

Edad Paterna como Factor de Riesgo Asociado a Enfermedades Genéticas

Paternal age as a risk factor associated with genetic diseases

Para citar este trabajo:

Paredes-Páliz, K, Haro-Cárdenas, N, y Londo-Tierra, B. (2024). Edad Paterna como Factor de Riesgo Asociado a Enfermedades Genéticas. *Reincisol*, 3(5), pp. 705-726.
[https://doi.org/10.59282/reincisol.V3\(5\)705-726](https://doi.org/10.59282/reincisol.V3(5)705-726)

Autores:

Karina Inés Paredes Páliz

Universidad Nacional de Chimborazo
Ciudad: Riobamba, País: Ecuador
Correo Institucional: karina.paredes@unach.edu.ec
Orcid <https://orcid.org/0000-0002-5474-2566>

Nicole Alejandra Haro Cárdenas

Universidad Nacional de Chimborazo
Ciudad: Riobamba, País: Ecuador
Correo Institucional: nicole.haro@unach.edu.ec
Orcid <https://orcid.org/0009-0007-6473-3798>

Brigithe Estefanía Londo Tierra

Universidad Nacional de Chimborazo
Ciudad: Riobamba, País: Ecuador
Correo Institucional: brigithe.londo@unach.edu.ec
Orcid <https://orcid.org/0000-0002-xxx-xxx>

RECIBIDO: 13 marzo 2024 **ACEPTADO:** 28 abril 2024 **PUBLICADO** 17 mayo 2024

La edad avanzada de los padres ha sido reconocida como elemento de riesgo para el progreso de enfermedades genéticas en sus hijos. Cuando las parejas deciden tener hijos más adelante en la vida, es importante comprender los riesgos potenciales relacionados con la edad del padre y su impacto en la salud de los niños. El objetivo de este estudio fue analizar la relación entre la edad paterna y la aparición de enfermedades genéticas en la descendencia. Para este trabajo se realizó una revisión exhaustiva de la literatura científica para sintetizar estudios epidemiológicos, estudios de cohortes y estudios experimentales relacionados con este tema. Se analizaron los datos disponibles en diferentes bases de datos como Scopus, Web of Science, PubMed, ProQuest y otras, con el propósito de identificar patrones y tendencias en la relación entre la edad paterna y el riesgo de enfermedades genéticas en la descendencia. Los estudios revisados indican una asociación entre la edad paterna avanzada y un mayor riesgo de desarrollar algunas enfermedades genéticas, como el trastorno del espectro autista, la esquizofrenia, el síndrome de Down y algunas afecciones de origen genético. Se discutirán posibles explicaciones biológicas, como la acumulación de cambios epigenéticos. Se concluye que la edad paterna avanzada se relaciona con un mayor riesgo de enfermedades genéticas en la descendencia. Este hallazgo tiene implicaciones importantes para la salud reproductiva y el asesoramiento genético, destacando la importancia de considerar la edad paterna al evaluar el riesgo genético en la descendencia y enfatizando la necesidad de realizar investigaciones adicionales.

.

Palabras claves: Anomalías congénitas; edad paterna; mutaciones; epigenómica; herencia; factores de riesgo.

Abstract

The advanced age of parents has been recognized as a risk factor for the development of genetic diseases in their offspring. When couples decide to have children later in life, it is crucial to understand the potential risks associated with paternal age and its impact on children's health. The aim of this study was to analyze the relationship between paternal age and the onset of genetic diseases in offspring. A comprehensive review of the scientific literature was conducted to synthesize epidemiological studies, cohort studies, and experimental studies related to this topic. Data available in various databases such as Scopus, Web of Science, PubMed, ProQuest, and others were analyzed to identify patterns and trends in the relationship between paternal age and the risk of genetic diseases in offspring. The reviewed studies indicate an association between advanced paternal age and a higher risk of developing certain genetic diseases, such as autism spectrum disorder, schizophrenia, Down syndrome, and some genetically related conditions. Possible biological explanations, such as the accumulation of epigenetic changes, will be discussed. It is concluded that advanced paternal age is associated with an increased risk of genetic diseases in offspring. This finding has significant implications for reproductive health and genetic counseling, highlighting the importance of considering paternal age when assessing genetic risk in offspring and emphasizing the need for further research.

Keywords: Congenital anomalies; paternal age; mutations; epigenomics; inheritance; risk factor.

La edad paterna se ha transformado en un tema de progresivo interés en el campo de la genética y la medicina reproductiva porque puede afectar la salud de la descendencia. Tradicionalmente, la edad de la madre se considera un factor determinante en la salud del niño. Sin embargo, investigaciones recientes han puesto de relieve el papel importante que desempeña la edad paterna en la transmisión de enfermedades genéticas a los niños. Este fenómeno ha generado preocupación y ha impulsado una mayor exploración de los efectos potenciales de la edad paterna avanzada en la salud de la próxima generación.

