

Cambio de paternidad: ¿Factor de riesgo para preeclampsia en pacientes multigestas?

Change in Paternity: A risk factor for preeclampsia in multigravida women?

Autores:

Bajaña Huilcapi Cynthia, Estrada Guevara Lorena*, Toral Cáceres Andrea**

*Internos de la Carrera de Medicina, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Católica de Santiago de Guayaquil.

Resumen:

Objetivo: Establecer la relación entre el cambio de paternidad y la aparición de preeclampsia en las pacientes multigestas del Hospital Teodoro Maldonado Carbo (HTMC). **Diseño:** Estudio caso- control en el servicio de Gineco-Obstetricia durante 9 meses, con 136 pacientes. El grupo control lo formaron multigestas normotensas con o sin cambio de pareja y preeclámpticas sin cambio de pareja. El grupo caso estuvo formado por mujeres preeclámpticas con cambio de pareja. **Resultados:** Grupo control: 85.3% (n=116) y grupo caso: 14.7% (n=20). No se halló relación significativa entre cambio de paternidad y aparición de preeclampsia: $p=0.74$, OR= 0.83, IC 95%: 0.41-1.68. El 75% de mujeres con un tiempo de cohabitación sexual menor de un año desarrollaron preeclampsia, mientras que el 71.8% de mujeres con un tiempo de cohabitación sexual mayor a un año no desarrollaron preeclampsia,, obteniéndose un valor $p= 0.03$, OR: 7.67, IC 95%: 2.15-27.36. **Conclusiones:** El cambio de paternidad no es un factor de riesgo significativo para el desarrollo de preeclampsia, sin embargo, hay razones para seguir esta línea de investigación debido a la hipótesis de que una nueva pareja representa nuevos antígenos, lo que resulta en un riesgo de preeclampsia similar al riesgo para el primer embarazo, debido a una incapacidad relativa para inducir la tolerancia materna ante aloantígenos paternos. Una mayor duración de la cohabitación sexual antes de la concepción reduce el riesgo de preeclampsia ya que promueve la tolerancia materna a los antígenos paternos.

Palabras clave: Preeclampsia, paternidad, factor de riesgo

Summary:

Objective: To establish the relation between change of paternity and the occurrence of preeclampsia in multigravida women at the Hospital Teodoro Maldonado Carbo (HTMC). **Methods:** Case-control study in Obstetrics and Gynecology Department for 9 months with 136 patients. Control group was formed with normotensive multiparous women with or without change of partner and preeclamptic women without change of partner. Case group consisted of preeclamptic women with change of partner. **Results:** Control group: 85.3% (n = 116) and case group: 14.7% (n = 20). No significant relationship was found between change of paternity and the occurrence of preeclampsia ($p = 0.74$, OR = 0.83, 95% CI: 0.41-1.68). 75% of women with a sexual cohabitation time less than one year developed preeclampsia, while 71.8% of women with sexual cohabitation time of more than one year did not develop preeclampsia, ($p = 0.03$, OR: 7.67, 95% CI: 2.15-27.36). **Conclusions:** The change of paternity is not a significant risk factor for the development of preeclampsia; however, there are reasons to continue this line of research because of the hypothesis that a new partner represents new antigens resulting in a preeclampsia risk similar to the risk of the first pregnancy, because of a relative inability to induce maternal tolerance to paternal alloantigens. A longer duration of sexual cohabitation before conception reduces the risk of preeclampsia promoting maternal tolerance to paternal antigens.

Key words: Preeclampsia, paternity, risk factor

Introducción

En el área de gineco-obstetricia la preeclampsia es la complicación médica más frecuente en el embarazo, siendo una importante causa de mortalidad materna y fetal. Hasta la actualidad en la literatura universal se han descrito varios factores de riesgo asociados al desarrollo de preeclampsia como primigravidez, obesidad, preeclampsia previa, antecedente de diabetes mellitus e hipertensión, de los cuales existen estudios que sustentan la importancia de estos factores. Pocos autores han publicado estudios investigando la posibilidad de que exista relación entre la preeclampsia y el cambio de paternidad. (1,2,3)

