



Universidad César Vallejo

**FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
ESCUELA PROFESIONAL DE MEDICINA**

Incidencia de mortalidad por eventos cardiovasculares en mujeres con preeclampsia: Una revisión sistemática de estudios de cohorte

TESIS PARA OBTENER EL TÍTULO PROFESIONAL DE:

Médico Cirujano

AUTORES:

Barreno Velasquez, Javier Angel (orcid.org/0000-0003-3494-0693)

Mora Vergara, Carlos Javier Branko (orcid.org/0000-0003-4722-0185)

ASESOR:

Mgr. Castañeda Sabogal, Alex Napoleon (orcid.org/0000-0002-5182-2640)

LÍNEA DE INVESTIGACIÓN:

Salud Materna

LÍNEA DE RESPONSABILIDAD SOCIAL UNIVERSITARIA:

Promoción de la salud, nutrición y salud alimentaria

TRUJILLO – PERÚ

2024



UNIVERSIDAD CÉSAR VALLEJO

**FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
ESCUELA PROFESIONAL DE MEDICINA**

Declaratoria de Autenticidad del Asesor

Yo, CASTAÑEDA SABOGAL ALEX NAPOLEON, docente de la FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD de la escuela profesional de MEDICINA de la UNIVERSIDAD CÉSAR VALLEJO SAC - TRUJILLO, asesor de Tesis titulada: "INCIDENCIA DE MORTALIDAD POR EVENTOS CARDIOVASCULARES EN MUJERES CON PREECLAMPSIA: UNA REVISIÓN SISTEMÁTICA DE ESTUDIOS DE COHORTE", cuyos autores son BARRENO VELASQUEZ JAVIER ANGEL, MORA VERGARA CARLOS JAVIER BRANKO, constato que la investigación tiene un índice de similitud de 17%, verificable en el reporte de originalidad del programa Turnitin, el cual ha sido realizado sin filtros, ni exclusiones.

He revisado dicho reporte y concluyo que cada una de las coincidencias detectadas no constituyen plagio. A mi leal saber y entender la Tesis cumple con todas las normas para el uso de citas y referencias establecidas por la Universidad César Vallejo.

En tal sentido, asumo la responsabilidad que corresponda ante cualquier falsedad, ocultamiento u omisión tanto de los documentos como de información aportada, por lo cual me someto a lo dispuesto en las normas académicas vigentes de la Universidad César Vallejo.

TRUJILLO, 09 de Octubre del 2024

Apellidos y Nombres del Asesor:	Firma
CASTAÑEDA SABOGAL ALEX NAPOLEON DNI: 17939232 ORCID: 0000-0002-5182-2640	Firmado electrónicamente por: CASTANEDAS el 16- 10-2024 22:22:18

Código documento Trilce: TRI - 0871729



ESCUELA PROFESIONAL DE MEDICINA

Declaratoria de Originalidad de los Autores

Nosotros, BARRENO VELASQUEZ JAVIER ANGEL, MORA VERGARA CARLOS JAVIER BRANKO estudiantes de la de la escuela profesional de MEDICINA de la UNIVERSIDAD CÉSAR VALLEJO SAC - TRUJILLO, declaramos bajo juramento que todos los datos e información que acompañan la Tesis titulada: "INCIDENCIA DE MORTALIDAD POR EVENTOS CARDIOVASCULARES EN MUJERES CON PREECLAMPSIA: UNA REVISIÓN SISTEMÁTICA DE ESTUDIOS DE COHORTE", es de nuestra autoría, por lo tanto, declaramos que la Tesis:

1. No ha sido plagiada ni total, ni parcialmente.
2. Hemos mencionado todas las fuentes empleadas, identificando correctamente toda cita textual o de paráfrasis proveniente de otras fuentes.
3. No ha sido publicada, ni presentada anteriormente para la obtención de otro grado académico o título profesional.
4. Los datos presentados en los resultados no han sido falseados, ni duplicados, ni copiados.

En tal sentido asumimos la responsabilidad que corresponda ante cualquier falsedad, ocultamiento u omisión tanto de los documentos como de la información aportada, por lo cual nos sometemos a lo dispuesto en las normas académicas vigentes de la Universidad César Vallejo.

Nombres y Apellidos	Firma
BARRENO VELASQUEZ JAVIER ANGEL DNI: 70821626 ORCID: 0000-0003-3494-0693	Firmado electrónicamente por: JBARRENOVE8 el 19-10-2024 17:06:35
MORA VERGARA CARLOS JAVIER BRANKO DNI: 73391528 ORCID: 0000-0003-4722-0185	Firmado electrónicamente por: CMORAV el 15-10-2024 20:48:42

Código documento Trilce: INV - 1916363

DEDICATORIA

El presente trabajo está dedicado, en primer lugar, a Dios por guiarme y darme la fortaleza para el desarrollo de esta investigación; y, en segundo lugar, a mi familia, especialmente a mi madre, Gladys Vergara Llanos, que desde el cielo me ha cuidado e intercedido para lograr mis objetivos; y a mi padre, Javier Mora Vásquez, por siempre creer en mí y motivarme a seguir mis sueños.

Atte. Carlos Javier B. Mora Vergara

Esta tesis va dedicada, ante todo a Dios por darme sabiduría y guiarme en el desarrollo de la investigación; a toda mi familia, en especial a mis padres quienes siempre han creído en mí y me han brindado su amor y apoyo incondicional. A mi pareja y amigos, por su compañía y aliento en cada paso de este camino. Esta obra es un reflejo de todos ustedes y de la dedicación que me han inspirado.

Atte. Javier Ángel Barreno Velásquez

AGRADECIMIENTO

Queremos expresar nuestro más profundo agradecimiento, en primer lugar, a nuestros padres por su amor incondicional y su apoyo constante, que nos han motivado a seguir adelante en cada etapa de este proceso. A nuestros docentes y mentores, por su valiosa orientación, paciencia y dedicación, que han sido fundamentales en nuestra formación académica. A nuestros compañeros de estudio, por los momentos compartidos y el apoyo mutuo que hicieron este camino más enriquecedor. También agradecemos a todos aquellos que, de alguna manera, contribuyeron con sus ideas y aliento. Este trabajo es el resultado de un esfuerzo colectivo, y estamos profundamente agradecidos con cada uno de ustedes.

ÍNDICE DE CONTENIDOS

Carátula	
Declaratoria de Autenticidad del Asesor	ii
Declaratoria de Originalidad de los Autores.....	iii
Dedicatoria.....	iv
Agradecimiento	v
Índice de contenidos.....	vi
Índice de tablas	vii
Índice de figuras.....	viii
Resumen	ix
Abstract.....	x
I. INTRODUCCIÓN.....	1
II. METODOLOGÍA.....	11
IV. DISCUSIÓN.....	27
V. CONCLUSIONES.....	32
VI. RECOMENDACIONES	33
REFERENCIAS	34
ANEXOS	

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Características de los estudios seleccionados.....	17
Tabla 2. Características clínicas y sociodemográficas	21
Tabla 3. Evaluación de la calidad de los estudios de cohorte	24
Tabla 4. Evaluación de sesgo según Escala de Newcastle-Ottawa.....	25

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Diagrama de flujo del proceso de selección de estudios	14
Figura 2. Metaanálisis del riesgo de mortalidad cardiovascular	22
Figura 3. Riesgo de sesgo individual de los estudios	26
Figura 4. Resumen del riesgo de sesgo de los estudios.....	26

RESUMEN

La preeclampsia, que afecta entre el 5% y el 7% de las gestantes, es un importante factor de riesgo cardiovascular. Esta revisión sistemática analizó la incidencia de mortalidad cardiovascular en mujeres con antecedentes de preeclampsia, realizando una búsqueda en PubMed, EMBASE, Scopus y ScienceDirect. Se incluyeron 8 estudios, más 1 por búsqueda de citas, publicados entre 2015 y 2024, abarcando más de 6 millones de mujeres, de las cuales más de 1 millón tuvo algún trastorno hipertensivo del embarazo. El meta-análisis mostró que la preeclampsia se asociaba de manera independiente con un mayor riesgo de mortalidad cardiovascular (hazard ratio ajustado [aHR], 2.12; IC del 95%, 1.62 – 2.78). El 89% de los estudios presentó bajo riesgo de sesgo. En conclusión, la preeclampsia se asoció a más de dos veces el riesgo de mortalidad cardiovascular en comparación con mujeres sin esta patología, aunque se requieren más estudios para determinar la tasa de incidencia

Palabras clave: Mortalidad, enfermedad cardiovascular, embarazo

ABSTRACT

Preeclampsia, which affects between 5% and 7% of pregnant women, is a significant cardiovascular risk factor. This systematic review analyzed the incidence of cardiovascular mortality in women with a history of preeclampsia, conducting a search in PubMed, EMBASE, Scopus, and ScienceDirect. A total of 8 studies were included, plus 1 additional study identified through citation searching, published between 2015 and 2024, encompassing over 6 million women, of whom more than 1 million experienced some form of hypertensive disorder during pregnancy. The meta-analysis revealed that preeclampsia was independently associated with an increased risk of cardiovascular mortality (adjusted hazard ratio [aHR], 2.12; 95% confidence interval [CI], 1.62–2.78). Furthermore, 89% of the studies showed a low risk of bias. In conclusion, preeclampsia was associated with more than 2-fold risk of cardiovascular mortality compared to women without this condition, although further studies are needed to determine the incidence rate.

Keywords: Mortality, cardiovascular diseases, pregnancy

I. INTRODUCCIÓN

Una de las causas significativas de morbilidad severa, discapacidad a largo plazo y mortalidad materno-perinatal son los trastornos hipertensivos asociados al embarazo (THE); pues, internacionalmente, representan en conjunto aproximadamente el 14% de las muertes maternas, destacando de manera significativa la preeclampsia (PE) y la eclampsia (1).

La PE es un desafío singular, pues la patología y su manejo terapéutico afectan tanto a la madre como al feto (2). Esta complicación mantiene una alta prevalencia, constituyendo una carga importante de morbilidad materno-fetal a corto y largo plazo; y en mortalidad, es considerada la segunda causa de mortalidad materna e incluso se asocia a muerte fetal (3).

Por más de 100 años esta ha sido reconocida como causa importante de mortalidad tanto materna como infantil. En el ámbito mundial, la PE afecta del 5% al 7% de las mujeres embarazadas y su contribución asciende a más de 70,000 muertes maternas anualmente (4). En el año 2022, el Instituto Nacional Materno Perinatal reportó que aproximadamente el 13% de los egresos hospitalarios tuvieron el diagnóstico de PE, y que se ubicaron como la principal causa de mortalidad materna (5).

Actualmente la PE es aceptada como factor de riesgo cardiovascular en mujeres de todo el mundo; pues, en pruebas recientes se ha descrito una asociación evidente entre la morbi-mortalidad por enfermedades cardiovasculares (ECV) y esta patología; por ello, son consideradas la complicación más grave vista en mujeres preeclámpticas (6).

Existen diversos factores predisponentes para este grupo de enfermedades que suelen clasificarse en dos categorías: aquellos que no pueden modificarse (edad, sexo, raza y etnia y los antecedentes familiares) y aquellos que sí pueden ser modificados (como la diabetes, los niveles de lípidos, la hipertensión, el consumo de alcohol y tabaco, la falta de actividad física, una dieta inadecuada y la obesidad) (7).

Aunque los avances en investigación han permitido identificar y controlar los factores de riesgo, así como desarrollar tratamientos más efectivos para

quienes las padecen, y que la tasa de mortalidad asociada ha disminuido significativamente, las ECV siguen representando una de las principales causas de enfermedad y mortalidad a nivel global. (8).

Según la OPS, las ECV continúan siendo la principal causa de mortalidad, así como de carga de enfermedad y discapacidad en la Región de las Américas, pues, en el 2015 se reportó la muerte 17,7 millones de personas por estas causas, representando el 31% de la totalidad mundial (9).

En cuanto a su papel de la PE en las ECV, se ha ido evidenciando que es factor de riesgo específico tanto a corto como a largo plazo en el contexto de la maternidad. Durante el parto, las probabilidades de enfermedad cerebrovascular, infarto agudo de miocardio, miocardiopatía y disección espontánea de la arteria coronaria incrementa de forma significativa en mujeres con antecedentes de THE frente a las que no tienen; extendiéndose dicho riesgo incluso a etapas posteriores de la vida. Los metaanálisis y los grandes estudios de cohortes prospectivos han establecido un riesgo 2 veces mayor de ECV entre las mujeres con antecedentes de hipertensión gestacional o PE (10).

