

**UNIVERSIDAD DE ALCALÁ**

**DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA, CIENCIAS  
MÉDICAS Y SOCIALES**

**REDUCCIÓN DE LA MORTALIDAD MATERNA  
POR PREECLAMPSIA MEDIANTE LA  
APLICACIÓN DE UN MODELO  
BIOPSICOSOCIAL EN COLOMBIA: ANÁLISIS DE  
UNA SERIE DE TIEMPO**

**TESIS DOCTORAL**

**JULIÁN ALBERTO HERRERA MURGUEITIO**

**2013**

**DIRECTOR DE TESIS: Dr. Aníbal Nieto Díaz**

**CODIRECTOR DE TESIS: Dra. María Jesús Cancelo Hidalgo**

**D. ANÍBAL NIETO DÍAZ**, Profesor Titular de Universidad del Área de Obstetricia y Ginecología del Departamento de Cirugía, Ciencias Médicas y Sociales de la Universidad de Alcalá

Y

Dña. **M<sup>ra</sup> JESÚS CANCELO HIDALGO**, Profesora Asociada en Ciencias de la Salud y Acreditada para Profesora Titular del Área de Obstetricia y Ginecología del Departamento de Cirugía, Ciencias Médicas y Sociales de la Universidad de Alcalá

Como Directores de la presente Tesis Doctoral

#### CERTIFICAN

Que el trabajo titulado "REDUCCIÓN DE LA MORTALIDAD MATERNA POR PRECLAMPSIA MEDIANTE LA APLICACIÓN DE UN MODELO BIOPICOSOCIAL EN COLOMBIA: ANÁLISIS DE UNA SERIE DE TIEMPO" realizado por **D. Julián Alberto Herrera Murgueitio** reúne los requisitos metodológicos y valor científico adecuados como para ser presentado y defendido para optar al grado de Doctor por la Universidad de Alcalá.

Y para que así conste, se expide el presente certificado en Alcalá de Henares, a once de abril de dos mil trece.



**D. FERNANDO NOGUERALES FRAGUAS**, Catedrático de Cirugía y Director del Departamento de Cirugía, Ciencias Médicas y Sociales de la Universidad de Alcalá

### CERTIFICA

Que el trabajo presentado por **D. Julián Alberto Herrera Murgueitio** titulado "REDUCCIÓN DE LA MORTALIDAD MATERNA POR PRECLAMPSIA MEDIANTE LA APLICACIÓN DE UN MODELO BIOPSIOSOCIAL EN COLOMBIA: ANÁLISIS DE UNA SERIE DE TIEMPO" ha sido realizado en el Departamento de Cirugía y Ciencias Médicas y Sociales y reúne los requisitos científicos de originalidad y rigor metodológicos suficientes para poder ser presentado como tesis doctoral ante el tribunal que corresponda.

Y para que así conste, se expide el presente certificado en Alcalá de Henares, a once de abril de dos mil trece.



## **AGRADECIMIENTOS**

Mi mas sincero agradecimiento al Dr. Aníbal Nieto Díaz, director de la tesis, igualmente a quienes integraron el tribunal por sus valiosas sugerencias e interés en la revisión del presente trabajo de investigación.

Al Departamento administrativo de la Presidencia de la República de Colombia y a la Región de Planificación del Occidente Colombiano (CORPES de occidente) por su apoyo a este proyecto. Al Ministerio de Salud y Protección Social, al Departamento Administrativo de Ciencia y Tecnología (COLCIENCIAS), a las secretarías de salud departamentales quienes apoyaron este proyecto en los aspectos técnicos y financieros.

Al Fondo de Población de las Naciones Unidas (UNFPA), a UNICEF Colombia, a la cooperación sur hacia sur por su interés en contribuir a solucionar los problemas de salud e implementar resultados de investigación en nuestro país.

A la Universidad del Valle, especialmente a sus directivas, por su permanente apoyo para el cumplimiento de su misión en docencia, investigación y extensión aplicadas en todas las fases de este proyecto de investigación.

A mi familia por su constante compromiso y apoyo durante el desarrollo del proyecto.

A las gestantes de los diferentes países que ayudaron voluntariamente a la creación y validación del modelo biopsicosocial

En general a cada una de las personas que contribuyeron de una u otra forma para la culminación de este trabajo.

## **RESUMEN**

Título del estudio: Reducción de la mortalidad materna por pre-eclampsia con la aplicación de un modelo biopsicosocial: análisis de una serie de tiempo. Colombia 1998-2010

Área de estudio: Medicina, Salud reproductiva

Objetivo: La pre-eclampsia es la causa más importante de mortalidad materna en los países en vías de desarrollo. Un programa integral de atención prenatal incluyendo componentes biopsicosociales fue desarrollado e introducido a nivel nacional en Colombia. Se describen las tendencias de las razones de mortalidad materna y sus causas relacionadas con el antes y después de la introducción de este programa. Métodos: Las razones de mortalidad materna general y específica fueron monitoreados durante trece años (1998-2010). Un análisis de series de tiempo interrumpidas se realizó con datos mensuales sobre los casos de mortalidad materna. Se evaluaron las tendencias y los cambios de las razones de mortalidad materna y el impacto de estos cambios que se pudieran atribuir a la

introducción de un modelo biopsicosocial. Se realizó análisis multivariado para evaluar las correlaciones entre las diferentes intervenciones. Resultados: Nueve años después de su introducción, la razón de mortalidad materna general se redujo significativamente (25%,  $p = 0,024$ ) debido principalmente a la reducción de la mortalidad materna por pre-eclampsia (45%). La mortalidad materna debida a complicaciones del parto se correlacionó con la incidencia de pre eclampsia ( $R^2$  ajustado = 0,62 IC 95% 0.27-0.94,  $p = 0,006$ ). Las otras causas de mortalidad materna observaron una leve reducción pero no significativa. Cuando se analizaron de manera independiente la intervención biomédica, nutricional y psicosocial no fueron correlacionadas con la mortalidad materna ( $p = 0.112$ ), sin embargo, cuando se analizaron de manera conjunta, como un programa, si se observó una correlación significativa ( $p = 0.042$ ). Conclusión: La mortalidad materna se redujo significativamente después de la introducción de un programa nacional de atención integral a la gestante.

Palabras clave: Mortalidad materna, modelo biopsicosocial, pre-eclampsia, diabetes gestacional, calcio, infección perinatal, estrés psicosocial, soporte social, control prenatal, disfunción endotelial

## ABSTRACT

**Objective:** Preeclampsia is the most important cause of maternal mortality in developing countries. A comprehensive prenatal care program including bio-psychosocial components was developed and introduced at a national level in Colombia. We report on the trends in maternal mortality rates and their related causes before and after implementation of this program.

**Methods:** General and specific maternal mortality rates were monitored for thirteen years (1998-2010). An interrupted time-series analysis was performed with monthly data on cases of maternal mortality that compared trends and changes in national mortality rates and the impact of these changes attributable to the introduction of a bio-psychosocial model. Multivariate analyses were performed to evaluate correlations between the interventions. **Results:** Nine years after its introduction the general maternal mortality rate was significantly reduced (25%,  $p= 0.024$ ). This was mainly due to the reduction of maternal mortality attributed to preeclampsia

(45%). The maternal mortality rate due to labour complications was correlated with the incidence of preeclampsia (adjusted  $R^2=0.62$  CI 95% 0.27-0.94,  $P=0.006$ ). The other causes of maternal mortality did not reveal significant changes. Biomedical, nutritional, psychosocial assessments, and other individual interventions in prenatal care were not correlated to maternal mortality ( $p=0.112$ ); however, together as a model we observed a significant correlation ( $p=0.042$ ). **Conclusions:** Maternal mortality was reduced after the implementation of a comprehensive national prenatal care program.

Key words: Maternal mortality, biopsychosocial model, preeclampsia, gestational diabetes, perinatal infection, psychosocial stress, social support, antenatal care, endothelial dysfunction

## ÍNDICE

<b>CAPÍTULO</b>	<b>PÁGINA</b>
I. INTRODUCCIÓN	1 - 7
• DEFINICIÓN DEL PROBLEMA	8 - 9
• JUSTIFICACIÓN	10 - 11
• MARCO CONCEPTUAL	12 - 26
• HIPÓTESIS	27
II. OBJETIVOS	28
III. MATERIAL Y MÉTODOS	29 - 43
IV. RESULTADOS	44 - 56
V. DISCUSIÓN	57 - 68
VI. CONCLUSIONES	69
VII. BIBLIOGRAFÍA	70 - 81
VIII. TABLAS Y FIGURAS	82 - 90

- ANEXO A.- Carátula del libro reportando los resultados de la prueba piloto
- ANEXO B.- Carátula del libro de capacitación para la introducción del modelo
- ANEXO C.- Carátula del libro de capacitación para la implementación del modelo
- ANEXO D. Formulario para recolección de la información
- ANEXO E.- Mortalidad Materna en Colombia-Documento oficial del gobierno
- ANEXO F.- Software BIOPSICO para la captura de la información y generación de alertas al equipo de salud
- ANEXO G.- Actividades de capacitación y seguimiento
- ANEXO H.- Programas radiofónicos para sensibilizar la atención institucional de la gestante

- ANEXO I.- Registro gráfico del lanzamiento de la política de salud sexual y reproductiva con el modelo-Ministra de Salud.
- ANEXO J.- Reuniones de seguimiento de la implementación del modelo con el Ministerio de Salud y Protección Social
- ANEXO K.- Documento de la cooperación internacional que describe al modelo como una buena práctica para el logro de los objetivos del milenio

## ÍNDICE DE TABLAS

- 1.** Descripción de un modelo biopsicosocial para la identificación e intervención del riesgo materno-perinatal en Colombia Pág. 82 - 85
- 2.** Características socio-demográficas y obstétricas de mujeres embarazadas. Colombia 1998-2010 Pág. 86
- 3.** Intervenciones para reducir el riesgo de pre-eclampsia de acuerdo a la región en Colombia. 1998-2010 Pág. 87
- 4.** Mortalidad materna en Colombia de acuerdo a la causa. 1998-2010 Pág. 88

## **ÍNDICE DE FIGURAS**

- 1.** Serie de tiempo de la Mortalidad Materna con la introducción de un Modelo Biopsicosocial. Colombia 1998-2006 Pág. 89
  
- 2.** Tendencias de la mortalidad materna por causas. Colombia 1998-2010 Pág. 90

# **CAPÍTULO I**

## **INTRODUCCIÓN**

La pre-eclampsia se describió hace más de 100 años y no se conoce la causa, explicado en parte, por que es una patología propia de la especie humana, que no dispone de modelos animales experimentales. Existen dieciséis teorías sobre su etiología, denominándose la enfermedad de las teorías, ocurre con frecuencia en embarazadas pobres, por lo que también es conocida como la enfermedad de la pobreza.

Las teorías sobre su etiología incluyen defectos en la implantación placentaria, deficiente adaptación cardiovascular al embarazo, mecanismos inmunes y genéticos, aumento de la respuesta inflamatoria sistémica, factores nutricionales y

hormonales<sup>1,2</sup> , aspectos sociales<sup>3</sup> y mas recientemente se ha postulado la teoría placentaria <sup>4</sup> por todo lo anterior se ha postulado que la etiología de la pre-eclampsia es multifactorial.

La calidad del control prenatal ambulatorio y de la atención obstétrica hospitalaria han sido herramientas muy útiles para detectar tempranamente la enfermedad, para definir una conducta obstétrica a tiempo, que no ponga en peligro la vida de la madre y el feto, siendo efectiva en países desarrollados.

En países desarrollados la malnutrición, el estrés psicosocial, las infecciones y los desórdenes metabólicos, son tempranamente detectados y manejados, evitando un impacto negativo sobre la función endotelial y el desarrollo del embarazo, la morbilidad y la mortalidad materna<sup>5</sup> .

En los países en desarrollo, en contraste, la malnutrición, el estrés psicosocial, las infecciones y los desórdenes metabólicos son detectados tardíamente o pasan inadvertidos, generando disfunción endotelial temprana con el consecuente riesgo de preeclampsia<sup>6</sup> .

Se han postulado diferentes intervenciones para la prevención de la pre-eclampsia que incluyen actividades en el control prenatal, modificación de los estilos de vida, complementos nutricionales e incluso terapia farmacológica<sup>7</sup>, con resultados negativos que han llevado a algunos autores a declarar que la enfermedad no es prevenible<sup>8</sup>.

En el modelo biopsicosocial lo mas importante es identificar e intervenir los factores de una manera temprana e integral, iniciando en el primer trimestre con la evaluación del riesgo obstétrico y del riesgo nutricional [índice de masa corporal (IMC= peso/talla<sup>2</sup>) (malnutrición IMC < 19 o > 25)]<sup>9</sup>; continuando en el segundo trimestre con la evaluación del riesgo biopsicosocial prenatal (RBS >3)<sup>10</sup>, complementado con la búsqueda activa de infecciones asintomáticas y la diabetes gestacional, continuando en el tercer trimestre con el seguimiento gráfico del comportamiento de la altura uterina el peso materno y la presión arterial diastólica<sup>11</sup>, buscando evitar daños y generando un plan de intervención oportuno y consecuente.

Los factores mas asociados con la etiopatogenia de la pre-eclampsia son los defectos en la implantación placentaria<sup>12</sup>, el estrés oxidativo y la vasoconstricción<sup>13</sup> causando una acción negativa sobre el endotelio vascular, y su consecuente disfunción endotelial<sup>14</sup>.

El endotelio vascular materno sano puede compensar el efecto de la vasoconstricción liberando sustancias vasodilatadoras como son la prostaglandina E<sub>2</sub> y el óxido nítrico que además reduce la adhesividad plaquetaria<sup>14</sup>.

Cuando una mujer embarazada desarrolla pre-eclampsia estas sustancias vasodilatadoras se aumentan, de manera compensatoria a la vasoconstricción, pero funcionalmente inactivas, inferido por los niveles de GMP cíclico<sup>15</sup>; lo que propone el modelo es aumentar la producción de óxido nítrico sin que éste pierda su actividad funcional, con una triple estrategia que describiremos a continuación.

La primera estrategia es aumentar la ingesta de calcio, ion inductor de la actividad funcional de la óxido nítrico sintasa (eNOS) que a partir de la arginina produce el óxido nítrico<sup>15</sup>.

La segunda estrategia es evitar la inactivación funcional del óxido nítrico controlando la sobreproducción de radicales libres y de la actividad oxidativa, con un reconocido efecto negativo sobre el endotelio vascular materno<sup>14</sup>.

La tercera estrategia es inducir mecanismos protectores para el riesgo de pre-eclampsia como son la reducción del calcio libre intracelular y el mejoramiento de la funcionalidad del endotelio vascular con la combinación nutricional de calcio y ácido linoleico<sup>16-18</sup>, lo cual no se consigue con la suplementación sola de calcio<sup>19</sup>.