Robillard y colaboradores introdujeron el término primipaternidad en un estudio de la relación entre preeclampsia grave y cambios en los patrones de paternidad en multíparas de Guadeloupe. Debido a que los patrones de paternidad cambiante tuvieron vínculo significativo con la preeclampsia en multíparas pero no en las hipertensas crónicas, los autores sugirieron que la preeclampsia pudiera ser un problema de la primipaternidad más bien que de la primigravidez. Dekker GA. y col en un estudio llevado a cabo en mujeres multíparas en Dinamarca muestra que la prevalencia de nueva paternidad fue significativamente mayor entre las mujeres que desarrollaron preeclampsia en comparación con un grupo control de normotensas. Este resultado también fue encontrado por Saftlas, con lo que respecta a abortos, los autores observaron que, los embarazos seguidos de un aborto del mismo compañero sexual estuvieron asociados a una reducción en el riesgo de preeclampsia, sin embargo, si el aborto previo fue de un compañero sexual diferente, existió el mismo riesgo de desarrollar preeclampsia, como cualquier primigrávida sin antecedente de aborto. (4,5)

A pesar de éstos resultados la interrogante de si el cambio de paternidad es un factor de riesgo para la preeclampsia persiste debido a la existencia de estudios que demuestran lo contrario como Trogstad, quien encontró que el cambio de paternidad es un factor protector y aduce que el riesgo encontrado en otros estudios es debido al insuficiente control de las variables o una mala selección de la muestra. (1,6)

En el siguiente trabajo se estableció la relación entre el cambio de paternidad y la aparición de preeclampsia en las pacientes multigestas del Hospital del IESS Teodoro Maldonado Carbo.

Materiales y Métodos

El presente estudio de investigación es de caso – control, se lo realizó en el servicio de Gineco-Obstetricia del Hospital “Dr. Teodoro Maldonado Carbo” (HTMC), en Guayaquil – Ecuador, el período de investigación correspondió de julio 2010 a marzo 2011. La muestra fue de 136 pacientes, correspondientes a mujeres gestantes del área de hospitalización y consulta externa de Gineco-Obstetricia.

El grupo control (n=116) lo conformaron mujeres multigestas normotensas con y sin cambio de compañero y preeclámplicas sin cambio de compañero. El grupo caso (n= 20) estuvo formado por mujeres preeclámplicas con cambio de compañero. Las integrantes debieron haber cumplido los siguientes criterios:

Criterios de Inclusión: Multigestas sin antecedentes de preeclampsia, las cuales hayan cambiado de pareja y presenten la patología en el embarazo actual.

Criterios de exclusión: Nuligestas y aquellas con antecedentes patológicos personales como diabetes, hipertensión, obesidad.

Las variables que se evaluaron fueron:

Cambio de paternidad: Es de gran importancia porque es el centro de la investigación, ya que se reporta que el efecto protector de la multiparidad se pierde al cambiar de pareja y que éste se relaciona con hipertensión inducida por el embarazo. Asimismo el efecto del cambio de paternidad depende de la historia de preeclampsia con el compañero previo. Estudios establecen que debido a que las multíparas con nuevos compañeros se presentan con un nuevo antígeno paterno, surge la hipótesis de que éstas tendrían el mismo riesgo de padecer preeclampsia que la nulípara. (1,7,8,9)

Tiempo de cohabitación sexual: Periodo transcurrido desde que la gestante inició relaciones sexuales con su última pareja sexual hasta quedar embarazada. Se reporta que menor tiempo de cohabitación con el nuevo compañero mayor riesgo de desarrollar preeclampsia. (4,8)

Edad gestacional: Según la clasificación de los trastornos hipertensivos durante del embarazo, la preeclampsia se desarrolla después de las 20 semanas de gestación. (10)

Edad materna: Pues se reporta que en los países desarrollados el grupo que presenta preeclampsia con más frecuencia son mujeres de 30 años o más; mientras que en los países en vías de desarrollo se presenta en mujeres jóvenes entre 15 a 25 años. (11)

Para la recolección de la información se procedió a entrevistar y registrar a las pacientes gestantes ingresadas en el área de alto riesgo, hospitalización y a las que asistían a consulta externa con diagnóstico de preeclampsia, utilizando una hoja recolectora de datos, posteriormente dicha información fue comprobada en las historias clínicas.

