

UNIVERSIDAD NACIONAL DE CAJAMARCA
FACULTAD DE MEDICINA
ESCUELA ACADÉMICO PROFESIONAL DE MEDICINA HUMANA



TESIS

**“FACTORES INMUNOLÓGICOS ESPECÍFICOS DEL EMBARAZO ASOCIADOS A
PREECLAMPSIA EN EL HOSPITAL REGIONAL DOCENTE DE CAJAMARCA
NOVIEMBRE – DICIEMBRE 2024”
PARA OPTAR POR EL TÍTULO PROFESIONAL DE MÉDICO CIRUJANO**

AUTOR:

SARITA ARLETH CHÁVEZ SILVA

ORCID: 0009-0004-4521-5088

ASESOR:

M.C. JORGE ARTURO COLLANTES CUBAS

ORCID: 0000-0002-3333-7019

Cajamarca, Perú

2025

CONSTANCIA DE INFORME DE ORIGINALIDAD

1. Investigador: Sarita Arleth Chávez Silva
DNI: 74054196
Escuela Profesional: Medicina Humana
2. Asesor: MC. Jorge Arturo Collantes Cubas
Facultad/ Unidad UNC: Facultad de Medicina
3. Grado Académico o título Profesional: Título de Médico Cirujano
4. Tipo de Investigación: Tesis
5. Título de Trabajo de Investigación: "FACTORES INMUNOLÓGICOS ESPECÍFICOS DEL EMBARAZO ASOCIADOS A PREECLAMPSIA EN EL HOSPITAL REGIONAL DOCENTE DE CAJAMARCA NOVIEMBRE - DICIEMBRE 2024"
6. Fecha de Evaluación: 26/02/2025
7. Software Antiplagio: TURNITIN
8. Porcentaje de Informe de Similitud: 23%
9. Código Documento: oid: 3117: 434190197
10. Resultado de la Evaluación de Similitud: **APROBADO**

Cajamarca, 26 de febrero del 2025



UNIVERSIDAD NACIONAL DE CAJAMARCA
FACULTAD DE MEDICINA
DIRECCIÓN DE INVESTIGACIÓN CIENTÍFICA
Mg. MC. Wilder A. Guevara Ortiz
DIRECTOR

DEDICATORIA

A Dios, por su infinita misericordia y por permitirme estar presente en cada instante de este camino, guiado por su luz y amor. A mis padres, amigos, y a todos mis familiares, cuyo inquebrantable apoyo y aliento han sido mi refugio en los momentos de incertidumbre. Gracias por enseñarme el valor del amor incondicional y por demostrarme, con cada gesto, que la familia y la amistad y sobre todo Dios es el pilar que sostiene la fe y la esperanza.

Que el amor divino continúe iluminando nuestros días, recordándonos siempre que en la adversidad y en la alegría, Dios nos acompaña y nos fortalece. Que sus enseñanzas nos inspiren a compartir sabiduría y a extender la mano a quienes lo necesiten, reafirmando que el verdadero consejo se encuentra en la bondad y en la compasión que Él nos regala.

Con gratitud y humildad, dedico este logro a todos ustedes, conscientes de que, sin el amor y la guía de Dios, nada sería posible.

AGRADECIMIENTO

Primero doy gracias a Dios, fuente inagotable de amor y sabiduría, por guiar mis pasos y fortalecer mi espíritu.

Quiero expresar mi sincero agradecimiento a mi asesor de tesis, cuyo conocimiento, paciencia y orientación me han permitido crecer académica y personalmente. Su apoyo y confianza han sido fundamentales para la realización de este trabajo.

A mis familiares, especialmente a mis padres, gracias por su amor incondicional, por brindarme el ánimo y el soporte necesarios en cada desafío. Su fe en mí y sus palabras de aliento han sido mi mayor impulso para continuar y superarme.

Extiendo mi gratitud a la Universidad, al Centro de Investigación, Hospital Regional Docente de Cajamarca, que han proporcionado un ambiente académico favorable y los recursos esenciales para el desarrollo de este proyecto. Su compromiso con la excelencia y la innovación ha sido determinante en cada fase de mi investigación.

A mis amigos y compañeros, agradezco su compañía, motivación y colaboración. Cada conversación, consejo y apoyo ha contribuido a enriquecer este proceso, haciéndolo más llevadero y significativo.

Finalmente, agradezco a todos los colaboradores del trabajo, cuya dedicación y esfuerzo han sido cruciales para culminar este proyecto. Su compromiso y profesionalismo reflejan el verdadero espíritu de colaboración y excelencia.

Con humildad y gratitud, dedico este logro a todos ustedes, conscientes de que cada aporte ha sido fundamental para alcanzar este objetivo.

INDICE	
RESUMEN	7
ABSTRACT	8
INTRODUCCIÓN	9
CAPITULO I: PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN	10
1.1. Planteamiento del problema:	10
1.2. Formulación del problema:	12
1.3. Justificación del problema:	12
1.4. Objetivos de la Investigación:	12
1.4.1. Objetivo general:	12
1.4.2. Objetivos específicos:	13
1.5. Limitaciones de la investigación:	13
1.6. Consideraciones éticas:	13
CAPITULO II: MARCO TEORICO	14
2.1. Antecedentes	14
2.2. Bases Teóricas:	16
2.2.1. Preeclampsia	16
2.2.2. Preeclampsia atípica	16
2.2.3. Factores de riesgo de preeclampsia	17
2.2.4. Fisiopatología	18
2.2.5. Diagnóstico	22
2.2.6. Complicaciones:	25
2.2.7. Prevención de la preeclampsia	26
2.2.8. Tratamiento de la Preeclampsia	27
2.3. Términos Básicos:	31
CAPITULO III: HIPOTESIS Y OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES	33
3.1. Hipótesis:	33
3.1.1. Hipótesis Nula:	33
3.1.2. Hipótesis de investigación:	33
CAPITULO IV: METODOLOGÍA DE LA INVESTIGACIÓN	34
4.1. Tipo y diseño de la investigación.	34
4.1.1. Tipo:	34
4.1.2. Diseño de la investigación	34
4.1.3. Tipo de enfoque:	34
4.2. Técnicas de muestreo y diseño de la investigación: Criterios de inclusión y de exclusión	34

4.2.1. Población:.....	34
4.2.2. Muestra	34
4.2.3. Tipo de muestreo	34
4.2.4. Criterios de selección:	34
4.3. Fuentes, instrumentos y técnica de recolección de datos	35
4.3.1. Fuente:.....	35
4.3.2. Instrumento.....	35
4.3.3. Técnica de recolección de datos:	36
4.4. Técnicas de procesamiento de la información y análisis de datos.....	36
4.5. Consideraciones éticas:.....	36
CAPITULO V: RESULTADOS.....	37
CAPITULO VI: DISCUSIÓN.....	39
CAPITULO VII: CONCLUSIONES.....	41
CAPITULO VIII: RECOMENDACIONES.....	43
CAPITULO IX: REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	45
CAPITULO X: ANEXOS.....	48

INDICE DE TABLAS:

Tabla 1: cuadro resumen de casos y controles de factores inmunológicos específicos del embarazo y preeclampsia mediante la prueba de chi-cuadrado y evidencia del riesgo relativo	37
---	----

INDICE DE GRÁFICAS:

Gráfica 1: Comparación de casos y controles en relación a la nuliparidad	37
Gráfica 2: Comparación entre casos y controles en relación a la primipaternidad	37
Gráfica 3: Comparación de casos y controles en relación al periodo intergenésico prolongado	38
Gráfica 4: Comparación de casos y controles en relación a la exposición pregestacional del esperma	38

RESUMEN

El presente trabajo tuvo como objetivo determinar la asociación que existe entre los factores inmunológicos específicos del embarazo y la preeclampsia en el Hospital Regional Docente De Cajamarca. MÉTODO: se realizó un estudio observacional, analítico, tipo casos y controles, conformado por 200 gestantes quienes fueron divididas en 2 grupos 100 gestantes con preeclampsia y 100 gestantes sin preeclampsia atendidas en el servicio de Gineco-obstetricia del Hospital Regional Docente de Cajamarca entre el periodo noviembre – diciembre 2024. Se utilizó como instrumento la Historia Clínica y la encuesta. RESULTADO: la preeclampsia se presentó en gestantes nulíparas ya que el hallazgo de un OR de 2,56 con un intervalo de confianza de 1,357 a 4,820 ($p = 0,003$) indica que la falta de embarazos previos incrementa significativamente el riesgo de preeclampsia, al igual que la primipaternidad donde se evidenció con un OR de 9,37 (IC 95%: 4,372 - 20,069; $p = 0,001$), la Primipaternidad demuestra ser el factor de riesgo más notable. Un intervalo prolongado entre embarazos se asocia con un incremento del riesgo (OR = 2,40; IC 95%: 1,348 - 4,259; $p = 0,003$). Este resultado sugiere que la pérdida o disminución de la memoria inmunológica adquirida en embarazos previos puede predisponer a una respuesta inmunitaria desfavorable en embarazos posteriores. Por otro lado, la exposición pregestacional al espermatozoide actúa como factor protector (OR = 0,316; IC 95%: 0,177 - 0,563; $p = 0,001$), reduciendo aproximadamente en un 68% el riesgo de preeclampsia. Este resultado evidencia que una mayor exposición a los antígenos paternos antes del embarazo favorece el desarrollo de una respuesta inmunológica adaptativa y tolerante. CONCLUSIÓN: Los resultados proporcionan evidencia importante de la asociación entre los factores inmunes específicos del embarazo y el riesgo de preeclampsia, apoyando la hipótesis de que la exposición al antígeno paterno y la experiencia reproductiva juegan un papel clave en la regulación de las respuestas inmunes maternas y fetales.

Palabras claves: Preeclampsia, factores inmunológicos, nuliparidad, primipaternidad, periodo intergenésico prolongado, exposición pregestacional al espermatozoide

ABSTRACT

The objective of this work was to determine the association that exists between specific immunological factors of pregnancy and preeclampsia in the Hospital Regional Docente De Cajamarca. **METHOD:** An observational, analytical, case-control study was carried out, consisting of 200 pregnant women who were divided into 2 groups: 100 pregnant women with preeclampsia and 100 pregnant women without preeclampsia treated in the Gynecology-Obstetrics service of the Hospital Regional Docente De Cajamarca between the period November - December 2024. The Medical History and the survey were used as instruments. **RESULT:** Preeclampsia occurred in nulliparous pregnant women since the finding of an OR of 2.56 with a confidence interval of 1.357 to 4.820 ($p = 0.003$) indicates that the lack of previous pregnancies significantly increases the risk of preeclampsia, as well as primipaternity where it was evidenced with an OR of 9.37 (95% CI: 4.372 - 20.069; $p = 0.001$), primipaternity proves to be the most notable risk factor. A prolonged interval between pregnancies is associated with an increased risk (OR = 2.40; 95% CI: 1.348 - 4.259; $p = 0.003$). This result suggests that the loss or decrease of immunological memory acquired in previous pregnancies may predispose to an unfavorable immune response in subsequent pregnancies. On the other hand, pregestational exposure to sperm acts as a protective factor (OR = 0.316; 95% CI: 0.177 - 0.563; $p = 0.001$), reducing the risk of preeclampsia by approximately 68%. This result shows that greater exposure to paternal antigens before pregnancy favors the development of an adaptive and tolerant immune response. **CONCLUSION:** The results provide important evidence of the association between pregnancy-specific immune factors and the risk of preeclampsia, supporting the hypothesis that exposure to paternal antigen and reproductive experience plays a key role in regulating maternal and fetal immune responses.

Keywords: Preeclampsia, immunological factors, nulliparity, primipaternity, prolonged intergenic period, pregestational exposure to sperm

INTRODUCCIÓN

La preeclampsia es relevante desde el punto de vista de la investigación, ya que su origen aún no se comprende completamente. Se cree que factores inmunológicos, genéticos y ambientales juegan un papel clave en su desarrollo. Comprender mejor esta enfermedad podría conducir a mejores estrategias de prevención, diagnóstico temprano y tratamiento, reduciendo así su impacto en la salud materno-fetal. (1)

Desde una perspectiva médica, su importancia radica en que puede desencadenar complicaciones graves como insuficiencia hepática, insuficiencia renal, eclampsia (convulsiones potencialmente mortales), desprendimiento de placenta y restricción del crecimiento fetal. En muchos casos, el único tratamiento definitivo es la finalización del embarazo, lo que puede llevar a partos prematuros y sus complicaciones asociadas. (1)

El propósito de este trabajo es realizar un estudio integral y exploratorio que indague en la relación entre la preeclampsia y diversos factores reproductivos específicos, tales como la nuliparidad, la primipaternidad, la exposición pregestacional al esperma y el periodo intergenésico prolongado. Esta investigación surge ante la necesidad de comprender cómo la interacción de estos factores puede influir en la adaptación inmunológica materno-fetal y, en consecuencia, en el desarrollo de la preeclampsia, una complicación obstétrica de alto impacto para la salud materna y perinatal. (1)

La naturaleza de esta investigación se caracteriza por su enfoque multidisciplinario, integrando conocimientos de obstetricia, inmunología y genética, para abordar aspectos poco explorados hasta ahora. En concreto, se busca: Evaluar la influencia de la nuliparidad y la primipaternidad, esto analizando cómo la ausencia previa de embarazos (nuliparidad) o la primera experiencia reproductiva con un nuevo compañero (primipaternidad) puede limitar la exposición a antígenos paternos, afectando la formación de una respuesta inmunológica tolerante que es crucial para una placentación adecuada. (2)

A si mismo el investigar la exposición pregestacional al esperma ayuda a profundizar en el rol de la exposición pregestacional al esperma en la promoción de la tolerancia inmunológica. Ya que se plantea que una exposición continua y prolongada al esperma del mismo compañero podría facilitar la adaptación inmunitaria, disminuyendo el riesgo de preeclampsia, mientras que su ausencia o limitación podría ser un factor predisponente. (2)

También el analizar el impacto del periodo intergenésico Prolongado nos ayuda a examinar cómo los intervalos prolongados entre embarazos pueden afectar la memoria inmunológica materna respecto a los antígenos paternos, potencialmente elevando el riesgo de desarrollar complicaciones hipertensivas como la preeclampsia. (2)

Al adentrarnos en esta área poco estudiada, se pretende aportar nuevos conocimientos sobre los mecanismos inmunológicos implicados en la tolerancia materno-fetal y su relación con los factores reproductivos mencionados. Los hallazgos de este estudio podrían sentar las bases para el desarrollo de estrategias preventivas y terapéuticas innovadoras, optimizando la atención y el pronóstico en embarazos de riesgo. (2)

CAPITULO I: PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN

1.1. Planteamiento del problema:

La preeclampsia es una enfermedad de carácter progresivo e irreversible que afecta múltiples órganos, siendo responsable de una proporción considerable de muertes maternas y perinatales. (1)

Según la Organización Mundial de la Salud, la preeclampsia es la segunda causa de muerte en todo el mundo con un 16.7% de prevalencia a nivel mundial. La prevalencia de preeclampsia en una revisión sistemática encontró que la tasa de preeclampsia fue del 4,6% en todas las regiones y osciló entre el 1,0% en mediterráneo oriental hasta el 5,6% en África. (2-3)

En el Perú, su incidencia fluctúa entre 10 y 15% en la población hospitalaria. La incidencia de la enfermedad hipertensiva del embarazo es mayor en la costa que en la sierra, pero la mortalidad materna por esta causa es mayor en la sierra. En el Perú, es la segunda causa de muerte materna, con 32% de prevalencia. En la Dirección de Salud de Lima Ciudad es la primera causa de muerte, entre los años 2000 a 2009, con 33%. En el Instituto Nacional Materno Perinatal es también la primera causa de muerte materna, entre los años 2003 y 2013, con 43%. Durante 2013, se atendió un total de 16 972 partos, de los cuales 1427 (8,4%) estuvieron complicados con problemas de hipertensión arterial y 975 casos (5,74%) con preeclampsia/eclampsia. (4-5)

