

**UNIVERSIDAD PRIVADA ANTONOR ORREGO**  
**FACULTAD DE MEDICINA HUMANA**  
**PROGRAMA DE ESTUDIO DE MEDICINA HUMANA**



**TESIS PARA OPTAR EL TÍTULO PROFESIONAL DE MÉDICO CIRUJANO**

---

**SEXO FEMENINO FETAL COMO FACTOR DE RIESGO DE PREECLAMPSIA  
DE INICIO TEMPRANO**

---

**Área de Investigación:**

Mortalidad Materna e infantil

**Autor:**

Pérez Ramírez, Laura del Rosario

**Asesor:**

Chaman Castillo, José Carlos

**Código Orcid:** <https://orcid.org/0009-0007-1411-5991>

**Jurado Evaluador:**

**Presidente:** Héctor Uladismiro Rodríguez Barboza

**Secretario:** Cesar Enrique Herrera Gutiérrez

**Vocal:** Jorge Antonio Lozada Caceda

**Trujillo – Perú**

**2023**

**Fecha de Sustentación: 08/05/2023**

## DEDICATORIA

*A mi mamá, por ser mi soporte y apoyo incondicional.*

*A mi papá, por ser un ejemplo de perseverancia y humildad.*

*A mi mamita Deli, porque sé lo orgullosa que está de mí.*

*A mis hermanos Ore, Ade y Hayde, por siempre estar.*

*A mi persona favorita, por haber estado conmigo en todo momento.*

## **AGRADECIMIENTO**

Esta tesis no habría sido posible sin el tiempo y las enseñanzas brindadas del Dr. José Chamán Castillo, a quien le expreso mi más sincero agradecimiento.

## RESUMEN

**Objetivo:** determinar si el sexo femenino fetal es factor de riesgo de preeclampsia de inicio temprano.

**Materiales y Métodos:** estudio de casos y controles efectuado en pacientes con preeclampsia de inicio temprano que hayan presentado o no sexo femenino fetal durante su embarazo en el Hospital Belén de Trujillo en el periodo 2015- 2019. Grupo de estudios: pacientes con preeclampsia de inicio temprano y controles gestantes sin preeclampsia, con determinación del sexo fetal.

**Resultados:** se estudiaron 267 pacientes, de los cuales 89 fueron casos y 178 controles. Se encontró que el sexo femenino fetal obtuvo un valor de OR 8,17 (IC 95% 4,57 - 14,62).

**Conclusiones:** Se demuestra que el sexo femenino fetal es un factor de riesgo de preeclampsia de inicio temprano.

**Palabras clave:** preeclampsia; sexo.

## ABSTRACT

**Objective:** to determine whether fetal female sex is a risk factor for early-onset preeclampsia.

**Materials and Methods:** case-control study carried out in patients with early-onset preeclampsia with or without fetal female sex during their pregnancy at the Belén de Trujillo Hospital in the period 2015- 2019. Study group: patients with early-onset preeclampsia and pregnant controls without preeclampsia, with fetal sex determination.

**Results:** 267 patients were studied, of which 89 were cases and 178 controls. It was found that fetal female sex obtained an OR value 8.17 (95% CI 4.57 - 14.62).

**Conclusions:** Fetal female sex is shown to be a risk factor for early-onset preeclampsia.

**Keywords:** preeclampsia; sex.

## ÍNDICE

### CONTENIDO

RESUMEN.....	4
ABSTRACT.....	5
INTRODUCCION.....	7
ENUNCIADO DEL PROBLEMA.....	10
OBJETIVOS.....	10
HIPÓTESIS.....	10
MATERIAL Y MÉTODO.....	11
RESULTADOS.....	18
DISCUSION.....	20
CONCLUSIÓN.....	23
REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.....	24
ANEXOS.....	28

## I. INTRODUCCIÓN

La preeclampsia es una de las principales causas de morbilidad y mortalidad materno fetal en los países en vías de desarrollo (1), por lo que es necesario identificar factores de riesgo antes de su aparición, tales como el sexo femenino fetal, con la finalidad de monitorizar frecuentemente a las gestantes para evitar consecuencias letales.

Es una gestación normal se produce un proceso de angiogénesis placentaria y remodelación de las arterias espirales que se debe, en parte, a los factores angiogénicos, tales como factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) y el factor de crecimiento placentario (PIGF) (2,3).

La remodelación de arterias espirales por parte de las células citotrofoblásticas ocurre en dos momentos de la gestación. El primero se da en la décima semana, en la decidua, donde dichas células reemplazan el endotelio y la pared muscular de las arterias espirales. Mientras que la segunda invasión, se produce entre las 18-20 semanas en el miometrio que, finalmente, se convierte de pequeñas arteriolas musculares a grandes vasos de baja resistencia (4,5).

Se ha estudiado que en la preeclampsia de inicio temprano no se produce la segunda invasión trofoblástica, por factores genéticos e inmunológicos. Dicha invasión se queda en la decidua y conserva, por tanto, la capa muscular y su inervación adrenérgica, que genera vasoconstricción y, con ello, hipoperfusión uteroplacentaria. Esto implica un estrés oxidativo con activación endotelial que, a su vez, libera factores anti angiogénicos como receptor de tirosina quinasa (sFlt1) y endoglina (6,7).

