



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE HIDALGO
INSTITUTO DE CIENCIAS DE LA SALUD
ÁREA ACADÉMICA DE MEDICINA



HOSPITAL GENERAL PACHUCA

TRABAJO TERMINAL

**“FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS A PREECLAMPSIA EN MUJERES
EMBARAZADAS ATENDIDAS EN EL SERVICIO DE GINECOLOGÍA Y
OBSTETRICIA EN EL HOSPITAL GENERAL PACHUCA DE 2021 A 2023”**

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN

GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA

QUE PRESENTA EL MÉDICO CIRUJANO

OSCAR GONZÁLEZ GONZÁLEZ

M.C. ESP. GUILLERMO LARA BLANCO
ESPECIALISTA EN GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA
DIRECTOR DEL TRABAJO TERMINAL

DRA. EN C. JEANNETT ALEJANDRA IZQUIERDO VEGA
DOCTORA EN CIENCIAS
CODIRECTOR DEL TRABAJO TERMINAL

PACHUCA DE SOTO, HIDALGO, OCTUBRE 2025

DE ACUERDO CON EL REGLAMENTO INTERNO DE LA COORDINACIÓN DE POSGRADO DEL AREA ACADEMICA DE MEDICINA, AUTORIZA LA IMPRESIÓN DEL TRABAJO TERMINAL TITULADO:

**"FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS A PREECLAMPSIA EN MUJERES
EMBARAZADAS ATENDIDAS EN EL SERVICIO DE GINECOLOGÍA Y
OBSTETRICIA EN EL HOSPITAL GENERAL PACHUCA DE 2021 A 2023"**

QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA QUE SUSTENTA EL MEDICO CIRUJANO:

OSCAR GONZÁLEZ GONZÁLEZ

PACHUCA DE SOTO HIDALGO, OCTUBRE DE 2025

POR LA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE HIDALGO

M.C. JOSÉ ANTONIO HERNÁNDEZ VERA
DIRECTOR DEL INSTITUTO DE CIENCIAS
DE LA SALUD

M.C. ESP. ALFONSO REYES GARNICA
JEFE DEL ÁREA ACADÉMICA DE MEDICINA

DR. EN C. OSVALDO ERIK SÁNCHEZ HERNÁNDEZ
COORDINADOR DE LAS ESPECIALIDADES
MEDICAS

DRA. EN C. JEANNETT ALEJANDRA IZQUIERDO VEGA
CODIRECTORA DEL TRABAJO TERMINAL



POR EL HOSPITAL GENERAL DE PACHUCA

M.C. ESP. ANTONIO VÁZQUEZ NEGRETE
DIRECTOR DEL HOSPITAL GENERAL PACHUCA

M.C. ESP. ANTONIA GONZÁLEZ RUIZ
SUBDIRECTORA DE ENSEÑAZA,
CAPACITACIÓN E INVESTIGACION



M.C. ESP. MARÍA DE LA LUZ CRUZ HINOJOSA
ESPECIALISTA EN GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA
PROFESOR TITULAR DE LA ESPECIALIDAD DE
GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA

M.C. ESP. GUILLERO LARA BLANCO
ESPECIALISTA EN GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA
DIRECTOR DEL TRABAJO TERMINAL





HOSPITAL GENERAL PACHUCA
SUBDIRECCIÓN DE ENSEÑANZA, CAPACITACIÓN E INVESTIGACIÓN

Pachuca de Soto, Hidalgo, a 13 de octubre de 2025.

Of. N°: HGP-SECI-

6728

-2025

Asunto: Autorización de impresión
de proyecto

M.C. ESP. ALFONSO REYES GARNICA
JEFE DEL ÁREA ACADÉMICA DE MEDICINA (ICSa)
UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE HIDALGO
PRESENTE

En seguimiento al oficio No. HGP/I-1879/2025 de fecha 09 de octubre del año en curso (anexo al presente copia simple) donde el comité de Ética en Investigación y el comité de Investigación; autoriza la impresión del trabajo terminal del M.C. Oscar González González residente egresado de la especialidad de Ginecología y Obstetricia, correspondiente al ciclo académico 1º de marzo 2024 a 28 de febrero 2025, cuyo título es "Factores de riesgo asociados a preeclampsia en mujeres embarazadas atendidas en el servicio de ginecología y obstetricia en el Hospital General Pachuca de 2021 a 2023".

Sin más por el momento, me despido de usted enviándole un cordial saludo.

ATENTAMENTE

DR. ANTONIO VÁZQUEZ NEGRETE
DIRECTOR DEL HOSPITAL GENERAL PACHUCA

M.C. ESP. MARÍA DE LA LUZ CRUZ HINOJOSA
PROFESOR TITULAR DE LA ESPECIALIDAD DE
MEDICINA INTERNA

M.C. ESP. GUILLERMO LARA BLANCO
DIRECTOR DE TESIS

DR. EN C. JEANNETT ALEJANDRA IZQUIERDO
VEGA
CODIRECTOR DE TESIS

Elaboró:
L.D. Judith Alamillo Hernández
Apoyo Administrativo
Subdirección de Enseñanza

Revisó:
Dra. Antonia González Ruiz
Subdirectora de Enseñanza, Capacitación
e Investigación

Autorizó:
Dra. Antonia González Ruiz
Subdirectora de Enseñanza, Capacitación
e Investigación



ÍNDICE

RESUMEN.....	7
I.- MARCO TEÓRICO.....	9
II.- ANTECEDENTES	19
III.- JUSTIFICACIÓN	26
IV.- PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	28
IV.1.- Pregunta de investigación	29
IV.2.- Objetivos	29
Objetivo general.....	29
Objetivos específicos.....	29
IV.3.- Hipótesis.....	30
V.- MATERIAL Y MÉTODOS.....	31
V.1.- Diseño de investigación.....	31
V.2.- Análisis estadístico de la información.....	31
V.3.- Ubicación espacio-temporal	32
V.3.1.- Lugar.....	32
V.3.2.- Tiempo	32
De 2021 a 2023.....	32
V.3.3.- Persona.....	32
V.4.- Selección de la población de estudio	32
V.4.1.- Criterios de inclusión.....	32
V.4.2.- Criterios de exclusión.....	32
V.4.3.- Criterios de eliminación.....	33
V.5.- Determinación del tamaño de la muestra y muestreo	33
V.5.1.- Tamaño de la muestra	33
V.5.2.- Muestreo	34
VI.- ASPECTOS ÉTICOS	35
VII.- RECURSOS HUMANOS, FÍSICOS Y FINANCIEROS	36
VIII.- RESULTADOS.....	37
IX.- DISCUSIÓN	53
X.- CONCLUSIÓN	56
XI.- RECOMENDACIONES	57
XII.- ANEXOS	58

XII.1.- Anexo 1	58
XII.2.- Anexo 2	60
X.- BIBLIOGRAFÍA	62

Índice de figuras

Figura 1 Comparación de la edad gestacional al momento del parto según la presencia o ausencia de preeclampsia en mujeres embarazadas atendidas en el Hospital General de Pachuca de 2021 a 2023	38
Figura 2 Comparación de la paridad según la presencia o ausencia de preeclampsia en mujeres embarazadas atendidas en el en el Hospital General de Pachuca de 2021 a 2023	39
Figura 3 IMC materno según la presencia o ausencia de preeclampsia en mujeres embarazadas atendidas en el Hospital General de Pachuca de 2021 a 2023	40
Figura 4 Comparación del índice de masa corporal paterno según la presencia o ausencia de preeclampsia en mujeres embarazadas atendidas en el Hospital General de Pachuca de 2021 a 2023.....	46
Figura 5 Forest plot del modelo multivariado de regresión logística binaria para factores asociados a preeclampsia en mujeres embarazadas atendidas en el Hospital General de Pachuca de 2021 a 2023.....	52

Índice de tablas

Tabla 1 Sumario prevalencia por regiones de preeclampsia	20
Tabla 2 Distribución de la edad materna según la presencia o ausencia de preeclampsia en mujeres embarazadas atendidas en el Hospital General de Pachuca de 2021 a 2023	37
Tabla 3 Distribución del sexo fetal según la presencia o ausencia de preeclampsia en mujeres embarazadas atendidas en el Hospital General de Pachuca de 2021 a 2023. 37	
Tabla 4 Distribución de los casos de preeclampsia según el tipo de embarazo en mujeres embarazadas atendidas en el Hospital General de Pachuca de 2021 a 2023	40
Tabla 5 Distribución de los casos de preeclampsia según la presencia y tipo de diabetes en mujeres embarazadas atendidas en el Hospital General de Pachuca durante el periodo de 2021 a 2023.....	41
Tabla 6 Distribución de los casos de preeclampsia según el antecedente de tabaquismo en mujeres embarazadas atendidas en el Hospital General de Pachuca durante el periodo de 2021 a 2023.....	42
Tabla 7 Distribución de los casos de preeclampsia según la presencia de infección del tracto urinario en mujeres embarazadas atendidas en el Hospital General de Pachuca durante el periodo de 2021 a 2023.....	42
Tabla 8 Distribución de los casos de preeclampsia según el antecedente de instrumentación uterina previa en mujeres embarazadas atendidas en el Hospital General de Pachuca durante el periodo de 2021 a 2023	43
Tabla 9 Distribución de los casos de preeclampsia según el antecedente de uso de dispositivo intrauterino en mujeres embarazadas atendidas en el Hospital General de Pachuca durante el periodo de 2021 a 2023	44
Tabla 10 Distribución de los casos de preeclampsia según la frecuencia de exposición al semen paterno en mujeres embarazadas atendidas en el Hospital General de Pachuca durante el periodo de 2021 a 2023.....	44
Tabla 11 Distribución de los casos de preeclampsia según la frecuencia de exposición al semen paterno en mujeres embarazadas atendidas en el Hospital General de Pachuca durante el periodo de 2021 a 2023.....	45
Tabla 12 Distribución de los casos de preeclampsia según el antecedente familiar por rama paterna en mujeres embarazadas atendidas en el Hospital General de Pachuca durante el periodo de 2021 a 2023.....	46

Tabla 13 Distribución de los casos de preeclampsia según la presencia de alteraciones metabólicas por línea paterna en mujeres embarazadas atendidas en el Hospital General de Pachuca durante el periodo de 2021 a 2023	47
Tabla 14 Distribución de los casos de preeclampsia según el antecedente de promiscuidad materna en mujeres embarazadas atendidas en el Hospital General de Pachuca durante el periodo de 2021 a 2023	48
Tabla 15 Distribución de los casos de preeclampsia según el antecedente de promiscuidad por línea paterna en mujeres embarazadas atendidas en el Hospital General de Pachuca durante el periodo de 2021 a 2023	48
Tabla 16 Distribución de los casos de preeclampsia según el antecedente de hipertensión por línea paterna en mujeres embarazadas atendidas en el Hospital General de Pachuca durante el periodo de 2021 a 2023	49
Tabla 17 Distribución de los casos de preeclampsia según el antecedente de etilismo por línea paterna en mujeres embarazadas atendidas en el Hospital General de Pachuca durante el periodo de 2021 a 2023	50
Tabla 18 Distribución de los casos de preeclampsia según la altitud del lugar de residencia en mujeres embarazadas atendidas en el Hospital General de Pachuca durante el periodo de 2021 a 2023	51

Abreviaturas

ADN	ácido desoxirribonucleico
AEM	arterias espirales maternas
ARN	Ácido ribonucleico
EVT	células trofoblásticas extravilosas
FLT1	Gen tirosina quinasa similar a Fms 1
FR	Factores de riesgo
GWAS	asociación a nivel genómico
HLA-C	Complejo principal de compatibilidad
IMC	Índice de masa corporal
MM	Muerte materna
NK	Células asesinas
PEC	Preeclampsia
PIBM	países de ingresos bajos y medianos
RCIU	Restricción del crecimiento intrauterino
RS	Revisión sistemática
SFLT	Receptor soluble
uNK	Células asesinas uterinas
UP	Perfusión uteroplacentaria
UPR	Proteínas desplegadas
VEGF	factor de crecimiento endotelial vascular

RESUMEN

Antecedentes: La preeclampsia es un trastorno multifactorial cuyo perfil de riesgo ha cambiado en el Hospital General de Pachuca. Este estudio busca identificar factores asociados, incluyendo antecedentes paternos, para generar evidencia local que fortalezca la prevención y el manejo de la enfermedad.

Objetivo: Determinar los factores de riesgo asociados a preeclampsia en mujeres embarazadas atendidas en el servicio de ginecología y obstetricia en el Hospital General Pachuca de 2021 a 2023.

Material y métodos: Estudio transversal, analítico y retrolectivo. Se revisaron los expedientes clínicos y se registraron las variables de interés. El análisis incluyó estadística descriptiva, comparaciones con la prueba t de Student, X^2 o Fisher y cálculo de Odds Ratio con IC95%. Las variables significativas ($p<0.05$) se incorporaron en un modelo de regresión logística binaria para identificar factores de riesgo independientes.

Resultados: Se analizaron 292 mujeres embarazadas, de las cuales la mitad presentó preeclampsia. Las pacientes con la enfermedad mostraron una menor edad gestacional al parto (34.9 vs 36.3 semanas; $p=0.004$) y un mayor IMC materno (30.3 vs 29.3 kg/m²; $p=0.009$). Entre los factores asociados se identificaron el tabaquismo ($p=0.037$), la infección del tracto urinario ($p=0.001$), la exposición a semen distinto al paterno ($p=0.006$), el antecedente familiar de preeclampsia por línea paterna ($p=0.001$), las alteraciones metabólicas paternas ($p=0.007$) y el etilismo paterno ($p<0.001$).

Conclusión: La preeclampsia se asoció significativamente con factores maternos, paternos y conductuales, destacando el IMC elevado, el tabaquismo, la infección urinaria y el etilismo paterno como principales determinantes.

Palabras clave: Preeclampsia, factores de riesgo, riesgo obstétrico, antecedentes paternos.

ABSTRACT

Background: Preeclampsia is a multifactorial disorder whose risk profile has changed at Pachuca General Hospital. This study seeks to identify associated factors, including paternal history, to generate local evidence to strengthen disease prevention and management.

Objective: To determine the risk factors associated with preeclampsia in pregnant women treated in the Gynecology and Obstetrics Department at Pachuca General Hospital from 2021 to 2023.

Material and methods: A cross-sectional, analytical, and retrospective study. Medical records were reviewed, and the variables of interest were recorded. The analysis included descriptive statistics, comparisons using Student's t test, χ^2 test, or Fisher test, and calculation of the Odds Ratio with 95% CI. Significant variables ($p < 0.05$) were incorporated into a binary logistic regression model to identify independent risk factors.

Results: A total of 292 pregnant women were analyzed, half of whom had preeclampsia. Patients with the disease had a lower gestational age at delivery (34.9 vs. 36.3 weeks; $p = 0.004$) and a higher maternal BMI (30.3 vs. 29.3 kg/m²; $p = 0.009$). Associated factors included smoking ($p = 0.037$), urinary tract infection ($p = 0.001$), exposure to semen other than paternal semen ($p = 0.006$), a family history of preeclampsia in the paternal line ($p = 0.001$), paternal metabolic disorders ($p = 0.007$), and paternal alcoholism ($p < 0.001$).

Conclusion: Preeclampsia was significantly associated with maternal, paternal, and behavioral factors, with elevated BMI, smoking, urinary tract infection, and paternal alcoholism being the main determinants.

Keywords: Preeclampsia, risk factors, obstetric risk, paternal history.

