periodo intergenésico: Revisión de la literatura. *Rev Chil Obstet Ginecol* 2018; 83(1):52-61.
13. Marston, C. Report of a WHO technical consultation on birth spacing. World Health Organization, 2005; 1-37.
14. Conde-Agudelo A, Belizán JM, Norton MH, Rosas-Bermúdez A. Effect of the interpregnancy interval on perinatal outcomes in Latin America. *Obstetrics and Gynecology*. 2005; 106 (2): 359- 366.
15. Mahande MJ, Obure J. Effect of interpregnancy interval on adverse pregnancy outcomes in northern Tanzania: A registry-based retrospective cohort study. *BMC Pregnancy and Childbirth*. 2016;16(1):140. doi: 10.1186/s12884-016-0929-5.
16. Mikolajczyk, R. T., Zhang, J., Ford, J., & Grewal, J. Effects of Interpregnancy Interval on Blood Pressure in Consecutive Pregnancies. *American Journal of Epidemiology*, 2008; 168(4), 422-426.
17. Ayala Peralta FD, et al. Factores asociados a morbilidad materna y perinatal en gestantes con edad ma-

- terna avanzada. Clin Invest Gin Obst. 2021; 48(21): 21-28. <https://doi.org/10.1016/j.gine.2020.09.004>.
18. Zhang J. Cambio de pareja, intervalo de nacimiento y riesgo de preeclampsia: un triángulo paradójico. Paediatr Perinat Epidemiol. 2007; 21 (supl. 1): 31-5.
 19. Mikolajczyk, R. T., Zhang, J., Ford, J., & Grewal, J. Effects of Interpregnancy Interval on Blood Pressure in Consecutive Pregnancies. American Journal of Epidemiology, 2008; 168(4), 422–426.
 20. Basso O, Christensen K, Olsen J. Mayor riesgo de preeclampsia después del cambio de pareja. ¿Un efecto de intervalos de interpregnancia más largos? Epidemiología. 2001; 12 : 624–9.
 21. Conde-Agudelo A, Belizan JM. Morbilidad y mortalidad maternas asociadas al intervalo entre embarazos: estudio transversal. BMJ. 2000; 321 : 1255–9.
 22. Skjaerven R, Wilcox AJ, Lie RT. El intervalo entre embarazos y el riesgo de preeclampsia. N Engl J Med. 2002; 346 : 33–8.
-

Correspondencia:

Félix Dasio Ayala Peralta
Dirección: Jr. Maracaibo N° 2153 San Martín de Porres,
Lima-Perú.
Correo: fayala1401@hotmail.com;
fayala@wiener.edu.pe