

Expresión del fenotipo Duffy negativo en mujeres afrodescendientes y su relación con la preeclampsia

Expression of the Duffy negative phenotype in women of African descent and their relation to pre-eclampsia

Microbiol. Lina Estrada-Arcila, Microbiol. Johana Escobar-Hoyos, Microbiol. Lina Gómez-Giraldo, MD., MSc. D. Sc. Angela Patricia Cadavid-Jaramillo, Biol. MSc. Aura María Gil-Villa

Grupo Reproducción, Facultad de Medicina. Universidad de Antioquia. Medellín, Colombia.

RESUMEN

La preeclampsia (PE) es una complicación del embarazo que trae consigo algunas consecuencias negativas para la madre y el feto: en la madre provoca principalmente hipertensión y proteinuria, mientras que en el feto puede presentarse trombocitopenia, alteración en el desarrollo del sistema nervioso central y circulatorio, y restricción del crecimiento intrauterino, lo cual se considera el factor de riesgo principal de muerte fetal en nacimientos producto de una PE severa. En la preeclampsia se presenta una disfunción endotelial relacionada con placentación anormal, estado de estrés oxidativo y proceso inflamatorio sistémico, que lleva a la activación de neutrófilos y monocitos. Se ha considerado a la interleucina-8 (IL-8) como un posible candidato desencadenante por ser quimioatrayente y activador de leucocitos; en la circulación sanguínea, la IL-8 se une a un receptor de quimiocina multiespecífico de alta afinidad denominado DARC, que es idéntico al antígeno del grupo sanguíneo Duffy. Este receptor regula los niveles plasmáticos de IL-8, uniéndose a esta quimiocina, pero cuando hay una mutación en la región promotora del gen se altera la expresión de DARC, lo que conlleva a que la IL-8 de los factores genéticos involucrados en la activación de los neutrófilos y de los monocitos, y por ende, en la disfunción endotelial presentada durante este síndrome hipertensivo, especialmente en la población afrodescendiente.

Palabras clave: preeclampsia, afrodescendencia, grupo sanguíneo Duffy, interleucina-8, neutrófilos, monocitos.

ABSTRACT

Preeclampsia (PE) is a complication of pregnancy that brings some negative consequences for both mother and fetus. It specially causes hypertension and proteinuria in mothers; while in fetuses it causes thrombocytopenia, development alterations of the central nervous and circulatory system; also intrauterine growth restriction may occur. This last factor is regarded as the main risk factor for fetal death in births as a result of severe PE. There is endothelial dysfunction in preeclampsia related to abnormal placentation, state of oxidative stress and systemic inflammatory process that leads to the activation of neutrophils and monocytes. Interleukin-8 (IL-8) is considered as a possible trigger candidate, since this chemokine is a chemoattractant and leukocyte activator. In the bloodstream, interleukin-8 binds to a high affinity multispecific-chemokine receptor called DARC, which is identical to the Duffy blood group antigen. This receptor regulates plasma levels of IL-8 by binding to chemokine. But, when there is a mutation in the gene promoter region, DARC expression is altered, and IL-8 inefficiently binds to receptor. This mutation results in Duffy negative phenotype, which is present in most of African descendants. This literature review is intended to address the role of IL-8 as neutrophil chemo-attractant, the importance of Duffy blood system and the possible association between ethnicity and preeclampsia.

Key words: Preeclampsia, African descent, Duffy blood-group system, interleukin-8, neutrophils, monocytes.

INTRODUCCIÓN

La preeclampsia (PE) es un desorden hipertensivo del embarazo, usualmente asociado con un aumento en la presión sanguínea y proteinuria;¹ es una importante causa de morbilidad y mortalidad tanto para la madre como para el feto que afecta del 2-8 % de los embarazos.²