A medida que las tendencias sociales evolucionan y las parejas optan por retrasar la paternidad hasta edades más avanzadas, se ha vuelto esencial una mejor comprensión de los riesgos potenciales asociados con la paternidad avanzada. Cada vez más evidencia científica muestra que la edad de un padre en el momento de la concepción puede tener un impacto significativo en la salud de su hijo, más allá de la fertilidad. Los datos sugieren que la edad paterna adelantada se asocia con un mayor riesgo de ciertas enfermedades genéticas y trastornos del desarrollo en la descendencia (Abarca, Pastor, & Trubnykova, 2018).

Estas entidades genéticas tienen diversidad clínica o características fenotípicas, como hipotonía, el retraso en el desarrollo físico y mental, discapacidad cognitiva, convulsiones, regresión de la función neurológica, anomalías congénitas, baja estatura, microcefalia, inmunodeficiencias primarias, esquizofrenia, trastornos de conducta, atención e del espectro autista, exceso de actividad, deterioro mental, movimientos irregulares, enfermedad maligna; incluso, algunas condiciones médicas, como la parálisis cerebral infantil, no se mencionaba previamente un factor hereditario y se estima que alrededor del 20% de los casos presenta un origen de genética (FIVIR, 2013).

La edad de los padres se relaciona con las alteraciones cromosómicas y genéticas que ocurren durante la formación de los gametos. Con la edad, la probabilidad de anomalías cromosómicas aumenta en las madres debido a inversiones, translocaciones, deleciones, cambios en la cantidad y mutaciones genéticas. Anormalidades genéticas pueden suceder en edades tempranas, aunque menos frecuentemente (Fajardo, 2020).

Los avances en genómica en las últimas dos décadas han resaltado que las enfermedades genéticas tradicionales solo incluyen condiciones con influencia genética significativa estas enfermedades pueden verse como igual de importantes que los genes que se dispersan a través de un rango que muestra la variada influencia de los genes y el entorno no se ha concretado aún el pleno provecho de la información genómica, pero se espera que la genómica tiene potencial en la salud pública en el futuro (Abarca, Pastor, & Trubnykova, 2018).

En este contexto, este estudio tiene como objetivo abordar la relación entre la edad paterna y la aparición de enfermedades genéticas en la descendencia, explorar posibles mecanismos biológicos subyacentes y resaltar la importancia de esta variable en la evaluación de los riesgos genéticos en la reproducción humana. Al comprender mejor este fenómeno, podremos informar mejor la práctica clínica, el asesoramiento genético y las decisiones reproductivas, lo que puede contribuir a una mayor buena salud y bienestar para las generaciones futuras.

MATERIALES Y METODOS

Se realizó una exploración exhaustiva en bases de datos científicas como PubMed, Scopus, Web of Science, PubMed, ProQuest utilizando requisitos clave relacionados con la edad paterna, la genética de las enfermedades, los trastornos del desarrollo y los factores de riesgo genéticos. Se seleccionaron estudios epidemiológicos, estudios de cohortes, metanálisis y revisiones sistemáticas relevantes para el estudio. Selección de estudios: se utilizaron criterios de inclusión y exclusión para seleccionar los estudios relevantes. Fueron seleccionados estudios sobre la relación entre la edad paterna y enfermedades genéticas en la descendencia, así como investigaciones de mecanismos biológicos subyacentes. Los estudios no disponibles en inglés o español, y los que carecían de texto completo, fueron excluidos.

Se extrajeron datos relevantes de los estudios seleccionados, incluidas las características del diseño del estudio, la edad de los padres, las enfermedades genéticas evaluadas y los resultados primarios. También se realizó un análisis cualitativo de los estudios incluidos para identificar patrones y tendencias en la

relación entre la edad paterna y el riesgo de enfermedades genéticas en la descendencia. Los estudios se agruparon según la enfermedad genética estudiada y se compararon los resultados entre ellos.

Se revisan estudios que investigan mecanismos biológicos que pueden explicar la relación entre la edad paterna y las enfermedades genéticas en la descendencia. Se presta especial atención a los cambios epigenéticos y otras influencias biológicas, y se resumieron los resultados de los estudios incluidos y se sacaron conclusiones sobre la relación entre la edad paterna y el riesgo de enfermedades genéticas en la descendencia, así como los posibles mecanismos de aparición de enfermedades ocultas. Se discuten las implicaciones clínicas y las recomendaciones para futuras investigaciones.

DESARROLLO

Algunas enfermedades genéticas son mortales antes del nacimiento debido a su diversa gravedad. Desde el nacimiento hasta la vejez, las enfermedades pueden requerir un tratamiento continuado en cualquier etapa de la vida. Sin embargo, las que se presentan en ese instante los problemas de salud desde el nacimiento pueden ser mortales o dejar al individuo en un estado crítico de enfermedades crónicas a lo largo de la vida. Cada año, en naciones de ingresos medios o bajos, nacen al menos 7,6 millones de niños con malformaciones genéticas o congénitas graves a nivel global. Es dificultoso recopilar datos exactos sobre la prevalencia de trastornos genéticos y congénitos, especialmente en países en desarrollo, debido a diversas condiciones de salud y a la falta de registros de diagnóstico. Estos trastornos representan la segunda causa de alta tasa de mortalidad infantil y en la niñez a nivel mundial, contribuyendo significativamente a la estadística. En el momento del nacimiento, la prevalencia de estos trastornos se estima en un rango que va del 25% al 60% por cada 1000 nacimientos (INSTITUTO BERNABEU, s.f.). Todas las personas están expuestas al riesgo de enfermedades genéticas. La alta frecuencia de enfermedades genéticas en ciertas comunidades puede estar influenciada por factores sociales o culturales. Una tradición es uno de esos factores los matrimonios entre parientes generan un incremento en la prevalencia de enfermedades genéticas autosómicas recesivas, tales como anomalías

