



Posible asociación entre preeclampsia-eclampsia y la edad paterna: estudio piloto

Liliana García-Ortiz,* José Gutiérrez-Salinas,** Carlos Galaviz-Hernández,*** María del Carmen Chima-Galán,* José M Hilton-Cáceres,**** Fernando Escobedo-Aguirre,**** Marlene de la Peña-Gutiérrez,¹ Antonio Iniesta-Mejía,² Juan Miranda-Murillo²

Nivel de evidencia: II-2

RESUMEN

Antecedentes: la preeclampsia es la primera causa de muerte materno-fetal en todo el mundo. Los estudios epidemiológicos recientes muestran que la madre y el padre contribuyen al riesgo de preeclampsia.

Objetivo: determinar si existe asociación entre la preeclampsia y la edad del padre.

Material y método: estudio de casos y controles que analiza a las pacientes con preeclampsia-eclampsia y a sus parejas. La clasificación se hizo de acuerdo con los criterios del *National High Blood Pressure Education Program Working Group*. El grupo control lo conformaron mujeres con embarazo normal y sus parejas.

Resultados: se obtuvieron 27 casos con preeclampsia leve, 13 con preeclampsia severa y 40 controles con embarazo normal. También se estudiaron todas las parejas de las embarazadas. El análisis estadístico de variancia de edades mostró que las parejas de las mujeres del grupo de preeclampsia tuvieron mayor variancia que los hombres del grupo control ($p < 0.001$; valor de $F = 5.084$).

Conclusiones: si bien no existe una clara explicación de cómo la edad paterna influye en el riesgo de preeclampsia, la interacción impronta paterna-materna y la senescencia espermática acompañada de acortamiento telomérico de los cromosomas, podrían ocasionar la inactivación de toda una red de señales relacionadas con el origen de la enfermedad.

Palabras clave: preeclampsia, eclampsia, edad paterna, impronta, invasión trofoblástica.

ABSTRACT

Background: The preeclampsia is a multisystemic syndrome that occupied the first cause of maternal and fetal mortality around the world. Epidemiologic studies shown both mother and father contribute at the same risk for preeclampsia.

Objective: To determinate if there is an association between preeclampsia and paternal age.

Material and method: Preeclampsia-eclampsia patients and couples were analyzed in agree to "National High Blood Pressure Education Program Working Group" classification, and a control group constituted by normal pregnant women and couples was included.

Results: There were 27 cases with mild preeclampsia and her couples, 13 cases with severe preeclampsia and her couples and 40 controls conformed by normal pregnant women and her couples. The statistical analysis of variance of the ages shown that men from preeclamptic group had a greater variance in contrast with man of control group ($p < 0.001$; valor of $F = 5.084$).

Conclusions: Although is not clear how paternal age interview in preeclampsia risk, the interaction between paternal-maternal imprinting and spermatoc senescence, followed by shortened telomeres of chromosome, could be produce the inactivity of a whole network of signals implicated in disease aetiology.

Key words: preeclampsia, eclampsia, paternal age, imprinting, trophoblastic invasion.

RÉSUMÉ

Contexte: La prééclampsie est la principale cause de mortalité maternelle et foetale à travers le monde. Des études épidémiologiques récentes montrent que le père et la mère contribuent au risque de prééclampsie.

Objetif: déterminer l'association entre la prééclampsie et l'âge du père.

Matériel et méthodes: étude cas-témoins qui a analysé les patientes avec prééclampsie-éclampsie et de leurs partenaires. La classification a été faite selon les critères du National High Blood Pressure Education Program Groupe de travail. Le groupe témoin était constitué de femmes ayant une grossesse normale et à leurs partenaires.

Résultats: Il y avait 27 cas ayant une prééclampsie modérée, 13 avec pré-éclampsie sévère et 40 témoins à la grossesse normale. Il a examiné tous les couples de femmes enceintes. L'analyse statistique de variance a montré que l'âge des couples de femmes dans le groupe pré-éclampsie avaient variance plus élevée que les hommes dans le groupe témoin ($p < 0,001$, la valeur de $F = 5084$).