Ante esta problemática y teniendo en cuenta que el eje de la investigación se alineó con varios objetivos del desarrollo sostenible (ODS), particularmente en el ámbito de la salud y el bienestar, la revisión puede proporcionar datos cruciales para la reducción de la letalidad materna asociada a la PE, contribuyendo a mejorar la supervivencia de las mujeres durante la gestación, el parto y el puerperio. Además, al examinar la incidencia de mortalidad por eventos cardiovasculares en mujeres que han experimentado PE, se pueden fomentar estrategias para la prevención y el control de ECV a largo plazo, reduciendo así la mortalidad temprana materna. Por otro lado, la investigación puede apoyar el desarrollo de políticas y programas que optimicen la atención y el manejo de las mujeres durante y después del embarazo, promoviendo el acceso equitativo a servicios de salud sexual y reproductiva. Además, el estudio de las disparidades en la incidencia de mortalidad cardiovascular entre diferentes segmentos poblacionales de mujeres con PE puede proporcionar información para reducir las inequidades en el acceso a la atención sanitaria y mejorar los indicadores en diversos grupos poblacionales; cumpliendo de esta

manera con los ODS de igualdad de género y reducción de desigualdades. Finalmente, los resultados de la investigación podrían influir en la formulación de políticas y en la mejora de las prácticas institucionales en los campos de la salud materna y la salud cardiovascular, promoviendo una mejor gobernanza en la prestación de servicios sanitarios y en la implementación de estrategias preventivas (11).

Por ello, resulta relevante analizar los diversos estudios de cohortes que ponen en evidencia la incidencia de mortalidad por ECV en mujeres con antecedente de PE. Ante este contexto, nace la pregunta ¿Cuál es la incidencia de mortalidad por ECV en mujeres con PE? Y como objetivo general se plantea analizar la incidencia de mortalidad por ECV en mujeres con PE; y como objetivos específicos, conocer las características sociodemográficas y clínicas de la población estudiada, la prevalencia de PE en las mujeres incluidas en los estudios; y, finalmente, evaluar la calidad de los artículos incluidos para la revisión.

Gastrich M, et al. (New Jersey, 2019) llevaron a cabo un estudio observacional de casos y controles que involucró a 5253 mujeres con un total de 9583 embarazos, con el propósito de investigar si la PE aumenta el riesgo de mortalidad por eventos cardiovasculares durante un periodo de 15 años. Los resultados obtenidos de esta población indicaron que las mujeres que desarrollaron PE tenían un riesgo significativamente mayor de experimentar eventos cardiovasculares adversos en comparación con los controles. Específicamente, se encontró que estas mujeres tenían un riesgo 3,94 veces mayor de sufrir un infarto de miocardio (IC del 95 %: 1,25–12,4), un riesgo 4,66 veces mayor de muerte cardiovascular (IC del 95 %: 1,52–14,26) y un riesgo 2,32 veces mayor de muerte por todas las causas (IC 95%: 1,34–4,02) en comparación con el grupo de control (12).

Arruda E, et al (2021); realizaron una revisión sistemática y metaanálisis sobre la PE y su asociación con el desarrollo futuro de enfermedades cardiovasculares. Para ello, se llevó a cabo un proceso de selección incluyendo en el análisis a 15 artículos, en donde encontraron que la hipertensión, diabetes e insuficiencia cardiaca son las ECV más prevalentes

que se desarrollan después de la PE. Sin embargo, algunos estudios consideraron que los accidentes cerebrovasculares, enfermedades cerebrales y las calcificaciones de arterias coronarias en algunas mujeres ocurrieron años después de haber tenido PE. Todo ello a su vez genera un riesgo mayor de mortalidad (13).

Brown C, et al (2023); realizaron un estudio de casos y controles de las cuales obtuvieron una muestra de 5253 mujeres con 9583 embarazos. Estas se dividieron en 4922 mujeres con 8880 embarazos con presiones normales y 331 mujeres con 703 embarazos con PE. Según los hallazgos, se observó que los eventos cardiovasculares se presentaron en el 9% de las mujeres nulíparas, en el 4,2% de las mujeres con embarazos sin PE, y en el 7,6% de aquellas con historial de PE. Este análisis sugiere que las mujeres con antecedentes de PE tienen un riesgo aumentado de padecer eventos cardiovasculares a largo plazo, como la falla cardíaca, coronariopatías y enfermedad cerebrovascular. Estos resultados subrayan la importancia de identificar y monitorizar de cerca a las mujeres con antecedentes de PE para prevenir y manejar de manera adecuada los posibles riesgos cardiovasculares en el futuro (14).

Las ECV son trastornos que afectan el corazón y el sistema circulatorio, y pueden tener diversas etiologías; sin embargo, la aterosclerosis se considera la principal causa subyacente de estas afecciones (15). Además, estas patologías son una de las mayores preocupaciones a nivel global, ya que su prevalencia está en aumento, lo que se traduce en tasas más altas de mortalidad y discapacidad. Esta situación también genera una carga económica significativa a escala mundial, lo que resalta la importancia de abordar la prevención y el tratamiento de las ECV de manera efectiva (16).

A nivel mundial, más de medio billón de personas siguen padeciendo enfermedades cardiovasculares, las cuales provocaron 20.5 millones de fallecimientos en 2021, lo que representa aproximadamente un tercio de todas las muertes a nivel global. Este dato evidencia un incremento general en comparación con las estimaciones previas de 12.1 millones de muertes por enfermedades cardiovasculares (17).

Según la OPS, la mortalidad prematura en mujeres de 30 a 69 años por enfermedades no transmisibles tiene como etiología el cáncer con un 34%, las enfermedades cardiovasculares con un 15% y las enfermedades respiratorias crónicas con un 6% del total. Así mismo, las que se presentan en el mismo grupo de pacientes de manera frecuente son la enfermedad cerebrovascular con un 30%, la enfermedad hipertensiva y la enfermedad isquémica del corazón con un 20% y finalmente, la insuficiencia cardiaca con un 11% del total. Por lo que en comparación con la mortalidad en hombres es ligeramente menor (18).

Debido a la alta incidencia de factores de riesgo cardiovascular en Perú, se hace cada vez más imperativo llevar a cabo revisiones y actualizaciones de los estudios sobre mortalidad. Los hallazgos de un estudio de cohorte multicéntrico revelaron una escasa prevalencia de indicadores de salud cardiovascular óptima en la población adulta peruana (11). Además, según una encuesta nacional representativa, en 2022, la prevalencia de hipertensión, diabetes y obesidad fue del 10.8 %, 5.1 % y 25.6 %, respectivamente (19).

Actualmente, las ECV continúan siendo un factor determinante en el aumento de los gastos de atención médica, lo que representa una carga importante para los sistemas de salud. Este panorama se agrava por la presencia de diversos factores de riesgo que contribuyen a la aparición de estas enfermedades, los cuales abarcan múltiples dimensiones. Entre ellos se encuentran los factores cardiometabólicos, como la hipertensión, la diabetes y la obesidad, que afectan directamente la salud cardiovascular (20).

La creciente preocupación por las enfermedades cardiovasculares también se extiende a poblaciones específicas, como las mujeres embarazadas, quienes pueden enfrentar riesgos adicionales debido a los THE, llegando a presentar complicaciones serias que pueden afectar no solo la salud materna-fetal, sino que también puede predisponer a las mujeres a desarrollar enfermedades cardiovasculares en el futuro (21).

La PE, una patología dentro del espectro de los trastornos hipertensivos del embarazo, se distingue por la presencia de hipertensión junto con proteinuria, o bien, hipertensión asociada a marcadores clínicos y de laboratorio que

indican daño en órganos vitales. Este fenómeno suele presentarse tras las 20 semanas de embarazo o en el periodo posparto. Recientemente, la disfunción útero placentaria también se ha considerado parte integral de la definición de esta enfermedad, asociada a los efectos adversos que resultan del aumento repentino de la presión arterial durante el embarazo. (22,23).

A nivel mundial, los THE llegan a afectar del 5 % al 10% de los embarazos, de todos ellos, la PE aparece alrededor de un 3%. En Estados Unidos, la incidencia de la PE es aproximadamente de un 5% (24). La OMS estima que la incidencia de PE es siete veces mayor en los países en desarrollo en comparación con los desarrollados, con tasas de 2.8 % y 0.4 % de los nacidos vivos, respectivamente. En África, las cifras varían entre 1,8 % y 16.7 % entre sus diferentes naciones. Estas diferencias pueden atribuirse, en parte, a la variación en la edad materna y al número de mujeres nulíparas embarazadas en cada población (25). Asimismo, se reporta que la incidencia de THE está en aumento posiblemente debido a la mayor cantidad de factores de riesgo que aparecen en la población (26).

En el Perú, durante el año 2023, los THE afectan al 18% de todas las gestantes a nivel nacional, ocupando la segunda causa de morbilidad materna en territorio peruano después de la hemorragia post parto; además se registró a la PE severa y eclampsia como principales causas asociadas a muerte materna y al síndrome de HELLP como causa básica principal de muerte materna. Así mismo, en la capital de este país, durante el mismo año, se registraron cerca del 12% de gestantes con diagnóstico de PE que desarrollaron además amenaza de parto pretérmino, hemorragias del segundo y tercer trimestre, y RCIU, condiciones que comprometen la vitalidad intrauterina (27).

En la práctica clínica y en la literatura especializada, se reconoce que la PE puede manifestarse con criterios de gravedad o sin ellos. Se considera que la PE presenta criterios de gravedad cuando la presión arterial sistólica alcanza los 160 mmHg o más, y/o la presión arterial diastólica alcanza los 110 mmHg o más, independientemente de si afecta o no a un órgano vital de la gestante, como el riñón (manifestado en una lesión renal aguda), cefalea, trastornos

visuales, accidentes cerebrovasculares, convulsiones, recuento plaquetario menor de 100,000, coagulación intravascular diseminada, edema pulmonar, entre otros. Además, la presencia de disfunción útero placentaria, como la restricción del crecimiento intrauterino (RCIU) con un flujo sanguíneo anormal detectado mediante doppler de la arteria umbilical, también se considera como un componente de la PE con criterios de gravedad (28).

Aunque la PE es una patología que fisiopatológicamente aún no se llega a explicar completamente, se han identificado diversos factores asociados a su aparición. El instituto materno perinatal incluye; el embarazo múltiple, el antecedente de fibrilación intraventricular, la nuliparidad, edad >40 años, historia familiar de PE, periodo intergenésico prolongado, antecedente obstétrico de RCIU, raza negra; cómo factores de riesgo moderado; y la presencia del antecedente de hipertensión crónica, diabetes mellitus tipo 1 o 2, enfermedad renal crónica, lupus eritematoso sistémico, síndrome antifosfolípídico, PE anterior, IMC anterior a la gestación mayor a 30 kg/m², cómo factores de alto riesgo para PE (29,30).

Si bien es cierto la patogenia de esta enfermedad aún no está clara, se cree que esta enfermedad involucra tanto factores maternos, placentarios y fetales; y se caracteriza por generar insuficiencia placentaria, secundaria a un moldeamiento ineficiente de las arterias espirales, lo que conlleva a una mayor resistencia de las arterias uterinas y se asocia a una adaptación cardiovascular materna inadecuada. La hipoperfusión, hipoxia, e isquemia placentaria genera la liberación de factores angiogénicos, los cuales promueven la migración, crecimiento y diferenciación histológica del endotelio vascular, dando lugar al incremento de la presión arterial sistémica y perjudicando la funcionalidad de los órganos blanco. (31,32)

Existen muchos genes que han sido relacionados a la aparición de la PE, y algunos de ellos están vinculados a los factores de riesgo que fueron detallados anteriormente. Pacientes con el antecedente de polimorfismo del gen PAI-1 4G/5G, 12q, y de los genes heredados hacia el feto STOX1; así como los genes sFlt-1 y Flt-1 que son transportados por el cromosoma 13, estarían relacionados a esta patología, razón por la que se cree que los fetos

con trisomía 13 aumentan la posibilidad de PE. También se han descrito 18 loci genómicos relacionados con los THE que se ha demostrado estarían involucrados en la angiogénesis (FLT1 y ZBTB46); además de algunos genes relacionados a órganos blanco; cómo es el caso del glomérulo renal (TRPC6, TNS2 y PLCE1) (33).

Los exámenes de laboratorio son utilizados principalmente para detectar si hay criterios para desarrollar una entidad denominada PE con signos de severidad o síndrome de HELLP, dentro de los exámenes solicitados están: hemograma, enzimas hepáticas, examen completo de orina, frotis de sangre periférica, bilirrubinas, etc. Asimismo, si alguno de ellos sale alterado, podríamos estar frente a un estado complicado de la PE. Por otro lado, si identificamos aumento de enzimas hepáticas dos veces del límite superior, LDH > 600 u/l, plaquetopenia (< 100,000/mm³), y clínica de hemólisis como: esquistocitos en frotis sanguíneo o anemia severa, se consideraría un síndrome de HELLP el cual se define como falla multisistémica que se caracteriza por manifestaciones clínicas clásicas: hemólisis, enzimas hepáticas elevada y trombocitopenia (34).