I.- MARCO TEÓRICO

La placenta juega un rol importante en la génesis de la patología, si bien no se encuentra completamente comprendida su fisiopatología, se sabe que los factores que se originan en la placenta y entran en la circulación sistémica se consideran responsables del síndrome materno de la preeclampsia (PEC). El estrés oxidativo del sincitiotrofoblasto, el tipo de célula que forma la cubierta epitelial de las vellosidades placentarias en contacto con la sangre materna, es uno de los rasgos distintivos, especialmente en la forma de inicio temprano. Cuando el sincitiotrofoblasto se encuentra bajo estrés, libera una mezcla compleja de factores, incluyendo citocinas proinflamatorias, exosomas, agentes antiangiogénicos y ADN fetal libre en la circulación materna. Estos factores interrumpen la función endotelial materna, lo que resulta en una respuesta inflamatoria sistémica, el síndrome clínico de PEC.⁽¹⁾ Diferentes factores estresantes pueden perturbar el sincitiotrofoblasto, pero el principal en PEC de inicio temprano es la mala perfusión uteroplacentaria (UP) secundaria a una remodelación defectuosa de las arterias espirales uterinas. En contraste, en casos de inicio tardío, la causa es más probable una creciente falta de correspondencia entre la perfusión materna normal y las demandas metabólicas de la placenta y el feto, junto con una predisposición materna a la inflamación, un IMC alto y/o una presión arterial elevada. Para comprender el defecto subyacente primario en el espectro de complicaciones relacionadas con la placenta en el embarazo, es necesario centrarse en los eventos tempranos en el desarrollo de la placenta.⁽²⁾

Hacia el final de la tercera semana después de la fertilización, una capa de células trofoblásticas encapsula el concepto y forma la interfaz con los tejidos maternos. Es esencial que se forme una capa sólida, ya que sella el concepto y lo protege de niveles excesivos de oxígeno y xenobióticos durante la fase crítica de la organogénesis. El estímulo para este desarrollo es el histotrofo derivado de las glándulas endometriales.⁽³⁾ Estas secreciones, ricas en nutrientes y factores de crecimiento mitogénicos, se entregan en la placenta donde bañan las vellosidades tempranas, que contienen las células trofoblásticas progenitoras. La supresión del desarrollo de las glándulas en ovejas y ratones muestra que las secreciones son esenciales para el desarrollo placentario

temprano. La expresión de factores de crecimiento en las glándulas se regula al alza durante el inicio del embarazo en respuesta a hormonas lactogénicas derivadas del trofoblasto.⁽⁴⁾ Por lo tanto, la placenta es capaz de estimular su propio desarrollo a través de un diálogo que involucra la decidua y las glándulas endometriales. Especulamos que el mismo diálogo opera en los humanos, aunque no hay datos firmes en este momento. Ahora es posible abordar directamente esta pregunta ya que se pueden generar cultivos de organoides de las glándulas endometriales y del trofoblasto. Los experimentos permitirán identificar el impacto de las señales del trofoblasto en el secretoma de las glándulas y evaluar el impacto de ese secretoma en la proliferación y diferenciación del trofoblasto.⁽⁵⁾

La falta de esa señalización podría causar un desarrollo incompleto de la capa de citotrofoblasto y sentar las bases fisiopatológicas para la mayoría de las complicaciones relacionadas con la placenta. Cuando es grave, la formación deficiente de la capa se asocia con abortos espontáneos, incluso en embarazos con cariotipo normal.⁽⁶⁾ Parece probable que, en casos menos graves compatibles con un embarazo en curso, predisponga a la PEC ya que la capa también es la fuente de las células trofoblásticas extraviolas (EVT) que son necesarias para remodelar las arterias espirales maternas (AEM) que finalmente suministran la placenta.⁽⁷⁾ No existen evidencias que respalden esta hipótesis, pero el perfil de expresión génica revela defectos en la decidualización en mujeres que desarrollan o han experimentado PEC, además el riesgo de PEC aumenta después de dos abortos lo que señala interacciones defectuosas entre el trofoblasto y la decidua.

Las EVT surgen desde la superficie externa de la capa a través de una transición parcial epitelial y mesenquimal, transformándose en células invasivas caracterizadas por la expresión de HLA-G. No se conocen las señales y las vías de señalización que regulan esta transición, pero la reciente capacidad para derivar EVT a partir de células madre trofoblásticas y de cultivos de organoides de trofoblasto proporcionará una herramienta poderosa para comprender el proceso⁽⁸⁾.

Las EVT individuales migran a través de las acciones de las metaloproteinasas de matriz por dos rutas. Inicialmente, las EVT intersticiales migran a través del estroma hacia las arterias espirales. Estas son las ramas terminales de la vasculatura uterina dentro del endometrio que finalmente suministran la placenta.⁽⁸⁾ En el estado no embarazado, las paredes arteriales contienen músculo liso extenso que responde de manera altamente receptiva a estímulos endocrinos y vasoactivos. Durante el embarazo normal, las EVT destruyen el músculo liso y la elastina, que son reemplazados por material fibrinoide inerte. Aunque no se comprenden completamente los mecanismos que subyacen a la remodelación, la presencia de EVT alrededor de la arteria es esencial. Luego, los trofoblastos endovasculares pasan por los lúmenes de las AEM, formando agregados de células que tapan efectivamente las arterias durante las primeras semanas de gestación. Finalmente, las EVT intersticiales se desplazan a través del estroma para llegar al tercio interno del miometrio, donde se fusionan para generar células gigantes estáticas multinucleadas.^(9,10)

Muchos estudios se han centrado en controlar esta invasión y, en su mayoría, han utilizado sistemas reduccionistas *in vitro* que involucran líneas celulares de coriocarcinoma y otras células similares al trofoblasto. Extrapolar los resultados *in vivo* es difícil debido a las interacciones locales que ocurren con múltiples células maternas, citocinas y glicoproteínas que son críticas. La secuenciación de ARN de célula única de las células maternas y fetales presentes en el lecho placentario durante el primer trimestre ha predicho varias interacciones potenciales entre receptores y ligandos.⁽¹¹⁾

Los informes sobre la extensión de la invasión en la PEC han sido contradictorios. Algunos la describen como superficial, mientras que otros encuentran que se extiende tan profundamente como en los casos normales, pero que las EVT no logran destruir las paredes arteriales. Esta confusión refleja la dificultad en muestrear todas las AEM en el lecho placentario en los primeros meses del embarazo humano.⁽¹²⁾

La remodelación tiene dos consecuencias principales para el flujo sanguíneo uteroplacentario. En primer lugar, los segmentos terminales de las arterias se dilatan en

forma de embudo a medida que se acercan a la placenta. La remodelación en sí tiene un impacto relativamente menor en el volumen del flujo sanguíneo hacia la placenta y, por lo tanto, en la oxigenación. Por otro lado, los modelos matemáticos sugieren que reduce la velocidad y la pulsación de la sangre materna que entra en un orden de magnitud, llegando a aproximadamente 10 cm/s. Esta reducción es esencial para prevenir daños en las delicadas vellosidades y microvellosidades placentarias, como puede ocurrir durante la perfusión placentaria in vitro si la velocidad del flujo es demasiado alta. En segundo lugar, la transformación del trofoblasto de las arterias espirales normalmente se extiende hasta el tercio interno del miometrio. Por lo tanto, incluye el segmento hipercontráctil de la arteria ubicado en la zona de unión entre el endometrio y el miometrio que limita la pérdida de sangre durante la menstruación. Este segmento debe remodelarse para prevenir la compromiso del flujo sanguíneo placentario, mientras que los elementos más proximales de la vasculatura UP se dilatan bajo otros estímulos.⁽¹³⁾

Reconocer que la PEC estaba asociada con una remodelación defectuosa de las AEM durante el embarazo temprano fue un gran avance en la comprensión de su fisiopatología. Sin embargo, estudios histológicos posteriores de biopsias del lecho placentario revelaron que la remodelación arterial deficiente no es específica de la PEC, sino común a otros trastornos de la placentación. De hecho, es posible observar arterias no transformadas en embarazos normales. Aun así, existe un acuerdo general en que las lesiones vasculares maternas son más graves en casos de PEC que en casos de restricción del crecimiento fetal sola, que a su vez son más graves que en embarazos normotensos.⁽¹⁴⁾

Además, se observa una lesión arterial adicional, la aterosis aguda, al final de la gestación en los casos más graves. En un examen retrospectivo de 16,345 placentas, se encontró la lesión en un 0.4% de los embarazos no complicados, en comparación con un 10.2% de los casos de PEC siendo más común en la forma de inicio temprano asociada con neonatos con restricción del crecimiento. Esta lesión se caracteriza por la necrosis fibrinoide y la acumulación de macrófagos intiales cargados de lípidos. La aterosis aguda no se limita al lecho placentario y puede afectar a cualquier arteria decidua no

transformada. La ubicación de las lesiones sugiere que surgen debido a las alteraciones hemodinámicas que ocurren cuando hay una remodelación deficiente. A diferencia de la remodelación deficiente en sí, la aterosis aguda puede restringir gravemente el calibre de los vasos uteroplacentarios, exacerbada por lesiones trombóticas secundarias, lo que limita el volumen de sangre que entra en la placenta y provoca infartos con riesgo de muerte fetal. Este efecto se ha observado mediante resonancia magnética en casos de PEC de inicio temprano, pero no en casos de inicio tardío.^(15,16)

La remodelación deficiente de las AEM a menudo se asocia con formas de onda de alta resistencia en la arteria uterina medida mediante Doppler, lo que lleva a la suposición de que una causa la otra, aunque la física que determina las formas de onda es compleja. Además, desafía esta suposición la observación de que cambios idénticos en las formas de onda de la arteria uterina se observan tanto en embarazos normales como en embarazos extrauterinos, donde no puede haber remodelación de las AEM. A menudo se pasa por alto que las secciones más proximales de la vasculatura uterina, como las arterias radiales, arcuatas y uterinas, experimentan una considerable dilatación independiente de la invasión trofoblástica. Estos efectos son mediados por otros factores, como el estrógeno y el factor de crecimiento placentario. Mediciones tomadas de escáneres de tomografía microcomputarizada en ratones muestran que las arterias radiales representan aproximadamente el 90% de la resistencia vascular UP total, y la modelización computacional indica que lo mismo es cierto para los seres humanos. Por lo tanto, en el futuro, se debería prestar más atención a los elementos más proximales del árbol vascular UP.⁽¹⁷⁾

Las lesiones placentarias visibles en la PEC reflejan principalmente una mala perfusión materna, con infartos del tejido vellositario en diferentes etapas de resolución, lagunas placentarias sin vellosidades, deposición de fibrina e inflamación. Estas lesiones no son específicas de este síndrome, pero un análisis de metadatos encontró que son de cuatro a siete veces más comunes en embarazos con preeclampsia que en controles normotensos, con un espectro de patología que es más grave en la PEC temprana en comparación con la de inicio tardío.⁽¹⁸⁾

A nivel microscópico, se observa necrosis focal del sincitiotrofoblasto con pérdida y deformación de las microvellosidades, dilatación de las cisternas del retículo endoplásmico y aumento del tamaño de las mitocondrias. Puede haber hiperplasia de las células citotrofoblastas subyacentes, pero algunas células experimentan degeneración o apoptosis. No sorprendentemente, estas lesiones están asociadas con la liberación de restos trofoblásticos.^(19,20)

Estas diferencias morfológicas se respaldan con informes que muestran niveles más altos de estrés placentario a nivel molecular. Por lo tanto, el estrés oxidativo y la activación de la respuesta de proteínas desplegadas (UPR) son mayores en la preeclampsia de inicio temprano que en la de inicio tardío. Una consecuencia de la activación de la UPR es la supresión de la síntesis de proteínas no esenciales, lo que explica la restricción del crecimiento a menudo asociada con la PEC de inicio temprano. Partículas de la superficie del sincitiotrofoblasto se liberan en la circulación materna en forma de microvesículas o se secretan desde cuerpos multivesiculares internos como exosomas (nanovesículas). Ambos transportan cargas complejas, incluyendo microARNs, y son posibles biopsias líquidas del sincitiotrofoblasto⁽²¹⁾. La liberación de micropartículas placentarias es mayor en la PEC de inicio temprano que en la forma de inicio tardío, mientras que los niveles de exosomas en el suero materno aumentan en la PEC de inicio temprano, pero no en la de inicio tardío en comparación con controles de la misma edad. Los exosomas podrían convertirse en importantes biomarcadores del estrés placentario en el futuro cercano.⁽²²⁾

La PEC también se asocia con cambios en la metilación del ADN placentario y la expresión génica. Sin embargo, se requiere precaución al interpretar los datos, ya que es probable que los cambios reflejen la fisiopatología en lugar de ser causales. El estrés oxidativo y cambios similares en la expresión génica pueden ser inducidos, por ejemplo, por las tensiones del trabajo de parto cuando la placenta está sujeta a perfusión intermitente. El modo de parto y el procesamiento de las muestras tienen un gran impacto en el transcriptoma placentario, el metaboloma y la activación de las vías de respuesta al estrés, y representan variables de confusión importantes. También se deben tener en cuenta factores adicionales, como la administración materna de glucocorticoides y otros

tratamientos, y el sexo de la placenta, pero rara vez se informan. Otra dificultad es la falta de muestras placentarias de control prematuro no laborioso y saludable, ya que las cesáreas raramente se realizan en embarazos obstétricamente normales en edades gestacionales equivalentes a las de la PEC de inicio temprano. Las placentas de partos prematuros espontáneos muestran niveles elevados de estrés debido a la patología predisponente o al parto vaginal, y a menudo no son adecuadas como controles.^(23,24)

En el modelo clásico de dos etapas, el estrés placentario provoca disfunción de las células endoteliales periféricas maternas, una respuesta inflamatoria sistémica y el síndrome clínico de la PEC. El flujo sanguíneo hacia los órganos maternos se reduce, y la evaluación fisiológica indica vasoespasmo, activación de la cascada de coagulación y disminución del volumen plasmático antes de que se manifieste la enfermedad clínica. Varios factores placentarios podrían desencadenar el síndrome sistémico, pero la falta de un modelo preclínico espontáneo dificulta la elucidación de su importancia. Como alternativa, una comparación informativa podría ser entre el RCIU solo y el RCIU asociado con la preeclampsia, porque el RCIU comparte gran parte de la misma fisiopatología de la deficiente remodelación de las AEM con la PEC de inicio temprano, aunque en menor grado.⁽²⁵⁾ Diferentes niveles de estrés celular placentario pueden distinguir entre las dos condiciones, ya que en niveles elevados de activación, la UPR cambia de principalmente homeostática a vías proapoptóticas y proinflamatorias. Por lo tanto, los niveles más altos de senescencia placentaria, citoquinas proinflamatorias en suero materno, ADN fetal libre de células, leptina, restos apoptóticos placentarios, receptor soluble (sFLT) para el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) y los niveles más bajos de factor de crecimiento placentario (PIGF) en la PEC de inicio temprano en comparación con la restricción en el crecimiento intrauterino (RCIU) solo pueden reflejar la gravedad de la malperfusión materna inicial. Las diferencias en las respuestas maternas a estos factores, obviamente, contribuirán a las manifestaciones clínicas.⁽²⁶⁾

De los posibles mediadores mencionados, el equilibrio entre sFLT y PIGF es de particular importancia clínica. Se cree que los niveles elevados de sFlt se unen y reducen la biodisponibilidad de VEGF en las células endoteliales maternas, lo que afecta su

producción endógena de óxido nítrico y provoca vasoconstricción. Por sí mismo, el sFlt no activa las células endoteliales umbilicales humanas *in vitro*, pero las hace más sensibles a las citocinas proinflamatorias. Este efecto sinérgico podría explicar por qué la PEC ha resultado tan difícil de tratar, ya que es probable que los aspectos periféricos del síndrome sean causados por una mezcla compleja de factores en lugar de un solo mediador.⁽²⁴⁾

Debido a la participación del endotelio, la PEC es un síndrome sistémico global que afecta a muchos órganos, incluyendo el sistema nervioso central, los riñones, el hígado y la cascada de coagulación en diferentes grados en distintas mujeres. Las anomalías metabólicas, como la dislipidemia, la resistencia a la insulina y los marcadores inflamatorios, también son características. Hay diferencias sorprendentes en la gravedad y la velocidad de progresión del trastorno. La PEC puede presentarse como un trastorno leve que progresa lentamente o como uno que se desarrolla rápidamente hasta convertirse en una afección potencialmente mortal. Los cambios en el hígado, las glándulas suprarrenales, el corazón y el cerebro maternos son consistentes con una disminución de la perfusión de los órganos y muchos de ellos son idénticos a los encontrados en el shock hipovolémico. Los cambios histológicos en el riñón son característicos: se concentran en el glomérulo con una hinchazón endotelial profunda y una alteración de la membrana basal y los podocitos. Estos cambios, que no se encuentran en ninguna otra forma de hipertensión y que recuerdan al síndrome urémico hemolítico (una microangiopatía trombótica), indican que la PEC no es simplemente una revelación de una predisposición a la hipertensión. Por lo general, la preeclampsia se resuelve poco después del parto. Si la extracción de la placenta se retrasa, por ejemplo, en casos de embarazos extrauterinos, el riesgo puede continuar durante semanas o meses hasta que la placenta se reabsorba.^(27,28)

La historia familiar de la PEC y el riesgo de recurrencia se ha reconocido desde hace mucho tiempo, especialmente en aquellos con la forma de inicio temprano, lo que ha estimulado una larga búsqueda de la predisposición genética a la afección. Sin embargo, las mujeres embarazadas que tienen un gemelo monocigótico no muestran concordancia,

lo que apunta al papel de las interacciones genéticas materno fetales. Se observa que los genes paternos son importantes debido al efecto del cambio de pareja y al mayor riesgo con padres nacidos de un embarazo afectado o que previamente han tenido un embarazo con PEC con otra mujer. Sin embargo, la influencia de la madre predomina, con una estimación de la heredabilidad de aproximadamente un 35% materna, un 20% fetal, un 13% debido a un efecto de pareja y el resto debido a otros efectos.⁽²⁹⁾