Para comprender mejor la fisiopatología de la PE, se han estudiado diferentes teorías sobre su etiología: la intolerancia inmunológica entre la unidad feto placentaria y el tejido materno, el desequilibrio angiogénico, el estado de estrés oxidativo placentario, la disfunción endotelial y el proceso inflamatorio sistémico.^{2,3} Por su parte, cuando se presenta la disfunción endotelial, se da lugar a la activación de neutrófilos⁴ y de monocitos,⁵ se considera a la interleucina-8 (IL-8) como principal candidato desencadenante de estos procesos, ya que además de encontrarse aumentada en el plasma de mujeres con preeclampsia,⁶ es una quimiocina secretada por células endoteliales activadas y otros tipos de células en respuesta a un daño tisular. Por esta razón, es importante en la quimiotaxis y en la activación de los leucocitos en la respuesta del sistema inmune.⁷

Bajo condiciones normales, cuando la IL-8 se encuentra en la circulación sanguínea, se une rápida y eficientemente al receptor del antígeno Duffy para quimiocinas o DARC (*Duffy blood antigen receptor of chemokine*),⁸ el cual se une a diferentes quimiocinas, encargándose así de su regulación. Por el contrario, cuando se presenta una mutación en la región promotora del gen que codifica a DARC, se altera la expresión del receptor y ocasiona una unión poco eficiente de la IL-8. Este

evento da lugar al fenotipo Duffy negativo, el cual se expresa en la mayoría de la población afrodescendiente.^{5,8}

Teniendo en cuenta, que existe una asociación entre la etnicidad y la PE,⁹ a través de la presente revisión de la literatura, se sugiere que esta relación podría ser explicada también por la expresión del fenotipo Duffy negativo, la concentración aumentada de IL-8 y la PE.^{6,10,11} Adicionalmente, se busca justificar la investigación acerca de los factores genéticos involucrados en la activación de los neutrófilos y de los monocitos, y por ende, en la disfunción endotelial presentada durante este síndrome hipertensivo, especialmente en la población afrodescendiente.

Preeclampsia

La preeclampsia es un trastorno multisistémico exclusivo del embarazo humano, que trae consigo algunas consecuencias negativas para la madre, afectando diversos órganos maternos, y para el feto, porque repercute negativamente en su desarrollo normal.^{12,13} En la mujer gestante provoca principalmente hipertensión (cifras mayores de 140/90 mmHg) y proteinuria (>300 mg/dL de proteínas en orina en 24 h) después de la semana 20;¹⁴ mientras que en el feto, puede presentarse trombocitopenia,¹⁵ alteración en el desarrollo del sistema nervioso central y circulatorio,¹⁶ y restricción del crecimiento intrauterino, lo cual se considera el factor de riesgo principal de muerte fetal en nacimientos producto de una PE severa.¹⁶ Este síndrome hipertensivo es la causa del 2-8 % de las complicaciones que se presentan a partir del segundo trimestre del embarazo¹³ y es responsable aproximadamente del 40 % de los partos prematuros iatrogénicos.¹³ El factor de riesgo principal para desarrollar PE es la primiparidad en el 75 % de los casos;¹⁷ además se asocia con algunos síndromes o trastornos como: diabetes mellitus,¹⁸ desórdenes autoinmunes,¹⁹ obesidad²⁰ y predisposición genética para desarrollar la enfermedad.²¹

Durante el desarrollo placentario normal temprano, el citotrofoblasto extraveloso de origen fetal invade las arterias espirales uterinas de la decidua y del miometrio, y reemplaza la capa endotelial de las arterias espirales maternas, transformándolas de pequeños vasos de alta resistencia, a vasos de alto calibre y capacitancia, capaces de proporcionar suficiente perfusión placentaria para mantener el crecimiento fetal. En la PE, este remodelamiento vascular es incompleto y se produce un flujo arterial útero-placentario reducido y episodios de hipoxia-reperfusión,^{22,23} que generan especies reactivas de oxígeno (*ROS, reactive oxygen species*), que en última instancia, inducen la liberación de citocinas y quimiocinas, peróxidos lipídicos²⁴ y micropartículas²⁵ desde la placenta hacia la circulación materna.^{23,24} Estas moléculas pueden estimular una respuesta inflamatoria en el endotelio materno que conduce a la activación y disfunción endotelial, estableciéndose un ciclo de retroalimentación. De esta manera, la PE está asociada con una exagerada activación endotelial e inflamación generalizada en comparación con el embarazo normal.^{3,26} Una de las hipótesis que permite explicar la patogenia de la PE, es la denominada mala adaptación inmunológica, la cual propone que contrario a la producción de factores que promueven el desarrollo placentario, se producen citocinas proinflamatorias que desencadenan una respuesta alterada y que interfieren con el proceso fisiológico de la placentación.¹³ En las mujeres con PE, se han encontrado niveles séricos elevados de citocinas proinflamatorias y quimiocinas como IL-8, cuyo efecto sobre el endotelio aumenta la expresión de moléculas de adhesión del tipo ICAM-1 (molécula de adhesión intercelular tipo 1) y VCAM-1 (molécula de adhesión vascular tipo 1), lo que aumenta la migración de células del sistema inmune hacia estas moléculas de adhesión, favoreciendo la lesión endotelial.^{27,28} Por lo anterior, se considera que cuando existe un desbalance de citocinas maternas proinflamatorias, reguladoras y quimiocinas como la IL-8