En cuanto al manejo de la PE, este varía según la presencia de criterios de severidad y la eventualidad de complicaciones. En los casos de PE sin criterios de severidad, el enfoque principal es adoptar una postura expectante hasta que se alcancen las 37 semanas de gestación, momento en el que se puede proceder con el parto para finalizar la gestación. No obstante, si la hipertensión se vuelve grave, si hay disfunción de órganos maternos o si las pruebas de bienestar fetal indican una situación no tranquilizadora, generalmente se requiere un parto inmediato. Por otro lado, en los casos de PE con criterios de severidad, se indica el parto para gestaciones a partir de las 34 semanas, ya que esta intervención ayuda a minimizar complicaciones maternas graves, como accidente cerebrovascular, ruptura hepática, insuficiencia renal, edema pulmonar, convulsiones, infarto agudo de miocardio (IAM), síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA) y lesión o desprendimiento de la retina, que pueden surgir de manera súbita. Además, el parto en estas situaciones también reduce las complicaciones fetales, como el RCIU y la muerte fetal (35).

Por otro lado, en la PE con criterios de severidad se suelen utilizar fármacos para evitar complicaciones. Es el caso de antihipertensivos como labetalol, hidralazina, nicardipina o nifedipino indicados en hipertensión grave confirmada. Por otro lado, para la prevención de convulsiones está indicado el sulfato de magnesio a una dosis de carga y mantenimiento generalmente hasta las 24 horas posteriores al parto. Es importante reconocer los signos de toxicidad del sulfato de magnesio que se correlaciona con su concentración sérica, estos son: la abolición de reflejos osteotendinosos profundos (7 a 10 mEq/L); paro respiratorio (10 a 13 mEq/L); conducción cardiaca acelerada (>15 mEq/L) y paro cardiaco (>25 mEq/L). Ante la aparición de dichos signos es necesario la aplicación de gluconato de calcio que funciona como antídoto del sulfato de magnesio (36).

En la literatura médica se conoce que el endotelio de los vasos sanguíneos produce una interacción dinámica que responde al flujo sanguíneo, usando la liberación de óxido nítrico y otros mediadores vasoactivos para producir la relajación o contracción de los mismos, de esta manera es que el endotelio permite la conservación de la homeostasis en todos los individuos. Sin embargo, la gestación es un proceso único y complejo, que genera cambios físicos y hormonales que condicionan la fisiología de la mujer para sobrellevar el desarrollo fetal y placentario. Dentro de los cambios producidos en la gestación, los más destacados son las modificaciones del aparato reproductor, la inmunosupresión relativa; el incremento de progesterona, estriol, y de la hormona de crecimiento placentario, y las alteraciones cardiovasculares en especial relacionadas a los cambios de las arterias uterinas. Sin embargo, en la PE como ha sido mencionado, hay un rechazo a los cambios progestacionales que han generado gran controversia (37).

Actualmente, existen distintas bibliografías que exponen teorías sobre las principales bases de la fisiopatología de la PE. La placentación anormal, ha sido descrita por los expertos, siendo referida como la secuencia inevitable de una mala penetración del citotrofoblasto en el miometrio, las arterias espirales y el remodelamiento de las arterias uterinas, que genera hipoxia placentaria y por ende la liberación de interleucinas proinflamatorias que producen una

mayor resistencia endotelial sistémica sostenida promoviendo la hipoperfusión orgánica, aumentando el estrés oxidativo y el sistema de complemento; todos estos mecanismos no solo impactan en la placenta, sino que también generan efectos sistémicos importantes tanto en la madre como en el feto (38).

Los daños a órganos blanco afectados por la PE, estarían relacionados con una mayor probabilidad de eventos cardiovasculares y su morbimortalidad por presentar una hipoperfusión multiorgánica, secundaria a la vasoconstricción generalizada, afectando órganos vitales con alto requerimiento sanguíneo como es el caso del cerebro, corazón y riñones principalmente. De esta manera, se ha reportado evidencia de condiciones resultantes de las PE, donde se encontró un incremento de volumen en la pared posterior y septal del ventrículo izquierdo, además de tendencia a la disfunción diastólica; hallazgos comparables con los de pacientes con diagnóstico de hipertensión arterial crónica y como suele ocurrir en esta patología, el remodelamiento cardiaco y disfunción ventricular ocasiona mayor probabilidad de angina e isquemia miocárdica, principales causas de los IAM (39).

De la misma manera, en el estudio de Kuo YL et al, se identificó que en las gestantes con PE hay una mayor probabilidad de resistencia a la insulina, elevando el riesgo de Diabetes Mellitus tipo 2, síndrome metabólico, e hiperlipidemias, patologías que se han relacionado con un mayor riesgo cardiovascular (40). En este sentido, existen estudios que han equiparado algunas de estas patologías en poder establecer predictores de riesgo para ICTUS. Tal es el caso de Morillas P. et al, quienes describen el uso de la puntuación de CHADS2 en pacientes con antecedente de hipertensión crónica sin fibrilación; condición que podría ser desencadenada por la PE o en tal caso presentar los cambios en el músculo cardiaco de las gestantes con PE descritas previamente (41).

II. METODOLOGÍA

El estudio fue de tipo aplicada con enfoque cualitativo y de diseño no experimental tipo revisión sistemática que se alineó con los estándares de reporte de PRISMA-P (42).

Para las variables se tomaron en cuenta dos para el desarrollo de esta investigación. Como variable dependiente se consideró “mortalidad por eventos cardiovasculares”; y, en segundo lugar, como la variable independiente, “preeclampsia”.

Se incluyeron estudios que consideren como población objetivo a mujeres con PE. Además, los desenlaces de interés fueron las muertes por eventos cardiovasculares como la enfermedad cerebro vascular, infarto agudo de miocardio y miocardiopatías. El diseño de los estudios incluidos fueron cohortes prospectivas o retrospectivas. Asimismo, se incorporaron artículos originales en inglés y español, que hayan sido publicados entre el 2014 y 2024.

En cuanto a los criterios de exclusión, no se consideraron los documentos que no hayan pasado un proceso de revisión por pares. Además, se eliminaron los artículos de revisiones narrativas, estudios transversales y casos y controles.

Cada documento se recopiló y revisó de las fuentes de información indexadas en bases de datos como PubMed, EMBASE, SCOPUS y Web of Science, ya que son fuentes de información multidisciplinaria y de alcance mundial que incluyen investigaciones de especialización biomédica.

Se elaboró una estrategia de búsqueda minuciosa y amplia en las diversas bases de datos para evitar omisiones de revisiones que cumplan con el objetivo de nuestro estudio. Se utilizarán los términos MeSH para cada una de las fuentes consideradas dentro del título y/o resumen, adaptándose a la construcción sintáctica y los requisitos definidos de cada base de datos seleccionada. En general, se incluirán todos aquellos usados para describir la relación entre la preeclampsia y la incidencia de muerte cardiovascular.

La recopilación de información se llevó a cabo en tres fases. En la primera fase, se organizó, identificó y eliminó cualquier estudio duplicado. Luego, los autores

realizaron de manera independiente una revisión de títulos y resúmenes, aplicando criterios de selección predefinidos, utilizando la plataforma Rayyan para filtrar y seleccionar las investigaciones que resultaran pertinentes para el análisis. En la tercera fase, ambos autores examinaron de forma integral los artículos para determinar su inclusión en el estudio. Cualquier discrepancia que surgiera durante este proceso fue sometida a la evaluación de un tercer autor, quien revisó el tema en cuestión y facilitó la resolución de los conflictos, con el fin de llegar a un consenso y garantizar una decisión uniforme. Para documentar de manera completa cada etapa del proceso de selección de investigaciones, se empleó el diagrama de flujo PRISMA. Este diagrama proporcionó un registro detallado que abarcó desde la identificación inicial de estudios relevantes hasta la selección final de los que se incluyeron en la revisión, incluyendo un seguimiento minucioso de cada etapa, como la cantidad de estudios identificados, los excluidos según criterios específicos y los que finalmente fueron incorporados al análisis, ofreciendo así una visión clara y sistemática del proceso de selección y los resultados obtenidos.

Para cada estudio elegido, los datos se vaciaron de forma individual en tablas diseñadas en Hojas de Cálculo de Google Drive. Esta extracción abarcó información relevante como el autor, la fecha de publicación, el país y el idioma, además de las características sociodemográficas y clínicas de la población de estudio, así como el tamaño de la muestra, el objetivo principal y los resultados finales de cada investigación.

En el marco de esta investigación, se empleó la lista de verificación de evaluación crítica del JBI para estudios de cohorte. Esta herramienta consta de 11 ítems que fueron evaluados para determinar la calidad de los documentos seleccionados. La aplicación estricta de esta lista facilitó una evaluación completa de los estudios de cohorte elegidos, avalando la fiabilidad y validez de los resultados alcanzados.

Para evaluar el riesgo de sesgo en los estudios de cohortes analizados, se aplicó la escala de Newcastle-Ottawa. Esta herramienta se centra en tres dominios principales: la selección de la muestra, la comparabilidad entre grupos y la evaluación del desenlace.

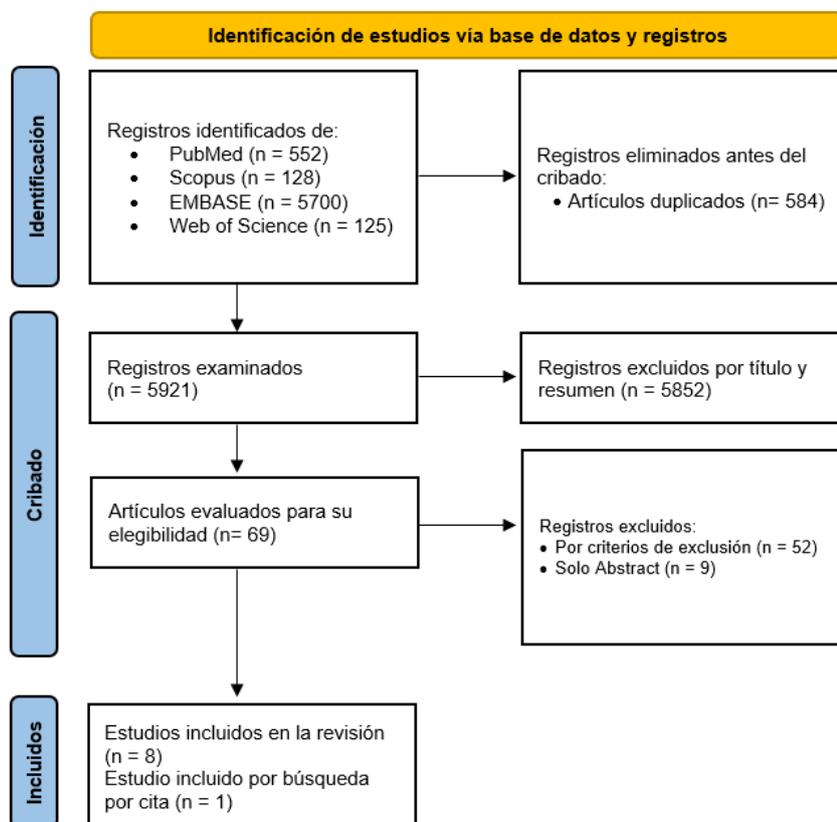
Para el meta-análisis del riesgo de mortalidad por ECV, se utilizó el software RevMan 5.4, y solo se incluyeron tres estudios debido a que fueron los que presentaron resultados comparables. Se presentó el Hazard ratio ajustado (aHR) con un intervalo de confianza del 95 %. Asimismo, se empleó el índice I^2 para evaluar la heterogeneidad estadística de los efectos entre los estudios de cohorte, clasificando en baja (< 30 %), moderada (30 - 60 %) o alta (> 60 %). Se empleó el modelo de efectos fijos para este análisis.

Esta revisión se llevó a cabo con estricto apego a las normas bioéticas establecidas por el Consejo de Organizaciones Internacionales de Ciencias Médicas (CIOMS). Estas normas subrayan la importancia de tres principios éticos fundamentales que deben regir cualquier investigación: la justicia, la beneficencia y el respeto por la persona. En consonancia con estos principios, se garantizó que el diseño, la realización y la divulgación de los resultados del estudio fueron éticamente responsables (43). Cabe resaltar que por la naturaleza de esta investigación no requirió la aprobación de un comité de ética.

III. RESULTADOS

Se recolectaron y extrajeron un total de 6505 estudios de estas cuatro bases de datos, de los cuales 584 eran duplicados y fueron eliminados, resultando en 5921 registros únicos potenciales. Posteriormente, se revisaron el título y el resumen, excluyendo 5852 trabajos, y quedando 69 para un análisis detallado. De este número de artículos, 52 fueron eliminados aplicando los criterios de inclusión y exclusión; y 9 por no ser artículos de acceso abierto. De esta manera, se obtuvo un total de 8 estudios seleccionados para la presente revisión. Además, tras la búsqueda por citas se incluyó un estudio que resultó relevante para el objetivo de esta revisión. El proceso de elección se muestra en la **Figura 1**.