El embarazo implica una interacción entre genes maternos y fetales, lo que puede explicar la falta de éxito en la búsqueda de genes asociados con la PEC al estudiar únicamente los genomas maternos. Se ha centrado en genes que probablemente estén involucrados en la etapa sistémica final de la afección, especialmente genes que afectan la función endotelial (por ejemplo, el sistema renina angiotensina), las vías de estrés oxidativo y trombofilia. Los estudios de asociación familiar también han tenido un éxito igualmente limitado. Más recientemente, se han realizado estudios de asociación a nivel genómico (GWAS). Al igual que los estudios de genes candidatos, estos GWAS se han visto obstaculizados por el reducido número de casos, la falta de reproducibilidad, las diferentes etnias de los participantes y problemas con los criterios de diagnóstico rigurosos para la PEC. Hasta la fecha, no se han identificado variantes de secuencia materna que puedan replicarse en conjuntos de datos independientes. Sin embargo, un GWAS que examinó variantes fetales involucrando 4,380 casos y controles identificó recientemente una variante cerca del gen que codifica la tirosina quinasa similar a Fms 1 (FLT1), el receptor del factor de crecimiento endotelial vascular, en el genoma fetal. La asociación fue más fuerte en casos de PEC de inicio tardío y cuando el peso al nacer superaba el percentil 10. Por lo tanto, la producción alterada de sFLT por la placenta en respuesta al estrés placentario secundario a la mala perfusión puede verse afectada por variantes genéticas fetales.⁽³⁰⁾

Desde el influyente ensayo de Medawar que señaló que el feto es "el trasplante de la naturaleza", se ha estudiado extensamente el papel del sistema inmunológico materno en la regulación de un embarazo exitoso. Además, las características clave del sistema inmunológico son la memoria y la especificidad, y la PEC ocurre especialmente en

primeros embarazos (memoria) y después de un cambio de pareja (especificidad). Las ideas en este campo fueron dominadas por la idea de que la inmunosupresión es esencial para un embarazo exitoso. Se planteó la pérdida de tolerancia de las células T maternas como una causa de trastornos del embarazo, pero en los humanos existen múltiples mecanismos para evitar que las células T deciduales o sistémicas maten a las células trofoblásticas placentarias, y no hay evidencia de que esto sea una causa de embarazos fallidos. No obstante, el sistema inmunológico está programado para discriminar entre lo propio y lo ajeno, por lo que es probable que las células inmunológicas uterinas puedan detectar las células trofoblásticas fetales invasoras y potencialmente regular la profundidad de la invasión y transformación de las AEM. ⁽³¹⁾

Los principales leucocitos maternos presentes en el momento de la implantación no son las células T, sino diferentes tipos de linfocitos, conocidos como células asesinas naturales (NK, por sus siglas en inglés). Las células NK uterinas (uNK) expresan receptores asesinos similares a la inmunoglobulina (KIR) que se unen a las moléculas de HLA-C en las células EVT. Dado que los genes maternos que codifican los KIR y los genes fetales que codifican el HLA-C son altamente polimórficos, hay diferentes combinaciones genéticas maternas de KIR/fetal de HLA-C en cada embarazo. Estudios inmunogenéticos muestran que las interacciones de las EVT con las células uNK son un importante determinante del riesgo de PEC y otras complicaciones relacionadas con la placenta en poblaciones europeas y africanas. A partir de estos hallazgos, parece que un cierto grado de activación de las uNK es beneficioso para un embarazo exitoso. Las células uNK se agrupan alrededor de las AEM y se presume que su activación provoca la liberación de citocinas y proteasas que estimulan el proceso de remodelación, aunque la evidencia aún es limitada en cuanto a cómo funcionan en embarazos normales y anormales. Este sistema de interacción genética materno/fetal solo es probable que explique una pequeña parte de la contribución genética a la PEC que opera en el sitio de la implantación placentaria. Otras influencias genéticas afectarán la respuesta al estrés en la placenta (por ejemplo, sFLT1) y la susceptibilidad materna al síndrome sistémico. ⁽³²⁾

II.- ANTECEDENTES

La preeclampsia (PEC) es una condición relacionada con el embarazo que afecta a aproximadamente el 4.6% de todos los embarazos, con un rango de confianza del 95% entre el 2.7% y el 8.2%.⁽³³⁾ Esta enfermedad es una causa significativa de complicaciones para la madre en el periodo perinatal. La forma grave de PEC, que generalmente se presenta en la mitad del embarazo, está asociada con un aumento significativo en la mortalidad y la morbilidad perinatal. A pesar de que se ha investigado durante muchos años, la causa exacta de la preeclampsia aún no se ha esclarecido completamente, y los mecanismos subyacentes precisos siguen siendo desconocidos. No obstante, se han identificado varios factores de riesgo (FR) para esta afección. Según una revisión sistemática (RS), se ha informado que la PEC afecta al 4.6% (IC del 95%, 2.7-8.2) de los casos en diferentes regiones.⁽³⁴⁾ Esta prevalencia varía desde el 1.0% en la región del Mediterráneo Oriental hasta el 5.6% en la región africana. La prevalencia en diferentes regiones se resume en la Tabla 1.

País/Región	Prevalencia [% (año)]	Autores
África		
Argelia	7.8 (2012–2013)	Kichou B et al. ⁽³⁵⁾
Congo	6–13 (2003–2007)	Elongi Moyene JP et al. ⁽³⁶⁾
Etiopía	2.2 (2009)	Wagnew M et al. ⁽³⁷⁾
Kenia	3.7 (N/A)	Bansal YP ⁽³⁸⁾
Nigeria	6.2 (N/A)	Udenze IC et al. ⁽³⁹⁾
Uganda	4.1 (2011–2013)	Kiondo P et al. ⁽⁴⁰⁾
América del Norte		
Canadá	2.64 (1989)	Auger N et al. ⁽⁴¹⁾
	5.06 (2012)	
EUA	2.5 (1987)	Wallis et al. ⁽⁴²⁾
	3.2 (2004)	
América Latina		
Brasil	6.74 (N/A)	Rezende KB et al. ⁽⁴³⁾
México	7.6 (N/A)	Canto-Cetina T et al. ⁽⁴⁴⁾
	3.88 (2010)	Hernández B et al. ⁽⁴⁵⁾
Perú	4.6 (2013)	Wynn A et al. ⁽⁴⁶⁾
Asia		
Camboya	2.8 (1993–2006)	Cripe SM et al. ⁽⁴⁷⁾

China	1.8 (2010–2011)	Li X et al. ⁽⁴⁸⁾
India	3.4 (2010–2014)	Eswarappa M et al. ⁽⁴⁹⁾
	4.9 (2010–2011)	Aabidha PM et al. ⁽⁵⁰⁾
	13.4 (2012–2013)	Gupta A et al. ⁽⁵¹⁾
Japón	2.7 (2001–2005)	Shiozaki A et al. ⁽⁵²⁾
	2.3 (2014–2015)	Yamada T et al. ⁽⁵³⁾
Filipinas	6.8 (1985–2001)	Rao AK et al. ⁽⁵⁴⁾
Tailandia	12.6 (1982)	Quillan JP et al. ⁽⁵⁵⁾
	15 (2002–2012)	Hanprasertpong T et al. ⁽⁵⁵⁾
Vietnam	2.3 (1993–2006)	Cripe SM et al. ⁽⁵⁶⁾
Europa		
Dinamarca	2.58 (1997–2002)	Pedersen M et al. ⁽⁵⁷⁾
Finlandia	4.16 (2006–2010)	Metsälä J et al. ⁽⁵⁸⁾
Alemania	2.31 (2006)	Schneider S et al. ⁽⁵⁹⁾
Noruega	2.35 (3 studies)	Alsnes IV et al. ⁽⁶⁰⁾
Suecia	3.9 (1992–2012)	Cnattingius S et al. ⁽⁶¹⁾
Suiza	2.31 (2008–2011)	Purde MT et al. ⁽⁶²⁾
Reino Unido	4.85 (1976–2005)	Bhattacharya S et al. ⁽⁶³⁾
Cohorte Internacional		
SCOPE	4.9 (2004–2011)	Kenny LC et al. ⁽⁶⁴⁾

Tabla 1 Sumario prevalencia por regiones de preeclampsia

La mortalidad materna debida a la PEC es más alta en los países de ingresos bajos y medianos (PIBM) y a nivel mundial representa al menos 63,000 muertes maternas (MM) por año. ⁽⁶⁵⁾ En los países de ingresos altos, la mayoría del progreso en la reducción del impacto materno se logró durante el período de 1940-1970. Durante ese mismo tiempo, hubo pocos avances importantes en la gestión clínica, y las mejoras sustanciales en las tasas de MM, debido a la PEC se lograron mediante avances empíricos en la atención médica, la educación profesional, la mayor competencia clínica y, más recientemente, la aplicación coherente de directrices nacionales, como en el Reino Unido a través del Instituto Nacional de Excelencia en Salud y Atención. En los PIBM, que carecen de recursos equivalentes, la PEC representa casi el 30% de todas las MM en 29 países (20 por cada 100,000), lo que equivale a una tasa de mortalidad del 0.8% para las mujeres afectadas. Esto es más de 200 veces superior a la tasa de mortalidad específica del 0.03% en el Reino Unido, asumiendo que la incidencia nacional de la PEC es del 3%.⁽³³⁾

La preeclampsia (PEC) es un trastorno multisistémico específico del embarazo que afecta entre el 3% y 5% de las gestaciones a nivel global. Se caracteriza por la aparición de hipertensión arterial y proteinuria significativa después de la semana 20 de gestación, aunque también puede presentarse sin proteinuria cuando existen manifestaciones de disfunción orgánica. La fisiopatología de la PEC es compleja y multifactorial, involucrando procesos inmunológicos, genéticos, metabólicos, vasculares y ambientales, que en conjunto derivan en una placentación anormal, disfunción endotelial y respuestas inflamatorias desreguladas ⁽⁶⁶⁾.

En México acorde con datos del año 2004, se reportaron 316 defunciones debidas a PEC lo cual correspondió a un total de 29.5% de todas las defunciones maternas, en ese año siendo en el estado de Tlaxcala y durango donde se reportó una incidencia superior con 1.8 veces más que la reportada a nivel nacional y hasta 8 veces superior a la reportada por el estado de Nuevo León el cual presento la mortalidad más baja. Los estados de Puebla México, Chihuahua, Hidalgo y Guerrero presentaron 4 veces más riesgo de morir que el estado de Nuevo León. Hacia el año 2010 la secretaría de salud reportó una letalidad de 34% relacionada a PEC en relación a todas las muertes maternas, siendo esta la principal causa de complicaciones en el embarazo, por su parte el IMSS reportó una reducción del 40.4% en una comparativa entre el año 1991 y el 2005 estimando hacia 566 muertes reportadas en 1990 y solo 278 muertes en 2005. Acorde con datos del instituto nacional de perinatología se estima una incidencia de preeclampsia en 2022 de 47.3 por cada 1000 nacimientos vivos. ⁽⁶³⁾ En el estado de Hidalgo, entre el año 2005 a 2010 la enfermedad hipertensiva del embarazo fue la responsable del 24.44% de muertes maternas. ⁽⁶⁴⁾ Acorde con los datos más recientes reportados dentro del Hospital General de Pachuca en 2018, 17.2% de todas las mujeres con preeclampsia presentaron complicaciones antes de la resolución del embarazo, siendo la más frecuente el desprendimiento de placenta, mientras que posterior a la resolución del embarazo, presentaron evolución hacia la hipertensión arterial crónica un 26.6 %, 1-2% insuficiencia renal crónica. ⁽⁶⁵⁾

Uno de los factores de riesgo más sólidos identificados es la nuliparidad. La PEC se presenta con mayor frecuencia en el primer embarazo, con un riesgo relativo (RR) estimado de 2.1 (IC 95%: 1.9–2.4) en mujeres nulíparas en comparación con las multíparas⁽⁶⁶⁾. Este hallazgo apoya la teoría inmunológica de la enfermedad, basada en la insuficiente tolerancia inmunológica materna al antígeno paterno. Robillard et al. observaron que la incidencia de trastornos hipertensivos del embarazo fue del 11.9% en primigestas, del 4.7% en multíparas con el mismo compañero y del 24.0% en multíparas con nueva pareja⁽⁶⁷⁾. Estos datos sugieren que el cambio de pareja anula el efecto protector de la multiparidad. Estudios posteriores, como el de Feeney y Scott, demostraron que entre mujeres multíparas con PEC grave, una proporción significativa había cambiado de pareja⁽⁶⁸⁾. De igual forma, Tubbergen et al. identificaron una razón de posibilidades (OR) de 8.6 (IC 95%: 3.1–23.5) para PEC en mujeres con nueva paternidad⁽⁶⁹⁾. Saftlas et al. mostraron que mujeres nulíparas con antecedentes de aborto que concebían con el mismo compañero tenían un riesgo significativamente menor de PEC (OR ajustado 0.54; IC 95%: 0.31–0.97) que aquellas que cambiaban de pareja, quienes perdían ese efecto protector⁽⁷⁰⁾.

El tiempo de exposición al semen también influye. Estudios han demostrado que una menor exposición al esperma de la pareja se asocia con un mayor riesgo de PEC. Klonoff-Cohen et al. encontraron un aumento del riesgo (OR 2.37; IC 95%: 1.01–5.58) en mujeres que utilizaban métodos anticonceptivos que evitaban dicha exposición^(71,72). Robillard et al. sugirieron que una convivencia sexual prolongada antes de la concepción reduce el riesgo⁽⁷³⁾. Wang et al. reportaron que mujeres que nunca estuvieron expuestas al semen de su pareja —por ejemplo, aquellas que concibieron mediante inyección intracitoplasmática de esperma quirúrgicamente obtenido— tenían tres veces más riesgo de PEC que quienes concibieron mediante FIV con esperma eyaculado⁽⁷⁴⁾. Estas observaciones se han atribuido a la inducción de células T reguladoras (Treg) específicas del antígeno paterno, fundamentales para mantener la tolerancia inmunológica durante el embarazo⁽⁷⁵⁾.

El intervalo entre embarazos también influye en el riesgo. Utilizando datos del Registro Médico de Nacimientos de Noruega, se observó que cuando una mujer mantenía la misma pareja, la PEC ocurrió en el 3.9% de los primeros embarazos, 1.7% en los segundos y 1.8% en los terceros. No obstante, por cada año adicional entre partos, la OR para PEC aumentaba 1.12 (IC 95%: 1.11–1.13), posiblemente debido a la vida útil limitada de las células Treg específicas del antígeno paterno ⁽⁷⁶⁾.

El uso de técnicas de reproducción asistida, especialmente los embarazos por donación de óvulos (DO), también incrementa significativamente el riesgo de PEC. Se ha reportado una ROA de 2.11 (IC 95%: 1.42–3.15) en embarazos únicos y de 3.31 (IC 95%: 1.61–6.80) en embarazos múltiples por DO ^(77, 78). Pecks et al. y Masoudian et al. confirmaron que la hipertensión inducida por el embarazo y la PEC son más frecuentes en embarazos por DO que en aquellos concebidos por FIV/ICSI o de manera natural ^(79,80). La explicación radica en que, al provenir el óvulo de una donante, el feto constituye un aloinjerto completo, exigiendo una mayor tolerancia inmunológica por parte del organismo materno ⁽⁸¹⁾.

Las gestaciones múltiples también se han asociado con un incremento del riesgo de PEC. Se estima que la incidencia es del 8–20% en embarazos gemelares y de hasta 34% en trillizos ⁽⁸²⁾. La RR no ajustada combinada para gestaciones múltiples es de 2.9 (IC 95%: 2.6–3.1). Mastrobattista et al. observaron mayor incidencia de PEC grave en embarazos de trillizos (22.6%) en comparación con gemelos (5.7%). Ni la corionicidad ni la zigocidad parecen modificar significativamente este riesgo ⁽⁸³⁾. Dentro de los factores maternos clásicos, destacan la edad materna avanzada (mayor de 35 años), que se asocia con una RR de 1.2–1.5 ⁽⁸⁴⁾ y el índice de masa corporal elevado. Las mujeres con sobrepeso o con obesidad presentan un riesgo significativamente mayor de desarrollar PEC (RR: 2.1 para IMC >25; RR: 2.8 para IMC >30)⁸². Además, la obesidad se vincula con resistencia a la insulina, inflamación crónica, inmunidad tipo Th1 y alteraciones vasculares, que contribuyen al desarrollo de PEC ⁽⁸⁵⁾.

La hipertensión crónica preexistente eleva significativamente el riesgo de desarrollar PEC superpuesta, especialmente si es severa. Se ha documentado una RR combinada de 5.1 (IC 95%: 4.0–6.5) ⁽⁶⁶⁾. En mujeres con enfermedad renal crónica, el riesgo de PEC también se incrementa. Un metaanálisis reportó una RR de 10.36 (IC 95%: 6.28–17.09), y estudios poblacionales han asociado esta condición con PEC grave recurrente de novo (OR ajustada: 17.98) ⁽⁸⁶⁾. La diabetes mellitus tipo 1 constituye otro factor de riesgo importante. Se ha observado una prevalencia de PEC del 17% en mujeres con esta condición, especialmente en aquellas con nefropatía, retinopatía, hipertensión o microalbuminuria ⁽⁸⁷⁾. La presencia de estrés oxidativo, inflamación placentaria temprana y un pobre control glucémico han sido implicados en esta asociación.

