

Contribución de la interacción entre el genoma y el ambiente a la preeclampsia en un hospital materno de La Habana

Roberto Lardoejt, Gerardo Vargas, Jairo Lumpuy, Ramón García, Yuselis Torres

RESUMEN

INTRODUCCIÓN La preeclampsia es una causa importante de morbilidad y mortalidad durante el embarazo a nivel mundial y una de las principales causas de mortalidad materna en Cuba. Es una enfermedad compleja y multifactorial; en ella no se debe subestimar la interacción de los factores genéticos y ambientales, cuando se persigue una evaluación adecuada de los riesgos para apoyar el asesoramiento genético preventivo y personalizado, así como una atención prenatal más eficaz para prevenir las complicaciones del embarazo.

OBJETIVO Determinar la contribución a la preeclampsia de la interacción entre un genoma predisponente y los factores ambientales adversos en mujeres embarazadas de un hospital materno de La Habana.

MÉTODOS Se presenta la fase exploratoria de un estudio de casos y controles realizado entre enero 2007 y diciembre 2009, a partir de los registros de las pacientes obstétricas del Hospital Universitario Eusebio Hernández, hospital materno de la provincia de La Habana. Se estudiaron 80 mujeres embarazadas con diagnóstico de preeclampsia y 160 controles. Las principales variables fueron: edad, paridad, estado nutricional (medido por el índice de masa corporal), consumo de alcohol, tabaquismo y antecedentes de preeclampsia en los familiares de la mujer embarazada (caso en estudio) o de su pareja. Se utilizaron las pruebas de chi cuadrado de Pearson y la prueba exacta de Fisher para evaluar la significación estadística de la asociación entre las variables y el riesgo relativo como medida de la fortaleza de

la asociación. Se estudió la agregación familiar y se empleó un diseño de casos y controles para evaluar la interacción entre la genética y el ambiente, con el uso de modelos aditivos y multiplicativos.

RESULTADOS Entre los factores de riesgo ambientales estudiados, el consumo de alcohol mostró el mayor efecto sobre el riesgo de preeclampsia (OR 3.87, IC del 95%: 1.64–9.13). Se observó agregación familiar de la preeclampsia, con un incremento del riesgo tanto para los familiares de primer grado (OR 2.43, IC 95%: 1.62–3.73) como para los de segundo grado (OR 1.89, IC del 95%: 1.34–2.68), así como para los familiares del esposo (OR 2.32, IC del 95%: 1.40–3.86). Hubo evidencia de interacción entre el consumo de alcohol y la historia familiar.

CONCLUSIONES Se demostró la agregación familiar de la enfermedad. Esta es la primera evidencia epidemiológica en Cuba de las contribuciones genéticas y ambientales al riesgo de preeclampsia. La agregación familiar constituida por los parientes del esposo demuestra la importancia del genoma fetal en la génesis de la preeclampsia. Cuando existe interacción de los factores de riesgo ambientales con los genéticos, el riesgo de preeclampsia es mayor, en comparación con los riesgos esperados basados en la acción independiente de estas variables.

PALABRAS CLAVE Preeclampsia, toxemia del embarazo, resultado del embarazo, medio ambiente, genética, interacción genoma-ambiente, epidemiología genética, Cuba

INTRODUCCIÓN

La preeclampsia (PE) es un trastorno hipertensivo inducido por el embarazo, que se acompaña de edema, proteinuria o ambos, y se produce después de las 20 semanas de gestación. Afecta principalmente a mujeres nulíparas sin antecedentes de problemas cardiovasculares o renales y es reversible después del parto.[1]

La PE es una causa importante de morbilidad y mortalidad en el embarazo a nivel mundial, representa del 3 al 8% de las complicaciones en el embarazo, incluyendo la muerte perinatal, el parto pretérmino y el retraso del crecimiento intrauterino.[1–5] Junto con la eclampsia, la PE es responsable del 10–15% de las más de 500 000 muertes relacionadas con los trastornos del embarazo a nivel mundial (99% de ellas en países en desarrollo).[1,3] En Cuba, la PE es una de las principales causas de muerte materna y aparentemente se ha producido un aumento en la proporción de la mortalidad materna relacionada con los trastornos hipertensivos del embarazo desde 2009, aunque las cifras son pequeñas: 4 muertes maternas en 2012 para una tasa de 3.2 por cada 100 000 nacidos vivos.[6,7]

Se desconoce la etiología precisa de la PE. No obstante, se considera una enfermedad compleja y multifactorial, cuyas manifestaciones individuales dependen de la interacción de dos o más genes maternos con el genotipo fetal y con los factores ambientales.[8] Los principales factores de riesgo asociados con la PE y la eclampsia son la edad materna (el riesgo es mayor en las edades extremas, <18 años ó >35 años), la nuliparidad, la desnutrición, la pobreza, el bajo nivel escolar, los embarazos

múltiples, el embarazo molar, la diabetes y el lupus eritematoso.[8] Otros factores asociados con un riesgo elevado de PE son las deficiencias de proteína, los anticuerpos anticardiolipina, la obesidad antes del embarazo y los factores genéticos manifestados en los antecedentes familiares (las madres, hermanas e hijas de las pacientes con PE tienen una mayor frecuencia de la enfermedad).[6,8]

En algunos estudios se han identificado regiones cromosómicas y genes candidatos cuyas variantes se han relacionado con una mayor susceptibilidad a la PE, pero estos resultados no han sido confirmados consistentemente en otras poblaciones.[9,10] Los siguientes genes han mostrado un incremento de la susceptibilidad a la PE en diferentes entornos:[9]

- polimorfismo del gen de la enzima metilenotetrahidrofolato reductasa (MTHFR), una flavoproteína involucrada en la remetilación de la homocisteína
- una mutación común que conduce a la sustitución de una glutamina por una arginina en la posición 506 del gen que codifica el factor V de Leiden
- polimorfismos del gen angiotensinógeno
- polimorfismos comunes en el gen que codifica la lipasa lipoproteica y
- el gen NOS3, situado en la región 7q36, que codifica la óxido nítrico sintasa endotelial.

La base de datos genómica del Centro Nacional de Información para Biotecnología de los EE.UU. incluye otros genes que pueden predisponer a la PE: el gen del factor de crecimiento tumoral- α

(TGF- α por sus siglas en inglés); el gen de la α -aducina, que codifica una proteína asociada con la calmodulina y cuyas mutaciones generan cambios en la regulación de la presión arterial en ratas; el gen del receptor de taquiquinina 1, relacionado con la neuroquinina B, sustancia implicada en la regulación vascular en la PE; el gen de la anexina 4, una proteína anticoagulante placentaria; los genes de las moléculas de adhesión y muchos otros que podrían estar relacionados de alguna manera con la fisiopatología de la PE.[8,9]

Se han acumulado evidencias de las respectivas contribuciones genéticas y ambientales en la predisposición a la PE,[8,11,12] pero también se debe considerar la interacción potencial entre ambas. Esto es fundamental cuando el objetivo es la evaluación adecuada de los riesgos para un asesoramiento genético preventivo y personalizado y una atención prenatal más eficaz para prevenir complicaciones del embarazo. Aunque en Cuba se han realizado estudios de factores de riesgo de la PE,[13–15] ninguno ha examinado el efecto de los componentes genéticos y ambientales y su interacción para el riesgo de la PE. Esto podría explicar por qué no hay tablas de referencia de riesgo de PE atribuibles a la predisposición genética (basada en los antecedentes familiares), atribuibles a los factores de riesgo ambientales o a su interacción. Este problema nos conduce a la pregunta: ¿la interacción entre un genoma predisponente y los factores de riesgo ambientales contribuye a un mayor riesgo de PE que el efecto de los factores cuando actúan de forma independiente?

De ahí se deriva la hipótesis de que la interacción entre la predisposición genética de una mujer a la PE y los factores ambientales adversos podría aumentar el riesgo de PE más que si los factores genéticos y ambientales actuaran por separado. Este es el primer estudio en Cuba para abordar esta hipótesis.

Tabla1. Variables del estudio

Variable	Definición	
Edad al parto(años)	<20	
	20–35	
	>35	
Nivel de escolaridad	Bajo	Educación primaria terminada o no
	Medio	Educación secundaria o pre-universitaria, terminadas o no
	Alto	Estudios universitarios terminados o no
Nuliparidad	Ausencia de partos previos	
Estado nutricional (IMC) en consulta inicial de obstetricia (8–11 semanas)	Bajo peso	<19.6
	Normopeso	19.9–24.9
	Sobrepeso	25–29.9
	Obesidad	≥30
Ganancia de peso	Normal: Ganancia de peso ideal según IMC inicial	
	Para personas con bajo peso	11.34–17.28 kg
	Para personas con normopeso	10.53–15.93 kg
	Para personas con sobrepeso	7.56–9.44 kg
	Para personas obesas	5.40–7.55 kg
Consumo de tabaco	La ganancia de peso se consideró excesiva si fue mayor que el límite superior para la categoría de IMC correspondiente	
	Sí/No	
Consumo de alcohol	Cualquier uso, independientemente del número de cigarrillos o de la interrupción del consumo durante el embarazo	
	Sí/No	
Antecedentes familiares de PE	Cualquier uso, independientemente de la dosis o la frecuencia del consumo	
	Sí/No	
	Madre, hermana, tía, abuela, media hermana, suegra, cuñada	

IMC: índice de masa corporal PE: preeclampsia

MÉTODOS

Tipo de estudio y pacientes Esta fase exploratoria de un estudio analítico de casos y controles con registro hospitalario utilizó datos de los nacimientos ocurridos desde enero 2007 hasta diciembre 2009 en el Hospital Universitario Eusebio Hernández, hospital materno de La Habana. Este hospital se encuentra en el municipio de Marianao, cuenta con 312 camas y atiende a una población de aproximadamente 89 000 mujeres en edad fértil, principalmente de los municipios Playa, Lisa y Marianao. Es el centro de referencia provincial para la atención de los recién nacidos con peso inferior a 1 500 g. El hospital atiende más de 4 000 nacimientos al año.

Universo del estudio Estuvo constituido por 124 mujeres embarazadas ingresadas en el servicio de hipertensión y embarazo del hospital. Sus historias clínicas fueron extraídas de la base de datos del hospital. De ellas, se seleccionaron las 80 pacientes que cumplieron los criterios de inclusión que se señalan a continuación:

Criterios clínicos y de laboratorio para el diagnóstico de PE Presión arterial sistólica ≥140 mmHg o presión arterial diastólica ≥90 mmHg, asociada con proteinuria (excreción de ≥0.3 g de proteínas en orina de 24 horas), ambos detectados en una mujer embarazada previamente sana con más de 20 semanas de gestación.[12]

Criterios de inclusión Residencia en el municipio de La Lisa (por conveniencia, pues dos de los autores trabajan en este municipio), parto ocurrido en el Hospital Universitario Eusebio Hernández dentro del período de estudio, diagnóstico clínico y de laboratorio de PE realizado por especialistas del Servicio de Hipertensión y Embarazo del Hospital.

Criterios de exclusión Otras formas clínicas de la hipertensión en el embarazo, tales como la hipertensión gestacional,

hipertensión crónica, hipertensión crónica con PE sobreañadida y eclampsia.

Grupo control Consistió en una muestra de 160 controles (2 por cada caso) que fue seleccionada mediante muestreo de densidad y pareado por año de ingreso, edad y área geográfica del policlínico al que pertenecían en el momento de la captación del embarazo.

Variables de estudio Véase la Tabla 1.