Conclusions: Bien qu'il n'y ait pas d'explication claire de la façon dont l'âge du père influe sur le risque de prééclampsie, l'interaction paternelle et maternelle sénescence impression accompagnée par une diminution du spermatozoïdes marque interaction maternelles et paternels vieillissement accompagné par le raccourcissement des télomères des chromosomes, pourrait provoquer l'inactivation d'un réseau de signaux liés à l'origine de la maladie.

Mots-clés: la pré-éclampsie, éclampsie, l'âge du père, empreinte, l'invasion trophoblastique.

RESUMO

Antecedentes: A pré-eclâmpsia é a principal causa de morte materna e fetal em todo o mundo. Recentes estudos epidemiológicos mostram que o pai e a mãe contribuem para o risco de pré-eclâmpsia.

Objetivo: determinar a associação entre pré-eclâmpsia e da idade do pai.

Material e Métodos: estudo caso-controle, que analisou pacientes com pré-eclâmpsia-eclâmpsia e seus parceiros. A classificação foi feita de acordo com os critérios do National High Blood Pressure Education Program Working Group. O grupo controle foi composto de mulheres com gravidez normal e seus parceiros.

Resultados: Houve 27 casos com pré-eclâmpsia leve, 13 com pré-eclâmpsia grave e 40 controles com a gravidez normal. Ele analisou todos os pares de mulheres grávidas. A análise estatística de variância mostrou que os casais de idades das mulheres no grupo de pré-eclâmpsia apresentaram maior variação do que os homens do grupo controle ($p < 0,001$, valor de $F = 5,084$).

Conclusões: Embora não haja nenhuma explicação clara de como a idade paterna afeta o risco de pré-eclâmpsia, a interação materna, imprinting parental e senescência esperma acompanhado pelo encurtamento dos telômeros dos cromossomos, pode causar a inativação de uma rede de sinais relacionados com a origem da doença.

Palavras-chave: pré-eclâmpsia, a eclâmpsia, a idade paterna, marca a invasão trofoblástica.

La preeclampsia es un síndrome que se distingue por la coexistencia de vasoespasmo que disminuye la perfusión sistémica y la activación de los sistemas de coagulación; aparece después de la vigésima semana de embarazo o en el posparto.^{1,2}

La preeclampsia es una de las principales causas de muerte materno-fetal (36.2%); la incidencia en el mundo es de 3%, y la incidencia en México es de entre 5 y 10% de todos los embarazos.³⁻⁵

El cuadro clínico se caracteriza por hipertensión arterial *de novo* acompañada de: proteinuria, cefalea, acúfenos, fofenos, edema (principalmente en la cara y las manos), dolor abdominal o alteración en las pruebas de laboratorio. La eclampsia se manifiesta cuando además de la preeclampsia hay convulsiones o estado de coma sin otra causa aparente.⁶⁻⁸

La preeclampsia se clasifica en: 1) preeclampsia leve: presión arterial $\geq 140/90$ mmHg, proteinuria de 300 mg/24 horas o su equivalente en tiras reactivas determinada en dos ocasiones; 2) preeclampsia grave: presión arterial de $\geq 160/110$ mmHg, proteinuria de 2 g/24 h o su equivalente en tiras reactivas, creatinina sérica $>$ de 1.2 mg/dL, trombocitopenia $\leq 150,000$ cel/mm³, oliguria \leq a 500 mL/24 h, acompañada de cefalea, alteraciones visuales o auditivas y 3) eclampsia.^{2,6}

Las causas de la preeclampsia aún no están claramente identificadas, de ahí que también se le conozca como la "enfermedad de las teorías".⁹ Se relaciona con edad

* Laboratorio de Medicina Genómica.

** Laboratorio de Bioquímica y Medicina Experimental, División de Investigación Biomédica.

Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, ISSSTE.

*** Centro Interdisciplinario de Investigación para el Desarrollo Integral Regional, IPN, Unidad Durango.

**** Departamento de Ginecología, Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, ISSSTE.

¹ Hospital Regional 1° de Octubre, ISSSTE.

² Hospital Regional Gral. Ignacio Zaragoza, ISSSTE.

Correspondencia: Dra. Liliana García Ortiz. División de Medicina Genómica. Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, ISSSTE. San Lorenzo 502, primer piso, colonia Del Valle, México 03100, DF. Correo electrónico: garortiz@yahoo.com
Recibido: febrero, 2011. Aceptado: febrero, 2011.