Otros antecedentes clínicos relevantes incluyen la preeclampsia en un embarazo previo, que confiere un riesgo de recurrencia de hasta 8.4 veces. La historia familiar de PEC, por parte de madre, hermana o abuela, también incrementa significativamente el riesgo (RR: 2.9; IC 95%: 1.70–4.93) ⁽⁸⁸⁾. Se ha identificado además una asociación entre baja talla materna (<155 cm) y PEC (RR: 1.35) ⁽⁸⁹⁾. Desde el punto de vista genético, múltiples loci han sido vinculados con predisposición a la PEC. Entre los genes más estudiados se encuentran *ACVR2A*, *ERAP2*, *GAS6*, *SIGLEC6*, *STOX1*, *TAC3* y *TGFB1*, todos ellos implicados en procesos de reconocimiento antigénico, inflamación, angiogénesis y desarrollo placentario ⁽⁹⁰⁾. También se ha explorado el papel del padre en el desarrollo de PEC. Las mujeres que conciben con hombres cuya pareja anterior presentó PEC tienen un riesgo aumentado de desarrollarla (RR: 1.8–2.1) ⁽⁹¹⁾. Las características inmunológicas del semen y los polimorfismos en genes paternos expresados en la placenta también pueden influir en este riesgo.

La presencia de infecciones durante el embarazo —como las urinarias, periodontales o por *Helicobacter pylori*— se ha asociado con un mayor riesgo de PEC, mientras que otras infecciones como VIH, CMV o *Chlamydia pneumoniae* no han mostrado dicha relación ⁽⁹²⁾. En cuanto a factores ambientales, se ha observado un mayor riesgo de PEC en altitudes superiores a los 2700 msnm ⁽⁹³⁾, así como una relación inversa entre exposición solar o suplementación con vitamina D y el desarrollo de PEC ⁽⁹⁴⁾. Por último, diversos

estudios han demostrado de manera consistente una relación inversa entre el tabaquismo durante el embarazo y la PEC (RR típico: 0.68), posiblemente mediada por la reducción de factores antiangiogénicos como sFlt1 y sEng⁽⁹⁵⁾. Sin embargo, esta observación no justifica su promoción clínica debido a los efectos adversos conocidos del tabaco.

III.- JUSTIFICACIÓN

La enfermedad hipertensiva del embarazo representa una condición fisiopatológica compleja, cuya etiología aún no se ha esclarecido por completo. Se reconoce, sin embargo, que múltiples factores de riesgo pueden influir en la desregulación epigenética durante las primeras etapas del embarazo, desencadenando alteraciones en la implantación placentaria y en la remodelación de las arterias espirales. Estas alteraciones conducen a zonas de isquemia placentaria que, a su vez, activan mecanismos de señalización sistémica que elevan la resistencia vascular periférica, favorecen el desarrollo de hipertensión arterial y alteran la perfusión tisular. Esta cascada de eventos puede evolucionar rápidamente hacia formas graves de la enfermedad, con un potencial desenlace fatal si no se detecta y maneja de manera oportuna.

En los últimos años, la investigación ha centrado mayor atención en los factores que inciden desde la fecundación hasta la reacción decidual, etapa considerada como particularmente vulnerable para el desarrollo de esta patología. En este sentido, la identificación y actualización de los factores de riesgo asociados a la enfermedad hipertensiva del embarazo cobra una relevancia estratégica para la salud pública, especialmente en contextos donde su prevalencia, morbimortalidad y carga asistencial continúan siendo elevadas.

La población atendida en el Hospital General Pachuca presenta particularidades étnicas, geográficas, sociales y culturales que podrían modificar el patrón epidemiológico y clínico de la enfermedad, en comparación con otras regiones o contextos reportados en la literatura. Estas características justifican la necesidad de realizar estudios observacionales en este entorno específico, a fin de identificar los factores de riesgo con mayor prevalencia local, así como aquellos que, pese a su relevancia fisiopatológica, no han sido evaluados previamente en nuestra unidad. Tal es el caso de los factores paternos, cuya influencia ha sido documentada en otros contextos, pero que aún no han sido medidos sistemáticamente en nuestra población.

Asimismo, contrastar los factores asociados identificados actualmente con aquellos reportados en estudios previos —particularmente los realizados hace más de 15 años— permitirá no solo evaluar los cambios demográficos y clínicos en la población atendida, sino también estimar indirectamente el impacto de las medidas preventivas implementadas en los últimos años. Esta comparación temporal contribuirá al fortalecimiento de estrategias preventivas más eficaces, basadas en datos actualizados y contextualizados. Finalmente, el conocimiento de los factores de riesgo locales asociados a la preeclampsia permitirá orientar la vigilancia obstétrica hacia una estratificación basada en evidencia, optimizando así el diagnóstico oportuno, la intervención temprana y la prevención de complicaciones graves.

IV.- PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Los avances recientes en el estudio de la enfermedad hipertensiva del embarazo, en especial de la preeclampsia, han revelado nuevos mecanismos fisiopatológicos que involucran factores genéticos, inmunológicos y ambientales. Sin embargo, la utilidad de estos hallazgos depende de su validación en poblaciones específicas, particularmente en contextos como el del Hospital General Pachuca, donde factores culturales, geográficos y sociales están en constante cambio.

La creciente movilidad poblacional y la modificación de prácticas tradicionales han transformado el perfil de riesgo obstétrico en nuestra región. A pesar de ello, los modelos de estratificación de riesgo utilizados en la atención primaria se basan en literatura internacional o estudios ajenos a nuestra realidad. Esta falta de evidencia local limita la eficacia de las estrategias preventivas e impide una identificación oportuna de pacientes en riesgo, lo que contribuye al aumento sostenido de la prevalencia y las complicaciones asociadas a la preeclampsia.

Además, existen factores poco explorados en nuestra población, como los antecedentes paternos, que podrían tener un papel relevante y aún no han sido considerados en los esquemas de vigilancia actuales. Por ello, es necesario actualizar el conocimiento sobre los factores de riesgo asociados a la preeclampsia en nuestro entorno institucional, mediante un enfoque científico que permita identificar aquellos con mayor impacto en nuestra población.

Esta investigación busca generar evidencia contextualizada que fortalezca la prevención, el diagnóstico oportuno y el diseño de estrategias clínicas adaptadas a la realidad del Hospital General Pachuca, contribuyendo así a mejorar la atención obstétrica y reducir la morbilidad y mortalidad materna asociada a esta patología.

IV.1.- Pregunta de investigación

¿Cuáles son los factores de riesgo asociados a preeclampsia en mujeres embarazadas atendidas en el servicio de ginecología y obstetricia en el Hospital General Pachuca de 2021 a 2023?

IV.2.- Objetivos

Objetivo general

Determinar los factores de riesgo asociados a preeclampsia en mujeres embarazadas atendidas en el servicio de ginecología y obstetricia en el Hospital General Pachuca de 2021 a 2023.

Objetivos específicos

1. Caracterizar a la población de estudio de acuerdo a sus variables sociodemográficas y clínicas.
2. Identificar grupos de riesgo de acuerdo a la severidad de la patología, los cuales son preeclampsia sin criterios de severidad y preeclampsia con criterios de severidad en mujeres embarazadas atendidas en el servicio de Ginecología y Obstetricia en el Hospital General de Pachuca, en el periodo de tiempo que comprende del año 2021 al año 2023.
3. Analizar factores de riesgo para preeclampsia en mujeres embarazadas atendidas en el servicio de Ginecología y Obstetricia en el Hospital General de Pachuca, en el periodo de tiempo que comprende del año 2021 al año 2023.
4. Comparar factores de riesgo entre los grupos (preeclampsia sin criterios de severidad y preeclampsia con criterios de severidad) en mujeres embarazadas atendidas en el servicio de Ginecología y Obstetricia en el Hospital General de Pachuca, en el periodo de tiempo que comprende del año 2021 al año 2023.

IV.3.- Hipótesis

Hipótesis alterna: Existen factores de riesgo asociados a preeclampsia en mujeres embarazadas atendidas en el servicio de ginecología y obstetricia en el Hospital General Pachuca de 2021 a 2023.

Hipótesis nula: No existen factores de riesgo asociados a preeclampsia en mujeres embarazadas atendidas en el servicio de ginecología y obstetricia en el Hospital General Pachuca de 2021 a 2023.

V.- MATERIAL Y MÉTODOS

V.1.- Diseño de investigación

Estudio de transversal, analítico y retrolectivo.

V.2.- Análisis estadístico de la información

En el análisis univariado, a las variables numéricas se les aplicaron técnicas de estadística descriptiva, incluyendo medidas de tendencia central (media, mediana y moda) y de dispersión (desviación estándar y varianza). Se evaluó la distribución de los datos mediante el coeficiente de asimetría de Fisher, el coeficiente de curtosis y la prueba de normalidad de Anderson-Darling. Los resultados se representaron gráficamente mediante histogramas, diagramas de cajas y gráficos de densidad. En los casos en que las variables no siguieron una distribución normal, se reportaron medidas de tendencia no central (cuartiles y percentiles). Para las variables categóricas se calcularon frecuencias absolutas y relativas, y se presentaron mediante gráficos de barras o de pastel, según correspondiera.

Por otra parte, en el análisis bivariado se evaluaron las diferencias entre los grupos (casos y controles) para cada variable. En el caso de las variables categóricas, se empleó la prueba de X^2 o, en su defecto, la prueba exacta de Fisher. Se construyeron tablas de contingencia 2x2 y se calcularon razones de momios (Odds Ratio, OR) con sus respectivos intervalos de confianza al 95% (IC95%). Para las variables numéricas, se utilizaron pruebas paramétricas o no paramétricas, según la distribución de los datos, con un nivel de significancia estadística establecido en $p<0.05$. Las variables que resultaron estadísticamente significativas en el análisis bivariado se incorporaron en un modelo de regresión logística binaria por pasos hacia adelante. Este análisis permitió controlar posibles factores de confusión y determinar la independencia de los factores de riesgo asociados a la preeclampsia. Se utilizó la prueba de Wald para evaluar la significancia de cada variable incluida en el modelo y se reportaron los OR ajustados con sus respectivos IC95%, presentados en una tabla resumen de resultados.

V.3.- Ubicación espacio-temporal

V.3.1.- Lugar

Hospital General Pachuca.

V.3.2.- Tiempo

De 2021 a 2023.

V.3.3.- Persona

Expedientes de pacientes embarazadas con preeclampsia atendidas en el hospital general de Pachuca en la unidad de ginecología y obstétrica.

V.4.- Selección de la población de estudio

V.4.1.- Criterios de inclusión

1. Expedientes de pacientes del Hospital General Pachuca.
2. Expedientes de pacientes atendidas entre 2021 a 2023.
3. Expedientes de pacientes mayores de edad.
4. Expedientes de pacientes del sexo femenino.
5. Expedientes de pacientes embarazadas con y sin preeclampsia.

V.4.2.- Criterios de exclusión

1. Expedientes de mujeres embarazadas con resolución del embarazo fuera del Hospital General Pachuca.
2. Expedientes de mujeres embarazadas con enfermedades de la colágena, como lupus eritematoso sistémico y síndrome antifosfolípido.
3. Expedientes con diagnóstico de hipertensión crónica previa sin desarrollo de preeclampsia.
4. Expedientes de pacientes derivadas a otro centro hospitalario para su atención.

V.4.3.- Criterios de eliminación

1. Expedientes de pacientes con historia clínica incompleta.

V.5.- Determinación del tamaño de la muestra y muestreo

V.5.1.- Tamaño de la muestra

Acorde con los repositorios revisados, el estudio más reciente realizado en nuestra población (estado de Hidalgo), fue publicado en el año 2012 por López-Carbajal et al⁽⁹⁶⁾ con el título “Factores de riesgo asociados a preeclampsia”, Previo a esta una publicación del año 2009 de Morgan Ortiz et al. en la población del estado de Sinaloa.⁽⁹⁷⁾ Derivado de esta diferencia de más de 10 años se decidió realizar el cálculo de muestra con un estudio de casos y controles más reciente en poblaciones latinoamericanas. Publicado en el año de 2020, bajo el nombre “*Risk factors and fetal outcomes for preeclampsia in a Colombian cohort*” por Ayala-Ramírez Et al. Se identificó al OR más alto para el factor de riesgo “índice de masa corporal >30”, con un OR ajustado de 21. Para una población de 215 casos y 215 controles, donde el porcentaje de casos expuestos fue de 14.5% y el porcentaje de controles expuestos fue de 4.2%⁽⁹⁸⁾.

Según los registros del Hospital General Pachuca, en el periodo comprendido entre 2021 y 2023 se tiene registro de 344 expedientes que cumplen con los criterios de inclusión y que son susceptibles a ser considerados en el presente estudio.

Se realizo un cálculo de muestra empleando la fórmula de Fleiss para cálculo de muestras independientes con corrección de continuidad de Yates⁽⁹⁹⁾.

$$n = \frac{[Z\alpha/2\sqrt{(1+1)p(1-p)} + Z\beta\sqrt{rp_0(1-P_0) + P_1(1-P_1)}]^2}{r(P_0-P_1)^2}$$

Z $\alpha/2$ = Valor Z para un nivel de significancia de $\alpha/2$ (comúnmente 1.96 para $\alpha = 0.05$)

$Z\beta$ = Valor Z para un poder estadístico de $1-\beta$ (comúnmente 0.84 para $\beta=0.20$ o un poder del 80%).

P_0 = Proporción de expuestos entre los casos de 14.5%

P = Proporción de expuestos entre los controles 4.2%

R = Radio de 1:1 entre casos y controles

Se obtiene Valor de P con la siguiente formula

$$p = \frac{P_0 + rP_1}{r+1} \quad p = \frac{0.145 + 1(0.042)}{1+1} = 0.0935$$

Sustituyendo valores en la fórmula de Fleiss.

$$n = \frac{\left[1.96\sqrt{(1+1)0.0935(1-0.0935)} + 0.84\sqrt{0.145(1-0.145) + 0.042(1-0.145)} \right]^2}{1(0.145 - 0.042)^2} = 123.11$$

Aplicando corrección de continuidad de Yates

$$ncc = \frac{nFleiss}{4} \left[1 + \sqrt{1 + \frac{2(r+1)}{nFleiss r|p_1 - p_0|}} \right]$$

Sustituyendo valores en la formula

$$ncc = \frac{123.114}{4} \left[1 + \sqrt{1 + \frac{2(1+1)}{123.114 1|0.042 - 0.145|}} \right] = 143$$

Obtuvimos una muestra calculada de 143 expedientes de pacientes con y sin preeclampsia.

V.5.2.- Muestreo

Para la selección de la muestra se empleó un muestreo aleatorio simple. Se obtuvo el listado completo de expedientes clínicos de mujeres embarazadas atendidas en el Hospital General de Pachuca entre 2021 y 2023, clasificándolos en dos grupos: con y sin diagnóstico de preeclampsia. A cada expediente se le asignó un número aleatorio y se seleccionaron 143 números en cada grupo.

VI.- ASPECTOS ÉTICOS

El presente estudio se realizó conforme a los lineamientos éticos establecidos en la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial (junio de 1964), revisada por la 29^a Asamblea Médica Mundial en Tokio, Japón (octubre de 1975), y con las notas de clarificación del párrafo 29 (Washington, 2002) y del párrafo 30 (Corea, 2008). Asimismo, se cumplió con lo dispuesto en el Reglamento de la Ley General de Salud en materia de investigación para la salud, particularmente en los artículos 17, 100 y 101.

Toda la información se manejó de manera confidencial, garantizando el anonimato de las participantes y el respeto a los principios éticos de no maleficencia, autonomía y justicia. De acuerdo con el artículo 17 del mencionado reglamento, este estudio se consideró de riesgo mínimo, al basarse en técnicas de investigación documental con revisión retrospectiva de expedientes clínicos.

VII.- RECURSOS HUMANOS, FÍSICOS Y FINANCIEROS

a) Recursos humanos:

Nombre del investigador principal: M.C. Oscar González González

Nombre del asesor clínico: M.C. Esp. en GyO Guillermo Lara Blanco

Nombre de la asesora universitaria: Dra. en C. Janette Alejandra Izquierdo Vega

b) Recursos físicos:

Material de papelería, equipo de cómputo (institucional y el propio de los investigadores), expedientes clínicos del hospital y registros electrónicos

c) Recursos financieros:

Todos los recursos materiales son los empleados en la práctica clínica habitual y por motivos de este estudio no se requiere algún gasto extraordinario. No se requiere de presupuesto externo.

VIII.- RESULTADOS

Se analizaron 292 mujeres embarazadas atendidas en el Servicio de Ginecología y Obstetricia del Hospital General de Pachuca durante el periodo de 2021 a 2023. De ellas, la mitad fueron diagnosticadas con preeclampsia y la otra mitad sin preeclampsia. En cuanto a la edad materna, las pacientes con preeclampsia mostraron una media de 28.23 años (DE = 7.28; rango: 14–42 años), mientras que las mujeres sin preeclampsia tuvieron una media de 26.06 años (DE = 6.66; rango: 12–42 años), (Tabla 2).