Los países desarrollados tienen una ingesta adecuada de calcio en su dieta basal y de ácidos grasos poliinsaturados esenciales funcionales (> 1000 mg/ día, respectivamente) lo cual completa perfectamente las necesidades fisiológicas de estos nutrientes<sup>20,21</sup>, en contraste, en los países en desarrollo, las ingestas en la población para el calcio son bajas (< 600 mg/día)<sup>22</sup> al igual que para los ácidos grasos poliinsaturados esenciales funcionales (< 400 mg/día).

Canadá, España y Finlandia tiene ingestas altas en su dieta tanto para calcio como para ácidos grasos poliinsaturados esenciales funcionales. La incidencia de pre-eclampsia se correlaciona inversamente de acuerdo a la ingesta de ácidos grasos poliinsaturados esenciales funcionales<sup>23</sup>.

Se conoce que las concentraciones de calcio libre intracelular por acción del GMP cíclico relajan la fibra muscular del vaso sanguíneo con la consecuente vasodilatación<sup>15</sup>, también se conoce que las gestantes que desarrollan pre-eclampsia tienen aumentadas las concentraciones de calcio libre intracelular aumentando el tono vasomotor y generando vasoconstricción e hipertensión arterial<sup>24</sup>.

Un ensayo clínico controlado estudió las concentraciones de calcio libre intracelular en gestantes de alto riesgo que recibieron calcio (sin ácido linoleico) y observó que las concentraciones de calcio libre intracelular no se modificaron al compararlo con las concentraciones de las gestantes de alto riesgo que recibieron solamente placebo<sup>19</sup>.

Los tres ensayos clínicos controlados con gestantes de alto riesgo realizados entre Colombia, China y Bangladesh, demostraron que la asociación nutricional de calcio y ácido linoleico, no solo mejoraron la función endotelial<sup>25</sup> sino que fueron capaces de reducir las concentraciones libres de calcio intracelular<sup>26</sup> , con la consecuente relajación de la fibra muscular del vaso sanguíneo y la vasodilatación.

## **DEFINICIÓN DEL PROBLEMA**

En los países en desarrollo la mortalidad materna es cuatro veces mas alta que en los países desarrollados.

En América latina la principal causa de muerte materna es la pre-eclampsia<sup>27</sup>.

La pre-eclampsia es la principal causa de morbilidad materna extrema, de muerte perinatal, de prematuridad y de bajo peso al nacer considerándose un problema de salud pública<sup>28</sup>.

La pre-eclampsia aportó en 1997 el 43% de las muertes maternas en Colombia<sup>28</sup>.

En varias décadas la estructura de la mortalidad materna no tuvo ningún cambio continuando la pre-eclampsia en primer

lugar aportando mas de la tercera parte del total de muertes maternas en Colombia<sup>28</sup>.

## **JUSTIFICACIÓN**

El gobierno de la República de Colombia reportó que la tendencia de la mortalidad materna en las últimas décadas no estaba de acuerdo con el grado de desarrollo del país, que no se había observado ningún cambio en su estructura, e invitó a la comunidad académica, al sector salud, y a todos los actores relacionados con el tema, a proponer, a desarrollar y a implementar intervenciones costo-efectivas que ayudaran a disminuir este problema.

El gobierno de la República de Colombia se comprometió internacionalmente a reducir la mortalidad materna en un 50% en el cumplimiento de las metas del milenio.

El gobierno de la República de Colombia recomendó a las entidades territoriales la implementación del modelo

biopsicosocial como una buena práctica para la reducción de la mortalidad materna<sup>29</sup>.

La mortalidad materna tiene graves implicaciones tanto sociales como familiares.

La morbilidad materna extrema por pre-eclampsia aporta una alta proporción de pérdida de años de vida saludables (AVIS) y de discapacidad a las mujeres que la padecen, con altos costos sociales y hospitalarios.

## **MARCO CONCEPTUAL**

### **Introducción**

Si bien la pre-eclampsia es la enfermedad de las múltiples teorías se acepta que hay un defecto básico de implantación placentaria<sup>12</sup> , una falla en la segunda fase de migración de células del trofoblasto y unos factores maternos que pueden inducir expresión genética y disfunción endotelial<sup>14,30</sup> aumentando el riesgo de falla múltiple de órganos y de muerte materna<sup>31</sup>.

Si bien la pre-eclampsia no es prevenible, los factores maternos presentes en el embarazo que inducen oxidación y disfunción endotelial, si son modificables, que con una intervención adecuada, el endotelio vascular podría conservar su actividad

funcional, evitando la agregación plaquetaria y la vasoconstricción<sup>14</sup>.

La opción terapéutica mas aceptada, cuando se diagnostica la pre-eclampsia, es desembarazar la paciente, en el momento mas adecuado, preservando hasta donde se pueda, la salud materno-fetal. El sulfato de magnesio ha sido utilizado para evitar las convulsiones<sup>32</sup>, estabilizando la presión arterial, mientras se define la conducta obstétrica mas adecuada<sup>33</sup>. Si bien el uso de sulfato de magnesio está estandarizado y recomendado en Colombia, permaneció alta (Figura 1) debido probablemente a que cuando existía disfunción endotelial severa, esta aumenta el riesgo de presentar falla de múltiples órganos, cuando se desarrolla la enfermedad, aumentando significativamente el riesgo de muerte materna<sup>31</sup>.

## **Prueba Piloto**

Una vez validado el modelo y conocido por el gobierno nacional , éste tomó la decisión de evaluarlo, inicialmente en la región del occidente colombiano, como una prueba piloto (1995-1996) contando con el apoyo técnico, financiero y el seguimiento de la región de planificación del occidente colombiano (CORPES de occidente), del Ministerio de Salud y Protección Social, incluyendo 15.354 mujeres embarazadas del régimen subsidiado pertenecientes a 342 municipios de diferentes áreas geográficas, étnicas y culturales de seis departamentos del occidente del país (Caldas, Cauca, Chocó, Nariño, Risaralda, Valle)<sup>34</sup>.

El Ministerio de Salud y Protección Social acompañó este proceso de capacitación y seguimiento, lo que permitió evaluar técnicamente al modelo, evaluando el proceso de implementación, y a valorar los resultados.

La Universidad del Valle apoyó las capacitaciones en este proyecto, evaluó sus resultados con objetividad al contratar un investigador canadiense externo, quien consolidó las bases de

datos departamentales, generó y certificó los resultados ante el Ministerio de Salud, los cuales fueron publicados en formato de libro (Anexo A-C).

A todas las gestantes se les garantizó el acceso a los exámenes de laboratorio y al suministro oportuno de los micronutrientes y medicamentos necesarios para una adecuada aplicación del modelo (Anexo D)(Tabla 1).

La razón de mortalidad materna promedio de los seis departamentos del occidente de Colombia fue un 52% menor que la razón de mortalidad materna promedio de los 36 departamentos restantes del país (rango: 60-63 x 10<sup>5</sup> recién nacidos vivos, versus, rango: 74-100 x 10<sup>5</sup> recién nacidos vivos) durante el mismo período de tiempo.

En una publicación oficial el gobierno nacional reportó un análisis sobre los indicadores en salud en Colombia y describió que en el período de tiempo cuando se realizó la prueba piloto en el occidente de Colombia, fue el período de tiempo con la mas baja mortalidad materna en Colombia en las últimas décadas (Anexo E).

## **Infección y Pre-eclampsia**

En este estudio se observó una incidencia alta de infecciones urinarias asintomáticas, cervicales y vaginales (rango 23%-32%) identificadas por búsqueda activa, las cuales recibieron un tratamiento oportuno y completo, al igual se observó que a pesar de la pobreza de las gestante, por ser del régimen subsidiado en salud, se observó una baja incidencia de pre-eclampsia (1.8%)<sup>34</sup>.

Con estos resultados reportamos como teoría, la potencialidad que tienen las infecciones maternas para inducir disfunción endotelial y que su tratamiento oportuno podría limitar la disfunción endotelial<sup>34</sup>.

En un estudio independiente sobre enfermedad periodontal y pre-eclampsia reportamos cómo la enfermedad periodontal se asocia a la pre-eclampsia, con una alta prevalencia en gestantes pobres<sup>35</sup>, observando que un 23% de las gestantes incluidas en el estudio, se les cultivó bacterias gram negativas y anaerobias, con gran capacidad pro-inflamatoria<sup>36</sup>.

Este estudio demostró que a mayor severidad de la enfermedad periodontal, en gestantes con pre-eclampsia, una mayor concentración de proteína C-reactiva y por tanto mayor inflamación, observando una dosis respuesta positiva entre la severidad de la enfermedad periodontal y la proteína C-reactiva<sup>37</sup>; se conoce que la IL-6 induce proteína C-reactiva, metalo-proteinasa y disfunción endotelial<sup>14</sup>.

Un meta-análisis reciente reportó que el análisis de todas las publicaciones relacionadas entre la infección materna y la pre-eclampsia, reportó que las únicas infecciones que aumentan el riesgo para la enfermedad en su orden son la infección urinaria y la enfermedad periodontal<sup>38</sup>; el modelo propone búsqueda activa de las mismas para un tratamiento oportuno<sup>39</sup> (anexo a).

## **Validación Internacional del Instrumento de Riesgo Biopsicosocial Prenatal**

La comunidad científica internacional mostró interés en validar la identificación de riesgo biopsicosocial prenatal<sup>10</sup>, con pacientes de otros países, inicialmente se realizó en países de América latina (Argentina, Colombia, Honduras, Uruguay)<sup>40</sup> y luego se continuó el proceso de validación externa en varios países del Asia (Bangladesh y China), logrando replicar los resultados originales<sup>41</sup>.

Los anteriores estudios no describieron los mecanismos moleculares que explicaban la interacción del riesgo biomédico y psicosocial con respecto a la pre-eclampsia, ya que no era su objetivo; sin embargo, dos décadas después, investigadores americanos, describieron cómo el riesgo psicosocial es capaz de inducir sustancias pro-inflamatorias como la IL-6 en niveles altos capaces de inducir disfunción endotelial<sup>42</sup>.

El riesgo psicosocial además de inducir sustancias pro-inflamatorias y disfunción endotelial deprime la respuesta de inmunidad celular en gestantes con preeclampsia<sup>43</sup>,

aumentando la agresividad de las infecciones asintomáticas y la inflamación<sup>44</sup> ; mecanismos que justifican plenamente la evaluación del riesgo biopsicosocial prenatal y su intervención oportuna.

## **Intervención del Riesgo Nutricional**

El riesgo nutricional en la gestante se relaciona con resultados adversos para la salud de la madre y el recién nacido<sup>39</sup>, el modelo plantea la evaluación profesional por nutricionista para los casos de riesgo materno-perinatal en los casos extremos [desnutrición materna (IMC < 19) y obesidad materna (IMC >30)], en el sobrepeso sin obesidad (IMC 19-30)<sup>9</sup> se recomendó la educación nutricional materna y evitar la inactividad física.

Todas las embarazadas en el estudio recibieron los micronutrientes preventivos de toda atención prenatal de acuerdo con las normas del Ministerio de Salud y Protección Social (sulfato ferroso, carbonato de calcio, ácido fólico).

Donde no se disponía de un profesional de la nutrición los equipos de salud fueron entrenados para intervenir el estado nutricional anormal de la gestante, bien sea con complementación nutricional para los casos de desnutrición y para los casos de obesidad se proporcionó educación y se recomendó evitar la inactividad física.

En los países desarrollados la ingesta de calcio y de ácidos grasos insaturados esenciales funcionales es alta (> 1000 mg/día) por lo cual en estos países no es necesaria la complementación por que son aportados por la dieta.

Con el suplemento de calcio a dosis de 1200 mg/día de calcio elemental, en poblaciones con ingesta nutricional baja, no se demostró efecto preventivo de la pre-eclampsia, reduciendo la eclampsia hasta un 32%<sup>45</sup>.

En la prueba piloto<sup>34</sup> 1.443 gestantes recibieron la suplementación de calcio combinada con ácido linoleico, observando una incidencia de pre-eclampsia bastante baja (1.8%) para un país en desarrollo (incidencia esperada rango entre 5% a 8%)<sup>3</sup>.

Los tres ensayos clínicos controlados que evaluaron el efecto de la combinación de calcio y ácido linoleico han demostrado mecanismos específicos que le han dado plausibilidad biológica a las intervenciones en la reducción del riesgo de preeclampsia<sup>17,18,25,26</sup>.

# **Validación Internacional de la Suplementación Nutricional en Gestantes con Riesgo de Pre-eclampsia**

La comunidad científica internacional mostró interés en validar la intervención nutricional en gestantes de riesgo para pre-eclampsia incluyendo en los estudios pacientes de otros países.

El proceso de validación externa de la asociación nutricional calcio-ácido linoleico para gestantes con riesgo de pre-eclampsia, permitió replicar los resultados preliminarmente reportados sobre su efectividad y además de la reducción de las concentraciones libres de calcio intracelular<sup>26</sup> y del incremento de  $\text{PgE}_2$ <sup>17</sup> se demostró mejoramiento de la función endotelial con su uso<sup>25</sup>.

## **Intervención del Riesgo de Pre-eclampsia con el uso de Ácido Acetil Salicílico (ASA)**

En el modelo se ha indicado ácido acetil salicílico a dosis baja (75 mg/día)<sup>46</sup> en tres condiciones clínicas específicas como son el antecedente de pre-eclampsia ocurrida antes de la semana 32 de gestación, la gestante con hipertensión arterial establecida previamente y el síndrome de anticuerpos anti-fosfolípidos en el embarazo actual<sup>47</sup> (Tabla 1).

## **Proyecto De Investigación**

Estando el modelo biopsicosocial descrito y validado tanto nacional como internacionalmente, en América latina y Asia, el Ministerio de Salud y Protección Social lo incluyó primero como política nacional de salud pública, luego introduciéndolo en el país (Anexo B) y finalmente implementándolo (Anexo C)<sup>48</sup>.

La línea de base de mortalidad materna para este proyecto de investigación fue la mortalidad materna ocurrida entre 1998 y 1999 (Figura 1) período en el cual no existía ningún proyecto de intervención sobre la mortalidad materna en Colombia, y previo a la intervención.

La implementación de los protocolos obstétricos se realizó en el país entre 2000-2001. La introducción del modelo se realizó entre 2002-2006 y su implementación se realizó entre 2007-2010<sup>49</sup> (Anexo C).

El objetivo del modelo biopsicosocial fue reducir factores de riesgo obstétricos (biomédicos y nutricionales) conjuntamente con los psicosociales, que al intervenirlos de manera integral,

pudiera mejorar la respuesta inmunológica y endotelial materna para reducir la letalidad por pre-eclampsia.

El Ministerio de Salud y Protección Social concertó con un grupo de expertos en el área y difundió los protocolos desarrollados para la atención obstétrica y perinatal del país, de acuerdo a la medicina basada en la evidencia, con el objetivo de reducir la mortalidad materna y perinatal en Colombia (Resolución 412 de 2000)<sup>50</sup>.