Figura 1. Diagrama de flujo del proceso de selección de estudios



Adaptado de: Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* 2021;372:n71. doi: 10.1136/bmj.n

En la **Tabla 1** se muestran las características de los estudios seleccionados, de los cuales todos son de idioma inglés y fueron desarrollados en Francia, Suecia, Países Bajos, Reino Unido, Escocia, Finlandia y Estados Unidos. Respecto a los años de publicación de los artículos incluidos en esta investigación, el más antiguo corresponde a 2015 y el más reciente a 2024. Se observa que el año 2022 fue el que registró la mayor cantidad de publicaciones relacionadas con el objetivo de estudio. Por otro lado, el total de mujeres incluidas fue > 6.2 millones; siendo el estudio con mayor muestra el de Lailier G, et al, (44) con un total de 2.819.655 mujeres embarazadas, mientras que el estudio con menor muestra fue el de Cirillo P, et al (52) con un total de 14 062 mujeres que presentaron alguna complicación obstétrica. La muestra de mujeres con algún THE fue de 1 028 99.

Tabla 1. Características de los estudios seleccionados

AUTOR(ES)	AÑO DE PUBLICACIÓN	PAÍS/IDIOMA	GRUPO DE ESTUDIO	MUESTRA	DESENLACE	RESULTADOS
Lailier G, et al (44)	2024	Francia / inglés	Mujeres que dieron a luz por primera vez en Francia después de 22 semanas de gestación entre el 1 de enero de 2010 y el 31 de diciembre de 2018	2 819 655 mujeres; 173 460 con hipertensión gestacional y 100 348 con PE	Mortalidad, resultados cardiovasculares y renales en pacientes con THE	Las mujeres con PE tuvieron 1,78 (1,55–2,04) veces más probabilidades de morir (por todas las causas) y 4,37 (2,88–6,63) veces más probabilidades de morir por muerte cardiovascular
Welters S, et al (45)	2023	Países Bajos / inglés	Mujeres que registran un primer nacimiento durante 1995–2015 que se complicaron con THE	259 177 complicados con THE y 984 713 no complicados con THE	Mortalidad por ECV en nulíparas con embarazos complicados con THE	De 45,482 pacientes con PE murieron 79 por ECV con un aHR 2·40 (IC 95% - 2·10 – 2·76)
Van Baar PM, et al (46)	2022	Países Bajos / inglés	Nulíparas con embarazos únicos o dobles que se complicaron con THE entre los años 1995 y 2015	9853 en la cohorte de nulíparas con embarazo único tuvieron THE y 249 141 en la cohorte de nulíparas con embarazo doble	Mortalidad por ECV en nulíparas con embarazos únicos o múltiples complicados con THE	En la cohorte de embarazo doble, se evidenciaron 73 muertes de los cuales el 19,2% fueron por ECV (aHR 2.85 - IC 95%, 1.26 – 6.41) En la cohorte de embarazo único, se evidenciaron 1,788 muertes, de las cuales el 18,7% fueron por ECV (aHR 1.01 - IC 95% 0.68 – 1.52)
Venetkoski M, et al (47)	2022	Finlandia/ inglés	Mujeres hospitalizadas por PE entre 1969 - 1993 y mujeres control con antecedente de embarazos normotensos. Embarazos seguidos desde el diagnóstico de PE hasta 2019 para resultados cardiovasculares	31 688 mujeres con PE y 91 726 mujeres sin PE	Incidencias y muertes por enfermedad cardíaca isquémica, infarto de miocardio y accidente cerebrovascular	2331 mujeres cursaron con enfermedad coronaria, de las cuales 239 murieron HR: 1,50 (1,28 a 1,75). 777 mujeres cursaron con infarto de miocardio, de las cuales 116 murieron HR: 1,66 (IC 95% 1,52 - 1,81). 1693 mujeres tuvieron ataque cerebrovascular, de las cuales 51 murieron HR: 1,44 (IC 95% 1,03 - 2,01)

Cederlöf ET, et al (48)	2022	Suecia / inglés	Mujeres en el Registro Médico de Nacimientos de Suecia que habían dado a luz a al menos un hijo desde el inicio de 1973 hasta finales de 2014	407 597 de mujeres con alguna complicación en el embarazo 104 322 (4,9%) mujeres que tuvieron PE o eclampsia	Mortalidad y hospitalizaciones por eventos cardiovasculares en gestantes con alguna complicación en el embarazo	Riesgo de mortalidad por ECV en mujeres con PE o eclampsia (aHR 2.10, IC 95% 1.47–2.99) 19% de mujeres expuestas a esos THE fallecieron por ECV y 10.1% no hubo exposición
Leon L, et al (49)	2019	Reino Unido/inglés	Registros médicos de mujeres cuyos embarazos (>20 semanas) ocurrieron entre el 1 de enero de 1997 y el 31 de diciembre de 2016	Se registraron 1 899 150 embarazos únicos de 1 303 365 mujeres. De los cuales 33 344 embarazos tuvieron PE y 6868 fueron casos de PE precoz	Riesgo y mortalidad de 12 trastornos cardiovasculares diferentes en pacientes con PE incluyendo la mortalidad por ECV	De 33,344 embarazos con PE, 861 tuvieron enfermedad cardiovascular, de los cuales murieron 37 mujeres aHR 2.12 (IC 95% 1.49 - 2.99). De 6868 embarazos con PE precoz, 96 cursaron con enfermedad cardiovascular, de los cuales murieron 6 mujeres aHR 3.19 (IC 95% 1.39 - 7.36)
Toheer J, et al (50)	2016	E.E.U.U. / inglés	Muertes que ocurrieron desde el parto hasta el 2009 en mujeres que dieron a luz en el Royal Prince Alfred Women and Babies, Sydney, Australia, entre los periodos del 1 de enero de 1980 y el 31 de diciembre de 1989	31 656 mujeres dieron a luz en esos años, de las cuales 4387 tuvieron THE	Mortalidad por evento cardiovascular a lo largo de 20 años en pacientes con PE	Las mujeres con THE tienen un mayor riesgo de muerte en comparación con aquellas que mantuvieron una presión arterial normal durante su gestación (HR 1.56, IC 95% 1.28 - 1.89)
Ayansina D, et al (51)	2015	Escocia / inglés	Todas las mujeres nacidas el 30 de junio de 1969 o antes y que tengan registrado al menos su primer parto único en el "Aberdeen Maternity and Neonatal Databank"	77 941 mujeres: 53 251 normotensas 19 876 con hipertensión gestacional 4814 con PE	Mortalidad cardiovascular en mujeres con historia de PE*	0,8% de mujeres con PE que murieron fue debido a ECV (aHR 2.33, IC 95% 1.17 - 4.64)
Cirillo P, et al (52)	2015	E.E.U.U. / inglés	Registro de mujeres en el "Child Health and Development Studies" con alguna complicación obstétrica entre los años 1959 y 1965	14 062 mujeres que presentaron alguna complicación (3% fueron preeclampsia)	Relación entre la aparición de múltiples complicaciones en el embarazo y la mortalidad cardiovascular a lo largo de cinco décadas	Preeclampsia de aparición precoz: aHR 3,6 (IC 95%1,04 - 12,96) Preeclampsia de inicio tardío aHR 2,0 (1,18 - 3,46)

* En este estudio, ese desenlace es secundario.

PE: Preeclampsia. ECV: Enfermedades cardiovasculares, THE: Trastornos hipertensivos del embarazo. aHR: hazard ratio ajustado. IC: Intervalo de confianza

En la **Tabla 2** se exponen 5 dimensiones específicas, que corresponden a edad materna, paridad, antecedente de tabaquismo, frecuencia de pacientes con THE, y el porcentaje de mortalidad por ECV en pacientes con PE. Para lo que se utilizó 9 estudios de referencia. Los resultados mostraron que, la edad media aproximada para las gestantes que fueron incluidas en los estudios revisados fue de 28,85 tanto para las gestantes desarrollaron PE y las que no presentaron THE. A la vez, un estudio reportó la presencia de casos de PE severa con una edad promedio de 29 años y con un promedio de 33,5 años de mujeres con hipertensión crónica.

Con respecto a la paridad, de los estudios analizados, el 22,2 % (n=2) no reportaron el número de gestaciones, mientras que el otro 22,2 % (n=2) no incluye esta categoría. El 55,5 % (n=5) estuvo constituido por el resto de estudios, donde se clasificó a las gestantes en nulíparas y multíparas; obteniendo que, la frecuencia porcentual de PE fue mucho mayor en el grupo de nulíparas. Al contrario, Cirillo P. et al, (52) tuvo mayor frecuencia de gestantes multíparas que nulíparas incluidas en su estudio sin especificar la presencia de PE.

La presencia de tabaquismo fue reportada en el 66,6 % de estudios, mostrando una variación de 2,6% como valor mínimo hasta un 39,5 % de las pacientes que eran fumadoras o tenían el antecedente de tabaquismo y presentaban PE. Así mismo, Toheer J, et al (50) refirieron valores divididos entre nulíparas, preeclámpticas, hipertensión gestacional, hipertensión crónica, y gestantes con PES, mostrando una frecuencia porcentual mayor en mujeres con PE (23 %); sin embargo, ninguno de los valores fue menor a 15 %.

Los datos establecidos para el porcentaje de pacientes con THE en general establecieron que las gestantes que desarrollaron PE tuvieron un porcentaje estimado de 5,08 % en promedio para los 9 estudios seleccionados; de los cuales el 0,3 % fue considerado como el valor mínimo y representó a la PE de inicio temprano. Por otro lado, la tasa de mortalidad por ECV fue de 20 mujeres por cada 100.000 personas estimada por Cederlöf ET, et al (46) y de manera específica la tasa de mortalidad estimada en el estudio de Venetkoski M, et al (48) fue de 22 mujeres en enfermedad coronaria, 55 en infarto de miocardio y

4 por accidente cerebrovascular por cada 100.000 mujeres que cursaron con PE. En los estudios consultados que sí reportaron mortalidad en gestantes con THE por ECV, se obtuvo un porcentaje estimado del 28,57 % de estudios donde la mortalidad por ECV no superó la frecuencia porcentual del 1 %, mientras que el 71,42 % aproximadamente tuvo valores de mortalidad por ECV que afectan desde el 2,9 % hasta el 19,8 % de las gestantes involucradas en las revisiones incluidas para este análisis.

Tabla 2. Características clínicas y sociodemográficas

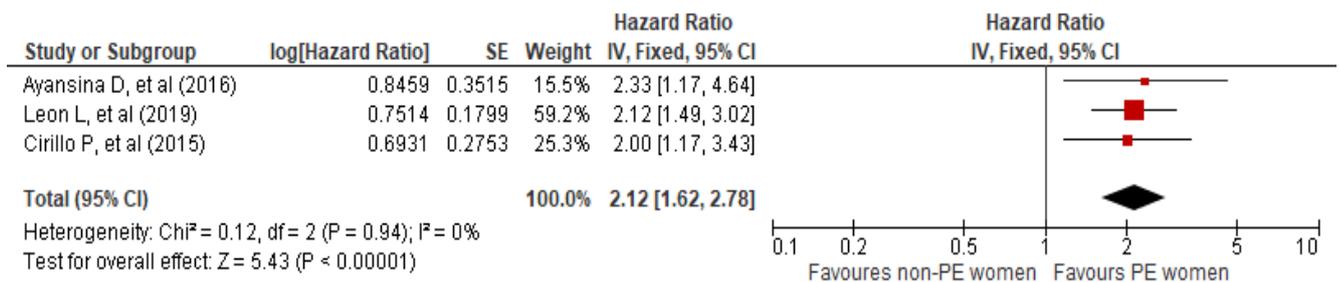
AUTORES	Edad materna (media ± DE; años)	Paridad	Tabaquismo	% Pacientes con THE	Mortalidad por ECV*
Lailler G, et al (2024) (44)	28.30 ± 5.36	NR	8.9% de la muestra total	HG 173 460 (6.2 %) PE 100 348 (3.6 %)	0,03 %
Welters S, et al (2023) (45)	PE 29,2 ± 4,86 HG 29,5 ± 4,53 No THE 28,9 ± 4,85	NA (b)	NR	PE 3,7 % GH 17,2 %	0,17 %
Cederlöf ET, et al (2022) (46)	27 ± 5,1 (a)	PE: 33,5 % nulíparas y 5,3 % multíparas	15,5% de la muestra total (a)	4.9 % PE o eclampsia 3 % HG	19,9**
Van Baar PM, et al (2022) (47)	30,7 ± 4,5 (embarazo único) 29.4 ± 4.6 (embarazo doble)	NA (b)	NR	PE 9,18 % (embarazo doble) y 3,51 % (embarazo único) HG 23 % (embarazo doble) y 17 % (embarazo único)	19,18 % (embarazo único) 18,47 % (embarazo doble) (d)
Venetkoski M, et al (2022) (48)	PE 28.6 (5.70) NO PEE 28.6 (5.67)	PE: 65% nulíparas	NR	31 688 pacientes con PE (c)	Enfermedad coronaria: 22 Infarto de Miocardio: 55 ACV: 4**
Leon L, et al (2019) (49)	No PE 28.47 (6.15) PEE 28.61 (6.29)	Nulíparas: 64,43 % No PE 72,06% PE	39.31 % NO PE 34,87% PE	2.42 % PE	4 %
Toheer J, et al (2016) (50)***	PE 30 (25-33) HG 30 (23.5-32.5) HC 33.5 (31-36) PEES 29 (24-35)	Nulíparas: PE 73 % HG 63 % HC 39 % PES 58 %	Nulíparas: PE 23 % HG 17 % HC 15 % PES 20 %	14 % PE	2.9 % (d)
Ayansina D, et al (2016) (51)	Normotensas 25,3 ± 5,3 PE 24,8 ± 5,3 (a)	NR	Actualmente: Normotensas: 38,9 % PE: 39,5 % (a) - Pasado: Normotensas: 3,8 % PE 2,6%	6,18 % PE 25,5 % HG	0,8 %
Cirillo P, et al (2015) (52)	<22 años: 3,678 23-26 años: 3,525 27-31 años: 3,322 30+ años: 3,382	Nulíparas: 33.8%; Multíparas 66.2%	Actualmente: 35.4 % En el pasado: 17.3 %	PE de inicio tardío 3% PE de inicio temprano 0.3%	NR