Tabla 2 Distribución de la edad materna según la presencia o ausencia de preeclampsia en mujeres embarazadas atendidas en el Hospital General de Pachuca de 2021 a 2023

	Preeclampsia	Frecuencia	Valor medio	Desviación típica	Mínimo	Máximo
Edad materna	No	146	26.06	6.66	12	42
	Sí	146	28.23	7.28	14	42

Fuente: Expedientes

En relación con la presencia o ausencia de preeclampsia y el género fetal, se observó que del total de embarazos 140 (47.9%) correspondieron a fetos femeninos y 152 (52.1%) a fetos masculinos. En el grupo de mujeres con preeclampsia, 60 (20.5%) tuvieron fetos femeninos y 86 (29.4%) fetos masculinos. En las mujeres sin preeclampsia, 80 (27.4%) presentaron fetos femeninos y 66 (22.6%) masculinos, (Tabla 3).

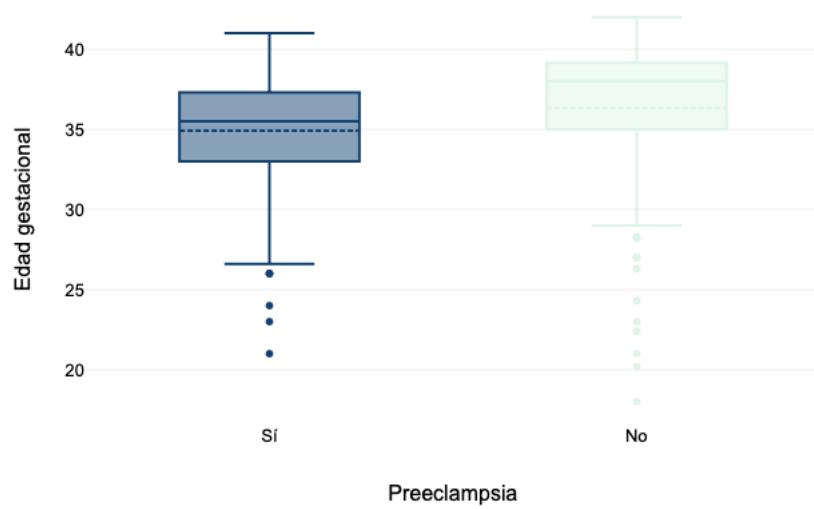
Tabla 3 Distribución del sexo fetal según la presencia o ausencia de preeclampsia en mujeres embarazadas atendidas en el Hospital General de Pachuca de 2021 a 2023

Preeclampsia							
		Sí		No		Total	
		n	%	n	%	n	%
Género fetal	Femenino	60	20.55%	80	27.4%	140	47.95%
	Masculino	86	29.45%	66	22.6%	152	52.05%
Total		146	50%	146	50%	292	100%

Fuente: Expediente

En cuanto a la edad gestacional al momento del parto en las 292 mujeres embarazadas incluidas en el estudio, de las cuales 146 presentaron preeclampsia y 146 no la desarrollaron. Las mujeres sin preeclampsia tuvieron una edad gestacional media de 36.34 semanas ($DE = 4.66$; $EE = 0.39$), mientras que las pacientes con preeclampsia mostraron una media de 34.92 semanas ($DE = 3.72$; $EE = 0.31$). La comparación entre ambos grupos mediante la prueba t de Student para muestras independientes, asumiendo igualdad de varianzas, evidenció una diferencia estadísticamente significativa ($t = 2.88$; $gl = 290$; $p = 0.004$), con una diferencia media de 1.42 semanas ($EE = 0.49$; IC95%: 0.45–2.39), (Figura 1).

Figura 1 Comparación de la edad gestacional al momento del parto según la presencia o ausencia de preeclampsia en mujeres embarazadas atendidas en el Hospital General de Pachuca de 2021 a 2023

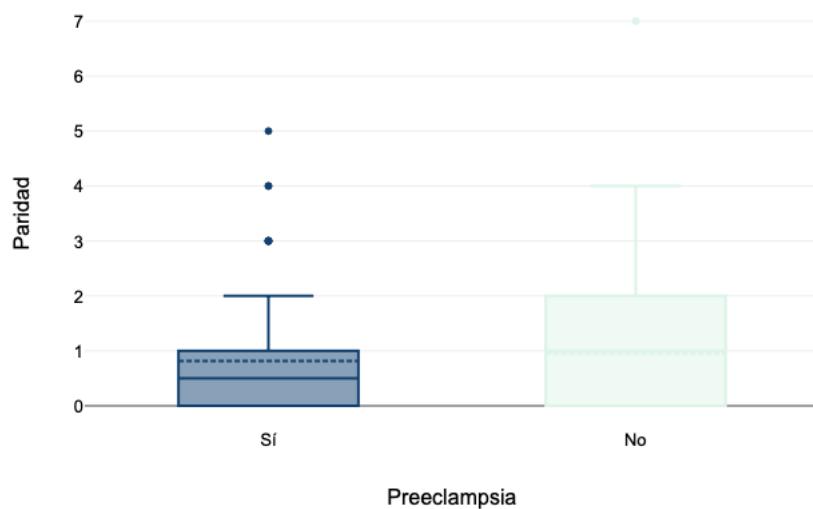


Fuente: Expediente

Por otra parte, se analizó la paridad de las mujeres incluidas en el estudio y se encontró que las mujeres sin preeclampsia presentaron una paridad media de 0.96 partos previos ($DE = 1.13$; $EE = 0.09$), mientras que las mujeres con diagnóstico de preeclampsia mostraron una media de 0.82 ($DE = 1.02$; $EE = 0.08$). La comparación mediante la

prueba *t* de Student para muestras independientes, asumiendo igualdad de varianzas, no evidenció diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos ($t = 1.14$; $gl = 290$; $p = 0.254$). La diferencia media fue de 0.14 partos (EE = 0.13; IC95%: -0.10 a 0.39), (Figura 2).

Figura 2 Comparación de la paridad según la presencia o ausencia de preeclampsia en mujeres embarazadas atendidas en el Hospital General de Pachuca de 2021 a 2023



Fuente: Expedientes

En cuanto a la frecuencia de embarazos múltiples en relación con la presencia de preeclampsia en las 292 mujeres incluidas en el estudio. Del total de casos, 8 correspondieron a embarazos múltiples (2.7%) y 284 a embarazos únicos (97.3%). Entre las mujeres con preeclampsia, se registraron 5 casos de embarazo múltiple y 141 de embarazo único, mientras que en el grupo sin preeclampsia se observaron 3 casos de embarazo múltiple y 143 de embarazo único. Además, El análisis mediante la prueba exacta de Fisher no mostró datos estadísticamente significativos entre la presencia de preeclampsia y el tipo de embarazo (Prueba exacta de Fisher = 0.51; $gl = 1$; $p = 0.473$), (Tabla 4).

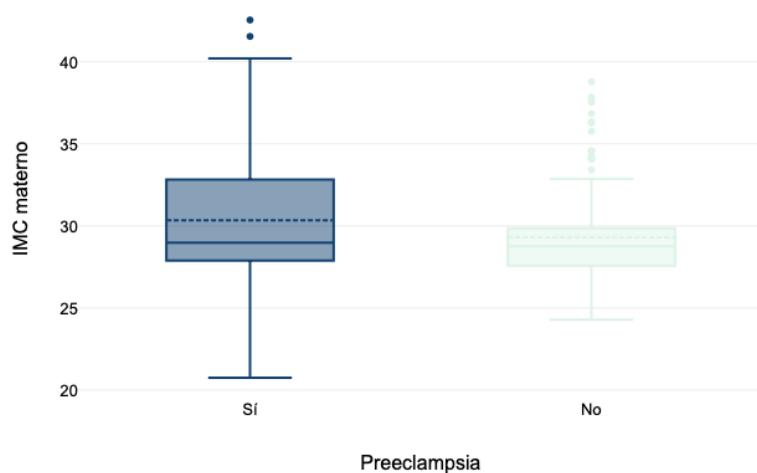
Tabla 4 Distribución de los casos de preeclampsia según el tipo de embarazo en mujeres embarazadas atendidas en el Hospital General de Pachuca de 2021 a 2023

Embarazo múltiple							
	Sí		No		Total		
	n	%	n	%	n	%	
Preeclampsia	Sí	5	1.71%	141	48.29%	146	50%
	No	3	1.03%	143	48.97%	146	50%
	Total	8	2.74%	284	97.26%	292	100%

Fuente: Expedientes

En cuanto al IMC, las mujeres con preeclampsia mostraron un valor medio de 30.34 kg/m² (DE = 3.91; EE = 0.32), mientras que las mujeres sin preeclampsia tuvieron un valor medio de 29.31 kg/m² (DE = 2.76; EE = 0.23). La comparación entre ambos grupos mediante la prueba *t* de Student para muestras independientes, asumiendo igualdad de varianzas, mostró una diferencia estadísticamente significativa (*t* = -2.61; gl = 290; *p* = 0.009), con una diferencia media de -1.03 kg/m² (EE = 0.40; IC95%: -1.81 a -0.26), (Figura 3).

Figura 3 IMC materno según la presencia o ausencia de preeclampsia en mujeres embarazadas atendidas en el Hospital General de Pachuca de 2021 a 2023



Fuente: Expedientes

Además, se analizó la presencia de preeclampsia y el tipo de diabetes en las mujeres embarazadas incluidas en el estudio. De un total de 292 participantes, 265 (90.8%) no presentaron diabetes, 19 (6.5%) fueron diagnosticadas con diabetes gestacional y 8 (2.7%) con diabetes tipo II. En el grupo de mujeres con preeclampsia, 133 no tenían diabetes, 12 presentaron diabetes gestacional y 1 tenía diabetes tipo II. Por otro lado, entre las mujeres sin preeclampsia, 132 no mostraron alteraciones glucémicas, 7 fueron diagnosticadas con diabetes gestacional y 7 con diabetes tipo II. El análisis mediante la prueba exacta de Fisher no mostró datos estadísticamente significativos entre la presencia de preeclampsia y el tipo de diabetes (Prueba exacta de Fisher = 5.82; gl = 2; p = 0.054), (Tabla 5).

Tabla 5 Distribución de los casos de preeclampsia según la presencia y tipo de diabetes en mujeres embarazadas atendidas en el Hospital General de Pachuca durante el periodo de 2021 a 2023

Preeclampsia							
		Sí		No		Total	
		n	%	n	%	n	%
Diabetes	Sin diabetes	133	45.55%	132	45.21%	265	90.75%
	Diabetes gestacional	12	4.11%	7	2.4%	19	6.51%
	Diabetes tipo II	1	0.34%	7	2.4%	8	2.74%
Total		146	50%	146	50%	292	100%

Fuente: Expedientes

También se evaluó la presencia de tabaquismo en las mujeres embarazadas incluidas en el estudio. Del total de 292 participantes, 31 (10.6%) reportaron consumo de tabaco durante el embarazo y 261 (89.4%) negaron dicho hábito. Entre las mujeres con diagnóstico de preeclampsia, 21 (14.4%) refirieron tabaquismo y 125 (85.6%) no fumaban. En el grupo sin preeclampsia, 10 (6.8%) eran fumadoras y 136 (93.2%) no reportaron consumo de tabaco. El análisis mediante la prueba de χ^2 mostró diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos ($\chi^2 = 4.37$; gl = 1; p = 0.037), (Tabla 6).

Tabla 6 Distribución de los casos de preeclampsia según el antecedente de tabaquismo en mujeres embarazadas atendidas en el Hospital General de Pachuca durante el periodo de 2021 a 2023

Preeclampsia							
		Sí		No		Total	
		n	%	n	%	n	%
Tabaquismo	Sí	21	7.19%	10	3.42%	31	10.62%
	No	125	42.81%	136	46.58%	261	89.38%
Total		146	50%	146	50%	292	100%

Fuente: Expedientes

Con respecto a la presencia de infección del tracto urinario (ITU) en las mujeres embarazadas incluidas en el estudio, se encontró que las 292 participantes, 178 (61.0%) presentaron antecedente o diagnóstico de ITU durante el embarazo, mientras que 114 (39.0%) no lo tuvieron. Entre las mujeres con preeclampsia, 103 (70.5%) presentaron infección del tracto urinario y 43 (29.5%) no la desarrollaron. En contraste, en el grupo sin preeclampsia, 75 (51.4%) tuvieron ITU y 71 (48.6%) no presentaron este antecedente. El análisis mediante la prueba de χ^2 mostró diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos ($\chi^2 = 11.28$; gl = 1; p = 0.001), (Tabla 7).

Tabla 7 Distribución de los casos de preeclampsia según la presencia de infección del tracto urinario en mujeres embarazadas atendidas en el Hospital General de Pachuca durante el periodo de 2021 a 2023

Preeclampsia							
		Sí		No		Total	
		n	%	n	%	n	%
Infección del tracto urinario	Sí	103	35.27%	75	25.68%	178	60.96%
	No	43	14.73%	71	24.32%	114	39.04%
Total		146	50%	146	50%	292	100%

Fuente: Expedientes

Por otra parte, en cuanto al antecedente de instrumentación uterina previa en las mujeres embarazadas, se encontró que del total de 292 participantes, 66 (22.6%) reportaron antecedentes de instrumentación uterina y 226 (77.4%) no presentaron dicho antecedente. En el grupo de mujeres con preeclampsia, 38 (26.0%) refirieron haber tenido instrumentación uterina previa, mientras que 108 (74.0%) no lo reportaron. En el grupo sin preeclampsia, 28 (19.2%) presentaron este antecedente y 118 (80.8%) no lo tuvieron. No obstante, en el análisis mediante la prueba de χ^2 , no encontraron diferencias estadísticamente significativa entre ambos grupos ($\chi^2 = 1.96$; $gl = 1$; $p = 0.162$), (Tabla 8).

Tabla 8 Distribución de los casos de preeclampsia según el antecedente de instrumentación uterina previa en mujeres embarazadas atendidas en el Hospital General de Pachuca durante el periodo de 2021 a 2023

Preeclampsia							
		Sí		No		Total	
		n	%	n	%	n	%
Instrumentación uterina previa	Sí	38	13.01%	28	9.59%	66	22.6%
	No	108	36.99%	118	40.41%	226	77.4%
Total		146	50%	146	50%	292	100%

Fuente: Expedientes

En cuanto al antecedente de uso de dispositivo intrauterino (DIU), se registró que 104 mujeres (35.6%) lo habían utilizado previamente, mientras que 188 (64.4%) no presentaban este antecedente. Entre las participantes con diagnóstico de preeclampsia, 54 (37%) reportaron haber usado un DIU y 92 (63%) no lo habían empleado. En el grupo sin preeclampsia, 50 (34.2%) tuvieron antecedente de uso y 96 (65.8%) no lo reportaron. El análisis mediante la prueba de χ^2 no evidenció diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos, ($\chi^2 = 0.24$; $gl = 1$; $p = 0.625$), (Tabla 9).

Tabla 9 Distribución de los casos de preeclampsia según el antecedente de uso de dispositivo intrauterino en mujeres embarazadas atendidas en el Hospital General de Pachuca durante el periodo de 2021 a 2023

Preeclampsia						
	Sí		No		Total	
	n	%	n	%	n	%
Antecedente de dispositivo intrauterino	1	54	18.49%	50	17.12%	104
	2	92	31.51%	96	32.88%	188
Total	146	50%	146	50%	292	100%

Fuente: Expedientes

Respecto a la exposición al semen paterno, se observó que la mayoría de las mujeres reportaron más de cinco relaciones sexuales previas a la concepción con su pareja actual. En total, 268 participantes (91.8%) refirieron esta frecuencia, mientras que 24 (8.2%) indicaron entre dos y cinco relaciones sexuales. En el grupo de mujeres con preeclampsia, 131 (89.7%) reportaron más de cinco exposiciones y 15 (10.3%) entre dos y cinco. En las mujeres sin preeclampsia, 137 (93.8%) refirieron más de cinco exposiciones y 9 (6.2%) entre dos y cinco. El análisis mediante la prueba de χ^2 no mostró diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos, ($\chi^2 = 1.63$; $gl = 1$; $p = 0.201$), (Tabla 10).

Tabla 10 Distribución de los casos de preeclampsia según la frecuencia de exposición al semen paterno en mujeres embarazadas atendidas en el Hospital General de Pachuca durante el periodo de 2021 a 2023

Preeclampsia						
	Sí		No		Total	
	n	%	n	%	n	%
Exposición al semen paterno	2 a 5 relaciones sexuales	15	5.14%	9	3.08%	24
	Mas de 5 relaciones sexuales	131	44.86%	137	46.92%	268
Total	146	50%	146	50%	292	100%

Fuente: Expedientes

En relación con la exposición a semen diferente al paterno, se identificó que 17 mujeres (5.8%) reportaron este antecedente, mientras que 275 (94.2%) negaron haber tenido relaciones sexuales con otra pareja antes del embarazo actual. Entre las participantes con diagnóstico de preeclampsia, 14 (9.6%) refirieron exposición a semen distinto al paterno y 132 (90.4%) no presentaron este antecedente. En contraste, en el grupo sin preeclampsia, solo 3 mujeres (2.1%) reportaron dicha exposición y 143 (97.9%) la negaron. El análisis mediante la prueba exacta de Fisher mostró una diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos ($\chi^2 = 7.56$; gl = 1; p = 0.006), (Tabla 11).