presentes en un embarazo normal, pueden desencadenarse los efectos aumentados en cuanto a la respuesta inflamatoria que finalmente conducen a la PE.³

Adicional a estos factores circulantes, el sistema sanguíneo Duffy que se describe a continuación, puede estar jugando un papel en la presentación de la PE al unirse a dos familias de quimiocinas y regular sus niveles en la circulación.²⁹

Sistema sanguíneo Duffy

Un grupo sanguíneo es una clasificación de la sangre que se hace con base a las propiedades de la membrana de los glóbulos rojos o hematíes; es una característica heredada sobre la superficie del eritrocito, que se puede detectar por medio de un anticuerpo específico.³⁰ El sistema del grupo sanguíneo está compuesto por antígenos heredados en conjunto y la inmunogenicidad de un antígeno se debe a su capacidad de estimular la formación de anticuerpos. Los anticuerpos más comunes en los humanos son los inducidos por los antígenos del sistema Rh, seguido por los anticuerpos inducidos por los sistemas de los grupos sanguíneos Kell, Kidd y Duffy, respectivamente.³⁰

El sistema Duffy descubierto en el año 1950, está constituido por dos alelos codominantes (Fya, Fyb), que se localizan en el cromosoma 1 y cuyo receptor es denominado DARC (*Duffy blood antigen receptor of chemokine*). Este sistema sanguíneo presenta seis antígenos que difieren en el aminoácido glicina en Fya y, en el ácido aspártico, en Fyb. Cuando se presenta un cambio de guanina/adenina (G/A) en la región codificante del gen, se producen los diferentes genotipos (FY*A/FY*A, FY*A/FY*B, FY*A/FY*Bnull, FY*B/FY*B, FY*B/FY*Bnull) que corresponden al fenotipo Duffy positivo y que son comunes en la población blanca.³¹ Cuando se presenta un cambio de citosina/timina (C/T) en la caja GATA, se expresa el genotipo (FY*Bnull/FY*Bnull) correspondiente al fenotipo Duffy negativo, que es más frecuente en la población afrodescendiente³² (Fig.). En América este fenotipo se expresa en esta población con una prevalencia del 68 %.³²

El receptor DARC se une a dos familias de quimiocinas (CXC, CC), que se diferencian por la posición del aminoácido cisteína y por la activación de los leucocitos. Las proteínas de la familia CXC activan preferentemente a polimorfonucleares neutrófilos (PMN), y las proteínas de la familia CC tiene un efecto sobre monocitos.²⁹ La IL-8 puede ser producida por diferentes células, y considerablemente por células endoteliales activadas. Según la disposición de residuos de cisteína en su extremo N-terminal, se ubica dentro del grupo de quimiocinas CXC, el cual puede dividirse en quimiocinas ELR positivas, que son quimioatrayentes de neutrófilos o ELR negativas, que son quimioatrayentes de monocitos, basándose en la presencia o no de un dominio de tres aminoácidos glucina-leucina-arginina (Glu-Leu-Arg), el motivo ELR, respectivamente.^{31,33} La IL-8 posee dos receptores IL-8R-A e IL-8R-B, y el amino-terminal de la región del ligando es el responsable de la activación y de la afinidad del receptor por los neutrófilos o los monocitos.⁵