Este artículo debe citarse como: García-Ortiz L, Gutiérrez-Salinas J, Galaviz-Hernández C, Chima-Galán MC y col. Posible asociación entre la preeclampsia-eclampsia y la edad paterna: estudio piloto. Ginecol Obstet Mex 2011;79(4):190-195.

avanzada de la madre (mayor de 35 años) o poca para el embarazo (adolescentes), antecedentes familiares de preeclampsia, preeclampsia en embarazos previos, embarazo molar, múltiple o gemelar, esposo con antecedentes familiares de preeclampsia, hipertensión y enfermedad renal crónicas, diabetes mellitus o ser de raza afroamericana.^{1,10}

Los estudios epidemiológicos recientes demuestran que la preeclampsia tiene características hereditarias y que la madre y el padre contribuyen al riesgo de la misma. También se plantea que la edad del padre puede ser un factor de riesgo para preeclampsia porque el desarrollo de la placenta y el fetal dependen de la expresión de genes de origen paterno.^{10,11}

El conocimiento de la repercusión de la edad del padre en la progresión de la preeclampsia es interesante porque hasta ahora no se ha evaluado. Con este propósito se diseñó un protocolo para determinar si existe o no asociación entre la preeclampsia y la edad de la pareja.

MATERIAL Y MÉTODO

Estudio de casos y controles efectuado durante tres años en dos hospitales regionales: General Ignacio Zaragoza y 1° de Octubre, ambos del ISSSTE y en el Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, ISSSTE, de la Ciudad de México. Todos los participantes en el estudio firmaron un consentimiento informado. De acuerdo con el diagnóstico, los sujetos de estudio se dividieron en tres grupos: mujeres con preeclampsia leve y sus esposos; mujeres con preeclampsia grave y sus esposos y el grupo control de mujeres con embarazo normal y sus respectivas parejas.

La clasificación de la preeclampsia se realizó de acuerdo con los criterios del *National High Blood Pressure Education Program Working Group*.¹² También se tomaron en cuenta los datos sociodemográficos, los antecedentes obstétricos y la historia clínica de cada participante.

El análisis estadístico se realizó con el programa GraphPad Prism V-4 (GraphPad Software, San Diego, Cal.). Los resultados se comunican como promedios \pm desviación estándar o como medianas y cuartiles (25 y 75%), según corresponda. Los promedios se evaluaron con la prueba de la *t* de Student para datos no pareados con corrección de Welch y la diferencia de la varianza entre los grupos se contrastó por medio de la prueba LSD-Fisher (prueba *F*).^{13,14} En todos los casos se consideró un valor de $p < 0.05$ como estadísticamente significativo.

RESULTADOS

Se analizaron 80 parejas (160 participantes) que se dividieron en grupos de casos y controles, y por género (Cuadro 1). De los antecedentes familiares en el grupo de casos y controles (mujeres y hombres) destacaron la diabetes mellitus y la hipertensión arterial sistémica. En relación con los antecedentes familiares con influencia en la aparición de preeclampsia, se observó que las mujeres del grupo de casos tuvieron más antecedentes de este tipo que las del grupo control (22.5 vs 5%; $p = 0.0476$; respectivamente).

No se encontró ninguna diferencia significativa entre el promedio de edad de las mujeres del grupo de casos y las del grupo control, ni en la edad de los varones de ambos grupos. Sin embargo, el análisis estadístico de la edad en cada grupo de estudio (casos y controles, femeninos y masculinos) muestra que las mujeres del grupo control tuvieron el promedio de edad más bajo de todos los grupos (29.5 ± 7.2 años).

Los hombres del grupo de casos tuvieron el promedio de edad más alto de todos los grupos (32.6 ± 7.1 años), el máximo de edad (48 años), y una media de edad de 2.5 a 3 años mayor en comparación con el grupo control para su mismo género (Cuadro 2).

En el Cuadro 3 se incluyen los casos de preeclampsia leve y severa, y el promedio de su edad se comparó con la de los controles. Los casos se distribuyeron de la siguiente manera: 27 casos con preeclampsia leve y sus parejas, 13 casos con preeclampsia severa y sus parejas y 40 controles con embarazo normal y sus parejas.