A lo largo de los años, se han identificado diversos factores riesgo para esta patología, tales como el antecedente de preeclampsia, la obesidad pregestacional, nuliparidad, la edad menor a 18 o mayor a 40 años y actualmente, se está estudiando el sexo femenino fetal (8,9).

Una de las teorías que explican esta asociación, es que se ha demostrado que los niveles séricos y placentarios del biomarcador sFlt1 están incrementados en mujeres que tienen un feto femenino, en comparación de las que tienen uno masculino. Entonces, al ser este factor antiangiogénico, su aumento explicaría dicho riesgo (10,11). Esto debido a que se ha establecido que los factores antiangiogénicos como el sFlt1, en el primer y segundo trimestre, tienen gran utilidad para predecir preeclampsia de inicio temprano (1,12).

Un estudio previo de Taylor BD. et al., desarrollado en Estados Unidos en el 2018, estudió la asociación entre la preeclampsia y los marcadores inmunitarios maternos circulantes, con el sexo fetal. Para lo cual realizaron un diseño de casos y controles con 648 gestantes, dentro de los cuales 216 eran los casos de preeclampsia y 432 los controles. Concluyendo que las mujeres con un feto femenino tienen mayor riesgo de preeclampsia prematura menor a 34 semanas (OR adj. 3,2; IC del 95%: 1,1-9,6) (13).

Un estudio realizado por Yu T. et al., en Taiwán en el 2020, tuvo como finalidad identificar si el sexo fetal y la edad de los padres se relacionan con hipertensión gestacional, preeclampsia, eclampsia y parto prematuro. Para lo cual realizaron un diseño de cohorte retrospectivo en 1 347 672 nacidos vivos. Concluyeron que, en las mujeres con hipertensión gestacional y preeclampsia, predominaba el sexo femenino fetal ( $p < 0,05$ ) (14).

Funaki S. y col., realizaron un estudio transversal multicéntrico en Japón en el 2020, incluyendo a 902 513 pacientes, para determinar la asociación del sexo fetal con las complicaciones gestacionales. Como conclusión, establecieron que los fetos masculinos tienen un riesgo estadísticamente menor de desarrollar preeclampsia, en comparación con fetos femeninos (aRR 0,92, IC del 95%: 0,89 a 0,94) (15).

Un estudio de Zheng Q. et al., ejecutado en China en el 2016, tuvo como objetivo establecer si el sexo fetal y la gonadotropina coriónica humana tienen asociación con los trastornos hipertensivos del embarazo de inicio temprano. Es por ello que emplearon un diseño de casos y controles anidado, con 294 mujeres, de las cuales 98 tenían trastornos hipertensivos del embarazo y 196 eran controles normotensos. Finalmente, llegaron a la conclusión de que los embarazos femeninos tenían mayor probabilidad de desarrollar trastornos hipertensivos de inicio temprano, en comparación con los fetos masculinos ( $p=0.008$ ) (16).

Verburg PE y col., llevaron a cabo un estudio en Australia en el 2016, con el objetivo de indagar acerca del dimorfismo sexual fetal y su asociación con los resultados adversos de la gestación. Por lo tanto, realizaron un diseño de cohorte retrospectiva con 574 358 nacidos vivos. Llegando a la conclusión que los fetos femeninos son un factor de riesgo para el desarrollo de trastornos hipertensivos del embarazo complicados con partos prematuros, a diferencia de los fetos masculinos [RR M/F 0,686, 95% -CI 0,581–0,811 (25–29 semanas)] (17).

Khalil MM. et al., realizaron un estudio de cohorte retrospectivo con 29 140 gestantes en Libia en el 2013, con el propósito de encontrar el vínculo entre el sexo fetal y las complicaciones adversas del embarazo. Determinaron que la preeclampsia temprana se asocia a fetos femeninos, en comparación con los fetos masculinos ( $p < 0,005$ ) (18).

Tomando en cuenta lo anteriormente mencionado, se plantea introducir al sexo femenino fetal, el cual se identifica mediante un estudio ecográfico práctico, de bajo costo y rápido, a nuestro entorno, de manera que se pueda identificar a tiempo a las gestantes con mayor riesgo de desarrollar preeclampsia de inicio temprano. Por lo tanto, se requieren más estudios, para determinar la veracidad de esta información y generar, entonces, una adecuada estadificación del riesgo y prevención.

## **II. ENUNCIADO DEL PROBLEMA**

¿Es el sexo femenino fetal un factor de riesgo de preeclampsia de inicio temprano en el Hospital Belén de Trujillo en el periodo 2015-2019?

## **III. OBJETIVOS**

### **III.1. OBJETIVO GENERAL:**

Determinar si el sexo femenino fetal es factor de riesgo de preeclampsia de inicio temprano.