A nivel regional el 56% de mujeres que fallecieron en la UCI del Hospital regional Docente de Cajamarca presentaron hipertensión asociada al embarazo y 20% sepsis obstétrica. Esto concuerda con estudios que reportan las condiciones que conducen al ingreso inmediato a la UCI son principalmente: preeclampsia severa, eclampsia, síndrome HELLP, hemorragia obstétrica. (6)

Como bien se ha visto la patogénesis de la preeclampsia no ha estado clara durante muchos años y su mecanismo exacto sigue sin estar claro. Por lo que se han identificado varios factores de riesgo de preeclampsia que los podemos clasificar como factores de riesgo específicos del embarazo (nos referimos a nuliparidad, nueva paternidad, exposición limitada al semen, intervalo prolongado entre embarazos), condiciones maternas preexistentes y factores ambientales externos. (2)

Debido a la heterogeneidad de la enfermedad y a sus múltiples factores de riesgo vemos que una de las hipótesis más aceptadas sería la inadaptación inmunitaria, esto quiere decir que hay una reacción de los antígenos paternos de la unidad fetoplacentaria frente a los anticuerpos maternos, como se menciona en estudios que consideran que la preeclampsia es una enfermedad del primer embarazo. Históricamente, los embarazos normales se asocian con una incidencia significativamente menor de preeclampsia. Por este motivo, la nuliparidad es un factor de riesgo importante para la preeclampsia. Anteriormente se había informado que el riesgo relativo (RR) no ajustado de preeclampsia entre mujeres nulíparas era de 2,1 (IC del 95 %, 1,9-2,4). Este hallazgo respalda los trastornos del sistema inmunológico como causa de preeclampsia. (7)

Otros estudios epidemiológicos mencionan una importante relación de preeclampsia que se asocia a una mala adaptación materna de los antígenos paterno/fetales como lo menciona Robillard et al. informaron que la prevalencia de desórdenes hipertensivos del embarazo (DHE) fue del 11,9% para los primeros nacimientos, del 4,7% para mujeres con embarazos múltiples del mismo padre y del 24,0% para nuevos embarazos múltiples de nuevos padres. La duración de la convivencia estuvo inversamente relacionada y se asoció con la incidencia de THE, y se observaron resultados similares después del ajuste por raza, educación, edad materna, estado civil y número de embarazos. El efecto protector de la multiparidad contra la preeclampsia se pierde debido al cambio de pareja. (8)

Otra evidencia que se puede apreciar de la respuesta inmunológica es en las mujeres que tienen un contacto limitado con el espermatozoides de su pareja, esto aumenta el riesgo de preeclampsia. Wang y cols. demostraron que las mujeres que nunca habían estado expuestas al espermatozoides de su pareja (es decir, mujeres que se sometieron a ICSI con espermatozoides obtenido quirúrgicamente) tenían un riesgo tres veces mayor de desarrollar preeclampsia que las mujeres que habían estado expuestas al espermatozoides y el semen de su pareja, es decir, pacientes tratados con fertilización in vitro (FIV) con espermatozoides eyaculados o inyección intracitoplasmática de espermatozoides (ICSI) (OR, 3,10; IC 95 %, 1,59–6,73). Estos hallazgos sugieren que la exposición prolongada al espermatozoides puede reducir el riesgo de preeclampsia. (9)

Según el Registro Médico de Nacimientos de Noruega, un registro basado en la población (551.478 mujeres con dos o más hijos únicos y 209.423 mujeres con tres o más hijos únicos). Después del ajuste por cambios en la pareja, la edad materna y el año de nacimiento, o por preeclampsia por año, el aumento en el intervalo entre partos fue de 1,12 (IC del 95 %, 1,11 a 1,13). Este hallazgo puede explicarse por la longevidad de las células Treg específicas del antígeno paterno. Cuando han pasado más de 10 años desde el último parto, el número de células Treg específicas del antígeno paterno puede disminuir, dando lugar a embarazos de alto riesgo complicados por preeclampsia. (10)

A nivel de Cajamarca se ha realizado la búsqueda en el repositorio de la Universidad Nacional de Cajamarca con los siguientes términos “preeclampsia y parejas sexuales”, “preeclampsia y nuliparidad”, “preeclampsia y primer embarazo”, “preeclampsia y primipaternidad”, “preeclampsia y neopaternalidad”, “preeclampsia y nueva paternidad”, “preeclampsia y antígenos paternos”, “preeclampsia y exposición al semen”, “preeclampsia y fluido seminal”, “preeclampsia y exposición al espermatozoides”, “preeclampsia y tiempo de exposición al semen”, “preeclampsia y cohabitación sexual”, “preeclampsia y periodo prolongado entre embarazos”, “preeclampsia y periodo intergenésico prolongado de embarazo”; no encontrándose trabajos que evidencien la asociación que existe de los factores inmunológicos con preeclampsia.

Notándose así que estos factores de riesgo se han estudiado poco en nuestro país y hasta la actualidad sólo se han encontrado pocos trabajos relacionados con el tema que fueron incluidos en el marco teórico para nuestra investigación.

1.2. Formulación del problema:

¿Qué factores inmunológicos específicos del embarazo se encuentran asociados a preeclampsia en gestantes del Hospital Regional Docente de Cajamarca en el periodo noviembre – diciembre 2024?

1.3. Justificación del problema:

La motivación para realizar este estudio radica en la necesidad de comprender mejor los factores inmunológicos específicos del embarazo que influyen en el desarrollo de la preeclampsia, particularmente en mujeres nulíparas, con primipaternidad, periodos intergenésicos prolongados y distintos niveles de exposición pregestacional al esperma. Se ha observado que la adaptación inmunológica materno-fetal juega un papel clave en la tolerancia al embarazo, y que alteraciones en este proceso pueden predisponer a la disfunción placentaria característica de la preeclampsia.

Como principal aporte, este estudio confirmó que las mujeres nulíparas (aquellas que nunca han tenido un parto) y aquellas con primipaternidad (primer embarazo con una nueva pareja) presentan un mayor riesgo de desarrollar preeclampsia. Esto sugiere que la exposición previa y continua al esperma de la misma pareja podría inducir una respuesta inmunológica más tolerante, reduciendo el riesgo de complicaciones hipertensivas en el embarazo. Asimismo, se identificó que los periodos intergenésicos prolongados (tiempo extendido entre embarazos) pueden aumentar el riesgo, probablemente debido a una pérdida de la memoria inmunológica materna hacia los antígenos paternos. Al igual que las mujeres con una exposición pregestacional limitada o nula al esperma del mismo compañero (como en casos de primipaternidad o uso sistemático de barreras anticonceptivas) presentan un mayor riesgo de preeclampsia. Esto refuerza la hipótesis de que la tolerancia inmunológica hacia los antígenos paternos es un factor protector en el embarazo.

Los beneficios de estos hallazgos son significativos, ya que permiten mejorar las estrategias de prevención y manejo de la preeclampsia. La información obtenida puede orientar a los profesionales de la salud en la identificación temprana de mujeres en riesgo, favoreciendo el seguimiento especializado y el desarrollo de intervenciones que promuevan una adaptación inmunológica más favorable al embarazo. Además, estos resultados resaltan la importancia de la planificación familiar y la educación en salud reproductiva para minimizar los factores de riesgo modificables.

1.4. Objetivos de la Investigación:

1.4.1. Objetivo general:

- Determinar la asociación de los factores inmunológicos específicos del embarazo a preeclampsia en gestantes del Hospital Regional Docente de Cajamarca en el periodo noviembre – diciembre 2024

1.4.2. Objetivos específicos:

- Determinar el grado de asociación entre nuliparidad y preeclampsia en gestantes del Hospital Regional Docente de Cajamarca en el periodo noviembre – diciembre 2024
- Determinar el grado de asociación entre primipaternidad y preeclampsia en gestantes del Hospital Regional Docente de Cajamarca en el periodo noviembre – diciembre 2024
- Determinar el grado de asociación entre exposición pregestacional del esperma y preeclampsia en gestantes del Hospital Regional Docente de Cajamarca en el periodo noviembre – diciembre 2024
- Determinar el grado de asociación entre el periodo intergenésico prolongado y preeclampsia en gestantes del Hospital Regional Docente de Cajamarca en el periodo noviembre – diciembre 2024

1.5. Limitaciones de la investigación:

Durante la investigación, se presentaron dificultades en la recopilación de información de las historias clínicas, ya que en varios casos no se encontraban en el tiempo establecido o presentaban errores de codificación. Esto generó retrasos y limitaciones en la obtención de datos completos y precisos para el análisis.

La obtención de datos fiables sobre la historia reproductiva y la exposición previa al esperma del mismo compañero dependió en gran medida de los reportes proporcionados por las pacientes. Esto introdujo un sesgo de recuerdo y posibles imprecisiones en los datos. Sin embargo, se adoptaron medidas para minimizar este sesgo, corroborando la información con las historias clínicas y los antecedentes reproductivos registrados.

1.6. Consideraciones éticas:

Se considerará una hoja de consentimiento informado a los participantes del estudio manteniendo una total discreción de la información obtenida y teniendo la aprobación del comité de ética del Hospital Regional Docente de Cajamarca para este trabajo (Anexo 3)

CAPITULO II: MARCO TEORICO

2.1. Antecedentes

Zhu D. et al. (11) el objetivo de este estudio fue evaluar la incidencia de preeclampsia después de un tiempo prolongado o corta de esperma con el padre biológico en mujeres con embarazadas por primera vez de parto único. Se analizaron 502 mujeres del Hospital de Mujeres de la Facultad de Medicina de la Universidad de Zhejiang en China, dividiéndolas en dos grupos según el tiempo de la exposición al semen con el padre biológico (≤ 3 meses y ≥ 12 meses). Se evaluaron información básica y características clínicas en cada grupo obteniendo como resultado que la incidencia de preeclampsia fue mayor en las parejas de corta duración. Se concluye que una exposición corta al semen del padre biológico tiene un mayor riesgo de producir Preeclampsia.

Di Mascio D. et al. (12) tuvo como objetivo evaluar el impacto de la exposición paterna al semen antes del embarazo en el riesgo de preeclampsia. Se llevó a cabo una exhaustiva búsqueda en bases de datos electrónicas hasta octubre de 2019, incluyendo estudios que investigaron la relación entre la exposición al semen paterno y el riesgo de preeclampsia en embarazos subsiguientes. Cuando solo se incluyeron mujeres nulíparas, las mujeres con mayor exposición a los espermatozoides tuvieron menos riesgo de preeclampsia. En conclusión, los hallazgos sugieren que las relaciones sexuales prolongadas (más de 1 año) junto con la exposición al esperma paterno se asocian con un menor riesgo de desarrollar preeclampsia.

Galaviz-Hernández C. (13) ha sugerido la existencia de antígenos paternos como un factor clave en el riesgo de preeclampsia. Se destaca que los hombres cuyas madres han experimentado preeclampsia también presentan un mayor riesgo en sus parejas. El trabajo aborda específicamente las variantes fetales paternas del HLA-G, señalando que estas variantes no solo aumentan la inmunocompatibilidad materna, sino que también están significativamente asociadas con la preeclampsia en embarazos múltiples. El análisis de un grupo sueco de mujeres embarazadas reveló que aproximadamente el 13% del riesgo de preeclampsia podría atribuirse a factores paternos, sugiriendo posibles interacciones genéticas con factores genéticos maternos. En conjunto, las evidencias epidemiológicas, clínicas, inmunológicas y genéticas respaldan la contribución de los padres en la aparición de la preeclampsia, según las conclusiones del estudio.

Saftlas AF et al. (14) se investigó la relación entre la exposición prolongada a antígenos paternos del líquido seminal y la tolerancia inmunológica materna al feto alogénico, con el fin de evaluar su impacto en la preeclampsia. Utilizando un diseño de casos y controles con mujeres sin partos previos, se observó que una mayor exposición al esperma del padre, ya sea por vía vaginal u oral, se asoció con un riesgo reducido de preeclampsia. El análisis de 258 casos de preeclampsia y 182 casos controles normotensos reveló que el riesgo disminuyó significativamente con una exposición vaginal prolongada al esperma del padre, mostrando un 70% menos de probabilidades de desarrollar preeclampsia en comparación con exposiciones más cortas (aOR = 0,3; IC del 95%: 0,1-0,9). Estos

resultados respaldan la hipótesis de una mala adaptación inmunológica como causa de la preeclampsia y sugieren que la exposición a antígenos paternos a través de la mucosa vaginal puede promover la tolerancia inmunológica al HLA paterno.

Einarsson J. et al. (15) investigó la relación entre la duración de la exposición al espermatozoides antes y durante el embarazo y el riesgo de preeclampsia. Utilizando un diseño de casos y controles, compararon mujeres con preeclampsia (casos) con dos mujeres sin preeclampsia (controles), ajustadas por edad y paridad. Analizando datos mediante pruebas estadísticas y análisis de regresión logística con 113 casos y 226 controles, encontraron que las mujeres que utilizaron métodos anticonceptivos de barrera en convivencias a corto plazo (menos de 4 meses) tenían un riesgo significativamente mayor de preeclampsia en comparación con aquellas que habían convivido durante más de 12 meses antes de la concepción (odds ratio 17,1, P = 0,004). En conclusión, las parejas que han estado juntas menos de 4 meses entre usuarias de métodos anticonceptivos de barrera aumentan significativamente el riesgo de desarrollar preeclampsia.

Munares Tipiani W. (16) En un estudio observacional de cohorte histórica con 156 gestantes del Hospital de apoyo II de Sullana (agosto 2019 - febrero 2020), se evaluó el desarrollo de preeclampsia. Se encontró que el 71% de las pacientes con preeclampsia tenían antecedentes de esta condición, siendo un factor de riesgo independiente (RRa=17.63, p<0.001). Además, el 54% de los embarazos expuestos a primipaternidad desarrollaron preeclampsia (RR=2.14, p=0.009), persistiendo como factor de riesgo independiente después del análisis multivariado (RRa=3.36; IC95%: 1.32-8.57, p=0.011). En resumen, la primipaternidad se identificó como un factor de riesgo independiente para preeclampsia en las gestantes atendidas en el hospital de apoyo II de Sullana.

Yañez E. (17) En un estudio observacional analítico de caso-control con 32 casos (embarazadas con preeclampsia y multíparas) y 64 controles (embarazadas sin preeclampsia y multíparas), se encontró que la frecuencia de hipertensión inducida por el embarazo (HIE) fue del 16.3%, siendo mayor en preeclampsia leve (8.8%) y preeclampsia severa (4.3%). Los principales factores de riesgo identificados fueron preeclampsia previa (OR: 2.270; IC95%: 0.867-5.942) y primipaternidad (OR: 2.993; IC95%: 1.244-7.197). En el análisis de regresión logística binaria, preeclampsia previa (aOR: 3.855; IC95%a: 1.220-12.187) y primipaternidad (aOR: 3.707; IC85%a: 1.401-9.804) fueron confirmados como factores de riesgo para HIE en la población estudiada en el Hospital III Suárez Angamos. Estos hallazgos respaldan la literatura existente sobre la relación entre preeclampsia previa, primipaternidad y la alta frecuencia de HIE en dicha población.

Vargas Machuca C. (18) Estudio observacional analítico, prospectivo, de casos y controles, que incluyó a 180 gestantes primíparas con y sin preeclampsia, se evaluaron posibles factores de riesgo. Utilizando el estadístico chi-cuadrado, se identificaron como factores de riesgo significativos: cambio de pareja sexual (OR: 4; p<0.05), uso de métodos de barrera (OR: 2.1; p<0.05) y menor tiempo promedio de convivencia en meses, que aumenta significativamente el riesgo de desarrollar preeclampsia (p<0.05). En conclusión, el estudio sugiere que el cambio de pareja

sexual, el uso de métodos de barrera y un menor tiempo promedio de convivencia son factores de riesgo para preeclampsia en gestantes primíparas atendidas en el Hospital Belén de Trujillo.