Recogida de datos Se utilizaron los datos del examen físico en el momento de la admisión y se realizaron entrevistas en profundidad a los casos y controles para la construcción del árbol genealógico, utilizando un instrumento diseñado para el estudio y validado por un grupo de expertos constituido por dos ginecólogos-obstetras especializados en trastornos hipertensivos del embarazo, dos genetistas clínicos y un bioestadístico.

El instrumento se utilizó para obtener los datos solicitados mediante una guía de entrevista. Si la paciente tenía conocimientos limitados de su historia familiar, se entrevistó a otros parientes. Los datos fueron registrados en Microsoft Excel 2007, y se analizaron con el programa SPSS v 20.0 y el software estadístico INFOSTAT.

Análisis estadístico

Factores de riesgo ambientales Se utilizaron la prueba de chi cuadrado de Pearson de independencia y homogeneidad y la prueba exacta de Fisher, con un nivel de significación estadística $\alpha = 0.05$. Para los factores cuyas distribuciones tuvieron diferencias estadísticamente significativas entre los casos y los controles, se calcularon el coeficiente de correlación phi (ϕ) y la *odds ratio* (OR) como medidas de la fortaleza de la asociación. Se probó la hipótesis nula para la diferencia de proporciones de

dos muestras independientes, utilizando el software estadístico MICROSTAT. Para este análisis todos los factores no dependientes del genoma se consideraron ambientales.

Factores genéticos La agregación familiar se estudió para cada grado de parentesco, con un enfoque de casos y controles, excluyendo siempre el probando (caso bajo estudio o embarazada para quien se construyó el árbol genealógico).[16]

El coeficiente de heredabilidad (h^2) se obtuvo a partir de la correlación entre los familiares de primer grado (hermanas) y los de segundo grado (medio hermanas), estimada por la proporción de concordancia del probando con cada grupo.

Se utilizó la siguiente fórmula para calcular h^2 :

$h^2 = 4 \times (\text{correlación entre hermanos carnales menos la correlación entre medios hermanos})$

Como la heredabilidad es una proporción, su máximo valor es 1; si el valor es >0 los factores genéticos y ambientales están implicados en la aparición de la enfermedad. Si h^2 es >0.75 , la participación genética es considerable.[17]

Estudio de la interacción entre el genoma y el ambiente Se diseñó un estudio caso-control para calcular la OR de la interacción genoma-ambiente. El análisis de los antecedentes familiares de PE según el grado de parentesco, se consideró un sustituto del genoma.[17] Se seleccionaron para el análisis los tres factores de riesgo ambientales y los tres factores de riesgo genéticos (grado de parentesco) que obtuvieron los mayores valores de OR para la PE. La interacción se consideró importante si la OR observada para el efecto genético y para el efecto de los factores ambientales juntos OR_{ga} (OR de la interacción entre genes y medio ambiente) fue mayor de lo esperado en ambos modelos, aditivo (OR_g + OR_a) y multiplicativo (OR_g x OR_a).[17]

Tabla 2: Distribución de los factores de riesgo ambientales y los antecedentes familiares de preeclampsia en casos y controles

Factores de riesgo	Casos (n = 80)		Controles (n = 160)		Z	Valor de p
	Valor	(%)	Valor	(%)		
Ambientales						
Bajo nivel educacional	5	6.3	3	1.9	1.78	0.03
Consumo de alcohol	15	18.8	9	5.6	3.09	<0.001
Tabaquismo	28	35.0	34	21.3	2.29	0.01
Ganancia excesiva de peso	27	33.8	37	23.1	1.75	0.03
Sobrepeso y obesidad (IMC ≥ 25)	26	32.5	33	20.6	2.01	0.02
Bajo peso (IMC <19.6)	16	20.0	19	11.9	1.69	0.04
Nuliparidad	36	45.0	57	35.6	1.41	0.07
Edad >35 años al parto	11	13.8	9	5.6	2.14	0.01
Edad <20 años al parto	22	27.5	24	15.0	2.31	0.01
Antecedentes familiares de preeclampsia*	Valor	(%)	Valor	(%)		
Cuñada	19/53	35.8	7/91	7.7	4.52	<0.001
Suegra	28/80	35.0	9/119	7.6	4.87	<0.001
Media hermana	10/28	35.7	6/70	8.6	3.28	<0.001
Abuela	26/80	32.5	7/122	5.7	5.03	<0.001
Tía	31/80	38.8	31/122	25.4	2.01	0.02
Hermana	18/80	22.5	17/125	13.6	1.65	0.04
Madre	30/80	37.5	37/160	23.1	2.34	0.009

* Para los casos y controles, el cociente representa la proporción de familiares que tuvieron preeclampsia entre todos los parientes reportados para ese grado de parentesco (el denominador representa el número de familiares según grado de parentesco a los que se les preguntó sobre la presencia de preeclampsia; el numerador es la cifra verificada).

IMC: índice de masa corporal

Ética Se obtuvo el consentimiento informado por escrito de las pacientes y los familiares que participaron en el estudio y toda la información recogida fue confidencial. El estudio fue aprobado por el comité de ética de investigación del Centro Nacional de Genética Médica.

RESULTADOS

Estudio de los factores de riesgo ambientales Tanto en los casos como en los controles, los factores no dependientes del genoma más frecuentes fueron la nuliparidad, el tabaquismo, la ganancia excesiva de peso y el IMC ≥ 25 . Todos resultaron significativamente más frecuentes en los casos que en los controles,

con la excepción de nuliparidad (Tabla 2). De estos, en el análisis caso-control se encontraron cinco factores de riesgo estadísticamente significativos para la PE. Los mayores valores del OR fueron para el consumo de alcohol, edad >35 años y edad <20 años al momento del parto (Tabla 3).

Estudio de los factores genéticos El antecedente familiar de PE fue más común en los casos que en los controles, con mayor frecuencia en tías, madres y cuñadas y menor en las hermanas (Tabla 2). Se observó agregación familiar de la PE en los parientes de los casos en comparación con los de los controles ($p < 0.05$). Entre los factores de riesgo ambientales estudiados, el

consumo de alcohol mostró el mayor efecto sobre el riesgo de preeclampsia (OR 3.87, IC del 95%: 1.64–9.13). Se observó agregación familiar de PE; el riesgo se incrementó tanto en los familiares de primer grado (OR 2.43, IC 95% 1.62–3.73) como en los de segundo grado (OR 1.89, IC del 95%: 1.34 a 2.68), así como para los familiares del esposo (OR 2.32, IC del 95% 1.40–3.86). Sobre la base de las OR, los antecedentes familiares que confieren el mayor riesgo de PE son aquellos con abuelas (7.91), cuñadas (6.71) y medio hermanas (5.93) con historia de PE (Tabla 4).

En la medida en que la proporción de genes compartidos se incrementó, también lo hizo la probabilidad de PE en la familia, y esta resultó significativamente mayor en los casos que en los controles.

Tabla 3: Análisis de casos y controles de los factores de riesgo ambientales de PE

Factor de riesgo	χ^2 (p)	Fisher	Phi	OR	OR 95% IC
Bajo nivel educacional	3.17 (0.075)	0.084	0.013	3.48	1.91–6.35
Consumo de alcohol	10.2 (0.002)	0.002	0.042	3.87	1.64–9.13
Tabaquismo	5.26 (0.021)	0.017	0.021	1.99	1.20–6.48
Ganancia excesiva de peso	3.08 (0.079)	0.055	0.012	1.69	1.66–1.72
IMC ≥ 25	4.06 (0.044)	0.033	0.015	1.85	1.02–3.38
IMC <19.6	2.83 (0.092)	0.070	0.011	1.85	1.78–1.92
Nuliparidad	1.97 (0.159)	0.103	0.008	1.47	1.46–1.49
Edad >35 años al parto	4.61 (0.031)	0.031	0.019	2.67	1.08–6.61
Edad <20 años al parto	5.38 (0.020)	0.017	0.022	2.15	1.12–4.11

IMC: índice de masa corporal PE: preeclampsia

Tabla 4: Análisis de casos y controles de agregación familiar de PE según el grado de parentesco

Antecedente familiar	χ^2 (p)	Fisher	Phi	OR	OR 95% IC
Familiares de primer grado	18.28 (0.000)	—	0.031	2.43	1.62–3.73
Madre	5.48 (0.019)	0.015	0.022	1.99	1.12–3.56
Hermana	14.17 (0.000)	0.000	0.042	3.21	1.72–6.01
Familiares de segundo grado	9.73 (0.001)	—	0.008	1.89	1.34–2.68
Tía	4.04 (0.044)	0.032	0.020	1.86	1.02–3.39
Abuela	25.32 (0.000)	0.000	0.125	7.91	3.31–18.92
Media hermana	10.79 (0.001)	0.002	0.110	5.93	1.96–17.92
Familiares de la pareja	10.80 (0.001)	0.001	0.024	2.32	1.40–3.86
Madre	5.67 (0.017)	0.015	0.023	1.99	1.12–3.56
Hermana	17.95 (0.000)	0.000	0.124	6.71	2.64–17.01

PE: preeclampsia

Tabla 5: Interacciones entre los factores ambientales y los antecedentes familiares de PE más significativos

Variables de interacción	ORg	ORa	ORge esperado (modelo aditivo)	ORge esperado (modelo multiplicativo)	ORga Observado
Hermana afectada–consumo de alcohol	1.61	4.44	6.05	7.14	16.00*
Hermana afectada–edad >35 años	1.66	2.28	3.94	3.78	7.29*
Hermana afectada–edad <20 años	4.80	2.00	6.80	9.60	12.00*
Cuñada afectada–consumo de alcohol	35.9	1.46	37.36	52.41	1.83
Cuñada afectada–edad >35 años	7.08	1.66	8.74	11.75	5.00
Cuñada afectada–edad <20 años	6.70	1.91	8.61	12.79	14.37*
Abuela afectada–consumo de alcohol	8.67	4.12	12.79	35.72	12.38
Abuela afectada–edad >35 años	8.34	4.13	12.47	34.44	2.36
Abuela afectada–edad <20 años	6.63	1.60	8.23	10.60	21.07*

ORg: odds ratio solo para la predisposición genética por antecedente familiar

ORa: odds ratio solo para riesgo ambiental

ORga: odds ratio para la interacción entre gen y ambiente

PE: preeclampsia

* Interacción estadísticamente significativa

En general, se observaron valores de correlación más altos para los antecedentes familiares que para los factores ambientales (Tablas 3 y 4). El coeficiente de heredabilidad (h^2) fue de 0.24, lo que indica la participación de factores genéticos y ambientales en la PE.

Estudio de la interacción entre el genoma y el ambiente De las nueve interacciones estudiadas, cinco fueron estadísticamente significativas tanto para el modelo aditivo como para el multiplicativo (Tabla 5). Tener una hermana afectada y uno de los tres factores de riesgo ambiental con las OR más altos (consumo de alcohol, edad >35 años y edad <20 años al parto) incrementa el impacto de la interacción en el riesgo. Por otra parte, la interacción de la edad <20 años con la susceptibilidad genética, siempre fue estadísticamente significativa. Cuando una mujer con una hermana con antecedentes de PE también consumía alcohol, el riesgo de PE se incrementó 16 veces ($OR_{ga} = 16.00$), comparado con la OR esperada de forma independiente para cada uno de los factores (OR para la historia de la hermana con PE = 1.61 y OR para el consumo de alcohol = 4.44; OR esperado en el modelo aditivo 6.05 y en el modelo multiplicativo 7.44).