### **III.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS:**

- A. Determinar la frecuencia del sexo femenino fetal en pacientes con preeclampsia de inicio temprano.
- B. Determinar la frecuencia del sexo femenino fetal en pacientes sin preeclampsia de inicio temprano.
- C. Comparar la frecuencia del sexo femenino fetal en pacientes con y sin preeclampsia de inicio temprano.

## **IV. HIPÓTESIS**

### **IV.1. HIPÓTESIS ALTERNA (Ha):**

El sexo femenino fetal es factor de riesgo de preeclampsia de inicio temprano.

### **IV.2. HIPÓTESIS NULA (Ho):**

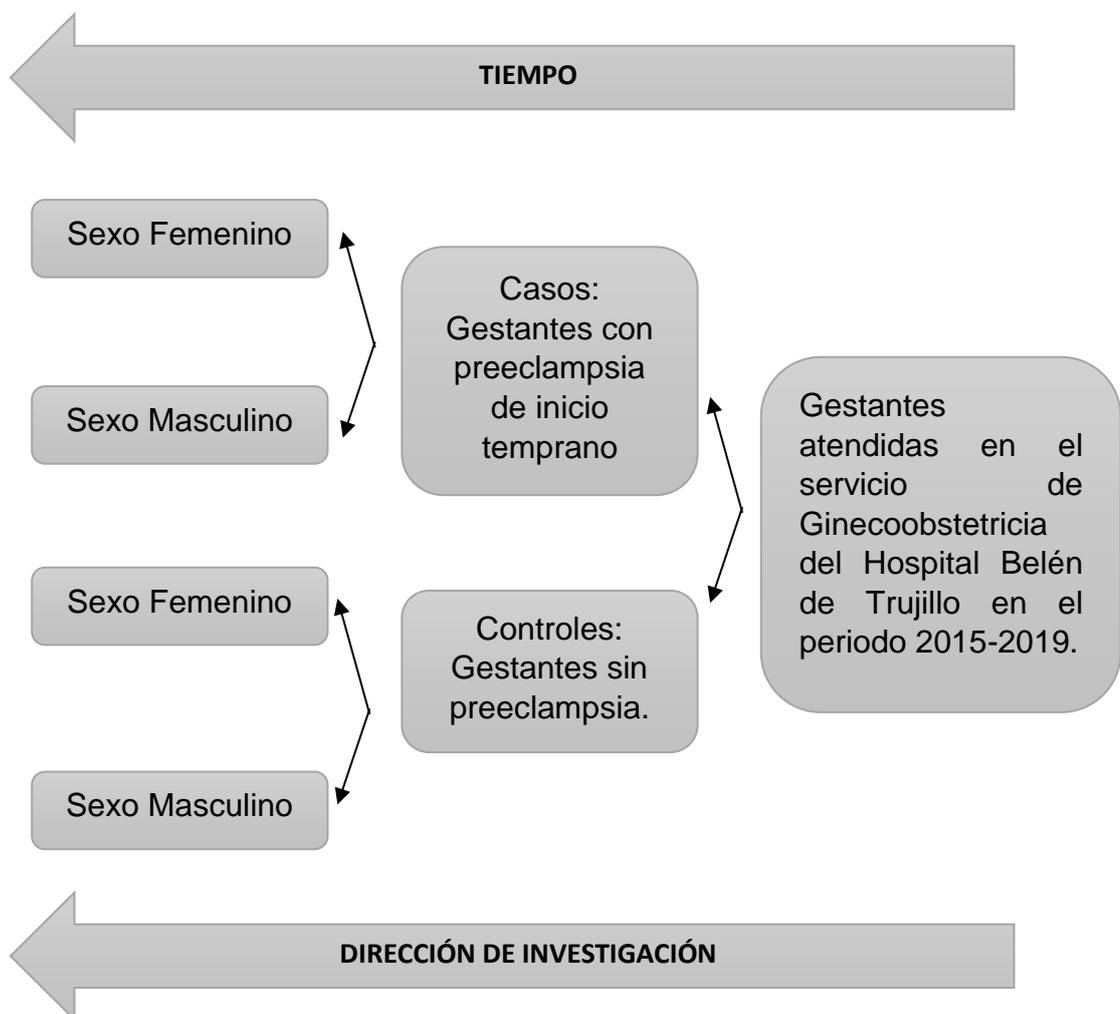
El sexo femenino fetal no es factor de riesgo de preeclampsia de inicio temprano.

## V. MATERIAL Y MÉTODO

### V.1. DISEÑO DE ESTUDIO

El presente estudio corresponde a un diseño analítico, observacional, retrospectivo de casos y controles.

### V.2. ESQUEMA DEL DISEÑO



### V.3. POBLACIÓN, MUESTRA Y MUESTREO

#### V.3.1. Población:

**Población Universo:**

Mujeres gestantes.

**Población de estudio:**

Mujeres con diagnóstico de preeclampsia de inicio temprano atendidas en el departamento de Gineco- obstétrica del Hospital Belén de Trujillo.

**Población accesible:**

Gestantes atendidas en el periodo 2015-2019.