Se definió la presencia de preeclampsia si la paciente presentaba presión arterial $\geq 140/90$, proteinuria en 24 horas ≥ 300 mg/24h, creatinina ≥ 1.2 mg/dl, enzimas hepáticas elevadas, con o sin presencia de signos de alarma (cefalea, epigastralgia, acúfenos, fotopsia). (3,10)

Para el análisis estadístico se utilizó Evidence Based Medicine (EBM) Calculator.

Resultados

En el período de mayo del 2010 – marzo 2011 se estudiaron 136 mujeres multigestas en el servicio de Gineco-Obstetricia del Hospital Teodoro Maldonado Carbo (HTMC). El grupo control lo formaron mujeres multigestas normotensas con o sin cambio de pareja y preeclámpticas sin cambio de pareja que corresponden al 85.3% (n=116), mientras el grupo caso estuvo formado por mujeres preeclámpticas con cambio de pareja que corresponde al 14.7% (n=20). Se realizó el cálculo estadístico por Evidence Based Medicine Calculator donde se obtuvo una p: 0.74, Odds Ratio: 0.83, IC 95%: 0.41-1.68. (Tabla 1)

El 75% de mujeres con un tiempo de cohabitación sexual menor de un año desarrollaron preeclampsia, mientras que el 71.8% de mujeres con tiempo de cohabitación sexual mayor a un año no desarrollaron preeclampsia, se obtuvo un valor $p=0.03$, OR: 7.67, IC 95%: 2.15-27.36. (Gráfico 1)

En lo que corresponde a edad gestacional se encontró mayor distribución entre las semanas 29 a 32, con un promedio de 30.9 semanas con una Desviación Estándar (DS) de ± 2.15 en aquellas preeclámpticas que cambiaron de pareja y un promedio de 30.2 semanas con una DS de ± 2.82 en aquellas preeclámpticas que no cambiaron de pareja. (Tabla 2)

En la edad materna se encontró mayor distribución entre los 25 a 29, con un promedio de 28.7 años con una DS de ± 4.2 en aquellas preeclámpticas que cambiaron de pareja y un promedio de 27.4 semanas con una DS de ± 2.9 en aquellas preeclámpticas que no cambiaron de pareja. (Tabla 3)

Tablas y Gráficos

Tabla 1. Relación del cambio de Paternidad y la aparición de Preeclampsia con en el HTMC, Mayo del 2010-Marzo del 2011

	Cambio de paternidad	Sin cambio de paternidad	Total	Riesgo Absoluto
Preeclampsia (+)	20	32	52	0.38
Preeclampsia (-)	36	48	84	0.43
Total	56	80	136	0.41
<p>p= 0,74 Odds Ratio: 0.83 IC 95%: 0.41 – 1.69</p>				

Fuente: Encuesta realizada en el área de gineco-obstetricia del Hospital Teodoro Maldonado Carbo (HTMC)

Gráfico 1. Preeclampsia y tiempo de exposición a nueva pareja en mujeres multigestas en el HTMC, Mayo 2010 – Marzo 2011



p= 0,003

Odds Ratio: 7.67

IC 95%: 2.15 – 27.36

Fuente: Hoja recolectora de datos

Tabla 2. Relación de edad gestacional en las pacientes preeclápticas con cambio de compañero vs pacientes preeclápticas sin cambio de compañero

Edad Gestacional	Cambio compañero (n=20)		Sin cambio de compañero (n=36)	
21-24	0	0%	2	5.5%
25-28	2	10%	4	11.1%
29-32	14	70%	24	66.6%
33-36	4	20%	6	16.6%
37-40	0	0%	0	0%
Promedio DS	30.9 ±2.15		30.2 ±2.82	

Fuente: Encuesta realizada en el área de gineco-obstetricia del Hospital Teodoro Maldonado Carbo (HTMC)

Tabla 3. Relación de edad materna en las pacientes preeclápticas con cambio de compañero vs pacientes preeclápticas sin cambio de compañero