congénitas, mortalidad infantil o discapacidad intelectual. Además, una edad materna de más de 35 años se relaciona con mayor incidencia de anomalías cromosómicas en los hijos (Hugo, Barriga, & Chávez, 2018).

1. Riesgos de las alteraciones genéticas debido a la edad paterna avanzada

El deseo reproductivo de hombres mayores de 35 años ha aumentado debido a factores socioculturales y económicos. La probabilidad de problemas reproductivos aumenta a disposición que la pareja envejece.

La edad del padre influye en la aparición del aumento de riesgo en trastornos del tubo neural, acortamiento en extremidad superior, Síndrome de Down y cataratas congénitas. A pesar de ello, existen estudios que demuestran una baja relación entre la edad del padre y la prevalencia de malformaciones congénitas, pero sí se encontró una relación importante entre la edad paterna y malformaciones de las extremidades y síndromes malformativos que afectan múltiples sistemas (Schuppe H-C, 2023).

Aunque, se han descubierto ciertas conexiones en investigaciones específicas que vinculan los efectos perjudiciales de la edad paterna avanzada con:

- Menor chance de concebir en el primer año.
- Reducción en los niveles de esteroides, indicando un problema en los testículos.
- Aumento del peligro de aborto.
- Incremento de las complicaciones obstétricas, como la preeclampsia.
- Peso reducido en recién nacidos.
- Daño neurocognitivo en neonatos.
- Descendencia con epilepsia, esquizofrenia, diabetes mellitus y cáncer de mama.

Las complicaciones podrían ser causadas por anomalías genéticas en las células germinales paternas, como cambios genéticos debido a la edad y mutaciones en las células espermáticas. Hombres de edad avanzada también presentan más alteraciones cromosómicas numéricas y estructurales (INSTITUTO BERNABEU, s.f.).

2. Modificaciones en la estructura de los Cromosomas

Los estudios del genoma humano revelan 30.000 células, con genes en 46 cromosomas y 22 pares de autosomas y 1 par sexual. La pérdida o ausencia de

una parte del cromosoma provoca cambios en los resultados de los genes, lo que implica variaciones en el crecimiento somático, fisiológico y mental (Hugo, Barriga, & Chávez, 2018). Entre las modificaciones estructurales de los cromosomas se encuentran:

Inversión: Es una alteración que involucra dos fracturas en un cromosoma. Las roturas del cromosoma siguen conectadas al resto del cromosoma (LA NACION, 2012).

Delección: Las roturas cromosómicas son comunes, pero generalmente se reparan de manera rápida y adecuada de forma espontánea. Los fragmentos acéntricos de los cromosomas se pierden durante la siguiente mitosis, sin sitios para las fibrillas del huso mitótico (OMIM, 2018).

Duplicación: Doble representación de genes en una secuencia aislada cromosómica. Indica que existen genes extras que pueden aumentar el riesgo de problemas en el nacimiento o el desarrollo. La designación sería: 46, XY, dup (7) (q112q22) (Moreno, 2021).

Translocación: Se deben unir posiblemente los lugares de rotura de dos cromosomas vecinos mediante una unión cruzada. Las translocaciones cromosómicas pueden ser engañosas en diferentes cantidades. El cromosoma 7 y 21 presentan daños y desordenes en sus brazos largos. Después se observa un cromosoma 7 y 21 normales y 1 con translocación de 21 (Igarzábal).

3. Influencia de la edad materna en las mutaciones genéticas durante la división celular

Es necesario mencionar acerca de la influencia de la edad materna, debido al aporte de ambos progenitores en la descendencia. Las alteraciones genéticas provocadas por una edad materna avanzada se relacionan con un origen en incoherencias cromosómicas (aneuploidismo). Alcanza a ocurrir en meiosis, mitosis o ambas; entiende ser más común en mujeres al final de su vida sexual, no obstante, la extensa duración en profase de los ovocitos primarios en el desarrollo fetal del ovario podría relacionarse con el estado de los cromosomas. Síndrome de Turner es una condición genética única con 45X cromosomas (García, y otros, 2020).

La aneuploidía en cultivos de leucocitos de personas normales acrecienta con la edad, detectándose células aneuploides en mujeres mayores de 55 años y hombres mayores de 65 años. Las células XO conducen a un aumento del aneuploidismo, particularmente en mujeres durante las 1000 metafases (Fajardo, 2020).