Cuando se identificó una abuela con PE en una embarazada de menos de 20 años de edad al momento del parto, la OR para la interacción fue 21.07 (mayor que la OR de cada uno de estos factores por separado), y si la mujer embarazada tenía menos de 20 años y la cuñada tenía PE, entonces $OR_{ga} = 14.37$ (Tabla 5).

DISCUSIÓN

Análisis de los factores de riesgo ambientales En este estudio el consumo de alcohol fue el factor ambiental asociado con el mayor riesgo de PE, casi el cuádruple que en los no bebedores. En México, Morgan-Ortiz encontró una asociación más fuerte aún entre el consumo de alcohol y el riesgo de PE ($OR\ 5.77$, IC del 95%: 1.48 – 22.53).[18] Sin embargo, este hallazgo no se ha observado en todas las poblaciones. En Tailandia, Fang no encontró ninguna asociación entre el consumo de alcohol y la PE.[19] Las diferencias entre estos estudios podrían estar relacionadas con la distribución heterogénea de la prevalencia de PE a nivel mundial y con diferencias en la eficacia de las intervenciones sanitarias para reducir el riesgo de PE.[20,21] Otro factor pudiera ser la insuficiencia para cuantificar la cantidad de alcohol, una limitación del estudio de Fang, así como del nuestro, en que el consumo de alcohol fue tratado como una variable dicotómica nominal.

Valdría la pena realizar más estudios que consideren la cantidad de alcohol consumida como una variable categorizada en un rango que abarque del menor al mayor valor, para estimar con mayor precisión el riesgo asociado y determinar el riesgo que resulta de la interacción de este factor ambiental, teniendo en cuenta la dosis y la predisposición genética evaluada a través de los antecedentes familiares. También sería útil especificar con mayor precisión cuándo se produjo la ingesta de alcohol, si antes o durante el embarazo.

Múltiples estudios han demostrado una asociación entre la edad de la mujer embarazada (<20 años y >35 años) y un mayor riesgo de PE. En las investigaciones efectuadas en Tailandia, Irán y Chile se observó una duplicación del riesgo de PE en estos casos.[19,22,23] Suárez informó una alta incidencia de la enfermedad hipertensiva del embarazo en adolescentes cubanas y mujeres con edad >35 años en Santa Clara, durante el período de enero 2006

a diciembre 2008.[15,24] Se ha planteado la hipótesis de que las mujeres mayores de 35 años tienen mayor frecuencia de enfermedades vasculares crónicas, lo que lleva a un aumento de los factores antiangiogénicos y a la placentación anormal, que incrementa la susceptibilidad a la PE.[25] La placentación anormal es más frecuente en las pacientes más jóvenes, según la teoría de la placentación inadecuada como mecanismo etiológico de la PE.[25]

Consideramos que las edades extremas en el embarazo son factores de riesgo modificables, importantes para la atención primaria de salud, ya que parte de las actividades de prevención primaria del médico, la enfermera de la familia, el asesor genético y otros profesionales, es la prevención del embarazo en edades extremas mediante la educación y el asesoramiento oportunos antes de la concepción. Sin embargo, se recomienda un estudio de regresión logística multivariada para descartar los posibles efectos confusores de variables tales como el tabaquismo y la edad, lo que no hicimos en este estudio.

El enfoque actual sobre la patogénesis de la PE es que esta se produce por la mala adaptación inmunológica entre la madre y el feto, que podría ayudar a explicar por qué la nuliparidad es un factor de riesgo.[26,27] Durante el primer embarazo, los antígenos paternos en la unidad feto-placenta, ajenos a la madre, activan mecanismos inmunológicos que actúan como detonantes del proceso que conduce al daño vascular, causa directa del inicio de PE. A su vez se desarrolla una tolerancia inmunológica que impediría el desarrollo de la enfermedad en embarazos posteriores, siempre que el padre fuera el mismo.[28,29]

Otra explicación posible sugerida para la asociación entre la nuliparidad y el riesgo de PE, es que debido a que el útero de la mujer nulípara no ha sido previamente sometido a la distensión del embarazo, el tono del miometrio está aumentado durante todo el embarazo, lo que reduce el calibre de las arteriolas espirales por compresión. Esto limita la perfusión de la sangre en la región, con la consiguiente posibilidad de hipoxia trofoblástica, fenómeno que también se ha implicado en la fisiopatología de la PE.[4] Estos fundamentos fisiopatológicos confirman a la nuliparidad como un factor de riesgo importante, a pesar de que en este estudio no se observó este hallazgo. Esto podría ser debido al pequeño tamaño del grupo de estudio y al hecho de que no se recolectó información sobre las interrupciones de embarazos anteriores en mujeres nulíparas; ambos aspectos constituyen limitaciones del estudio. Se ha demostrado que los antecedentes de abortos espontáneos o terapéuticos en mujeres primíparas reducen el riesgo de PE.[30,31] Se recomienda que en las futuras investigaciones se utilice una muestra más amplia y se realice un análisis detallado de la historia obstétrica, que incluya los embarazos anteriores interrumpidos.

El tabaquismo fue significativamente más frecuente en los casos que en los controles, lo que sugiere un papel como factor de riesgo para la PE, según lo observado por Ioka.[32] Sin embargo, algunos estudios han descrito al tabaquismo como un factor protector, probablemente debido a un aumento del factor de crecimiento placentario materno y al aumento de la tirosina quinasa-1 soluble similar al fms, en la sangre materna de las mujeres con resultados anormales del Doppler de la arteria uterina.[33] Una limitación de nuestro estudio es que el tabaquismo y el consumo de tabaco fueron tratados como variables dicotómicas. Otros estudios con muestras de mayor tamaño e historias más

detalladas acerca de la dosis y la duración de la exposición, podrían ser más informativos.

Análisis del componente genético de la PE Las mujeres cuyos familiares de primero y segundo grado padecieron PE, tuvieron más probabilidad de desarrollarla. El aumento del riesgo fue mayor cuando el familiar afectado fue la abuela. Curiosamente, la presencia de PE en los familiares femeninos del marido también contribuyó al riesgo: una mujer embarazada cuya cuñada padeció PE tuvo un riesgo mayor en comparación con mujeres embarazadas cuyas cuñadas tuvieron embarazos normales.

La distribución familiar de PE ha sido bien establecida y descrita por Chesley.[34] Se cree que los parientes de primer grado de mujeres afectadas tienen de dos a cinco veces más riesgo de desarrollar PE. Además, existen informes del riesgo de recurrencia que varían ampliamente, desde 7.5% a 65%. Con el desarrollo de la genética molecular se ha acumulado evidencia sobre la contribución genética a la susceptibilidad de la PE.[34–37] Un estudio realizado en Suecia demostró la existencia de agregación familiar de PE, con valores de OR de 3.3 y 2.6 para las hermanas y las hijas de una madre con PE,[38] compatibles con nuestros resultados.

Bezerra informó un aumento estadísticamente significativo en el riesgo de PE en mujeres cuya madre o hermana tuvieron la condición ($p < 0.007$ y $p < 0.001$, respectivamente). La asociación fue más fuerte cuando ambas (madre y hermana) habían sido afectadas (OR: 3.65).[39] Cruz encontró que los familiares femeninos de primer grado de una mujer que ha tenido PE tienen de cuatro a cinco veces más riesgo de PE cuando quedan embarazadas. Del mismo modo, los familiares de segundo grado tienen un riesgo de dos a tres veces mayor.[40] Berends también reportó evidencia de agregación familiar en las mujeres con antecedentes de PE, en una población aislada genéticamente.[41]

Se han identificado las regiones cromosómicas asociadas con la PE, pero no los genes específicos. Los polimorfismos más estudiados son los relacionados con genes vasoactivos (M235T del gen AT, I/D del gen de la enzima ACE, E298D del gen eNOS); mutaciones de genes trombofílicos (G1691A del factor V de Leiden, C677T del gen de la MTHFR, G20210A del gen de la protrombina); genes del metabolismo de los lípidos y del estrés oxidativo (Exon3 Y3H del gen EPHX, el exón 6 N291S del gen de la LPL); los genes implicados en las respuestas inmune e inflamatoria (G308A del gen de $TNF\alpha$, G1082A del gen de la IL-10) y los genes implicados en la inmunogenética, la placentación y la impronta genómica.[8,42,43] La acción aditiva y la interacción de algunos de estos genes podría explicar la predisposición genética a la PE en algunas de las familias objeto de nuestro estudio.

La heredabilidad (h^2) es el parámetro que estima la contribución relativa de los factores genéticos en la aparición de enfermedades tales como la PE. En este estudio, su valor fue mayor que 0 pero menor que 0.75 ($h^2 = 0.24$), lo que significa que la PE no se debe exclusivamente a factores ambientales, sino que debe involucrar también una predisposición genética modulada por factores ambientales adversos.

Cabe señalar que los valores de la presión arterial en el embarazo se deben a la acción continua de factores genéticos y ambientales o ambos, pero las funciones de estos factores todavía no se conocen completamente.

Un hallazgo interesante de este estudio es que el riesgo de PE aumenta cuando el marido tiene familiares con antecedentes, incluso si la propia historia familiar de la mujer es negativa. Si el marido tiene una hermana o la madre con antecedentes de PE, la probabilidad de que su mujer desarrolle PE se incrementa entre 6.71 y 1.99 veces, respectivamente. La predisposición genética paterna representada a través del genoma fetal es un elemento más de esta red de interacciones en la aparición de PE.[44]

Existe evidencia en la literatura científica que apoya los efectos genéticos del feto en los resultados adversos del embarazo. Los genes fetales provenientes de ambos padres están involucrados en el control del crecimiento de tejido placentario y fetal; la placenta y las membranas desempeñan un papel importante que podría estar influido por los genes fetales. Además, los estudios de heredabilidad que estiman la proporción relativa de la variación poblacional en un determinado rasgo genético sugieren que la PE está influida en parte por factores genéticos fetales.[45]

Los padres que tienen antecedentes familiares de PE aumentan la probabilidad de que su pareja embarazada la desarrolle, pero algunos autores señalan que un cambio de pareja entre embarazos reduce el riesgo de parto prematuro en mujeres preeclámpicas.[46–49] Estos datos sugieren que los genes paternos expresados en el feto pueden contribuir a la PE. Esto ha fomentado estudios sobre la influencia materno-fetal, evaluada mediante la definición del niño como individuo en estudio, en lugar de la madre, ampliando el alcance de la investigación más allá de las influencias maternas específicas.[46–49]

El genoma de la pareja de las mujeres de nuestro estudio podría presentar algunos de los polimorfismos moleculares previamente descritos que predisponen a la PE, heredados de sus madres probablemente preeclámpicas y que dejarían una huella genética en el genoma fetal.

Análisis de la interacción entre genoma y ambiente en la PE

Las cinco interacciones estadísticamente significativas encontradas demuestran cómo los factores ambientales tienden a modular la predisposición genética reflejada en la historia familiar. En la práctica, estos resultados podrían reforzar la prevención primaria a través de la asesoría genética. Los asesores tendrían que evaluar si existe una probabilidad evidente de PE en la paciente cuando tiene antecedentes familiares de PE de primero, segundo o tercer grado (factor de riesgo no modificable), ya que tienen en común el 50%, 25% y 12.5% de los genes, respectivamente. Sin embargo, hay factores ambientales modificables que podrían modular esta susceptibilidad.