Edad Materna	Cambio compañero (n=20)		Sin cambio de compañero (n=36)	
15-19	0	0%	0	0%
20-24	3	15%	4	11.1%
25-29	9	45%	26	72.2%
30-34	6	30%	5	13.8%
35-39	2	10%	1	2.7%
Promedio DS	28.75 ±4.2		27.4 ±2.9	

Fuente: Encuesta realizada en el área de gineco-obstetricia del Hospital Teodoro Maldonado Carbo (HTMC)

Discusión

De acuerdo a la Sociedad Internacional del Estudio de la Hipertensión en el embarazo, la preeclampsia se define como un desorden multisistémico específico del embarazo caracterizado por hipertensión arterial $>140/90$ mmHg y >300 mg de proteínas totales en orina de 24 h, asociado a múltiples factores de riesgo ampliamente estudiados. (10, 12, 13)

En el presente estudio se intentó identificar el cambio de pareja como un factor de riesgo significativo para la aparición de preeclampsia y demostró que existen características similares y discordantes con autores e investigaciones realizadas en otros países.

En base a los datos obtenidos se calculó el Chi^2 teniendo como resultado una $p= 0.74$ que estadísticamente no es significativa, por tanto no existe relación entre el cambio de paternidad y preeclampsia. Estudios realizados en diversos países al igual que nuestro estudio, encontraron que el cambio de paternidad no es un factor de riesgo significativo para preeclampsia. (6, 9, 13)

Por otro lado, algunos estudios encontraron que el cambio de paternidad sí es un factor de riesgo significativo que incrementa el riesgo de preeclampsia. (1, 4, 5, 7, 8, 14). Incluso, un estudio demostró que en Sudáfrica el cambio de paternidad puede ser protector en algunos casos, en otros puede aumentar el riesgo de preeclampsia (15). Aunque éstos estudios en su mayoría indican que el aumento del riesgo se debería al largo periodo intergenésico que suele acompañar un cambio de compañero, pues afirman que el riesgo de preeclampsia es mayor mientras más prolongado sea el periodo intergenésico, incluso llega a ser similar que el riesgo de las nulíparas. (2, 4, 6, 14, 13, 16, 17)

También se obtuvo que el 75% de mujeres con un tiempo de cohabitación sexual menor de un año desarrollaron preeclampsia, mientras que el 71.8% de mujeres con un tiempo de cohabitación sexual mayor a un año no desarrollaron preeclampsia, es decir, a menor tiempo de cohabitación existe mayor riesgo de desarrollar preeclampsia. Éstos resultados coinciden con un estudio realizado en Irlanda publicado en el año 2002, en el que se demostró que las pacientes multigrávidas, con período de cohabitación sexual mayor a 6 meses tienen un riesgo disminuido de preeclampsia (18). Dentro de esta

misma línea muchos autores han hecho estudios y concluyen que un corto tiempo de cohabitación sexual incrementa el riesgo de preeclampsia. (19, 21, 22). Todo esto sería a causa de un mecanismo inmunológico: En 1975, Need observó que la reacción linfocítica mixta existente entre las células de la madre y las células de un segundo padre es 8 veces mayor que la reacción linfocítica entre las células de la madre con las células del primer padre. (21). La hipótesis es que el riesgo de preeclampsia se puede reducir con la exposición materna repetida y adaptación específica a antígenos extraños de la pareja. Según esta hipótesis, una nueva pareja representa nuevos antígenos, lo que resulta en un riesgo de preeclampsia similar al riesgo durante el primer embarazo, esto fortalece el argumento de que la preeclampsia resulta de una incapacidad relativa para inducir la tolerancia materna ante aloantígenos paternos. (13, 20)

En el 2008 Roberta B. y col describen que los antígenos paternos corresponden a las proteínas que se encuentran en el plasma seminal y en el semen llamadas: Proteínas reproductivas masculinas (MRPs), las cuales desempeñan un papel fundamental en la evolución y la inmunología de la reproducción. Según los inmunólogos, las MRPs causan inflamación en el tracto genital femenino para prepararlo para la implantación del embrión; pero su impacto en la resultante obstétrica aún no ha sido estudiado a profundidad; sin embargo, la evidencia sugiere que su papel puede ser de largo alcance, ya que existen observaciones epidemiológicas y clínicas que sugieren que una corta duración a la exposición a las proteínas reproductivas masculinas pueden elevar el riesgo de preeclampsia. (23). Además del cambio de paternidad, el primer embarazo, el embarazo adolescente, los embarazos fuera del matrimonio y la inseminación por donación de espermatozoides son marcadores que han demostrado que incrementan el riesgo de preeclampsia, ya que representan eventos reproductivos que representan que la mujer es relativamente inocente ante los MRPs de su pareja. (20, 23).