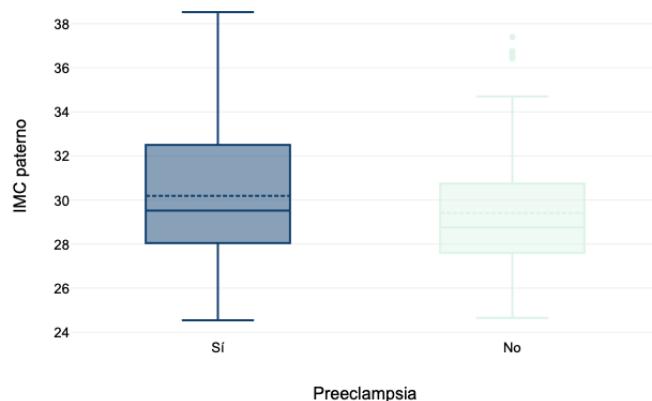
Tabla 11 Distribución de los casos de preeclampsia según la frecuencia de exposición al semen paterno en mujeres embarazadas atendidas en el Hospital General de Pachuca durante el periodo de 2021 a 2023

Preeclampsia							
	Sí	No		Total			
	n	%	n	%	n	%	
Exposición a semen diferente al paterno	Sí	14	4.79%	3	1.03%	17	5.82%
	No	132	45.21%	143	48.97%	275	94.18%
Total		146	50%	146	50%	292	100%

Fuente: Expedientes

Por otra parte, también se analizó el IMC paterno en las 292 mujeres incluidas en el estudio con el fin de explorar diferencias entre los grupos con y sin preeclampsia. Los padres de las mujeres sin preeclampsia presentaron un IMC medio de 29.41 kg/m² (DE = 2.65; EE = 0.22), mientras que los padres de las mujeres con preeclampsia mostraron un IMC medio de 30.19 kg/m² (DE = 2.77; EE = 0.23). La comparación entre ambos grupos mediante la prueba t de Student para muestras independientes, asumiendo igualdad de varianzas, mostró una diferencia estadísticamente significativa (t = -2.45; gl = 290; p = 0.015). La diferencia media fue de -0.78 kg/m² (EE = 0.32; IC95%: -1.40 a -0.15), (Figura 4).

Figura 4 Comparación del índice de masa corporal paterno según la presencia o ausencia de preeclampsia en mujeres embarazadas atendidas en el Hospital General de Pachuca de 2021 a 2023



Fuente: Expedientes

Aunado a lo anterior, se analizó el antecedente familiar de preeclampsia por rama paterna y se encontró que del total de 292 casos, 27 mujeres (9.2%) reportaron antecedentes de preeclampsia en familiares del padre del producto, mientras que 265 (90.8%) no presentaron dicho antecedente. En el grupo de mujeres con preeclampsia, 22 (15.1%) refirieron antecedentes por rama paterna, en contraste con solo 5 (3.4%) en el grupo sin preeclampsia. El análisis mediante la prueba de χ^2 mostró una diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos ($\chi^2 = 11.79$; $gl = 1$; $p = 0.001$), (Tabla 12).

Tabla 12 Distribución de los casos de preeclampsia según el antecedente familiar por rama paterna en mujeres embarazadas atendidas en el Hospital General de Pachuca durante el periodo de 2021 a 2023

Antecedente por rama paterna de preeclampsia						
		Sí		No		Total
		n	%	n	%	
Preeclampsia	Sí	22	7.53%	124	42.47%	146 50%
	No	5	1.71%	141	48.29%	146 50%
Total		27	9.25%	265	90.75%	292 100%

Fuente: Expedientes

En cuanto a la presencia de alteraciones metabólicas por línea paterna, se observó que del total de 292 casos, 249 (85.3%) correspondieron a hombres sin diagnóstico de diabetes, 24 (8.2%) presentaron prediabetes y 19 (6.5%) diabetes tipo II. Entre las mujeres con preeclampsia, 116 (79.5%) tenían pareja sin diagnóstico de diabetes, 19 (13.0%) con prediabetes y 11 (7.5%) con diabetes tipo II. En el grupo sin preeclampsia, 133 (91.1%) de las parejas no presentaban alteraciones glucémicas, 5 (3.4%) tenían prediabetes y 8 (5.5%) diabetes tipo II. El análisis mediante la prueba de χ^2 mostró una diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos ($\chi^2 = 9.80$; $gl = 2$; $p = 0.007$), (Tabla 13).

Tabla 13 Distribución de los casos de preeclampsia según la presencia de alteraciones metabólicas por línea paterna en mujeres embarazadas atendidas en el Hospital General de Pachuca durante el periodo de 2021 a 2023

		Preeclampsia					
		Sí		No		Total	
		n	%	n	%	n	%
Diabetes paterna	Sin diabetes	116	39.73%	133	45.55%	249	85.27%
	Prediabetes	19	6.51%	5	1.71%	24	8.22%
	Diabetes tipo II	11	3.77%	8	2.74%	19	6.51%
Total		146	50%	146	50%	292	100%

Fuente: Expedientes

Por otra parte, con respecto a la promiscuidad materna, se observó que del total de 292 mujeres embarazadas, 39 (13.4%) reportaron haber tenido más de una pareja sexual antes del embarazo actual, mientras que 253 (86.6%) no presentaron este antecedente. En el grupo con preeclampsia, 22 mujeres (15.1%) refirieron promiscuidad y 124 (84.9%) no la reportaron. En el grupo sin preeclampsia, 17 (11.6%) presentaron dicho antecedente y 129 (88.4%) no lo mencionaron. El análisis mediante la prueba de χ^2 no mostró diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos, ($\chi^2 = 0.74$; $gl = 1$; $p = 0.39$), (Tabla 14).

Tabla 14 Distribución de los casos de preeclampsia según el antecedente de promiscuidad materna en mujeres embarazadas atendidas en el Hospital General de Pachuca durante el periodo de 2021 a 2023

Preeclampsia							
	Sí		No		Total		
	n	%	n	%	n	%	
Promiscuidad materna	Sí	22	7.53%	17	5.82%	39	13.36%
	No	124	42.47%	129	44.18%	253	86.64%
Total		146	50%	146	50%	292	100%

Fuente: Expedientes

En cuanto al antecedente de promiscuidad por línea paterna, se encontró que total de 292 casos, 39 (13.4%) refirieron antecedentes de promiscuidad por parte de la pareja, mientras que 253 (86.6%) no reportaron dicho antecedente. Entre las mujeres con preeclampsia, 23 (15.8%) señalaron promiscuidad paterna y 123 (84.2%) no la mencionaron. En el grupo sin preeclampsia, 16 (11%) reportaron este antecedente y 130 (89%) lo negaron. El análisis mediante la prueba de χ^2 no mostró diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos, ($\chi^2 = 1.45$; $gl = 1$; $p = 0.229$), (Tabla 15).

Tabla 15 Distribución de los casos de preeclampsia según el antecedente de promiscuidad por línea paterna en mujeres embarazadas atendidas en el Hospital General de Pachuca durante el periodo de 2021 a 2023

Preeclampsia							
	Sí		No		Total		
	n	%	n	%	n	%	
Promiscuidad paterna	Sí	23	7.88%	16	5.48%	39	13.36%
	No	123	42.12%	130	44.52%	253	86.64%
Total		146	50%	146	50%	292	100%

Fuente: Expedientes

Además, se analizó el antecedente de hipertensión arterial por línea paterna. Del total de 292 mujeres incluidas en el estudio, 28 (9.6%) reportaron que su pareja presentaba diagnóstico de hipertensión arterial, mientras que 264 (90.4%) no refirieron dicho antecedente. En el grupo de mujeres con preeclampsia, 15 (10.3%) reportaron hipertensión en su pareja y 131 (89.7%) no. En el grupo sin preeclampsia, 13 (8.9%) señalaron este antecedente y 133 (91.1%) no lo presentaron. El análisis mediante la prueba de χ^2 no mostró diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos, ($\chi^2 = 0.16$; gl = 1; p = 0.691), (Tabla 16).

Tabla 16 Distribución de los casos de preeclampsia según el antecedente de hipertensión por línea paterna en mujeres embarazadas atendidas en el Hospital General de Pachuca durante el periodo de 2021 a 2023

Preeclampsia							
	Sí		No		Total		
	n	%	n	%	n	%	
Hipertensión paterna	Sí	15	5.14%	13	4.45%	28	9.59%
	No	131	44.86%	133	45.55%	264	90.41%
Total		146	50%	146	50%	292	100%

Fuente: Expedientes

Además, se evaluó el antecedente de etilismo y del total de 292 casos, 166 (56.8%) reportaron consumo de alcohol en la pareja, mientras que 126 (43.2%) no presentaron dicho antecedente. En el grupo de mujeres con preeclampsia, 99 (67.8%) refirieron etilismo paterno y 47 (32.2%) no lo reportaron. En contraste, entre las mujeres sin preeclampsia, 67 (45.9%) mencionaron dicho antecedente y 79 (54.1%) lo negaron. El análisis mediante la prueba de χ^2 mostró datos estadísticamente significativa entre ambos grupos ($\chi^2 = 14.3$; gl = 1; p < 0.001), (Tabla 17).

Tabla 17 Distribución de los casos de preeclampsia según el antecedente de etilismo por línea paterna en mujeres embarazadas atendidas en el Hospital General de Pachuca durante el periodo de 2021 a 2023

		Preeclampsia					
		Sí		No		Total	
		n	%	n	%	n	%
Etilismo paterno	Sí	99	33.9%	67	22.95%	166	56.85%
	No	47	16.1%	79	27.05%	126	43.15%
Total		146	50%	146	50%	292	100%

Fuente: Expedientes

En cuanto a la distribución de los casos según la altitud del lugar de residencia. Se encontró que del total de 292 participantes, 271 (92.8%) residían a una altitud entre 2001 y 2500 metros sobre el nivel del mar, 14 (4.8%) por debajo de los 1000 metros, 3 (1%) entre 1001 y 1500 metros y 4 (1.4%) entre 1501 y 2000 metros. Entre las mujeres con preeclampsia, 136 (93.2 %) habitaban en zonas situadas entre 2001 y 2500 metros de altitud, 6 (4.1%) por debajo de los 1000 metros, 2 (1.4%) entre 1001 y 1500 metros y 2 (1.4%) entre 1501 y 2000 metros. En el grupo sin preeclampsia, 135 (92.5%) residían entre 2001 y 2500 metros, 8 (5.5%) por debajo de los 1000 metros, 1 (0.7%) entre 1001 y 1500 metros y 2 (1.4%) entre 1501 y 2000 metros. El análisis mediante la prueba exacta de Fisher, no mostró diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos, (Prueba exacta de Fisher= 0.62; gl = 3; p = 0.891), (Tabla 18).

Tabla 18 Distribución de los casos de preeclampsia según la altitud del lugar de residencia en mujeres embarazadas atendidas en el Hospital General de Pachuca durante el periodo de 2021 a 2023

		Preeclampsia					
		Sí		No		Total	
		n	%	n	%	n	%
Altitud sobre el nivel del mar	< 1000	6	2.05%	8	2.74%	14	4.79%
	1001 a 1500	2	0.68%	1	0.34%	3	1.03%
	1501 a 2000	2	0.68%	2	0.68%	4	1.37%
	2001 a 2500	136	46.58%	135	46.23%	271	92.81%
Total		146	50%	146	50%	292	100%

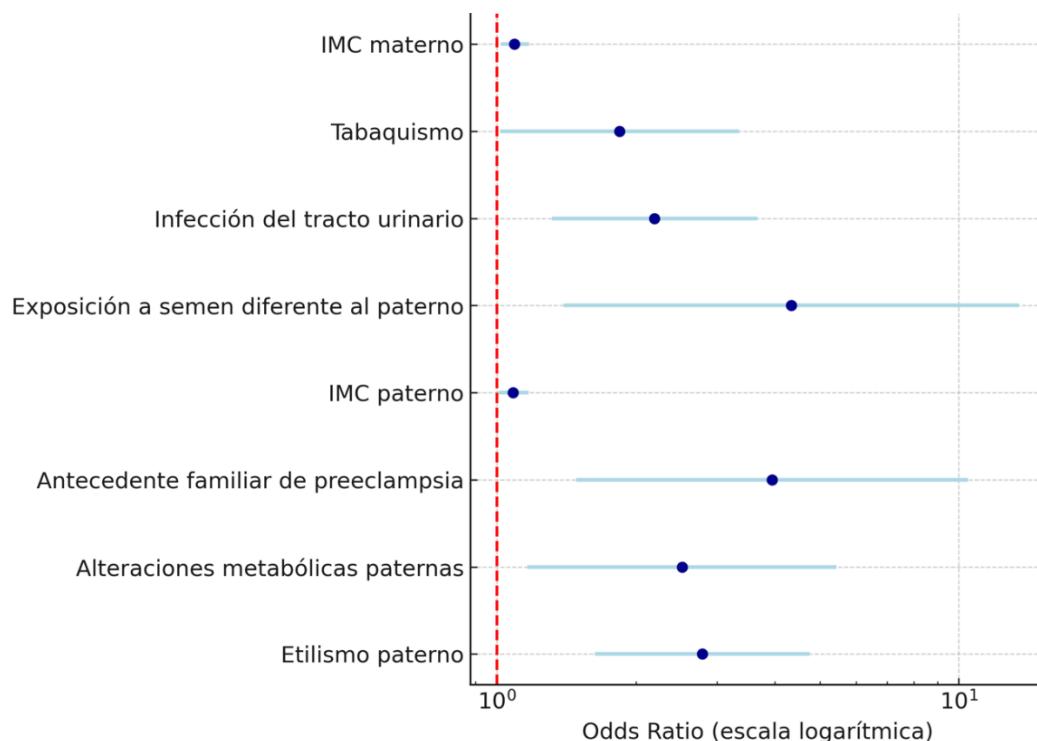
Fuente: Expedientes

Finalmente, para identificar factores que se asocian de manera independiente con la presencia de preeclampsia, se realizó un modelo de regresión logística. Se incluyeron las variables que mostraron significancia estadística en el análisis bivariado: índice de masa corporal (IMC) materno, tabaquismo, infección del tracto urinario, exposición a semen diferente al paterno, IMC paterno, antecedente familiar de preeclampsia por línea paterna, alteraciones metabólicas paternas y etilismo paterno. El modelo mostró una bondad de ajuste adecuada según la prueba de Hosmer-Lemeshow ($\chi^2 = 5.42$; gl = 8; $p = 0.711$) y una buena capacidad discriminativa con un área bajo la curva ROC (AUC) de 0.836. No se evidenció colinealidad entre las variables incluidas (VIF promedio = 1.42).

En el caso de las variables continuas, tanto el IMC materno como el paterno mostraron incrementos proporcionales en el riesgo de preeclampsia: por cada unidad adicional de IMC materno, el riesgo aumentó en un 9.1% (OR ajustado = 1.091; IC95%: 1.020–1.176; $p = 0.012$), mientras que por cada unidad de IMC paterno el riesgo se incrementó en 8.4% (OR ajustado = 1.084; IC95%: 1.009–1.173; $p = 0.029$). En cuanto a los factores conductuales y clínicos, las mujeres con antecedente de tabaquismo presentaron 1.84

veces más riesgo de desarrollar preeclampsia que las no fumadoras ($OR = 1.843$; IC95%: 1.017–3.340; $p = 0.044$), mientras que aquellas con infección del tracto urinario tuvieron 2.20 veces más probabilidad de padecer la enfermedad ($OR = 2.195$; IC95%: 1.317–3.659; $p = 0.002$). Entre los factores relacionados con la pareja, las mujeres expuestas a semen diferente al paterno mostraron un riesgo significativamente mayor, con una razón de momios de 4.34 (IC95%: 1.395–13.487; $p = 0.012$). De igual forma, el antecedente familiar de preeclampsia por línea paterna se asoció con un incremento de casi cuatro veces en el riesgo ($OR = 3.941$; IC95%: 1.484–10.465; $p = 0.006$). Asimismo, la presencia de alteraciones metabólicas por línea paterna (prediabetes o diabetes tipo II) aumentó el riesgo de preeclampsia en 2.52 veces (IC95%: 1.164–5.441; $p = 0.019$), mientras que el etilismo paterno se identificó como uno de los factores con mayor peso en el modelo, duplicando el riesgo ($OR = 2.784$; IC95%: 1.630–4.754; $p < 0.001$), (Figura 5).

Figura 5 Forest plot del modelo multivariado de regresión logística binaria para factores asociados a preeclampsia en mujeres embarazadas atendidas en el Hospital General de Pachuca de 2021 a 2023



Fuente: Expedientes

IX.- DISCUSIÓN

Nuestros hallazgos confirman que la preeclampsia (PEC) es un trastorno multifactorial en el que convergen determinantes maternos, paternos, conductuales y en menor medida, ambientales. La proporción de casos en nuestra muestra obedece al diseño analítico (equiparación 1:1), mientras que, a nivel poblacional, la PEC afecta aproximadamente al 3–5% de los embarazos y alrededor del 4.6% en estimaciones globales, con marcadas variaciones regionales ^(33, 34). Además, en México, los datos epidemiológicos sugieren una contribución sustantiva a la mortalidad y morbilidad materna, con heterogeneidad entre entidades federativas y señales de reducción parcial en décadas recientes, sin que ello elimine su prioridad sanitaria ⁽⁶³⁻⁶⁵⁾.