Sedano Manrique A. (19) En un estudio analítico de casos y controles con información recolectada de historias clínicas de 50 casos de preeclampsia y 50 controles, se encontró que el 12% de los casos de preeclampsia tuvo cambio de pareja sexual. El periodo intergenésico promedio fue de 3.84 ± 1.72 años, siendo prolongado en un 44% de las gestantes. El 60% de las gestantes con preeclampsia tuvo un periodo intergenésico prolongado. Se concluyó que el periodo intergenésico prolongado se presenta en 2 de cada 5 gestantes, y 3 de cada 5 casos de preeclampsia presentan este periodo prolongado. Además, se identificó una asociación significativa entre el periodo intergenésico prolongado y la preeclampsia (Chi-cuadrado=10.390, $p < 0.01$), siendo un factor que eleva 4 veces el riesgo de padecer preeclampsia (OR=3.857, IC95=1.670-8.911).

2.2. Bases Teóricas:

2.2.1. Preeclampsia

Es una forma de hipertensión que es exclusiva del embarazo humano. Las manifestaciones clínicas de la preeclampsia pueden manifestarse como un síndrome materno o un síndrome fetal. En la práctica, la preeclampsia materna es un espectro clínico con diferencias significativas entre la preeclampsia reciente sin consecuencias fetales obvias y la preeclampsia asociada con bajo peso al nacer y parto prematuro. La preeclampsia es claramente un trastorno heterogéneo y su patogénesis puede diferir entre mujeres con diferentes factores de riesgo. La patogénesis de la preeclampsia en mujeres nulíparas puede diferir de la de mujeres con enfermedad vascular previa, embarazo múltiple, diabetes mellitus o preeclampsia previa. Además, la fisiopatología de la preeclampsia de inicio temprano puede diferir a la de la preeclampsia que se desarrolla a término, durante el parto o en el período posparto. (20)

La incidencia de preeclampsia oscila entre el 2% y el 7% en mujeres sin parto previo y sanas. En estas mujeres, la preeclampsia suele ser leve y comienza en el 75% de los casos cerca del término o durante el trabajo de parto, y la afección aumenta sólo ligeramente el riesgo de resultados fetales adversos (21). Por el contrario, la incidencia y magnitud de la preeclampsia son sustancialmente mayores en mujeres con embarazo múltiple, hipertensión crónica, preeclampsia previa, diabetes mellitus pregestacional o trombofilia preexistente. (22)

2.2.2. Preeclampsia atípica

Los criterios para preeclampsia atípica incluyen proteinuria o la tasa de filtración glomerular (TFG) añadiendo uno o más de los siguientes síntomas de preeclampsia como es la hemólisis, trombocitopenia, enzimas hepáticas elevadas, signos y síntomas tempranos de preeclampsia-eclampsia antes de las 20 semanas y preeclampsia-eclampsia posparto tardío (> 48 horas posparto) (23).

Síndrome de fuga capilar: edema facial, ascitis y edema pulmonar y proteinuria gestacional.

La hipertensión se considera un signo diagnóstico de preeclampsia. Sin embargo, algunas pacientes con preeclampsia pueden tener fugas microvasculares (proteinuria, edema facial y vulvar, ascitis, edema pulmonar); aumento excesivo de peso, especialmente al comienzo del segundo y tercer trimestre del embarazo; o diversas hemostasias patológicas acompañadas de disfunción de varios órganos. Estas mujeres suelen tener manifestaciones clínicas atípicas de preeclampsia, como proteinuria con o sin edema facial, edema vulvar, aumento excesivo de peso (>4 libras o equivalente a 1.8kg por semana), ascitis o edema pulmonar asociado con la anomalía. Hallazgos de laboratorio o síntomas, pero sin hipertensión. Por lo tanto, recomendamos que las mujeres con síndrome de fuga capilar (con o sin hipertensión) se sometan a una evaluación de plaquetas, enzimas hepáticas y patología renal. Las personas que han experimentado recientemente síntomas como dolores de cabeza intensos y persistentes, alteraciones visuales graves o análisis de sangre anormales deben considerar la posibilidad de preeclampsia (23).

Proteinuria gestacional

Se menciona en la literatura que las mediciones de proteínas con tira reactiva en orina se deben hacer en cada visita prenatal después de las 20 semanas de gestación. La proteinuria en el embarazo se define como una excreción de proteínas en orina de al menos 300 mg por recolección programada de 24 horas, o proteinuria persistente (mayor o igual a 1+ en la tira reactiva en al menos dos ocasiones con al menos 4 horas de diferencia). Además, la proteinuria de nueva aparición superior a 2+ en una ocasión está fuertemente asociada con una proteinuria superior a 300 mg en 24 horas (24).

2.2.3. Factores de riesgo de preeclampsia

Se han reconocido muchos factores que aumentan el riesgo de preeclampsia (Nuliparidad, edad mayor a 40 años, intervalo entre embarazos mayor a 7 años, historia familiar de preeclampsia, Obesidad/diabetes mellitus gestacional, gestación multifetal, preeclampsia en embarazo anterior). Generalmente, la preeclampsia se considera una enfermedad del primer embarazo. El riesgo aumenta en la mujer con poca exposición al esperma con la misma pareja antes de la concepción. Los efectos protectores de la exposición prolongada al esperma con la misma pareja podrían explicar el alto riesgo de preeclampsia en mujeres menores de 20 años. Un aborto previo ya sea espontáneo o inducido, o un embarazo normal previo con la misma pareja se asocia con un menor riesgo de preeclampsia. Sin embargo, este efecto protector se pierde con el cambio de pareja o con el intervalo prolongado entre embarazos (25).

Estudios en Estados Unidos y Europa han confirmado que los factores paternos y más de 7 años de diferencia entre embarazos tienen un impacto significativo en la preeclampsia. Utilizando datos de toda la población, Lie y sus colegas demostraron que los hombres que concibieron un embarazo preeclámptico aumentaban en el doble el riesgo de concebir un embarazo preeclámptico con una

mujer diferente (odds ratio [OR], 1,8; intervalo de confianza [IC] del 95 %, 1,2 a 2,6 después del ajuste por paridad), independientemente de si la nueva pareja tenía antecedentes de un embarazo preeclámptico. Por lo tanto, la gestante tiene un riesgo sustancialmente mayor en su segundo embarazo (2,9%) si su pareja había concebido un primer embarazo preeclámptico con otra mujer. El riesgo es casi tan alto como el riesgo promedio para las madres primerizas. (26).

Estos factores incluyen tasas más altas de infertilidad en primeros embarazos, embarazos múltiples, obesidad, mujeres con síndrome de ovario poliquístico (SOP) y mujeres que conciben utilizando gametos o embriones donados. El uso de células germinales donadas puede afectar la interacción inmune entre la madre y el feto (27).

Estudios anteriores han encontrado una tasa general más alta de trombofilia en mujeres con preeclampsia en comparación con los controles. Más recientemente, varios informes no han logrado replicar estos hallazgos. La diferencia en los resultados puede reflejar la heterogeneidad de las mujeres estudiadas. En el estudio más grande sobre preeclampsia, las mujeres con trombofilia tenían un mayor riesgo de aparición muy temprana (nacimiento antes de las 28 semanas) en comparación con las mujeres sin trombofilia. (22).

2.2.4. Fisiopatología

La causa de la preeclampsia aún no está del todo claro. Se han propuesto muchas teorías, pero la mayoría de ellas no han resistido la prueba del tiempo. Algunas de las teorías que aún se están considerando son desequilibrio en la angiogénesis, anomalías de la coagulación, daño endotelial vascular, mala adaptación inmunológica, predisposición genética, respuesta inflamatoria exagerada, aumento del estrés oxidativo, cambios vasculares uterinos. Durante el embarazo normal, se producen cambios fisiológicos en los vasos sanguíneos del útero, la placenta y el sistema cardiovascular. Lo más probable es que estos cambios sean causados por la interacción del aloinjerto fetal (parental) con el tejido materno. Se cree que el desarrollo de tolerancia inmunológica cruzada al comienzo del embarazo conduce a importantes cambios morfológicos y bioquímicos en la circulación sistémica materna y la circulación uteroplacentaria (28).

Cambios vasculares uterinos

La placenta humana recibe su suministro de sangre de varias arterias uteroplacentarias, que se forman por la migración de trofoblastos estromales e intravasculares hacia las paredes de las arteriolas espirales. Esto transforma el lecho arterial útero-placentario en un sistema de alto flujo, baja resistencia y baja presión. La conversión de arteriolas espirales uterinas no embarazadas en arterias útero-placentarias se conoce como cambio fisiológico. En un embarazo normal, estos cambios vasculares provocados por el trofoblasto se expanden desde el espacio intervelloso hasta el origen de las arteriolas espirales que representan las arterias radiales en el tercio interno del miometrio. Estos cambios vasculares se efectúan en dos etapas: “la conversión de los segmentos deciduales de las arteriolas espirales mediante una onda de migración de trofoblasto

endovascular en el primer trimestre y los segmentos miometriales mediante una onda posterior en el segundo trimestre” (28).

Se ha informado que este proceso está asociado con una extensa formación de fibrinoides y degeneración miometrial en la pared arterial. Estos cambios vasculares conducen a una transformación de aproximadamente 100 a 150 arteriolas espirales en vasos dilatados, tortuosos y en forma de embudo que conectan el espacio intersticial a través de múltiples aberturas. Por el contrario, los embarazos complicados por preeclampsia indican una respuesta vascular materna inadecuada a la placenta. En estos embarazos, los cambios vasculares descritos anteriormente generalmente se observan solo en el segmento decidual de la arteria útero-placentaria. Así, el miometrio de las arteriolas espirales sigue demostrando su característica estructura muscular elástica, haciéndolas sensibles a las influencias hormonales. Además, el número de arteriolas bien desarrolladas es menor que en el embarazo normotenso. Se cree que esta respuesta vascular defectuosa a la placenta se debe a la inhibición de la segunda ola de migración del trofoblasto intravascular, que normalmente ocurre a partir de las 16 semanas de gestación. Estos cambios patológicos pueden reducir el aumento del suministro de sangre requerido por la unidad fetoplacentaria al final del embarazo y pueden estar asociados con la reducción del flujo sanguíneo útero-placentario que se observa en la mayoría de los casos de preeclampsia. (28).

Mala adaptación inmunológica

Entre las especies de mamíferos, la reproducción humana tiene 2 características destacadas. La placentación hemocorial humana se caracteriza por una invasión trofoblástica endovascular muy profunda en las arterias espirales, llegando profundamente al miometrio. Esto requiere una interacción agonística directa célula-célula entre el sistema inmunológico materno y el trofoblasto semialogénico. La segunda característica es la preeclampsia, un síndrome heterogéneo, una condición exclusivamente humana. La hembra humana es uno de los pocos mamíferos expuestos al semen de su pareja en múltiples ocasiones antes de la concepción. Las células T reguladoras, especialmente las células T reguladoras específicas del antígeno paterno, desempeñan un papel importante en el mantenimiento del embarazo. Las relaciones sexuales aumentan la cantidad de células dendríticas en el útero que desempeñan un papel importante en la inducción de células T reguladoras específicas del antígeno paterno. Las células T reguladoras específicas del antígeno paterno mantienen el embarazo al inducir tolerancia. En la decidua basal de los casos de preeclampsia, las células T reguladoras clonales están reducidas; normalmente estos se expandirían monoclonalmente para reconocer antígenos fetales o paternos. Ligando 1 de muerte programada expresada en células T regula la actividad de las células T citotóxicas y protege al feto contra el rechazo materno. La expresión de muerte celular programada-1 en células T citotóxicas clonales se reduce en la

preeclampsia, especialmente en la preeclampsia de inicio temprano, lo que hace que el feto y la placenta sean vulnerables al ataque de las células T citotóxicas. Estos fenómenos pueden explicar el fenómeno epidemiológico de que la preeclampsia es más común en parejas que utilizan preservativos, con períodos de convivencia más cortos, primeros embarazos, primeros embarazos en mujeres multíparas cuando cambian de pareja y embarazos después de reproducción asistida con gametos donados (29-30)

Activación e inflamación endotelial vascular

Se cree que el mecanismo por el cual la isquemia placentaria conduce al síndrome clínico de preeclampsia implica la producción de factores placentarios que ingresan a la circulación materna y causan disfunción de las células endoteliales. La tirosina quinasa 1 soluble de tipo FMS (sFlt-1) es una proteína producida por la placenta. Ésta funciona uniéndose al dominio de unión al receptor del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) y también se une al factor de crecimiento de tipo placentario (PLGF). Los niveles elevados de esta proteína en la circulación materna disminuyen los niveles de VEGF y PLGF libres, lo que provoca disfunción de las células endoteliales (31).

Los niveles de sFlt-1 en suero materno y placentario están elevados en embarazos complicados por preeclampsia, con valores más elevados que en embarazos normales. Maynard et al demostraron que el receptor de VEGF soluble derivado de la placenta (sFlt-1) -un antagonista de VEGF y PLGF- está desregulado en la preeclampsia, lo que resulta en un aumento de los niveles sistémicos de sFlt-1 que disminuyen en el posparto. El sFlt-1 circulante elevado en la preeclampsia se asocia con niveles circulantes reducidos de VEGF y PLGF libres y contribuye a la disfunción endotelial. La magnitud del aumento en los niveles de sFlt se correlaciona con la gravedad de la enfermedad, lo que respalda aún más que el equilibrio de Flt soluble con VEGF es una de las vías fisiopatológicas en última instancia comunes. En futuros embarazos preeclámpticos y embarazos complicados por FGR, los niveles de PLGF se redujeron al principio del embarazo, mientras que los niveles de sFlt no fueron diferentes de los controles. Nuevamente, estos datos son consistentes con el hecho de que los factores de crecimiento angiogénico decidual, particularmente el PLGF, son críticos para el desarrollo de placentación temprano (PLGF es bajo tanto en FGR como en preeclampsia), y luego sFlt se implica como una señal de rescate fetal para impulsar las respuestas maternas; es decir, el grado de hipertensión sistémica materna (32).

Durante la última década, nuestra comprensión de las bases moleculares de las anomalías fisiopatológicas de la preeclampsia ha alcanzado un nivel sin precedentes. Ahora existe una comprensión clara del papel de las moléculas de adhesión celular (CAM) y las proteínas angiogénicas y la activación del sistema inflamatorio en la patogénesis de la disfunción microvascular en mujeres con preeclampsia. La evidencia también sugiere

que la respuesta inflamatoria es exagerada (citoquinas anormales producción y activación de neutrófilos). Este aumento de las respuestas inflamatorias está ausente en mujeres con manifestaciones clínicas de preeclampsia. Sin embargo, esta respuesta inflamatoria intensificada no está presente antes del desarrollo de la preeclampsia. La disfunción endotelial y la activación inapropiada de las células endoteliales asociadas con niveles alterados de óxido nítrico en la preeclampsia explican las manifestaciones clínicas más típicas, incluido el aumento de la permeabilidad de las células endoteliales y la agregación plaquetaria (33).

Genética e impronta genética

Según la teoría del conflicto genético, los genes fetales se seleccionan para maximizar la transferencia de nutrientes al feto, mientras que los genes maternos se seleccionan para limitar la transferencia por encima de un nivel óptimo. El fenómeno de la impronta genómica significa que existen conflictos similares entre genes maternos y paternos en las células fetales. La hipótesis del conflicto afirma que los factores placentarios (genes fetales) aumentan la presión arterial materna, mientras que los factores maternos la reducen. La disfunción de las células endoteliales puede haber evolucionado como una estrategia de rescate fetal para aumentar la resistencia no placentaria cuando el suministro de sangre útero-placentaria es insuficiente (34).