Un largo periodo de cohabitación sexual antes de la concepción reduce el riesgo de preeclampsia ya que se promueve la tolerancia materna a las MRPs.

La relación de la edad gestacional en que apareció la preeclampsia en las pacientes que cambiaron de compañero vs las que no cambiaron de compañero, se observó que el mayor número de embarazos para ambos grupos independientemente para el cambio de pareja presenta una edad gestacional que fluctúa entre las 29 a 32 semanas. La literatura describe que la edad gestacional de aparición de la preeclampsia ocurre después de las 20 semanas. (3, 10, 13)

La relación de la edad materna y presentación de la enfermedad se ha descrito que tiene mayor incidencia en las pacientes adolescentes menores de 15 años y mayores de 40 años (11, 24, 25). En nuestro estudio las pacientes eran mayores de 18 años y no hubieron pacientes mayores de 40 años, la edad materna en que apareció la preeclampsia en las pacientes que cambiaron de compañero vs las que no cambiaron de compañero, se obtuvo que la mayor incidencia es entre los 25 a 29 años en ambos grupos, es decir, no varía la edad materna en presentar la enfermedad si existe la presencia o no del factor cambio de paternidad.

Conclusiones

El cambio de paternidad no es un factor de riesgo significativo para el desarrollo de preeclampsia, sin embargo, hay razones para seguir esta línea de investigación debido al papel que desempeñan las proteínas reproductoras masculinas en el tema de la reproducción humana.

De acuerdo a lo estudiado se concluye que un largo periodo de cohabitación antes de la concepción reduce el riesgo de preeclampsia, porque durante éste periodo promueve la tolerancia materna a las MRPs. Por tanto en las concepciones naturales puede ser preferible ampliar la duración de la cohabitación sexual antes de intentar concebir.

Los datos sobre las relaciones sexuales nuevas y múltiples son desafiados por factores de confusión; es por esta razón que estudios epidemiológicos previos y diseños de ensayos clínicos que han usado medidas indirectas acerca de la exposición ante nuevas proteínas reproductoras masculinas, han sido difíciles de interpretar.

Para obtener un resultado estadísticamente significativo se requiere una muestra de tamaño adecuado y una recolección de datos de forma prospectiva y detallada para establecer el verdadero significado de éste factor de riesgo en particular.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Tubbergen P, Lachmeije A, Althuisius S, Vlak L. Change in paternity: a risk factor for preeclampsia in multiparous women? Division of Maternal-Fetal Medicine, Department of Obstetrics and Gynaecology, Free University Hospital, Amsterdam, The Netherlands Received 2 November 1998.
2. Deen ME; Ruurda LG; Wang J; Dekker GA. Risk factors for preeclampsia in multiparous women: primipaternity versus the birth interval hypothesis. *J Matern Fetal Neonatal Med*: 19(2): 79-84, 2006 Feb. MEDLINE PMID: 16581602.
3. Sánchez E. Sixto. Epidemiología de la Preeclampsia. *Rev Per Ginecol Obstet*. 2006;52(4):213-218.
4. Dekker G, Robillard PY. *J Reprod Immunol*. The birth interval hypothesis-does it really indicate the end of the primipaternity hypothesis. 2003 Aug;59(2):245-51.
5. 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;157(12):1108-14.
6. Trostad LI, Eskild A, Magnus P, Samuelsen SO, Nesheim BI. Changing paternity and time since last pregnancy; the impact on pre-eclampsia risk. A study of 547 238 women with and without previous pre-eclampsia. *Int J Epidemiol*. 2001;30(6):1317-22.
7. Robillard PY, Hulsey TC, Alexander GR, Keenan A, de Caunes F, Papiernik E. Paternity patterns and risk of preeclampsia in the last pregnancy in multiparae. Department of Neonatology, University Hospital of Pointe-à-Pitre (French West Indies), Guadeloupe. 1993.
8. Li DK, Wi S. Changing paternity and the risk of preeclampsia/eclampsia in the subsequent pregnancy. Division of Research, Kaiser Foundation Research Institute, Kaiser Permanente, Oakland, CA 94611, USA. 2000.
9. Trupin LS; Simon LP; Esk en azi B. Change in paternity: a risk factor for preeclampsia in multiparas. *Epidemiology*; 7 (3); 240-4, 1996.
10. Gonzalez Merlo, J. A. Vanrell, X. Iglesia Guiu. Protocolos de diagnósticos y tratamiento en obstetricia y ginecología. Editorial Salvat. Barcelona-España 2005.