**V.3.2. Criterios de selección:**

Criterios de Inclusión (Casos):

- Gestantes con diagnóstico de preeclampsia de inicio temprano.
- Gestantes en cuyas historias clínicas se puedan precisar las variables en estudio.

Criterios de Inclusión (Controles):

- Gestantes sin diagnóstico de preeclampsia.
- Gestantes en cuyas historias clínicas se puedan precisar las variables en estudio.

Criterios de Exclusión:

- Historia de hipertensión crónica, diabetes mellitus I o II, lupus eritematoso sistémico, enfermedad cardíaca o enfermedad renal preexistente.
- Gestación múltiple.
- Mujeres alcohólicas.
- Feto con anomalías estructurales congénitas.

**V.3.3. Muestra y muestreo:**

**Unidad de análisis:** Gestante con preeclampsia de inicio temprano que fue atendida en el Hospital Belén de Trujillo durante el periodo 2015-2019, que se encuentra en la población de estudio.

**Unidad de muestreo:** Se utilizará la técnica de muestreo probabilístico.

### Tamaño muestral:

$$n_1 = \frac{\left( z_{1-\alpha/2} \sqrt{(1+\varphi)\underline{p}(1-\underline{p})} + z_{1-\beta} \sqrt{\varphi P_1(1-P_1)P_2(1-P_2)} \right)^2}{\varphi(P_1-P_2)^2}; n_2 = \varphi n_1$$

Donde:

$\varphi$  es el número de controles por caso,

$P_1$  es la proporción de casos expuestos,

$P_2$  es la proporción de controles expuestos,

$\underline{p} = \frac{P_1 + \varphi P_2}{1 + \varphi}$  es el promedio ponderado

$z_{1-\alpha/2} = 1,96 =$  Coeficiente de confiabilidad del 95 %

$z_{1-\beta} = 0,8416 =$  Coeficiente asociado a una potencia de la prueba del 80 %

Cálculo de la muestra: Uso de Epidat 4.2 (16)

#### Datos:

Proporción de casos expuestos:	65,000%
Proporción de controles expuestos:	47,000%
Odds ratio a detectar:	2,094
Número de controles por caso:	2
Nivel de confianza:	95,0%

#### Resultados:

Potencia (%)	Tamaño de la muestra*		
	Casos	Controles	Total
80,0	89	178	267

Desviación de  $\pm 1\%$

$P_1 = 63/98 = 64\% = 65\%$

$P_2 = 94/196 = 48\% = 47\%$

Razón =  $196/98 = 2$

- ❖ Se necesitarán 89 mujeres gestantes con preeclampsia de inicio temprano y 178 no preeclampticas. En total se necesitan 267 mujeres gestantes.

#### V.4.DEFINICIÓN OPERACIONAL DE VARIABLES:

VARIABLE	TIPO DE VARIABLE	ESCALA DE MEDICIÓN	INDICADOR	ÍNDICE
<b>INDEPENDIENTE</b>				
Sexo femenino fetal	Cualitativa	Nominal	Registro del sexo fetal según el carné de control prenatal	Sí/ No
<b>DEPENDIENTE</b>				
Preeclampsia de inicio temprano	Cualitativa	Nominal	Registro de preeclampsia de inicio temprano, obtenido de Historia Clínica	Sí/ No
<b>INTERVINIENTES</b>				
Edad	Cualitativa	De razón	Registro de edad obtenido en historia clínica	Años
Obesidad pregestacional	Cualitativa	Nominal	Registro de IMC pregestacional obtenido en historia Clínica	Sí/ No
Diabetes gestacional	Cualitativa	Nominal	Registro de diabetes gestacional según historia clínica	Sí/ No
Antecedente de preeclampsia	Cualitativa	Nominal	Registro de antecedente de preeclampsia según carné de control prenatal	Sí/ No
Nulípara	Cualitativa	Nominal	Registro de nuliparidad, según carné de control prenatal	Sí/ No
Tabaquismo	Cualitativa	Nominal	Registro de hábito de fumar según carné de control prenatal	Sí/ No

VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL
Sexo femenino fetal	Feto con fenotipo que diferencia al organismo femenino del masculino (19).	Propiedad fisiológica según registro de sexo fetal al nacimiento en el carné de control prenatal.
Preeclampsia de inicio temprano	Síndrome específico del embarazo que puede perjudicar los sistemas orgánicos y que aparece después de las 20, hasta las 34 semanas de gestación (2,20).	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Preeclampsia de inicio temprano: Sí</li> <li>▪ Preeclampsia de inicio temprano: No</li> </ul> Pacientes con diagnóstico de preeclampsia realizado por el médico en la historia clínica.
Edad	Años de vida del paciente.	Dicho dato será obtenido de la hoja de filiación de historia clínica.
Obesidad pregestacional	Índice de masa corporal antes del embarazo de al menos 30 kg/m <sup>2</sup> (21)	Obesidad establecida según IMC pregestacional, considerado: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ IMC &gt;30: Sí obeso</li> <li>▪ IMC &lt;30: No obeso</li> </ul> Dicho dato será obtenido de la historia clínica de la paciente.
Diabetes gestacional	Intolerancia a la glucosa que inicia durante el embarazo (22)	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Diabetes gestacional: Sí</li> <li>▪ Diabetes gestacional: No</li> </ul> Pacientes con diagnóstico de diabetes gestacional realizado por el médico en la historia clínica.
Antecedente de preeclampsia	Preeclampsia que ocurre en embarazos anteriores (23)	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Antecedente de preeclampsia: Sí</li> <li>▪ Antecedente de preeclampsia: No</li> </ul> Dicho dato será obtenido del carné de control prenatal de la paciente.