Nilsson et al. publicaron un modelo que muestra una heredabilidad estimada del 31% para la preeclampsia y del 20% para la hipertensión gestacional. Es poco probable que se descubra un gen importante para la preeclampsia, ya que dicho gen habría sido seleccionado durante toda la evolución a menos que también proporcionara una ventaja reproductiva significativa. Es probable que se descubra un número cada vez mayor de genes de susceptibilidad, y muchos de estos genes interactúan con la regulación del sistema hemostático cardiovascular materno o la respuesta inflamatoria materna. Estos loci varían entre los grupos étnicos y cabe señalar que explican sólo una proporción relativamente pequeña de todos los casos de preeclampsia. Aunque estos estudios de vinculación sugieren susceptibilidad materna, no descartan la participación de genes fetales adicionales. Otra consideración importante con respecto a la genética de la preeclampsia es el efecto de confusión de la llamada hipótesis del origen fetal de la enfermedad del adulto, que sugiere que el síndrome de resistencia a la insulina con disfunción endotelial asociada se basa en un ambiente intrauterino desfavorable para el feto femenino, por tanto, mayor riesgo de preeclampsia (34).

Cambios en los prostanoideos

En el periodo del embarazo, la producción de prostanoideos incrementa tanto en el tejido materno como en el fetoplacentario. La prostaciclina es producida por el endotelio vascular y en la corteza renal, es un poderoso vasodilatador e inhibidor de la agregación plaquetaria. El tromboxano A2

(TXA2) es producido por las plaquetas y los trofoblastos; es un poderoso vasoconstrictor y agregador plaquetario (35).

Por ello, estos eicosanoides tienen efectos opuestos y juegan un papel importante en la regulación del tono vascular y el flujo sanguíneo vascular. Se ha sugerido que un desequilibrio en la producción o catabolismo de prostanoïdes es responsable de los cambios fisiopatológicos en la preeclampsia. Sin embargo, el papel preciso por el cual las prostaglandinas participan en la etiología de la preeclampsia aún no está claro (35).

Peróxido de lípidos, radicales libres y antioxidantes

Cada vez hay más evidencia que sugiere que los peróxidos lipídicos y los radicales libres pueden desempeñar un papel importante en la patogénesis de la preeclampsia. Los iones superóxido pueden inducir citotoxicidad celular al alterar las propiedades de las membranas celulares y provocar la peroxidación lipídica de las membranas. El aumento de las concentraciones plasmáticas de productos de oxidación de radicales libres preceden al desarrollo de preeclampsia (36).

Además, algunos estudios han informado que la actividad antioxidante sérica en pacientes preeclámpticas es menor que en mujeres embarazadas normotensas. Gran parte de la controversia en torno al estrés oxidativo está relacionada con la falta de especificidad de los marcadores. Un estudio reciente realizado por Moretti y sus colegas midió el estrés oxidativo en el aire exhalado "en línea" (no afectado por artefactos *in vitro*) y demostró que las mujeres con preeclampsia tienen un mayor estrés oxidativo. (36).

2.2.5. Diagnóstico

El Colegio Estadounidense de Obstetras y Ginecólogos (ACOG) actualizó en 2017 sus directrices para el diagnóstico de la preeclampsia, tanto en la práctica clínica como en la investigación. Previamente, se consideraba que la hipertensión arterial acompañada de proteinuria era necesaria para establecer el diagnóstico. Sin embargo, nuevas evidencias han demostrado que la enfermedad puede presentarse sin proteinuria. Por este motivo, el ACOG dejó de requerir la proteinuria como criterio indispensable y recomienda a los profesionales de la salud identificar la presencia de presión arterial elevada junto con proteinuria o bien otras complicaciones asociadas. Además, las recomendaciones actualizadas del ACOG no tienen criterios de diagnóstico separados para la preeclampsia con o sin criterios de severidad (37).

Según el **ACOG** recomienda el diagnóstico de preeclampsia de la siguiente manera:

- **Hipertensión arterial:** Presión sistólica de 140 mm Hg o más, o presión diastólica de 90 mm Hg o superior, registrada en dos mediciones separadas por al menos 4 horas después de la semana 20 de gestación, en una mujer previamente normotensa.

- **Hipertensión grave:** Presión sistólica igual o superior a 160 mm Hg, o presión diastólica de 110 mm Hg o más, confirmada en un intervalo breve (minutos) para garantizar un tratamiento antihipertensivo oportuno.
- **Proteinuria:**
 - Excreción de 300 mg o más en una recolección de orina de 24 horas (o su equivalente en una muestra programada).
 - Relación proteína/creatinina de 0,3 mg/dl o superior.
 - Tira reactiva con resultado de 2+ (solo en ausencia de métodos cuantitativos).

Diagnóstico sin proteinuria:

Si no hay proteinuria, el diagnóstico puede basarse en hipertensión de nueva aparición acompañada de al menos una de las siguientes complicaciones:

- **Trombocitopenia:** Recuento de plaquetas por debajo de $100.000 \times 10^9/L$.
- **Insuficiencia renal:** Creatinina sérica superior a 1,1 mg/dl o el doble del nivel basal sin enfermedad renal preexistente.
- **Alteración hepática:** Elevación de enzimas hepáticas (AST y ALT) al doble de su valor normal o dolor persistente en el cuadrante superior derecho o epigastrio, resistente a la medicación.
- **Síntomas neurológicos:** Cefalea intensa y persistente sin respuesta al tratamiento, sin otra causa aparente.
- **Trastornos visuales.**
- **Edema pulmonar.**

La preeclampsia se caracteriza, en términos generales, por la aparición de hipertensión y proteinuria en una mujer que previamente presentaba presión arterial normal. La interpretación de los estudios epidemiológicos sobre esta condición se complica debido a la considerable variabilidad en las definiciones empleadas para diagnosticarla. Diversas definiciones han sido publicadas en la literatura y formuladas por distintos organismos profesionales, lo que ha derivado en la creación de múltiples directrices a nivel mundial para el diagnóstico y manejo de la preeclampsia. No obstante, la definición internacionalmente aceptada es la propuesta por la Sociedad Internacional para el Estudio de la Hipertensión en el Embarazo (ISSHP), la cual cuenta con el respaldo de la FIGO (38)

Diagnóstico de trastornos hipertensivos en el embarazo según la ISSHP

- Hipertensión gestacional:

Se define como la aparición de hipertensión de novo persistente, evidenciada por una presión arterial sistólica igual o superior a 140 mm Hg y/o una presión arterial diastólica de 90 mm Hg o más, que se

manifiesta después de las 20 semanas de gestación en ausencia de otros signos indicativos de preeclampsia.

- **Preeclampsia de novo:**

Esta condición se diagnostica cuando la hipertensión gestacional se acompaña de al menos una de las siguientes complicaciones que surgen a partir de las 20 semanas de gestación:

- **Proteinuria:**

Se considera positiva cuando se registra una excreción de 300 mg o más de proteína en una recolección de orina de 24 horas, cuando la relación proteína/creatinina en una muestra puntual es igual o superior a 0,30 mg/dL, o cuando la tira reactiva arroja un resultado de 2+ (aplicable únicamente en ausencia de métodos cuantitativos).

- **Disfunción de otros órganos maternos:**

▪ **Lesión renal aguda:**

Indicada por la presencia de oliguria (menos de 30–35 ml/h o menos de 500 ml en 24 horas) o una creatinina sérica igual o superior a 90 $\mu\text{mol/L}$ (1 mg/dL).

▪ **Afectación hepática:**

Se evidencia con niveles elevados de enzimas hepáticas (ALT o AST superiores a 40 UI/L), pudiendo o no presentarse dolor en el hipocondrio derecho o en la región epigástrica.

▪ **Complicaciones neurológicas:**

Que pueden incluir eclampsia, alteraciones del estado mental, ceguera, accidente cerebrovascular o, de manera más frecuente, hiperreflexia acompañada de clonus, dolores de cabeza intensos y escotomas visuales persistentes.

▪ **Complicaciones hematológicas:**

Como la trombocitopenia, definida por un recuento plaquetario inferior a 100.000/ μL , la coagulación intravascular diseminada (manifestada por un aumento en el tiempo de protrombina o en el dímero-D junto con una disminución del fibrinógeno) o la hemólisis (evidenciada por esquistocitosis, elevación de la LDH por encima de 600 UI/L, aumento de la bilirrubina o disminución de la haptoglobina).

▪ **Disfunción útero-placentaria:**

Que se manifiesta mediante la restricción del crecimiento fetal, la presencia de un patrón Doppler anormal en la arteria umbilical o incluso la muerte fetal.

2.2.6. Complicaciones:

- **Eclampsia:** La eclampsia se define como la aparición de una o más convulsiones generalizadas de tipo tónico-clónico, que no pueden atribuirse a otras enfermedades, en mujeres con trastornos hipertensivos durante el embarazo. Aunque su fisiopatología exacta aún no se ha dilucidado completamente, la hipótesis predominante plantea que se debe a la pérdida del mecanismo de autorregulación de la circulación cerebral. Esta disfunción conduce a una alteración de la barrera hematoencefálica, permitiendo la infiltración de fluidos, iones y proteínas plasmáticas en el parénquima cerebral, lo que origina edema. Se conoce que el flujo sanguíneo cerebral se determina mediante la fórmula: $(\text{Presión Arterial Media} - \text{Presión Intracraneal})$ dividida por la resistencia de los vasos cerebrales. Normalmente, este mecanismo de autorregulación mantiene el flujo constante, garantizando una nutrición y oxigenación adecuadas del cerebro; sin embargo, un aumento progresivo en la presión arterial puede sobrepasar esta capacidad, resultando en daño de la barrera hematoencefálica y, consecuentemente, en el desarrollo de edema y convulsiones. (39).
- **Edema Pulmonar:** El edema pulmonar se caracteriza por la acumulación excesiva de líquido en los alvéolos pulmonares. En el contexto de la preeclampsia, este fenómeno puede originarse tanto por el incremento en la presión arterial media y la sobrecarga de volumen, como por el daño endotelial en los pulmones. Fisiopatológicamente, el desplazamiento de líquido hacia los alvéolos depende de la presión en la microcirculación alveolar y de la permeabilidad de la membrana. En casos severos de preeclampsia, se identifican tres mecanismos principales: primero, el aumento de la presión; segundo, una disminución de la presión coloidosmótica intravascular—ya sea por sobrehidratación o pérdida de proteínas; y tercero, la alteración de la permeabilidad capilar debido a un daño endotelial derivado de un desequilibrio entre factores angiogénicos y antiangiogénicos (39).
- **Ruptura o Rotura hepática o Ruptura de hematoma subcapsular hepático:** Esta complicación se presenta como la ruptura espontánea de la cápsula de Glisson en mujeres con preeclampsia severa y síndrome HELLP, consecuencia de la distensión y tensión generadas por un hematoma o edema subcapsular. En su fisiopatología, la hemorragia periportal y el depósito intravascular de fibrina desempeñan un papel crucial, ya que provocan la obstrucción y congestión masiva de los sinusoides hepáticos, elevan la presión en el hígado y conducen a la necrosis, resultando en una hemorragia subcapsular e intraparenquimal. (39).
- **Síndrome de HELLP:** El síndrome de HELLP es una complicación del embarazo que se manifiesta con una triada clínica: hemólisis (específicamente, una anemia hemolítica microangiopática), elevación de las enzimas hepáticas y trombocitopenia. Esta entidad se considera una variante de la preeclampsia y, generalmente, se presenta al final del

embarazo, aunque en ciertos casos puede desarrollarse en el postparto. (39).

- **Injuria renal aguda:** La Injuria Renal Aguda (IRA) se define, según la Organización Internacional para la Mejora de los Cuidados Renales (KDIGO, 2020), como una disminución súbita en la tasa de filtración glomerular, evidenciada por un incremento en la creatinina sérica o por la aparición de oliguria en un período que oscila entre 48 horas y 7 días. La clasificación de la IRA se basa en la severidad del incremento de creatinina o el grado de oliguria, utilizando la propuesta de KDIGO en lugar de las clasificaciones RIFLE o AKIN. El Colegio Americano de Ginecoobstetricia (ACOG) define el compromiso renal en el contexto de la preeclampsia como "insuficiencia renal" cuando la creatinina supera 1,1 mg/dl. al describir en $\mu\text{mol/L}$ coloca 90 $\mu\text{mol/L}$, mientras que la FIGO y la ISSHP establecen un umbral de 1,0 mg/dL (o 90 $\mu\text{mol/L}$), considerando además que los rangos de creatinina varían según la edad gestacional y los valores basales (por ejemplo, 45 $\mu\text{mol/L}$ en el percentil 50 hasta 70 $\mu\text{mol/L}$ en el percentil 95 a las 40 semanas). (39)
- **Compromiso útero placentario:** El compromiso útero-placentario se evidencia mediante alteraciones en el Doppler o la presencia de restricción del crecimiento fetal (RCIU), y aunque no se incluye en las definiciones tradicionales ni en las pautas del ACOG, sí es reconocido por la ISSHP y la FIGO. Estudios comparativos han demostrado que la incorporación de este criterio, junto con marcadores angiogénicos y antiangiogénicos, puede contribuir a una reducción significativa de la morbilidad neonatal. La definición de RCIU se fundamenta en el cálculo del peso fetal estimado mediante ultrasonido, considerando parámetros como el diámetro biparietal, la circunferencia cefálica, la circunferencia abdominal y la longitud femoral (usando la fórmula de Hadlock), complementados con la velocimetría Doppler de las arterias uterina, umbilical y cerebral media. Para evaluar el grado de compromiso se incorpora la medición del ducto venoso. Fisiopatológicamente, la RCIU se debe a la insuficiencia uteroplacentaria, que incrementa la morbilidad y mortalidad perinatal, y se observa con mayor frecuencia en la preeclampsia de inicio temprano (antes de las 34 semanas), la cual se asocia con placentas de menor tamaño y cambios patológicos como hipermadurez de las vellosidades, infartos y vasculopatía decidual. (39)

2.2.7. Prevención de la preeclampsia

Diversas organizaciones de prestigio mundial han emitido recomendaciones sobre el uso profiláctico de aspirina para prevenir la preeclampsia, tal como se ilustra en el Anexo 4.

Por ejemplo, el Instituto Nacional para la Salud y la Excelencia Clínica del Reino Unido (NICE), en su guía de 2019, aconseja emplear aspirina en dosis que varían entre 75 y 150 mg, iniciándola a partir de las 12 semanas de gestación y manteniéndola hasta el final del embarazo, ajustando la dosis en función de los factores de riesgo. (40)

Asimismo, el Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos (ACOG), según su publicación de 2018, recomienda iniciar una dosis diaria de 81 mg en mujeres que presenten al menos un factor de riesgo alto o dos factores moderados, comenzando a las 12 semanas y continuando hasta entre las 28 semanas de gestación, prolongando la terapia hasta el parto. (40)

La Federación Internacional de Ginecólogos y Obstetras, en su guía de 2019, sugiere administrar 150 mg de aspirina por la noche entre las 11 y 14 semanas, basándose en el tamizaje del primer trimestre que evalúa el riesgo de preeclampsia pretérmino, y continuar su uso hasta que se interrumpa el embarazo, se manifieste la preeclampsia o se alcance la semana 36. (40)

De acuerdo con las recomendaciones de la Organización Mundial de la Salud (OMS) del 2021, se indica el uso de aspirina a una dosis de 75 mg diarios (o dosis cercanas) desde las 12 semanas, fundamentándose en los factores de riesgo clínicos, de manera similar a las guías de NICE y ACOG, y se mantiene hasta que las pautas locales sugieran su suspensión en embarazadas. (40)

El Grupo de Trabajo de Servicios Preventivos de los Estados Unidos (USPSTF) actualizó sus directrices en 2021, recomendando 81 mg diarios a partir de las 12 semanas en pacientes de alto riesgo según criterios clínicos, sin especificar un tiempo definido para la interrupción del tratamiento. (40)

Por otro lado, la Sociedad Internacional para el Estudio de la Hipertensión en el Embarazo (ISSHP) ofrece dos enfoques: si se utiliza un algoritmo multivariable que identifique alto riesgo, se recomienda una dosis de 150 mg; en cambio, si se combinan criterios clínicos con la medición de la presión arterial, se sugiere una dosis entre 100 y 162 mg diarios. En ambos escenarios, la terapia debe iniciarse antes de las 16 semanas, administrarse en la noche y suspenderse a las 36 semanas de gestación. (40)

En resumen, todas estas entidades coinciden en recomendar el uso de aspirina para la prevención de la preeclampsia, preferiblemente al inicio del segundo trimestre. La mayoría aboga por dosis bajas (usualmente inferiores a 100 mg) basadas en la evaluación de factores de riesgo, aunque aún no se ha establecido un consenso definitivo respecto al momento exacto para interrumpir la terapia. (41-42)

2.2.8. Tratamiento de la Preeclampsia

Una vez confirmado el diagnóstico de preeclampsia, es imperativo realizar una evaluación inmediata tanto del estado materno como del fetal. En la madre, se debe llevar a cabo una valoración clínica exhaustiva que incluya los sistemas neurológico, respiratorio y cardiovascular, así como análisis hematológicos y bioquímicos para determinar el recuento plaquetario y evaluar la función renal (mediante urea, creatinina y ácido úrico) y hepática (a través de transaminasas y lactato deshidrogenasa). Paralelamente, el bienestar fetal se monitorea mediante métodos electrónicos de evaluación, pruebas no estresantes o estresantes, perfil biofísico y estudios Doppler de las arterias umbilical y uterina. En caso de que sea necesario determinar el grado de madurez pulmonar fetal, se opta por la

realización de una amniocentesis, reconociendo los riesgos inherentes a este procedimiento.