Síndrome de Down

Langdon Down representó el síndrome por primera ocasión notando que la piel estaba con falta de elasticidad, causando la misma condición parece muy extensa para él cuerpo (Infogen, s.f.).

Labio leporino

El labio leporino es una anomalía genética que causa una hendidura en el labio y/o paladar. Esta hendidura puede ocurrir en ambos al mismo tiempo o por separado. 1 de cada 700-750 recién nacidos se ve afectado (Marcio Concepción-Zavaleta, 2016).

4. Tipos de Mutaciones Genéticas Durante la División Celular

Según el patrón de herencia: Autosómica dominante o ligada al cromosoma X, recesivas ligadas al cromosoma X o autosómicas, holándrica, mitocondrial.

Según material genético afectado: Cromosómicas visibles en el microscopio, variantes en el número de copias, duplicaciones, deleciones, monogénicas, Indels, variantes puntuales, mitocondriales, epigenoma.

Otros: UPD UniParental disomy (disomía uniparental), Expansión de tripletes, alteraciones de impronta, mosaicismo somático, teratogénico, poligénico, digénico, trialélico, conformacionales, multifactorial o compleja (Marcio Concepción-Zavaleta, 2016).

5. Terminología Genética Básica

Dominante autosómica o ligada al cromosoma X

Dominantes Autosómicas: Características o enfermedades se manifiestan con una sola copia del gen alterado. Uno de los progenitores afectados puede transmitir estas condiciones (NIMH, 2023).

Ligadas al Cromosoma X: Características o enfermedades determinadas por genes en el cromosoma X. Las condiciones pueden ser dominantes si hay una mutación en el gen X y se manifiestan en hembras con un gen alterado o en machos homocigotos (Fahey, Maclennan, Kretschmar, Gecz, & Kruer, 2017).

Recesivas Autosómicas o Ligadas al Cromosoma X

Autosómica recesiva: Se refiere a rasgos o enfermedades que sólo se manifiestan cuando ambos alelos del gen en cuestión están mutados. Estas condiciones suelen ser heredadas de progenitores que portan el gen alterado (Fonseca, y otros, 2018).

Ligadas al cromosoma X: Determinadas por genes afectados en el cromosoma X, son características o enfermedades. En enfermedades ligadas al cromosoma X, los hombres son más propensos a desarrollar la enfermedad al tener un solo cromosoma X y carecer de un alelo "normal" en el otro cromosoma X (Harris, y otros, 2017).

Holándrica: Hace referencia a la transmisión de genes a través del cromosoma Y, que determina características hereditarias. Este tipo de herencia es exclusiva de los hombres debido a la presencia de cromosomas Y únicamente en ellos. La calvicie masculina es un ejemplo de características holándricas (Fundación Pasqual Maragall, 2020).

Mitocondrial: Hace referencia a la herencia de rasgos o enfermedades debido a mutaciones en el ADN mitocondrial. Las mitocondrias poseen ADN propio y participan en la generación de energía celular. La herencia mitocondrial se da solo por línea materna, ya que los espermatozoides no aportan o aportan muy pocas mitocondrias al cigoto en la fecundación (Gutierrez, 2019).

Variaciones del número de copias (CNV): se refiere a cambios en el número de segmentos de copias del ADN en comparación con un genoma de referencia. Las variaciones pueden implicar duplicaciones o deleciones en el genoma y relacionarse con enfermedades genéticas y características fenotípicas (OMS, 2005)

Duplicaciones: Ocurren cuando una sección del ADN se replica, generando múltiples copias idénticas en el genoma. El efecto de las duplicaciones varía según su tamaño y ubicación, pudiendo ser benignas o causar enfermedades (Sharma , Agarwal, Rohra, Assidi, & Turki, 2015).

Delección: Pérdida o eliminación de una región específica del ADN del genoma, lo que lleva a la pérdida de información genética. Las supresiones genéticas pueden ocasionar enfermedades si remueven genes esenciales para la función celular (Hugo, Barriga, & Chávez, 2018).

Monogénicas: Enfermedades ocasionadas por mutaciones en un único gen. Estas mutaciones pueden seguir patrones de herencia autosómica dominante, autosómica recesiva o ligada al cromosoma X (OMS, 2005).

Indels: Abreviatura de "inserciones y deleciones". Son cambios en el ADN que pueden afectar la función génica. Las variaciones genéticas pueden causar enfermedades y diferentes características físicas (Hugo, Barriga, & Chávez, 2018).

Variantes puntuales: Sustitución de un nucleótido por otro en una sola base de ADN. Las variantes pueden ser sinónimas, no sinónimas o de splicing y pueden afectar la función génica y el fenotipo de diferentes formas (Cifuentes, Nazer, & Aguila, 2018).

Mitocondriales: Conexiones con mitocondrias, genes o enfermedades. Las alteraciones en el ADN mitocondrial generan desórdenes mitocondriales que impactan la función orgánica y sistémica (Cifuentes, Nazer, & Aguila, 2018).