Durante 2000-2001 los equipos de salud de todo el país recibieron actualización y capacitación para aplicación de los protocolos para el manejo ambulatorio y hospitalario de la atención médica obstétrica, estas capacitaciones las realizó las secretarías departamentales de salud, el modelo ya existía pero fue únicamente presentado, ya que para su aplicación en ese momento no se contaba con los insumos para su aplicación en todo el país (Tabla 1).

El modelo biopsicosocial con el apoyo de las secretarías de salud departamentales, las entidades promotoras de salud (EPS), las administradoras de régimen subsidiado (ARS) se

introdujo en el país durante 2002-2006 realizando un proceso de capacitación nacional, apoyado por la Universidad del Valle y el Ministerio de Salud y Protección Social.

El modelo biopsicosocial y sus intervenciones se incluyeron en el Plan Nacional de Salud Pública (Decreto 3037, Ministerio de Salud y Protección Social)<sup>51</sup> el cual fue de carácter obligatorio, tanto para la implementación de los protocolos estandarizados de atención obstétrica como para la implementación del modelo, garantizando de esta manera, la continuidad de los insumos para la aplicación del modelo.

Este proyecto describe, analiza y reporta las tendencias, los cambios, en la mortalidad materna y su estructura antes y después de la introducción y aplicación del modelo biopsicosocial a nivel nacional.

Hasta el momento el efecto de este programa nacional sobre la mortalidad materna no se conoce.

## **HIPÓTESIS**

### **Hipótesis nula**

La implementación del modelo biopsicosocial en la atención prenatal no modifica ni la tendencia ni la estructura de la mortalidad materna en la población Colombiana.

## **CAPÍTULO II**

### **OBJETIVOS**

#### **Objetivo General**

Evaluar el efecto de la introducción del modelo biopsicosocial para la atención prenatal con respecto a la mortalidad materna general en Colombia.

#### **Objetivos Específicos**

Evaluar la tendencia de la mortalidad materna con la introducción del modelo biopsicosocial en Colombia.

Evaluar los cambios en la estructura de la mortalidad materna con la implementación del modelo biopsicosocial en Colombia.

## **CAPÍTULO III**

### **MATERIALES Y MÉTODOS**

La capacitación para la aplicación de los protocolos de atención obstétrica estandarizada como del modelo biopsicosocial, la realizaron las secretarías departamentales de salud, las entidades promotoras de Salud (EPS) y las administradoras del régimen subsidiado (ARS).

La Universidad del Valle capacitó a capacitadores a todo el país tanto en la red pública como en la red privada.

La vigilancia oficial de las entidades gubernamentales competentes en la materia a nivel territorial (oficinas de inspección, vigilancia y control, de las secretarías de salud de los departamentos) y a nivel nacional desde el Ministerio de

Salud y Protección Social aseguraron el cumplimiento de los mismos.

Los protocolos y la normatividad (Resolución 412, 2000, Ministerio de Salud y Protección Social) incluía actividades de educación médica continua para los profesionales de la salud en zonas rurales, el aumento de la cobertura de la atención de la atención prenatal y la atención institucional durante el parto<sup>52</sup>, la aplicación del código rojo para la hemorragia postparto<sup>53</sup>, acciones que fueron tenidas en cuenta y normadas de acuerdo con los protocolos de atención obstétrica estandarizados.

Desde la década de los noventa la vigilancia de la mortalidad materna en Colombia ha tenido un doble sistema de notificación, sistema SIVIGILA y las estadísticas vitales; y un programa de garantía de la calidad, para asegurar una buena atención médica; ambos administrados y vigilados por el gobierno nacional.

La estrategia para reducción de riesgo de mortalidad materna por pre-eclampsia fueron los protocolos de atención obstétricos

estandarizados y el modelo biopsicosocial para la atención prenatal ambulatoria y para la atención hospitalaria fueron los protocolos obstétricos estandarizados.

El modelo evalúa e interviene integralmente, el riesgo nutricional y psicosocial en gestantes ambulatorias de riesgo, como elemento innovador e integrador de la atención materna.

El estudio fue prospectivo con trece años de seguimiento, registrando los casos de mortalidad materna mensualmente desde 1998 hasta 2010. Se calculó la razón de mortalidad materna de acuerdo a los casos reportados y verificados con relación a los recién nacidos.

Se evaluó la tendencia y los cambios antes de la aplicación del modelo (1998-1999) (línea de base), con la implementación de los protocolos obstétricos estandarizados (2000-2001), con la introducción del modelo (2002-2006) y con la implementación del modelo además de los protocolos obstétricos estandarizados (2007- 2010).

La estructura de la mortalidad materna se evaluó comparando la evolución de la pre-eclampsia con respecto a la mortalidad

materna general durante cuatro períodos de tiempo: antes del modelo( línea de base) (1998-1999), con la implementación de los protocolos obstétricos estandarizados (2000-2001), con la introducción del modelo biopsicosocial (2002-2006) y con la implementación de los protocolos obstétricos estandarizados y el modelo<sup>51</sup>.

En las capacitaciones se proporcionó la papelería necesaria para la captura de la información (Anexo D), se proporcionaron mas de quince mil libros para la replicación de la metodología como material didáctico en todo el país (Anexos A-C), se capacitó y se proporcionó el software (BIOPSICO) que permitió capturar la información individual de cada gestante y alertó a los equipos de salud sobre los riesgos que tenía la paciente, sugiriendo intervenciones de manera automatizada, y reportando los resultados materno-perinatales (Anexo F).

El software fue programado especialmente para el proyecto, evaluó la calidad de la atención prenatal en términos de morbilidad y mortalidad, evaluó la mortalidad y su relación con la aplicación del modelo.

El software permitió construir una base de datos e identificar resultados materno perinatales adversos y fallas en la atención institucional lo cual sirvió para el mejoramiento continuo, insumo necesario para las reuniones de seguimiento.

### **Evaluación del cumplimiento de la aplicación del modelo**

Se estableció una estrategia de verificación de la implementación de la metodología y del acceso a los insumos necesarios mínimos para una adecuada aplicación del modelo, lo cual era evaluado en los talleres de seguimiento por parte de las instituciones a nivel nacional (Anexo G).

### **Análisis estadístico y epidemiológico**

La mortalidad materna general y específica fue monitorizada desde 1998 hasta 2010 con un doble sistema de registro para tener mayor confiabilidad en el registro paralelamente

capturamos y sistematizamos la información de la atención individual a las gestantes que asistieron a las instituciones prestadoras de salud (IPS) de manera individual, por institución, ciudad y región del país.

Para analizar y comparar las tendencias y cambios en las tasas de mortalidad materna nacional y su impacto, atribuibles a la introducción del modelo, se realizó un análisis estadístico y epidemiológico mediante el análisis de serie de tiempo interrumpido según la técnica de Box y Jenkins<sup>52</sup>.

### **Bases de Datos**

Con la información de mortalidad materna reportada por el doble sistema de notificación obligatoria para la vigilancia de la mortalidad materna implementado en el país desde 1998 se construyó la base de datos para el análisis de la mortalidad materna y el análisis de serie de tiempo interrumpida.

Con la información individual de la atención a las gestantes en las instituciones prestadoras de salud se construyó otra base de

datos para la evaluación e intervención del riesgo y de su resultado materno-perinatal, realizando análisis de regresión lineal múltiple, para observar correlaciones entre la razón de mortalidad materna general y específica con relación a la cobertura de las intervenciones.

Las variables dependientes fueron la mortalidad materna y sus causas mas frecuentes: pre-eclampsia- eclampsia, síndrome de HELLP, hemorragias (posparto, desprendimiento prematuro de placenta, placenta previa)<sup>53</sup>, aborto séptico y sepsis puerperal, complicaciones durante la atención del parto, y el embolismo pulmonar.

Las variables independientes fueron las intervenciones realizadas en la atención biomédica (obstétrica y nutricional) y la intervención de apoyo social para antagonizar el efecto negativo de los altos niveles de estrés<sup>54</sup> (Tabla 1).

## **Trabajo de Campo**

El primer paso fue capacitar a los equipos de salud en los protocolos de atención obstétrica estándar y sensibilizar a los equipos de salud acerca de la metodología del modelo lo cual lo realizó el Ministerio de Salud y Protección Social y las secretarías de salud departamentales durante 2000 y 2001.

La introducción del programa se realizó entre 2002 y 2006, se proporcionó un libro sobre la metodología y soporte científico del modelo, con base en los estudios publicados y la prueba piloto (primera edición, 7300 libros ISBN 958-670-095-X) (Anexo A).

En la introducción del modelo se proporcionó la segunda edición del libro (3100, ISBN 958-33-3447-2) (Anexo b), la metodología se reforzó en esta actividad, se resolvieron preguntas, y se evaluó preliminarmente la introducción del modelo y el uso del software en las instituciones, mediante reuniones de seguimiento (Anexo G).

Todos los libros fueron presentados por el Ministro de Salud y la Protección Social del gobierno vigente, con una declaración específica de la aprobación científica y ética de este proyecto.

El consentimiento informado no se requirió puesto que el modelo era la aplicación de una política nacional de salud pública sin riesgos previos demostrados en la prueba piloto<sup>34</sup>.

La tercera edición del libro fue usada para la implementación del modelo en el país, cuando fue decretado por el gobierno, tuvo una edición mas limitada, puesto que el modelo ya se había introducido (1.000 libros ISBN 978-958-670-716-9) (Anexo C).

### **Intervención del alto riesgo biopsicosocial prenatal**

La estrategia de intervención del alto riesgo biopsicosocial alto( $\geq 3$  puntos)<sup>10</sup>, se hizo proporcionando manejo médico a los factores de riesgo biomédicos obstétricos de la gestante (Tabla 2) que se identificaron en la evaluación del riesgo biopsicosocial

prenatal<sup>10,40,41</sup> conjuntamente con las intervenciones grupales e individuales necesarias.

Las intervenciones grupales fueron dirigidas a mejorar la información a la gestante sobre su alto riesgo y para aclarar temores infundados sobre su riesgo y algo importante como era que ellas percibieran que contaban con recursos importantes para afrontar su riesgo<sup>39</sup>. Las intervenciones individuales fueron dirigidas a mejorar la red de apoyo social y familiar de la gestante que es el antagonista fisiológico del estrés organizado en los seres humanos.

### **Definición de Variables Clínicas**

La hipertensión gestacional se definió como la hipertensión arterial inducida por el embarazo ( $\geq 140/90$  mm Hg) después de veinte semanas de gestación sin proteinuria significativa ( $<300$  mg/24 horas).

La pre-eclampsia se definió como la hipertensión arterial inducida por el embarazo con proteinuria significativa ( $\geq 300$  mg / 24 horas).

La eclampsia se definió como la pre-eclampsia con convulsiones<sup>45</sup>.

El síndrome HELLP se definió como la hipertensión inducida por el embarazo con hemólisis, enzimas hepáticas elevadas y un recuento bajo de plaquetas<sup>45</sup>.

### **Captura de Datos y Proceso de la Información**

El Departamento Nacional de Estadística (DANE) (estadísticas [www.dane.gov.co / vital](http://www.dane.gov.co/vital)) recopiló datos sobre la mortalidad derivada de la maternidad. Un comité de vigilancia epidemiológica analizó las muertes maternas (COVE).

El comité es establecido por ley y está compuesto por el médico a cargo del paciente, por ginecólogos independientes y académicos, por epidemiólogos y funcionarios del gobierno.

Este comité analiza cada historia clínica, la ficha de la autopsia patológica y verbal para determinar la causa de muerte materna y los factores asociados.

### **Plan de Análisis**

Con la base de datos del sistema dual de vigilancia de la mortalidad materna se hizo un análisis de serie de tiempo interrumpido que se llevó a cabo para analizar la introducción del modelo biopsicosocial en Colombia, antes de su introducción (1998-2001) y con su introducción en el país (2002-2006).

Para poder evaluar la evolución de la estructura de la mortalidad materna se necesitaba un mayor tiempo por ser un proyecto nacional, por esto se realizó por trece años.

Se analizó la contribución de la pre-eclampsia en la estructura de la mortalidad materna, por ser la primera causa, y así poder evaluar su tendencia.

Se realizó un análisis de regresión lineal múltiple para evaluar el grado de correlación entre las variables dependientes e independientes.

Los coeficientes de correlación y sus intervalos de confianza del 95% se calcularon utilizando el paquete estadístico SPSS para Windows (versión 11.5). Una  $p < 0,05$  se consideró como estadísticamente significativa.

### **Técnica de Análisis de Serie de Tiempo**

Se usó la técnica desarrollada por Box y Jenkins<sup>52</sup> con un modelo de análisis de impacto (ARIMA) construyendo los componentes de intervención (DUMMIES) para comprobar si había algún impacto de la intervención que no podía ser explicado por las fluctuaciones normales y las tendencias a largo de la serie de tiempo.

El valor  $c$  en el análisis de serie interrumpida de tiempo se calculó con la siguiente fórmula  $c = \frac{\sum_{h=1}^H e_{I-2+h}^2}{(I-2+h)^2 / \sigma^2}$ ,

$\sigma^2$  = varianza residual antes de la intervención y  $e_{(I-2+h)}^2$  varianza residual después de la intervención.

Si el valor  $c$  calculado era alto, se evidenciaba que la intervención si modificó la serie de tiempo, independiente de las fluctuaciones normales.

### **Definición de Variables**

La razón de mortalidad materna se definió como la relación entre el número de muertes maternas por cada 100.000 nacidos vivos.

La razón de mortalidad materna general incluyó todas las causas de mortalidad materna. Las razones específicas de mortalidad materna se calcularon para las causas más comunes de muerte materna.

La razón de mortalidad materna tanto general como específica se evaluó de manera mensual en el país.

La cobertura de la aplicación del modelo en la población se evaluó determinando la proporción de pacientes embarazadas

identificadas con alto riesgo que recibieron suplementos de calcio, las mujeres embarazadas que fueron identificadas y tratadas oportunamente para infecciones urinarias, las mujeres embarazadas que fueron identificadas y tratadas para diabetes gestacional y las mujeres embarazadas identificadas con alto riesgo biopsicosocial prenatal (Tabla 1) .

### **Categorización de Variables**

En el presente estudio la mortalidad materna general y específica fueron las variables dependientes, las variables independientes fueron las gestantes que recibieron atención prenatal temprana en el primer trimestre con identificación e intervención del riesgo obstétrico, nutricional y psicosocial.

## **CAPÍTULO IV**

### **RESULTADOS**

#### **Caracterización de la Población Obstétrica**

Las mujeres embarazadas que estuvieron en control prenatal fueron incluidas en el estudio y se aplicaron los protocolos obstétricos estandarizados como también la metodología del modelo biopsicosocial (Tabla 1).

El 74% de las embarazadas en control prenatal tuvieron una adecuada aplicación de ambas normas como una estrategia.

Las características socio-demográficas y obstétricas de las gestantes estudiadas no se modificaron con la introducción del modelo para justificar que pudieran haber influido de manera positiva o negativa en los resultados del estudio.