Nulípara	No ha completado un embarazo después de las 20 semanas de gestación (24).	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Nulípara: Sí</li> <li>▪ Nulípara: No</li> </ul> Dicho dato será obtenido del carné de control prenatal de la paciente.
Tabaquismo	Hábito de fumar al menos 1 cigarrillo por día y el término indefinido de "fumador" (25).	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Fumadora: Sí</li> <li>▪ Fumadora: No</li> </ul> Dicho dato será obtenido del carné de control prenatal de la paciente.

### V.5.PROCEDIMIENTOS Y TÉCNICAS:

Se solicitó el permiso correspondiente para la elaboración del presente estudio en el Hospital Belén de Trujillo, de manera específica, en el Departamento Académico de este establecimiento de salud.

Se acudió al Departamento de Estadística del Hospital Belén de Trujillo en donde se identificaron las historias clínicas de los pacientes que cumplan los criterios de selección:

1. Se seleccionaron las historias clínicas de las gestantes, comprobando que cumplan los criterios de selección.
2. Se juntaron, según los datos de las historias clínicas, en dos grupos: casos y controles.
3. Se registraron los hallazgos con respecto a las variables dependiente, independiente e intervinientes y fueron ingresados en la ficha de recolección de datos de cada paciente (Anexo 1), hasta completar los tamaños muestrales en ambos grupos de estudio.
4. Se elaboró la base de datos a partir de la información recolectada en las fichas.

### V.6.PLAN DE ANÁLISIS DE DATOS:

Los datos se procesaron en el paquete estadístico IBM SPSS Statistics 26.

#### **Estadística Descriptiva:**

Los resultados se presentaron usando medias y desviaciones estándar para las variables cuantitativas y/o medianas y rango intercuartílico (RIC),

para las variables cualitativas se usaron frecuencias y porcentajes (Tablas cruzadas).

**Estadística Analítica:**

Para evaluar los resultados se utilizó el análisis bivariado y multivariado (regresión logística múltiple) con la medida de riesgo el odds ratio con su respectivo intervalo de confianza del 95% y la prueba Chi Cuadrado de Pearson para su asociación.

**Estadígrafo:**

Por la naturaleza del diseño se utilizó el odds ratio (OR).

**V.7.ASPECTOS ÉTICOS:**

Se tramitó la autorización por parte del comité de Ética del Hospital Belén de Trujillo y de la Universidad Privada Antenor Orrego; debido a que es un estudio observacional, en donde no se manipularán las variables en estudio, no se aplicará el consentimiento informado y se tomará en cuenta el principio de confidencialidad expuesto en detalle en la declaración de Helsinki II (Numerales: 11, 12, 14, 15, 22 y 23).

## VI. RESULTADOS

**Tabla N° 1: Sexo femenino fetal como factor de riesgo de preeclampsia de inicio temprano en el Hospital Belén de Trujillo en el periodo 2015-2019**

Sexo femenino fetal	Preeclampsia de inicio temprano			
	Si		No	
	Frecuencia	%	Frecuencia	%
Si	66	74.2%	47	26.4%
No	23	25.8%	131	73.6%
Total	89	100.0%	178	100.0%

X<sup>2</sup> de Pearson = 56,37 p < 0,001

OR (IC 95%): 8,17 (4,57 - 14,62)

En la presente tabla se refleja que, del total de pacientes con preeclampsia de inicio temprano, el 74,2% tuvieron sexo femenino fetal. Por el contrario, del total de pacientes sin preeclampsia el 26.4% tuvieron sexo femenino fetal.

**Tabla N° 2: Variables intervinientes como factores de riesgo de preeclampsia de inicio temprano**

Variables intervinientes	Preeclampsia de inicio temprano					p
	Si = 89		No = 177			
Edad (años)	28 (21 35)		28,5 (24 33)			0.546
Obesidad pregestacional	Si	7	2.6%	9	3.4%	0.632
	No	82	30.7%	169	63.3%	
Diabetes gestacional	Si	2	0.7%	3	1.1%	0.75
	No	87	32.6%	175	65.5%	
<i>Antecedente de preeclampsia</i>	Si	12	4.5%	6	2.2%	<b>0.002</b>
	No	77	28.8%	172	64.4%	

<i>Nulípara</i>	Si	41	15.4%	58	21.7%	<b>0.032</b>
	No	48	18.0%	120	44.9%	
Tabaquismo	Si	0	0.0%	0	0.0%	No es posible
	No	89	33.3%	178	66.7%	
Total		89	33.3%	178	66.7%	

Las únicas variables intervinientes que se asocian a preeclampsia de inicio temprano son el antecedente de preeclampsia y la nuliparidad, debido a que se obtuvieron valores de p menores a 0.05; a diferencia del resto de variables. Sin embargo, la variable de tabaquismo no se pudo estudiar debido a la ausencia de mujeres fumadoras en la muestra estudiada.