Se generó la diferencia de edades entre los hombres y las mujeres de cada grupo de estudio restando la edad de la mujer a la edad del hombre en cada pareja. Los resultados de tal diferencia se agruparon en tres tipos: 1) resultado negativo: cuando la edad de la mujer fue mayor que la del hombre; 2) resultado en cero: cuando tuvieron la misma edad, y 3) resultado positivo: cuando la edad del hombre fue mayor que la de la mujer. En este estudio se obtuvieron 13 parejas en el grupo de casos y 10 en el grupo control donde la mujer tuvo mayor edad que el hombre; 3 parejas en ambos grupos tuvieron igual edad (resultado cero) y en 24 parejas del grupo de casos y en 27 del grupo control, el hombre tuvo mayor edad que la mujer (resultado positivo). Una vez obtenidos los valores de la diferencia de edad hombre-mujer, de casos y controles, se dividieron de acuerdo con el resultado de la diferencia en negativos y positivos (Cuadro 4).

Cuadro 1. Características generales y antecedentes familiares de los sujetos del grupo de casos y de controles divididos por género

		Variable	Casos	Controles
Femenino	n		40	40
	Edad (años)		30.78 ± 6.6	29.58 ± 7.27
	Antecedentes familiares (%)			
	Diabetes mellitus		9 (22.5)	11 (27.5)
	Hipertensión arterial sistémica		17 (42.5)	17 (42.5)
Masculino	n		40	40
	Edad (años)		32.6 ± 7.15	30.78 ± 6.3
	Antecedentes familiares (%)			
	Diabetes mellitus		2 (5)	0
	Hipertensión arterial sistémica		2 (5)	2 (5)
		Antecedentes familiares de preeclampsia-eclampsia	9 (22.5)*	2 (5)
		Antecedentes familiares de preeclampsia-eclampsia	3 (7.5)	2 (5)

* $p= 0.0476$ con respecto al grupo control; (prueba LSD-Fisher).

Cuadro 2. Análisis estadístico de la edad (expresado en años) de las mujeres y hombres del grupo de casos y de controles

Parámetro	Casos		Controles	
	Femeninos (n = 40)	Masculinos (n = 40)	Femeninos (n = 40)	Masculinos (n = 40)
Promedio	30.78	32.6	29.58	30.78
Desviación estándar	6.589	7.15	7.267	6.298
E.E.	1.042	1.01	1.149	0.995
Mínimo	16	17	17	19
Máximo	40	48	44	44
Percentil 25%	27.5	28	23.5	25.5
Mediana	32	32.5	29	31
Percentil 75%	35.5	37.5	33.5	36

Cuadro 3. Análisis comparativo de la edad (expresado en años) de las mujeres y de los hombres del grupo de casos y de controles. Además, en el grupo de casos, se dividieron en leve y severa de acuerdo con la presentación clínica de la preeclampsia

Leve	Femeninos		Parámetro	Leve	Masculinos	
	Severa	Control			Severa	Control
27	13	40	n	27	13	40
31	30.31	29.58	Promedio	33.07	30.62	30.78
6.183	7.609	7.267	Desviación estándar	6.164	9.07	6.298
1.19	2.11	1.149	E.E.	1.186	2.515	0.996
16	16	17	Mínimo	23	17	19
40	39	44	Máximo	48	48	44
28	26	23.5	Percentil 25%	30	25	25.5
32	30	29	Mediana	33	28	31
35	37	33.5	Percentil 75%	35	38.5	36