*El porcentaje fue calculado con los datos absolutos de mortalidad de cada estudio | **Este estudio si reporta tasa de mortalidad cardiovascular por cada 100.000/personas/año ***Los datos sociodemográficos sólo se obtuvieron de una parte de la muestra | a. Los datos se obtuvieron sólo en los registros del primer embarazo sin tomar en cuenta embarazos posteriores | b. La muestra solo se conformó de nulíparas. | c. En este estudio, el 100% de la cohorte fue únicamente preeclampsia. | d. % en el total de THE. PE: Preeclampsia. HG: Hipertensión gestacional. HC: Hipertensión crónica. PES: Hipertensión crónica con PEE sobreañadida. ACV: Accidente cerebrovascular.

En cuanto al riesgo de mortalidad por ECV, los tres estudios seleccionados mostraron resultados sólidos. Ayansina, et al (51) reporta un aHR de 2.33 (IC 95%: 1.17- 4.64), lo que indica un riesgo significativamente elevado, especialmente considerando que el intervalo de confianza se extiende por encima de 1, sugiriendo una relación positiva clara. El estudio de Leon, et al (49) también respalda esta conclusión, mostrando un aHR de 2.12 (IC 95%: 1.49-3.02), reforzando dicha asociación. Finalmente, Cirillo P, et al (52) presenta un aHR de 2.00 (IC 95%: 1,17 - 3,43), confirmando que, incluso en diferentes contextos, la tendencia hacia un riesgo incrementado es consistente.

En el análisis del forest plot, el estimado global calculado de tras estudios (49,51,52) presenta un hazard ratio ajustado (aHR) de 2.12, con un intervalo de confianza del 95% que oscila entre 1.62 y 2.78. La baja heterogeneidad observada, con un chi-cuadrado de 0.12 (df=2, p=0.94) y un I² de 0%, sugiere que los resultados de los estudios son homogéneos. Esto indica que la relación entre la PE y la mortalidad cardiovascular no sólo es estadísticamente significativa, sino también robusta y generalizable.

Figura 2. Metaanálisis del riesgo de mortalidad cardiovascular



Este proceso de evaluación de los estudios se llevó a cabo por los dos investigadores con el fin de analizar de mejor manera la calidad metodológica de cada uno y determinar en qué medida se ha abordado la posibilidad de sesgo en su diseño, ejecución y análisis. El resumen de la evaluación se describe en la **Tabla 3**.

Dentro de los hallazgos, los artículos de Lailler G, et al, Cederlöf ET, et al, León L, et al y Cirillo P, et al, (44,46,49,52) no tuvieron problemas en cuanto a su metodología y validez. Por otro lado, el artículo de Van Baar PM, et al (47), tuvo ciertas limitaciones en cuanto a los factores de confusión debido a que la base de datos que utilizaron no contaba con información sobre sus comorbilidades y/o antecedente de importancia, por lo que no fue posible que ajustaran sus resultados a posibles factores de confusión. Además, debido a las regulaciones de privacidad no pudieron mejorar la confiabilidad de sus resultados verificando los datos proporcionados por su base de datos en una pequeña muestra de mujeres, ya que todos los datos fueron anonimizados.

En cuanto al estudio de Welters S, et al (45), tuvo limitaciones debido a no poder vincular los datos de pacientes seleccionados en sus dos bases de datos utilizadas, por lo que decidieron excluirlas, llevando a un sesgo de selección. Además, no ajustaron posibles factores de confusión debido a que la base de datos que utilizaron no contaba con información suficiente. Cabe resaltar que el artículo de Venetkoski M, et al, (48) tuvo la misma limitación en cuanto a los factores de confusión. En el estudio de Toheer J, et al (50) se hallaron ciertas limitaciones ya que en sus resultados detallan que se revisaron solo 39 registros médicos de 129 (total), por lo que dieron resultados no concluyentes y poco significativos, además de no abordar ningún factor confusor. Finalmente, el estudio de Ayansina D, et al (51), no detalló con precisión el número de años del seguimiento en la investigación, mencionando solamente que fue un seguimiento de largo tiempo.

Tabla 3. Evaluación de la calidad de los estudios de cohorte

AUTORES	P1	P2	P3	P4	P5	P6	P7	P8	P9	P10	P11
Lailler G, et al (2024) (44)	Si	Si	Si	No aplica	Si						
Welters S, et al (2023) (45)	Si	Si	Si	No	No	Si	Si	Si	Si	No aplica	Si
Cederlöf ET, et al (2022) (46)	Si	Si	Si	No aplica	Si						
Van Baar PM, et al (2022) (47)	Si	Si	Si	No	No	Si	No claro	Si	Si	No aplica	Si
Venetkoski M, et al (2022) (48)	Si	Si	Si	No	No	Si	Si	Si	Si	No aplica	Si
Leon L, et al (2019) (49)	Si	Si	Si	No aplica	Si						
Toheer J, et al (2016) (50)	Si	Si	Si	No	No	Si	No claro	Si	No claro	No	Si
Ayansina D, et al (2016) (51)	Si	No	No claro	No claro	Si						
Cirillo P, et al (2015) (52)	Si	Si	Si	No aplica	Si						

P1: ¿Eran los dos grupos similares y reclutados de la misma población? P2: ¿Se midieron las exposiciones de manera similar para asignar a las personas tanto a los grupos expuestos como a los no expuestos? P3: ¿Se midió la exposición de manera válida y confiable? P4: ¿Se identificaron factores de confusión? P5: ¿Se indicaron estrategias para abordar los factores de confusión? P6: ¿Los grupos/participantes estaban libres del resultado al inicio del estudio (o en el momento de la exposición)? P7: ¿Se midieron los resultados de manera válida y confiable? P8: ¿Se informó el tiempo de seguimiento y fue suficiente para que se produjeran resultados? P9: ¿Se completó el seguimiento y, en caso contrario, se describieron y exploraron las razones de la pérdida del seguimiento? P10: ¿Se utilizaron estrategias para abordar el seguimiento incompleto? P11: ¿Se utilizó un análisis estadístico apropiado?

Tabla 4. Evaluación de sesgo según Escala de Newcastle-Ottawa

AUTOR (ES)	SELECCIÓN				COMPARABILIDAD	DESENLACE			PUNTAJE
	Representatividad de cohorte expuesta	Selección de cohorte no expuesta	Definición de la exposición	Desenlace no presente al inicio		Evaluación de resultado	Adecuado tiempo de seguimiento	Adecuado seguimiento	
Lailler G, et al (2024) (44)	★	★	★	★	★★	★	★	★	9
Welters S, et al (2023) (45)	★	★	★	★	★	★	★	★	8
Cederlöf ET, et al (2022) (46)	★	★	★	★	★★	★	-	★	8
Van Baar PM, et al (2022) (47)	★	★	★	★	★	★	-	-	6
Venetkouski M, et al (2022) (48)	★	★	★	★	★	★	★	★	8
Leon L, et al (2019) (49)	★	★	★	★	★★	★	★	★	9
Toheer J, et al (2016) (50)	★	★	★	★	★	★	★	★	8
Ayansina D, et al (2016) (51)	★	★	★	★	★★	★	-	★	8
Cirillo P, et al (2015) (52)	★	★	★	★	★★	★	★	★	9

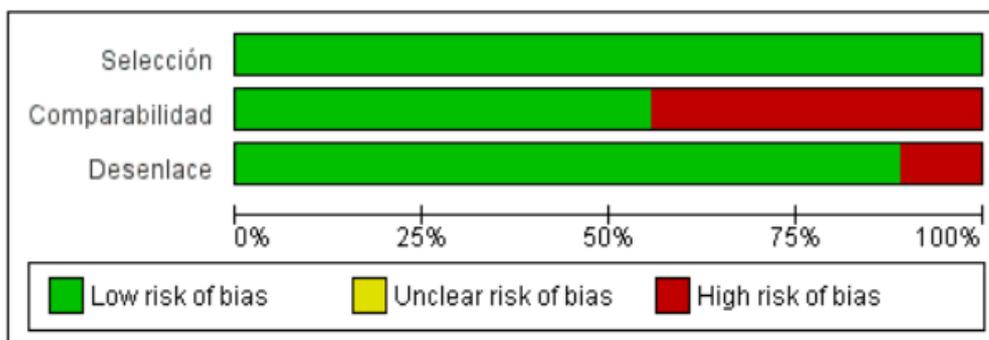
Para la evaluación del sesgo se ingresaron los datos de la herramienta en el software Revman 5.4, identificándose tendencias evidentes en el riesgo de sesgo, los cuales se detallan en la **Tabla 4** y en las **Figuras 2 y 3**. En el primer dominio, relacionado con la selección del grupo de expuestos y no expuestos, todos los artículos presentaron un bajo riesgo de sesgo, lo que indica una buena representatividad de la población seleccionada en ambos grupos, así como una adecuada definición de la exposición. En el segundo dominio, que evalúa la comparabilidad entre grupos, únicamente el 60% de los estudios llevó a cabo ajustes apropiados para controlar los factores de confusión, lo que podría haber afectado la relación entre la exposición y

el resultado. Por último, solo el estudio de van Baar et al. (47) mostró un alto riesgo de sesgo en el tercer dominio, ya que, aunque la exposición se definió claramente y se emplearon métodos de medición adecuados, no se estableció de manera precisa el tiempo de seguimiento, lo que genera incertidumbre sobre la consistencia y precisión de la asociación entre las dos variables.

Figura 3. Riesgo de sesgo individual de los estudios

	Selección	Comparabilidad	Desenlace
Ayansina D, et al (2016)	+	+	+
Cederlöf ET, et al (2022)	+	+	+
Cirillo P, et al (2015)	+	+	+
Lailier G, et al (2024)	+	+	+
Leon L, et al (2019)	+	+	+
Toheer J, et al (2016)	+	-	+
Van Baar PM, et al (2022)	+	-	-
Venetkoski M, et al (2022)	+	-	+
Welters S, et al (2023)	+	-	+

Figura 4. Resumen del riesgo de sesgo de los estudios



IV. DISCUSIÓN

Los resultados de nuestro análisis indican que las pacientes que han padecido PE tienen más del doble de riesgo de mortalidad por ECV en comparación con aquellas que no han experimentado esta condición. Este hallazgo es particularmente significativo, ya que la PE, un trastorno del embarazo caracterizado por hipertensión y daño a órganos, no solo impacta la salud materna y fetal durante el embarazo, sino que también puede tener repercusiones a largo plazo en la salud cardiovascular de las mujeres afectadas (53,54).

Es fundamental resaltar que se evidencia un incremento claro en el riesgo de mortalidad cardiovascular asociado con la PE, incluso después de ajustar por posibles variables confusoras como la edad, enfermedades metabólicas previas y los estilos de vida. Este hallazgo es especialmente relevante, ya que indica que la PE no solo actúa como un evento aislado durante el embarazo, sino que puede tener efectos duraderos en la salud cardiovascular de las mujeres. El ajuste por factores como la edad y la obesidad, que son conocidos por influir en el riesgo cardiovascular, subraya la robustez de esta asociación. (44,46,49,51,52)

En cuanto a la incidencia de mortalidad por ECV en este grupo de pacientes, solo 2 estudios la reportaron. Cederlöf ET, et al. (46) concluyeron en su estudio que, en promedio, en un año, se registran aproximadamente 20 muertes por cada 100,000 individuos en la población en cuestión. Así mismo, Venetkoski M, et al (48) informaron que hay 22 muertes por enfermedad coronaria, 52 muertes por infarto de miocardio y 4 muertes por accidente cerebrovascular por cada 100,000 mujeres anualmente que cursaron con PE. Estas tasas de mortalidad son comparables con las que encontraron en la Asociación Estadounidense del Corazón en donde la enfermedad cardíaca coronaria representa aproximadamente la mitad de todas las muertes por enfermedad cardiovasculares en mujeres (95,7 por 100.000 mujeres en 2007), un tercio de lo que era en 1980 (55). Esta información sugiere que las mujeres con antecedentes de PE podrían requerir un seguimiento cardiovascular más

cercano a lo largo del tiempo para prevenir eventos adversos, dado que están en riesgo de mortalidad cardiovascular.