En cuanto a las variables analizadas, el IMC materno se asoció de manera independiente con PEC (OR ajustado 1.091 por cada kg/m²), en línea con la evidencia que vincula sobrepeso y obesidad con un incremento robusto del riesgo (RR ~2.1 para IMC >25 y ~2.8 para IMC >30), mediado por resistencia a la insulina, inflamación de bajo grado, polarización inmunitaria tipo Th1 y disfunción endotelial ⁽⁸⁵⁾. La edad gestacional al parto fue significativamente menor en el grupo con PEC, lo que es coherente con la mayor frecuencia de resolución anticipada por indicación materno-fetal en esta entidad.

La nuliparidad es un factor clásicamente sólido (RR ~2.1) y su efecto protector puede atenuarse o revertirse cuando existe cambio de pareja, hallazgo que respalda la hipótesis de tolerancia inmunológica materna frente a antígenos paternos ⁽⁶⁶⁻⁷⁰⁾. En nuestros datos, la paridad media no difirió de forma significativa entre grupos; esta ausencia de señal podría responder a potencia estadística limitada por estratos, confusión residual o a una distribución de paridad menos contrastada que en estudios de base poblacional.

La ITU mostró asociación independiente (OR 2.195). Este resultado es congruente con la literatura que relaciona infecciones (urinarias, periodontales) con riesgo aumentado de PEC a través de vías inflamatorias y de activación endotelial/placentaria, plausiblemente potenciadas en contextos de dismetabolía ⁽⁹²⁾. Un hallazgo relevante por su contraste con

reportes clásicos fue el del tabaquismo. Mientras que metaanálisis han descrito una asociación inversa entre tabaquismo y PEC (RR típico ~0.68), atribuida a efectos antiangiogénicos como la reducción de sFlt-1 y sEng⁽⁹⁵⁾, en nuestros datos, el tabaquismo se asoció con mayor riesgo (OR 1.843). Esta discrepancia puede explicarse por prevalencia baja de la exposición (10.6%) con intervalos de confianza amplios, sesgo de información (subregistro por deseabilidad social), confusión residual como la dieta, estrés, comorbilidades; así como por las diferencias en intensidad/duración del consumo.

No identificamos asociación con embarazo múltiple, a diferencia de estimaciones publicadas (incidencia 8–20% en gemelares; RR combinada ~2.9)^(82,83). La falta de señal probablemente obedece a insuficiencia de potencia (solo 8 casos múltiples). Tampoco observamos asociación con uso previo de DIU o instrumentación uterina, factores de relevancia menor en la etiología de PEC.

La diabetes materna mostró una tendencia no significativa ($p = 0.054$). Aun cuando la literatura vincula con claridad la hipertensión crónica, la ERC y la diabetes con mayor riesgo de PEC^(66, 86, 87), el reducido número de casos por subcategorías y el posible mejor control prenatal pueden haber atenuado la señal en este análisis.

Además, encontramos asociaciones independientes con IMC paterno (OR 1.084 por kg/m²), alteraciones metabólicas paternas (prediabetes/diabetes; OR 2.517), etilismo paterno (OR 2.784) y antecedente familiar de PEC por línea paterna (OR 3.941). Estos resultados se integran con la evidencia que reconoce la participación del padre mediante: i) carga genética/epigenética placentaria(genes de origen paterno expresados en placenta), ii) calidad seminal (estrés oxidativo, inflamación) y iii) entrenamiento inmunológico materno frente a antígenos paternos^(90,91). Parte de la señal metabólica y de consumo de alcohol en el varón puede reflejar entorno familiar compartido (dieta, actividad, exposición a alcohol) y modular la epigenética de los gametos con repercusión en la invasión trofoblástica.

La exposición a semen diferente al paterno mostró una asociación marcada (OR 4.337). La menor exposición al semen de la pareja, el uso de métodos que la evitan y ciertos contextos de reproducción asistida se han vinculado con mayor riesgo, mientras que una

convivencia sexual prolongada previa a la concepción lo reduciría⁽⁷¹⁻⁷⁵⁾. El mecanismo propuesto mediante la inducción de células T reguladoras (Treg) específicas del antígeno paterno, apoya la teoría de tolerancia inmunológica como eje fisiopatológico de la PEC⁽⁷⁵⁾. Nuestros resultados refuerzan que variables de historia sexual y de pareja, abordadas con sensibilidad ética, aportan información clínica relevante. Finalmente, no encontramos asociación con altitud, probablemente por rango de exposición estrecho (92.8% entre 2001–2500 msnm) y ausencia de niveles más elevados, donde se han descrito riesgos crecientes (>2700 msnm)⁽⁹³⁾. Por tanto, la capacidad de este estudio para evaluar gradientes altitudinales es limitada.

X.- CONCLUSIÓN

Los resultados del presente estudio confirman que la preeclampsia es un trastorno complejo y multifactorial, en el que interactúan de manera significativa factores maternos, paternos, conductuales y ambientales, cuya convergencia incide directamente en la génesis y progresión de la enfermedad. Se identificaron como factores con asociación independiente y significativa el IMC materno y paterno, el tabaquismo, la infección del tracto urinario, la exposición a semen diferente al paterno, el antecedente familiar de preeclampsia por línea paterna, las alteraciones metabólicas paternas y el etilismo paterno. Nuestros resultados indican que tanto las condiciones metabólicas y los hábitos de vida de la pareja, como los mecanismos inmunológicos derivados del contacto seminal previo, desempeñan un papel esencial en la fisiopatología del trastorno. La participación paterna, tanto a nivel genético como epigenético, debe ser considerada como un aspecto clínico de relevancia que debe incorporarse en la evaluación integral del riesgo obstétrico. Desde el punto de vista clínico, los resultados muestran la necesidad de promover estrategias preventivas integrales, que contemplen no solo la vigilancia de la salud materna, sino también la valoración metabólica y conductual del padre. En particular, el control del peso corporal, la detección y tratamiento oportuno de infecciones urinarias, la educación en torno al consumo de tabaco y alcohol, y la consideración de antecedentes familiares y de exposición seminal representan acciones clave para disminuir de forma significativa la incidencia de preeclampsia y sus complicaciones asociadas.

XI.- RECOMENDACIONES

Se sugiere que futuras investigaciones empleen un diseño de cohorte prospectivo, lo que permitiría establecer relaciones temporales más sólidas entre los factores de exposición y el desarrollo de preeclampsia, además de facilitar la evaluación de la progresión de la enfermedad y sus desenlaces perinatales. Asimismo, se recomienda la ampliación del número de variables incluidas en el análisis, incorporando aspectos relacionados con el estilo de vida, el nivel socioeconómico, la dieta y el estrés materno, así como marcadores bioquímicos como los niveles de PIGF, sFlt-1, leptina o resistencia a la insulina, con el propósito de lograr un modelo multivariable más robusto. Por otra parte, sería pertinente la inclusión de un seguimiento posparto que permita valorar la persistencia de la hipertensión, la aparición de enfermedad renal crónica o la recurrencia en embarazos subsecuentes, ofreciendo una visión más completa del impacto a largo plazo. Finalmente, se recomienda la consideración de factores paternos, dado su papel emergente en la fisiopatología de la preeclampsia; para ello, podrían diseñarse instrumentos específicos de recolección de datos que evalúen de forma sistemática los antecedentes familiares, las condiciones metabólicas y los hábitos de salud del padre, a fin de analizar su posible correlación con la aparición del trastorno.

XII.- ANEXOS

XII.1.- Anexo 1



Secretaría de Salud de Hidalgo
Hospital General Pachuca
Subdirección de Enseñanza e Investigación
Jefatura de Investigación

CONSENTIMIENTO INFORMADO

Pachuca de Soto a ____ de _____ del 202_ .

El que suscribe, C. _____, manifiesta su conformidad para participar en el estudio titulado “Factores de riesgo asociados a preeclampsia en mujeres atendidas en el servicio de ginecología y obstetricia en el Hospital General Pachuca de 2021 a 2023”, con pleno conocimiento de la naturaleza y alcance de la investigación, así como de sus implicaciones.

Declaro que se me ha explicado de manera clara y suficiente la justificación y los objetivos del estudio, el cual se realizará exclusivamente mediante revisión documental de expedientes clínicos previamente generados, sin intervención directa en las pacientes ni modificación alguna en su tratamiento.

Se me ha informado que, debido a la naturaleza retrospectiva del estudio, no existen riesgos físicos ni psicológicos para las pacientes cuyos expedientes serán revisados. Asimismo, comprendo que no se derivarán beneficios directos para ellas, aunque los resultados del estudio podrían contribuir a mejorar la identificación y prevención de

factores de riesgo asociados a la preeclampsia, fortaleciendo así la calidad de la atención obstétrica futura.

También se me ha garantizado que los datos serán manejados con estricta confidencialidad y anonimato, y que toda la información obtenida será utilizada únicamente con fines científicos y académicos. Estoy consciente de que puedo solicitar información adicional, aclarar dudas en cualquier momento, y que tengo la libertad de retirar mi consentimiento si así lo considero pertinente.

Para cualquier duda, aclaración o comentario relacionado con este estudio, puede dirigirse con la responsable del proyecto, M.C. Oscar González González, en el Hospital General Pachuca, ubicado en Carretera Tulancingo 101, Ciudad de los Niños, Pachuca, Hidalgo. También puede contactar a la Dra. Maricela Soto Ríos, presidenta del Comité de Ética en Investigación del mismo hospital, al teléfono: 771 71 34649.

Con base en lo anterior, otorgo mi consentimiento de manera voluntaria, libre y sin presiones externas, para que se lleve a cabo la revisión de los expedientes clínicos conforme a los fines de la presente investigación.

Nombre del participante: _____

Firma del participante: _____

Fecha: _____

Nombre del testigo 1: _____

Firma del testigo 1: _____

Fecha: _____

Nombre del testigo 2: _____

Firma del testigo 2: _____

Fecha: _____

XII.2.- Anexo 2



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL
ESTADO DE HIDALGO



Secretaría de Salud de Hidalgo
Hospital General Pachuca
Subdirección de Enseñanza e Investigación
Jefatura de Investigación

CÉDULA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Formato de captura de datos, protocolo de estudio: Factores de riesgo asociados a preeclampsia en mujeres atendidas en el servicio de ginecología y obstetricia en el Hospital General Pachuca de 2021 a 2023	
ITEM:	Resultados:
Edad materna	años
Paridad	partos
Índice de masa corporal	Kg/m ²
Diabetes materna	1.- Sin diabetes () 2.- Diabetes gestacional () 3.- Diabetes tipo I () 4.- Diabetes tipo II ()
Tabaquismo	1.- Sí () 2.- No ()
Embarazo múltiple	1.-Sí () 2.-No ()
Infección del tracto urinario	1.-Sí () 2.-No ()
Edad gestacional	semanas
Instrumentación uterina previa	1: Sí () 2: No ()
Antecedente de dispositivo intrauterino	1: Sí () 2: No ()
Género fetal	1: Femenino () 2: Masculino ()
Exposición al semen paterno	1.-Solo 1 relación sexual () 2.- 2 a 5 relaciones sexuales () 3.- Mas de 5 relaciones sexuales ()

Exposición al semen diferente al paterno	1.- Sí () 2.- No ()
Antecedente por rama paterna de preeclampsia	1.-Sí () 2.-No ()
Diabetes paterna	1.- Sin diabetes () 2.- Prediabetes () 3.- Diabetes tipo I () 4.- Diabetes tipo II ()
Promiscuidad materna	1.-Sí () 2.-No ()
Altitud sobre el nivel del mar (localidad de residencia)	1.-< 1000 mts () 2.-1001 a 1500 mts () 3.- 1501 a 2000 mts () 4.- 2001 a 2500 mts () 5.- > de 2500 mts ()
IMC paterno	Kg/m ²
Hipertensión paterna	1.-Sí () 2.-No ()
Promiscuidad paterna	1.-Sí () 2.-No ()
Etilismo paterno	1.-Sí () 2.-No ()

X.- BIBLIOGRAFÍA

1. Tannetta D, Masliukaite I, Vatish M, Redman C, Sargent I. Update of syncytiotrophoblast derived extracellular vesicles in normal pregnancy and preeclampsia. *J Reprod Immunol.* 2017 Feb;119:98-106.
2. Redman CW, Sargent IL, Staff AC. IFPA Senior Award Lecture: making sense of pre-eclampsia - two placental causes of preeclampsia? *Placenta.* 2014 Feb;35 Suppl:S20-5.
3. Spencer TE. Biological roles of uterine glands in pregnancy. *Semin Reprod Med.* 2014 Sep;32(5):346-57.
4. Burton GJ. The John Hughes Memorial Lecture: Stimulation of Early Placental Development Through a Trophoblast-Endometrial Dialog. *J Equine Vet Sci.* 2018 Jul;66:14-8.
5. Turco MY, Gardner L, Hughes J, Cindrova-Davies T, Gomez MJ, Farrell L, et al. Long-term, hormone-responsive organoid cultures of human endometrium in a chemically defined medium. *Nat Cell Biol.* 2017 May;19(5):568-77.
6. Burton GJ, Jauniaux E. The cytotrophoblastic shell and complications of pregnancy. *Placenta.* 2017 Dec;60:134-9.
7. Jauniaux E, Orozco R, Burton GJ. Obstetric outcome after early placental complications. *Curr Opin Obstet Gynecol [Internet].* 2010 Dec [cited 2023 Oct 12];22(6). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20930630/?dopt=Abstract>
8. Okae H, Toh H, Sato T, Hiura H, Takahashi S, Shirane K, et al. Derivation of human trophoblast stem cells. *Cell Stem Cell.* 2018 Jan 4;22(1):50-63.e6.
9. Whitley GSJ, Cartwright JE. Cellular and molecular regulation of spiral artery remodelling: lessons from the cardiovascular field. *Placenta.* 2010 Jun;31(6):465-74.
10. Roberts VHJ, Morgan TK, Bednarek P, Morita M, Burton GJ, Lo JO, et al. Early first trimester uteroplacental flow and the progressive disintegration of spiral artery plugs: new insights from contrast-enhanced ultrasound and tissue histopathology. *Hum Reprod.* 2017 Dec;32(12):2382-93.

11. Vento-Tormo R, Efremova M, Botting RA, Turco MY, Vento-Tormo M, Meyer KB, et al. Single-cell reconstruction of the early maternal-fetal interface in humans. *Nature*. 2018 Nov;563(7731):347-53.
12. Pollheimer J, Vondra S, Baltayeva J, Beristain AG, Knöfler M. Regulation of placental extravillous trophoblasts by the maternal uterine environment. *Front Immunol* [Internet]. 2018 Nov 13 [cited 2023 Oct 12];9:2597.
13. Hutchinson ES, Brownbill P, Jones NW, Abrahams VM, Baker PN, Sibley CP, et al. Utero-placental haemodynamics in the pathogenesis of pre-eclampsia. *Placenta*. 2009 Jul;30(7):634-41.
14. Brosens I, Robertson WB, Dixon HG. The physiological response of the vessels of the placental bed to normal pregnancy. *J Pathol Bacteriol*. 1967 Apr;93(2):569-79.
15. Kim YM, Chaemsathong P, Romero R, Shaman M, Kim CJ, Kim JS, et al. The frequency of acute atherosclerosis in normal pregnancy and preterm labor, preeclampsia, small-for-gestational age, fetal death and midtrimester spontaneous abortion. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2015;28(17):2001-9.
16. Sohlberg S, Mulic-Lutvica A, Lindgren P, Ortiz-Nieto F, Wikström AK, Wikström J. Placental perfusion in normal pregnancy and early and late preeclampsia: a magnetic resonance imaging study. *Placenta*. 2014 Mar;35(3):202-6.
17. Sebire NJ. Implications of placental pathology for disease mechanisms; methods, issues and future approaches. *Placenta*. 2017 Apr;52:122-6.
18. Orabona R, Donzelli CM, Falchetti M, Santoro A, Valcamonica A, Frusca T. Placental histological patterns and uterine artery Doppler velocimetry in pregnancies complicated by early or late pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2016 May;47(5):580-5.
19. Longtine MS, Chen B, Odibo AO, Zhong Y, Nelson DM. Villous trophoblast apoptosis is elevated and restricted to cytotrophoblasts in pregnancies complicated by preeclampsia, IUGR, or preeclampsia with IUGR. *Placenta*. 2012 May;33(5):352-9.
20. Chen Y, Huang Y, Jin R, Tang Y. Syncytiotrophoblast-derived microparticle shedding in early-onset and late-onset severe pre-eclampsia. *Int J Gynaecol Obstet* [Internet]. 2012 Dec [cited 2023 Oct 12];119(3):234-8.