Epigenoma: regula la expresión génica sin modificar la secuencia de ADN con cambios químicos en el ADN y las histonas. El epigenoma es esencial para regular la actividad génica en células y momentos de desarrollo específicos. El epigenoma modifica la salud y el desarrollo y se relaciona con diversas enfermedades (Moreno, 2021)

UPD (Disomía Uniparental): Anormalidad en la que ambas copias de un cromosoma se originan del mismo padre en lugar de una de cada padre. Esto puede causar enfermedades debido a desequilibrios genéticos (Fahey, Maclennan, Kretzschmar, Gecz, & Kruer, 2017).

Expansión de tripletes: Es la multiplicación de una secuencia genética de tres nucleótidos en un gen. El número de repeticiones determina si estas expansiones resultan en enfermedades genéticas como la enfermedad de Huntington o la distrofia miotónica (Fonseca, y otros, 2018).

Alteraciones de Impronta: Modificaciones epigenéticas en zonas del ADN que regulan la actividad génica según el progenitor del cromosoma. Pueden ocurrir desarrollos y enfermedades genéticas debido a cambios en estas marcas de impronta (Fonseca, y otros, 2018).

Mosaïcismo Somático: Ocurre cuando un individuo tiene células con composiciones genéticas diferentes. Mutaciones genéticas posteriores a la concepción generan células con genotipos distintos en el mismo organismo (Fonseca, y otros, 2018).

Teratogénicas: Substancias, agentes o condiciones que pueden alterar la formación fetal cuando la madre está expuesta durante el embarazo (Hugo Hernán Abarca Barriga, 2022).

Poligénica: Alude a características o enfermedades influenciadas por la interacción de múltiples genes, en lugar de ser determinadas por uno solo. Las enfermedades complejas tienen una base genética poligénica (Palomino G., Bahamón O., Pontón A., Canedo A., & Osorio G., 2004).

Digénico: Implica la interacción de dos genes específicos para expresar el rasgo o la enfermedad (Harris, y otros, 2017).

Trialélico: Tres copias de un cromosoma en lugar de dos, genéticamente. Esto puede generar alteraciones genéticas que provocan trastornos del desarrollo o anomalías cromosómicas (Harris, y otros, 2017).

Conformaciones: Cambios en la estructura tridimensional de una molécula, como una proteína o un ácido nucleico, son conocidos como conformacionales. Los cambios pueden influir en la función molecular y relacionarse con enfermedades genéticas (Fundación Pasqual Maragall, 2020).

Multifactorial o compleja: Alude a condiciones o características resultado de la influencia de diversos factores, entre ellos los genéticos y ambientales. Las enfermedades multifactoriales son complejas de predecir y tratar debido a su naturaleza compleja (Marcio Concepción-Zavaleta, 2016).

6. Enfermedades en base a la genética y relacionados con la edad paterna

Las enfermedades con base genética (Tabla 1), tienen variadas manifestaciones clínicas como: Disminución del tono muscular, retraso en el crecimiento, deterioro cognitivo, convulsiones, defectos de nacimiento, estatura pequeña, cabeza pequeña, sistema inmunológico debilitado, enfermedades mentales, autismo, problemas de comportamiento, hiperactividad, pérdida de memoria, movimientos inusuales, cáncer. Hasta el 20% de los casos de parálisis cerebral infantil se cree que tienen origen genético, algo que no se asociaba previamente con esta condición médica (Gutierrez, 2019).

El ADN espermático puede ser afectado por la cocaína, lo cual puede tener consecuencias perjudiciales en el procedimiento y aprendizaje del linaje. Los hijos de padres que consumen alcohol de manera excesiva y constante enfrentan mayores riesgos de sufrir trastornos psicosociales, discapacidades intelectuales, cambios de personalidad, trastorno por déficit de atención e hiperactividad y otros problemas como problemas de salud mental, así como un mayor riesgo de cáncer en niños, la infertilidad es un problema global que va en aumento y se ha demostrado que la calidad del ADN del espermatozoide puede afectar la fecundación; es por ello que la evaluación de la integridad del ADN, además del estudio de los parámetros seminales, puede aportar información adicional acerca de la calidad del espermatozoide, y ser de gran ayuda para identificar las causas de la infertilidad masculina y así orientar de mejor manera a las parejas. (OMS, 2005)

Los hombres transmiten más mutaciones genéticas a los niños que las mujeres. Según Kong, los hijos de padres de 20 años tienen un promedio de 25 mutaciones nuevas, mientras que los hijos de padres de 40 años tienen hasta 65 mutaciones genéticas.

Tabla 1. Enfermedades en base a la genética y relacionados con la edad paterna. (Nazer H Julio, 2008)

Condición asociada mayor paterna	Síndrome a enfermedad edad	o Edad años	Riesgo relativo
Neurocognitivo	Autismo	Mayor 45, mayor 50	3.3 2.2 – 5.7
		Desorden bipolar	Mayor 45
	Esquizofrenia	Mayor 32, mayor 55	3 5.92
		Enfermedades dominantes	Acondroplasia
Neurofibromatosis	Mayor 35, mayor 40		1.69 2.9

	Osteogénesis imperfecta	Mayor 35, mayor 45	1.63 1.73
	Retinoblastoma		3
	Anencefalia	Mayor 40	-
Malformaciones congénitas y otras	Transposición de grandes vasos	Mayor 40	1.2
	Defectos del septo ventricular	30-34 Mayor 35	1.69 3.63
	Defectos del tubo neural	45-49 Mayor 50	1.3 2.3
	Fistula traqueoesofágica	30-34	2.55
	Leucemia	Mayor 35-39	1.29

Nota. Principales malformaciones en relación con la edad paterna asociándose a condiciones neurocongénitas. Enfermedades dominantes y malformaciones congénitas y otras.