Por otro lado, en el estudio de Toheer J, et al (50) cuyos resultados mencionan que el riesgo de muerte por enfermedad cardíaca isquémica, accidente cerebrovascular o enfermedad renal no fue significativo entre el grupo de pacientes con PE y pacientes que permanecieron normotensas en su embarazo. Además, la tasa de muerte de las pacientes con PE no fue diferente entre los que presentaron restricción de crecimiento intrauterino, trombocitopenia y proteinuria. Estos resultados pueden explicarse debido a la falta de revisión del total de registros médicos de las pacientes que fallecieron y que habían cursado en su momento con algún trastorno hipertensivo del embarazo. En consecuencia, obtuvieron una pequeña muestra de las mujeres que fallecieron y cursaron con PE (n=13), por lo que fue difícil determinar y establecer una relación exacta entre cada causa de muerte por enfermedad cardiovascular.

Al analizar estos resultados en relación con investigaciones anteriores, se puede notar una tendencia consistente en la literatura. En el estudio de Dall'Asta A, et al. (56) también se demuestra que las mujeres que han tenido antecedentes de PE presentan un riesgo más elevado de fallecimiento por causas cardiovasculares en comparación con aquellas que no experimentaron complicaciones relacionadas con la PE durante su embarazo. Asimismo, se observa que en dos de los estudios incluidos (45,49), la PE asociada a partos pretérmino se asoció a un mayor riesgo de mortalidad cardiovascular comparado con las pacientes en las que el parto ocurrió pasadas las 37 semanas. Estos resultados se relacionan de forma lineal con lo encontrado en el estudio de cohorte de Irgens H, et al. (57), en la que el riesgo aumentó aproximadamente 5 veces más en el grupo de pacientes preeclámpticas con partos pretérmino.

Esto podría estar explicado por diferentes factores como la inflamación, el estrés oxidativo y las alteraciones en el sistema endocrino que juegan un papel fundamental en el proceso del parto prematuro (58,59). Además, uno de los efectos más comunes de la hipertensión es la hipoperfusión placentaria, que

es causada por una placentación inadecuada, así como por disfunción endotelial, dos características que describen la fisiopatología de la PE, y que están relacionados con un crecimiento fetal restringido. (60)

En esta revisión, también se ha evidenciado una asociación notable entre la PE y un aumento en la mortalidad específica por eventos coronarios mayores y accidentes cerebrovasculares. Los hallazgos en el estudio de Venetkoski M, et al (48) sugieren que las mujeres con antecedentes de PE enfrentan un riesgo significativamente mayor de mortalidad por estas complicaciones cardiovasculares a largo plazo, concordando con otros estudios como el de Havenon A, et al (61), el cual reporta que las mujeres que han tenido antecedentes de PE presentan aproximadamente 4 veces más riesgo de sufrir un accidente cerebrovascular en etapas posteriores de su vida en comparación con aquellas que no han tenido este trastorno; por otro lado, Riise HK, et al (62) demostraron que el riesgo de desarrollar un evento coronario mayor fue 2 veces más comparado con el grupo que no presentaron PE. Esto sugiere que la disfunción endotelial, la inflamación crónica y las alteraciones hemodinámicas que caracterizan a la PE son factores clave en la perturbación a largo plazo de la salud cardiovascular de las mujeres, aumentando significativamente su vulnerabilidad a eventos cerebrovasculares y coronarios mayores en el futuro.

La consistencia en los resultados entre los diferentes estudios refuerza la evidencia de que la PE no solo es una complicación del embarazo, sino que tiene implicaciones a largo plazo en la salud cardiovascular de las mujeres, existiendo una asociación con el aumento en la mortalidad específica por eventos coronarios y accidentes cerebrovasculares. Por otro lado, se destaca que las mujeres que experimentan PE y partos pretérmino tienen un riesgo aún mayor de mortalidad cardiovascular. Ello lo respalda el estudio de Muñoz E. et al, quienes además mencionan que cuando el parto pretérmino es menor de las 32 semanas de gestación y/o se da en mujeres que tuvieron indicación médica como restricción del crecimiento intrauterino o THE el riesgo es aún mayor. Esto sugiere que la gestión de los embarazos complicados por PE debe ser cuidadosa, considerando la posibilidad de partos prematuros y su impacto en la salud futura (63).

Los hallazgos resaltan la relevancia de que los profesionales de la salud realicen un monitoreo continuo de las mujeres con antecedentes de PE, incluso años después del embarazo. Esto podría abarcar chequeos regulares de la presión arterial, evaluación del perfil lipídico y la promoción de un estilo de vida saludable para reducir riesgos. En este contexto, Romero J et al. sugiere adoptar el modelo de la Sociedad Noruega de Ginecología y Obstetricia, que propone un enfoque en atención primaria que facilita la detección y seguimiento del riesgo cardiovascular, así como el desarrollo de enfermedades asociadas. Este modelo comienza con una evaluación simple del riesgo cardiovascular entre las seis y las doce semanas postparto, que incluye parámetros como el índice de masa corporal, el grado de sedentarismo, el consumo de tabaco y los niveles de presión arterial. Posteriormente, se realiza una evaluación más detallada del riesgo cardiovascular un año después del parto, que incorpora la evaluación inicial junto con mediciones del perfil lipídico, hemoglobina glicosilada y proteinuria. Además, se ofrece consejería sobre estilos de vida saludables y se determina la necesidad de iniciar tratamiento farmacológico. Finalmente, se efectúa una evaluación cada cinco años hasta los 50 años de edad, y posteriormente se continúa con el mismo seguimiento, determinando si la mujer requiere controles adicionales en el futuro y la frecuencia de estos, siempre basándose en la clínica de la paciente (64).

Una de las principales limitaciones de esta revisión sistemática es la calidad y comparabilidad de los estudios incluidos. La presencia de factores confusores, como hipertensión crónica, diabetes y obesidad en mujeres con PE, complica la interpretación de la relación entre esta patología y la mortalidad cardiovascular, lo que puede afectar la validez de los resultados y llevar a conclusiones erróneas.

Además, la variabilidad de las muestras es otra limitación crítica, ya que los estudios difieren en características demográficas no estandarizadas. Esta heterogeneidad puede influir en la generalidad de los resultados, ya que ciertos subgrupos pueden estar más o menos afectados por la relación entre preeclampsia y mortalidad cardiovascular. Además, la forma en que se seleccionan las muestras puede introducir sesgos, ya que algunas cohortes solo incluyeron a pacientes nulíparas o, en otros casos, se establecieron

cohortes según el tipo de embarazo (único v.s. doble), lo que limita la aplicabilidad de las conclusiones a contextos más amplios.

Por último, la falta de estandarización en el tiempo de seguimiento es significativa. Algunos estudios tuvieron un período insuficiente de seguimiento, ya que el tiempo asignado era fijo e independiente al momento de los nacimientos, lo que resultó en un menor tiempo de seguimiento de parte de la muestra; y otros tuvieron dificultades para gestionar las pérdidas de seguimiento, lo que afectó la validez de los resultados. Esta inconsistencia dificulta la comparación de hallazgos y complica la posibilidad de establecer conclusiones claras sobre los riesgos cardiovasculares asociados con la PE.

Al estar asociado la PE y un aumento del riesgo de enfermedades cardiovasculares incluyendo la mortalidad por estas entidades, manifestándose claramente entre 1 y 3 años después del embarazo y que persiste durante toda la vida. Es imperativo entender los mecanismos biológicos subyacentes que contribuyen a este aumento del riesgo cardiovascular, además de llevar a cabo más estudios longitudinales a largo plazo que sigan a mujeres con antecedentes de PE para evaluar la progresión y el manejo de su salud cardiovascular.

V. CONCLUSIONES

1. La mortalidad por eventos cardiovasculares en mujeres con antecedentes de PE es significativa, con una incidencia estimada de aproximadamente 25 muertes por cada 100.000 mujeres en promedio por cada año; esto según los estudios que reportaron esta información. Además, se ha determinado que estas mujeres tienen más de dos veces el riesgo de morir por eventos cardiovasculares en comparación con aquellas sin esta condición.
2. Dentro de las características sociodemográficas de los estudios incluidos, se establece que el promedio de la edad materna al momento del parto fue de aproximadamente 28.4 años, siendo en la mayoría de las mujeres su primer embarazo. Asimismo, se evidenció que el antecedente de tabaquismo está presente en aproximadamente el 33.19% de las mujeres preeclámpticas incluidas en los estudios, sugiriendo un impacto potencial en la enfermedad.
3. La prevalencia de PE estimada teniendo en cuenta las diferentes poblaciones de los estudios incluidos fue de aproximadamente del 7%.
4. La mayoría de los estudios incluidos en esta revisión sistemática contaron con una metodología sólida y tamaños de muestra adecuados. Sin embargo, la heterogeneidad se observó principalmente en la dimensión de comparabilidad; en particular, la falta de control sobre factores confusores fue uno de los problemas más destacados.

VI. RECOMENDACIONES

- Debido a la creciente evidencia que sugiere un riesgo elevado de complicaciones cardiovasculares en esta población, resulta fundamental llevar a cabo investigaciones más profundas que se enfoquen en las tasas de incidencia de mortalidad cardiovascular en mujeres con antecedentes de preeclampsia a largo plazo, lo que permitirá evaluar cómo su salud cardiovascular evoluciona después del embarazo, identificando patrones de riesgo que son críticos para la prevención.
- Dado que los factores de riesgo más asociados en estas pacientes fueron el tabaquismo, la obesidad y diabetes, se recomienda desarrollar estrategias de prevención que aborden estos riesgos de manera efectiva. Estas medidas pueden incluir el monitoreo regular de la salud cardiovascular, la promoción de cambios en el estilo de vida, como una alimentación saludable y actividad física.
- Es esencial llevar a cabo investigaciones multicéntricas que abarquen diferentes poblaciones para obtener resultados más representativos y aplicables a diversos contextos culturales y demográficos, así como detectar efectos más sutiles que podrían no ser evidentes en estudios más pequeños y factores de riesgo específicos y/o barreras en el acceso a la atención que pueden variar entre distintas comunidades. fortaleciendo así la validez de las conclusiones.
- .

REFERENCIAS

1. WHO recommendations on antiplatelet agents for the prevention of pre-eclampsia. [internet] Geneva: World Health Organization; 2021. Disponible en: <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/350190/9789240037540-eng.pdf?sequence=1>
2. Rana S, Lemoine E, Granger J, Karumanchi SA. Preeclampsia: Pathophysiology, Challenges, and Perspectives. [internet] *Circ Res*. 2019;124(7):1094–112. Disponible en: <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.118.313276>
3. Ma'ayeh M, Costantine MM. Prevention of preeclampsia. *Semin Fetal Neonatal Med*. [internet]. 2020 Oct;25(5):101123. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1744165X20300482?via%3Dihub>
4. Instituto Nacional Materno Perinatal. Anuario Estadístico 2022. [internet]. Lima, Perú. Disponible en: <http://www.inmp.gob.pe/institucional/boletines-estadisticos/1422371837>
5. Yang Q, Han K, Wang J, Zou Y. Literature Overview of Association Between Preeclampsia and Cardiovascular Risk. *Anatol J Cardiol*. [internet]. 2023 Apr;27(4):179-184. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36995054/>
6. Garovic VD, Dechend R, Easterling T, Karumanchi SA, Baird SMM, Magee LA, et al. Hypertension in Pregnancy: Diagnosis, Blood Pressure Goals, and Pharmacotherapy: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Hypertension*. [internet]. 2022;79(2):E21–41. Disponible en: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/HYP.000000000000208>
7. Rezaianzadeh A, Moftakhar L, Seif M, Johari MG, Hosseini SV, Dehghani SS. Incidence and risk factors of cardiovascular disease among population aged 40–70 years: a population-based cohort study in the South of Iran. *Trop Med Health* [Internet]. 2023;51(1). Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s41182-023-00527-7>
8. Acquah I , Hagan K , Javed Z, Taha M, Valero-Elizondo J, Nwana N, et al. Social Determinants of Cardiovascular Risk, Subclinical Cardiovascular Disease, and Cardiovascular Events. *J Am Heart Assoc* [internet]. 2023;12:e02558. Disponible en: <https://doi.org/10.1161/JAHA.122.025581>