La edad promedio fue de 24.5 años (24.2±6.5 años antes del modelo y 24.9± 6.9 años con el modelo), 17 % gestantes eran afro-colombianas (16.9% antes del modelo y 17.8% con el modelo), 4.5% eran indígenas (4.4% antes del modelo y 4.9% con el modelo), 78.5% eran de mezclas étnicas diversas (78.7% antes del modelo y 78.2% con el modelo).

No tenían escolaridad, no sabían leer ni escribir, el 5.15% (5.2% antes del modelo y 5.1% con el modelo), 6.5% adolescentes eran menores de 16 años (5.8% antes del modelo y 7.1% con el modelo), 35% tenían su primer embarazo (34.2% antes del modelo y 35.8% con el modelo), 2.9% tenían hipertensión arterial crónica asociada al embarazo (2.8% antes del modelo y 3.2% con el modelo), 0.8% tenían embarazo múltiple (0.7% antes del modelo y 0.9% con el modelo), 35% de ellas tuvieron sección cesárea (34.8% antes del modelo y 35.9% con el modelo).

## **Verificación del Cumplimiento del Protocolo**

La aplicación adecuada del modelo se verificó por las oficina de inspección vigilancia y control de las secretarías de salud departamentales, organismos oficiales del estado que tienen estas funciones por ley.

Desde el punto de vista de la investigación se verificó el cumplimiento de los protocolos con los siguientes indicadores:

1) cobertura del suplemento de calcio y/o ácido linoleico observó un rango entre 56.8% y 97.1%) 2) identificación del alto riesgo biopsicosocial con su respectiva intervención observó un rango entre 8.9% y 22.1% 3) detección y tratamiento de infecciones del tracto urinario observó un rango entre 5.7% y 41.6% 4) identificación y tratamiento de diabetes gestacional observó un rango entre 0.9% y 3.2%.

La variabilidad en el cumplimiento de los protocolos obedeció a que el país cuenta con mas de 1000 municipios observando variaciones locales en la adherencia a los protocolos.

## **Resultados del Desenlace Materno-Perinatal**

Se observó un mayor efecto protector del modelo en la prevención de pre-eclampsia en aquellas gestantes quienes tenían el antecedente de haber tenido la enfermedad en embarazo anterior o cuando tenían en el embarazo actual una patología de base asociada.

Las mujeres embarazadas con seguro de atención médica pre pagada, con acceso inmediato a atención especializada, observaron la menor incidencia de pre-eclampsia con un rango entre 0.4% y 1.4%, dependiendo del área geográfica; en contraste, las mujeres embarazadas sin seguro de atención médica pre pagada, observaron una incidencia mayor de pre-eclampsia con un rango entre 1.4% y 3.2% dependiendo del área geográfica; incidencias de todas maneras baja (Tabla 2) comparado con el histórico en el país (rango 5%-8%)<sup>55</sup>.

Los recién nacidos definidos como grandes para la edad gestacional (> percentil 90), antes de la introducción de las normas (línea de base) se observaron en una proporción de 5.1% de las gestantes, con la implementación de los protocolos

obstétricos estandarizados se observaron en una proporción de 4.9% (reducción de 4.0%) y con la introducción del modelo se observaron en una proporción de 4.1% (reducción de 19.6%) (Tabla 4).

### **Resultados en la Mortalidad Materna**

La línea de base para mortalidad materna general (1998-1999) fue de 100 x 10<sup>5</sup> nacidos vivos. Con la implementación de los protocolos obstétricos estandarizados se observó una mortalidad materna general media (2000-2001) de 91 x 10<sup>5</sup> nacidos vivos (reducción de 9.0%). Con la introducción del modelo (2002-2006) se observó una mortalidad materna general media de 75 x 10<sup>5</sup> nacidos vivos (reducción de 25.0%) (Figura 1).

No se observaron cambios en la natalidad en el país que pudieran estar asociados a cambios en la mortalidad materna general ( $p= 0,83$ ).

La línea de base para mortalidad materna específica por pre-eclampsia (1998-1999) fue de  $29.5 \times 10^5$  nacidos vivos. Con la implementación de los protocolos obstétricos estandarizados se observó una mortalidad materna específica para pre-eclampsia de 28.9% (reducción de 3.6%) y con la introducción del modelo se observó una mortalidad materna específica para pre-eclampsia de  $15.9 \times 10^5$  nacidos vivos (reducción de 45.5%).

La línea de base para mortalidad materna específica por complicaciones del parto fue de  $8.6 \times 10^5$  recién nacidos vivos. Con la introducción de los protocolos obstétricos estandarizados fue de  $7.2 \times 10^5$  nacidos vivos (reducción de 25.6%) y con el modelo fue de  $6.4 \times 10^5$  nacidos vivos (reducción de 34.4%).

La línea de base para mortalidad materna específica por hemorragia post parto, placenta previa y desprendimiento prematuro de placenta fue de  $19.5 \times 10^5$  recién nacidos vivos; con la introducción de los protocolos obstétricos estandarizados fue de  $16.8 \times 10^5$  nacidos vivos (reducción de

13.9%) y con el modelo fue de  $14.9 \times 10^5$  nacidos vivos (reducción de 23.6%).

La línea de base para mortalidad materna específica por embolismo pulmonar fue de  $2.8 \times 10^5$  recién nacidos vivos, con la introducción de los protocolos obstétricos estandarizados fue de  $2.7 \times 10^5$  nacidos vivos (reducción de 3.7%) y con el modelo fue de  $2.7 \times 10^5$  nacidos vivos (reducción de 3.7%).

La línea de base para mortalidad materna específica por sepsis (post aborto y postparto) fue de  $10.2 \times 10^5$  recién nacidos vivos, con la introducción de los protocolos obstétricos estandarizados fue de  $10.1 \times 10^5$  nacidos vivos (reducción de 1.0%) y con el modelo fue de  $10.0 \times 10^5$  nacidos vivos (reducción de 2.0%).

La línea de base para mortalidad materna específica por trombofilia<sup>77</sup> fue de  $2.87 \times 10^5$  recién nacidos vivos, con la introducción de los protocolos obstétricos estandarizados fue de  $2.85 \times 10^5$  nacidos vivos (reducción de 0.7%) y con el modelo fue de  $2.82 \times 10^5$  nacidos vivos (reducción de 1.7%).

## **Análisis Exploratorio de Datos**

Usando la técnica de análisis exploratorio de datos<sup>56</sup> se observó una correlación significativa entre la razón de mortalidad materna por complicaciones del parto (desproporción céfalo-pélvica, cesárea y hemorragia) y la incidencia de pre-eclampsia ( $R^2$  ajustado = 0.62 IC 95% 0.27 a 0.94,  $p = 0,006$ ).

La mortalidad materna por complicaciones del parto (desproporción céfalo-pélvica, cesárea y hemorragia) observó una correlación con el peso grande del recién nacido (> percentil 90) (Tabla 3) ( $p = 0.0014$ ).

## **Análisis De Serie De Tiempo Interrumpida**

El análisis observó una reducción significativa en la mortalidad materna general asociado con la introducción del modelo biopsicosocial independiente de las fluctuaciones normales de la

mortalidad materna en el país (valor  $c = 83.61$ ,  $p = 0.024$ ) (Figura 1).

El análisis observó una reducción no significativa en la mortalidad materna específica por pre-eclampsia asociado con la introducción del modelo e independiente de las fluctuaciones normales de la mortalidad materna (valor  $c = 41.40$ ,  $p = 0.45$ ) (Figura 2). Para la mortalidad materna por pre-eclampsia severa y eclampsia fue observado el mismo resultado (Tabla 4).

Todas las causas de mortalidad materna sin incluir la pre-eclampsia tuvieron una reducción global de 10.0% (Figura 2).

Las complicaciones del trabajo de parto, la hemorragia, el aborto, la sepsis, el embolismo, la trombofilia no observaron una reducción grande con la introducción de los protocolos obstétricos y el modelo durante la década (Figura 2).

### **Análisis de Regresión Lineal Múltiple**

El análisis de regresión lineal múltiple observó que la mortalidad materna específica por pre-eclampsia no se

correlacionó con una atención prenatal temprana en el primer trimestre , ni con el tratamiento de las infecciones del tracto urinario, ni con el tratamiento de la diabetes gestacional ( $p = 0.11$ ).

La atención prenatal temprana en el primer trimestre, el tratamiento de las infecciones del tracto urinario, el tratamiento de la diabetes gestacional, y el suplemento de calcio (protocolo obstétrico estandarizado) tampoco se correlacionó con la mortalidad materna específica por pre-eclampsia ( $p= 0.24$ ).

La atención prenatal temprana en el primer trimestre, el tratamiento de las infecciones del tracto urinario, el tratamiento de la diabetes gestacional, el suplemento de calcio con ácido linoleico y el mejoramiento del soporte social (modelo biopsicosocial) observó una correlación significativa con la mortalidad materna por pre-eclampsia ( $p = 0.042$ ).

## **Tendencia De La Estructura De La Mortalidad**

### **Materna**

La línea de base observó que la pre-eclampsia fue la primera causa de mortalidad materna y contribuyó con el 43% de la mortalidad materna en Colombia.

Con la implementación de los protocolos obstétricos estandarizados se observó que la pre-eclampsia continuó como primera causa de mortalidad materna y contribuyó con el 26% de la mortalidad materna (reducción de 23.5% en la estructura).

Con la implementación de los protocolos obstétricos y la introducción del modelo biopsicosocial se observó que la pre-eclampsia continuó como primera causa de mortalidad materna y contribuyó con el 19% de la mortalidad materna en Colombia (reducción de 41% en la estructura) ( $p < 0.05$ ).

Con la implementación de los protocolos obstétricos estandarizados y el modelo biopsicosocial se pudo mantener la

reducción alcanzada en la mortalidad materna por pre-eclampsia, sin fluctuaciones (Figura 2).

## **Contribución de las Normas en la Reducción de la Mortalidad**

Con la implementación de los protocolos obstétricos estandarizados sin el modelo biopsicosocial (2000-2001) se observó una reducción de la mortalidad materna general en el país de 9.0% , del 4.7% para la mortalidad materna específica para todas las causas excluyendo pre-eclampsia, y de 3.6% para la pre-eclampsia (Figura 2).

Con la implementación de los protocolos obstétricos estandarizados y la introducción del modelo biopsicosocial, la reducción de la mortalidad materna general fue de 16.0%, la reducción de mortalidad materna específica por otras causas excluyendo la pre-eclampsia de 5.4% y la reducción de la mortalidad materna específica por pre-eclampsia de 41.9% (Figura 2).

Con la implementación de los protocolos obstétricos estandarizados y el modelo biopsicosocial por decreto, no se observaron fluctuaciones en la mortalidad materna (Figura 2)

## **CAPÍTULO V**

### **DISCUSIÓN**

La principal causa de mortalidad materna en los países en vías de desarrollo es la pre-eclampsia , aumentando la mortalidad materna en cuatro veces y la mortalidad perinatal en cinco veces, con relación a los países desarrollados.

Después de nueve años de aplicación de los protocolos obstétricos estandarizados y con la introducción del modelo biopsicosocial la mortalidad materna general se redujo un 25% ( $p= 0.024$ ) (Figura 1) la mayor reducción observada fue por pre-eclampsia (45.5%) ( $p=0.45$ ) (Figura 2), de relevancia, puesto que la población mas afectada con la mortalidad materna es población vulnerable.

Cuando el gobierno decretó la implementación de los protocolos obstétricos estandarizados conjuntamente con el modelo biopsicosocial, como una estrategia nacional, se estabilizó la mortalidad materna sin fluctuaciones (Figura 2), se podría pensar que la implementación de las normas por decreto aumentó la adherencia a los protocolos (Tabla 1).

El presente estudio tuvo una duración de trece años, cuatro años antes de la introducción del modelo biopsicosocial y nueve años con la introducción del modelo; se evaluó el comportamiento de la mortalidad materna, con un sistema dual de notificación para la vigilancia epidemiológica de la mortalidad materna. Antes de este estudio el país contaba con un solo sistema de vigilancia epidemiológica de mortalidad materna, lo cual constituía un riesgo potencial para el subregistro de muertes maternas.

Antes de este estudio el país no tenía un modelo de aseguramiento de la calidad para la atención médica, sesgo potencial para evaluar el impacto de las intervenciones en mortalidad materna. En este estudio se tuvo un sistema

nacional que aseguró el acceso y la calidad en la atención prenatal ambulatoria y hospitalaria en el país, observando un buen nivel de adherencia a los protocolos y normas nacionales (Tabla 2).

Una buena calidad en la atención médica reduce la mortalidad materna como fue observado con la implementación de los protocolos obstétricos estandarizados (9,0% para mortalidad materna) (3.6% para mortalidad materna específica por pre-eclampsia) (Figura 2), resultado que fue amplificado con la introducción del modelo, bajo el mismo esquema de calidad de atención médica, lo cual controló este posible sesgo de confusión.

Otro posible factor de confusión para la evaluación de la evolución de la mortalidad materna, era la reducción de la natalidad, puesto que a menor número de embarazadas en el país, menor probabilidad de mortalidad materna, es reconocido a nivel internacional la eficiencia de los programas de planificación familiar en Colombia, de acuerdo con los

resultados de este estudio no se observó correlación entre la reducción de la mortalidad materna y la natalidad ( $p= 0.82$ ).

Para la discusión de los resultados de esta investigación se presenta a continuación el estado del arte del tema de estudio y los aportes de los resultados de esta investigación a la misma.

Durante varias décadas se han reportado resultados de investigaciones que han generado recomendaciones para reducir el riesgo de pre-eclampsia a las gestantes, entre las que se encuentran, en primer lugar recomendación para todas las gestantes de riesgo obstétrico en general, el reposo en cama, el ejercicio regular, la restricción en ingesta de sal, el suplemento de antioxidantes o de aceite de pescado; en segundo lugar, para población seleccionada de alto riesgo para pre-eclampsia, el uso de diuréticos, progesterona, óxido nítrico, calcio y ácido acético salicílico.

La evaluación sistemática de estos estudios con medicina basada en la evidencia concluyó que las únicas intervenciones con utilidad clínica podrían ser el suplemento de calcio durante la segunda mitad del embarazo (induce vasodilatación pero no

evita el daño endotelial)<sup>57</sup> y la prescripción del ácido acetil salicílico (ASA) (dosis bajas antes de 16 semanas de gestación)<sup>58</sup>.

Se ha postulado que para ser eficiente la reducción de la mortalidad materna por pre-eclampsia se necesitan actividades en el control prenatal, un diagnóstico temprano de la enfermedad, un manejo adecuado de la misma, y una definición a tiempo de la conducta obstétrica para terminar con el embarazo, en el momento mas apropiado<sup>60</sup>.

Es importante tener en cuenta que las gestantes que desarrollan pre-eclampsia presentan desde muy temprano disfunción endotelial<sup>61</sup> asociada generalmente a deficiencias nutricionales, desórdenes metabólicos, infecciones asintomáticas y estrés psicosocial<sup>13,44,55</sup>, factores frecuentes en los países en desarrollo<sup>3</sup>, induciendo resistencia a la insulina y pre-eclampsia<sup>55,62</sup>.