**Tabla N° 3: Sexo femenino fetal como factor de riesgo de preeclampsia de inicio temprano, ajustado por los factores**

Factores	B	Error estándar	Wald	gl	p	Exp(B)	95% C.I. para EXP(B)	
							Inferior	Superior
Sexo femenino fetal	2.295	0.324	50.270	1	0.000	9.925	5.262	18.717
Antecedente de preeclampsia	2.179	0.624	12.204	1	0.000	8.839	2.603	30.018
Nuliparidad	1.062	0.329	10.411	1	0.001	2.893	1.517	5.516
Constante	-2.423	0.312	60.194	1	0.000	0.089		

El sexo femenino fetal es un factor de riesgo para el desarrollo de preeclampsia de inicio temprano, ajustado por el antecedente de preeclampsia y nuliparidad.

## VII. DISCUSIÓN

La preeclampsia es uno de los trastornos hipertensivos del embarazo a la que se le han atribuido dos subtipos: el inicio temprano (<34 semanas de gestación) y el inicio tardío ( $\geq$ 34 semanas de gestación). La importancia de discernir entre ambos es la asociación entre los resultados maternos y fetales más graves que se han demostrado en el primer subtipo (26).

Se cree que esta diferencia radica en el origen fisiopatológico, ya que la preeclampsia de inicio temprano está más relacionada al origen inmunológico de la remodelación anormal de las arterias espirales maternas en el sitio de la placenta al inicio del embarazo, lo que genera vasos sanguíneos con alta resistencia a predominio de vasoconstrictores como el tromboxano y disminución de vasodilatadores como la prostaciclina (27).

A lo largo de los últimos años, diversos autores se han centrado en la prevención de preeclampsia basándose en su patogenia. El fármaco de elección para ello es la aspirina a dosis bajas, ya que se ha demostrado que dicha terapia en mujeres con alto riesgo de preeclampsia, entre las 11 a 14 semanas, reduce la frecuencia de esta patología y la morbimortalidad materna y perinatal, como consecuencia de la disminución de la síntesis de tromboxano plaquetario y el mantenimiento de la síntesis de prostaciclina en la pared vascular (28).

Desafortunadamente, esta profilaxis no aplica para todas las gestantes, sino solo en aquellas que cumplen con ciertos factores que nos orientan acerca del riesgo que existe para el desarrollo de preeclampsia. Tales factores son la hipertensión arterial y enfermedad renal crónica, autoinmunes, nuliparidad, obesidad pregestacional, embarazo múltiple, entre otros, con los que el ACOG ha informado sobre la reducción del 24% de preeclampsia con aspirina (27).

Últimamente, el efecto del sexo fetal en el desarrollo de complicaciones del embarazo ha ganado mayor atención. En el presente estudio, se investigó si el sexo femenino fetal es un factor de riesgo para preeclampsia de inicio temprano, por lo que se elaboró un estudio de casos y controles. Se encontró una mayor frecuencia de fetos femeninos en el grupo de gestantes con preeclampsia de inicio temprano, que en el grupo control, como se percibe en la tabla N° 1.

En este estudio, el análisis del sexo femenino fetal como factor de riesgo de preeclampsia de inicio temprano, obtuvo un valor de OR 8,17 (IC 95% 4,57 - 14,62), con  $p < 0,001$ , siendo estadísticamente significativo, como se observa en la tabla N° 1. Es decir, que las gestantes que tienen fetos femeninos tienen 8.17 veces más riesgo de presentar preeclampsia, que las gestantes con fetos masculinos. Según lo descrito por Handler, se determina que el riesgo estimado de estas variables presentó una asociación fuerte, por presentar un OR entre 3.0- 10 (29).

La regresión logística calculó las razones de probabilidad ajustadas y los intervalos de confianza del 95% como se evidencia en la tabla N° 03, observando mayores probabilidades de preeclampsia de inicio temprano entre las mujeres con sexo femenino fetal después del ajuste por nuliparidad y otros posibles factores de confusión (OR ajustado = 9,9, IC del 95 % = 5.2- 18.7).

Esto concuerda con un análisis anidado de casos y controles realizado por Taylor BD. y col, en el que concluyeron que las gestantes con feto femenino tienen 3.2 veces más de desarrollar preeclampsia de inicio temprano (OR adj. 3,2; IC del 95%: 1,1-9,6) (13). Asimismo, es consistente con un metaanálisis reciente de 219 575 embarazos únicos, el mismo que tuvo un resultado similar (30).