En este estudio se observó que la coexistencia de antecedentes familiares de primer grado (como una hermana afectada) con el consumo de alcohol, aumenta 16 veces el riesgo de PE. Si las actividades de prevención hubieran logrado eliminar el consumo de alcohol, este riesgo habría disminuido la OR de 16 a 1.61.

Estos resultados fueron similares para el resto de las interacciones. Se demostró que cuando los factores de riesgo ambientales interactuaban con la existencia de un familiar de primer grado afectado (antecedente familiar), la probabilidad de PE aumentó, más que cuando estos factores actuaron aisladamente. La OR

fue siempre mayor cuando un factor predisponente no dependiente del genoma interactuaba con el familiar afectado. De ellos, el consumo de alcohol fue el mayor.

Es interesante observar que la investigación sobre las interacciones entre genoma y ambiente en la PE ha sido relativamente escasa. Dado que es una enfermedad multifactorial, la susceptibilidad genética dependerá de otros factores de riesgo, algunos no modificables, otros modificables (como las conductas no saludables) que podrían variar la expresión de los polimorfismos de los genes que predisponen a la PE.

Los mecanismos de regulación epigenética descritos en la biología de la placenta son el centro de atención de los investigadores que estudian los factores ambientales que modifican la expresión de los genes placentarios, y cómo estos se relacionan con las enfermedades de la gestación y los primeros años de vida. Comprender las alteraciones epigenéticas de la placenta podría contribuir al diagnóstico y al pronóstico de muchas enfermedades como la PE, y ayudaría a personalizar las actividades de promoción y prevención de salud.[50]

CONCLUSIONES

A pesar de las limitaciones discutidas anteriormente, nuestros resultados confirman que el riesgo atribuible a la interacción de factores genéticos y ambientales es mayor que el riesgo potencial de estos factores actuando por separado. Este estudio encontró agregación familiar de PE y constituye la primera evidencia cubana del uso de una estrategia genealógica de la epidemiología genética para abordar las siguientes preguntas: ¿Es más fre-

cuenta la agregación familiar de la enfermedad en las familias de los casos con respecto a la de los controles? ¿Esta agregación familiar se debe a factores genéticos? El coeficiente de heredabilidad de 0.24 demuestra que los factores genéticos y ambientales influyeron en el riesgo de PE en las mujeres estudiadas.

Estos hallazgos confirman la importancia de los cuidados pre-concepcionales y prenatales en la atención primaria de salud, que modifiquen los factores ambientales que podrían activar o detonar genes polimórficos que predisponen a la PE. Para ello, se necesitan más estudios de este tipo en diferentes regiones de Cuba, a partir de los resultados presentados aquí.

Por último este estudio, primero de su tipo en Cuba, es importante para la salud materna y fetal. Es imprescindible ampliar este esfuerzo inicial mediante el análisis multivariado para desarrollar tablas cubanas de riesgo atribuible para la predisposición genética, los factores ambientales adversos y su interacción.

Esto podría apoyar el asesoramiento genético para la PE en la comunidad, aprovechando la Red Nacional de Genética Médica como recurso.[51] Estas tablas también pueden crear una percepción del riesgo individual más precisa y por lo tanto, fomentar estilos de vida saludables, especialmente para las mujeres sanas con una susceptibilidad genética a la PE.

Los estudios futuros de la interacciones gen-gen y gen-ambiente son imprescindibles, ya que permiten profundizar en los posibles mecanismos epigenéticos, para caracterizar los polimorfismos de los genes más frecuentes en el acervo genético cubano. 

REFERENCIAS

- Carty DM, Delles C, Dominiczak AF. Preeclampsia and future maternal health. *J Hypertens*. 2010 Jul;28(7):1349–55.
- Moster D, Lie RT, Markestad T. Long-term medical and social consequences of preterm birth. *N Engl J Med*. 2008 Jul 17;359(3):262–73.
- Duley L. The global impact of pre-eclampsia and eclampsia. *Semin Perinatol*. 2009 Jun;33(3):130–7.
- Uzan J, Carbonnel M, Piconne O, Asmar R, Ayoubi JM. Pre-eclampsia: pathophysiology, diagnosis, and management. *Vasc Health Risk Manag*. 2011;7:467–74.
- Osungbade KO, Ige OK. Public health perspectives of preeclampsia in developing countries: implication for health system strengthening. *J Pregnancy*. 2011; 2011: doi:10.1155/2011/481095.
- Anuario Estadístico de Salud 2012. Havana: Ministry of Public Health (CU); 2013. p. 80.
- Gómez E. Trastornos hipertensivos durante el embarazo. *Rev Cubana Obstet Ginecol*. 2005;26(2):99–114.
- Johnson MP, Brennecke SP, East CE, Göring HH, Kent JW Jr, Dyer TD, et al. Genome-wide association scan identifies a risk locus for preeclampsia on 2q14, near the inhibin, beta B gene. *PLoS One*. 2012;7(3):e33666.
- Zhao L, Triche EW, Walsh KM, Bracken MB, Saitlas AF, Hoh J, et al. Genome-wide association study identifies a maternal copy-number deletion in PSG11 enriched among preeclampsia patients. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2012 Jun 29;12:61.
- Mütze S, Rudnik-Schöneborn S, Zerres K, Rath W. Genes and the preeclampsia syndrome. *J Perinat Med*. 2008;36(1):38–58.
- Turner JA. Diagnosis and management of preeclampsia: an update. *Int J Womens Health*. 2010 Sep 30;2:327–37.
- Manual de diagnóstico y tratamiento en obstetricia y perinatología. Havana: Editorial Ciencias Médicas; 2000. p. 237–52.
- Diago D, Vila F, Ramos E, García R. Factores de riesgo en la hipertensión inducida por el embarazo. *Rev Cubana Obstet Ginecol*. 2011 Oct–Dec;37(4).
- Altunaga M, Lugones M. Incidencia de algunos factores de riesgo en la preeclampsia con signos de gravedad. *Rev Cubana Obstet Ginecol*. 2010 Jul–Sep;36(3).
- Suárez JA, Gutiérrez M, Cabrera MR, Corrales A, Salazar ME. Predictores de la preeclampsia/eclampsia en un grupo de gestantes de alto riesgo. *Rev Cubana Obstet Ginecol*. 2011 May–Aug;37(2).
- Matthews AG, Finkelstein DM, Betensky RA. Analysis of familial aggregation studies with complex ascertainment schemes. *Stat Med*. 2008 Oct 30;27(24):5076–92.
- Griffiths JFA, Miller HJ, Susuki DT, Lew WM. Genética. 5th ed. Madrid: McGraw-Hill/Interamericana de España S.A; 1993. p.1–863.
- Morgan-Ortiz F, Calderón-Lara SA, Martínez-Félix JI, González-Beltrán A, Quevedo-Castro E. [Risk factors associated with preeclampsia: case-control study]. *Ginecol Obstet Mex*. 2010 Mar;78(3):153–9.
- Fang R, Dawson A, Lohsoonthorn V, Williams MA. Risk Factors of Early and Late Onset Preeclampsia among Thai Women. *Asian Biomed (Res Rev News)*. 2009 Oct 1;3(5):477–86.
- Roberts CL, Ford JB, Algert CS, Antonsen S, Chalmers J, Cnattingius S, et al. Population-based trends in pregnancy hypertension and pre-eclampsia: an international comparative study. *BMJ Open*. 2011 May 24;1(1):e000101.
- Chappell LC, Seed P, Enye S, Briley AL, Poston L, Shennan AH. Clinical and geographical variation in prophylactic and therapeutic treatments for pre-eclampsia in the UK. *BJOG*. 2010 May;117(6):695–700.
- Kashanian M, Baradaran HR, Bahasadri S, Alimohammadi R. Risk factors for pre-eclampsia: a study in Iran. *Arch Iran Med*. 2011 Nov;14(6):412–5.
- Pedraza D, Silva A. Síndrome hipertensivo del embarazo. In: Salinas H, Parra M, Valdés E, Carmona S, Opazo D, editors. *Obstetricia*. 1st ed. Santiago de Chile: Editorial RED; 2005. p. 329–36.
- Suárez JA, Gutiérrez M, Cairo V, Bravo Y, Corrales A, Tempo AC. Comportamiento materno y perinatal de un grupo de gestantes con preeclampsia grave. *Rev Cubana Obstet Ginecol*. 2009 Jul–Sep;35(3).
- García FJ, Costales CA, Jimeno JM. Fisiopatología y factores etiopatogénicos de la hipertensión arterial en el embarazo. Revisión de la literatura. *Toko-Gin Pract*. 2000;59(4):194–212.
- Xia Y, Kellems RE. Is preeclampsia an autoimmune disease? *Clin Immunol*. 2009 Oct;133(1):1–12.
- Herse F, Staff AC, Hering L, Müller DN, Luft FC, Dechend R. AT1-receptor autoantibodies and uteroplacental RAS in pregnancy and pre-eclampsia. *J Mol Med (Berl)*. 2008;86(6):697–703.
- George EM, Granger JP. Recent insights into the pathophysiology of preeclampsia. *Expert Rev Obstet Gynecol*. 2010 Sep 1;5(5):557–66.
- Reslan OM, Khalil RA. Molecular and vascular targets in the pathogenesis and management of