Las gestantes con signos de preeclampsia severa o eclampsia requieren hospitalización inmediata para un manejo integral, cuyo objetivo primordial es controlar la hipertensión, prevenir la aparición o recurrencia de convulsiones, optimizar el volumen intravascular, asegurar una adecuada oxigenación arterial y detectar de forma precoz las complicaciones asociadas. En última instancia, el tratamiento definitivo de la preeclampsia consiste en la interrupción del embarazo, siendo prioritaria la condición materna sobre la edad gestacional o el estado fetal. (37).

MANEJO DE LA PREECLAMPSIA SIN CRITERIOS DE SEVERIDAD

La preeclampsia sin criterios de severidad se define como aquella en la que la presión arterial es igual o superior a 140/90 mmHg, pero inferior a 160/110 mmHg, sin evidenciar disfunciones en los sistemas hematológico, renal, hepático, pulmonar o neurológico, y sin indicios de compromiso fetal. En estos casos, se recomienda un reposo relativo acompañado de una dieta normocalórica, normoproteica y baja en sodio, sin requerir el uso de antihipertensivos. El abordaje terapéutico definitivo es la finalización de la gestación. Si la gestante tiene 37 semanas o más, el parto se puede realizar por vía vaginal o mediante cesárea. En gestaciones menores de 37 semanas, siempre que no existan afectaciones maternas o fetales, se puede optar por una conducta expectante, manteniendo medidas generales de cuidado y una vigilancia estrecha. Sin embargo, si persiste la hipertensión o la enfermedad progresa a un estado severo, o si se manifiestan signos premonitorios de eclampsia, compromiso de algún órgano o sufrimiento fetal, se procede a interrumpir la gestación de forma inmediata, independientemente de la edad gestacional. (43)

MANEJO DE LA PREECLAMPSIA CON CRITERIOS DE SEVERIDAD

La preeclampsia con criterios de severidad puede evolucionar hacia complicaciones críticas, tales como edema pulmonar agudo, insuficiencia renal, encefalopatía hipertensiva con hemorragia cerebral, desprendimiento de retina, desprendimiento prematuro de placenta, hematoma subcapsular o rotura hepática, y síndrome HELLP, condiciones que pueden ser fatales tanto para la madre como para el feto o recién nacido. Por ello, el manejo debe ser inmediato, multidisciplinario y riguroso. En gestantes que presentan sangrado vaginal y signos sugestivos de desprendimiento placentario, se debe sospechar la presencia subyacente de preeclampsia. (44)

En la preeclampsia se observa una contracción del volumen intravascular, contrastando con la hipervolemia típicamente observada en el embarazo, lo que conduce a una tendencia a la oliguria a pesar de la presencia de edema. Es crucial garantizar una adecuada expansión del volumen intravascular, administrando solución salina al 0,9% a razón de 50 a 60 gotas por minuto durante el primer litro; si la oliguria persiste, se procede a la infusión de coloides (500 mL a goteo rápido), complementada con furosemida 10 mg intravenosa. Se recomienda la

administración de al menos tres litros de cristaloides en las primeras 24 horas, controlando la diuresis mediante sonda de Foley y monitoreando constantemente parámetros vitales como la presión arterial, la frecuencia cardiaca, la respiratoria y la saturación de oxígeno en intervalos de 15 minutos. Para prevenir convulsiones, se inicia por vía intravenosa una infusión de sulfato de magnesio. Esta se prepara mezclando 5 ampollas de sulfato de magnesio al 20% (cada ampolla de 10 mL) con 50 mL de solución salina al 0,9%, logrando una concentración de 1 g de sulfato de magnesio por cada 10 mL. Se administra una dosis de ataque de 4 gramos (40 mL) durante 15 a 20 minutos con microgotero, seguido de una infusión de 1 g/hora durante 24 horas postparto. Durante su administración, se vigilan los reflejos rotulianos, la frecuencia respiratoria (que no debe ser inferior a 14 respiraciones/minuto) y la diuresis (que debe mantenerse por encima de 25-30 mL/hora), además de monitorizar la saturación de oxígeno mediante pulsioximetría. Si se detecta arreflexia tendinosa, depresión del estado de conciencia o ventilación superficial, se debe interrumpir el sulfato de magnesio y administrar gluconato de calcio (1 a 2 gramos IV). En situaciones de insuficiencia renal aguda, se debe proceder con cautela en la administración de sulfato de magnesio. (44).

El tratamiento antihipertensivo se reserva para casos en los que la presión sistólica alcanza o supera los 160 mmHg o la diastólica 110 mmHg. En tales situaciones, se pueden emplear fármacos como (45):

- Labetalol: 20 mg IV, con dosis repetidas cada 10 minutos, sin superar 220 mg y, posteriormente, manteniendo una perfusión continua de 100 mg cada 6 horas. Si no se controla la presión arterial, se asociará otro fármaco. Son contraindicaciones para el uso de labetalol la insuficiencia cardiaca congestiva, el asma y la frecuencia cardiaca materna menor de 60 latidos por minuto.
- Hidralacina: 5 mg intravenoso en bolo, que puede repetirse a los 10 minutos si la presión arterial no se ha controlado y continuando con infusión entre 3 y 10 mg/hora.
- Metildopa: en dosis de 500 a 1 000 mg por vía oral cada 12 horas, para mantener la presión arterial sistólica entre 120 y 150 mmHg, vigilando de no producir hipotensión arterial.
- Nifedipino: 10 mg por vía oral y repetir en 30 minutos si es preciso. Posteriormente, seguir con dosis de 10 a 20 mg cada 6 a 8 horas, teniendo precaución en su administración junto al sulfato de magnesio y evitando la vía sublingual. Si con las medidas anteriores no se mantiene la presión arterial sistólica entre 120 y 150 mmHg, entonces se puede administrar nifedipino 10 mg vía oral y repetir cada 30 minutos hasta lograr el control de presión arterial requerido, y como dosis de mantenimiento nifedipino 10 a 20 mg cada 4 a 6 horas, hasta un máximo de 120 mg por día.

Es importante ajustar la medicación antihipertensiva conforme evolucione la paciente, especialmente después del parto, y continuar el tratamiento durante 7 días. Se deben evitar fármacos como atenolol, los inhibidores de la enzima

convertidora de angiotensina y los bloqueadores de los receptores de angiotensina durante el embarazo.

Las pacientes con preeclampsia severa deben ser evaluadas en una unidad de cuidados intensivos maternos. En gestaciones a partir de las 34 semanas o cuando se confirma la madurez pulmonar fetal, se debe proceder a la interrupción del embarazo, ya sea de forma vaginal o mediante cesárea. En casos de gestaciones menores de 34 semanas sin compromiso orgánico significativo en la madre o el feto, se puede adoptar un manejo expectante junto con la administración de corticoides para promover la maduración pulmonar—por ejemplo, betametasona (12 mg IV cada 24 horas en 2 dosis) o dexametasona (6 mg IV cada 12 horas en 4 dosis)—durante 48 horas, siempre bajo estricta vigilancia de los parámetros hepáticos, hematológicos y renales, así como del bienestar fetal. Retrasar la finalización del embarazo en estas circunstancias puede aumentar significativamente la morbilidad materna y fetal. (46).

Estudios, como el MEXPRE 2013 liderado por Vigil de Gracia, han demostrado que un manejo expectante en preeclampsia severa entre las 28 y 34 semanas no ofrece un beneficio neonatal y puede incrementar el riesgo de desprendimiento prematuro de placenta y de neonatos con bajo peso para la edad gestacional. En consecuencia, en el Instituto Nacional Materno Perinatal se sigue un protocolo que implica la administración de corticoides para la maduración pulmonar y la finalización del embarazo, generalmente por cesárea, en gestaciones menores de 34 semanas, lo que ha mejorado notablemente el pronóstico materno-perinatal. (47).

Para gestaciones menores de 24 semanas, dada la supervivencia perinatal de apenas el 6,7%, se recomienda concluir el embarazo lo más pronto posible para minimizar la morbilidad materna. Las indicaciones para finalizar el embarazo, independientemente de la edad gestacional, se dividen en:

- **Indicaciones maternas:** Incluyen la presencia de plaquetopenia (por debajo de 100,000 o progresiva), persistencia de hipertensión severa a pesar del tratamiento, signos premonitorios de eclampsia o eclampsia, deterioro progresivo de la función renal u oliguria persistente, deterioro de la función hepática, hemorragia cerebral, edema pulmonar, hematoma subcapsular o rotura hepática, desprendimiento prematuro de placenta, cefalea persistente, alteraciones visuales y dolor persistente en el epigastrio o hipocondrio derecho.
- **Indicaciones fetales:** Se evidencian cuando hay signos de deterioro del bienestar fetal, demostrados en un registro cardiotocográfico patológico, un perfil biofísico inferior a 4, restricción severa del crecimiento fetal, ausencia o inversión de la diástole en el Doppler de la arteria umbilical, oligohidramnios o evidencia de restricción del crecimiento intrauterino.

En resumen, el tratamiento de la preeclampsia requiere un abordaje integral y personalizado, que varía desde medidas de soporte en casos leves hasta

intervenciones intensivas en situaciones severas, siempre priorizando la seguridad y el bienestar tanto de la madre como del feto. (43)

2.3. Términos Básicos:

1. **Preeclampsia:** El Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos (ACOG) define actualmente la preeclampsia como una enfermedad hipertensiva específica del embarazo con compromiso multisistémico. Se presenta generalmente después de las 20 semanas de gestación, más cerca del término, y se puede superponer a otro trastorno hipertensivo.
En ausencia de proteinuria, la preeclampsia se diagnostica como hipertensión asociada a trombocitopenia (cuenta de plaquetas menor de 100 000/ μ L), disfunción hepática (niveles elevados dos veces la concentración normal de las transaminasas hepáticas en sangre), aparición de insuficiencia renal (creatinina elevada en sangre mayor de 1,1 mg/dL o el doble de creatinina sanguínea en ausencia de otra enfermedad renal), edema pulmonar o trastornos cerebrales o visuales de novo (37).
2. **Eclampsia:** La eclampsia se define como la presencia de convulsiones tipo epilépticas por primera vez en una mujer con preeclampsia, antes, durante o después del parto (39).
3. **Síndrome de HELLP:** (hemólisis, enzimas hepáticas elevadas y bajo recuento de plaquetas) es una complicación del embarazo que amenaza la vida, por lo general considerado como una variante de la preeclampsia. Ambas condiciones ocurren generalmente durante las últimas etapas del embarazo o, a veces, después del parto (39).
4. **Nuliparidad:** Cuando no ha llevado su embarazo más allá de las 20 semanas de gestación o cuando la mujer no ha tenido un parto vaginal más allá de 20 semanas; si la mujer ha dado a luz mediante operaciones cesáreas también se le incluye en este grupo (7).
5. **Primipaternidad:** Condición en la cual un varón es por primera vez padre biológico del hijo de una segundigesta o con más gestaciones (8).
6. **Exposición al esperma:** Condición en la cual un varón es por primera vez padre biológico del hijo de una segundigesta o con más gestaciones (9)
7. **Periodo intergenésico prolongado:** Se define como el espacio de tiempo extendido que existe entre la culminación de un embarazo y la concepción del siguiente (10)
8. **Síndrome de fuga capilar:** es un trastorno insólito, de etiología desconocida y presentación recurrente caracterizado por un aumento de la permeabilidad capilar, lo que permite la fuga de fluidos y proteínas desde el sistema circulatorio al espacio intersticial dando lugar a shock y edema masivo. Lo inespecífico de sus síntomas y signos de presentación, su rápida progresión clínica y la elevada tasa de mortalidad de los episodios agudos pueden haber derivado en la falta de reconocimiento del mismo (23).
9. **Tiempo de convivencia sexual:** Corresponde al tiempo en meses desde que se inició contacto sexual con el padre del producto de la gestación actual, hasta el momento en que se produce la fecundación (7).

- 10. VEGF:** Sustancia elaborada por células que estimula la formación de nuevos vasos sanguíneos. También se llama factor de crecimiento endotelial vascular (31).
- 11. PLGF:** (Placental Growth Factor o factor de crecimiento placentario), se usa como marcador pronóstico de preeclampsia (31).
- 12. sFlt-1:** (Tirosina quinasa 1 soluble tipo fms, también conocida como receptor 1 del factor de crecimiento vascular). Es una biomolécula con propiedades antiangiogénicas, que funciona como receptor del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) y del factor de crecimiento placentario (PLGF) (31).
- 13. Prostaciclina:** Eicosanoide derivado del ácido araquidónico por la vía de la ciclooxigenasa y con la participación de la prostaciclina sintetasa. Es de corta vida media y se hidroliza espontáneamente en la sangre. La prostaciclina de síntesis es empleada en clínica como alternativa a la heparina en la diálisis renal, cuando existe un grave riesgo de hemorragia, o en la circulación extracorpórea, por su potente acción vasodilatadora y antiagregante plaquetaria (35).
- 14. El tromboxano A2 (TXA2):** es un compuesto bioactivo que se forma en las plaquetas, los glóbulos blancos y las células endoteliales a partir del ácido araquidónico mediante la acción de dos enzimas, la ciclooxigenasa y el tromboxano A2 sintasa. Además de su papel en la coagulación, el TXA2 es un vasoconstrictor potente. Es decir, tiene la capacidad de contraer las paredes de los vasos sanguíneos, lo que disminuye su diámetro y limita el flujo de sangre. Este efecto es particularmente importante en el sistema cardiovascular, donde el TXA2 puede influir en la presión arterial y el flujo sanguíneo a los órganos (35).

CAPITULO III: HIPOTESIS Y OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

3.1. Hipótesis:

3.1.1. Hipótesis Nula:

- Factores inmunológicos específicos del embarazo no se encuentran asociados a preeclampsia en gestantes del Hospital Regional Docente de Cajamarca en el periodo noviembre – diciembre 2024

3.1.2. Hipótesis de investigación:

- Factores inmunológicos específicos del embarazo se encuentran asociados a preeclampsia en gestantes del Hospital Regional Docente de Cajamarca en el periodo noviembre – diciembre 2024

CAPITULO IV: METODOLOGÍA DE LA INVESTIGACIÓN

4.1. Tipo y diseño de la investigación.

4.1.1. Tipo:

El tipo de estudio fue observacional, ya que no se controló las variables, además de ser analítico, porque tuvo como objetivo demostrar la asociación de factores inmunológicos específicos del embarazo que se encuentran asociados a preeclampsia y siendo transversal ya que midió la variable, a la vez de ser retrospectivo.