En condiciones normales, el receptor DARC eritroide regula los niveles plasmáticos de la IL-8 y cuando se une a esta quimiocina, la inhabilita para inducir la activación de los neutrófilos y de los monocitos.^{5,8} Por el contrario, cuando el receptor DARC se encuentra mutado, como ocurre en el sistema Duffy negativo, la IL-8 se une a DARC de una manera poco eficiente lo que lleva a que la quimiocina se acumule y no haya regulación de la atracción y la activación de los neutrófilos y los monocitos.¹¹

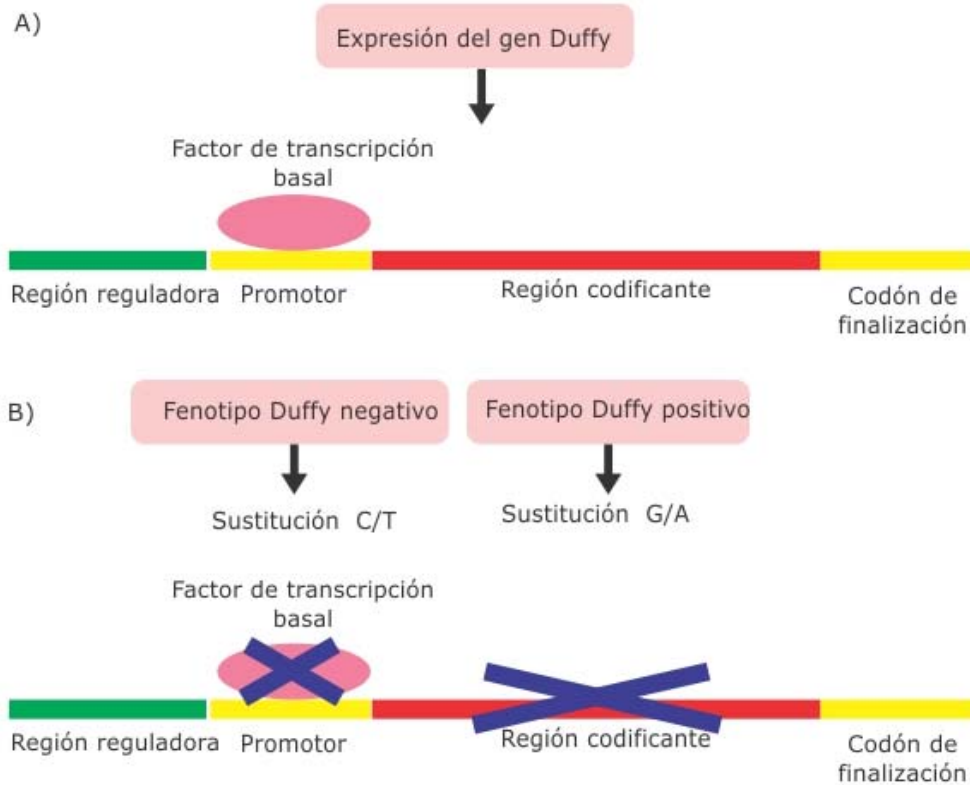


Fig. A) Estructura del gen Duffy **B)** Fenotipo Duffy positivo: cambio de Guanina/Adenina en la región codificante del gen, que produce los diferentes genotipos (FY*A/FY*A, FY*A/FY*B, FY*A/FY*Bnull, FY*B/FY*B, FY*B/FY*Bnull). Fenotipo Duffy negativo: cambio de Citosina/Timina en la región promotora, por lo que se interrumpe la transcripción y la subsecuente expresión del gen.