- the hypertension associated with preeclampsia. Cardiovasc Hematol Agents Med Chem. 2010 Oct 1;8(4):204–26.
30. Xiong X, Fraser WD, Demianczuk NN. History of abortion, preterm, term birth, and risk of preeclampsia: A population-based study. Am J Obstet Gynecol. 2002 Oct;187(4):1013–8.
 31. Trostad L, Magnus P, Skjærven R, Stoltenberg C. Previous abortions and risk of pre-eclampsia. Int J Epidemiol. 2008 Dec;37(6):1333–40.
 32. Ioka A, Tsukuma H, Nakamuro K. Lifestyles and pre-eclampsia with special attention to cigarette smoking. J Epidemiol. 2003 Mar;13(2):90–5.
 33. Llurba E, Sánchez O, Domínguez C, Soro G, Goya M, Alijotas-Reig J, et al. Smoking during pregnancy: changes in mid-gestation angiogenic factors in women at risk of developing preeclampsia according to uterine artery Doppler findings. Hypertens Pregnancy. 2013;32(1):50–9.
 34. Chesley LC, Anitto JE, Cosgrove RA. The familial factor in toxemia of pregnancy. Obstet Gynecol. 1968 Sep;32(3):303–11.
 35. Benedetto C, Marozio L, Ciccone G, Chieppa G, Quaglia M, Matullo G, et al. Synergistic effect of renin-angiotensin system and nitric oxide synthase genes polymorphisms in pre-eclampsia. Acta Obstet Gynecol Scand. 2007;86(6):678–82.
 36. Turner JA. Diagnosis and management of preeclampsia: an update. Int J Womens Health. 2010 Sep;2:327–37.
 37. Valderrama-Aguirre A, Gallo D, Cifuentes R. ¿Cuáles son los avances de la genómica y la proteómica en el tamizaje y/o predicción de la preeclampsia? Rev Colomb Obstet Ginecol. 2011 Feb–Mar;62(1):64–70.
 38. Nilsson E, Salonen Ros H, Cnattingius S, Lichtenstein P. The importance of genetic and environmental effects for pre-eclampsia and gestational hypertension: a family study. BJOG. 2004 Mar;111(3):200–6.
 39. Bezerra PC, Leão MD, Queiroz JW, Melo EM, Pereira FV, Nóbrega MH, et al. Family history of hypertension as an important risk factor for the development of severe preeclampsia. Acta Obstet Gynecol Scand. 2010 May;89(5):612–7.
 40. Cruz J, Hernández P, Yanes M, Isla A. Factores de riesgo de preeclampsia: enfoque inmunológico. Parte I. Rev Cubana Med Gen Integr. 2007;23(4).
 41. Berends AL, Steegers EA, Isaacs A, Aulchenko YS, Liu F, de Groot CJ, et al. Familial aggregation of preeclampsia and intrauterine growth restriction in a genetically isolated population in The Netherlands. Eur J Hum Genet. 2008 Dec;16(12):1437–42.
 42. Mütze S, Rudnik-Schöneborn S, Zeres K, Rath W. Genes and the preeclampsia syndrome. J Perinat Med. 2008;36(1):38–58.
 43. Sayed-Tabatabaei FA, Oostra BA, Isaacs A, van Duijn CM, Witterman JC. ACE polymorphisms. Circ Res. 2006 May 12;98(9):1123–33.
 44. Valencia EY, Canto T, López LB, Coral RM, Canto P. Avances de la genética de la preeclampsia. Rev Especialidades Médico-Quirúrgicas. 2011;16(3):163–8.
 45. Skjaerven R, Vatten LJ, Wilcox AJ, Rønning T, Irgens LM, Lie RT. Recurrence of pre-eclampsia across generations: exploring fetal and maternal genetic components in a population based cohort. BMJ. 2005 Oct 15;331(7521):877.
 46. Tan H, Wen SW, Walker M, Demissie K. Parental race, birth weight, gestational age, and fetal growth among twin infants in the United States. Early Human Dev. 2004;80(2):153–60.
 47. Lie RT, Wilcox AJ, Skjaerven R. Maternal and paternal influences on length of pregnancy. Obstet Gynecol. 2006 Apr;107(4):880–5.
 48. Wilcox AJ, Skjaerven R, Lie RT. Familial patterns of preterm delivery: maternal and fetal contributions. Am J Epidemiol. 2008 Feb 15;167(4):474–9.
 49. Palomar L, DeFranco EA, Lee KA, Allsworth JE, Muglia LJ. Paternal race is a risk factor for preterm birth. Am J Obstetrics & Gynecol. 2007 Aug;197(2):152 e1–7.
 50. Maccani MA, Marsit CJ. Epigenetics in the placenta. Am J Reprod Immunol. 2009 Aug;62(2):78–89.
 51. Marcheco B. El programa nacional de diagnóstico, manejo y prevención de enfermedades genéticas y defectos congénitos de Cuba. Período 1981–2009. Rev Genét Comunit. 2009;39(2–3).

LOS AUTORES

Roberto Lardoeft Ferrer, (Autor para correspondencia: lardgen@infomed.sld.cu), médico especialista en genética clínica, doctor en ciencias médicas, médico del Centro Nacional de Genética. Profesor titular de la Universidad Médica de La Habana, Cuba.

Gerardo Vargas Acosta, médico de familia, especialista en ginecología y obstetricia, máster en salud integral de la mujer. Policlínico Universitario Antonio Pulido Humarán, La Habana, Cuba.

Jairo Lumpuy Castillo, médico residente de segundo año en fisiología normal y patológica. Instituto de Ciencias Básicas y Preclínicas Victoria de Girón, Universidad Médica de La Habana, Cuba.

Ramón García Mirás, médico especialista en ginecología y obstetricia. Máster en salud integral de la mujer. Hospital Universitario Eusebio Hernández, La Habana, Cuba.

Yuselis Torres Sánchez, licenciada en enfermería, máster en salud integral de la mujer y en asesoramiento genético y genética clínica. Policlínico Comunitario Cristóbal Labra, La Habana, Cuba.

Recibido: 20 de mayo, 2012,

Aprobado: 17 de julio, 2013,

Declaración de conflicto de intereses: Ninguno

Citación sugerida: Lardoeft R, Vargas G, Lumpuy J, García R, Torres Y. Contribución de la interacción entre el genoma y el ambiente a la preeclampsia en un hospital materno de La Habana. MEDICC Rev. 2013 Jul;15(3). Disponible en: <http://medicc.org/mediccreview/pdf.php?lang=en&id=313.esp>

Contribution of Genome–Environment Interaction to Pre-eclampsia in a Havana Maternity Hospital

Roberto Lardoezt MD PhD, Gerardo Vargas MD MS, Jairo Lumpuy MD, Ramón García MD MS, Yuselis Torres MS

ABSTRACT

INTRODUCTION Pre-eclampsia is a major cause of morbidity and mortality during pregnancy worldwide and is among the leading causes of maternal mortality in Cuba. It is a complex, multifactorial disease, in which interaction of genetic and environmental factors should not be overlooked if the goal is proper risk assessment to support personalized preventive genetic counseling and more effective prenatal care to prevent pregnancy complications.

OBJECTIVE Determine the contribution to pre-eclampsia of interaction between a predisposing genome and adverse environmental factors in pregnant women in a Havana maternity hospital.

METHODS This was the exploratory phase of a hospital-based case-control study, using January 2007–December 2009 patient records from the Eusebio Hernández University Hospital, a provincial maternity hospital in Havana. Eighty pregnant women diagnosed with pre-eclampsia and 160 controls were studied. The main variables were age, parity, nutritional status (measured by BMI), alcohol use, tobacco use, and history of pre-eclampsia in relatives of the pregnant woman (proband) or of her partner. Pearson chi square and Fisher exact test were used to assess statistical significance of associations between variables and odds ratio as a measure of

association strength. Familial aggregation was studied and a case-control design used to assess gene–environment interaction, using multiplicative and additive models.

RESULTS Among the environmental risk factors studied, alcohol showed the strongest effect on pre-eclampsia risk (OR 3.87, 95% CI 1.64–9.13). Familial pre-eclampsia clustering was observed; risk was increased for both first-degree (OR 2.43, 95% CI 1.62–3.73) and second-degree (OR 1.89, 95% CI 1.34–2.68) relatives as well as for husband's relatives (OR 2.32, 95% CI 1.40–3.86). There was evidence of interaction between alcohol consumption and family history.

CONCLUSIONS Familial aggregation of the disorder was demonstrated, the first Cuban epidemiological evidence of genetic and environmental contributions to pre-eclampsia risk. Familial clustering among the husband's relatives demonstrates the fetal genome's importance in genesis of pre-eclampsia. The interaction of environmental risk factors with genetic ones produces increased pre-eclampsia risk, compared to expectations based on independent action of these variables.

KEYWORDS Pre-eclampsia, toxemia of pregnancy, pregnancy outcome, environment, genetics, genome–environment interaction, genetic epidemiology, Cuba

INTRODUCTION

Pre-eclampsia (PE) is a pregnancy-induced hypertensive disorder, accompanied by edema, proteinuria or both, occurring at >20 weeks gestation. It primarily affects nulliparous women with no history of cardiovascular or kidney problems and is reversible post partum.[1]

PE is a leading cause of morbidity and mortality in pregnancy worldwide, accounting for 3–8% of pregnancy complications, including perinatal death, preterm birth and intrauterine growth retardation.[1–5] Together with eclampsia, PE is responsible for 10–15% of the over 500,000 deaths from pregnancy-related disorders globally (99% of these in developing countries).[1,3] In Cuba, PE is among the leading causes of maternal death and there has been an apparent rise in the proportion of maternal mortality related to hypertensive disorders of pregnancy since 2009, but numbers are small: 4 maternal deaths in 2012, a rate of 3.2 per 100,000 live births.[6,7]

The precise etiology of PE is unknown. However, it is considered a complex, multifactorial disease, in which individual manifestations depend on the interaction of two or more maternal genes with the fetal genotype and with environmental factors.[8] The main risk factors associated with PE and eclampsia are maternal age (risk is higher at the extremes of age, <18 or >35 years), nulliparity, malnutrition, poverty, low educational level, multiple pregnancy, molar pregnancy, diabetes and lupus erythematosus.[8] Other factors associated with elevated PE risk are s protein deficiency, anticardiolipin antibodies, pre-pregnancy obesity, and genetic factors such as family history (mothers, sisters and daughters of PE patients have greater frequency of the disorder).[6,8]

Some studies have identified chromosome regions and candidate genes whose variants are related to greater PE susceptibility, but their results have not been replicated consistently across populations.[9,10] The following have been shown to increase PE susceptibility in different settings:[9]

- polymorphism of the methylenetetrahydrofolate reductase enzyme gene, a flavoprotein involved in homocysteine remethylation;
- a common mutation leading to substitution of a glutamine by an arginine at position 506 in the gene encoding for factor V Leiden;
- angiotensinogen gene polymorphisms;
- common polymorphisms in the gene encoding for lipoprotein lipase; and
- the NOS3 gene, located at region 7q36, which encodes for endothelial nitric oxide synthase.

The US National Center for Biotechnology Information genome database includes other genes that may predispose to PE: the TGF- α gene; the alpha-adducin gene, which encodes a protein associated with calmodulin, whose mutations generate changes in blood pressure regulation in rats; the tachykinin receptor 1 gene, related to neurokinin B, a substance implicated in vascular regulation in PE; the gene for annexin 4, a placental anticoagulant protein; adhesion molecule genes; and many others that could be related in some way to PE physiopathology.[8,9]

Evidence has accumulated on the respective genetic and environmental contributions to PE predisposition,[8,11,12] but the potential interaction of the two should also be considered. This is fundamental if the goal is proper risk assessment for personalized preventive genetic counseling and more effective prenatal care

to prevent pregnancy complications. Although there have been Cuban PE risk-factor studies,[13–15] no studies have examined the effect of genetic and environmental components and their interaction on PE risk. This may explain why there are no risk reference tables for PE attributable to genetic predisposition (signaled by family history), environmental risk factors, or their interaction. This problem leads us to ask: Does interaction between a predisposing genome and environmental risk factors contribute to PE risk beyond the effect of the individual factors acting independently?

Hence the hypothesis is put forward that the interaction of a woman's genetic predisposition to PE and adverse environmental factors could increase risk of PE more than if genetic and environmental factors were acting separately. Ours is the first Cuban study to address this hypothesis.

METHODS

Type of study and subjects This exploratory phase of an analytical hospital-based case-control study used data for deliveries from January 2007 through December 2009 at the Eusebio Hernández University Hospital, a maternity hospital in Havana. The 312-bed hospital is located in the municipality of Marianao and serves a population of approximately 89,000 women of childbearing age, primarily from Playa, La Lisa and Marianao municipalities. It is the provincial referral center for care of neonates weighing <1500 g. The hospital has more than 4000 births annually.

Study universe This consisted of the 124 pregnant women admitted to the hospital's hypertension and pregnancy service, their records culled from the hospital database. Of these, the 80 patients who met the inclusion criteria below were selected for the study population.

Clinical and laboratory PE diagnostic criteria Systolic blood pressure ≥ 140 mmHg or diastolic blood pressure ≥ 90 mmHg, associated with proteinuria (excretion of ≥ 0.3 g protein in 24-hour urine), both detected in a previously healthy pregnant woman at >20 weeks' gestation.[12]

Inclusion criteria Residence in La Lisa municipality (for convenience; two of the authors work in La Lisa); delivery at Eusebio Hernández University Hospital within the study period; clinical and laboratory diagnosis of PE made by specialists of the hypertension and pregnancy service.

Exclusion criteria Other clinical forms of hypertension in pregnancy, such as gestational hypertension, chronic hypertension, chronic hypertension with superimposed PE, and eclampsia.