11. Women`s and Children`s Division, Lyell McEwin Hospital. Preeclampsia: Is the immune maladaptation hypothesis still standing? University of Adelaide, SA, Australia. 76 (1-2):8-16. Epub 2007.
12. Dornhöfer N, Stepan H. Preeclampsia – More than a pregnancy complication. *Human Ontogenetics* 2(1), 2008, 29–38
13. Skjaerven R, Wilcox AJ, Lie RT: The interval between pregnancies and the risk of preeclampsia. *N Engl J Med* 2002; 346:33–38.
14. Basso O, Christensen K and Olsen J. Higher Risk of Pre-Eclampsia after Change of Partner. An Effect of Longer Interpregnancy Intervals? *Epidemiology*, Vol. 12, No. 6 (Nov., 2001), pp. 624-629.
15. Alvarado M, Durand J, Rodriguez O, Correa A. Primipaternidad y desarrollo de preeclampsia a partir de segunda gestación. Centro de Salud Materno Infantil Santa Isabel El Porvenir, 2002 – 2006. *Rev. Med. Vallejana*. Vol. 6 N° 1. Pag 24 a 31.
16. Zhang J, Patel G. Partner change and perinatal outcomes: a systematic review. *Paediatr Perinat Epidemiology* 2007 Jul;21 Suppl 1:46-57.
17. Zhang J. Partner change, birth interval and risk of pre-eclampsia: a paradoxical triangle. 2007. *Paediatric and Perinatal Epidemiology*, 21 (Suppl. 1), 31–35.
18. Verwoerd GR, Hall DR, Grové D, Maritz JS, Odendaal HJ. Primipaternity and duration of exposure to sperm antigens as risk factors for pre-eclampsia. *Int J Gynaecol Obstet*. 2002 Aug; 78(2):121-6.
19. Kho EM, McCowan LM, North RA, Roberts CT, Chan E, Black MA, Taylor RS, Dekker GA: On behalf of the SCOPE Consortium: duration of sexual relationship and its effect on preeclampsia and small for gestational age perinatal outcome. *J Reprod Immunol* 2009; 82:66–73.
20. Christopher W. G. Redman, Ian L. Sargent. Immunology of Pre-Eclampsia. *Am J Reprod Immunol* 2010; 63: 534–543 doi:10.1111/j.1600-0897.2010.00831.
21. Mahomed N, Moodley J. Pre-eclampsia - a problem of primipaternity not primigravidity? *J Obstet Gynaecol*. 2000 Sep;20(5).

22. Need JA. Pre-eclampsia in pregnancies by different fathers: immunological studies. *Br Med J.* 1975 Mar 8;1(5957):548-9.
23. Roberta B. Ness, David A. Grainger, Male Reproductive Proteins and Reproductive Outcomes. *Am J Obstet Gynecol.* 2008 June ; 198(6): 620.e1–620.e4.
24. Wilson MI, Goodwin TM, Pan VI, Ingles SA. Molecular epidemiology of preeclampsia. *Obstet and Gynecol Survey* 2003; 58(1):39-66.
25. Roberts JM, pearson G, Cutler J, Lindheimer M. Summary of the NHLBI Working Group on Research on Hypertension During Pregnancy. *Hypertension* 2003; 41: 437-445.