De otro lado, se ha descrito que las personas que carecen de la expresión del receptor DARC sobre sus eritrocitos (Duffy negativos), son resistentes a la malaria, específicamente a la infección eritrocítica por *Plasmodium vivax* (*P. vivax*), y no a otras clases de *plasmodium* como *P. falciparum*, *P. malariae* y *P. ovale*.^{34,35} Sin embargo, este fenotipo protector, también se ha asociado con el proceso inflamatorio en el cáncer de próstata,³⁶ con la susceptibilidad a adquirir enfermedades como el asma³⁷ y el VIH-1-SIDA.³⁸

Afrodescendencia y sistema sanguíneo Duffy como factores de riesgo para la PE

El fenotipo Duffy negativo, se presenta en su mayoría en la población afrodescendiente,³⁹ y en dos estudios independientes realizados con mujeres afrodescendientes en África Occidental y en el Caribe, se encontró asociación entre el fenotipo Duffy negativo y la PE.^{10,11} Adicionalmente, se ha reportado una concentración sérica aumentada de IL-8 en mujeres con este síndrome⁴⁰ y específicamente en las que expresan el fenotipo Duffy negativo;¹⁰ esto podría explicar la activación de los neutrófilos y por ende el daño endotelial durante este síndrome hipertensivo del embarazo.^{3,4} Por su parte, la etnicidad ha recibido atención principalmente como un factor de riesgo para la presentación de la PE:⁹ en un estudio realizado a 127 744 mujeres embarazadas, se encontró que las mujeres afroamericanas tuvieron un mayor riesgo de desarrollar PE que las mujeres americanas de color de piel blanca⁴¹ y que las tasas de letalidad de las mujeres afrodescendientes por complicaciones del embarazo como la PE son de 2 a 3 veces más que las de las mujeres blancas.⁴² Esta asociación ha sido reportada por otros autores^{43,44} y fue también observada después de la exclusión de mujeres con hipertensión crónica.⁴⁵

CONCLUSIONES

La preeclampsia es una complicación del embarazo, y aunque aún no se ha comprobado una hipótesis que pueda reunir todos los eventos fisiopatológicos que convergen en este síndrome hipertensivo, está claro que hay un proceso de inflamación que lleva a la disfunción endotelial característica de la preeclampsia.

Durante el embarazo normal, se presenta una producción fluctuante de citocinas y quimiocinas, sin embargo, la relación simbiótica entre estas proteínas parece estar alterada en las mujeres con preeclampsia, donde la producción de citocinas proinflamatorias desencadena una respuesta inflamatoria alterada e interfieren con la placentación normal.

Algunos autores han descrito que la etnicidad, la genética y/o factores ambientales podrían ser considerados como factores de riesgo para la presentación de la preeclampsia: considerando que las mujeres afrodescendientes tienen mayor riesgo de sufrir este síndrome hipertensivo del embarazo, y que en su mayoría expresan el fenotipo Duffy negativo, el cual está muy relacionado con la producción de citocinas proinflamatorias. Se ha realizado esta revisión, que pretende despertar el interés por la investigación sobre la expresión del fenotipo Duffy negativo en las mujeres gestantes afrodescendientes, teniendo en cuenta que este fenotipo se caracteriza por presentar una mutación en la región promotora del gen DARC eritroide que conlleva a alteraciones en la regulación de quimiocinas, originando posiblemente el daño endotelial característico de la preeclampsia. De esta manera, se sugiere que posiblemente hay una asociación importante entre el fenotipo Duffy negativo presente en la mayoría de las mujeres afrodescendientes, la concentración aumentada de Interleucina-8 y la preeclampsia.

Agradecimientos

Este trabajo fue financiado por Estrategia de Sostenibilidad, Grupo Reproducción. Universidad de Antioquia 2013-2014. AM G-V fue becaria de COLCIENCIAS.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Duley L, Meher S, Abalos E. Management of pre-eclampsia. *BMJ*. 2006; 332:463-8.
2. Bell MJ. A historical overview of preeclampsia-eclampsia. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs*. 2010; 39:510-8.
3. Visser N, van Rijn BB, Rijkers GT, Franx A, Bruinse HW. Inflammatory changes in preeclampsia: current understanding of the maternal innate and adaptive immune response. *Obstet Gynecol Surv*. 2007; 62:191-201.
4. Clark P, Boswell F, Greer IA. The neutrophil and preeclampsia. *Semin Reprod Endocrinol*. 1998; 16:57-64.
5. Lusti-Narasimhan M, Chollet A, Power CA, Allet B, Proudfoot AE, Wells TN. A molecular switch of chemokine receptor selectivity. Chemical modification of the interleukin-8 Leu25 -> Cys mutant. *J Biol Chem*. 1996; 271:3148-53.