Se acepta que la pre-eclampsia no es prevenible, basado en estudios realizados la mayoría en países en desarrollo, donde mas de la mitad de la población es pobre, con desventajas

nutricionales y psicosociales que aumentan su riesgo<sup>3</sup>, adoleciendo dichos estudios del control de otras variables de confusión, no conocidas en ese momento.

La intervención de estas deficiencias, podría ayudar para un buen funcionamiento del sistema inmunológico<sup>30,63</sup>, podría limitar la inflamación<sup>63</sup>, y podría mejorar el funcionamiento del endotelio vascular<sup>1,25,34,44</sup>.

La ansiedad severa y la ausencia de soporte social fueron las variables psicosociales asociadas con complicaciones del embarazo, parto y del recién nacido en el estudio pionero que dio lugar a la creación del instrumento de riesgo biopsicosocial prenatal<sup>10</sup> y luego replicados y validados a nivel internacional<sup>40,41</sup>. Es interesante observar cómo estas variables psicosociales se asociaron con un incremento significativo en los niveles de cortisol en adolescentes embarazadas<sup>64</sup>, con la depresión de la respuesta de inmunidad celular en la gestante bajo el efecto del estrés y pre-eclampsia<sup>42</sup>, y con un incremento significativo de la proteína C- reactiva, IL-1 $\beta$  e IL6 durante el transcurso del embarazo<sup>65,66</sup>.

Estudios experimentales con ratas gestantes sometidas a estrés indujeron hipertensión arterial, proteinuria y disfunción endotelial<sup>67</sup> , al igual, en ratas gestantes la infusión de IL-6 indujo hipertensión arterial y proteinuria<sup>68</sup> . La ansiedad severa y la ausencia de apoyo social al embarazo<sup>10,40,41</sup> aumentan significativamente sustancias pro-inflamatorias que se asocian con el desarrollo de pre-eclampsia<sup>69</sup> .

El embarazo normal cursa con un estado inflamatorio leve intensificado con el desarrollo de pre-eclampsia<sup>70</sup>, no se conoce si existe temporalidad entre el desarrollo de estrés psicosocial, inflamación y la enfermedad.

El embarazo es una etapa de pocos meses en las que la ansiedad se produce generalmente por la incertidumbre del resultado materno-perinatal, por los temores inconscientes de la gestación, por los temores inconscientes al resultado adverso, y por temores, muchas veces infundados por falta de información, generando ansiedad, muchas veces difícil de compensar.

En la prueba piloto se demostró que la intervención psicosocial individual necesitaba recurso humano calificado el cual no está

fácilmente disponible en todos los servicios de salud sobre todo en áreas rurales, por lo cual se implementó una estrategia de intervención grupal, que demostró ser costo-efectiva y es la que se implementó en el modelo biopsicosocial a nivel nacional<sup>39</sup>.

El papel de los factores psicosociales en la génesis y prevención de la pre-eclampsia es un tema de creciente investigación, desde hace varias décadas se ha reconocido el papel de los factores psicosociales en la patogenia y en la prevención de la enfermedad cardiovascular<sup>71-73</sup>, por tanto se requiere incrementar la investigación en este tema.

El papel de las citoquinas en el embarazo normal, no está totalmente aclarado, se sabe que están relacionadas con mecanismos de iniciación y mantenimiento de la gestación, el factor de necrosis tumoral (TNF- $\alpha$ ) y las células asesinas naturales parecen regular la invasión y el crecimiento del trofoblasto materno en las arterias espiraladas<sup>74</sup>.

La estimulación del sistema nervioso simpático puede alterar la función de las células asesinas, lo que facilita una pobre invasión del trofoblasto<sup>75</sup>. Se han observado altos niveles de

citoquinas pro-inflamatorias como IL-8, IL-6, IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$  en mujeres con pre-eclampsia severa<sup>65,66</sup>, igualmente la IL-8 ayuda a liberar radicales libres proveniente de los neutrófilos, como también otras sustancias pro-inflamatorias<sup>76</sup>.

Es aceptado que el genotipo materno predispone a una mala adaptación inmune<sup>30,77</sup> que induce a defectos de implantación placentaria<sup>1,78</sup> con la consecuente reducción de los factores de crecimiento placentario e incremento de la respuesta inflamatoria<sup>79,80</sup>, el cuadro clínico es modulado finalmente dependiendo del estado cardiovascular previo y de los factores metabólicos subyacentes<sup>4,81,82</sup>.

El suplemento de calcio en el embarazo es importante para la salud materna, especialmente en países donde la ingesta en la dieta es baja, lo cual ha sido útil para reducir la incidencia de eclampsia<sup>83,84</sup>; sin embargo, su suplemento, no reduce las concentraciones de calcio libre intracelular ni mejora la función endotelial en gestantes de riesgo<sup>19,26</sup>, lo cual si se logró con la combinación del calcio con el ácido linoleico conjugado<sup>18,19</sup>,

nutriente que hace parte de la dieta normal de países desarrollados<sup>85,86</sup> con incidencia baja de pre-eclampsia<sup>85</sup>.

Para prevenir y limitar el daño endotelial en la gestante con predisposición genética no es suficiente la suplementación nutricional (calcio y ácido linoleico en la segunda mitad del embarazo y ácido fólico todo el embarazo)<sup>59,87,88</sup> ; se necesita además que la gestante limite el estrés oxidativo y la inflamación<sup>91,92,93</sup> controlando las infecciones asintomáticas, la diabetes gestacional y el estrés psicosocial<sup>58,39</sup>; además se necesita que la gestante tenga un buen balance entre prostaglandinas vasoconstrictoras y vasodilatadoras (calcio y ácido linoleico<sup>17</sup> y ASA<sup>92</sup>) (Tabla 1)<sup>39</sup>.

La evaluación de la presión arterial, la detección de proteinuria y la terminación temprana del embarazo han sido medios eficaces para reducir la mortalidad materna por pre-eclampsia<sup>93,94</sup>, como se observó con la introducción de los protocolos de manejo obstétrico estandarizado (Figura 2), sin embargo, se necesitan intervenciones adicionales para reducir el riesgo de pre-eclampsia<sup>95,96</sup>.

Creemos que la alta prevalencia de factores que favorecen el estrés oxidativo en países en desarrollo<sup>3</sup> asociados a la disfunción endotelial temprana<sup>97,98</sup> aumentan la probabilidad de desarrollar pre-eclampsia, con el posible deterioro de los diferentes órganos, de manera simultánea<sup>99</sup> lo cual aumenta el riesgo de muerte materna.

La disminución de la mortalidad materna en este estudio se correlacionó con el control de múltiples factores que fueron intervenidos eficientemente con la implementación de los protocolos obstétricos estandarizados, efecto que fue complementado con la introducción del modelo y fue consolidado con la implementación del mismo (Figura 2).

La introducción del modelo triplicó el efecto en la reducción de la mortalidad materna general y aumentó en siete veces el efecto de la reducción en la mortalidad materna por pre-eclampsia (Figura 2), sin significancia estadística, pero cambió la estructura de la mortalidad materna en Colombia.

La pre-eclampsia continúa siendo la primera causa de mortalidad materna en Colombia, con una contribución a la

misma que pasó de 43% a 19%, esta última cifra comparable con la de países desarrollados (media 16.1%, rango 6.7-24.3%)<sup>27</sup>. Se reconoce este logro como un aporte a la transición epidemiológica de los factores de riesgo en Colombia<sup>100</sup>

La limitación de este estudio fue su diseño prospectivo, por los sesgos potenciales que tienen este tipo de estudios, lo cual se controló en gran medida; lo ideal habría sido realizar un ensayo clínico controlado aleatorizado, pero no era viable éticamente puesto que la variable de desenlace era la mortalidad materna.

A pesar de que las intervenciones del modelo están validadas internacionalmente<sup>25,40,41</sup> sería deseable que el modelo en su conjunto fuera aplicado en países de la región con problemática de mortalidad materna y social comparable al nuestro<sup>27</sup>, teniendo en cuenta que el análisis multivariado demostró que la aplicación fragmentada de intervenciones del modelo no es suficiente para lograr los resultados.

Creemos que haber convertido en política pública resultados locales de investigación contribuyó al conocimiento y cumplió una importante función social.

## **CAPÍTULO VI**

### **CONCLUSIONES**

- En Colombia los protocolos obstétricos estandarizados y el modelo biopsicosocial redujeron la mortalidad materna general un 25.0% desde 1998 hasta 2010.
- En Colombia los protocolos obstétricos estandarizados y el modelo biopsicosocial redujeron la mortalidad materna por pre-eclampsia un 45.5% desde 1998 hasta 2010.
- En Colombia la introducción del modelo biopsicosocial se asoció con la reducción de la mortalidad materna general y con el cambio en su estructura.

## CAPÍTULO VII

### BIBLIOGRAFÍA

1. Redman CW, Sargent IL. Latest advances in understanding preeclampsia. *Science* 2005; 308: 1592-4.
2. Lam C, Lim KH, Karumanchi SA. Circulating angiogenic factors in the pathogenesis and prediction of preeclampsia. *Hypertension* 2005; 46: 1077-85.
3. Lopez-Jaramillo P, Pradilla LP, Castillo VR, Lahera V. Socioeconomic pathology as a cause of regional differences in the prevalence of metabolic syndrome and pregnancy-induced hypertension. *Rev Esp Cardiol* 2007; 60: 168-78.
4. Sibai B, Dekker G, Kupferminc M. Pre-eclampsia. *Lancet* 2005; 365: 785-99.
5. Thomton C, Dahlen H, Korda A, Hennessy A. The incidence of preeclampsia and eclampsia and associated maternal mortality in Australia from population-linked datasets:2000-2008. *Am J Obstet Gynecol* 2013; 208: S0002-9378
6. Osungbade KO, Olusimbo KI. Public health perspectives in developing countries: implications for health system strengthening. *Journal of pregnancy* 2011: 481095
7. Bezerra SM, Moura H, Marquez L, Murthi P, Da silva costa F. Prevention of preeclampsia. *Journal of pregnancy* 2012; ID 435090.

8. Young BC, Levine RJ, Karumanchi A. Pathogenesis of pre-eclampsia. *Annu. Rev. Pathol. Mech. Dis.* 2010; 5:173-92.
9. O'Brien TE, Ray JG, Chan WS. Maternal body mass index and the risk of preeclampsia: a systematic overview. *Epidemiol* 2003; 14: 368-74.
10. Herrera JA, Hurtado H, Cáceres D. Antepartum biopsychosocial risk and perinatal outcome. *Fam Pract Res J* 1992; 12: 391-399.
11. Herrera JA, Moreno CH. Comportamiento gráfico de la presión arterial diastólica durante el embarazo en gestantes con riesgo de preeclampsia. *Colombia Med* 2000; 31: 131-4.
12. Young BC, Levine RJ, Karumanchi SA. Pathogenesis of preeclampsia. *Ann Rev Pathol* 2010; 5: 173-92.
13. Roberts JM, Hubel CA. Oxidative stress in preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 190:1177-8.
14. López-Jaramillo P, Casas JP, Serrano N. Preeclampsia: from epidemiological observations to molecular mechanisms. *Braz J Med Biol Res* 2001; 34: 1227-35.
15. López-Jaramillo P, Narváez M, Calle A, Rivera J, Jácome P, Ruano C et al. Cyclic guanosine 3'5'monophosphate concentrations in pre-eclampsia: effects of hydralazine. *Br J Obstet Gynecol* 1996; 103:33-8.
16. Herrera JA. Nutritional factors and lateral rest reduce pregnancy-induced hypertension in positive roll-over test primigravidae. *Int J Obstet Gynecol* 1993; 41: 31-35.
17. Herrera JA, Arévalo-Herrera M, Herrera S. Prevention of preeclampsia by linoleic acid and calcium supplementation: A randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 1998; 91: 585-90.
18. Herrera JA, López-Jaramillo P, Shahabuddin AKM, Faisal M, Ersheng G, Wei Y, Lixia D, Gandaho T, López-Jaramillo P. Efectos de la suplementación oral con calcio y ácido

- linoleico conjugado en primigravidas de alto riesgo. *Colomb Med* 2004 35: 31-7.
19. Herrera JA, Arévalo-Herrera M, Villegas A, Herrera S, Villalba M, Bromet A. Suplementación oral de calcio en adolescentes embarazadas de bajo nivel socioeconómico y su efecto en las concentraciones de calcio libre intracelular. *Colombia Med* 2006; 37 (S1): 9-15.
  20. Frutishe J, Steinhart H. Amounts of conjugated linoleic acid (CLA) in German foods and evaluation of daily. *Z Lebensm Unters Forsch* 1998; 206:77-82.
  21. Hunter JE, Applewhite TH. Isomeric fatty acids in the US diet: levels and health perspectives. *Am J Clin Nutr* 1986; 44:707-17.
  22. López-Jaramillo P. Mitos y realidades de la suplementación con calcio en la prevención de preeclampsia. *Salud UIS* 2000; 32:69-73.
  23. Kaaja R, Kinnunen T, Luoto R. Regional differences in the prevalence of pre-eclampsia in relation to the risk factors for coronary artery disease in women in Finland. *Eur J Heart J* 2005; 26:44-50.
  24. Minoru H, Mannikkam S, Geraldine H, Phyllis A. Lymphocyte intracellular free calcium concentration is increased in preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 180: 1209-14.
  25. Herrera JA, Shahabuddin AKM, Ersheng G, Wei Y, García R, López-Jaramillo P. 2005. Calcium plus linoleic acid therapy for pregnancy-induced hypertension. *Int J Obstet Gynecol* 91: 221-7.
  26. Herrera JA, Arévalo-Herrera M, Shahabuddin AKM, Ersheng G, Herrera S, García R, López-Jaramillo P. Calcium and conjugated linoleic acid reduces pregnancy-induced hypertension and decreases intracellular calcium in lymphocytes. *Am J Hypert* 2006;19: 381-7.