4.1.2. Diseño de la investigación

No experimental, de casos y controles

4.1.3. Tipo de enfoque:

Cuantitativo

4.2. Técnicas de muestreo y diseño de la investigación: Criterios de inclusión y de exclusión

4.2.1. Población:

La población en la investigación son las gestantes con preeclampsia en el servicio de Gineco-Obstetricia y con el mismo número de controles en el Hospital Regional Docente de Cajamarca durante el periodo de noviembre – diciembre 2024, que fueron aproximadamente 200 gestantes

4.2.2. Muestra

Se tomó las preeclampsias que hubo en 2 meses, que fueron aproximadamente 100 gestantes con preeclampsia y las 100 gestantes sin preeclampsia presentes en el servicio de Gineco-Obstetricia del Hospital Regional Docente de Cajamarca durante el periodo de noviembre – diciembre 2024.

4.2.3. Tipo de muestreo

El muestreo fue no probabilístico por conveniencia, para los controles y para los casos fue un muestreo tipo censal ya que se optó por tomar todas las preeclampsias que se encontraron.

4.2.4. Criterios de selección:

GRUPO DE CASOS

Criterios de inclusión

- Gestantes con diagnóstico de preeclampsia atendidas en el servicio de Gineco-Obstetricia del Hospital Regional Docente de Cajamarca durante el periodo de noviembre – diciembre 2024.
- Gestantes primíparas o multíparas
- Gestantes con embarazo único o múltiple
- Gestantes que acepten participar del estudio

Criterios de exclusión

- Gestantes con antecedentes de hipertensión crónica
- Gestantes con diagnóstico de eclampsia
- Gestantes con síndrome HELLP

GRUPO DE CONTROLES

Criterios de inclusión

- Gestantes que no cumplan con el diagnóstico de preeclampsia atendidas en el servicio de Gineco-Obstetricia del Hospital Regional Docente de Cajamarca durante el periodo de noviembre – diciembre 2024
- Gestantes primíparas o multíparas
- Gestantes con embarazo único o múltiple
- Gestantes que acepten participar del estudio

Criterios de exclusión

- Gestantes con antecedentes de hipertensión crónica
- Gestantes con diagnóstico de eclampsia
- Gestantes con síndrome HELLP

4.3. Fuentes, instrumentos y técnica de recolección de datos

4.3.1. Fuente:

- Libro de ingresos por emergencia
- Historia clínica
- Encuesta

4.3.2. Instrumento

Se diseñó un instrumento propio de la autora (Anexo 2) que fue validado por 3 expertos, con la V de Aiken (Anexo 4), que consta de 3 partes la primera permitió recolectar información de las historias clínicas, mientras que la segunda y tercera parte permitió recolectar la información mediante la encuesta.

La primera parte hace mención a los datos del embarazo y preeclampsia dentro de los cuales se encuentra el rango de edad gestacional en base a si es mayor o menor a 34 semanas catalogándose en tardía o temprana respectivamente o si es mayor o menor a 37 semanas para considerar a término o pretérmino, también se identificará la formula obstétrica, clasificar a la preeclampsia sin datos de severidad evaluando la presión arterial, niveles de proteinuria, o con datos de severidad donde compromete ya nivel neurológico, pulmonar, hepático, hematológico, renal y compromiso fetal, además de si presentan enfermedades preexistentes (hipertensión arterial nova, preexistente o crónica (HTA), diabetes mellitus insulina – dependiente (DM2); insuficiencia renal (IR), síndrome antifosfolipídico (SAF), Lupus eritematoso sistémico (LES), infección Tracto Urinario (ITU).

La segunda parte consta los factores ambientales externos en el que se considera la altura a la que se encuentran estas gestantes en base a su procedencia y de las condiciones maternas preexistentes: en las que se apreciará la edad de la paciente y se mencionará si la gestante presenta preeclampsia previa o historia familiar de preeclampsia (mamá, hermanas; abuelas o tías) y por último si fuera el caso si hay un factor paterno existente (hijo de madre con preeclampsia)

En la tercera parte se encontrará los factores específicos del embarazo que consta de 5 puntos; en el primer punto nos ayudará a apreciar si la gestante es nulípara o multípara, en el segundo punto está el periodo intergenésico, en el tercer punto se encuentra la primipaternidad para saber si la gestante tiene hijos del mismo padre o de diferentes padres, en el cuarto punto se encuentra la exposición al semen en el que se obtendrá información de cuánto tiempo está con su pareja actual, y por último el quinto punto se mencionará si usa o no anticonceptivos.

4.3.3. Técnica de recolección de datos:

La técnica de recolección de datos fue la Historia clínica y la encuesta

4.4. Técnicas de procesamiento de la información y análisis de datos

Control de la calidad de los datos: Para evitar los sesgos de selección se verificó que todas las gestantes cumplieran con los criterios de inclusión del estudio tanto para los casos como para los controles. Para no introducir sesgos de información, la autora del estudio se encargó de la realización de la encuesta. Además, se realizó el llenado de la hoja de datos en el programa estadístico SPSS.25 para no introducir errores en su digitación. Una vez concluida la recolección de datos, se calculará los Odds Ratio de los 4 factores inmunológicos específicos asociados al embarazo mediante la prueba de Chi-cuadrado para cada factor, estimándose también el riesgo relativo de cada uno de los 4 factores.

4.5. Consideraciones éticas:

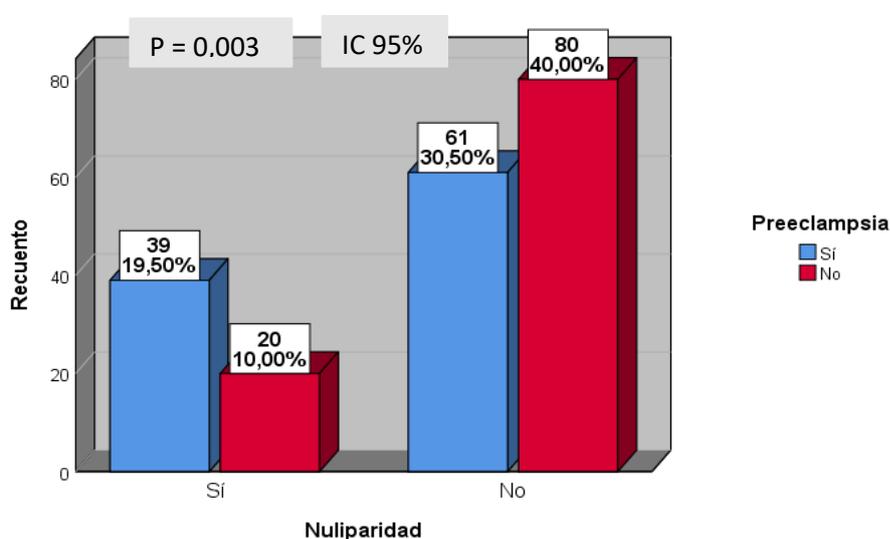
En la realización de esta investigación se han considerado rigurosamente diversos aspectos éticos para salvaguardar la integridad y privacidad de las participantes. Entre las medidas adoptadas destacan: La anonimización de datos ya que utilizó exclusivamente el número de historia clínica y números de teléfono como identificadores, omitiendo nombres, apellidos y cualquier dato que pudiera revelar la identidad de las pacientes. Esta estrategia garantizó la total confidencialidad de la información personal. Otro punto importante fue el consentimiento Informado, si bien los datos se recolectaron de manera anónima, se aseguró que las participantes estuvieran informadas sobre los objetivos del estudio y la forma en que se utilizarían sus datos. Se garantizó que la participación era voluntaria y que las pacientes podían retirarse del estudio en cualquier momento sin consecuencias negativas.

Estas medidas éticas no solo responden a la necesidad de proteger la privacidad de las participantes, sino que también reflejan el compromiso con las buenas prácticas en investigación y el respeto hacia las personas involucradas, contribuyendo a la integridad y validez del estudio.

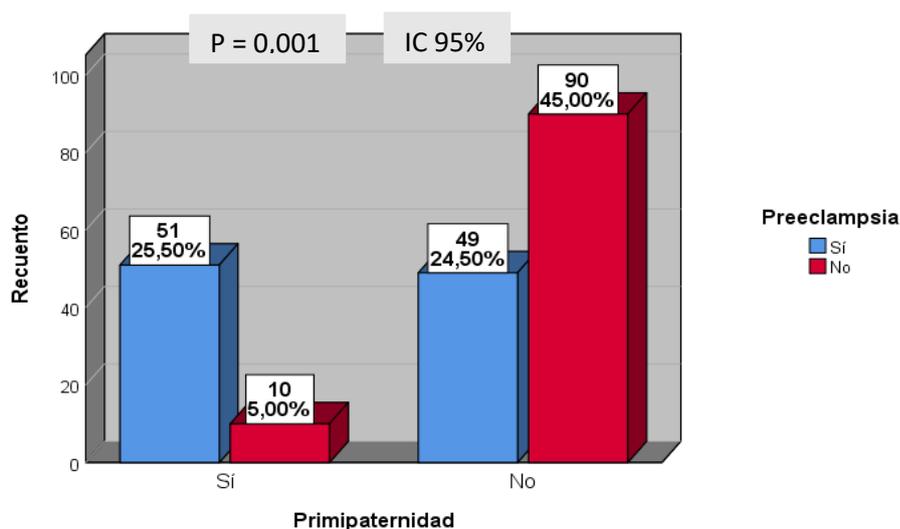
CAPITULO V: RESULTADOS

Tabla 1: cuadro resumen de casos y controles de factores inmunológicos específicos del embarazo y preeclampsia mediante la prueba de chi-cuadrado y evidencia del riesgo relativo

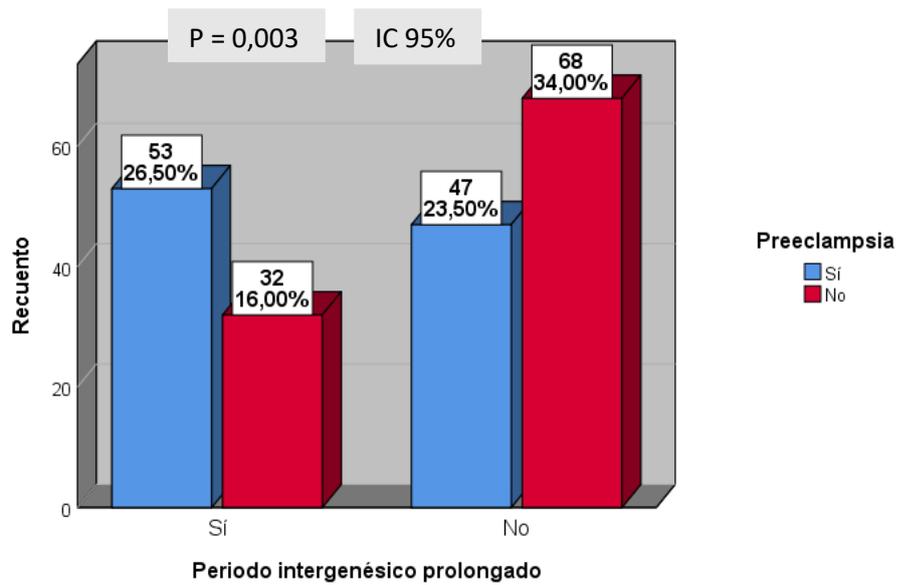
Factores inmunológicos	Preeclampsia		p	OR	IC 95%	
	Sí=100	No=100			Inferior	Superior
Nuliparidad	39	20	0,003	2,557	1,357	4,820
Primipaternidad (nueva pareja)	51	10	0,001	9,367	4,372	20,069
Exposición pregestacional del esperma (<1ª >1ª)	37	65	0,001	0,316	0,177	0,563
Periodo intergenésico prolongado (<5ª >5ª)	53	32	0,003	2,396	1,348	4,259



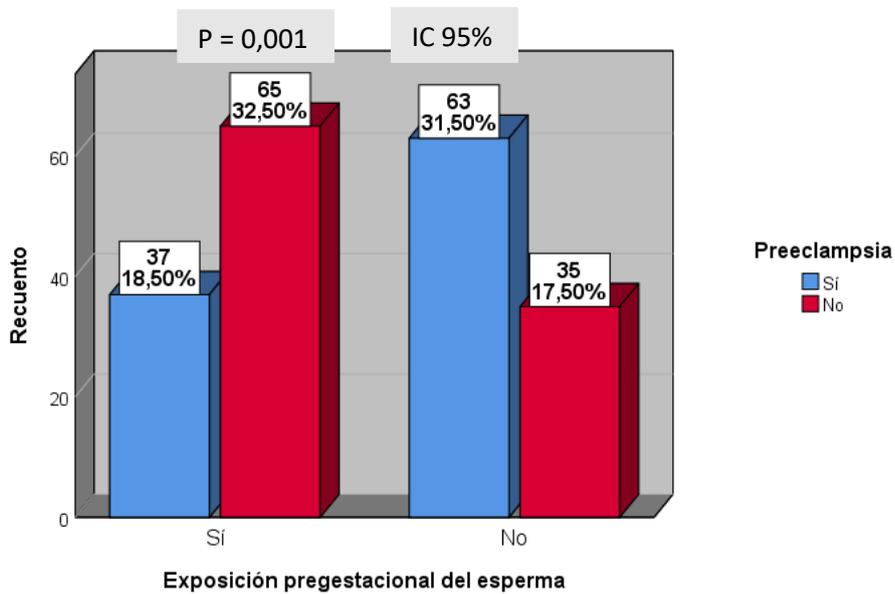
Gráfica 1: Comparación de casos y controles en relación a la Nuliparidad, siendo este uno de los factores inmunológicos específicos del embarazo, evidenciándose que en el Hospital Regional Docente de Cajamarca en el periodo noviembre – diciembre 2024 hubo un mayor porcentaje de gestantes nulíparas que presentaron preeclampsia siendo este un 19% en comparación a los controles que fue en un 10%



Gráfica 2: Comparación entre casos y controles en relación a la Primipaternidad (nueva pareja), siendo este uno de los factores inmunológicos específicos del embarazo, evidenciándose que en el Hospital Regional Docente de Cajamarca periodo noviembre – diciembre 2024 hubo un mayor porcentaje de gestantes con una nueva pareja sexual que presentaron preeclampsia calculándose en un 25, 5% en comparación a los controles que fue en un 5%



Gráfica 3: Comparación de casos y controles en relación al periodo intergenésico prolongado, siendo este uno de los factores inmunológicos específicos del embarazo, evidenciándose que en el Hospital Regional Docente de Cajamarca periodo noviembre – diciembre 2024 hubo un mayor porcentaje de gestantes con un periodo entre embarazo y embarazo > a 5 años que presentaron preeclampsia calculándose en un 26, 5% en comparación a los controles que fue en un 16%



Gráfica 4: Comparación de casos y controles en relación a la exposición pregestacional del esperma, siendo este uno de los factores inmunológicos específicos del embarazo, evidenciándose que en el Hospital Regional Docente de Cajamarca periodo noviembre – diciembre 2024 hubo un menor porcentaje de gestantes que estuvo expuesta > 1 año al esperma de su pareja y que presentaron preeclampsia calculándose en un 18,5% en comparación a los controles que fue en un 32,5% siendo este un factor protector

CAPITULO VI: DISCUSIÓN

Los resultados obtenidos en este estudio aportan evidencia significativa sobre la asociación entre factores inmunológicos específicos del embarazo y el riesgo de preeclampsia, respaldando la hipótesis de que la exposición a antígenos paternos y la experiencia reproductiva juegan un papel crucial en la modulación de la respuesta inmunológica materno-fetal

Esto se evidencia en la asociación significativa que existe entre la nuliparidad y la preeclampsia. Observándose en los valores obtenidos en la prueba de Chi-cuadrado, con una significación de 0,003, lo que refuerza la solidez de la asociación entre las variables, estos resultados sugieren que la nuliparidad y la preeclampsia están estrechamente relacionadas con la variable en estudio, y que su influencia no es aleatoria. En cuanto al análisis de riesgo, los resultados indican que las mujeres nulíparas tienen 2,56 veces más probabilidades de presentar la condición en comparación con aquellas que han tenido hijos. El intervalo de confianza de 1,357 - 4,820 confirma que este resultado es estadísticamente confiable. Esto sugiere que no haber tenido hijos previamente puede ser un factor de riesgo importante. Este hallazgo es consistente con estudios previos, como los de Munares Tipiani (16), que han identificado a la nuliparidad como un factor de riesgo para esta complicación. La ausencia de embarazos previos podría implicar una falta de adaptación inmunológica, lo que resulta en una menor tolerancia a los antígenos paternos y, por ende, un mayor riesgo de desarrollar preeclampsia.