6. Kauma S, Takacs P, Scordalakes C, Walsh S, Green K, Peng T. Increased endothelial monocyte chemoattractant protein-1 and interleukin-8 in preeclampsia. *Obstet Gynecol.* 2002;100:706-14.
7. Lezama P. Role of chemokines and its receptors in inflammation. *Rev Med Vallejiana.* 2006;3.
8. Neote K, Mak JY, Kolakowski LF, Jr., Schall TJ. Functional and biochemical analysis of the cloned Duffy antigen: identity with the red blood cell chemokine receptor. *Blood.* 1994;84:44-52.
9. Anselem O, Girard G, Stepanian A, Azria E, Mandelbrot L. Influence of ethnicity on the clinical and biologic expression of pre-eclampsia in the ECLAXIR study. *Int J Gynaecol Obstet.* 2011;115:153-6.
10. Velzing-Aarts FV, Muskiet FA, van der Dijks FP, Duits AJ. High serum interleukin-8 levels in afro-caribbean women with pre-eclampsia. Relations with tumor necrosis factor-alpha, duffy negative phenotype and von Willebrand factor. *Am J Reprod Immunol.* 2002;48:319-22.
11. Velzing-Aarts FV, Van der Dijks FP, Muskiet FA, Duits AJ. The association of pre-eclampsia with the Duffy negative phenotype in women of West African descent. *BJOG.* 2002;109:453-5.
12. Meis PJ, Goldenberg RL, Mercer BM. The preterm prediction study: risk factors for indicated preterm births. Maternal-Fetal Medicine Units Network of the National Institute of Child Health and Human Development. *Am J Obstet Gynecol.* 1998;178:562-7.
13. Borzychowski AM, Sargent IL, Redman CW. Inflammation and pre-eclampsia. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2006;11:309-16.
14. Bdolah Y, Karumanchi SA, Sachs BP. Recent advances in understanding of preeclampsia. *Croat Med J.* 2005;46:728-36.
15. Burrows RF, Andrew M. Neonatal thrombocytopenia in the hypertensive disorders of pregnancy. *Obstet Gynecol.* 1990;76:234-8.
16. Simpson LL. Maternal medical disease: risk of antepartum fetal death. *Semin Perinatol.* 2002;26:42-50.
17. Roberts JM, Redman CW. Pre-eclampsia: more than pregnancy-induced hypertension. *Lancet.* 1993;341:1447-51.
18. Gasim T. Gestational diabetes mellitus: maternal and perinatal outcomes in 220 saudi women. *Oman Med J.* 2012;27:140-4.
19. Stamilio DM, Sehdev HM, Morgan MA, Propert K, Macones GA. Can antenatal clinical and biochemical markers predict the development of severe preeclampsia? *Am J Obstet Gynecol.* 2000;182:589-94.
20. Bodnar LM, Ness RB, Harger GF, Roberts JM. Inflammation and triglycerides partially mediate the effect of prepregnancy body mass index on the risk of preeclampsia. *Am J Epidemiol.* 2005;162:1198-206.