Control group A sample of 160 controls (2 per case) was selected using density sampling and matched by year of admission, age and polyclinic geographic catchment area to which they belonged at the time of study.

Study variables See Table 1.

Data collection Data from physical examination at time of admission were used and in-depth interviews were conducted with both cases and controls for pedigree construction, using an instrument designed for the study and validated by an expert group of two obstetrician/gynecologists specializing in hypertensive disorders of pregnancy, two clinical geneticists and a biostatistician.

The instrument was used to obtain solicited data, following an interview guide. If the patient had limited knowledge of her family history, other relatives were interviewed. Data were recorded

Table 1: Study variables

Variable	Definition
Age at delivery (years)	<20 20–35 >35
Educational level	Low Medium High Primary education, completed or not Minimum of secondary (junior high/middle) school, completed or not, or pre-university (high school), completed or not Higher (university) education, completed or not
Nulliparity	No previous delivery
Nutritional status (by BMI) at obstetrical intake (8–11 weeks)	Underweight <19.6 Normal weight 19.6–24.9 Overweight 25–29.9 Obese ≥ 30
Weight gain[12]	Normal: ideal weight gain based on intake BMI, i.e., • For underweight persons: 11.34–17.28 kg • For normal weight persons: 10.53–15.93 kg • For overweight persons: 7.56–9.44 kg • For obese persons: 5.40–7.55 kg Weight gain considered excessive if >upper limit for BMI category
Tobacco use	Yes/No Any use, regardless of number of cigarettes or interruption during pregnancy
Alcohol use	Yes/No Any use, regardless of dose or frequency
Family members with PE	Yes, No Mother, sister, aunt, grandmother, half sister, mother-in-law, sister-in-law

BMI: body mass index PE: pre-eclampsia

in Microsoft Excel 2007, and analyzed using SPSS v. 20.0 and INFOSAT statistical software.

Statistical analysis

Environmental risk factors The Pearson chi-square test for independence and homogeneity and Fisher exact test were used, with statistical significance level set at $\alpha = 0.05$. For factors for which distribution was statistically significant between cases and controls, phi (ϕ) correlation coefficient and odds ratio (OR) were calculated as measures of association strength. The null hypothesis for a difference of proportions of two independent samples was tested, using MICROSTAT statistical software. All non-genome-dependent factors were considered environmental for this analysis.

Genetic factors Familial aggregation was studied for each degree of kinship, using a case-control approach and always excluding the proband (pregnant subject for whom pedigree was constructed).[16]

The heritability coefficient (h^2) was determined from the correlation between first-degree (sisters) and second-degree (half sisters) relatives, estimated by the proportion of concordance of the proband with each group.

The following formula was used to calculate h^2 :

$h^2 = 4 \times (\text{correlation between full siblings} - \text{correlation between half siblings})$

Since heritability is a proportion, the maximum value is 1; if the value is >0 , both genetic and environmental factors are involved in disease occurrence. If h^2 is >0.75 , genetic involvement is considerable.[17]

Study of genome–environment interaction A case-control study was designed to calculate the OR for genome–

environment interaction. Analysis of PE family history by kinship degree was considered a proxy for the genome.[17] The three environmental risk factors and three genetic risk factors (kinship degree) with the highest ORs for PE were selected for analysis. Interaction was considered important if the observed OR for the effect of genetic and environmental factors together ORge, (OR gene–environment interaction) was greater than expected in both additive (ORg + ORe) and multiplicative (ORg $\times$ ORe) models.[17]

Ethics Written informed consent was obtained from patients and relatives involved in the study and all information collected was kept confidential. The study was approved by the research ethics committee of the National Medical Genetics Center.

RESULTS

Study of environmental risk factors The most frequent non-genome dependent factors in both cases and controls were nulliparity, smoking, excessive weight gain, and BMI ≥ 25 . All these environmental risk factors studied were significantly more frequent in cases than in controls, with the exception of nulliparity (Table 2). Of these, case control analysis found five to be statistically significant risk factors for PE, with greatest ORs being alcohol consumption, age >35 years and age <20 years at delivery (Table 3).

Study of genetic factors Family history of PE was more common in cases than in controls, most frequently in aunts, mothers and sisters-in-law, and least frequently in sisters (Table 2). Familial clustering of PE was observed in relatives of cases compared to those of controls ($p < 0.05$). Among the environmental risk factors studied, alcohol showed the strongest effect on pre-eclampsia risk (OR 3.87, 95% CI 1.64–9.13). Familial pre-eclampsia clustering was observed; risk was increased for both first-degree (OR 2.43, 95% CI 1.62–3.73) and second-

Table 2: Distribution of environmental risk factors and family history of pre-eclampsia in cases and controls

Risk Factors	Cases (n = 80)		Controls (n = 160)		Z	p Value
	No.	(%)	No.	(%)		
Environmental						
Low educational level	5	6.3	3	1.9	1.78	0.03
Alcohol consumption	15	18.8	9	5.6	3.09	<0.001
Smoking	28	35.0	34	21.3	2.29	0.01
Excessive weight gain	27	33.8	37	23.1	1.75	0.03
Overweight and obesity (BMI ≥ 25)	26	32.5	33	20.6	2.01	0.02
Underweight (BMI <19.6)	16	20.0	19	11.9	1.69	0.04
Nulliparity	36	45.0	57	35.6	1.41	0.07
Age >35 years at delivery	11	13.8	9	5.6	2.14	0.01
Age <20 years at delivery	22	27.5	24	15.0	2.31	0.01
Family history of pre-eclampsia*	No.	(%)	No.	(%)		
Sister-in-law	19/53	35.8	7/91	7.7	4.52	<0.001
Mother-in-law	28/80	35.0	9/119	7.6	4.87	<0.001
Half sister	10/28	35.7	6/70	8.6	3.28	<0.001
Grandmother	26/80	32.5	7/122	5.7	5.03	<0.001
Aunt	31/80	38.8	31/122	25.4	2.01	0.02
Sister	18/80	22.5	17/125	13.6	1.65	0.04
Mother	30/80	37.5	37/160	23.1	2.34	0.009

* For cases and controls, the quotient represents percentage of relatives who had pre-eclampsia among all relatives reported for that kinship degree (denominator signifies number of relatives of kinship degree who were asked about presence of pre-eclampsia; numerator is number verified).

BMI: body mass index

degree (OR 1.89, 95% CI 1.34–2.68) relatives as well as for husband's relatives (OR 2.32, 95% CI 1.40–3.86). Based on OR, family histories conferring greatest PE risks were those with PE grandmothers (7.91), sisters-in-law (6.71) and half sisters (5.93) (Table 4).

As the proportion of shared genes increased, so did PE probability in the family history, significantly more so in cases than in controls.

Overall, higher correlation values were observed for family history than for environmental factors (Tables 3 and 4). The heritability coefficient (h^2) was 0.24, indicating involvement of both genetic and environmental factors in PE.

Study of genome–environment interaction Of the nine interactions, five were statistically significant for both the additive and multiplicative models (Table 5). Having an affected sister and one of the three environmental risk factors with the highest significant ORs (alcohol consumption, aged >35 years and aged <20 years at delivery) amplified interaction impact on risk. Furthermore, when aged <20 years interacted with genetic susceptibility, the result was always statistically significant. When a woman with a sister with PE history also used alcohol, PE risk increased by 16 times (OR_{ge} = 16.00), compared to the expected OR for an independent effect for either factor (OR for history of sister with PE = 1.61 and OR for alcohol consumption = 4.44; additive model expected OR 6.05, multiplicative 7.44).

Table 3: Case-control analysis of hypothesized environmental risk factors for PE

Risk Factor	X ² (p)	Fisher	Phi	OR	OR 95% CI
Low educational level	3.17(0.075)	0.084	0.013	3.48	1.91–6.35
Alcohol consumption	10.2(0.002)	0.002	0.042	3.87	1.64–9.13
Smoker	5.26(0.021)	0.017	0.021	1.99	1.20–6.48
Excessive weight gain	3.08(0.079)	0.055	0.012	1.69	1.66–1.72
BMI ≥25	4.06(0.044)	0.033	0.015	1.85	1.02–3.38
BMI <19.6	2.83(0.092)	0.070	0.011	1.85	1.78–1.92
Nulliparity	1.97(0.159)	0.103	0.008	1.47	1.46–1.49
Age >35 years at delivery	4.61 (0.031)	0.031	0.019	2.67	1.08–6.61
Age <20 years at delivery	5.38 (0.020)	0.017	0.022	2.15	1.12–4.11

BMI: body mass index PE: pre-eclampsia

Table 4: Case-control analysis of familial PE clustering by degree of kinship

Family History	X ² (p)	Fisher	Phi	OR	OR 95% CI
First-degree relatives	18.28 (0.000)	—	0.031	2.43	1.62–3.73
Mother	5.48 (0.019)	0.015	0.022	1.99	1.12–3.56
Sister	14.17 (0.000)	0.000	0.042	3.21	1.72–6.01
Second-degree relatives	9.73 (0.001)	—	0.008	1.89	1.34–2.68
Aunt	4.04 (0.044)	0.032	0.020	1.86	1.02–3.39
Grandmother	25.32 (0.000)	0.000	0.125	7.91	3.31–18.92
Half sister	10.79(0.001)	0.002	0.110	5.93	1.96–17.92
Partner's relatives	10.80 (0.001)	0.001	0.024	2.32	1.40–3.86
Mother	5.67 (0.017)	0.015	0.023	1.99	1.12–3.56
Sister	17.95 (0.000)	0.000	0.124	6.71	2.64–17.01

PE: pre-eclampsia

Table 5: Interactions between most significant environmental and family history PE risk factors

Interaction Variables	OR (g)	OR (e)	Expected OR(ge) (additive model)	Expected OR(ge) (multiplicative model)	Observed OR(ge)
Sister affected–alcohol consumption	1.61	4.44	6.05	7.14	16.00*
Sister affected–age >35 years	1.66	2.28	3.94	3.78	7.29*
Sister affected–age <20 years	4.80	2.00	6.80	9.60	12.00*
Sister-in-law affected–alcohol consumption	35.9	1.46	37.36	52.41	1.83
Sister-in-law affected–age >35 years	7.08	1.66	8.74	11.75	5.00
Sister-in-law affected–age <20 years	6.70	1.91	8.61	12.79	14.37*
Grandmother affected–alcohol consumption	8.67	4.12	12.79	35.72	12.38
Grandmother affected–age >35 years	8.34	4.13	12.47	34.44	2.36
Grandmother affected–age <20 years	6.63	1.60	8.23	10.60	21.07*

ORg: odds ratio for predisposing genome by family history alone

ORe: odds ratio for environmental risk factors alone

ORge: odds ratio for gene–environment interaction

PE: pre-eclampsia

* Statistically significant interaction

When a grandmother with PE was identified and the pregnant woman was aged <20 years at delivery, the OR for the interaction was 21.07 (greater than the OR of each of these factors separately), and if the pregnant woman was aged <20 years and her husband's sister had PE, then ORge = 14.37 (Table 5).

DISCUSSION

Analysis of environmental risk factors In this study, alcohol consumption was the environmental factor associated with greatest PE risk, almost quadruple that of non-drinkers. In Mexico, Morgan-Ortiz found an even stronger association between alcohol use and PE risk (OR 5.77, 95% CI: 1.48–22.53).[18] However, the finding is not seen in all populations. In Thailand, Fang found no association between alcohol consumption and PE.[19] Differences among these studies could be related to heterogeneous distribution of PE prevalence worldwide and with varying effectiveness of health interventions to reduce PE risk.[20,21] Another factor may be failure to quantify amount of alcohol, a limitation of Fang's study as well as our own, in which alcohol use was treated as a nominal dichotomous variable.