27. Khan KS, Wojdyla D, Say L, Gulmezoglu AM, Van look P. WHO analysis of causes of maternal death: a systematic review. *Lancet* 2006; 367: 1066–74.
28. Presidencia de la República. Ministerio de Salud. La mortalidad materna en Colombia. Imprenta Nacional, Bogotá D.C., 2007.
29. Presidencia de la República. Acción Social. Objetivos de desarrollo del milenio: podemos lograrlos. ODM5: mejorar la salud reproductiva. Bogotá D.C. 2002.
30. Serrano N. Immunology and genetic of preeclampsia. *Clinical development immunology* 2006; 13:197-201.
31. Mugo M, Govindarajan G, Kurukulasuriva L, Sowers JR, McFarlane SI. Hypertension in pregnancy. *Current hypertension reports* ; 2005 7:348-54.
32. Rozenberg P. Magnesium sulphate prophylaxis in preeclampsia. *Gynecologie Obstétrique Fertilité* 2006; *Gynecol Obstét Fertil* 2006; 34 :54-59.
33. Duley L, Gulmezoglu AM, Henderson-Smart DJ, Chou D. Magnesium sulphate and other anticonvulsivants for women with pre-eclampsia. *The Cochrane collaboration* 2010; 11: CD000025.
34. Herrera JA, Chaudhuri G., C, López-Jaramillo P. Is infection a major risk to preeclampsia? *Hypoth Med* 2001; 57: 3, 393-7.
35. Contreras A, Herrera JA, Soto JE, Arce RM, Jaramillo A, Botero JE. Periodontitis is associated with preeclampsia in pregnant women: A case-control study. *J Periodont* 2006; 77:182-88.
36. Herrera JA, Parra B, Herrera E, Arce R, López- Jaramillo P, Contreras A. E. Corrodens and C-reactive protein levels in Preeclampsia: A case-control study. *Journal Obstetrics and Gynaecology Canada* 2005; 27:5 (S1): 529.

37. Herrera JA, Parra B, Herrera E, Arce R, López- Jaramillo P, Contreras A. Periodontal disease severity is related to high levels of C-reactive protein in preeclampsia. *J Hypert* 2007; 25:1459-1464.
38. Conde-agudelo A, Villar J, Lindheimer M. Maternal infection and risk of pre-eclampsia: systematic review and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol* 2008; 198:10.1016
39. Herrera JA, Cáceres D, Gracia B, Hurtado H. Ministerio de Salud. Aplicación de un modelo biopsicosocial para la reducción de la mortalidad materna en Colombia. Primera edición. Editorial trazo Ltda. Bogotá D.C. 1997.
40. Herrera JA, Salmerón B, Hurtado H. Prenatal biopsychosocial risk assessment and the low birthweight. *Soc Sci Med* 1997; 44: 1107-14.
41. Herrera JA, Erscheng G, Shahabuddin AKM, Lixia D, Wei Y. Evaluación periódica del riesgo biopsicosocial en la predicción de las complicaciones maternas y perinatales en el Asia 2002-2003. *Colombia Med* 2006; 37 (S1): 1-8.
42. Coussons-read ME, Okun ML, Nettles CD. Psychosocial stress increases inflammatory marker and alter cytokine production across pregnancy. *Brain behav immun* 2007; 21: 343-50.
43. Herrera JA, Alvarado JP & Martinez JE. The psychosocial environment and the cellular immunity in the pregnant patient. *Stress Med* 1988; 4: 49-57.
44. Lopez-Jaramillo P, Herrera JA, Arenas-Mantilla M, Jauregui IE, Mendoza MA. Subclinical infection as a cause of inflammation in preeclampsia. *Am J Ther* 2008;15: 373-6.
45. Villar J, Abdel-Aleem H, Merialdi M, Matthews M, Purwar M, Zavaleta N et al. World health organization randomized trial of calcium supplementation among low calcium intake pregnant women. *Am J Obstet Gynecol* 2006; 194: 639-49.

46. Knight M, Duley L, Henderson-smart DJ, King JF. Antiplatelet agents for preventing and treating pre-eclampsia. The Cochrane collaboration. 2002; 2: CD000492.
47. Gradó K, Domiján GK. Antiphospholipid syndrome and pregnancy. *Orv hetil* 2012; 153: 1207-18.
48. Herrera JA, Cáceres D, Gracia B, Hurtado H. Ministerio de Salud. Aplicación de un modelo biopsicosocial para la reducción de la mortalidad materna en Colombia. Segunda edición. Editorial trazo digital. Bogotá D.C. 2002.
49. Herrera JA, Cáceres D, Gracia B, Hurtado H. Ministerio de Salud. Aplicación de un modelo biopsicosocial para la reducción de la mortalidad materna en Colombia. Tercera edición. Programa editorial Universidad del Valle. Serie libros de investigación. Cali 1998.
50. República de Colombia. Ministerio de Salud. Diario oficial. Acuerdo 117, Resolución 412, Abril de 2000, Bogotá D.C.
51. República de Colombia. Ministerio de Salud. Diario oficial. Plan nacional de salud pública. Decreto 3037 Marzo 2007, Bogotá D.C.
52. Box GEP, Jenkins GM. Time-series analysis: Forecasting and control. London: Holdens Day, Inc; 1976.
53. Irita K, Inada E. Guidelines for management of critical bleeding in obstetrics. *Masui* 2011; 60:14-22.
54. Black K. Stress, symptoms, self-monitoring confidence, well-being, and social support in the progression of preeclampsia/gestational hypertension. *JOGNN* 2007; 36:419-29.
55. Reyes L, García R, Ruíz SE, Camacho PA, Ospina MB, Aroca G et al. Risk factors for preeclampsia in women from Colombia: a case control study. *Plos one* 2012; 7:e41622.
56. OPS. Manual sobre el enfoque de riesgo en atención materno-infantil. Serie Paltex No 7. OPS eds. Washington 1986.

57. Hofmeyr Z, Mlokoti Z, Nikodem VC. Calcium supplementation during pregnancy for preventing hypertensive disorders is not associated with changes in platelet count, urate, and urinary protein: a randomized control trial. *Hypertension in pregnancy* 2008; 27: 299-304
58. Bujold E, Roberge Y, Lacasse E. Prevention of pre-eclampsia and intrauterine growth restriction with aspirin started in early pregnancy: a meta-analysis. *Obstetrics & gynecology* 2010; 116:402-14
59. Kayode O, Olusimbo K. Public health perspectives of preeclampsia in developing countries: implication for health system strengthening. *Journal of Pregnancy* 2011: 481095
60. Jabeen M, Yawar M, Imdad A, Bhutta ZA. Impact of interventions and manage preeclampsia and eclampsia on stillbirths. *BMB public health* 2011; 11 (S3):S6
61. García RG, Celedón J, Sierra-Laguado J, Alarcón MA, Luengas C, Silva F *et al.* Raised C-reactive protein and impaired flow mediated vasodilation precede the development of preeclampsia. *Am J Hypert* 2007; 20:437-42.
62. Sierra- Laguado J, García RG, Celedón J, Arenas-MantillaM, Pradilla LP, Camacho PA *et al.* Determination of insulin resistance using the homeostatic model assessment (HOMA) and its relation with the risk of developing pregnancy-induced hypertension. *Am J Hypert* 2007; 20:437-42.
63. Ahn H, Park J, Gilman-sachs A, Kwak-kim JI. Immunologic characteristics of preeclampsia, a comprehensive review. *Am J reprod immunol* 2011; 65:377-94.
64. Salvador-Moysén J, Ramírez-Aranda JM, Martínez-López Y, Aguilar-Durán M. Salivary cortisol levels as a predictor of preeclampsia in adolescents. *Colomb med* 2012; 43:46-53.

65. Kupferminc MJ, Peaceman AM, Aderka, Socol ML. Soluble tumor necrosis factor receptors and interleukin-6 levels in patients with severe preeclampsia. *Obstet Gynecol* 1996; 88:420-27.
66. Greer IA, Lyall F, Perera T, Browel F, Macara LM, Cog M. Increased concentrations of cytokines interleukin-6 and interleukin-1 receptor antagonist in plasma of women with preeclampsia: a mechanism for endothelial dysfunction? *Obstet Gynecol* 1994; 84:937-40.
67. Takiuti NH, Kahhale S, Zugaib M. Stress in pregnancy: a new Wistar rat model for human preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 186: 544-50.
68. Orshal JM, Khalil RA. Reduced endothelial NO- cGMP – mediated vascular relaxation and hypertension in IL-6-infused pregnant rats. *Hypertension* 2004; 43: 434444
69. Coussons-read ME, Okun ML, Nettles CD. Psychosocial stress increases inflammatory marker and alter cytokine production across pregnancy. *Brain behav immun* 2007; 21: 343-50.
70. Walker JJ. Inflammation and preeclampsia. *Pregnancy hypertension* 2011; 1:43-47.
71. Redman C, Sacks G, Sargent I. Preeclampsia: an excessive maternal inflammatory response to pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 180:499-506.
72. Rozanski A, Blumenthal JA, and Kaplan J. Impact of psychological factorson the pathogenesis of cardiovascular disease. *Circulation* 1999; 99: 2192-217.
73. Rosengren A, Hawken S, Ounpuu S, Sliwa K, Zubaid M, Almahmeed WA. Association of psychosocial risk factors with risk of acute myocardial infarction in 11119 cases and

- 13648 controls from 52 countries (the INTERHEARTH study): case-control study. *Lancet* 2004; 364:953-62.
74. Goldenberg RL, McClure M, Macguirre ER, Kamath BD, Jobe AH. Lessons for low-income regions following the reduction in hypertension-related maternal mortality in high-income countries. *Int J Obstet Gynecol* 2011; 113: 91-5.
75. Kanajama N. Trophoblast injury: new biological and pathologic concept in preeclampsia. *Croat Med J* 2003; 44: 148-56.
76. Garcia-Gómez RG, López-Jaramillo P, Tomaz C. The role played by the autonomic nervous system in the relation between depression and cardiovascular disease. *Rev Neurol* 2007; 44: 225-33
77. Gupta AK, Hasler P, Holzgreve W, Hahn S. Neutrophil NETs: a novel contributor to preeclampsia-associated placental hypoxia? *Semin Immunopathol* 2007; 29: 163-7
78. Valenzuela FJ, Perez-Sepulveda A, Torres MJ, Correa P, Repetto GM, Illanes SE. Pathogenesis of preeclampsia: the genetic component. *J Pregnancy* 2012: 632732
79. Lala PK, Chakraborty C. Regulating Trophoblast Migration and Invasiveness: Possible Derangements Contributing to Pre-eclampsia and Fetal Injury. *Placenta* 2003; 24: 575-87
80. Catarino C, Santos-Silva A, Belo L, Rocha-Pereira P, Rocha S, Patricio B, Quintanilha A, Rebelo I. 2012. Inflammatory Disturbances in Preeclampsia: Relationship between Maternal and Umbilical Cord Blood. *J Pregnancy* 2012: 684384
81. Pinheiro MB, Martins-Filho OA, Mota AP, Alpoim PN, Godoi LC, Silveira AC, Teixeira-Carvalho A, Gomes KB, Dusse LM. 2013. Severe preeclampsia goes along with a cytokine network disturbance towards a systemic inflammatory state. *Cytokine* 2013; 62: 165-73

82. Uzma S, Hatcher J, Shamsi A, Zuberi N, Qadri Z, Saleem S. A multicentre matched case control study of risk factors for preeclampsia in healthy women in Pakistan. *Women's health* 2010; 10 - 14
83. Villar J, Abdel-Haleem H, Merialdi M, Mathai M, Ali MN, Zavaleta N. World health organization randomized trial of calcium supplementation among low calcium intake pregnant women. *Am J Obstet Gynecol* 2006; 194:639-49
84. Abalos E, Merialdi M, Wojdyla D, Carroli G, Campodónico L, Yao SE et al. Effects of calcium supplementation on fetal growth in mother with deficient calcium intake. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 2010; 24: 53-62.
85. Freeman D, Linseisen J, Wolfram G. Dietary conjugated linoleic acid (CLA) intake assessment and possible biomarkers of CLA intake in young women. *Public Health Nutr* 2002; 5:73-80
86. Nakamura YK, Flintoff-Dye, Omaye ST. Conjugated linoleic acid modulation of risk factors associated with atherosclerosis. *Nutr Metab* 2008; 5:22-25
87. Fekete K, Berti C, Cetin I, Hermoso M, Koletzko BV, Decsi T. Perinatal folate supply: relevance in health outcome parameters. *Matern Child Nutr* 2010; Suppl 2:23-38
88. Williams PJ, Bulmer JN, Innes BA, Brouhpton PF. Possible roles for folic acid in the regulation of trophoblast invasion and placental development in normal early pregnancy. *Biol Reprod* 2011; 84:1148-53
89. Walker JJ. Antioxidants and inflammatory cell response in preeclampsia. *Semin Reprod Endocrinol* 1998; 16:47-5
90. Vitoratos N, Hassiakos D, Iavazzo C. Molecular mechanisms of preeclampsia. *J Pregnancy* 2012; 298343

91. Gupta S, Agarwal A, Sharma RK. The role of placental oxidative stress and lipid peroxidation in preeclampsia. *Obstet Gynecol Surv* 2005; 60: 807-16
92. Knight M, Duley L, Henderson-Smart DJ, King JF. Antiplatelet agents for preventing and treating pre-eclampsia. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; 2: CD000492
93. Townsend NS, Drummond SB. Preeclampsia: pathophysiology and implications for care. *J Perinat Neonatal Nurs* 2011; 25: 245-52
94. Meher S, Duley L. Interventions for preventing preeclampsia and its consequences: generic protocol. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; 2: CD005301
95. Sammya Bezerra M, Moura H, Marques L, Murthi P, Da Silva Costa F. Prevention of preeclampsia. *Journal of pregnancy* 2012: 435090
96. Lampé R. Superoxide-anion production by neutrophil granulocytes in healthy and preeclamptic pregnant women. *Orv Hetil.* 2012: 29322.
97. García R, Celedón J, Alarcón M, Luengas C, Silva F, López-Jaramillo P. Concentraciones aumentadas de PCR e IL6 y una menor vasodilatación mediada por flujo temprano en la gestación predicen el desarrollo de hipertensión inducida por el embarazo. *Acta Med Colomb* 2005; 30: 92-9.
98. Palei C, Spradley FT, Warrington JP, George EM, Granger JP. Pathophysiology of hypertension in pre-eclampsia: a lessons in integrative physiology. *Acta physiol* 2013; 16: 10.111
99. Mugo M, Govindarajan G, Kurukulasuriya LR, Sowers JR, McFarlane SI. Hypertension in pregnancy. *Curr Hypert Rep* 2005; 7: 348-54

100. Idrobo AJ, Eslava JC, Ruiz-Rodriguez M, Rodriguez JM. Hitos en la transición epidemiológica de los factores de riesgo en Colombia. *Biomédica* 2008; 28:480-96

## CAPÍTULO VIII

### **TABLA 1. DESCRIPCIÓN DE UN MODELO PARA LA INTERVENCIÓN BIOPSIICOSOCIAL DE RIESGO PRENATAL. COLOMBIA 2002-2010**

---

#### **Definición de alto riesgo materno para las complicaciones**

1. Uno o más factores de riesgo obstétrico identificados en el primer trimestre
2. Alto riesgo biopsicosocial identificado ( $\geq 3$  puntos) en el segundo trimestre
3. Resultado anormal del examen de laboratorio general: hemoglobina, hematocrito, VDRL, glicemia en ayunas, VIH, grupo sanguíneo, parcial de orina, y / o

4. Resultado anormal del examen de laboratorio específico: cultivo de orina, prueba de glicemia filtro de una hora, curva de tolerancia oral a la glucosa, y/o
5. Evolución anormal de parámetros gráficos obstétricos (< a percentil 5 o > a percentil 95) en altura uterina, peso materno y presión arterial diastólica, y/o
6. Resultado anormal de ecografías (semanas 12-14 y 24-28 de gestación)