21. Arngrimsson R, Bjornsson S, Geirsson RT, Bjornsson H, Walker JJ, Snaedal G. Genetic and familial predisposition to eclampsia and pre-eclampsia in a defined population. *Br J Obstet Gynaecol.* 1990;97:762-9.
22. Meekins JW, Pijnenborg R, Hanssens M, McFadyen IR, van Asshe A. A study of placental bed spiral arteries and trophoblast invasion in normal and severe pre-eclamptic pregnancies. *Br J Obstet Gynaecol.* 1994;101:669-74.
23. Redman CW, Sargent IL. Placental debris, oxidative stress and pre-eclampsia. *Placenta.* 2000;21:597-602.
24. Walsh SW. Maternal-placental interactions of oxidative stress and antioxidants in preeclampsia. *Semin Reprod Endocrinol.* 1998;16:93-104.
25. Walsh SW. What causes endothelial cell activation in preeclamptic women? *Am J Pathol.* 2006;169:1104-6.
26. Redman CW, Sacks GP, Sargent IL. Preeclampsia: an excessive maternal inflammatory response to pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 1999;180:499-506.
27. Robertson SA, Mau VJ, Hudson SN, Tremellen KP. Cytokine-leukocyte networks and the establishment of pregnancy. *Am J Reprod Immunol.* 1997;37:438-42.
28. Pridjian G, Puschett JB. Preeclampsia. Part 2: experimental and genetic considerations. *Obstet Gynecol Surv.* 2002;57:619-40.
29. Zarbock A, Bishop J, Muller H. Chemokine homeostasis vs. chemokine presentation during severe acute lung injury: the other side of the Duffy antigen receptor for chemokines. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2010;298:L462-71.
30. Arbelaez C. Fundamentos de genética e inmunología para bancos de sangre y medicina transfusional. *Medicina y laboratorio.* 2009;15.
31. Adams DH, Lloyd AR. Chemokines: leucocyte recruitment and activation cytokines. *Lancet.* 1997;349:490-5.
32. Freeman DJ, McManus F, Brown EA, et al. Short- and long-term changes in plasma inflammatory markers associated with preeclampsia. *Hypertension.* 2004;44:708-14.
33. Strieter R. Cytokines in innate host defense in the lung. *J Clin Invest.* 2002;109:699-705.
34. Herrera S, Gomez A, Vera O. Antibody response to Plasmodium vivax antigens in Fy-negative individuals from the Colombian Pacific coast. *Am J Trop Med Hyg.* 2005;73:44-9.
35. Mendis K, Sina BJ, Marchesini P. The neglected burden of plasmodium vivax malaria. *Am J Trop Med Hyg.* 2001;64:97-106.
36. Lentsch AB. The Duffy antigen/receptor for chemokines (DARC) and prostate cancer. A role as clear as black and white? *FASEB J.* 2002;16:1093-5.

37. Vergara C, Tsai YJ, Grant AV. Gene encoding Duffy antigen/receptor for chemokines is associated with asthma and IgE in three populations. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008;178:1017-22.
38. He W, Neil S, Kulkarni H. Duffy antigen receptor for chemokines mediates trans-infection of HIV-1 from red blood cells to target cells and affects HIV-AIDS susceptibility. *Cell Host Microbe.* 2008;4:52-62.
39. Reich D, Nalls MA, Kao WH. Reduced neutrophil count in people of African descent is due to a regulatory variant in the Duffy antigen receptor for chemokines gene. *PLoS Genet.* 2009;5:e1000360.
40. Stallmach T, Hebisch G, Joller H, Kolditz P, Engelmann M. Expression pattern of cytokines in the different compartments of the fetomaternal unit under various conditions. *Reprod Fertil Dev.* 1995;7:1573-80.
41. Caughey AB, Stotland NE, Washington AE, Escobar GJ. Maternal ethnicity, paternal ethnicity, and parental ethnic discordance: predictors of preeclampsia. *Obstet Gynecol.* 2005;106:156-61.
42. Tucker MJ, Berg CJ, Callaghan WM, Hsia J. The Black-White disparity in pregnancy-related mortality from 5 conditions: differences in prevalence and case-fatality rates. *Am J Public Health.* 2007;97:247-51.
43. Eskenazi B, Fenster L, Sidney S. A multivariate analysis of risk factors for preeclampsia. *JAMA.* 1991;266:237-41.
44. Sibai BM, Gordon T, Thom E, et al. Risk factors for preeclampsia in healthy nulliparous women: a prospective multicenter study. The National Institute of Child Health and Human Development Network of Maternal-Fetal Medicine Units. *Am J Obstet Gynecol.* 1995;172:642-8.
45. Bryant AS, Seely EW, Cohen A, Lieberman E. Patterns of pregnancy-related hypertension in black and white women. *Hypertens Pregnancy.* 2005;24:281-90.

Recibido: 20 de agosto de 2013.

Aprobado: 30 de agosto de 2013.

Lina Estrada-Arcila. Grupo Reproducción, Facultad de Medicina. Universidad de Antioquia. Calle 70 No. 52-21. Medellín, Colombia. Autora para la correspondencia: *Aura María Gil Villa.* Correo electrónico: auramariagilvilla@gmail.com