A si mismo se muestran que la primipaternidad, es decir, el primer embarazo con un nuevo compañero, se asocia con un incremento muy significativo en el riesgo de preeclampsia. Esto se evidencia en los valores obtenidos en la prueba de Chi-cuadrado, donde se evidencia un valor de p de 0,001 siendo estadísticamente significativo, estos datos indican que la primipaternidad y la preeclampsia tienen una relación estadísticamente significativa con la variable en estudio, y que esta relación no es aleatoria. En cuanto al análisis de riesgo, los resultados indican que las mujeres cuyas parejas son padres primerizos tienen 9,37 veces más probabilidades de presentar la condición en comparación con aquellas cuyas parejas ya han tenido hijos. El intervalo de confianza de 4,372 - 20,069 confirma que este resultado es estadísticamente confiable. Esto sugiere que la primipaternidad es un factor de riesgo considerablemente alto para la condición analizada. Este resultado refuerza la hipótesis de que la primera exposición a antígenos paternos, especialmente en el contexto de un cambio de pareja, genera una respuesta inmunológica menos tolerante. Estudios como los de Vargas Machuca y Yáñez (18), han señalado que el cambio de pareja sexual y la limitada exposición a la semilla del mismo compañero se relacionan con un aumento significativo del riesgo de preeclampsia, lo que concuerda con los resultados presentados en este trabajo.

Se ve que también existe una asociación significativa entre el periodo intergenésico prolongado y la preeclampsia. Esto se evidencia en los valores obtenidos en la prueba de Chi-cuadrado, con una significación de 0,003 lo que refuerza la solidez de la asociación entre las variables, estos resultados sugieren que el periodo intergenésico prolongado > a 5 años y la preeclampsia están estrechamente relacionados con la variable en estudio, y que su influencia no es aleatoria. En cuanto al análisis de riesgo, los resultados indican que las mujeres con periodo intergenésico prolongado tienen 2,40 veces más probabilidades de presentar la condición en comparación con aquellas con un periodo

intergenésico normal (< 5 años). El intervalo de confianza de 1,348 - 4,259 confirma que este resultado es estadísticamente confiable. Esto sugiere que un tiempo prolongado entre embarazos puede ser un factor de riesgo importante. Y se respalda al igual que los hallazgos de Sedano Manrique A. (19).

Por otro lado, se muestran que existe una asociación significativa entre la exposición pregestacional del esperma y la preeclampsia. Esto se evidencia en los valores obtenidos en la prueba de Chi-cuadrado, donde todas las significaciones son 0,001, lo que indica que la relación observada no es producto del azar. Estos datos indican que la exposición pregestacional del esperma (< 1 año) y la preeclampsia tienen una relación estadísticamente significativa con la variable en estudio, y que esta relación no es aleatoria. En cuanto al análisis de riesgo, los resultados indican que las mujeres con exposición pregestacional del esperma (> 1 año) tienen un menor riesgo de presentar la condición, con una razón de ventajas de 0,316. Esto significa que tienen aproximadamente un 68 % menos de probabilidades de desarrollar la condición en comparación con aquellas que no han tenido exposición pregestacional al esperma. El intervalo de confianza de 0,177 - 0,563 confirma que este resultado es estadísticamente confiable, lo que sugiere que la exposición al esperma antes del embarazo podría actuar como un factor protector contra la condición en estudio. Este hallazgo coincide con las evidencias de estudios previos, como los de Di Mascio et al. (12) y Saftlas et al. (14), que han sugerido que relaciones sexuales prolongadas y una exposición sostenida al esperma favorecen el desarrollo de una respuesta inmunológica adaptativa y tolerante.

CAPITULO VII: CONCLUSIONES

En el Hospital Regional Docente de Cajamarca en el periodo del 2024 hubo 2303 partos, de los cuales en los meses de noviembre y diciembre en base a la muestra se obtuvo un promedio de 200 partos en los que destacaron gestantes con preeclampsia y sin preeclampsia, concluyendo que el análisis de los datos evidencia asociaciones estadísticamente significativas entre diversos factores inmunológicos y el riesgo de preeclampsia, reforzando la importancia de la exposición a antígenos paternos y la experiencia reproductiva en la modulación de dicha condición. En particular:

1. **Nuliparidad:**

El hallazgo de un OR de 2,56 con un intervalo de confianza de 1,357 a 4,820 ($p = 0,003$) indica que la falta de embarazos previos incrementa significativamente el riesgo de preeclampsia, sugiriendo que la ausencia de adaptación inmunológica asociada a embarazos anteriores es un factor de riesgo importante.

2. **Primipaternidad:**

Con un OR de 9,37 (IC 95%: 4,372 - 20,069; $p = 0,001$), la primipaternidad demuestra ser el factor de riesgo más notable. Esto respalda la hipótesis de que la primera exposición a antígenos paternos en un embarazo con un nuevo compañero genera una respuesta inmunológica menos tolerante, aumentando considerablemente la probabilidad de desarrollar preeclampsia.

3. **Periodo Intergenésico Prolongado:**

Un intervalo prolongado entre embarazos se asocia con un incremento del riesgo (OR = 2,40; IC 95%: 1,348 - 4,259; $p = 0,003$). Este resultado sugiere que la pérdida o disminución de la memoria inmunológica adquirida en embarazos previos puede predisponer a una respuesta inmunitaria desfavorable en embarazos posteriores.

4. **Exposición Pregestacional al Esperma:**

Finalmente, la exposición pregestacional al esperma actúa como factor protector (OR = 0,316; IC 95%: 0,177 - 0,563; $p = 0,001$), reduciendo aproximadamente en un 68% el riesgo de preeclampsia. Este resultado evidencia que una mayor exposición a los antígenos paternos antes del embarazo favorece el desarrollo de una respuesta inmunológica adaptativa y tolerante.

Por lo que podemos evidenciar es que los factores relacionados con la exposición a antígenos paternos y la experiencia reproductiva previa tienen un impacto notable en el riesgo de preeclampsia:

- **Factores de riesgo aumentados:** Tanto la nuliparidad como la primipaternidad se asocian con un mayor riesgo de preeclampsia. La primipaternidad, en particular, muestra un efecto muy marcado, lo que respalda la hipótesis de que la falta de exposición previa a los antígenos paternos puede conducir a una respuesta inmunológica menos tolerante.
- **Factor protector:** La exposición pregestacional al esperma actúa como factor protector, reduciendo significativamente el riesgo. Este hallazgo sugiere que una mayor exposición a antígenos paternos antes del embarazo favorece la

generación de una respuesta inmunológica adaptativa que contribuye a una implantación y placentación adecuadas.

- **Impacto del intervalo entre embarazos:** El periodo intergenésico prolongado se relaciona con un aumento del riesgo, lo que podría estar relacionado con la pérdida de la memoria inmunológica adquirida durante un embarazo previo, haciendo que la mujer sea más susceptible a una respuesta inmunitaria desfavorable en un embarazo subsecuente.

En conjunto, estos resultados aportan evidencia a la relación que hay de los factores inmunológicos específicos del embarazo ya mencionados y de preeclampsia, sugiriendo que tanto la experiencia reproductiva previa como la exposición a antígenos paternos juegan un papel crucial en la modulación del riesgo. Desde una perspectiva estadística, la consistencia de los valores de p (todos $< 0,005$) y los intervalos de confianza que no incluyen el valor nulo refuerzan la validez de estas asociaciones.

Finalmente, estos hallazgos tienen implicaciones importantes para la práctica clínica, ya que permiten identificar de manera temprana a las mujeres en mayor riesgo y abren la posibilidad de desarrollar estrategias preventivas basadas en la modulación de la exposición inmunológica pregestacional. En definitiva, la integración de estos factores en la evaluación del riesgo de preeclampsia podría contribuir significativamente a mejorar la atención y los resultados materno-fetales.

CAPITULO VIII: RECOMENDACIONES

Se pueden identificar que hay necesidades futuras de investigación como, por ejemplo

- ✓ **Validación en poblaciones diversas:** Es necesario replicar estos hallazgos en estudios multicéntricos y con muestras más amplias y heterogéneas, para confirmar la robustez de las asociaciones en diferentes contextos geográficos, étnicos y socioeconómicos.
- ✓ **Intervenciones Preventivas Basadas en la Exposición Pregestacional:** Investigar estrategias que modulen la exposición pregestacional al esperma podrían traducirse en intervenciones efectivas para reducir el riesgo de preeclampsia. Esto incluiría evaluar de manera prospectiva si aumentar la exposición a antígenos paternos antes del embarazo favorece el desarrollo de una respuesta inmunológica tolerante.
- ✓ **Impacto del periodo intergenésico:** Se hace necesario profundizar en la comprensión de cómo el intervalo prolongado entre embarazos afecta la memoria inmunológica materna. Estudios longitudinales podrían ayudar a determinar el intervalo óptimo entre gestaciones que minimice el riesgo de preeclampsia.
- ✓ **Interacción con Otros Factores de Riesgo:** Es fundamental explorar la interacción de estos factores inmunológicos con otras variables, como predisposición genética, para desarrollar modelos predictivos más completos y personalizados.

Además de los alcances de los hallazgos en la realidad inmediata, como:

- ✓ **Centros de Atención de Primer Nivel:** Los hallazgos pueden integrarse en protocolos de detección temprana, permitiendo que los profesionales de atención primaria identifiquen a mujeres en riesgo mediante la evaluación de la historia reproductiva y otros factores inmunológicos, facilitando intervenciones preventivas oportunas.
- ✓ **Orientación en la Planificación Familiar y Asesoría Preconcepcional:** Los resultados aportan evidencia para que los profesionales de la salud puedan ofrecer un asesoramiento personalizado. Se puede enfatizar la importancia de la exposición pregestacional al esperma como un factor protector, lo que puede influir en las recomendaciones sobre planificación familiar y estrategias de preparación para un embarazo saludable.
- ✓ **Hospitales y Unidades de Obstetricia:** En el ámbito hospitalario, estos resultados pueden servir para optimizar los criterios de evaluación del riesgo de preeclampsia, mejorando la toma de decisiones clínicas y la personalización de los tratamientos, lo cual es crucial para reducir la morbilidad y mortalidad materno-fetal.

- ✓ **Actualización de Protocolos Clínicos y Políticas de Salud Pública:**
La integración de estos hallazgos en la práctica clínica puede contribuir a la actualización de protocolos de atención obstétrica, promoviendo una gestión más proactiva del riesgo de preeclampsia. Asimismo, la evidencia podría respaldar la formulación de políticas de salud pública orientadas a la prevención y manejo de esta complicación.

En conjunto, estos hallazgos no solo amplían el conocimiento sobre los factores inmunológicos involucrados en la preeclampsia, sino que también tienen el potencial de transformar la práctica clínica en múltiples niveles, desde la atención primaria hasta el manejo especializado en hospitales, así como fortalecer la educación y capacitación del personal sanitario.

CAPITULO IX: REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Cérbulo-Vázquez A, Anaya Herrera J, Flores-Cánovas Y, Briones-Vega CG, Zavala-Barrios B, Carrillo-Esper R, et al. Aspectos inmunológicos de preeclampsia. *Rev Fac Med Univ Nac Auton Mex* 2023;66(5):7–23. doi.org/10.22201/fm.24484865e.2023.66.5.02
2. Abalos E, Cuesta C, Grosso AL, Chou D, Say L. Global and regional estimates of preeclampsia and eclampsia: a systematic review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2013; 170:1–7.
3. Khan B, Allah Yar R, Khakwani AK, Karim S, Arslan Ali H. Preeclampsia Incidence and Its Maternal and Neonatal Outcomes With Associated Risk Factors. *Cureus*. 2022; 6;14(11): e31143. doi: 10.7759/cureus.31143. PMID: 36483900; PMCID: PMC9723483.
4. Dirección General de Epidemiología. Ministerio de Salud. Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica. Reporte Epidemiológico de la Mortalidad materna en el Perú 2012. 2013.
5. Instituto Nacional Materno Perinatal. Oficina de Estadística e Informática. Información para la red 2013.
6. Malvino E. Morbilidad materna aguda severa y condiciones de gravedad de enfermas obstétricas al ingreso en una Unidad de Cuidados Intensivos. *Medicina Intensiva* 2014; 31(4).
7. Bartsch E, Medcalf KE, Park AL, Ray JG, HiHG Risk of Pre-eclampsia Identification Group. Clinical risk factors for pre-eclampsia determined in early pregnancy: systematic review and meta-analysis of large cohort studies. *BMJ*. 2016; 353:i1753.
8. Robillard PY, Dekker G, Chaouat G, Husley TC, Saftlas A. Preeclampsia epidemiological studies on primipaternity and immunology in preeclampsia—a statement after twelve years after workshops. *J Rpreclampsiarod Immunol*. 2011;89:104–17.
9. Wang JX, Knottnerus AM, Schuit G, Norman RJ, Chan A, Dekker GA. Surgically obtained sperm, and risk of gestational hypertension and pre-eclampsia. *Lancet*. 2002;359:673–4.
10. Saito S, Sakai M, Sasaki Y, Nakashima A, Shiozaki A. Inadequate tolerance induction may induce pre-eclampsia. *J Rpreclampsiarod Immunol*. 2007 ;76(1–2):30–9.
11. Zhu D, Song Y, Ding Q, Duan C, Wu W, Xu J. Correlative research of the incidence of preeclampsia and sperm exposure. *Arch Gynecol Obstet*. 2021 Sep;304(3):695-701. doi: 10.1007/s00404-021-06100-z. Epub 2021. PMID: 34027618.
12. Di Mascio D, Saccone G, Bellussi F, Vitagliano A, Berghella V. Type of paternal sperm exposure before pregnancy and the risk of preeclampsia: A systematic review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2020 Aug;251:246-253. doi: 10.1016/j.ejogrb.2020.05.065. Epub 2020. PMID: 32544753.
13. Galaviz-Hernandez C, Sosa-Macias M, Teran E, Garcia-Ortiz JE, Lazalde-Ramos BP. Paternal Determinants in Preeclampsia. *Front Physiol*. 2019 7;9:1870. doi: 10.3389/fphys.2018.01870. PMID: 30666213; PMCID: PMC6330890.
14. Saftlas AF, Rubenstein L, Prater K, Harland KK, Field E, Triche EW. Cumulative exposure to paternal seminal fluid prior to conception and subsequent risk of preeclampsia. *J Reprod Immunol*. 2019 Mar;101-102:104-110. doi: 10.1016/j.jri.2013.07.006. Epub 2013. PMID: 24011785.