Las enfermedades genéticas no impactan directamente en la salud pública, pero sí representan una obligación para los sistemas sanitarios en regiones que se encuentran en desarrollo. Se necesita establecer servicios de Genética Médica y Medicina Genómica que cumplan con los patrones internacionales para facilitar el acceso a la medicina de precisión, la cual utiliza información genética o proteica para el diagnóstico y tratamiento específico. Es crucial difundir más sobre el reconocimiento temprano de las enfermedades genéticas en los programas de medicina y disciplinas afines en la educación universitaria.

6.1. Riesgo de infertilidad

La edad del padre suele estar vinculada a la edad avanzada de la madre. La edad materna de 35 años o más y la edad paterna de 40 años o más incrementan el riesgo de infertilidad. Cuando una mujer de entre 35 a 39 años tiene una pareja de 40 años o más, hay mayores riesgos de retraso en concebir o de aborto del embarazo (INSTITUTO BERNABEU, s.f.).

6.2. Antecedentes familiares

La presencia de trastornos genéticos y familiares puede dar lugar a la herencia de un rasgo dominante o recesivo en enfermedades de patrón dominante. Puede haber antecedentes autosómicos y ligados al cromosoma X en los ancestros. Es importante investigar si hay antecedentes de hermanos con la misma condición en las enfermedades recesivas, y si se trata de una enfermedad recesiva ligada al cromosoma X, se deben observar ascendientes varones afectados (Fajardo, 2020).

6.3. Consanguinidad

Actualmente, más de 1,2 mil millones de personas están casadas con familiares y aproximadamente el 10,4% de la población está genéticamente relacionada con sus padres. La consanguinidad se refiere a la relación entre primos que tienen antepasados compartidos dentro del segundo grado o más ($F \geq 0,0156$)¹⁶ (Hugo Hernán Abarca Barriga, 2022).

La relación de parentesco aumenta la probabilidad de que ambos padres sean portadores del mismo gen alterado y posean un hijo con una enfermedad genética autosómica recesiva. Esto se destaca ya que en la población general cada individuo puede traer consigo 2,8 alelos autosómicos recesivos que predispongan a una grave enfermedad genética pediátrica, además de entre 50 y 100 mutaciones vinculadas a un trastorno genético.

7. Prevención y Tratamiento de Enfermedades Genéticas

Se requiere una estrategia integral y amplia que incluya educación comunitaria, cribado poblacional, asesoría genética y acceso a pruebas diagnósticas tempranas para el control de enfermedades genéticas. Los servicios genéticos deben ser una base sólida para emplear técnicas genéticas en problemas de salud pública y control de enfermedades genéticas.

7.1. Terapia Genética

El propósito principal de la terapia génica (genoterapia), es la sustitución de genes defectuosos o agregación de genes nuevos, con fines terapéuticos en aras de mejorar o tratar los síntomas de varias enfermedades con efectos secundarios mínimos¹⁴. (Ministerio de Salud, 2018)

7.2. Terapias que Utilizan Virus

Los virus más comunes son: adenovirus, virus adeno - asociados, lentivirus, retrovirus. Los virus adeno - asociados son los más utilizados porque

tienen una mayor capacidad infecciosa en diversos tejidos y con una respuesta inflamatoria reducida (Fonseca, y otros, 2018).

7.3. Terapia Génica Basada en Vectores no Virales

Son estrategias de investigación que usan vectores sintéticos, también conocidos como nanopartículas (NP) de tamaño entre 10 y 500 nm, para incorporar ADN. Estas NP se caracterizan por síntesis sencilla y bajos costos de producción. Los vectores virales ofrecen mayor seguridad y capacidad de transporte de moléculas más grande y mayor eficacia (Nazer H Julio, 2008).

7.4. Terapia de Sustitución Enzimático (TRE)

Una forma de tratar un trastorno genético es mediante el reemplazo de la enzima que el gen no está produciendo, pues cuando este gen muta y no produce el producto genético, esta enzima falta o es defectuosa. Un ejemplo de este tipo de terapia es la atención a la enfermedad de Gaucher, pues en esta condición hay una falta de la enzima glucocerebrosidasa, por lo que se da una acumulación de una sustancia química denominada glucocerebrósido. Esta deficiencia conduce a la formación de las denominadas "células de Gaucher", las cuales proliferan en distintas áreas del cuerpo en lugar de las células sanas (Brigham and Women's Hospital, 2024).