21. Roberts JM, Himes KP. Pre-eclampsia: screening and aspirin therapy for prevention of pre-eclampsia. *Nat Rev Nephrol.* 2017 Oct;13(10):602-4.
22. Burton GJ, Jauniaux E. Pathophysiology of placental-derived fetal growth restriction. *Am J Obstet Gynecol.* 2018 Feb;218(2S):S745-61.
23. Veerbeek JHW, Tissot van Patot MC, Burton GJ, Yung HW. Endoplasmic reticulum stress is induced in the human placenta during labour. *Placenta.* 2015 Jan;36(1):88-92.
24. Cindrova-Davies T, Yung HW, Johns J, Spasic-Boskovic O, Korolchuk S, Jauniaux E, et al. Oxidative stress, gene expression, and protein changes induced in the human placenta during labor. *Am J Pathol.* 2007 Oct;171(4):1168-79.
25. Chaiworapongsa T, Espinoza J, Gotsch F, Kim YM, Kim GJ, Goncalves LF, et al. The maternal plasma soluble vascular endothelial growth factor receptor-1 concentration is elevated in SGA and the magnitude of the increase relates to Doppler abnormalities in the maternal and fetal circulation. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2008 Jan;21(1):25-40.
26. Miko M, Cindrova-Davies T, Ottaviani M, Coan JD, Burton GJ, Yung HW. Placental endoplasmic reticulum stress negatively regulates transcription of placental growth factor via ATF4 and ATF6 β : implications for the pathophysiology of human pregnancy complications. *J Pathol [Internet].* 2016 Mar [cited 2023 Oct 12];238(4):550-62.
27. McCartney CP. Pathological anatomy of acute hypertension of pregnancy. *Circulation.* 1964 Aug;30(Suppl 2):37-42.
28. Page WF, Gough JG, Bissinger CG, Bissinger JA, London J. Preeclampsia related to a functioning extrauterine placenta: report of a case and 25-year follow-up. *Am J Kidney Dis [Internet].* 1993 Mar [cited 2023 Oct 12];21(3):318-20.
29. Cnattingius S, Reilly M, Pawitan Y, Lichtenstein P. Maternal and fetal genetic factors account for most of familial aggregation of preeclampsia: a population-based Swedish cohort study. *Am J Med Genet A.* 2004 Nov 1;130A(4):365-71.
30. McGinnis R, Steinhorsdottir V, Williams NO, Thorleifsson G, Shooter S, Hjartardottir S, et al. Variants in the fetal genome near FLT1 are associated with risk of preeclampsia. *Nat Genet.* 2017 Aug;49(8):1255-60.

31. Morelli AE, Colvin OM, Chao CC. Maternal allo-recognition of the fetus. *Fertil Steril* [Internet]. 2017 Jun [cited 2023 Oct 12];107(6):1278-83.
32. Moffett A, Colucci F. Co-evolution of NK receptors and HLA ligands in humans is driven by reproduction. *Immunol Rev*. 2015 Sep;267(1):283-97.
33. 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 Sep;170(1):1-7.
34. 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;14(11):e31143.
35. Kichou B, Henine N, Kichou L, Benbouabdellah M. Epidemiology of pre-eclampsia in Tizi-Ouzou city (Algeria). *Ann Cardiol Angeiol (Paris)*. 2015 Jun;64(3):164-8.
36. Elongi Moyene JP, Scheers H, Tandu-Umba B, Haufroid V, Buassa-Bu-Tsumbu B, Verdonck F, et al. Preeclampsia and toxic metals: a case-control study in Kinshasa, DR Congo. *Environ Health*. 2016 Apr 5;15:48.
37. Wagnew M, Dessalegn M, Worku A, Nyagero J. Trends of preeclampsia/eclampsia and maternal and neonatal outcomes among women delivering in Addis Ababa selected government hospitals, Ethiopia: a retrospective cross-sectional study. *Pan Afr Med J*. 2016;25(Suppl 2):12.
38. Bwibo YP. Pre-eclampsia/eclampsia: a profile from Pumwani Maternity Hospital, Nairobi, Kenya. *East Afr Med J* [Internet]. 1985 Oct [cited 2023 Oct 11];62(10):720-6.
39. Udenze IC, Arikawe AP, Makwe CC. Early pregnancy plasminogen activator inhibitor-1 levels in Nigerian women and its relationship with preeclampsia. *Niger J Clin Pract*. 2017 May;20(5):517-22.
40. Kiondo P, Wamuyu-Maina G, Wandabwa J, Bimenya GS, Tumwesigye NM, Okong P. The effects of vitamin C supplementation on pre-eclampsia in Mulago Hospital, Kampala, Uganda: a randomized placebo controlled clinical trial. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2014 Aug 21;14:283.

41. Shah A, Fawole B, M'Imunya JM, Amokrane F, Nafiou I, Wolomby JJ, et al. Cesarean delivery outcomes from the WHO global survey on maternal and perinatal health in Africa. *Int J Gynaecol Obstet.* 2009 Sep;107(3):191-7.
42. Wagnild JM, Hinshaw K, Pollock WE, Weeks A, Sheldon WR. The accuracy of national statistics reporting regarding maternal and perinatal outcomes: findings from the WHO Multicountry Survey on Maternal and Newborn Health. *BJOG.* 2017 Oct;124(11):1779-82.
43. Villar J, Abalos E, Nardin JM, Meraldi M, Gulmezoglu AM. Pre-eclampsia, gestational hypertension and intrauterine growth restriction, related or independent conditions? *Am J Obstet Gynecol.* 2004 Oct;191(5):1479-85.
44. Duley L. The global impact of pre-eclampsia and eclampsia. *Semin Perinatol.* 2009 Jun;33(3):130-7.
45. Bellamy L, Casas JP, Hingorani AD, Williams DJ. Pre-eclampsia and risk of cardiovascular disease and cancer in later life: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2007 Nov 10;335(7627):974.
46. Mol BWJ, Roberts CT, Thangaratinam S, Magee LA, de Groot CJM, Hofmeyr GJ. Pre-eclampsia. *Lancet.* 2016 Mar 5;387(10022):999-1011.
47. Say L, Chou D, Gemmill A, Tunçalp Ö, Moller AB, Daniels JD, et al. Global causes of maternal death: a WHO systematic analysis. *Lancet Glob Health.* 2014 Jun;2(6):e323-33.
48. Sibai BM. Etiology and management of postpartum hypertension-preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 2012 Jun;206(6):470-5.
49. Rana S, Lemoine E, Granger JP, Karumanchi SA. Preeclampsia: Pathophysiology, challenges, and perspectives. *Circ Res.* 2019 Mar 29;124(7):1094-112.
50. Staff AC. The two-stage placental model of preeclampsia: an update. *J Reprod Immunol.* 2019 Jan;134-135:1-10.
51. Gupta A, Kant S, Pandav CS, Gupta SK, Rai SK, Misra P. Dietary calcium intake, serum calcium level, and their association with preeclampsia in rural North India. *Indian J Community Med.* 2016;41(3):223-7.

52. Shiozaki A, Matsuda Y, Satoh S, Saito S. Comparison of risk factors for gestational hypertension and preeclampsia in Japanese singleton pregnancies. *J Obstet Gynaecol Res*. 2013 Feb;39(2):492-9.
53. Yamada T, Obata-Yasuoka M, Hamada H, Baba Y, Ohkuchi A, Yasuda S, et al. Isolated gestational proteinuria preceding the diagnosis of preeclampsia – an observational study. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2016;95(9):1048-54.
54. Ak R, Yw C, Ab C. Perinatal complications among different Asian-American subgroups. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 2006 May [cited 2023 Oct 11];194(5).
55. Quillan JP, Kwong A, Passmore P. An epidemiological investigation of pre-eclampsia and elevated blood pressure among Kampuchean refugee women at Sakaeo Holding Center, Thailand. *J Trop Med Hyg*. 1983 Oct;86(5):185-91.
56. Hanprasertpong T, Hanprasertpong J. Pregnancy outcomes in Southeast Asian migrant workers at Southern Thailand. *J Obstet Gynaecol*. 2015;35(6):565-9.
57. Pedersen M, Halldorsson TI, Olsen SF, Hjortebjerg D, Ketzel M, Grandström C, et al. Impact of road traffic pollution on pre-eclampsia and pregnancy-induced hypertensive disorders. *Epidemiology*. 2017 Jan;28(1):99-106.
58. Metsälä J, Stach-Lempinen B, Gissler M, Eriksson JG, Koivusalo S. Risk of pregnancy complications in relation to maternal prepregnancy body mass index: Population-based study from Finland 2006–10. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2016 Jan;30(1):28-37.
59. Savvidou S, Karteris E, Tappin D, Bennett P, Nicolaides K. Gestational diabetes and preeclampsia—similar risk factor profiles? *Early Hum Dev* [Internet]. 2012 Mar [cited 2023 Oct 11];88(3).
60. Alsnes IV, Vatten LJ, Fraser A, Bjørngaard JH, Rich-Edwards J, Romundstad PR, et al. Hypertension in pregnancy and offspring cardiovascular risk in young adulthood: Prospective and sibling studies in the HUNT Study (Nord-Trøndelag Health Study) in Norway. *Hypertension*. 2017 Apr;69(4):591-8.
61. Lykke JA, Langhoff-Roos J, Sibai BM, Funai EF, Triche EW, Paidas MJ. Hypertensive pregnancy disorders and subsequent cardiovascular morbidity and type 2 diabetes mellitus in the mother. *Hypertension*. 2009 Jun;53(6):944-51.

62. McDonald SD, Han Z, Walsh MW, Gerstein HC, Devereaux PJ. Kidney disease after preeclampsia: a systematic review and meta-analysis. *Am J Kidney Dis.* 2010 Nov;55(6):1026-39.
63. Dayan N, Melamed N, Levinson A, Ross S, Naef R, Kessous R, et al. Risk of postpartum maternal renal complications in women with preterm preeclampsia. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2020 Feb;33(3):405-11.
64. Tranquilli AL, Brown MA, Zeeman GG, Dekker G, Sibai BM. The definition of severe and early-onset preeclampsia. Statements from the International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy (ISSHP). *Pregnancy Hypertens.* 2013 Jan;3(1):44-7.
65. Ananth CV, Keyes KM, Wapner RJ. Pre-eclampsia rates in the United States, 1980–2010: age-period-cohort analysis. *BMJ.* 2013 Nov 7;347:f6564.
66. Ghulmiyyah L, Sibai B. Maternal mortality from preeclampsia/eclampsia. *Semin Perinatol.* 2012 Feb;36(1):56-9.
67. Roberts JM, August PA, Bakris G, Barton JR, Bernstein IM, Druzin M, et al. Hypertension in pregnancy. Report of the American College of Obstetricians and Gynecologists' Task Force on Hypertension in Pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2013 Nov;122(5):1122-31.
68. Magee LA, Pels A, Helewa M, Rey E, von Dadelszen P. Diagnosis, evaluation, and management of the hypertensive disorders of pregnancy: executive summary. *J Obstet Gynaecol Can.* 2014 May;36(5):416-38.
69. von Dadelszen P, Magee LA, Roberts JM. Subclassification of preeclampsia. *Hypertens Pregnancy.* 2003;22(2):143-8.
70. van Rijn BB, van der Schouw YT, Hagenaars AM, Valkenburg O, Eleftheriades A, Bots ML, et al. Preeclampsia and future cardiovascular risk: a prospective cohort study. *Hypertension.* 2006 Nov;48(5):1070-6.
71. Giguère Y, Charland M, Bujold E, Bernard N, Grenier S, Rousseau F, et al. Combining biochemical and ultrasonographic markers in predicting preeclampsia: a systematic review. *Clin Chem.* 2010 Mar;56(3):361-75.

72. Cuckle H, Sehdev H, Barkai G, Copel J, Dugoff L. Second trimester serum markers for down syndrome as predictors of severe preeclampsia. *Prenat Diagn*. 2004 Sep;24(9):713-7.
73. Poon LCY, Kametas NA, Maiz N, Akolekar R, Nicolaides KH. First-trimester prediction of hypertensive disorders in pregnancy. *Hypertension*. 2009 Nov;54(5):818-24.
74. Myatt L, Roberts JM. Preeclampsia: Syndrome or disease? *Curr Hypertens Rep*. 2015 Nov;17(11):83.
75. Akolekar R, Syngelaki A, Poon L, Wright D, Nicolaides KH. Competing risks model in early screening for preeclampsia by biophysical and biochemical markers. *Fetal Diagn Ther*. 2013;33(1):8-15.
76. Karumanchi SA, Maynard SE. Still unraveling the origins of preeclampsia. *Nat Med*. 2008 Sep;14(9):855-6.
77. Young BC, Levine RJ, Karumanchi SA. Pathogenesis of preeclampsia. *Annu Rev Pathol*. 2010;5:173-92.
78. Roberts JM, Hubel CA. The two stage model of preeclampsia: variations on the theme. *Placenta*. 2009 Mar;30 Suppl A:S32-7.
79. Staff AC, Benton SJ, von Dadelszen P, Roberts JM, Taylor RN, Powers RW, et al. Redefining preeclampsia using placenta-derived biomarkers. *Hypertension*. 2013 May;61(5):932-42.
80. Redman CWG, Staff AC. Preeclampsia, biomarkers, syncytiotrophoblast stress, and placental capacity. *Am J Obstet Gynecol*. 2015 Jan;213(1 Suppl):S9.e1-11.
81. Deer E, Herrock O, Campbell N, Cornelius D, Fitzgerald S, Amaral LM, et al. The role of immune cells and mediators in preeclampsia. *Nat Rev Nephrol*. 2023 Apr;19(4):257-70.
82. Conde-Agudelo A, Belizán JM. Risk factors for pre-eclampsia in a large cohort of Latin American and Caribbean women. *BJOG*. 2000 Jan;107(1):75-83.
83. Mastrobattista JM, Skupski DW, Monga M, Blanco JD, August P. The rate of severe preeclampsia is increased in triplet as compared to twin gestations. *Am J Perinatol*. 1997 May;14(5):263-5.

84. Funai EF, Paltiel OB, Malaspina D, Friedlander Y, Deutsch L, Harlap S. Risk factors for pre-eclampsia in nulliparous and parous women: the Jerusalem perinatal study. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 2005 Jan;19(1):59-68.
85. Garmendia ML, Zamudio C, Araya M, Kain J. Association between prepregnancy obesity and metabolic risk in Chilean premenopausal women 10 y postpartum. *Nutr.* 2017 Jun;38:20-7.
86. McDonald SD, Best C, Lam K. The recurrence risk of severe de novo pre-eclampsia in singleton pregnancies: a population-based cohort. *BJOG.* 2009 Nov;116(12):1578-84.
87. Vestgaard M, Sommer MC, Ringholm L, Damm P, Mathiesen ER. Prediction of preeclampsia in type 1 diabetes in early pregnancy by clinical predictors: a systematic review. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2018 Jun;31(14):1933-9.
88. Duckitt K, Harrington D. Risk factors for pre-eclampsia at antenatal booking: systematic review of controlled studies. *BMJ.* 2005 Mar 12;330(7491):565.
89. Middleton P, Crowther CA, Simmonds L. Different intensities of glycaemic control for pregnant women with pre-existing diabetes. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016 May 4;2016(5):CD008540.
90. Fitzpatrick E, Johnson MP, Dyer TD, Forrest S, Elliott K, Blangero J, et al. Genetic association of the activin A receptor gene (ACVR2A) and pre-eclampsia. *Mol Hum Reprod.* 2009 Mar;15(3):195-204.
91. Vatten LJ, Skjaerven R. Offspring birthweight and pregnancy outcome in first and second births: a population-based study in Norway. *Int J Epidemiol.* 2004 Jun;33(3):948-53.
92. Mbah AK, Salihu HM, Karunamuni G, Kristensen S. Mode of delivery and risk of stillbirth and neonatal mortality in macrosomic infants. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2010 Jul;23(7):580-6.
93. Pimienta Ojeda GD, Hernández Valero MA, López Villalpando ME, Torres Arreola L, Flores Bernal MD, Jiménez JA. Asociación de factores paternos con preeclampsia. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc.* 2015;53(2):178-85.

94. Saftlas AF, Levine RJ, Klebanoff MA, Martz KL, Ewell MG, Morris CD, et al. Abortion, changed paternity, and risk of preeclampsia in nulliparous women. *Am J Epidemiol.* 2003 Mar 15;157(6):1108-14.
95. Dekker G, Robillard PY, Roberts C. The etiology of preeclampsia: the role of the father. *J Reprod Immunol.* 2011 Sep;89(2):126-32.
96. Faure-Bardon V, Fourcade L, Gagnon A, Fraser WD. Association between a paternal history of cardiovascular disease and preeclampsia. *Pregnancy Hypertens.* 2016 Jan;6(1):28-33.
97. Okutomi T, Goto H, Kobayashi T. Paternal contribution to the risk for preeclampsia. *Obstet Gynecol.* 2006 May;107(5):1136-8.
98. Valdimarsson T, Petursdottir Maack H, Geirsson RT. Preeclampsia after donor insemination. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1985;64(1):69-72.
99. Salha O, Sharma V, Dada T, Nugent D, Rutherford AJ, Tomlinson AJ, et al. The influence of donated gametes on the incidence of hypertensive disorders of pregnancy. *Hum Reprod.* 1999 May;14(9):2268-73.