It would be worthwhile to conduct further studies with amount consumed as a categorical variable quantified in a range from least to greatest values, to more accurately estimate associated risk; and to determine risk resulting from the interaction of this environmental factor, taking into account dose and genetic predisposition assessed by family history. It would also be useful to more accurately specify when alcohol intake took place, whether before or during pregnancy.

Multiple studies have demonstrated an association between age of the pregnant woman (<20 years and >35 years) and greater risk of PE. Authors in Thailand, Iran and Chile observed doubling of PE risk in such cases.[19,22,23] Suárez reported a high incidence of hypertensive disease of pregnancy in Cuban adolescents and women aged >35 years in Santa Clara during the period January 2006–December 2008.[15,24] It is hypothesized that women aged >35 years have a greater frequency of chronic vascular diseases, leading to increased antiangiogenic factors and abnormal placentation, thus increasing susceptibility to PE.[25] It has been posited that abnormal placentation is more frequent in younger patients, consistent with the theory inadequate placentation as the etiological mechanism for PE.[25]

We consider age extremes at pregnancy to be modifiable risk factors, important for primary health care, since part of the primary prevention activities of the physician, family nurse, genetic counselor, and other professionals is prevention of pregnancy at extreme ages through education and timely preconception counseling. However, a multivariate logistic regression study is recommended to rule out possible confounding effects of variables such as smoking and age, which we did not do in this study.

Current thinking on PE pathogenesis is that it arises because of immune maladaptation between mother and conceptus, which can help explain why nulliparity is a risk factor.[26,27] During the first pregnancy, paternal antigens in the fetoplacental unit foreign to the host mother activate an immunological mechanism, posited as the trigger for the process leading to vascular damage, the direct cause of PE onset. In turn, immunological tolerance would also develop, which would prevent the disease from developing

in subsequent pregnancies, provided the father was the same. [28,29]

Another possible explanation suggested for the association between nulliparity and PE risk is that because the nulliparous woman's uterus has not previously been subject to distention of pregnancy, it has increased myometrial tone during the entire pregnancy, which reduces the caliber of the spiral arterioles by compression. This limits blood perfusion in the region, with the consequent possibility of trophoblast hypoxia, a phenomenon that has also been implicated in the physiopathology of PE.[4] These physiopathological underpinnings affirm nulliparity as an important risk factor, even though this study did not obtain this finding. This might be due to the small size of the study group and to the fact that we did not collect information on previous interrupted pregnancies in nulliparous women, both study limitations. It has been shown that a history of spontaneous or therapeutic abortion in primiparous women reduces PE risk.[30,31] We recommend that future research use a larger sample and include detailed inquiry into obstetric history, including previous interrupted pregnancies.

Smoking was statistically significantly more frequent in cases than in controls, suggesting a role as a risk factor for PE, as observed by Ioka.[32] However, some studies have described smoking as a protective factor, probably due to increased maternal placental growth factor and increased soluble fms-like tyrosine kinase-1 in maternal blood of women with abnormal uterine artery Doppler findings.[33] One limitation of our study was that smoking and tobacco use were treated as dichotomous variables; studies with both larger numbers and more detailed history about dose and duration of exposure could be more informative.

Analysis of the genetic component of PE Women whose first- and second-degree female relatives had PE were more likely to develop it. The increased risk was strongest if the affected relative was the grandmother. Interestingly, the husband's female relatives' PE experience also affected risk: a pregnant woman whose sister-in-law had PE had increased risk compared to pregnant women whose sisters-in-law had normal pregnancies.

The familial distribution of PE has been well established and is described by Chesley.[34] It is believed that first-degree relatives of affected women have two to five times greater risk of developing PE. In addition, there have been reports of risk of recurrence ranging widely, from 7.5% to 65%. With the development of molecular genetics, evidence has accumulated on the genetic contribution to PE susceptibility.[34–37] A study in Sweden demonstrated the existence of familial clustering in PE, finding ORs of 3.3 and 2.6 for sisters and daughters of a mother with PE.[38] consistent with our results.

Bezerra reported a statistically significant increase in PE risk in women whose mother or sister had the condition ($p < 0.007$ and $p < 0.001$ respectively). The association was stronger when both mother and sister had been affected (OR: 3.65).[39] Cruz found that female first-degree relatives of a woman who has had PE have a four to five times greater PE risk when they become pregnant. Similarly, second-degree relatives have a two to three times greater risk.[40] Berends also reported evidence of familial clustering in women with a history of PE, in a genetically isolated population.[41]

Chromosome regions associated with PE have been identified, but not yet specific genes. The most studied polymorphisms are: those related to vasoactive genes (M235T of the AT gene, I/D of the ACE gene, E298D of the eNOS gene); mutations of thrombophilic genes (1691G>A of Leiden factor V, 677C>T of the MTHFR gene, 20210G>A of the prothrombin gene); lipid metabolism and oxidative stress genes (Exon3 Tyr3His of the EPHX gene, Exon 6 Asn291Ser of the LPL gene); and genes involved in immune and inflammatory responses (-308G>A of the TNF α gene, -1082G>A of the IL10 gene); and genes involved in immunogenetics, placentation and genomic imprinting.[8,42,43] The additive action and interaction of some of these genes could explain the genetic predisposition for PE in some of the subject families in our study.

Heritability (h^2) is the parameter that estimates the relative contribution of genetic factors to the appearance of diseases such as PE. In this study, it was greater than 0 but less than 0.75 ($h^2 = 0.24$), which means that PE is not due exclusively to environmental factors, but must involve as well a genetic predisposition that is modulated by adverse environmental factors.

It should be noted that blood pressure values in pregnancy are a continuous variable due to the action of genetic and environmental factors or both, but the roles of these factors are still incompletely understood.

An interesting finding in this study is that PE risk increases when the husband has relatives with PE history, even when the woman's own family history is negative. If the husband has a sister or mother with PE history, his wife's likelihood of developing PE increases by factors of 6.71 and 1.99 respectively. Paternal genetic predisposition represented through the fetal genome is one more element in this network of interactions for PE occurrence.[44]

There is evidence in the scientific literature supporting fetal genetic effects on adverse pregnancy outcomes. Fetal genes from both parents are involved in control of placental and fetal tissue growth, and the placenta and membranes play an important role, which fetal genes could influence. Additionally, heritability studies estimating the relative portion of population variation in a genetically determined trait suggest that PE is influenced in part by fetal genetic factors.[45]

Fathers with a family history of PE increase the probability that their pregnant partner will develop it, but some authors report that a change in partners between pregnancies reduces risk of preterm birth in pre-eclamptic women.[46–49] These data suggest that paternal genes expressed in the fetus may contribute to PE. This has prompted studies of maternal–fetal influence, assessed by defining the infant as proband, rather than the mother, broadening the scope of investigation beyond specific maternal influences.[46–49]

The genome of the partner of the women in our study may present some of the molecular polymorphisms predisposing for PE previously mentioned, inherited from their probably pre-eclamptic mothers, and leaving a genetic imprint on the fetal genome.

Analysis of genome–environment interaction in PE Finally, the five statistically significant interactions that were found dem-

onstrate how environmental factors tend to modulate genetic predisposition as reflected in family history. On a practical level, these findings could strengthen primary prevention through genetic counseling. Counselors would need to assess whether there is a clear probability of PE in the patient if she has a first-, second- or third-degree family history of PE (non-modifiable risk factor), since they have 50%, 25% and 12.5% genes in common respectively. However, there are modifiable environmental factors that could modulate this susceptibility.

In this study, we observed that coexistence of first-degree family history (such as an affected sister) with alcohol consumption increased PE risk by 16 times. If prevention activities had managed to eliminate alcohol consumption, this risk would have decreased the OR from 16 to 1.61.

The results tend to be similar for the rest of the interactions. It was shown that when environmental risk factors interact with presence of an affected first-degree relative (family history), probability of PE increased, more than if these factors were acting in isolation. ORs were always greater when a non-genome-dependent predisposing factor interacted with the affected relative. Of these, alcohol consumption was the greatest.

It is interesting to note that there has been relatively little research on gene–environment and genome–environment interactions in PE. Since it is a multifactorial disease, genetic susceptibility to it will depend on other non-modifiable risk factors and modifiable ones (such as unhealthy behaviors) that could modify the expression of gene polymorphisms that predispose for PE.

The epigenetic regulation mechanisms described in the biology of the placenta are a focus of attention for researchers investigating environmental factors that modify expression of placental genes, and how these relate to diseases of gestation and the first years of life. Understanding epigenetic alterations in the placenta can inform diagnosis and prognosis of many diseases such as PE, and could help tailor health promotion and prevention activities.[50]

CONCLUSIONS

Our results, limitations discussed above notwithstanding, confirm that the risk attributable to the interaction of genetic and environmental factors is greater than the potential risk of these factors acting separately. This study found familial clustering of PE, representing the first Cuban evidence using genetic epidemiology family pedigree strategy addressing the following questions: Does PE preferentially cluster in families of cases vs. families of controls? Is this familial clustering due to genetic factors? A heritability coefficient of 0.24 demonstrates that both genetic and environmental factors influenced PE risk in the women studied.

These findings confirm the importance of preconception and prenatal care in primary health care, modifying environmental factors that could enhance or trigger polymorphic genes that predispose for PE. To this end, further studies of this type are needed in different regions of Cuba, building on the results presented here.

Finally, this first-of-its-kind Cuban study is important to maternal and fetal health. It is imperative to expand upon this initial effort

by using multivariate analysis to develop Cuban tables for PE risk attributable to genetic predisposition, to adverse environmental factors and to their interaction.

This could support genetic counseling for PE in the community, taking advantage of the National Medical Genetics Network as a resource. [51] Such tables could also create more accurate risk perception by

individuals and thus encourage health-promoting lifestyles, especially for otherwise healthy women with a genetic PE susceptibility.

Future studies of gene–gene and gene–environment interactions are imperative, as is delving further into possible epigenetic mechanisms, to characterize the most frequent gene polymorphisms in the Cuban gene pool. 