9. Organización Mundial de la Salud. Enfermedades cardiovasculares. [internet]. 2017. Disponible en: [https://www.who.int/es/news-room/factsheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](https://www.who.int/es/news-room/factsheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds))
10. O'Kelly AC, Michos ED, Shufelt CL, Vermunt J V., Minissian MB, Quesada O, et al. Pregnancy and Reproductive Risk Factors for Cardiovascular Disease in Women. *Circ Res.* [internet]. 2022;130(4):652–72. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35175837/>
11. Naciones Unidas. La agenda 2030 y los objetivos de desarrollo sostenible, una oportunidad para América Latina y el Caribe. [internet] 2018. Santiago. Disponible en: <https://repositorio.cepal.org/server/api/core/bitstreams/cb30a4de-7d87-4e79-8e7a-ad5279038718/content>
12. Gastrich MD, Zinonos S, Bachmann G, Cosgrove NM, Cabrera J, Cheng JQ, et al. Preeclamptic Women Are at Significantly Higher Risk of Future Cardiovascular Outcomes over a 15-Year Period. *J Women's Heal.* 2020;29(1):74–83. Disponible en: <https://doi.org/10.1089/jwh.2019.7671>
13. Arruda E. et al. Previous preeclampsia and its association with the future development of cardiovascular diseases: a systematic review and meta-analysis. [en línea] *CLINICS* 2021. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1807593222000588?via%3Dihub>
14. Brown CE, Casey H, Dominiczak AF, Kerr S, Campbell A, Delles C. Impact of preeclampsia on cardiovascular events: An analysis of the Generation Scotland: Scottish family health study. *J Hum Hypertens.* 2023;37(8):735–41. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41371-023-00812-2>
15. Frąk W, Wojtasińska A, Lisińska W, Młynarska E, Franczyk B, Rysz J. Pathophysiology of Cardiovascular Diseases: New Insights into Molecular Mechanisms of Atherosclerosis, Arterial Hypertension, and Coronary Artery Disease. *Biomedicines* [internet]. 2022 Aug 10;10(8):1938. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/biomedicines10081938>
16. Quezada-Pinedo HG, Ahanchi NS, Cajachagua-Torres KN, Obeso-Manrique JA, Huicho L, Gräni C, et al. A comprehensive analysis of cardiovascular mortality trends in Peru from 2017 to 2022: Insights from 183,386 deaths of the

- national death registry. *Am Hear J Plus Cardiol Res Pract.* [internet]. 2023;35 .
Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.ahjo.2023.100335>
17. Cesare MD, Bixby H, Gaziano T, Hadeed L, Kabudula C, McGhie D V., et al. World Heart Report 2023: Confronting the World's Number One Killer. [internet]. 2023;1–52. Disponible en: <https://world-heart-federation.org/wp-content/uploads/World-Heart-Report-2023.pdf>
18. OPS/OMS. Sistema de información regional de mortalidad: Enfermedad cardiovascular, enfermedad cerebrovascular, enfermedad hipertensiva, enfermedad isquémica del corazón, cáncer, diabetes y enfermedad respiratoria crónica. [internet] 2014. Disponible en: <https://www3.paho.org/hq/dmdocuments/2014/PERU-PERFIL-ECV-2014.pdf>
19. Instituto Nacional de Estadística e Informática (INEI), Perú: Enfermedades No Transmisibles y Transmisibles, 2022. Disponible en: https://proyectos.inei.gob.pe/endes/2022/SALUD/ENFERMEDADES_ENDES_2022.pdf
20. Mensah GA, Fuster V, Murray CJL, Roth GA. Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risks, 1990-2022. *J Am Coll Cardiol.* [internet]. 2023;82(25):2350–473. Disponible: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2023.11.007>
21. Alvarez-Alvarez B, Martell-Claros N, Abad-Cardiel M, García-Donaire JA. Trastornos hipertensivos en el embarazo: repercusión a largo plazo en la salud cardiovascular de la mujer [Hypertensive disorders during pregnancy: Cardiovascular long-term outcomes]. *Hipertens Riesgo Vasc.* [internet]. 2017 Apr-Jun;34(2):85-92. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.hipert.2016.06.002>
22. Jaramillo L, et al. Preeclampsia y riesgo cardiovascular: los cambios más allá del embarazo. *Rev Colomb Cardiol* [internet] 2023;30(5):286-294. Disponible en: https://www.rccardiologia.com/files/rcc_23_30_5_286-294.pdf
23. Pereira J., Pereira Y. y Quirós L. Actualización de preeclampsia. *Revista médica Sinergia* [Internet]. Enero. 2020;5(1): e340. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/sinergia/rms-2020/rms201k.pdf>
24. Hutcheon JA, Lisonkova S y Joseph KS. Epidemiology of pre-eclampsia and the other hypertensive disorders of pregnancy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2011 Aug;25(4):391-403. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2011.01.006>

25. Vargas V, Acosta G y Moreno M. La preeclampsia un problema de salud pública mundial. REV CHIL OBSTET GINECOL [internet] 2012; 77(6): 471-476. Disponible en: <https://www.scielo.cl/pdf/rchog/v77n6/art13.pdf>
26. Dzakpasu S, Nelson C, Darling EK, Edwards W, Murphy PA, Scott H, et al.; Canadian Perinatal Surveillance System. Trends in rate of hypertensive disorders of pregnancy and associated morbidities in Canada: a population-based study (2012-2021). CMAJ. [internet] 2024;196(26):E897-E904. Disponible en: <https://doi.org/10.1503/cmaj.231547>
27. Instituto Nacional Materno Perinatal. Boletín Epidemiológico SE/01-52. [internet]. Perú, 2023.. Disponible en: <https://www.inmp.gob.pe/institucional/boletin-epidemiologico/1421335605>
28. Davila J., Montenegro E., Macias A. y Tayupanda J. Impacto del aumento de la preeclampsia, eclampsia y síndrome de HELLP, en el mundo y en el Ecuador, manejo, prevención y tratamiento. Mortalidad. Recimundo. [Internet]. Junio. 2023: 49-69. Disponible en: <https://www.recimundo.com/index.php/es/article/view/2025/2532>
29. Cabrera J., Pereira M., Ollague R. y Ponce M. Factores de riesgo de preeclampsia. Recimundo. [Internet]. Abril. 2019;3(2). Disponible en: <https://www.reciamuc.com/index.php/RECIAMUC/article/view/384/397>
30. UpToDate. Preeclampsia: características clínicas y diagnóstico. [Internet] 2024. Disponible en: https://www.uptodate.com/contents/preeclampsia-clinical-features-and-diagnosis?search=preeclampsia%20&source=search_result&selectedTitle=1%7E150&usage_type=default&display_rank=1#H2006628663
31. Rodríguez L. Fisiopatología y tratamiento de la preeclampsia. [Trabajo de titulación]. Quito: Universidad Central De Ecuador; 2021.
32. Hong K, Hyun S, Hyun D, Hee P. Defective Uteroplacental Vascular Remodeling in Preeclampsia: Key Molecular Factors Leading to Long Term Cardiovascular Disease. [en línea] En t. J. Mol. Ciencia. 202; 22 (20), 11202. Disponible en: <https://www.mdpi.com/1422-0067/22/20/11202>
33. UpToDate. Preeclampsia: Patogenia. [Internet] 2024. Disponible en: https://www.uptodate.com/contents/preeclampsia-pathogenesis/print?search=preeclampsia&source=search_result&selectedTitle=5~150&usage%E2%80%A6

34. Araya P., Araya S. y Gonzales C. Síndrome de Hellp, una triada que puede llegar a ser mortal, revisión breve. Revista Médica Sinergia [Internet]. Julio. 2022.; 7(7): e863. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/sinergia/rms-2022/rms227p.pdf>
35. UpToDate. Preeclampsia: manejo anteparto y momento del parto. [Internet] 2024. Disponible en: https://www.uptodate.com/contents/preeclampsia-antepartum-management-and-timing-of-delivery?search=preeclampsia%20tratamiento&topicRef=139247&source=se_e_link#H30
36. UpToDate. Preeclampsia: manejo intraparto y posparto y pronóstico a largo plazo. [Internet] 2024. Disponible en: https://www.uptodate.com/contents/preeclampsia-intrapartum-and-postpartum-management-and-long-term-prognosis?search=preeclampsia%20tratamiento&source=search_result&selectedTitle=2%7E150&usage_type=default&display_rank=2
37. Gómez LM. Actualización en la fisiopatología de la preeclampsia. Rev Peru Ginecol y Obstet. [internet]. 2015;60(4):321–31. Disponible en: <http://www.scielo.org.pe/pdf/rgo/v60n4/a08v60n4.pdf>
38. Valdés G. Preeclampsia y enfermedad cardiovascular: un enfoque integral para detectar las fases subclínicas de complicaciones obstétricas y cardiovasculares. REV CHIL OBSTET GINECOL [internet] 2020; 85(2): 185 - 200. Disponible en: <https://www.scielo.cl/pdf/rchog/v85n2/0717-7526-rchog-85-02-0185.pdf>
39. Brown MA, Roberts L, Hoffman A, Henry A, Mangos G, O'Sullivan A, et al. Recognizing Cardiovascular Risk After Preeclampsia: The P4 Study. J Am Heart Assoc. [internet]. 2020 Nov 17;9(22):e018604. Disponible en: <https://doi.org/10.1161/jaha.120.018604>
40. Kuo YL, Chan TF, Wu CY, Ker CR, Tu HP. Preeclampsia-eclampsia and future cardiovascular risk among women in Taiwan. Taiwan J Obstet Gynecol. [internet]. 2018 Jun;57(3):364-369. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.tjog.2018.04.035>
41. Morillas P, Pallarés V, Fácila L, Llisterri JL, Sebastián ME, Gómez M, et al. La puntuación CHADS2 como predictor de riesgo de ictus en ausencia de fibrilación auricular en pacientes hipertensos de 65 o más años. Rev Española

- Cardiol. [internet]. 2015;68(6):485–91. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.recesp.2014.06.028>
42. Matthew J, et al. Declaración PRISMA 2020: una guía actualizada para la publicación de revisiones sistemáticas. [en línea]. Rev Esp Cardiol. 2021;74(9):790–799. disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0300893221002748>
43. Organización Panamericana de la Salud y Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas. Pautas éticas internacionales para la investigación relacionada con la salud con seres humanos, Cuarta Edición. Ginebra: Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (CIOMS); 2016.
44. Lailler G, Grave C, Gabet A, Joly P, Regnault N, Deneux-Tharoux C, et al. Early Mortality, Cardiovascular, and Renal Diseases in Women's Lives Following Hypertensive Disorders of Pregnancy: The Prospective Nationwide Study CONCEPTION. J Am Heart Assoc. [internet] 2024 Apr 16;13(8):e033252. Disponible. <https://doi.org/10.1161/jaha.123.033252>
45. Welters SM, de Boer M, Teunissen PW, Hermes W, Ravelli ACJ, Mol BW, et al. Cardiovascular mortality in women in their forties after hypertensive disorders of pregnancy in the Netherlands: a national cohort study. Lancet Heal Longev [Internet]. 2023;4(1):e34–42. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S2666-7568\(22\)00292-6](https://doi.org/10.1016/S2666-7568(22)00292-6)
46. Cederlöf ET, Lundgren M, Lindahl B, Christersson C. Pregnancy Complications and Risk of Cardiovascular Disease Later in Life: A Nationwide Cohort Study. J Am Heart Assoc. [internet]. 2022 Jan 18;11(2):e023079. Disponible en: <https://doi.org/10.1161/jaha.121.023079>
47. van Baar PM, Welters SM, Ravelli ACJ, de Boer MA, de Groot CJM. Cardiovascular mortality risk a decade after twin and singleton pregnancies complicated by hypertensive disorders of pregnancy. Pregnancy Hypertens. [internet]. 2022 Jun;28:9-14. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.preghy.2022.01.009>
48. Venetkoski M, Joensuu J, Gissler M, Ylikorkala O, Mikkola TS, Savolainen-Peltonen H. Pre-eclampsia and cardiovascular risk: a long-term nationwide cohort study on over 120 000 Finnish women. BMJ Open. [internet].