7.5. Terapia Cromosómica

Está en indagación básica y tiene como objetivo mejorar el efecto de las clonaciones o deleciones parciales o totales. Se basa en usar el gen XIST para silenciar cromosomas mediante nucleasas con dedos de zinc (ZNF) para insertar un gen XIST que se puede activar de manera inducible en uno de los duplicados en células con trisomía (Sharma , Agarwal, Rohra, Assidi, & Turki, 2015).

7.6. Otras Terapias

Unas condiciones genéticas en la salud ahora tienen terapias en estudio clínica. Es posible que algunas terapias sean demostradas no se refieran directamente; no obstante, se ha observado que poseen una gran utilidad para tratar estas enfermedades (MedlinePlus, 2007).

La Distrofia Muscular de Duchenne (DMD) muestra un debilitamiento gradual antes de los diez años. Actualmente, las terapias disponibles incluyen terapias cortas con nucleótidos, así como el uso de deflazacort y ataluren. El futuro de la medicina está influenciado comprender los mecanismos de manera más

efectiva causas intrínsecas de cada enfermedad, según una percepción personal de nuestro desplazándolo al nivel "ómico" medicina: Medicina de precisión. Por último, Estas terapias y medicamentos son opciones valiosas para tratar estas enfermedades, pero deben ser manejadas por expertos calificados en laboratorios y entidades certificadas (OMIM, 2018); (Morales, y otros, 2021).

CONCLUSIÓN

Los estudios revisados confirman consistentemente una edad paterna mayor se asocia con un incremento en el riesgo de enfermedades genéticas en la descendencia. Este hallazgo resalta la importancia de considerar la edad paterna como un factor de riesgo en la reproducción humana, lo que destaca la necesidad de realizar más investigaciones para comprender mejor los mecanismos específicos que subyacen a esta asociación y desarrollar estrategias adecuadas de prevención y tratamiento.

Diferentes estudios también apuntan a posibles mecanismos biológicos que pueden explicar esta relación. Nuestros hallazgos resaltan la necesidad de educar a los profesionales de la salud y al público sobre los riesgos asociados con la edad paterna avanzada y la importancia de tomar decisiones de planificación familiar sabias e informadas.

De igual forma, esta investigación resalta la complejidad entre la edad paterna y las enfermedades genéticas en la descendencia, así como la necesidad de abordar este tema desde una perspectiva multidisciplinaria que integre la genética, la salud reproductiva y la medicina preventiva. A medida que mejoremos nuestra comprensión de estos procesos, podremos desarrollar intervenciones más efectivas para reducir los riesgos asociados con el envejecimiento de la edad paterna y promover la salud y el bienestar para la generación futura.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Android developers. (2022). Calidad de las apps para Android para vehículos.
<https://developer.android.com/>:
<https://developer.android.com/docs/quality-guidelines/car-app-quality?hl=es-419>
- CHERY. (2021). Vehículos inteligentes: Tendencia tecnológica global para 2021 y más allá. blog chery: <https://blog.chery.com.ec/vehiculos-inteligentes-tendencia-tecnol%C3%B3gica-global-para-2021-y-mas-alla>
- Abarca, H., Pastor, M., & Trubnykova, M. (2018). Factores de riesgo en las enfermedades . Acta Médica Peruana, 43-50.
- Brigham and Women´s Hospital. (2024). Recuperado el 19 de Febrero de 2024, de Genética médica: terapia génica y terapia de reemplazo enzimático: <https://healthlibrary.brighamandwomens.org/Spanish/RelatedItems/90,P05269>
- Cifuentes, L., Nazer, J., & Aguila, A. (2018). La edad paterna como factor. ResearchGate, 201-208.
- Fahey, M., Maclennan, A., Kretzschmar, D., Gecz, J., & Kruer, M. (2017). The genetic basis of cerebral palsy. Dev Med Child Neurol, 462-9.
- Fajardo, J. (2020). Edad paterna avanzada como factor de riesgo para el trastorno del espectro autista en una población mexicana. SciELO, 113-118.
- FIVIR. (2013). FIVIR.es. Recuperado el 06 de febrero de 2024, de Repercusión de la edad paterna en la salud de los hijos: <https://www.fivir.es/repercusion-de-la-edad-paterna-en-la/>
- Fonseca, R., Mir, R., Irala, s., Navarro, E., Ortigosa, M., Céspedes, E., & Caballero, C. (2018). Conocimientos de la etiología y los factores de riesgo de los defectos congénitos en pediatría. 95-100.
- Fundación Pasqual Maragall. (22 de junio de 2020). ¿El Alzheimer es hereditario? Recuperado el 06 de febrero de 2024, de Fundación Pasqual Maragall: <https://blog.fpmaragall.org/el-alzheimer-es-hereditario>
- Garcia, Mendez, Barrios, Soriano, Torriani, Castelví, . . . Quintana. (2020). Edad materna avanzada como factor de riesgo en el diagnóstico . ECIMED, 1-23.
- Gutierrez, J. (2019). Existen Riesgos Asociados a la . AUA NEWS, 1-15.

