

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

Roberto Lardoeyt, 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 metileno tetrahidrofolato 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- $\alpha$

(TGF- $\alpha$  por sus siglas en inglés); el gen de la  $\alpha$ -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 $\geq$ 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 La ganancia de peso se consideró excesiva si fue mayor que el límite superior para la categoría de IMC correspondiente
Consumo de tabaco	Sí/No Cualquier uso, independientemente del número de cigarrillos o de la interrupción del consumo durante el embarazo
Consumo de alcohol	Sí/No Cualquier uso, independientemente de la dosis o la frecuencia del consumo
Antecedentes familiares de PE	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  $\geq$ 140 mmHg o presión arterial diastólica  $\geq$ 90 mmHg, asociada con proteinuria (excreción de  $\geq$ 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 INFOSSTAT.

**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 ( $\phi$ ) 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  $h^2$ :

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

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<sub>ga</sub> (OR de la interacción entre genes y medio ambiente) fue mayor de lo esperado en ambos modelos, aditivo (OR<sub>g</sub> + OR<sub>a</sub>) y multiplicativo (OR<sub>g</sub> x OR<sub>a</sub>).[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	(%)		
<b>Ambientales</b>						
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 $\geq 25$ )	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
<b>Antecedentes familiares de preeclampsia*</b>	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

## Artículo Original

**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  $\geq 25$ . 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	$\chi^2$ (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 $\geq 25$	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	$\chi^2$ (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 preeclámpticas.[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 preeclámpticas 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 interactúan 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. Trogestad 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, Aljotas-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 inmunoenodocrino. 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, Zerres 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, Skaerven 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 Lardoeyt 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: Lardoeyt 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>