REFERENCES

- Carty DM, Delles C, Dominiczak AF. Preeclampsia and future maternal health. *J Hypertens*. 2010 Jul;28(7):1349–55.
- Moster D, Lie RT, Markestad T. Long-term medical and social consequences of preterm birth. *N Engl J Med*. 2008 Jul 17;359(3):262–73.
- Duley L. The global impact of pre-eclampsia and eclampsia. *Semin Perinatol*. 2009 Jun;33(3):130–7.
- Uzan J, Carbonnel M, Piconne O, Asmar R, Ayoubi JM. Pre-eclampsia: pathophysiology, diagnosis, and management. *Vasc Health Risk Manag*. 2011;7:467–74.
- Osungbade KO, Ige OK. Public health perspectives of preeclampsia in developing countries: implication for health system strengthening. *J Pregnancy*. 2011; 2011: doi:10.1155/2011/481095.
- Anuario Estadístico de Salud 2012. Havana: Ministry of Public Health (CU); 2013. p. 80. Spanish.
- Gómez E. Trastornos hipertensivos durante el embarazo. *Rev Cubana Obstet Ginecol*. 2005;26(2):99–114. Spanish.
- Johnson MP, Brennecke SP, East CE, Göring HH, Kent JW Jr, Dyer TD, et al. Genome-wide association scan identifies a risk locus for pre-eclampsia on 2q14, near the inhibin, beta B gene. *PLoS One*. 2012;7(3):e33666.
- Zhao L, Triche EW, Walsh KM, Bracken MB, Saftlas AF, Hoh J, et al. Genome-wide association study identifies a maternal copy-number deletion in PSG11 enriched among preeclampsia patients. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2012 Jun 29;12:61.
- Mütze S, Rudnik-Schöneborn S, Zerres K, Rath W. Genes and the preeclampsia syndrome. *J Perinat Med*. 2008;36(1):38–58.
- Turner JA. Diagnosis and management of pre-eclampsia: an update. *Int J Womens Health*. 2010 Sep 30;2:327–37.
- Manual de diagnóstico y tratamiento en obstetricia y perinatología. Havana: Editorial Ciencias Médicas; 2000. p. 237–52. Spanish.
- Diago D, Vila F, Ramos E, García R. Factores de riesgo en la hipertensión inducida por el embarazo. *Rev Cubana Obstet Ginecol*. 2011 Oct–Dec;37(4). Spanish.
- Altunaga M, Lugones M. Incidencia de algunos factores de riesgo en la preeclampsia con signos de gravedad. *Rev Cubana Obstet Ginecol*. 2010 Jul–Sep;36(3). Spanish.
- Suárez JA, Gutiérrez M, Cabrera MR, Corrales A, Salazar ME. Predictores de la preeclampsia/eclampsia en un grupo de gestantes de alto riesgo. *Rev Cubana Obstet Ginecol*. 2011 May–Aug;37(2). Spanish.
- Matthews AG, Finkelstein DM, Betensky RA. Analysis of familial aggregation studies with complex ascertainment schemes. *Stat Med*. 2008 Oct 30;27(24):5076–92.
- Griffiths JFA, Miller HJ, Susuki DT, Lew WM. *Genética*. 5th ed. Madrid: McGraw-Hill/Interamericana de España S.A.; 1993. p.1–863. Spanish.
- Morgan-Ortiz F, Calderón-Lara SA, Martínez-Félix JI, González-Beltrán A, Quevedo-Castro E. [Risk factors associated with preeclampsia: case-control study]. *Ginecol Obstet Mex*. 2010 Mar;78(3):153–9. Spanish.
- Fang R, Dawson A, Lohsoonthorn V, Williams MA. Risk Factors of Early and Late Onset Preeclampsia among Thai Women. *Asian Biomed (Res Rev News)*. 2009 Oct 1;3(5):477–86.
- Roberts CL, Ford JB, Algert CS, Antonsen S, Chalmers J, Cnattingius S, et al. Population-based trends in pregnancy hypertension and pre-eclampsia: an international comparative study. *BMJ Open*. 2011 May 24;1(1):e000101.
- Chappell LC, Seed P, Enye S, Briley AL, Poston L, Shennan AH. Clinical and geographical variation in prophylactic and therapeutic treatments for pre-eclampsia in the UK. *BJOG*. 2010 May;117(6):695–700.
- Kashanian M, Baradaran HR, Bahasadri S, Alimohammadi R. Risk factors for pre-eclampsia: a study in Iran. *Arch Iran Med*. 2011 Nov;14(6):412–5.
- Pedraza D, Silva A. Síndrome hipertensivo del embarazo. In: Salinas H, Parra M, Valdés E, Carmona S, Opazo D, editors. *Obstetricia*. 1st ed. Santiago de Chile: Editorial RED; 2005. p. 329–36. Spanish.
- Suárez JA, Gutiérrez M, Cairo V, Bravo Y, Corrales A, Tempo AC. Comportamiento materno y perinatal de un grupo de gestantes con preeclampsia grave. *Rev Cubana Obstet Ginecol*. 2009 Jul–Sep;35(3). Spanish.
- García FJ, Costales CA, Jimeno JM. Fisiopatología y factores etiopatogénicos de la hipertensión arterial en el embarazo. Revisión de la literatura. *Toko-Gin Pract*. 2000;59(4):194–212. Spanish.
- Xia Y, Kellems RE. Is preeclampsia an autoimmune disease? *Clin Immunol*. 2009 Oct;133(1):1–12.
- Herse F, Staff AC, Hering L, Müller DN, Luft FC, Dechend R. AT1-receptor autoantibodies and uteroplacental RAS in pregnancy and pre-eclampsia. *J Mol Med (Berl)*. 2008;86(6):697–703.
- George EM, Granger JP. Recent insights into the pathophysiology of preeclampsia. *Expert Rev Obstet Gynecol*. 2010 Sep 1;5(5):557–66.
- Reslan OM, Khalil RA. Molecular and vascular targets in the pathogenesis and management of the hypertension associated with preeclampsia. *Cardiovasc Hematol Agents Med Chem*. 2010 Oct 1;8(4):204–26.
- Xiong X, Fraser WD, Demianczuk NN. History of abortion, preterm, term birth, and risk of preeclampsia: A population-based study. *Am J Obstet Gynecol*. 2002 Oct;187(4):1013–8.
- Trogstad L, Magnus P, Skjærven R, Stoltenberg C. Previous abortions and risk of pre-eclampsia. *Int J Epidemiol*. 2008 Dec;37(6):1333–40.
- Ioka A, Tsukuma H, Nakamuro K. Lifestyles and pre-eclampsia with special attention to cigarette smoking. *J Epidemiol*. 2003 Mar;13(2):90–5.
- Llurba E, Sánchez O, Domínguez C, Soro G, Goya M, Alijotas-Reig J, et al. Smoking during pregnancy: changes in mid-gestation angiogenic factors in women at risk of developing preeclampsia according to uterine artery Doppler findings. *Hypertens Pregnancy*. 2013;32(1):50–9.
- Chesley LC, Anitto JE, Cosgrove RA. The familial factor in toxemia of pregnancy. *Obstet Gynecol*. 1968 Sep;32(3):303–11.
- Benedetto C, Marozio L, Ciccone G, Chieppa G, Quaglia M, Matullo G, et al. Synergistic effect of renin-angiotensin system and nitric oxide synthase genes polymorphisms in pre-eclampsia. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2007;86(6):678–82.
- Turner JA. Diagnosis and management of pre-eclampsia: an update. *Int J Womens Health*. 2010 Sep;2:327–37.
- Valderrama-Aguirre A, Gallo D, Cifuentes R. ¿Cuáles son los avances de la genómica y la proteómica en el tamizaje y/o predicción de la preeclampsia? *Rev Colomb Obstet Ginecol*. 2011 Feb–Mar;62(1):64–70. Spanish.
- Nilsson E, Salonen Ros H, Cnattingius S, Lichtenstein P. The importance of genetic and environmental effects for pre-eclampsia and gestational hypertension: a family study. *BJOG*. 2004 Mar;111(3):200–6.
- Bezerra PC, Leão MD, Queiroz JW, Melo EM, Pereira FV, Nóbrega MH, et al. Family history of hypertension as an important risk factor for the development of severe pre-eclampsia. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2010 May;89(5):612–7.
- Cruz J, Hernández P, Yanes M, Isla A. Factores de riesgo de preeclampsia: enfoque inmunoenodocrino. Parte I. *Rev Cubana Med Gen Integr*. 2007;23(4). Spanish.
- Berends AL, Steegers EA, Isaacs A, Aulchenko YS, Liu F, de Groot CJ, et al. Familial aggregation of preeclampsia and intrauterine growth restriction in a genetically isolated population in The Netherlands. *Eur J Hum Genet*. 2008 Dec;16(12):1437–42.
- Mütze S, Rudnik-Schöneborn S, Zerres K, Rath W. Genes and the preeclampsia syndrome. *J Perinat Med*. 2008;36(1):38–58.
- Sayed-Tabatabaei FA, Oostra BA, Isaacs A, van Duijn CM, Witteman JC. ACE polymorphisms. *Circ Res*. 2006 May 12;98(9):1123–33.
- Valencia EY, Canto T, López LB, Corral RM, Canto P. Avances de la genética de la preeclampsia. *Rev Especialidades Médico-Quirúrgicas*. 2011;16(3):163–8. Spanish.
- Skjaerven R, Vatten LJ, Wilcox AJ, Rønning T, Irgens LM, Lie RT. Recurrence of pre-eclampsia across generations: exploring fetal and maternal genetic components in a population based cohort. *BMJ*. 2005 Oct 15;331(7521):877.
- Tan H, Wen SW, Walker M, Demissie K. Parental race, birth weight, gestational age, and fetal growth among twin infants in the United States. *Early Human Dev*. 2004;80(2):153–60.
- Lie RT, Wilcox AJ, Skjaerven R. Maternal and paternal influences on length of pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2006 Apr;107(4):880–5.
- Wilcox AJ, Skaerven R, Lie RT. Familial patterns of preterm delivery: maternal and fetal contributions. *Am J Epidemiol*. 2008 Feb 15;167(4):474–9.
- Palomar L, DeFranco EA, Lee KA, Allsworth JE, Muglia LJ. Paternal race is a risk factor for preterm birth. *Am J Obstetrics & Gynecol*. 2007 Aug;197(2):152 e1–7.

50. Maccani MA, Marsit CJ. Epigenetics in the placenta. *Am J Reprod Immunol*. 2009 Aug;62(2):78–89.
51. Marcheco B. El programa nacional de diagnóstico, manejo y prevención de enfermedades genéticas y defectos congénitos de Cuba. Período 1981–2009. *Rev Genét Comunit*. 2009;39(2–3). Spanish.

THE AUTHORS

Roberto Lardoezt Ferrer (Corresponding author: lardgen@infomed.sld.cu), clinical geneticist with a doctorate in medical sciences, National Medical Genetics Center. Full professor, Medical University of Havana, Cuba.

Gerardo Vargas Acosta, family physician and obstetrician-gynecologist with a master's degree in comprehensive women's health, Antonio Pulido Humarán Teaching Polyclinic, Havana, Cuba.

Jairo Lumpuy Castillo, second-year resident in normal and pathological physiology, Victoria de Girón Basic and Preclinical Science Institute, Medical University of Havana, Cuba.

Ramón García Mirás, obstetrician-gynecologist with a master's degree in comprehensive

women's health, Eusebio Hernández University Hospital, Havana, Cuba.

Yuselis Torres Sánchez, bachelor of science in nursing with master's degrees in comprehensive women's health and genetic counseling, genetics clinic, Cristóbal Labra Community Polyclinic, Havana, Cuba.

Submitted: May 20, 2012

Approved for publication: July 17, 2013

Disclosures: None



Neurological Restoration

4th International Scientific Conference

March 5–7, 2014

Havana's International Convention Center

Themes

- Neuroplasticity and basic neurosciences
- Neural rehabilitation, physical and occupational therapy, and speech therapy
- Stem cell research, gene therapy and other advanced technology
- Neuroimmunology and neuroimmunomodulation
- Neurological restoration after traumatic brain injury in adults
- Autism spectrum disorders
- Nursing in restorative neurology

Plus: 6th International Symposium on Hereditary Ataxia; course on management of Parkinson disease and cerebellar ataxias

Sponsors

- The Movement Disorder Society (Pan American Section)
- Ministry of Public Health (CU)
- Cuban Society of Neurosciences
- BioCubaFarma
- Neurology and Neurosurgery Institute (CU)
- Cuban Neuroscience Center

Conference languages: Spanish, English ♦ **Contact:** rn2014@neuro.ciren.cu ♦ www.restauracionneurologica.com



The Movement Disorder Society
Pan American Section