15. Einarsson JI, Sangi-Haghpeykar H, Gardner MO. Sperm exposure and development of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 2020;188(5):1241-3. doi: 10.1067/mob.2003.401. PMID: 12748491.
16. Tipiani M, Olenka W.; Primipaternidad como factor de riesgo para preeclampsia en gestantes atendidas en el Hospital de apoyo II de Sullana; ;UPAO; 2022 , disponible en:<https://hdl.handle.net/20.500.12759/8770>
17. Elera Y, Mayra M.; Primipaternidad como factor de riesgo para el desarrollo de preeclampsia en gestantes del servicio de gineco-obstetricia del Hospital III Suárez Ángamos, octubre – diciembre 2016; URP; 2019, disponible en: <https://hdl.handle.net/20.500.14138/5177>
18. Carranza VM, Alberto C; Exposición pregestacional al fluido seminal de la pareja fecundante como factor protector de preeclampsia en el hospital Belén de Trujillo; UPAO; 2019, disponible en: <https://hdl.handle.net/20.500.12759/2148>
19. Sedano M, Angel I, Ureta P, Yuliana; Periodo intergenésico prolongado y preeclampsia en gestantes atendidas en el Hospital II Essalud Huancavelica; UNH; 2019, disponible en: <http://repositorio.unh.edu.pe/handle/UNH/617>
20. Steegers EA, von Dadelszen P, Duvekot JJ, Pijnenborg R. Pre-eclampsia. *Lancet.* 2010;376:631.
21. Sibai BM, Hauth J, Caritis S, et al. Hypertensive disorders in twin versus singleton gestations. National Institute of Child Health and Human Development Network of Maternal-Fetal Medicine Units. *Am J Obstet Gynecol.* 2000;182:938
22. Mello G, Parretti E, Marozio L. Thrombophilia is significantly associated with severe preeclampsia: results of a large scale case-controlled study. *Hypertension.* 2005;46:1270
23. Sibai BM, Stella CL. Diagnosis and management of atypical preeclampsia-eclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 2009;200:481
24. Kuklina EV, Ayala C, Callaghan WM. Hypertensive disorders in pregnancy and severe obstetric morbidity in the United States. *Obstet Gynecol.* 2009;113:1299
25. Saftlas AF, Levine RJ, Klebanoff MA, et al. Abortion, changed paternity, and the risk of preeclampsia in nulliparous women. *Am J Epidemiol.* 2003;157:1108.
26. Esplin MS, Fausett MB, Fraser A, et al. Paternal and maternal components of the predisposition to preeclampsia. *N Engl J Med.* 2001;344:867.
27. Wang JX, Knottnerus AM, Schuit G, et al. Surgically obtained sperm and risk of gestational hypertension and pre-eclampsia. *Lancet.* 2002;359:673
28. Pijnenborg R, Brosens I. Deep trophoblast invasion and spiral artery remodeling. In: Pijnenborg R, Brosens I, Romero R, eds. *Placental Bed Disorders: Basic Science and Its Translation to Obstetrics.* Cambridge, UK: Cambridge University Press; 2010:97.
29. Robillard PY, Hulsey TC, Périanin J, Janky E, Miri EH, Papiernik E. Association of pregnancy- induced hypertension with duration of sexual cohabitation before conception. *Lancet* 1994;344:973–5.
30. Robillard PY, Dekker GA, Hulsey TC. Revisiting the epidemiological standard of preeclampsia: primigravidity or primipaternity? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1999;84:37–41
31. Sibai BM. Discussion. Evidence supporting a role for blockade of the vascular endothelial growth factor system in the pathophysiology of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 2004;190:1547.

32. Maynard SE, Min JY, Merchan J, et al. Excess placental soluble fms-like tyrosine kinase 1 (sFlt1) may contribute to endothelial dysfunction, hypertension, and proteinuria in preeclampsia. *Clin Invest*. 2003;111:649
33. Wang Y, Gu Y, Zhang Y, Lewis DF. Evidence of endothelial dysfunction in preeclampsia: decreased endothelial nitric oxide synthase expression is associated with increased cell permeability in endothelial cells from preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*. 2004;190:817
34. Oudejans CB, van Dijk M. Placental gene expression and preeclampsia. *Placenta*. 2008;29:78.
35. Sibai B, Dekker G, Kupferminc M. Pre-eclampsia. *Lancet*. 2005;365:785.
36. Moretti M, Phillips M, Abouzeid A, et al. Increased breath markers of oxidative stress in normal pregnancy and in preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*. 2004;190:1184.
37. Gestational Hypertension and Preeclampsia: ACOG Practice Bulletin, Number 222. *Obstet Gynecol*. 2020;135(6):e237-e260. doi: 10.1097/AOG.0000000000003891. PMID: 32443079.
38. Brown MA, Magee LA, Kenny LC, et al. The hypertensive disorders of pregnancy: ISSHP classification, diagnosis & management recommendations for international practice. *Pregnancy Hypertens*. 2018;13:291–310
39. Collantes Cubas JA, Guzmán Aybar ER, Vigil-De Gracia P. Preeclampsia Complications: Update, *Revista de la Federación Centroamericana de Obstetricia y Ginecología*. 2022; Vol 26; N°2
40. National Institute for Health and Care Excellence. Hypertension in pregnancy: diagnosis and management. 2019. <https://www.nice.org.uk/guidance/NG133>
41. Henderson JT, Thompson JH, Burda BU, Cantor A. Preeclampsia screening: evidence report and systematic review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA*. 2017;317(16):1668-1683. doi:10.1001/jama.2016.18315
42. Duley L, Meher S, Hunter KE, Seidler AL, Askie LM. Antiplatelet agents for preventing pre-eclampsia and its complications. *Cochrane Database Syst Rev*. ;2019(10):CD004659. doi: 10.1002/14651858.CD004659.
43. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Hypertension in pregnancy: the management of hypertensive disorders during pregnancy. 2010:111-78
44. Spanish Society of Gynecology and Obstetrics. Practical Guide to Emergencies in Obstetrics and Gynecology. High blood pressure and pregnancy. 2008: 33-6
45. Uzan J, Carbonnel M, Piconne O, Asmar R, Ayoubi JM. Preeclampsia fisiopatología, diagnóstico y tratamiento. *Vasc Health Risk Management*. 2011;7:467-74. doi: 10.2147/ VHRM.S20181
46. Ganzevoort W, Sibai B. Temporising versus interventionist management (preterm and at term). *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2011 Aug;25(4):463-76. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2011.01.004.
47. Vigil-De Gracia P, Reyes Tejada O, Calle Miñaca A, Tellez G, Chon VY, Herrarte E, Villar A, Ludmir J. Expectant management of severe preeclampsia remote from term: the MEXPRES Latin Study, a randomized, multicenter clinical trial. *Am J Obstet Gynecol*. 2013 Nov;209(5):425.e1-8.doi: 10.1016/j.ajog.2013.08.016.

CAPITULO X: ANEXOS

Anexo 1: MATRIZ DE CONSISTENCIA

**“FACTORES INMUNOLÓGICOS ESPECÍFICOS DEL EMBARAZO ASOCIADOS A PREECLAMPSIA EN EL HOSPITAL REGIONAL
DOCENTE DE CAJAMARCA NOVIEMBRE – DICIEMBRE 2024”**

FORMULACIÓN DEL PROBLEMA	OBJETIVOS	HIPOTESIS	METODOLOGIA
<p>¿Qué factores inmunológicos específicos del embarazo se encuentran asociados a preeclampsia en gestantes del Hospital Regional Docente de Cajamarca en el periodo noviembre – diciembre 2024?</p>	<p>Objetivo General: Determinar la asociación de los factores inmunológicos específicos del embarazo a preeclampsia en gestantes del Hospital Regional Docente de Cajamarca en el periodo noviembre – diciembre 2024</p> <p>Objetivos Específicos -Determinar el grado de asociación entre nuliparidad y preeclampsia en gestantes del Hospital Regional Docente de Cajamarca en el periodo noviembre – diciembre 2024 -Determinar el grado de asociación entre primipaternidad y preeclampsia en gestantes del Hospital Regional Docente de Cajamarca en el periodo noviembre – diciembre 2024 -Determinar el grado de asociación entre exposición pregestacional del esperma y preeclampsia en gestantes del Hospital Regional Docente de Cajamarca en el periodo noviembre – diciembre 2024 - Determinar el grado de asociación entre el periodo intergenésico prolongado y preeclampsia en gestantes del Hospital Regional Docente de Cajamarca en el periodo noviembre – diciembre 2024</p>	<p>Hipótesis Nula: -Factores inmunológicos específicos del embarazo no se encuentran asociados a preeclampsia en gestantes del Hospital Regional Docente de Cajamarca en el periodo noviembre – diciembre 2024</p> <p>Hipótesis de investigación: -Factores inmunológicos específicos del embarazo se encuentran asociados a preeclampsia en gestantes del Hospital Regional Docente de Cajamarca en el periodo noviembre – diciembre 2024</p>	<p>Tipo y nivel de investigación: La investigación presentada es observacional, analítica, de casos y controles</p> <p>Área de estudio: Hospital Regional Docente de Cajamarca</p> <p>Población: la población constara de 200 gestantes con preeclampsia en el servicio de Gineco-Obstetricia y con el mismo número de controles en el Hospital Regional Docente de Cajamarca durante el periodo de noviembre – diciembre 2024.</p> <p>Muestra: la muestra constó de 200 gestantes en un plazo de 2 meses, tanto las 100 gestantes con preeclampsia y las otras 100 gestantes sin preeclampsia presentes en el servicio de Gineco-Obstetricia del Hospital Regional Docente de Cajamarca durante el periodo de noviembre – diciembre 2024.</p>

Anexo 2: INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN DE DATOS

“Factores inmunológicos específicos del embarazo asociados a preeclampsia en el Hospital Regional Docente de Cajamarca noviembre – diciembre 2024”

Parte 1: Datos del embarazo y Preeclampsia

N° HCl:	
N° Teléfono:	
1.1. Edad gestacional	<input type="checkbox"/> Tardía (más de 34 semanas) <input type="checkbox"/> Temprana (menos de 34 semanas) <input type="checkbox"/> A término (más de 37 semanas) <input type="checkbox"/> Pre término (menos de 37 semanas)
1.2. Fórmula obstétrica (G PARA):	
1.3. Preeclampsia con y sin datos de severidad	
1.3.1. Presión arterial al ingreso:	
1.3.2. Niveles de Proteinuria en 24 horas:	
1.3.3. Compromiso Cerebral	<input type="checkbox"/> Cefalea <input type="checkbox"/> Mareo <input type="checkbox"/> Zumbido de oídos <input type="checkbox"/> Visión borrosa <input type="checkbox"/> Hiperreflexia
1.3.4. Compromiso Pulmonar	<input type="checkbox"/> Edema pulmonar Saturación de oxígeno:
1.3.5. Compromiso Hepático	<input type="checkbox"/> Dolor en epigastrio TGO: TGP: Bilirrubinas totales:
1.3.6. Compromiso Hematológico	Niveles de plaquetas: Hemolisis (LDH)
1.3.7. Compromiso Renal	Urea: Creatinina:
1.3.8. Compromiso Fetal	<input type="checkbox"/> RCIU <input type="checkbox"/> Óbito fetal
1.4. Enfermedades preexistentes:	<input type="checkbox"/> Hipertensión Arterial (HTA) <input type="checkbox"/> Diabetes tipo 2 (DM ²) <input type="checkbox"/> Insuficiencia Renal (IR) <input type="checkbox"/> Síndrome Antifosfolipídico (SAF) <input type="checkbox"/> Lupus Eritematoso Sistémico (LES) <input type="checkbox"/> Infección del Tracto Urinario (ITU)

Parte 2: Factores Ambientales Externos y Condiciones Maternas Preexistentes

2.1. ¿De qué lugar procede?

2.2. ¿Cuál es su edad actual?

(Indique su edad en años)

2.3.¿Ha tenido preeclampsia en embarazos previos?

- Sí
- No

2.4.¿Alguien de su familia ha tenido antecedentes de preeclampsia?

- Madre
- Hermana
- Abuela
- Tía
- Ningún familiar

2.5.¿Su pareja al nacer fue producto de una madre que tuvo preeclampsia?

- Sí
 - No
-

Parte 3: Aspectos Específicos del Embarazo

3.1.¿Es su primer embarazo?

- Sí
- No (Indique cuántos hijos tiene de otros embarazos): _____

3.2.¿Cuánto tiempo ha pasado desde su último embarazo?

- Menos de 6 meses
- Entre 6 meses y 1 año
- Entre 1 y 5 años
- Más de 5 años

3.3. ¿Los hijos que tiene actualmente son de la misma pareja con la que está en la gestación actual?

- Sí

- No

3.4. El embarazo actual es con una pareja distinta al embarazo anterior:

- Sí
- No

3.5. ¿Cuántas parejas sexuales ha tenido en total?

- _____ (Respuesta numérica)

3.6. ¿Cuánto tiempo ha tenido relaciones sexuales sin protección con el padre actual o la pareja de sus hijos?

- Menos de 3 meses: ____
- Entre 3 a 6 meses: ____
- Entre 6 a 12 meses: ____
- Entre 1 a 2 años: ____
- Más de 2 años: ____

3.7. ¿Ha utilizado algún método anticonceptivo en el pasado?

- Sí
- No

Si respondió "Sí", ¿cuál ha sido el método más utilizado?
(Seleccione uno o más):

- Píldora anticonceptiva
- Dispositivo intrauterino (DIU)
- Condón
- Métodos naturales
- Otro (especifique): _____

Anexo 3: CONSENTIMIENTO INFORMADO

“Factores inmunológicos específicos del embarazo asociados a preeclampsia en el Hospital Regional Docente de Cajamarca noviembre – diciembre 2024”

Institución: Hospital Regional Docente de Cajamarca - Universidad Nacional de Cajamarca

Investigadora: Sarita Arleth Chávez Silva

Propósito del Estudio:

La invitamos a participar de este estudio que tiene como finalidad determinar si hay una asociación de los factores inmunológicos específicos del embarazo con preeclampsia en las gestantes del Hospital Regional Docente de Cajamarca, noviembre – diciembre 2024

Procedimientos:

Si usted acepta participar en este estudio se le realizará preguntas sobre sus antecedentes obstétricos y familiares. Por otro lado, la encuesta contara con una duración promedio de 7 a 10 minutos por persona.

Riesgos y beneficios:

No se prevén riesgos para su salud derivados de la participación en el estudio, puesto que el recojo de la información se realizará mediante una encuesta que será anónima, mas no se realizarán procedimientos invasivos que afecten su integridad.

Costos e incentivos:

La participación en el estudio no tiene ningún costo para usted. Asimismo, la entrevista se realizará dentro de las instalaciones del hospital. Las participantes de este estudio no recibirán incentivo monetario alguno.

Confidencialidad:

Se guardará su información mediante códigos y sin nombres. Si los resultados de esta investigación son publicados, no se mostrará ninguna información que permita la identificación de las personas que participan en este estudio.

Derechos del paciente:

Si usted decide participar en el estudio, puede retirarse de éste en cualquier momento, o no participar en una parte del estudio sin perjuicio alguno. Si tiene alguna duda adicional, por favor comuníquese con la Srta. Sarita Arleth Chávez Silva al celular 999188402, correo: schavez18_2@unc.edu.pe

CONSENTIMIENTO

Acepto voluntariamente participar en esta investigación, comprendo los procedimientos como se realizará el estudio, también entiendo que puedo decidir no participar y que puedo retirarme del estudio en cualquier momento.

Participante

Firma

Investigadora

Sarita Arleth Chávez Silva

Recomendaciones de asociaciones o grupos de expertos para el uso aspirina en la prevención de preeclampsia.

Organización	Criterio para darla	Dosis / día	Semanas/gestación para inicio	Hasta cuándo
NICE	Alto riesgo clínico	75-150 mg	Desde 12 semanas	A término
OMS	Alto riesgo clínico	75 mg	Desde 12 semanas	Según normas anticoagulación/embarazadas
ACOG	Alto riesgo clínico	81 mg	12 a 28 semanas	Hasta la interrupción
FIGO	Tamizaje multivariable	150 mg	11 a 14 semanas	36 semanas de gestación
ISSHP	Por tamizaje multivariable o Riesgo clínico	150 mg o 100-162 mg	Antes de las 16 semanas	Hasta las 36 semanas
USPSTF	Alto riesgo clínico	81 mg	Desde 12 semanas	No lo señalan

OMS: Organización Mundial de la Salud; USPSTF: Grupo de Trabajo de Servicios Preventivos de los EE. UU.; FIGO: Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia; ACOG: Colegio Americano de Ginecólogos y Obstetras; ISSHP: Sociedad Internacional para el Estudio de Hipertensión en el Embarazo; NICE: Instituto Nacional de Salud y Excelencia Clínica del Reino Unido