### **Micronutrientes para las gestantes sin riesgo**

Sulfato ferroso (200 mg / día) desde la semana catorce hasta el parto

Ácido fólico (1mg/día) desde la semana sexta de gestación hasta la catorce

Carbonato de calcio (1200 mg/día de calcio elemental) desde la semana catorce hasta el parto

### **Micronutrientes para las gestantes de riesgo**

-Sulfato ferroso (200 mg / día) desde semana veinte de gestación hasta el parto si la hemoglobina en el primer trimestre es mayor de 11 g/L

-Sulfato ferroso (200 mg/día) desde semana catorce de gestación hasta el parto si la hemoglobina en el primer trimestre es igual o menor de < 11 g/L

-Ácido fólico (1 mg / día) desde semana sexta de gestación hasta el parto

-Citrato de calcio (600 mg /día de calcio elemental) con Ácido linoléico conjugado (450 mg/día) desde semana catorce hasta el parto

### **Acido acetil-salicílico (ASA)**

75mg/día desde la semana 14 de gestación hasta la semana 34 de gestación, en tres condiciones clínicas específicas: 1. Hipertensión arterial crónica en el embarazo 2. Antecedente de pre-eclampsia en embarazo anterior diagnosticada antes de las treinta y cuatro semanas de edad gestacional 3. Síndrome de anticuerpos antifosfolípidos en el embarazo actual

**Detección de infecciones asintomáticas**

- Cultivo de orina y antibiograma
- Evaluación de enfermedad periodontal

**Detección de Diabetes gestacional**

Gestantes sin riesgo: prueba filtro

Gestantes con riesgo: curva de tolerancia oral a la glucosa

**Detección del riesgo biopsicosocial prenatal**

- Evaluación del instrumento de riesgo biopsicosocial prenatal en el segundo y tercer trimestre con su intervención

**TABLA 2. INTERVENCIONES BIOMEDICAS PARA REDUCIR EL RIESGO DE PREECLAMPSIA POR REGIONES. COLOMBIA 2002- 2010**

<b>REGION</b> (%)	<b>PTR</b> (%)	<b>DG</b> (%)	<b>IU</b> (%)	<b>CALI</b> (%)	<b>HG</b> (%)	<b>PREECL</b> (%)	<b>ARBPS</b> (%)
NORTE	71.5	1.5	41.5	97.1	3.5	1.4	16.3
BOGOTA	87.2	2.5	14.8	62.3	1.8	1.6	18.1
CENTRO	93.7	2.2	20.9	56.8	1.9	0.4	8.9
TOLIMA	53.9	0.9	5.7	58.6	1.0	2.7	21.2
C/MARCA	47.0	3.0	21.0	62.8	3.0	1.4	11.1
VALLE	63.7	3.2	20.6	62.1	2.1	1.5	12.1
COLOMBIA	77.7	2.0	17.1	70	1.9	1.4	14.9

PTR: Primer trimestre DG: Diabetes gestacional (criterios colegio americano de obstetras y ginecólogos). IU: incidencia de infección urinaria por cultivo de orina. CALI: calcio y/o ácido linoleico HG: Hipertensión gestacional (sin proteinuria  $\geq$  300 mg/24 horas). PREECL: Preeclampsia (HG con proteinuria  $\geq$  300 mg/24 horas) (criterios colegio americano de obstetras y ginecólogos). ARBPS: Alto riesgo biopsicosocial ( $\geq$  3 puntos)

**TABLA 3. CAUSAS DE MORTALIDAD MATERNA  
COLOMBIA 1998-2010**

<b>Año</b>	<b>RN</b>	<b>P-E</b>	<b>HEM</b>	<b>COMP</b>	<b>MACROSOMIA</b>
1998	720,894	33.8	19.5	9.1	5.4
1999	746,194	28.3	12.9	10.1	5.1
2000	752,834	29.4	20.3	8.6	4.9
2001	724,319	25.5	20.4	5.7	4.8
ANTES (Mediana)		28.9	19.5	8.6	5.1
2002	700,455	19.4	18.7	7.1	4.7
2003	710,702	18.9	16.8	6.4	4.6
2004	723,099	26.1	17.2	5.8	4.6
2005	719,968	19.0	13.6	3.8	4.4
2006	714,450	15.8	14.5	3.8	4.2
2007	709,253	15.0	13.5	3.2	4.1
2008	715,453	15.9	13.5	3.2	3.9
2009	699,775	11.0	15.6	9.4	3.6
2010	654,627	12.5	12.6	3.8	3.5
DESPUÉS (Mediana)		15.9	16.8	6.4	4.2

RN: Recién nacidos, P-E/HEM/COMP: Razón de mortalidad materna ( $\times 10^5$  nacidos vivos) por pree-eclampsia y eclampsia/hemorragias/complicaciones del parto, macrosomía (peso del recién nacido  $\geq 4000$  g)

**TABLA 4. ANÁLISIS DE SERIE INTERRUMPIDA DE TIEMPO.  
COLOMBIA 1998 – 2006**

<b>MORTALIDAD</b>	<b>MODELO</b>	<b>ERROR</b>	<b>VARIANZA RESIDUAL</b>	<b>VALOR C</b>	<b>P</b>
GENERAL	AR (1)	29748,9	355,7	83,6	0.024
PREECLAMPSIA	AR (1,1)	2542,6	61,4	41,40	0.96
ECLAMPSIA	AR (1,1)	1307,9	21,5	60,7	0.45
PREECLAMPSIA SEVERA	AR (1,1)	795,6	22,6	35,1	0.99

Chi cuadrado con sesenta grados de libertad

FIGURA 1

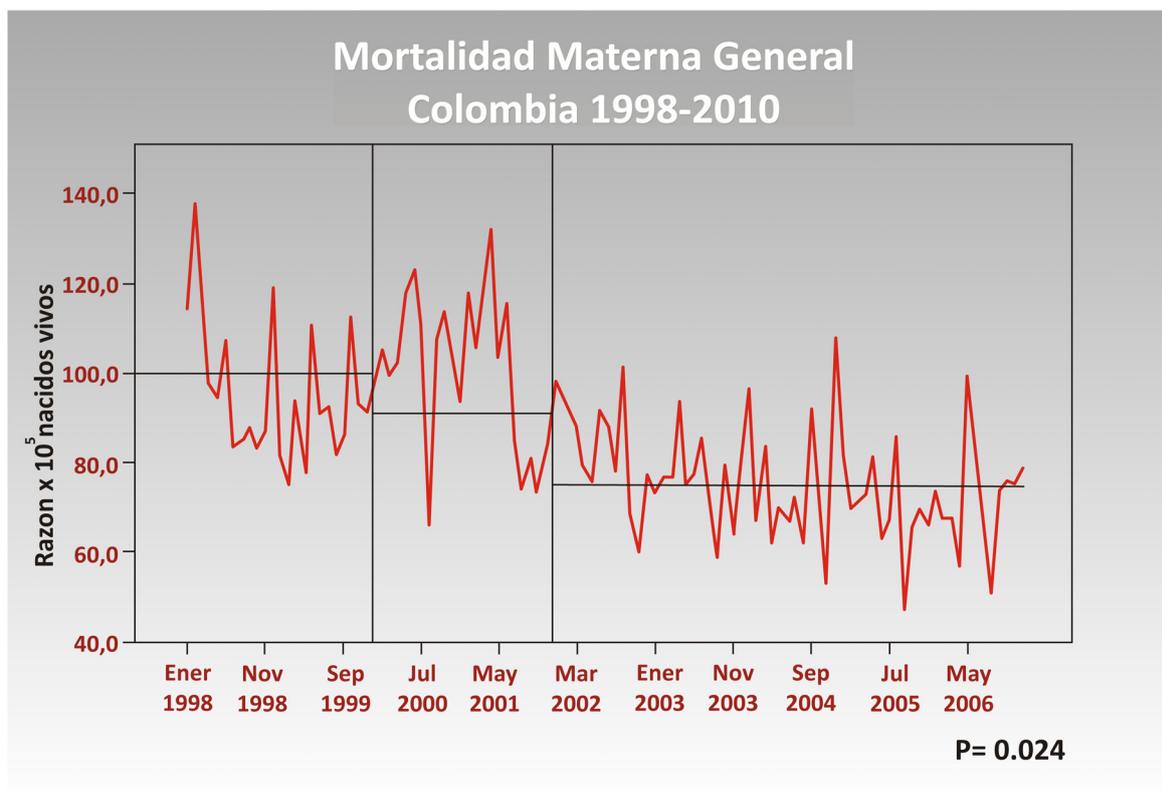
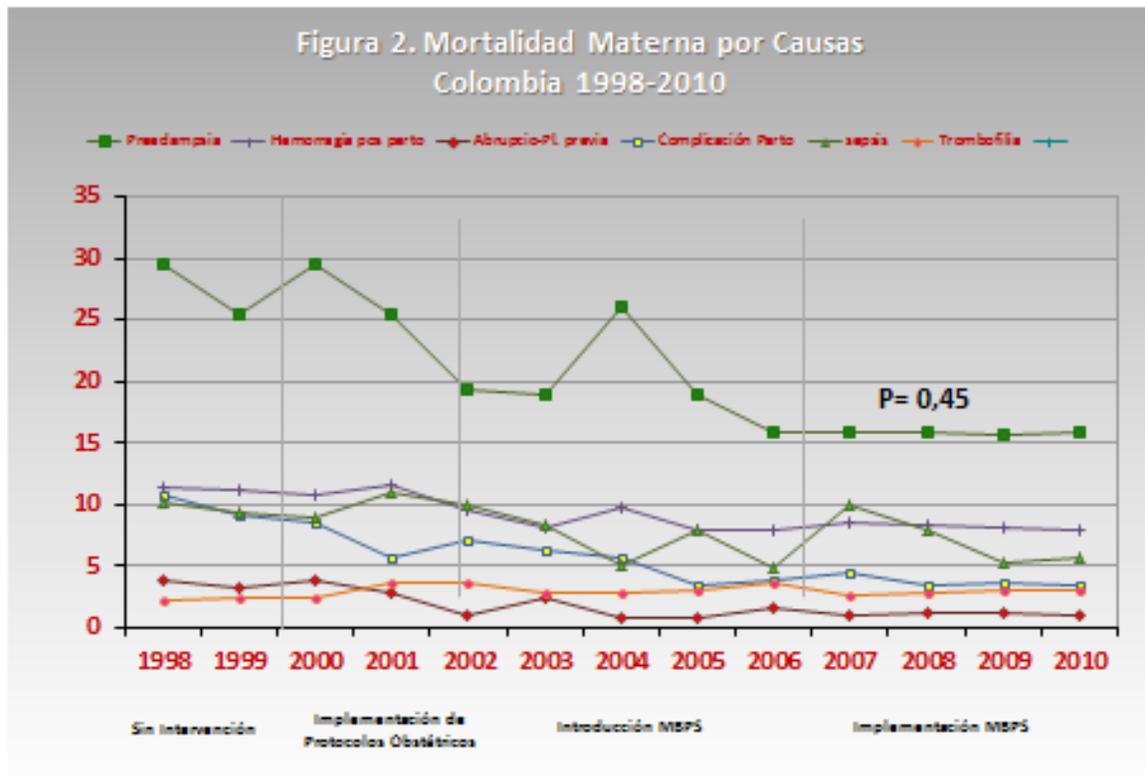
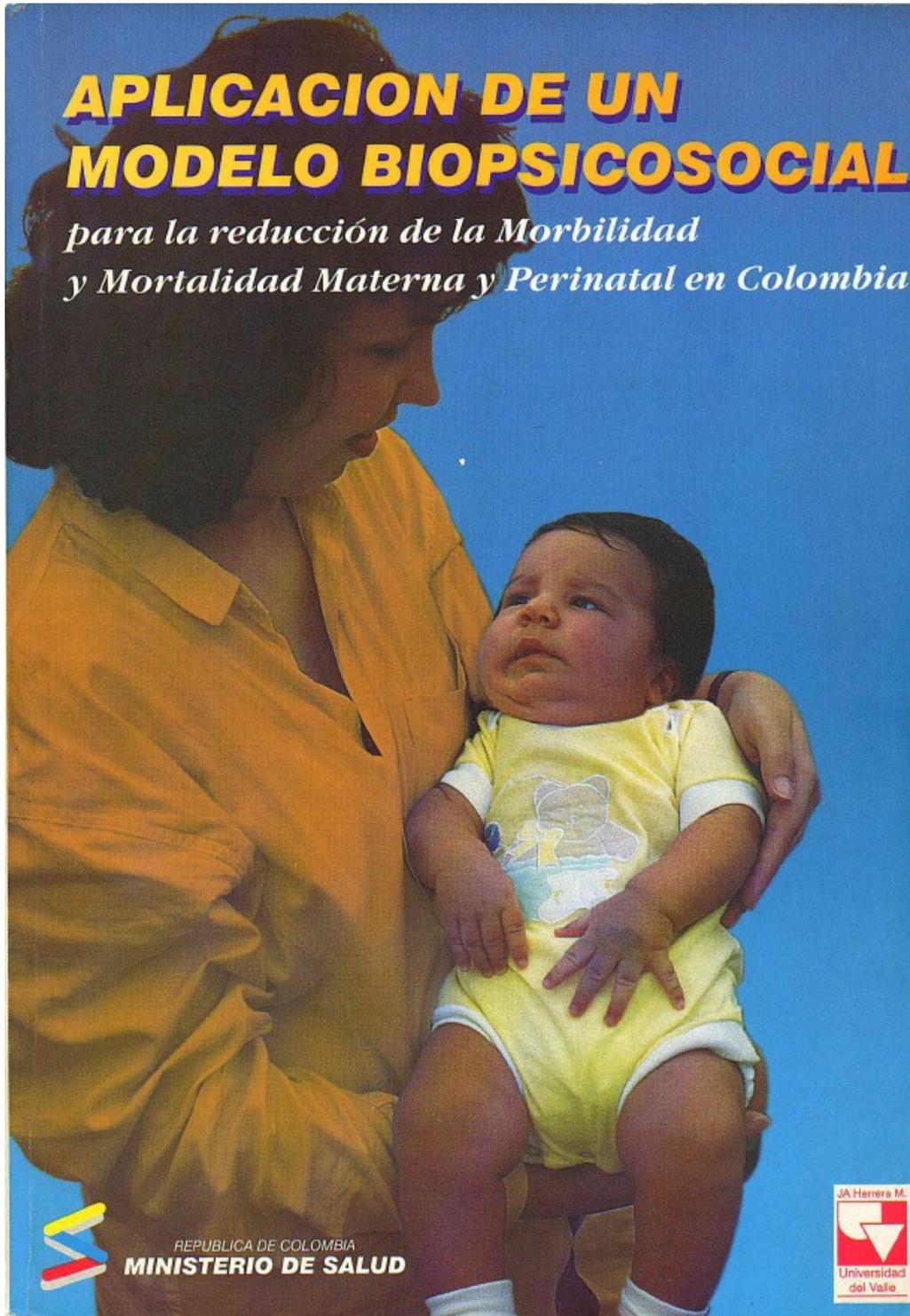