Sin embargo, en un metaanálisis realizado por Broere- Brown ZA y colaboradores, se determinó que las mujeres con fetos con sexo masculino tienen mayor probabilidad de desarrollar preeclampsia de manera general, lo cual se explicaría por la mayor frecuencia de preeclampsia después de las 34 semanas. Afortunadamente, hacen hincapié en que los fetos femeninos son predominantes en las mujeres con preeclampsia de inicio temprano (31).

La asociación entre ambas variables es explicada por los valores elevados del factor antiangiogénico sFlt1 tanto sérico como placentario en fetos femeninos (10). Además, se ha determinado que las gestantes con fetos femeninos tienen niveles altos de hCG durante el segundo trimestre, lo cual está relacionado con el posterior desarrollo de preeclampsia de inicio temprano (30, 32).

Si bien es cierto, este estudio encontró una fuerte asociación entre ambas variables, se deben reconocer algunas limitaciones como que la recolección de datos retrospectiva implica un sesgo de información, así como el tamaño de muestra más pequeña que conlleva a una menor precisión. Por tanto, no se puede sacar conclusiones definitivas con respecto a la magnitud del efecto que el sexo fetal femenino puede tener sobre la preeclampsia de inicio temprano. Por lo cual, exhortamos a que se realicen estudios con mayor tamaño muestral y nivel de evidencia.

## **VIII. CONCLUSIÓN**

El sexo femenino fetal es factor de riesgo de preeclampsia de inicio temprano.

## IX. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Gestational Hypertension and Preeclampsia: ACOG Practice Bulletin Summary, Number 222. *Obstet Gynecol.* 2020 Jun;135(6):1492-1495.
2. Cunningham F, Williams J. *Williams obstetricia*. 25th ed. Ciudad de México: McGraw Hill; 2019.
3. Helmo FR, Lopes AMM, Carneiro ACDM, Campos CG, Silva PB, Dos Reis Monteiro MLG, Rocha LP, Dos Reis MA, Etchebehere RM, Machado JR, Corrêa RRM. Angiogenic and antiangiogenic factors in preeclampsia. *Pathol Res Pract.* 2018 Jan;214(1):7-14.
4. F. Crispi, J. Miranda, C. Paules, A. Nodal, E. Gratacós. Implantación placentaria normal y anómala. En: E. Gratacós, editor. *Medicina fetal*. 2th ed. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2018. p. 587- 596.
5. Staff AC, Fjeldstad HE, Fosheim IK, Moe K, Turowski G, Johnsen GM, Alnaes-Katjavivi P, Sugulle M. Failure of physiological transformation and spiral artery atherosclerosis: their roles in preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 2020 Sep 21:S0002-9378(20)31116-9.
6. Phipps EA, Thadhani R, Benzing T, Karumanchi SA. Pre-eclampsia: pathogenesis, novel diagnostics and therapies. *Nat Rev Nephrol.* 2019 May;15(5):275-289.
7. Gray K, Lim K-H, Thomas A, Parry S, McElrath T. 633: Maternal plasma levels of PIGF and sFlt-1 change throughout the 1st trimester and correlate with development of early-onset pre-eclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 1 de enero de 2013;208(1):S268-9.
8. Bartsch E, Medcalf KE, Park AL, Ray JG; High Risk of Pre-eclampsia Identification Group. Clinical risk factors for pre-eclampsia determined in

- early pregnancy: systematic review and meta-analysis of large cohort studies. *BMJ*. 2016 Apr 19;353:i1753.
9. Clifton VL. Review: Sex and the human placenta: mediating differential strategies of fetal growth and survival. *Placenta*. 2010; 31 Suppl:S33
  10. Brown ZA, Schalekamp-Timmermans S, Tiemeier HW, Hofman A, Jaddoe VW, Steegers EA. Fetal sex specific differences in human placentation: a prospective cohort study. *Placenta*. 2014 Jun;35(6):359-64.
  11. Andersen LB, Jørgensen JS, Herse F, Andersen MS, Christesen HT, Dechend R. The association between angiogenic markers and fetal sex: Implications for preeclampsia research. *J Reprod Immunol*. 2016 Sep;117:24-9.
  12. Myatt L, Clifton RG, Roberts JM, Spong CY, Wapner RJ, Thorp JM, et al. Can changes in angiogenic biomarkers between the first and second trimesters of pregnancy predict development of pre-eclampsia in a low-risk nulliparous patient population? *BJOG Int J Obstet Gynaecol*. 1 de septiembre de 2013;120(10):1183-91.
  13. Taylor BD, Ness RB, Klebanoff MA, Tang G, Roberts JM, Hougaard DM, Skogstrand K, Haggerty CL. The impact of female fetal sex on preeclampsia and the maternal immune milieu. *Pregnancy Hypertens*. 2018 Apr;12:53-57.
  14. Yu T, Chen TS, Liang FW, Kuo PL. Does sex matter? Association of fetal sex and parental age with pregnancy outcomes in Taiwan: a cohort study. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2020 Jun 8;20(1):348.
  15. Funaki S, Ogawa K, Ozawa N, Okamoto A, Morisaki N, Sago H. Differences in pregnancy complications and outcomes by fetal gender among Japanese women: a multicenter cross-sectional study. *Sci Rep*. 2020 Nov 2;10(1):18810.