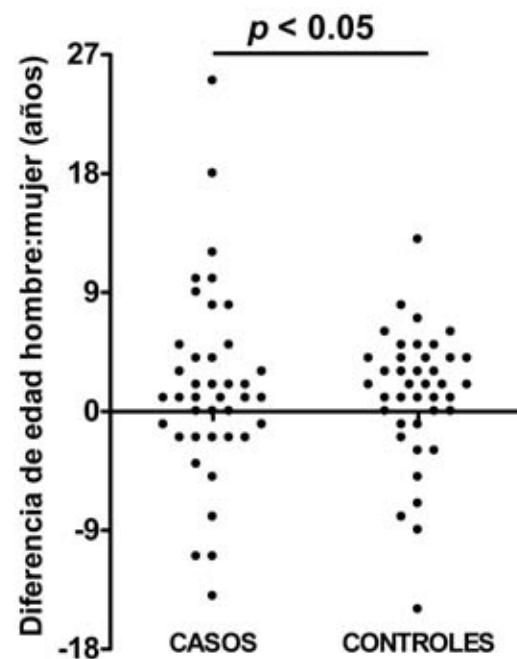
Cuadro 4. Diferencia de edad entre hombres y mujeres de los grupos de casos y de controles. Los resultados se expresan en años y la diferencia puede ser negativa (edad mayor de la mujer con respecto al hombre) o positiva (edad del hombre mayor a la de la mujer)

Parámetro	Diferencia de edad negativa		Diferencia de edad positiva	
	Casos	Controles	Casos	Controles
n	13	10	24	27
Promedio	-5	-5.4	5.75	3.78
Desviación estándar	4.47	4.43	6.01	2.66
E.E.	1.24	1.4	1.23	0.52
Mínimo	-14	-15	1	1
Máximo	-1	-1	25	13
Percentil 25%	-9.5	-8.5	1.5	2
Mediana	-2	-4	3.5	3
Percentil 75%	-2	-1.5	8.5	5

Se observó que cuando en la pareja la mujer tiene mayor edad que el hombre, la diferencia tiene un promedio de -5.4 ± 4.4 años para el grupo control y un promedio de -5 ± 4.4 años para el grupo de pacientes, sin que esto represente una diferencia estadísticamente significativa. Cuando la diferencia de edad es positiva, el promedio de edad en el grupo control tiene un valor de 3.7 ± 2.6 años, mientras que en el grupo de preeclampsia el valor promedio es de 5.7 ± 6 años; a pesar de que existe una diferencia entre ambos valores de 1.9 años, ésta no fue estadísticamente significativa. Sin embargo, al realizar el análisis de varianza entre ambos grupos se encontró que la edad del hombre en el grupo de preeclampsia es mayor que la edad de los hombres en el grupo control (Figura 1), lo que indicó una diferencia estadísticamente significativa entre su varianza ($p < 0.001$ con valor de $F = 5.084$).

CONCLUSIONES

La edad materna se cita como factor de riesgo para la evolución y presentación clínica de la preeclampsia, y pocos son los estudios que toman en cuenta la edad del padre como un posible factor desencadenante de la enfermedad, así como los antecedentes masculinos cuando se realiza la historia clínica de la paciente embarazada que ingresa a los centros mexicanos de salud, públicos o privados. A pesar de lo anterior, existen protocolos internacionales interesados en esta hipótesis que señalan que no es lo mismo que el padre tenga menos de 34 años a que tenga entre 35 y 44 años, debido a que el riesgo de preeclampsia es tres veces más elevado. Y si el padre supera los 44 años,

**Figura 1.** En el grupo de preeclampsia la edad del hombre fue mayor que la de los del grupo control.

la probabilidad de que la madre padezca la enfermedad es ocho veces mayor.¹⁵ Al igual que en este estudio, sólo los hombres que tenían en promedio una diferencia de edad positiva de 5.7 con respecto a la mujer mostraron asociación estadística con preeclampsia ($p < 0.001$).

Entonces, ¿por qué es importante el componente masculino? Aunque no existe una clara explicación de cómo

la edad del padre influye en el riesgo de preeclampsia, hay un número potencial de mecanismos posibles que pueden influir en esta asociación: anormalidades y senescencia en el espermatozoide, mutaciones genéticas o ambientales que pueden afectar el crecimiento placentario-fetal, y mecanismos no clásicos de herencia, como la impronta genómica. Con respecto a este último, los estudios realizados en ratones demostraron que al generar embriones que sólo portan el genoma materno (gineco-genético) o paterno (andro-genético) son incompatibles con la vida; es decir, se necesitan los “*imprinting* genómicos” de la hembra y del macho para que el embrión se desarrolle correctamente.¹⁶ Algunas observaciones similares se han realizado en humanos, en quienes la disomía uniparental paterna (es decir, cuando un par de cromosomas o segmentos cromosómicos provienen sólo de uno de los progenitores, paterno o materno) produce la formación de molas hidatiformes.¹⁷ Los artículos recientes referentes a la expresión génica apoyan la hipótesis de impronta genómica y su relación con la preeclampsia y la edad del padre, porque la implantación de la placenta al útero y la formación del feto la promueven, sobre todo la expresión de genes paternos junto con la supresión de genes maternos.¹⁶ La interacción entre impronta paterna-materna y la senescencia espermática que va acompañada de acortamiento telomérico de los cromosomas podría resultar en inactivación de toda una red de señales relacionadas con la invasión trofoblástica y con la consecuente invasión incompleta del citotrofoblasto, lo que provocaría la permanencia del fenotipo proliferativo en la placenta y, por ende, el inicio de la preeclampsia.