FIGURA 2



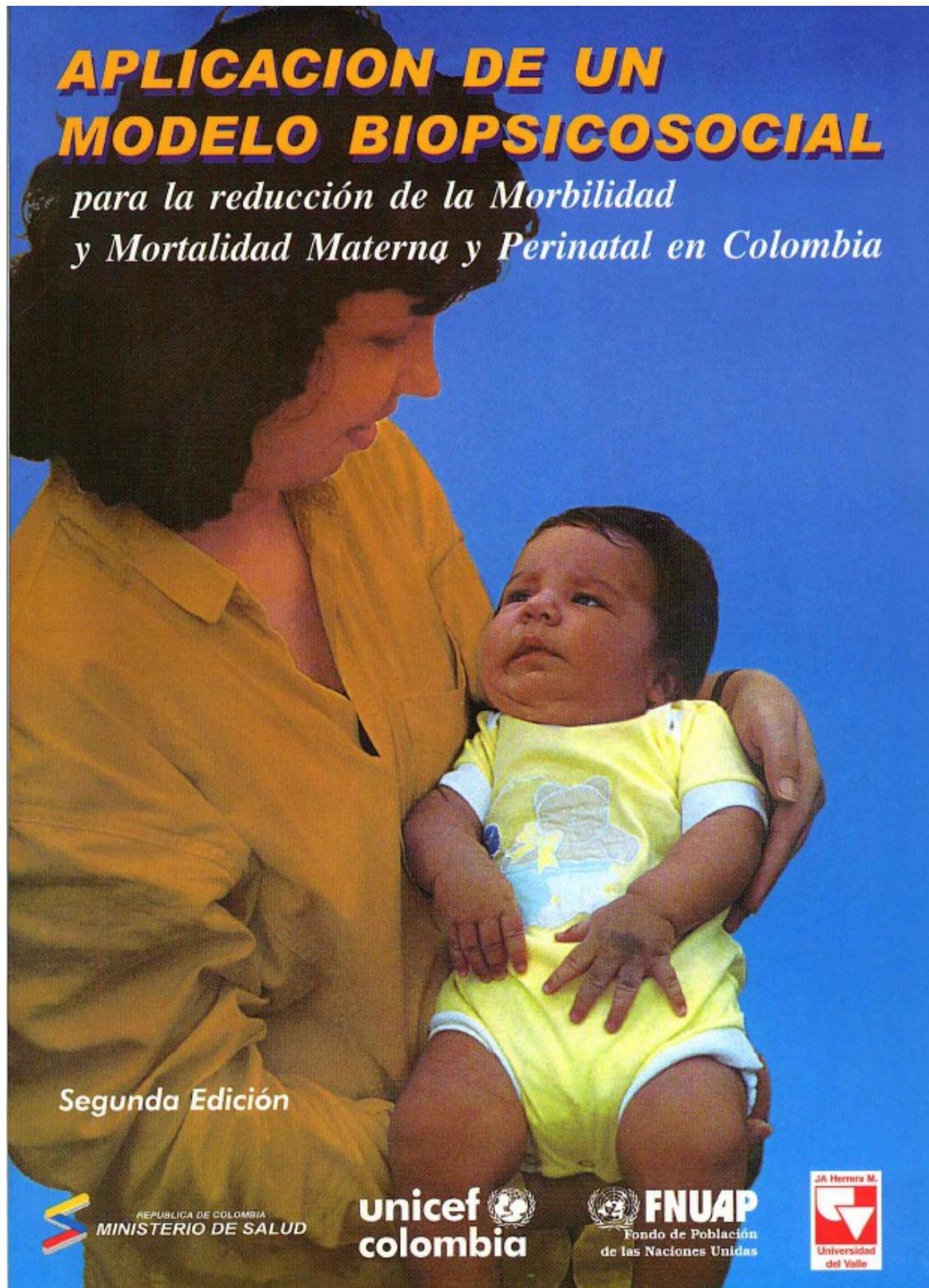
# ANEXO A

## Resultados de la prueba piloto



## ANEXO B

### Capacitación Modelo



## ANEXO C

### Implementación del modelo





## ANEXO E

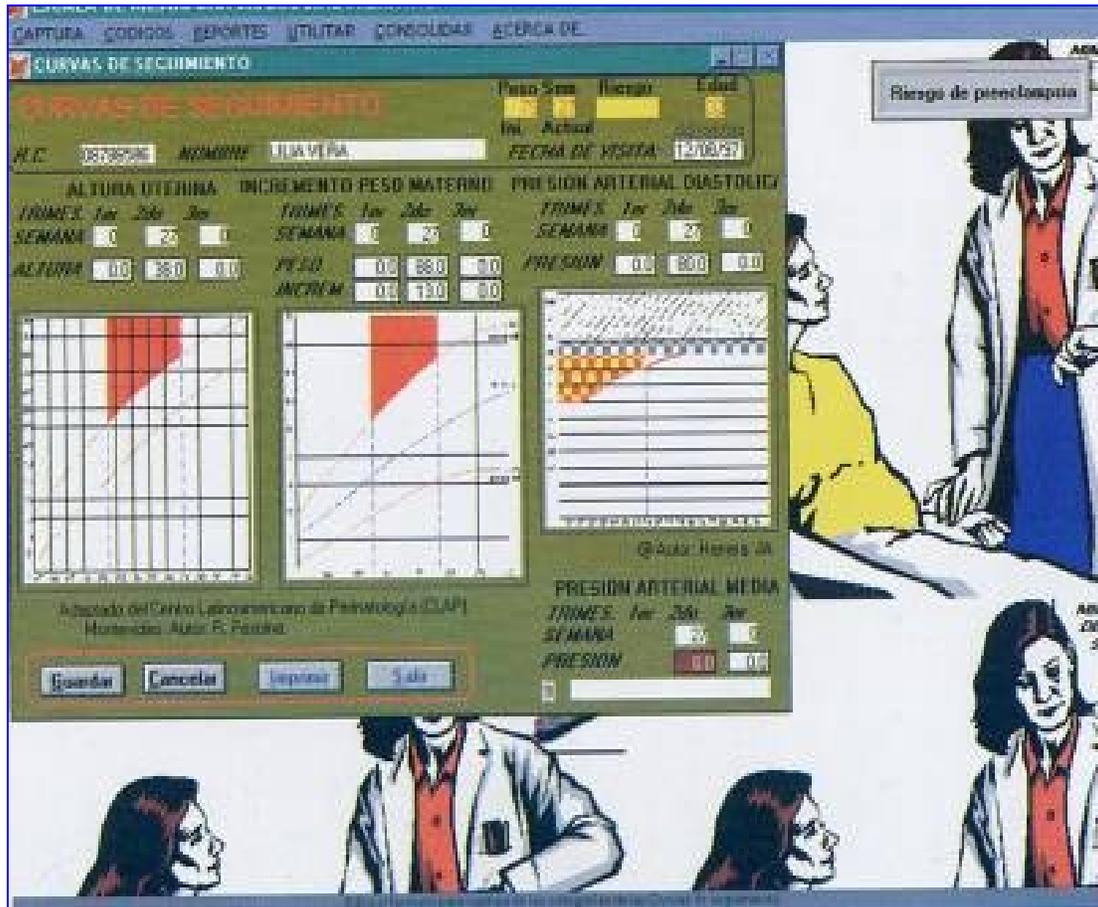
### Mortalidad Materna en Colombia 1990-2005

Mortalidad Materna, Colombia 1990 - 2006																
	1.990	1.991	1.992	1.993	1.994	1.995	1.996	1.997	1.998	1.999	2.000	2.001	2.002	2.003	2.004	2005
Razón de mortalidad materna	87	80	78	79	73	63	65	60	100	92	105	99	84	77,8	79,0	73,1
Muertes ocurridas <sup>1</sup>	541	506	501	519	487	429	449	420	722	684	790	714	591	553	571	526
Nacidos vivos <sup>2</sup>	622.044	633.594	645.357	657.339	668.608	680.667	692.884	705.222	720.984	746.194	752.834	724.319	700.455	710.702	723.099	719.968



# ANEXO F

## Software Biopsico Versión 4.0



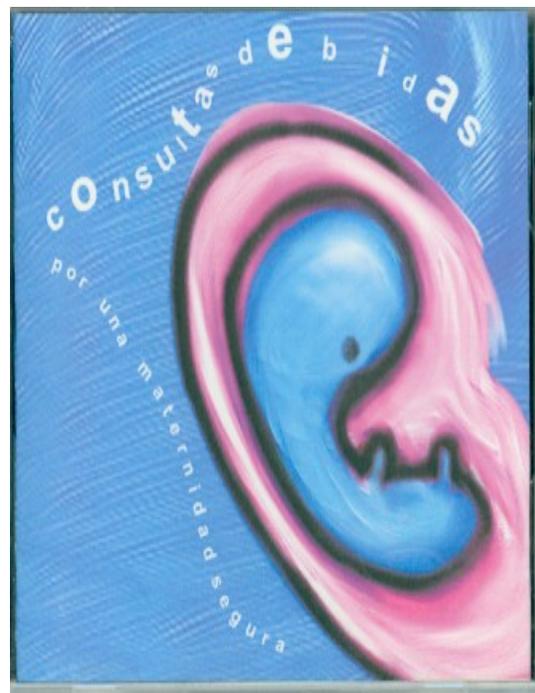
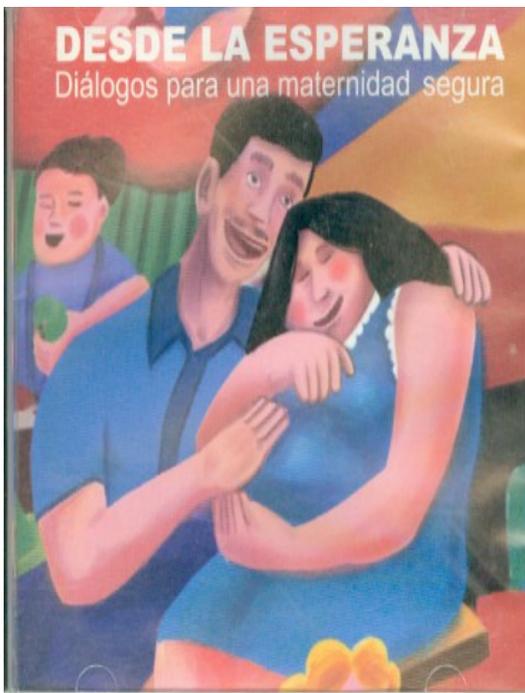
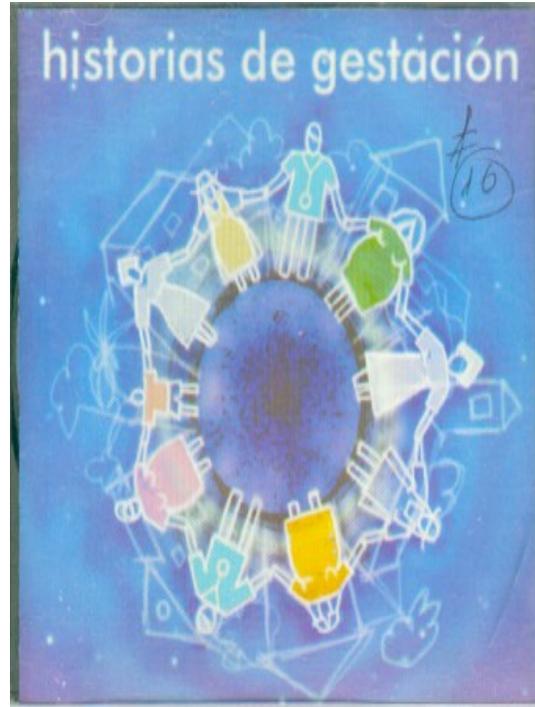
## ANEXO G

### Actividades de Capacitación y Seguimiento



## ANEXO H

### Programas Radiofónicos



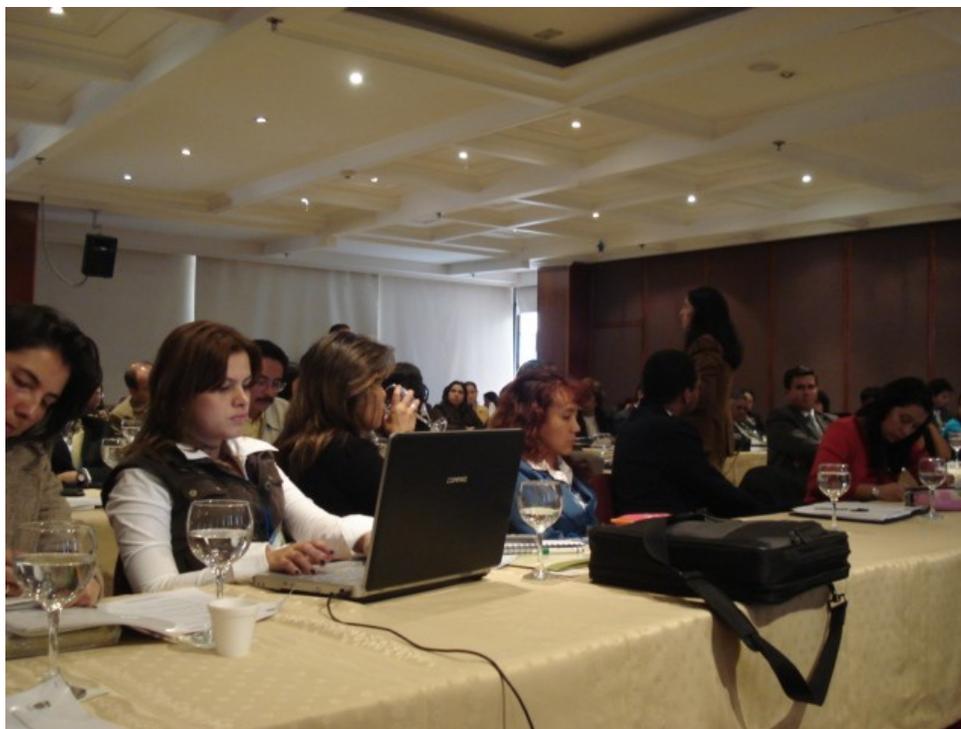
## ANEXO I

### Acto Lanzamiento como Política Pública



## ANEXO J

### Reuniones de Seguimiento



## ANEXO K

### Implementación a Nivel Nacional

48

# Buenas Prácticas en lo local



ODM 5: Mejorar la salud sexual y reproductiva.

Valle

Modelo Biopsicosocial para la reducción de la mortalidad materna en Colombia

# BUENAS PRÁCTICAS



7. Garantizar la sostenibilidad ambiental



8. Fomentar una cooperación mundial para el desarrollo