16. Zheng Q, Deng Y, Zhong S, Shi Y. Human chorionic gonadotropin, fetal sex and risk of hypertensive disorders of pregnancy: A nested case-control study. *Pregnancy Hypertens.* 2016 Jan;6(1):17-21.
17. Verburg PE, Tucker G, Scheil W, Erwich JJ, Dekker GA, Roberts CT. Sexual Dimorphism in Adverse Pregnancy Outcomes - A Retrospective Australian Population Study 1981-2011. *PLoS One.* 2016 Jul 11;11(7):e0158807.
18. Khalil MM, Alzahra E. Fetal gender and pregnancy outcomes in Libya: a retrospective study. *Libyan J Med.* 2013; 8.
19. Health Sciences Descriptors: DeCS [Internet]. 2017 ed. São Paulo (SP): BIREME / PAHO / WHO. 2017 [updated 2017 May 18; cited 2017 Jun 13].
20. Robillard P-Y, Dekker G, Scioscia M, Bonsante F, Iacobelli S, Boukerrou M, et al. Validation of the 34-week gestation as definition of late onset preeclampsia: Testing different cutoffs from 30 to 37 weeks on a population-based cohort of 1700 preeclamptics. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1 de septiembre de 2020; 99(9):1181-90.
21. Liu B, Xu G, Sun Y, Du Y, Gao R, Snetselaar LG, Santillan MK, Bao W. Association between maternal pre-pregnancy obesity and preterm birth according to maternal age and race or ethnicity: a population-based study. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2019 Sep;7(9):707-714.
22. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes. *DiabCare*; 2020.
23. Xie F, Im T, Getahun D. A computerized algorithm to capture patient's past preeclampsia and eclampsia history from prenatal clinical notes. *Health Informatics J.* 2019 Dec;25(4):1299-1313.

24. Bai J, Wong FWS, Bauman A, Mohsin M. Parity and pregnancy outcomes. *Am J Obstet Gynecol.* 1 de febrero de 2002;186(2):274-8.
25. Pineles BL, Hsu S, Park E, Samet JM. Systematic Review and Meta-Analyses of Perinatal Death and Maternal Exposure to Tobacco Smoke During Pregnancy. *Am J Epidemiol.* 2016 Jul 15;184(2):87-97.
26. Roberts JM, Rich-Edwards JW, McElrath TF, Garmire L, Myatt L, Global Pregnancy Collaboration. Subtypes of Preeclampsia: Recognition and Determining Clinical Usefulness. *Hypertens Dallas Tex* 1979. 5 de mayo de 2021;77(5):1430-41.
27. ACOG Committee Opinion No. 743: Low-Dose Aspirin Use During Pregnancy. *Obstet Gynecol.* julio de 2018;132(1): e44.
28. Duley L, Meher S, Hunter KE, Seidler AL, Askie LM. Antiplatelet agents for preventing pre-eclampsia and its complications. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019 Oct 30;2019(10):CD004659.
29. Handler A., Rosenberg D., Monahan C., Kennelly J. *Analytic Methods in Maternal and Child Health.* 1° ed. Estados Unidos: J Child health; 1998.
30. Schalekamp-Timmermans S, Arends LR, Alsaker E, Chappell L, Hansson S, Harsem NK, et al. Fetal sex-specific differences in gestational age at delivery in pre-eclampsia: a meta-analysis. *Int J Epidemiol.* abril de 2017; 46(2):632-42.
31. Broere-Brown ZA, Adank MC, Benschop L, Tielemans M, Muka T, Gonçalves R, et al. Fetal sex and maternal pregnancy outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Biol Sex Differ.* 2020; 11(1):26.
32. Bolin M, Åkerud H, Cnattingius S, Stephansson O, Wikström AK. Hyperemesis gravidarum and risks of placental dysfunction disorders: a population-based cohort study. *BJOG.* 2013 Apr; 120(5):541-7.

## X. ANEXOS

### ANEXO N.º 01

#### “SEXO FEMENINO FETAL COMO FACTOR DE RIESGO DE PREECLAMPSIA DE INICIO TEMPRANO”

#### FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Fecha..... N.º .....

##### I. DATOS GENERALES:

- 1.1. Número de historia clínica: \_\_\_\_\_
- 1.2. Edad: \_\_\_\_\_ años
- 1.3. Obesidad pregestacional: Sí ( ) No ( )
- 1.4. Diabetes gestacional: Sí ( ) No ( )
- 1.5. Antecedente de preeclampsia Sí ( ) No ( )
- 1.6. Nulípara: Sí ( ) No ( )
- 1.7. Fumadora: Sí ( ) No ( )

##### II. DATOS DE LA VARIABLE INDEPENDIENTE:

Sexo femenino fetal: Sí ( ) No ( )

##### III. DATOS DE LA VARIABLE DEPENDIENTE:

Preeclampsia de inicio temprano: Sí ( ) No ( )