Por lo señalado, se considera prudente incluir a la edad del padre como un marcador clínico temprano de riesgo para la enfermedad, junto con el cumplimiento de la Norma Oficial para ayudar a reducir el índice de mortalidad materno-infantil y para promover programas de actualización con el fin de dar a conocer nuestros resultados, no sólo para el personal de salud, sino también para los derechohabientes vulnerables y el público interesado.

Agradecimientos

Al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACyT) por el apoyo financiero otorgado para la realización de este proyecto (Núm. 13840) y al técnico Sergio Hernández Rodríguez por su valiosa colaboración.

REFERENCIAS

1. Baker PN, Kingdom J. Pre-eclampsia current perspectives on management. 1st ed. USA: Parthenon; 2004:11.
2. Secretaría de Salud. Boletín de Práctica Médica Efectiva de Preeclampsia/Eclampsia. Salud Pub Mex 2006;1-2.
3. Gómez Bravo TE, Briones Garduño JC, Morales Esquivel JG, Rodríguez Roldán M. Mortalidad materna en el Estado de México. Rev Asoc Mex Med Crit y Ter Int 2003;17:199-203.
4. Lachmeijer AM, Arngrimsson R, Bastiaans EJ, Frigge ML, et al. A genome-wide scan for preeclampsia in the Netherlands. Eur J Hum Genet 2001;9:758-764.
5. Secretaría de Salud. Diagnóstico y Manejo de la Preeclampsia/Eclampsia, Lineamiento Técnico. 4^a ed. México: Editorial Secretaría de Salud, 2007;p:60.
6. Wilson R. Recurrent miscarriage and pre-eclampsia. 1^a ed. UK: Editorial World Scientific; 2004:103.
7. Vigil-De Gracia P, Reyes W, Rodríguez-Morales F, Cruz-Brencop R. Eclampsia en América Central. Ginecol Obstet Mex 2002;70:545-550.
8. Noguera F, Ayala T, Arredondo F, Allen M. Algunos conceptos sobre preeclampsia-eclampsia y los avances en su evolución por algunas pruebas de laboratorio. Ginecol Obstet Mex 1997;65:300-304.
9. Belfort MA. Hypertension in pregnancy. 1^a ed. New York: Marcel Dekker, 2003;381.
10. Li De-Kun, Wi S. Changing paternity and the risk of preeclampsia/eclampsia in the subsequent pregnancy. Am J Epidemiol 2000;151:57-62.
11. Harlap S, Paltier O, Deutch L, Knaanie A, et al. Paternal age and preeclampsia. Epidemiology 2002;13:660-667.
12. Chen XK, Wen SW, Krewski D, Fleming N, et al. Paternal age and adverse birth outcomes: teenager or 40+, who is at risk? Hum Reprod 2008;23:1290-1296.
13. Sibai B. Hypertensive disorders in women. 1^a ed. USA: WB Saunders; 2001;262.
14. Bates DM. Nonlinear regression analysis and its applications. 3^a ed. New York: Wiley; 1988;234.
15. Cornish K. An introduction to using statistics in research. 1^a ed. USA: Trend Focus Group; 1998;80.
16. Wagschal A, Feil R. Genomic imprinting in the placenta. Cytogenet Genome Res 2006;113:90-98.
17. Arnaud P, Feil R. Epigenetic deregulation of genomic imprinting in human disorders and following assisted reproduction. Birth Defects Res C Embryo Today 2005;75:81-97.