- 2022;12(12):e064736. Disponible en: <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2022-064736>
49. Leon LJ, McCarthy FP, Direk K, Gonzalez-Izquierdo A, Prieto-Merino D, Casas JP, Chappell L. Preeclampsia and Cardiovascular Disease in a Large UK Pregnancy Cohort of Linked Electronic Health Records: A CALIBER Study. *Circulation* [internet]. 2019;140(13):1050-1060. Disponible en: <https://doi.org/10.1161/circulationaha.118.038080>
50. Tooher J, Thornton C, Makris A, Ogle R, Korda A, Horvath J, Hennessy A. Hypertension in pregnancy and long-term cardiovascular mortality: a retrospective cohort study. *Am J Obstet Gynecol* [internet] 2016 Jun;214(6):722.e1-6. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2015.12.047>
51. Ayansina D, Black C, Hall SJ, Marks A, Millar C, Prescott GJ, et al. Long term effects of gestational hypertension and pre-eclampsia on kidney function: Record linkage study. *Pregnancy Hypertens* [internet]. 2016;6(4):344-349. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.preghy.2016.08.231>
52. Cirillo PM, Cohn BA. Pregnancy complications and cardiovascular disease death: 50-year follow-up of the Child Health and Development Studies pregnancy cohort. *Circulation* [internet]. 2015;132(13):1234-42. Disponible en: <https://doi.org/10.1161/circulationaha.113.003901>
53. Erez O, Romero R, Jung E, Chaemsaihong P, Bosco M, Suksai M, Gallo DM, Gotsch F. Preeclampsia and eclampsia: the conceptual evolution of a syndrome. *Am J Obstet Gynecol* (internet]. 2022;226(2S):S786-S803. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2021.12.001>
54. Chen CW, Jaffe IZ, Karumanchi SA. Pre-eclampsia and cardiovascular disease. *Cardiovasc Res*. [internet]. 2014;101(4):579-86. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/cvr/cvu018>
55. Mosca L, Benjamin EJ, Berra K, Bezanson JL, Dolor RJ, Lloyd-Jones DM, et al. Effectiveness-based guidelines for the prevention of cardiovascular disease in women-2011 update: A Guideline from the American Heart Association. *Circulation*. [internet]. 2011;123(11):1243-62. Disponible en: <https://doi.org/10.1161/CIR.0b013e31820faaf8>
56. Dall'Asta A, D'Antonio F, Saccone G, Buca D, Mastantuoni E, Liberati M, et al.. Cardiovascular events following pregnancy complicated by pre-eclampsia with emphasis on comparison between early- and late-onset forms: systematic

- review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* [internet]. 2021 May;57(5):698-709. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/uog.22107>
57. Irgens HU, Reisaeter L, Irgens LM, Lie RT. Long term mortality of mothers and fathers after pre-eclampsia: population based cohort study. *BMJ.* 2001;323(7323):1213-7. Disponible en: <https://doi.org/10.1136/bmj.323.7323.1213>
58. Sutherland MR, Bertagnolli M, Lukaszewski MA, Huyard F, Yzydorczyk C, Luu TM, et al.. Preterm birth and hypertension risk: the oxidative stress paradigm. *Hypertension.* [internet]. 2014;63(1):12-8. Disponible en: <https://doi.org/10.1161/hypertensionaha.113.01276>
59. Gilman-Sachs A, Dambaeva S, Salazar Garcia MD, Hussein Y, Kwak-Kim J, Beaman K. Inflammation induced preterm labor and birth. *J Reprod Immunol.* [internet]. 2018;129:53-58. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jri.2018.06.029>
60. Dimitriadis E, Rolnik DL, Zhou W, Estrada-Gutierrez G, Koga K, Francisco RPV, et al. Pre-eclampsia. *Nat Rev Dis Prim* [internet]. 2023;9(1):1–22. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41572-023-00417-6>
61. de Havenon A, Delic A, Stulberg E, Sheibani N, Stoddard G, Hanson H, et al. Association of Preeclampsia With Incident Stroke in Later Life Among Women in the Framingham Heart Study. *JAMA Netw Open.* [internet]. 2021;4(4):e215077. Disponible en: <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.5077>
62. Riise HK, Sulo G, Tell GS, Igland J, Nygård O, Vollset SE, et al. Incident Coronary Heart Disease After Preeclampsia: Role of Reduced Fetal Growth, Preterm Delivery, and Parity. *J Am Heart Assoc.* [internet]. 2017 Mar 6;6(3):e004158. Disponible en: <https://doi.org/10.1161/jaha.116.004158>
63. Muñoz E, Velásquez J, Gándara J y Múnica A. Alteraciones del embarazo como factores de riesgo cardiovascular. *Rev Colomb Cardiol* [internet]. 2022;29(2):123-130. Disponible en: <https://doi.org/10.24875/rccar.21000055>
64. Romero JM, Ramírez AL y Gutiérrez CM. Preeclampsia, ¿factor de riesgo cardiovascular a futuro en madres y descendencia? *Rev Medica Sinerg.* [internet]. 2023;8(6):e1058. Disponible en: <https://doi.org/10.31434/rms.v8i6.1058>

ANEXOS

ANEXO 1. Estrategias de Búsqueda

Fuente de información: Pubmed

N°	Fórmula de Búsqueda	# artículos
#1	"Mortality"[MeSH] OR "Death"[MeSH] OR "Mortality Rate"[tiab] OR "Death Rate"[tiab] OR "Fatal Outcome"[tiab] OR "Survival"[tiab] OR "Risk of Death"[tiab] OR "Cardiovascular Mortality"[tiab]	1,822,553
#2	"Pre-eclampsia"[MeSH] OR "Preeclampsia"[tiab] OR "Pregnancy Toxemia"[tiab] OR "Gestational Hypertension"[tiab] OR "Pregnancy-Induced Hypertension"[tiab] OR "Hypertension, Pregnancy-Induced"[tiab] OR "Edema Proteinuria Hypertension Gestosis"[tiab] OR "Toxemia Of Pregnancy"[tiab]	58,318
#3	"Cardiovascular Diseases"[MeSH] OR "Heart Diseases"[MeSH] OR "Myocardial Infarction"[MeSH] OR "Stroke"[MeSH] OR "Heart Failure"[MeSH] OR "Cardiac Event*"[tiab] OR Stroke[tiab] OR "Cerebrovascular Accident"[tiab] OR Apoplexy[tiab] OR "Vascular Accident*"[tiab] OR "Myocardial Infarction"[tiab] OR "Heart Attack"[tiab] OR "Myocardial Infarct*"[tiab] OR "Heart Failure"[tiab] OR "Cardiac Failure"[tiab] OR "Myocardial Failure"[tiab]	3,012,933
#4	"Cohort Studies"[MeSH] OR "Longitudinal Studies"[tiab] OR "Prospective Studies"[tiab] OR "Follow-Up Studies"[tiab] OR "Observational Studies"[tiab] OR "Retrospective Studies"[tiab] OR "Incidence"[MeSH] OR "Incidence*"[tiab]	3,530,240
#5	#1 AND #2 AND #3 AND #4	552

Fuente de información: Scopus

N°	Fórmula de Búsqueda	# artículos
#1	TITLE-ABS-KEY ("Mortality" OR "Death" OR "Mortality Rate" OR "Death Rate" OR "Fatal Outcome" OR "Survival" OR "Risk of Death" OR "Cardiovascular Mortality")	4,813,143

#2	TITLE-ABS-KEY ("Preeclampsia(OB)" OR "Preeclampsia" OR "Pregnancy Toxemia" OR "Gestational Hypertension" OR "Pregnancy-Induced Hypertension" [tiab] OR "Hypertension, Pregnancy-Induced" OR "Edema Proteinuria Hypertension Gestosis" OR "Toxemia Of Pregnancy")	5,343
#3	TITLE-ABS-KEY ("Cardiovascular Diseases" OR "Cardiac Event" OR "Heart Diseases" OR "Stroke" OR "Cerebrovascular Accident" OR apoplexy OR "Vascular Accident" OR "Myocardial Infarction" OR "Myocardial Infarction" OR "Heart Attack" OR "Myocardial Infarct" OR "Heart Failure" OR "Cardiac Failure" OR "Myocardial Failure")	1,985,279
#4	TITLE-ABS-KEY ("Cohort Studies" OR "Longitudinal Studies" OR "Prospective Studies" OR "Follow-Up Studies" OR "Observational Studies" OR "Retrospective Studies" OR "Incidence" OR "Incidence*")	4,643,192
#5	#1 AND #2 AND #3 AND #4	128

Fuente de información: Embase

N°	Fórmula de Búsqueda	# artículos
#1	'mortality'/exp OR 'death'/exp OR 'mortality rate' OR 'death rate' OR 'fatal outcome' OR 'survival' OR 'risk of death' OR 'cardiovascular mortality'	4,120,743
#2	'preeclampsia'/exp OR 'preeclampsia(ob)' OR 'gestational hypertension' OR 'pregnancy-induced hypertension' OR 'edema proteinuria hypertension gestosis' OR 'toxemia of pregnancy'	98,647
#3	'Cardiovascular Diseases'/exp OR 'Heart Diseases'/exp OR 'Myocardial Infarction'/exp OR 'Stroke'/exp OR 'Heart Failure'/exp OR 'Cardiac Event' OR 'Stroke' OR 'Cerebrovascular Accident' OR 'Apoplexy' OR 'Vascular Accident' OR 'Myocardial Infarction' OR 'Heart Attack' OR 'Myocardial Infarct' OR 'Heart Failure' OR 'Cardiac Failure' OR 'Myocardial Failure'	5,881,838

#4	'Cohort Studies'/exp OR 'Longitudinal Studies' OR 'Prospective Studies' OR 'Follow-Up Studies' OR 'Observational Studies' OR 'Retrospective Studies' OR 'Incidence' OR 'Incidence*'	2,868,835
#5	#1 AND #2 AND #3 AND #4	5,700

Fuente de información: Web of Science

N°	Fórmula de Búsqueda	# artículos
#1	"Mortality" OR "Death" OR "Mortality Rate" OR "Death Rate" OR "Fatal Outcome" OR "Survival" OR "Risk of Death" OR "Cardiovascular Mortality"	2,440,126
#2	"Preeclampsia(OB)" OR "Preeclampsia" OR "Pregnancy Toxemia" OR "Gestational Hypertension" OR "Pregnancy-Induced Hypertension" OR "Hypertension, Pregnancy-Induced" OR "Edema Proteinuria Hypertension Gestosis" OR "Toxemia Of Pregnancy"	33,017
#3	"Cardiovascular Diseases" OR "Cardiac Event" OR "Heart Diseases" OR "Stroke" OR "Cerebrovascular Accident" OR apoplexy OR "Vascular Accident" OR "Myocardial Infarction" OR "Myocardial Infarction" OR "Heart Attack" OR "Myocardial Infarct" OR "Heart Failure" OR "Cardiac Failure" OR "Myocardial Failure"	725,181
#4	"Cohort Studies" OR "Longitudinal Studies" OR "Prospective Studies" OR "Follow-Up Studies" OR "Observational Studies" OR "Retrospective Studies" OR "Incidence" OR "Incidence**"	782,426
#5	#1 AND #2 AND #3 AND #4	125

ANEXO 2. Reporte de Similitud en Software Turnitin

ev.turnitin.com/app/carta/es/?ro=1038o=25094536328s=180u=10880324888lang=es

feedback studio JAVIER ANGEL BARRENO VELASQUEZ | INCIDENCIA DE MORTALIDAD POR EVENTOS CARDIOVASCULARES EN MUJERES CON PREECLAMPSIA: UNA REVISIÓN ... /100 < 3 de 375 > ?

Universidad César Vallejo

FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD

ESCUELA PROFESIONAL DE MEDICINA

Incidencia de mortalidad por eventos cardiovasculares en mujeres con preeclampsia: Una revisión sistemática de estudios de cohorte

TESIS PARA OBTENER EL TÍTULO PROFESIONAL DE:
Médico Cirujano

AUTORES:
Barreno Velásquez, Javier Ángel (ORCID: 0000-0003-3494-0693)
Mora Vergara, Carlos Javier Branko (ORCID: 0000-0003-4722-0185)

ASESOR:
Mgtr. Castañeda Sabogal, Alex Napoleón (ORCID: 0000-0002-5182-2640)

LÍNEA DE INVESTIGACIÓN:
Salud Materna

LÍNEA DE RESPONSABILIDAD SOCIAL UNIVERSITARIA:
Promoción de la salud, nutrición y salud alimentaria

TRUJILLO - PERÚ

Resumen de coincidencias X

17 %

Se están viendo fuentes estándar

Ver fuentes en inglés

Coincidencias

1	Entregado a Universida... Trabajo del estudiante	6 %
2	Entregado a Universida... Trabajo del estudiante	2 %
3	repositorio.ucv.edu.pe Fuente de Internet	1 %
4	gente.bn.com.pe Fuente de Internet	1 %
5	repositorio.unfv.edu.pe Fuente de Internet	<1 %
6	es.slideshare.net Fuente de Internet	<1 %
7	Entregado a Universida... Trabajo del estudiante	<1 %
8	hdl.handle.net Fuente de Internet	<1 %
9	zaguan.unizar.es Fuente de Internet	<1 %
10	www.scribd.com Fuente de Internet	<1 %
11	www.minsalud.gov.co Fuente de Internet	<1 %

Página: 1 de 34 Número de palabras: 9891 Versión solo texto del informe Alta resolución Activado