- Harris, B., Bishop, K., Kemeny, H., Walker, J., Rhee, E., & Kuller, J. (2017). Risk factors for birth defects. *Obstet Gynecol Surv.*, 72(2), 123-35.
- Hugo Hernán Abarca Barriga, c. a. (2022). Variantes en el número de copias y consanguinidad parental en neonatos de altura con anomalías congénitas en Perú. *PubMed Central*, 132-140.
- Hugo, H., Barriga, A., & Chávez, M. (enero de 2018). Factores de riesgo en las enfermedades genéticas. *SciELO*, 43-50. Obtenido de Factores de riesgo en las enfermedades genéticas.
- Igarzábal, M. (s.f.). Asesoramiento genético. *CEMIC*, 1371-1398.
- Infogen. (s.f.). Infogen. Recuperado el 06 de febrero de 2024, de Edad Paterna: <https://www.infogen.org.mx/edad-paterna/>
- INSTITUTO BERNABEU. (s.f.). Ser padre después de los 40 – 50 años ¿Tiene algún riesgo? Recuperado el 06 de febrero de 2024, de INSTITUTO BERNABEU: <https://www.institutobernabeu.com/es/foro/ser-padre-despues-de-los-40-tiene-algun-riesgo/>
- LA NACION. (22 de agosto de 2012). LA NACION. Recuperado el 06 de febrero de 2024, de La edad del padre influiría en las enfermedades genéticas de los bebés: <https://www.lanacion.com.ar/sociedad/la-edad-del-padre-influiria-en-las-enfermedades-geneticas-de-los-bebes-nid1501544/>
- Marcio Concepción-Zavaleta, J. C.-A.-R.-A. (2016). Factores maternos asociados a malformaciones . *HNAAA*, 99-104.
- MedlinePlus. (2007). Si hay un trastorno genético en mi familia, ¿cuáles son las posibilidades de que mis hijos tengan la enfermedad? Recuperado el 06 de febrero de 2024, de MedlinePlus: <https://medlineplus.gov/spanish/>.
- Ministerio de Salud. (2018). Anomalías congénitas Enfoque para la Atención Primaria de la Salud. El Salvador.
- Morales, Urdaneta, Borjas, Méndez, Machin, & Bracho. (2021). Factores de riesgo genético y diagnóstico prenatal. *Rev Obstet Ginecol Venez*, 209-225.
- Moreno, A. (26 de agosto de 2021). El riesgo de sufrir enfermedades genéticas tiende a disminuir con la edad. Recuperado el 06 de febrero de 2024, de SINC: <https://www.agenciasinc.es/Noticias/El-riesgo-de-sufrir-enfermedades-geneticas-tiende-a-disminuir-con-la-edad>

- Nazer H Julio, C. O. (2008). La edad paterna como factor de riesgo para malformaciones congénitas. *Rev. méd. Chile*, 201-208.
- Nazer, J., Cifuentes, L., Millán, F., Vacarisas, P., Köbrich, S., & Aguila, A. (2008). TRATAMIENTO DE LAS ENFERMEDADES GENÉTICAS:. Recuperado el 15 de Febrero de 2024, de La edad paterna como factor de riesgo para malformaciones congénitas:
https://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-98872008000200009
- NIMH. (2023). Los estudios de investigación clínica y usted. Recuperado el 06 de febrero de 2024, de
<https://www.nimh.nih.gov/sites/default/files/documents/health/publications/espanol/los-ensayos-de-investigacion-clinica-y-usted-preguntas-y-respuestas/estudios-investigacion-clinica-usted-preguntas-respuestas.pdf>
- OMIM. (2018). Online Mendelian Inheritance in Man (Internet). Recuperado el 06 de febrero de 2024, de Human Genetics Knowledge:
<https://www.omim.org/>
- OMS. (21 de abril de 2005). ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD. Recuperado el 06 de febrero de 2024, de Control de las enfermedades genéticas: https://apps.who.int/gb/archive/pdf_files/EB116/B116_3-sp.pdf
- Palomino G., J., Bahamón O., L. M., Pontón A., M. C., Canedo A., Y., & Osorio G. (2004). Edad materna y/o paterna como factor de riesgo genético en niños del centro de atención materno. *Revista de la Facultad de Ciencias Básicas*, 77-90.
- RTVE.ES. (s.f.). RTVE NOTICIAS. Recuperado el 06 de febrero de 2024, de La edad del padre también influye en la salud del bebé, según un estudio:
<https://amp.rtve.es/noticias/20181102/edad-del-padre-tambien-influye-salud-del-bebe-segun-estudio/1831180.shtml>
- Schuppe H-C, S. W.-B. (2023). PROBABLE RIESGO DE AFECCIONES GENETICAS EN HIJOS DE PADRES DE EDAD AVANZADA. *Andrologia* , 191-199.

Sharma , r., Agarwal, A., Rohra, V., Assidi, M., & Turki, R. (2015). Effects of increased paternal age on sperm quality, reproductive outcome and associated epigenetic risks to offspring. *Reprod Biol* , 13-15.

Conflicto de intereses

Los autores indican que esta investigación no tiene conflicto de intereses y, por tanto, acepta las normativas de la publicación en esta revista.

Con certificación de:

