

**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN
FACULTAD DE MEDICINA**



**EFFECTO DE LA ADMINISTRACIÓN DE 1 MG VS 5 MG DE ÁCIDO FÓLICO
SOBRE LA INCIDENCIA DE PREECLAMPSIA EN EL HOSPITAL
UNIVERSITARIO “DR. JOSÉ ELEUTERIO GONZÁLEZ”**

Por

DRA. KARINA LISSETE DE LUNA GUTIÉRREZ

**Como requisito para obtener el grado de especialidad en
GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA**

Enero, 2012

**EFFECTO DE LA ADMINISTRACIÓN DE 1 MG VS 5 MG DE ÁCIDO FÓLICO
SOBRE LA INCIDENCIA DE PREECLAMPSIA EN EL HOSPITAL
UNIVERSITARIO "DR. JOSÉ ELEUTERIO GONZÁLEZ"**

Aprobación de la tesis:



Dr. med Abel Guzmán López

Jefe de Enseñanza del Departamento de Ginecología y Obstetricia del Hospital

Universitario "Dr. José Eleuterio González" de la U.A.N.L.

Profesor del Departamento de Ginecología y Obstetricia

Director de la tesis



Dra. Laura Elia Martínez de Villarreal

Jefa del Departamento de Genética del Hospital Universitario "Dr. José


Eleuterio González" de la U.A.N.L.



Dra. Hilda Cristina Ochoa Bayona

Profesora del Departamento de Medicina Preventiva de la Facultad de Medicina de la


U.A.N.L.



Dr. med Santos Guzmán López

Director de la Facultad de Medicina de la U.A.N.L.

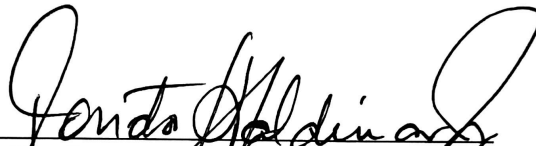
Jefe del Departamento de Anatomía Humana de la Facultad de Medicina de la U.A.N.L.



Dr. José Luis Iglesias Benavides


Jefe del Departamento de Obstetricia del Hospital Universitario "Dr. José Eleuterio González" de la U.A.N.L.

Profesor del Departamento de Ginecología y Obstetricia




Dr. Donato Saldivar Rodríguez

Jefe del Departamento de Ginecología y Obstetricia del Hospital Universitario "Dr. José Eleuterio González" de la U.A.N.L.



Dr. med Graciela Irma Martínez Tamez

Jefa del Departamento de Medicina Preventiva de la Facultad de Medicina de la U.A.N.L.



Dr. José Manuel Ramírez Aranda

Coordinador de investigación del Departamento de Medicina Familiar del Hospital Universitario "Dr. José Eleuterio González"

P.A. 

Dra. Sci. Geraldina Guerrero González

Coordinadora de Investigación del Departamento de Ginecología y Obstetricia de la
U.A.N.L.



Dr. med Gerardo Enrique Muñoz Maldonado

Subdirector de Estudios de Posgrado del Hospital Universitario "Dr. José Eleuterio
González" de la U.A.N.L.

DEDICATORIA Y/O AGRADECIMIENTOS

Es difícil creer que el tiempo corre tan rápido y que el plazo tan largo que se veía para que llegara este día, al fin ha llegado. Este trabajo significa parte de la culminación de muchos esfuerzos y sería interminable plasmar en estas letras a todas aquellas personas que me guiaron y acompañaron en el camino, pero vale la pena mencionarlos y dedicarles mi admiración y agradecimiento en este texto, al resto no mencionado, permanecen en mi memoria.

Primeramente, gracias a Dios, por permitirme estar aquí y brindarme la oportunidad de estar rodeada de gente maravillosa. Gracias a mis padres, por ser los pilares que me sostienen y me guían, que me han educado con su ejemplo, me han brindado su apoyo y cariño incondicional, y nunca tendré las palabras suficientes para describir todo lo que han hecho por mí. A mis hermanos, por acompañarme y brindarme su apoyo en el camino.

Al Dr. Abel Guzmán y a la Dra. Cristina Ochoa, que siempre me han guiado, apoyado y confiado en mí en este proyecto. A la Dra. Laura Martínez, por su enorme paciencia, por su tiempo, por decirme las palabras adecuadas en el momento justo y brindarme una palabra de aliento, por guiarme para plasmar las palabras adecuadas, ya que sin ella muchas cosas no hubieran sido posibles. Al Dr. José M. Aranda, por su tiempo, paciencia y orientación para el

análisis de los datos. Gracias a Roberto y a Claudia, por su ayuda en la elaboración de este trabajo.

A todos mis maestros de los cuales he aprendido, a mis compañeros y amigos de años superiores e inferiores, los cuales día a día me han enseñado tantas cosas y que muchos de ellos tengo la bendición de considerarlos mis amigos. Gracias Jeanette, Edith, Nadia, Memo, y muchos que me faltan por nombrar. A mis compañeros: Blanca, Gerardo, Cuauhtémoc, Selene, Claudia y Jenny, que me han acompañado estos 4 años, viviendo un sin fin de situaciones, felices, de estrés, de tristeza, a quienes respeto y admiro; de cada uno he aprendido cosas diferentes que me han ayudado a ser mejor persona. Almita, Isabel, Magda, Silvia, gracias por estar ahí, por su apoyo, por ser guías, las cuales tienen mi respeto y admiración.

A Sergio, por aparecer en mi camino, por ser mi compañero, mi guía, mi soporte incondicional, por aligerar la carga, por tener siempre una sonrisa y los brazos abiertos, por darme amor y alegría, hacer que todo parezca y sea posible; simplemente sin ti, nada tendría sentido.

TABLA DE CONTENIDO

Capítulo I	Página
1. RESÚMEN.....	1
Capítulo II	
2. INTRODUCCIÓN.....	4
Capítulo III	
3. HIPÓTESIS.....	15
Capítulo IV	
4. OBJETIVOS.....	16
Capítulo V	
5. MATERIAL Y MÉTODOS.....	17
Capítulo VI	
6. RESULTADOS.....	25
Capítulo VII	
7. DISCUSIÓN.....	44
Capítulo VIII	
8. CONCLUSIÓN.....	47

Capítulo IX

9. ANEXOS.....49

9.1 Cuestionarios

9.2 Carta de Consentimiento

Capítulo X

10.BIBLIOGRAFÍA.....56

Capítulo XI

11. RESUMEN AUTOBIOGRÁFICO.....60

INDICE DE TABLAS

Tabla		Página
TABLA 1.	Distribución porcentual de preeclampsia separada por.....6 grupo de edad, en los últimos 7 años en el Hospital Universitario "Dr. José Eleuterio González".	
TABLA 2.	Edades por grupo.....	26
TABLA 3.	Antecedentes ginecobstétricos.....	32
TABLA 4.	Distribución porcentual de la paridad.....	33
TABLA 5.	Medidas antropométricas durante el embarazo.....	34
TABLA 6.	Valores promedio, desviación estándar y rango de.....35 laboratorios de control prenatal.	
TABLA 7	Valores de tensión arterial promedio de acuerdo al trimestre.....37 de gestación, desviación estándar y rangos de los mismos.	
TABLA 8.	Vía de resolución del embarazo.....	37
TABLA 9.	Análisis comparativo de valores plasmáticos de.....40 ácido fólico, homocisteína y vitamina B12, grupo A.	

TABLA 10.	Análisis comparativo de valores plasmáticos de.....	41
	ácido fólico, homocisteína y vitamina B12, grupo B.	
TABLA 11.	Análisis comparativo de valores plasmáticos de ácido fólico,.....	42
	homocisteína y vitamina B12, entre ambos grupos A y B.	
TABLA 12.	Porcentaje de frecuencia de los genotipos distribuidos.....	43
	por grupos.	

INDICE DE FIGURAS

Figura		Página
FIGURA 1.	Distribución porcentual del estado civil.....	26
FIGURA 2.	Distribución porcentual del tipo de servicio médico.....	27
FIGURA 3.	Distribución porcentual de la zona geográfica de origen.....	28
FIGURA 4.	Distribución porcentual de la zona geográfica de origen materno.....	29
FIGURA 5.	Distribución porcentual de la zona geográfica de origen paterno.....	29
FIGURA 6.	Distribución porcentual de antecedentes heredofamiliares.....	30
FIGURA 7.	Distribución porcentual de antecedentes personales no patológicos.....	31
FIGURA 8.	Distribución porcentual del método de planificación familiar.....	32
FIGURA 9.	Distribución porcentual del tipo sanguíneo.....	36
FIGURA 10.	Indicación de cesárea.....	38

LISTA DE ABREVIATURAS

AF	Ácido fólico
AFIE	Ácido fólico intraeritrocitario
AFP	Ácido fólico plasmático
ADN	Ácido desoxirribonucleico
ACOG	Colegio Americano de Ginecología y Obstetricia
BH	Biometría hemática
CRG	Carga rápida de glucosa
C6777	Polimorfismo de la mutación de la enzima tetrahidrofolato reductasa
DE	Desviación estándar
DIU	Dispositivo intrauterino
DOC	Detección oportuna de cáncer cervicouterino
Dr	Doctor
DTA	Ácido etilendiaminotetraacético agente quelante para el transporte de muestras
EGO	Examen general de orina
EUA	Estados Unidos de América
FPIA	Inmunoensayo de fluorescencia polarizada
HELLP	Síndrome formado por hemólisis, enzimas hepáticas elevadas y conteo bajo de plaquetas.
IC	Intervalo de confianza
IE	Intraeritrocitario
IMC	Índice de masa corporal
IMSS	Instituto Mexicano del Seguro Social

ISSSTE	Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado
IVSA	Inicio de vida sexual activa
kg	Kilogramos
LIEAG	Lesión intraepitelial de alto grado
LIEBG	Lesión intraepitelial de bajo grado
ml	Mililitros
mg	Miligramos
mmHg	Milímetros de mercurio
MTFHR	Metiltetrahidrofolato reductasa
N	Tamaño de muestra
ng	Nanogramos
P	Valor estadístico
pb	pares de bases
pg	Picogramos
P1GF	Factor de crecimiento placentario
PCR	Reacción en cadena de la polimerasa
Rh	Factor Rhesus
RIA	Radioinmunoanálisis
RFLP's	Restricción de fragmentos de longitud polimórfica
SPSS	Programa estadístico para el análisis de datos
TA	Tensión arterial
Tip	Típica
UANL	Universidad Autónoma de Nuevo León
VEGF	Factor de crecimiento vascular endotelial
VDRL	Venereal disease research laboratory

VIH	Virus de inmunodeficiencia humana
VPH	Virus del papiloma humano

CAPÍTULO I

RESUMEN

Introducción

La preeclampsia representa una de las complicaciones obstétricas con mayor morbimortalidad materno-fetal en todo el mundo. Las sustancias con actividad trombogénica en la sangre materna como la homocisteína han sido relacionadas. El polimorfismo C677T de la enzima metil-tetrahidrofolato-reductasa favorece la elevación de la homocisteína y la suplementación con ácido fólico (AF) disminuye sus niveles.

Objetivos

Evaluar la asociación entre la administración temprana de ácido fólico a dosis de 5 mg y la disminución de preeclampsia en la población del noreste de México.

Métodos

Se ingresaron todas las pacientes que acudieron a consulta de control prenatal en el Hospital Universitario "Dr. José Eleuterio González", cursando el primer trimestre de gestación, que cumplieran con los criterios establecidos. Se dividieron de manera aleatoria en dos grupos "A y B", el A formado por pacientes a las cuales se administró 1 mg de ácido fólico diariamente, durante todo el embarazo, y el grupo B a las cuales

se administraron 5 mg de ácido fólico, con las mismas características en la toma. Se les realizó una historia clínica completa, control prenatal habitual y mediciones a las 13 y 26 semanas de ácido fólico intraeritrocitario, homocisteína y vitamina B12, además de obtención del genotipo de la MTHFR, y se les dio seguimiento hasta el término del embarazo, evaluando los resultados obstétricos maternos.

Se realizó un análisis desde Junio del 2010 hasta Octubre del 2011, en el que se ingresaron un total de 62 pacientes, 58 habiendo llegado a término del embarazo, de las cuales se excluyeron: 1 embarazo gemelar, 2 abortos, 23 pacientes por falta de asistencia; con un total de 30 pacientes (12 en el grupo A y 18 en el grupo B).

Resultados

La distribución entre los grupos, por edad, origen, antecedentes heredofamiliares, patológicos y no patológicos, exámenes de control prenatal, antecedentes ginecobstétricos, paridad y vía de resolución del embarazo fueron homogéneos, sin presentarse alguna diferencia significativa entre los mismos ($p \geq 0.05$). No se presentó ningún caso de preeclampsia, el único caso diagnosticado con patología hipertensiva se clasificó como hipertensión gestacional, en una paciente primigesta con un IMC normal.

Al comparar los valores plasmáticos de ácido fólico intraeritrocitario, vitamina B12 y homocisteína del grupo A, a lo largo del embarazo, se observó un aumento significativo

en el ácido fólico intraeritrocitario ($p=.005$), mientras que la vitamina B12, presentó una significativa disminución ($p=.003$) y la homocisteína permanece sin cambios. En el grupo B, se observó un aumento significativo en el ácido fólico intraeritrocitario ($p=.000$), mientras que la vitamina B12, presentó una significativa disminución ($p=.000$). Los niveles de homocisteína también mostraron una significativa disminución ($p=.001$). Al analizar los resultados entre ambos grupos (A y B), en la primera y segunda muestra sérica, existe una diferencia significativa en los valores de homocisteína, la cual se encuentra en niveles más bajos en el grupo B.

Conclusiones

La hiperhomocisteinemia es un factor de riesgo probable para preeclampsia como resultado de la sensibilidad aumentada de la vasculatura a los valores altos de homocisteína durante el embarazo. Tomando en cuenta el tamaño de la población que se analizó, es difícil hacer conclusiones, sin embargo los hallazgos obtenidos, nos sugieren que la administración de ácido fólico a dosis altas (5 mg), tiene influencia en la disminución de los valores de homocisteína plasmática durante el embarazo normal.

Debido a la disminución demostrada significativamente de los niveles de vitamina B12 y su relación con el riesgo de espina bífida y abortos precoces reportados en la literatura, valdría la pena considerar la suplementación durante el embarazo.

CAPITULO II

INTRODUCCIÓN

Los trastornos hipertensivos del embarazo datan desde hace aproximadamente 3000 años, cuando se observó en el antiguo Egipto que algunos embarazos se complicaban con convulsiones. De modo que con el paso del tiempo diversos autores han acuñado términos para definir las patologías asociadas a dichos trastornos; así en 1739 De Sauvage introdujo el término eclampsia. Lever, en 1843, reportó azoemia y proteinuria en pacientes con eclampsia. Stahnkle en 1922 publicó la relación entre trombocitopenia e hipertensión gestacional. En 1954 Pritchard y sus colaboradores describieron la hemólisis intravascular, la trombocitopenia y otras enfermedades relacionadas con la preclampsia grave. Para 1982, Weinstein, relacionó la elevación de las enzimas hepáticas con esta enfermedad y definió un padecimiento único en pacientes embarazadas hipertensas: el síndrome de HELLP.^(1,2)

El Nacional High Blood Pressure Education Program Working Group, define hipertensión al presentar niveles de presión sistólica de 140 o mayor o presión diastólica mayor o igual a 90 mmHg, con mediciones separadas por un período de 6 horas, después de las 20 semanas de gestación en una mujer con valores previos de tensión arterial normales.^(1,3,4,5,6) La proteinuria se define como > de 300 mg/dL en

recolección de orina de 24 horas, o bien proteinuria en muestra única (30 mg/dl), repetido en 2 tomas, separado por al menos 4 horas. ^(1,3,4,7,8)

La preeclampsia es un desorden multisistémico del embarazo de etiología desconocida, el cual complica del 3 a 5% de los embarazos en el mundo occidental y es la mayor causa de morbimortalidad materna en el mundo. Según el American College of Obstetricians and Gynecologist, la enfermedad hipertensiva ocurre en aproximadamente 12 al 22% de los embarazos y es directamente responsable del 17.6% de las muertes maternas en los Estados Unidos. ^(3,5,6) En México, los datos basados de la Secretaría de Salud estiman que cada año se producen 529.000 defunciones maternas, la mayoría ocurren en países en desarrollo y un número importante son evitables. Las principales causas directas de defunciones maternas son hemorragia, infección y trastornos hipertensivos, éstos últimos se consideran a nivel mundial como causa del 12 al 25% del total de defunciones. Actualmente la preeclampsia/eclampsia se presenta en un 5 a 10% de los embarazos y es causa importante de muerte materna y neonatal, así como de prematuridad, restricción en el crecimiento intrauterino, muerte perinatal y todas las complicaciones secundarias a la prematuridad, tales como la inmadurez pulmonar e inmunológica. El Sistema Nacional de Salud de México durante el año 2005, reportó 1,242 defunciones maternas, de las cuales una tercera parte se debe a trastornos hipertensivos durante el embarazo, significando el 34% del total de muertes maternas ⁽⁵⁾. La población del noreste de México se ve representada por el Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González” y según datos estadísticos del mismo en los últimos 7 años, la presentación de preeclampsia separada por grupo de edad es la siguiente: de 11 a 20 años 5.8%, de 21

a 30 años 7.6%, de 31 a 40 años 14.1%, con una presentación global de 27.5% (Tabla 1).

EDAD MATERNA	NACIMIENTOS	P.LEVE	P.SEVERA	P.LEVE Y SEVERA	ECLAMPسيا
11 – 20 años	11,046	2.5%	3.3%	5.8%	0.9%
21 – 30 años	14,583	3.6%	4.2%	7.6%	0.4%
31 – 40 años	5,091	7.3%	6.7%	14.1%	0.2%
GLOBAL	30,720	13.4%	14.2%	27.5%	1.5%

Tabla 1. Distribución porcentual de preeclampsia separada por grupo de edad, en los últimos 7 años en el Hospital Universitario "Dr. José Eleuterio González"

La preeclampsia es un síndrome definido por hipertensión y proteinuria asociado a otros signos y síntomas, como edema, alteraciones visuales, cefalea y dolor epigástrico. ^(1,3,4,5) Este desorden se presenta principalmente en primigestas, que incluye otros factores de riesgo, como gestaciones múltiples, antecedente de preeclampsia en embarazos previos, hipertensión crónica, diabetes pregestacional, enfermedades del tejido conectivo y vasculares, nefropatías, síndrome antifosfolípidos, obesidad, edad mayor o igual a 35 años y raza afro-americana. ^(1,3,4,9,10,11) A pesar de las décadas de investigación sobre la enfermedad, la capacidad de los clínicos para predecir la preeclampsia, antes de la aparición de los síntomas no ha mejorado significativamente ^(11,12).

Los mecanismos de inicio desencadenantes de toda la cadena de acontecimientos en la preeclampsia son diferentes y la mayoría desconocidos, incluyen principalmente factores hemodinámicos y endoteliales. El compromiso en la perfusión placentaria

parece ser la base en la patogenia de la preeclampsia. La placenta humana recibe su aporte sanguíneo de numerosas arterias uteroplacentarias, que se desarrollan por la acción de la migración intersticial y endovascular del trofoblasto en las paredes de las arteriolas espirales. Esto transforma el lecho arterial uteroplacentario en un sistema de baja resistencia. Estos cambios vasculares inducidos por el trofoblasto amplían el camino desde el espacio intervelloso hasta el origen de las arterias espirales en las arterias radiales (tercio interno del miometrio); todos estos cambios son efectuados en dos etapas: conversión de los segmentos deciduales de las arteriolas espirales por una primera oleada de migración endovascular del trofoblasto, durante la semana 10 -12 de gestación, y de los segmentos miometriales por una oleada posterior, en el segundo trimestre (15 – 16 semanas). Este proceso está asociado con una extensa formación de material fibrinoide y degeneración de la capa muscular en las paredes arteriales. En los embarazos complicados con preeclampsia los cambios vasculares sólo se encuentran de manera habitual en los segmentos deciduales de las arterias uteroplacentarias; por esto los segmentos miometriales de dichas arterias se quedan con su arquitectura musculoesquelética haciéndolas por ello sensibles a las respuestas hormonales y el suministro de sangre al feto se encuentra restringido. El factor fisiopatológico inicial clave, es la isquemia placentaria, lo que conduce a liberación de factores placentarios y desequilibrio de factores angiogénicos, que causan disfunción endotelial generalizada que caracteriza la preeclampsia. ^(2,4,13)

La célula endotelial es la principal protagonista de la historia de la preeclampsia; ha pasado de ser un simple mosaico de la pared vascular, a ser un complicado sistema productor de multitud de factores séricos y receptor de gran cantidad de moléculas que

van a modular funciones tan importantes como la agregación plaquetaria, la activación de factores de la coagulación, la regulación del tono vasomotor y funciones inmunológicas, entre otras. La lesión celular endotelial vascular reduce la síntesis de agentes vasodilatadores, incrementa la respuesta a los vasoconstrictores, deteriora la síntesis de anticoagulantes endógenos y aumenta la producción de procoagulantes, lo que provoca isquemia cerebral, hepática y disfunción renal. Hay una disminución variable del flujo sanguíneo renal y una disminución en la filtración glomerular con la consiguiente elevación relativa de creatinina y ácido úrico plasmáticos. En casos de enfermedad aparece proteinuria más o menos marcada y mayor permeabilidad a proteínas como transferrina y globulinas.^(2,4) La lesión endotelial favorece la activación y la liberación de potentes factores vasoactivos y mitogénicos que desencadenan a su vez la formación de factores de crecimiento y la liberación de productos de origen placentario.^(2,4,13,14,15)

La angiogénesis, es decir, la formación de nuevos vasos sanguíneos del endotelio preexistente, es esencial para el desarrollo normal de la placenta. Se piensa que dos de los factores de crecimiento angiogénico, el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) y el factor de crecimiento placentario (P1GF) contribuyen a la proliferación normal del trofoblasto e implantación; el desequilibrio de estos factores tiene un rol crucial en la preeclampsia^(13,14,15)

La disfunción endotelial subyacente se explica por alteraciones en la formación de óxido nítrico. Se demostró que la producción mayor del factor de necrosis tumoral alfa provoca disfunción endotelial generalizada, favorece la síntesis de endotelina y reduce

la vasodilatación inducida por la acetilcolina. Las alteraciones que provoca el factor de necrosis tumoral alfa en el flujo de electrones de la mitocondria provoca daño oxidante, libera radicales libres y promueve la peroxidación de lípidos, los cuales dañan directamente la célula endotelial. Las concentraciones de factor de necrosis tumoral alfa se elevan significativamente en mujeres con preeclampsia. El aumento de estrés oxidante, con disfunción endotelial consecuente, produce un número importante de radicales libres, esto último también es favorecido por la isquemia placentaria sostenida ^(2,13,14,15)

Muchos factores, tales como la inflamación, producción de citocinas, dislipidemia, homocisteína elevada, niveles de calcio y el desbalance entre tromboxanos y prostaciclina han sido implicados en la etiología de la preeclampsia. Durante el embarazo la placenta funciona como el mayor recurso de prooxidantes y la síntesis de antioxidantes endógenos. ^(2,13,14)

La homocisteína elevada en plasma ha sido implicada en los cambios vasculares compatibles con aterosclerosis y disfunción endotelial similar a los cambios de la placenta en la preeclampsia. La homocisteína es un aminoácido azufrado originado metabólicamente de la metionina, aminoácido esencial que, aparte de ser precursor y componente de péptidos y proteínas, desempeña una importante función metabólica al participar en un sistema de transferencia de grupos metilo. La homocisteína es metabolizada a través de dos posibles vías: la remetilación y la transulfuración. La vía de la remetilación permite la recuperación de metionina; se trata de una reacción catalizada por la homocisteína metiltransferasa (metionina sintasa) y representa un

punto metabólico que le confiere singular importancia: se produce una interrelación entre cofactores derivados de vitaminas del complejo B, la vitamina B12, que en forma de metilcobalamina es el donante directo del grupo metilo a la homocisteína; el ácido fólico, que en forma de N5-metiltetrahidrofolato sirve de fuente del grupo metilo para la formación de la metilcobalamina; y la vitamina B6, en la forma de fosfato de piridoxal, como cofactor en el proceso de regeneración del N5-metiltetrahidrofolato. La vía de la transulfuración representa la alternativa en el caso de que la metionina esté en relativo exceso en el organismo y no se requiera su recuperación, permite la síntesis del aminoácido cisteína. En la mayoría de los estudios clínicos relacionados con este metabolito se determina la concentración plasmática de homocisteína total, del cual casi el 70 al 90% corresponde a la ligada a proteína, el 5 al 10% a la homocistina, el 5 al 10% a la homocisteína-cisteína y sólo el 1% a la homocisteína reducida. La no ligada a proteína es filtrada en los glomérulos renales y la mayor parte es reabsorbida en los túbulos, por lo que sólo muy pequeñas cantidades se excretan por la orina. Resulta de interés una vía específica en células endoteliales que implica al óxido nítrico, este importante mensajero químico en presencia de oxígeno reacciona con el grupo sulfidrido de la homocisteína formando la S-nitroso homocisteína, bloqueando posibles reacciones. Algunos estudios han comprobado el incremento en la incidencia de hiperhomocisteinemia en pacientes con preeclampsia ^(16,17,18,19,20,21,22,23). La hiperhomocisteinemia puede resultar del defecto genético de las enzimas que participan en la síntesis de homocisteína, el metabolismo o deficiencia de ácido fólico, vitamina B6 y B12. ^(17,19,21)

Existen pocos estudios que hayan definido los valores de normalidad durante la gestación, y no hay consenso en estos trabajos, ya que están realizados en diferentes momentos del embarazo y en poblaciones muy distintas, con dietas y cargas genéticas diversas. Por ello, es importante establecer los valores de referencia de homocisteína (y de sus vitaminas determinantes) y definir valores de homocisteína plasmática total considerados como hiperhomocisteinemia en cada población a estudiar. ⁽²²⁾

La concentración media de homocisteína (en micromoles por litro) fue de 5.6 (IC del 95%, 3.9-7.3) entre las 8 y 16 semanas de gestación, de 4.3 (IC 95%, 3.5-5.3) de las 20 a las 28 semanas, 5.5 (IC 95% 3.3-7.5) de las 36 a las 42 semanas; y de 7.9 (IC 6.2-9.6) en las no embarazadas. ⁽²²⁾

La suplementación con folato que las gestantes realizan durante el primer trimestre como profilaxis de los defectos del tubo neural, puede producir al inicio del embarazo un descenso de la concentración de homocisteína plasmática, que aumenta en los siguientes trimestres, conforme disminuye la concentración de folatos. ^(25,26)

El folato y vitaminas del grupo B (B2, B6 y B12) están implicadas en el ciclo metabólico de la metionina; la deficiencia de una o varias, principalmente el folato es capaz de producir hiperhomocisteinemia. ^(17,19,21,28) El ácido fólico reduce probablemente el riesgo de preeclampsia mejorando la función placentaria y endotelial, directa o indirectamente mediante la disminución de los niveles séricos de homocisteína. ^(17,19,21,22)

La mayoría de los folatos en la dieta están presentes como poliglutamatos, que son menos absorbidos que los monoglutamatos. El monoglutamato se obtiene mediante la hidrólisis. El ácido fólico (ácido pteroilmonoglutámico) es la forma sintética farmacéutica de la vitamina, y es la forma que se encuentra en los suplementos vitamínicos y se emplea en el enriquecimiento de los alimentos. La biodisponibilidad media de los folatos alimentarios se encuentra en torno al 50%, debido a la necesaria conversión a monoglutamatos, previa a su absorción. La del ácido fólico, en cambio, es casi del 100%. ^(25,27,28)

Las concentraciones de folato sérico son muy variables y dependen de la ingestión diaria. Personas sin deficiencia pueden presentar valores plasmáticos bajos y personas con deficiencia los pueden tener normales. No obstante, unos valores bajos suelen representar la primera etapa del balance negativo en folatos y preceden al déficit tisular. El folato intraeritrocitario es mucho más estable, sólo está disminuido cuando hay una ingestión baja, malabsorción, aumento en las necesidades o interacción medicamentosa mantenida durante meses. ^(25,27,28)

Los valores recientes plasmáticos de folato se consideran indicadores de la ingestión reciente de folato. Según diversos autores se consideran normales valores superiores a 6 ng/ml, y un déficit moderado con valores entre 3 y 6 ng/ml y un déficit importante con valores inferiores a 3 ng/ml. Los valores de folato intreritrocitario se consideran indicadores de las reservas de vitamina en el organismo, ya que el glóbulo

rojo capta el folato durante su formación en la médula ósea y mantiene la concentración constante durante sus 120 días de promedio. Se consideran concentraciones normales las superiores a 150 ng/ml, aunque algunos autores rebajan esta cifra a 125 ng/ml. ^(25,27,28) La vitamina B12, sólo resulta sintetizada por los microorganismos, y puede adquirirse mediante la ingestión de carnes en las cuales ya existe vitamina acumulada y la ingestión de vegetales contaminados con microorganismos. En muchos países, el mínimo requerimiento de ácido fólico son 400 microgramos, desde antes de la concepción hasta el final de la semana 12 de gestación para prevenir defectos del tubo neural. Los niveles bajos de folatos son asociados con un incremento en la concentración total de homocisteína en plasma, un factor asociado a complicaciones en el embarazo y al desarrollo de preeclampsia. ^(17,19,21,22)

La influencia de los factores genéticos en el caso de los folatos adquiere cierta relevancia. De las enzimas que participan en los diferentes procesos bioquímicos y metabólicos. La metil-tetrahidrofolatoreductasa (MTFHR) regula la cantidad de folato intracelular para la síntesis de proteínas, ácidos nucleicos y convierte al 5,10 metilentetrahidrofolato a 5-metilentetrahidrofolato, un donador de grupo metilo necesario para la conversión de homocisteína a metionina durante la síntesis de proteínas participando así en el ciclo metabólico de la metionina. Esta enzima mantiene los niveles normales de folato reducido y homocisteína. Dicha enzima presenta dos mutaciones que intervienen en el metabolismo: 1) Polimorfismo C677T de la MTFHR; esta mutación la describieron Kang y colaboradores en 1988, con una transición C a T en el nucleótido C677T, que permite la sustitución de la alanina por la valina. Los

homocigotos (10-15%) para este defecto expresan una variante termolábil de la enzima, y la actividad enzimática está reducida comparada con la normalidad. Los valores plasmáticos de folato están ligeramente disminuídos y por tanto los de homocisteína se hayan elevados. La variante heterocigota (40-45%), por lo contrario carece de relevancia clínica. 2) Polimorfismo A1298 de la MTFHR, menos conocida hasta la fecha, descrita en 1998 por Van der Put y colaboradores, da lugar a una menor actividad de la MTFHR. Ni homocigotos ni heterocigotos presentan mayores concentraciones de homocisteína. Los individuos homocigotos con mutantes TT o heterocigotos con el genotipo CT tienen menor actividad de MTHFR y en general niveles inferiores de folatos, en comparación con el genotipo CC. El significado clínico de este polimorfismo parece depender de la ingesta de folatos en la dieta. ^(16,24).

CAPITULO III

HIPÓTESIS

Alternativa

La administración diaria de 5 mg de ácido fólico durante el primer trimestre del embarazo disminuye el riesgo de preeclampsia.

Nula

La administración diaria de 5 mg de ácido fólico durante el primer trimestre del embarazo no disminuye el riesgo de preeclampsia.

CAPITULO IV

OBJETIVOS

Objetivo general

Evaluar la asociación entre la administración temprana de ácido fólico a dosis de 5 mg y la disminución de preeclampsia en la población del noreste de México.

Objetivos específicos

1. Analizar la asociación de factores de riesgo para la presentación del padecimiento.
2. Comparar niveles de folatos y homocisteína entre grupo A y B.
3. Establecer el genotipo del polimorfismo C677T en la población de estudio.
4. Comparar de acuerdo a los grupos establecidos la incidencia de preeclampsia de acuerdo a la edad.

CAPITULO V

MATERIAL Y MÉTODOS

Este protocolo de investigación fue aprobado por el comité de ética de la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Nuevo León con el registro: GI10-006. Se diseñó un estudio experimental, longitudinal, comparativo, prospectivo, doble ciego y ensayo clínico controlado. Se incluyeron todas las pacientes embarazadas que acudieron a control prenatal al Servicio de Obstetricia del Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González,” en el período de junio 2010 a octubre 2011. Las pacientes se distribuyeron en ambos grupos (A y B) de manera aleatoria.

Tamaño de muestra

Se calculó un tamaño de muestra mediante la fórmula para estudios experimentales, con una n de 45 pacientes por cada grupo.

Se clasificaron las pacientes en dos grupos "A y B", el A formado por pacientes a las cuales se administró 1 mg de ácido fólico diariamente, a partir del primer trimestre del embarazo hasta la resolución del mismo, y el grupo B formado por pacientes a las cuales se administraron 5 mg de ácido fólico, con las mismas características en la toma.

Se incluyeron todas las pacientes que acudieron a control prenatal durante el primer trimestre del embarazo y que aceptaron participar en el estudio; excluyendo a todas aquellas que tuvieran antecedentes de fetos con defectos congénitos (defecto del tubo neural), enfermedad trofoblástica gestacional, pacientes con diagnóstico de enfermedades hipertensivas previas a la semana 20 de gestación, mayores de 40 años y cursando un embarazo múltiple; además de eliminar a todas aquellas que no regresaron a cita de control prenatal.

Se realizó un análisis desde Junio del 2010 hasta Octubre del 2011, en el que se ingresaron un total de 62 pacientes, 58 habiendo llegado a término del embarazo, de las cuales se excluyeron: 1 embarazo gemelar, 2 abortos, 23 pacientes por falta de asistencia; con un total de 30 pacientes (12 en el grupo A y 18 en el grupo B).

Recolección de datos

Se realizó una historia clínica completa que contenía los siguientes criterios: ficha de identificación (nombre, registro, edad, origen, residencia, estado civil, escolaridad, y religión), antecedentes heredofamiliares (diabetes mellitus, hipertensión arterial, preeclampsia, eclampsia, cáncer, defectos del tubo neural), antecedentes personales patológicos (médicos, quirúrgicos, alérgicos), antecedentes personales no patológicos (tabaquismo, consumo de alcohol, drogas), antecedentes ginecobstétricos (menarquia, ritmo, caracteres, fecha de última menstruación, prueba de embarazo, método de planificación familiar, inicio de vida sexual, número de compañeros sexuales, última realización de Papanicolau, gestas, partos, abortos, cesáreas; incluyendo descripción del año, lugar de nacimiento, edad gestacional del producto, peso del mismo y complicaciones).

Se inició la primera consulta de control prenatal, con medición de tensión arterial, peso, talla, índice de masa corporal (IMC), solicitando exámenes de laboratorio de rutina (BH, CRG, EGO, VDRL, VIH, Grupo y Rh).

Se dividieron de manera aleatoria las pacientes mediante tabla de números aleatorios, de modo que se formaron 2 grupos: el grupo A; y el grupo B descritos anteriormente, en ambos el control prenatal y el seguimiento fueron los mismos. Se proporcionó a la paciente una agenda de control y el medicamento, en donde registró la ingesta del mismo para asegurar el apego al tratamiento.

Si la paciente cursaba la 12^a semana de gestación, se obtuvieron las muestras para medición basal de ácido fólico, homocisteína y polimorfismo genético de la MTHFR (ver recolección de muestras), se repitió una nueva toma en la semana 26.

Se solicitó carga rápida de glucosa entre la semana 24 y 28 del embarazo, y si existía alteración de la misma, curva de tolerancia.

En cada consulta de control prenatal se realizó medición y monitoreo de tensión arterial e interrogatorio intencionado de signos y síntomas de vasoespasmo (cefalea, tinnitus, fosfenos, edema, dolor epigástrico).

Se realizaron ultrasonidos de control durante el primer, segundo y tercer trimestre del embarazo para valoración de edad gestacional y anatomía fetal.

A la resolución del embarazo de cada paciente, se realizó búsqueda intencionada de diagnósticos al egreso, vía de nacimiento, estado del producto y posibles complicaciones de ambos.

Recolección y procesamiento de muestras

Previo ayuno de la paciente, se realizaron 2 tomas de sangre de 15 ml en cada paciente (la primera cursando el primer trimestre de gestación y la segunda durante la semana 26), anticoagulada con EDTA, para determinación de ácido fólico

intraeritrocitario (AFIE) y plasmático, homocisteína por medio de fluorescencia polarizada y determinación del polimorfismo de la enzima MTHFR por PCR, mismas que se almacenaron y procesaron en el laboratorio de Endocrinología y el Departamento de Genética del Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González.”

Determinación de homocisteína

Se obtuvo una muestra de 5 ml por punción venosa; para poder realizar la determinación de homocisteína, la sangre fue centrifugada a 4,300 rpm durante 10 minutos a 4 °C; se separó el plasma (obtenido de sangre anticoagulada con EDTA) y fue colocada en un tubo de plástico; se almacenó a -30 °C hasta su procesamiento, se utilizaron 150 microlitros de plasma para la determinación por Inmunoensayo de Fluorescencia Polarizada (FPIA) con estuches marca “ABBOTT IMx Homocisteína” y se cuantificó en el analizador de Autoinmunoensayos IMx System modelo 8389-03. Valores de referencia: 5-15 micromol/litro.

Medición de folatos

En todos los casos, se obtuvo una muestra de 5 ml por punción venosa, previa limpieza del pliegue de flexión del codo con alcohol etílico. La muestra se fue colocada en un tubo con EDTA como anticoagulante al inicio y al final del estudio. Se determinó

el hematocrito y después se tomó una alícuota de 0.1 ml y se añadieron 2 ml de ácido ascórbico al 1%, preparado inmediatamente antes de la dilución, para hemolizar las células sanguíneas y cuantificar el folato intraeritrocitario; durante todo el proceso las muestras fueron protegidas de la luz. Los 4.9 ml restantes fueron centrifugados a 1500 rpm durante 10 minutos, obteniéndose el plasma para la medición de folatos y vitamina B12. Las muestras se colocarán en tubos de plástico y mantenidos a -35°C . Las determinaciones de folato y vitamina B12 se realizaron por radioinmunoensayo (RIA) de fase sólida (Dual Cont) obtenido de Diagnostic Products Corporation (Los Ángeles, California E. U. A.), estos incluyen un control liofilizado y controles CONG DPC con controles bajo, medio y alto para ambas vitaminas. Los valores de folato plasmático y vitamina B12 fueron tomados directamente de la curva estándar. El valor intraeritrocitario se obtuvo multiplicando por el factor de dilución dividido entre el hematocrito. El valor de referencia del folato plasmático es de 0,0294–0,038 nanomol/litro, intraeritrocitario de 396,4-1585,8 nanomol/litro, y el valor de referencia de la vitamina B 12 es de 148–701 picomol/litro.

Análisis del polimorfismo del gen de la enzima MTFHR

La mutación de la MTFHR consiste en una sustitución de alanina por valina en el codón 677 de la enzima y genera un sitio Hii n f l en el gen, por lo que puede ser identificada por PCR-RFLP's (reacción en cadena de la polimerasa y restricción de fragmentos de longitud polimórfica).. Fueron tomados 5 ml de sangre, previo ayuno y se mantuvieron en refrigeración a 4°C hasta su determinación, la extracción de ADN se

realizó mediante la técnica de TSNT. La cantidad de ADN se cuantificó en geles de agarosa al 1% en el fotodocumentador Gel-Doc 2000. Para la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) se utilizaron los iniciadores MTHFR-1 (5'-TGAAGGAGAAGGTGTCTGCGGA-3') (3'-AGGCGTCTGTGGAAGAGGAATG-5'), 5 µl del producto amplificado fueron analizados en geles de agarosa al 1%, esperando obtener una banda de 198 pares de bases (pb). El resto del amplificado se sometió a digestión con la enzima Hinf I, a 37°C durante 12 horas. Posteriormente 7 µl del producto de la digestión fueron analizados en geles de poliacrilamida al 12% en condiciones no desnaturalizantes. La sustitución de alanina por valina de la forma mutante crea un sitio de restricción para la enzima HinfI, por lo que el producto amplificado de 198 pb se dividió en un fragmento de 175 pb y otro de 23 pb, teñidos con bromuro de etidio. Este último fragmento, dado su tamaño corto se perdió al correr el gel. En individuos homocigotos sanos (C/C) solo se observa un fragmento que mide 198 pb, para los heterocigotos (C/T) se generan dos fragmentos uno de 198 pb y 175 pb, y el homocigoto (T/T) para la mutación, un solo fragmento de 175.

Análisis estadístico

Los resultados obtenidos se recabaron en una base de datos desarrollada en programa Excel, para su posterior análisis mediante el programa SPSS. Se analizaron las siguientes variables: edad, estado civil, escolaridad, origen y residencia de las pacientes y de ambos padres, antecedentes heredofamiliares de diabetes mellitus, hipertensión arterial, de infertilidad, tuberculosis, problemas cardíacos, renales, tiroideos y de cáncer; antecedentes personales patológicos quirúrgicos, antecedentes

personales no patológicos tales como tabaquismo, alcoholismo, drogadicción, transfusiones previas y alergias, antecedentes ginecobstétricos: menarquía, ritmo y duración, inicio de vida sexual activa, número de compañeros sexuales, método de planificación familiar, detección oportuna de cáncer cérvicouterino, gestas, partos, cesáreas, abortos, antecedente de preeclampsia, niveles de ácido fólico intraeritrocitario, homocisteína y Vitamina B12. Se obtuvieron de todas las variables evaluadas, los estadísticos descriptivos tradicionales, tales como las medidas de tendencia central (media, mediana y moda), medidas de dispersión (varianza, desviación estándar), en caso de variables cuantitativas, así como las frecuencias observadas en las variables de tipo cualitativo. Los datos fueron analizados en ambos grupos A y B mediante pruebas de hipótesis para medias y proporciones, según fue el caso para cada tipo de variable. En caso del análisis intragrupos se utilizó una prueba de Wilcoxon, no paramétrica y para el análisis intergrupos se utilizaron pruebas de hipótesis (t de student) para medias, en datos no correlacionados a una confiabilidad del 95%. Además de prueba de χ^2 , al analizar la frecuencia de casos de preeclampsia y eclampsia por edad.

CAPÍTULO VI

RESULTADOS

Al analizar la frecuencia de casos de preeclampsia y eclampsia en los últimos 8 años en el Hospital se encontró que existe una diferencia de acuerdo al grupo de edad. Las mujeres menores de 20 años tienen un mayor riesgo de desarrollar eclampsia comparado con las de otros grupos de mayor edad. La preeclampsia sin embargo presenta una relación directamente proporcional de acuerdo al grupo de edad, el cual es significativamente diferente.

Características de la población

La edad promedio fue de 27.5 ± 6.9 años, (rango 16 a 40). La edad promedio en el grupo A tuvo fue de 29.3 ± 7.04 años, (rango de 18 a 39), mientras que en el grupo B de 26.3 ± 6.89 años, (rango de 16 a 40), con un valor de $p > 0.05$ entre ambos. (Tabla 2)

	GRUPO A	GRUPO B
EDAD PROMEDIO (AÑOS)	29.3	26.3
DE	7.04	6.89
RANGO (AÑOS)	18-39	16-40

Tabla 2. Edades por grupo.

Con relación al estado civil, a pesar de que en el grupo B se muestre un aumento en la población casada con un 44.4%, comparativamente al grupo A, no existe diferencia significativa entre los mismos ($p=0.98$). (Figura 1)

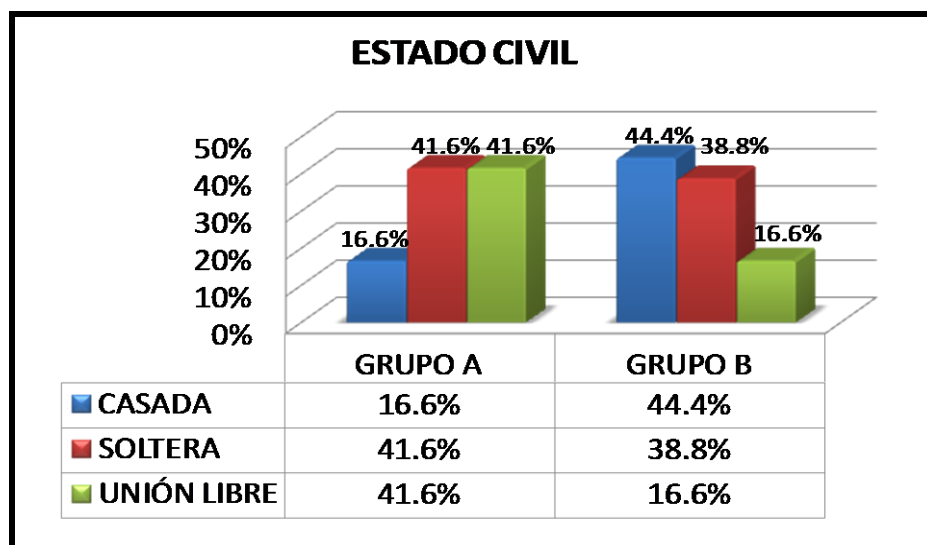


Figura 1. Distribución porcentual del estado civil.

Con relación a la escolaridad, en el grupo A, el nivel primaria, técnico y licenciatura, tuvieron una distribución igual con un 16.6% cada una, mientras que en el grupo B, predominó el nivel licenciatura con un 33.3%; con un valor de $p=.745$, sin diferencia significativa entre los grupos.

En la figura dos, se puede observar un predominio del 66.6% y 83.3% para los grupos A y B respectivamente, sin contar con algún tipo de servicio médico. Sin diferencias significativas $p>0.05$. (Figura 2)

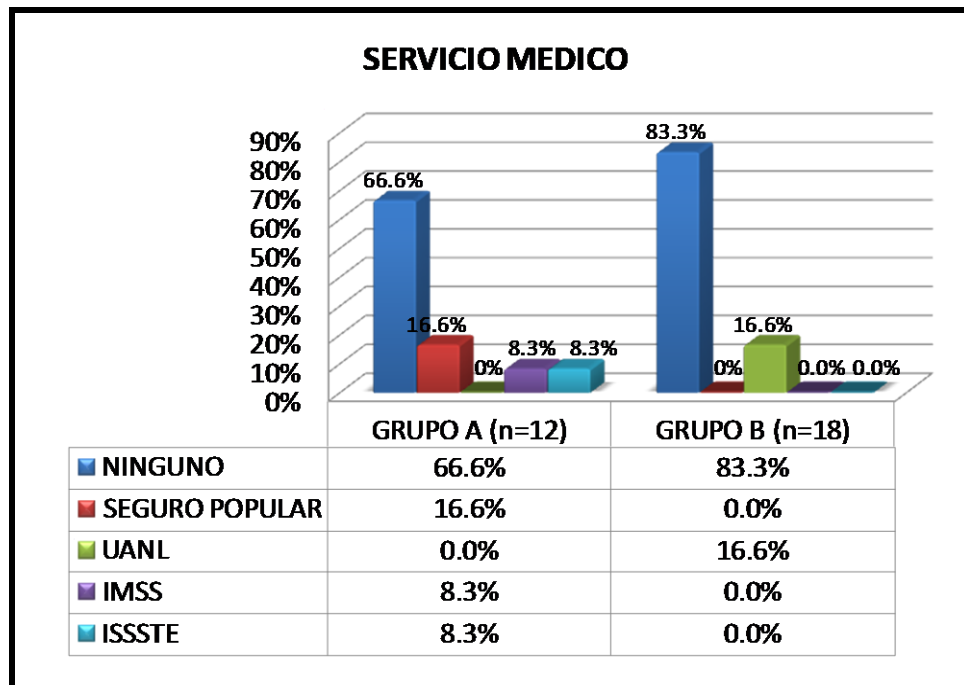


Figura 2. Distribución porcentual del tipo de servicio médico.

Con relación al lugar de origen, ambos grupos muestran un predominio de origen en el estado de Nuevo León en un 83.3% y 77.7%, para los grupos A y B, respectivamente; seguido de los estados de San Luis potosí, Zacatecas, Veracruz y Jalisco. (Figura 3)

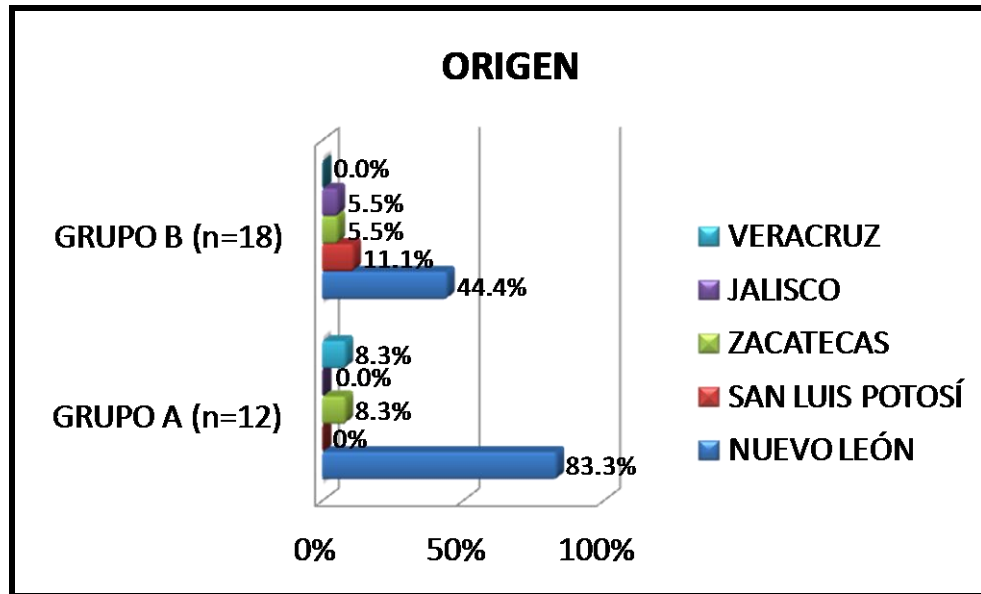


Figura 3. Distribución porcentual de la zona geográfica de origen.

En las Figuras cuatro y cinco, se observa la distribución de origen de ambos padres, mostrando en un predominio en el estado de Nuevo León, el resto procedentes de Zacatecas, San Luis Potosí, Tamaulipas, Veracruz, Jalisco y Coahuila. Con distribución homogénea y sin diferencia significativa entre ambos grupos. ($p > 0.05$) (Ver figura 4 y 5)

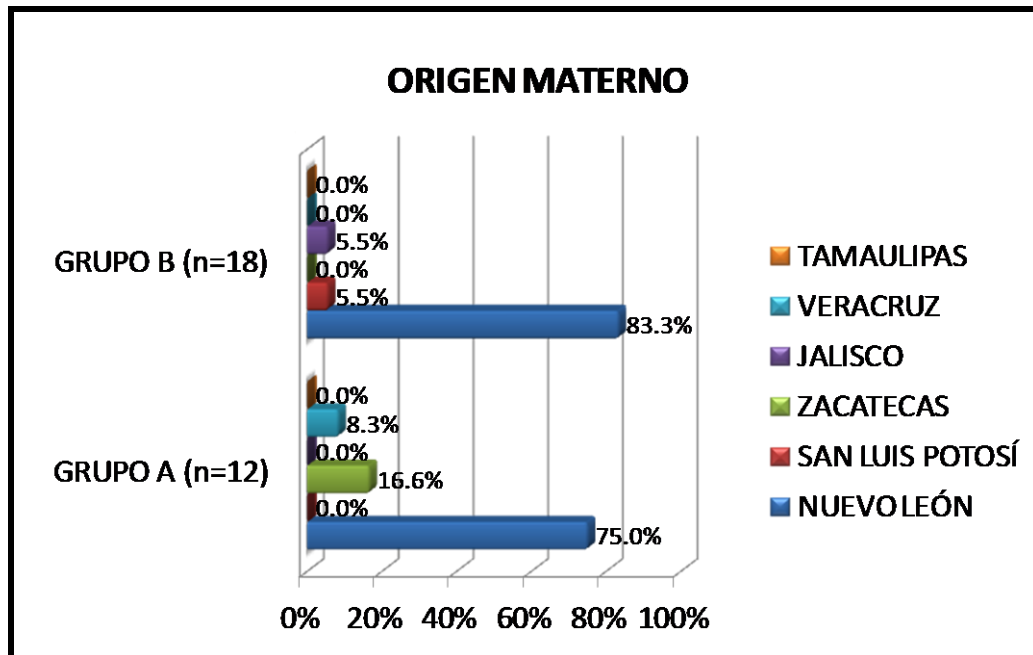


Figura 4. Distribución porcentual de la zona geográfica de origen materno. *(p=.607)

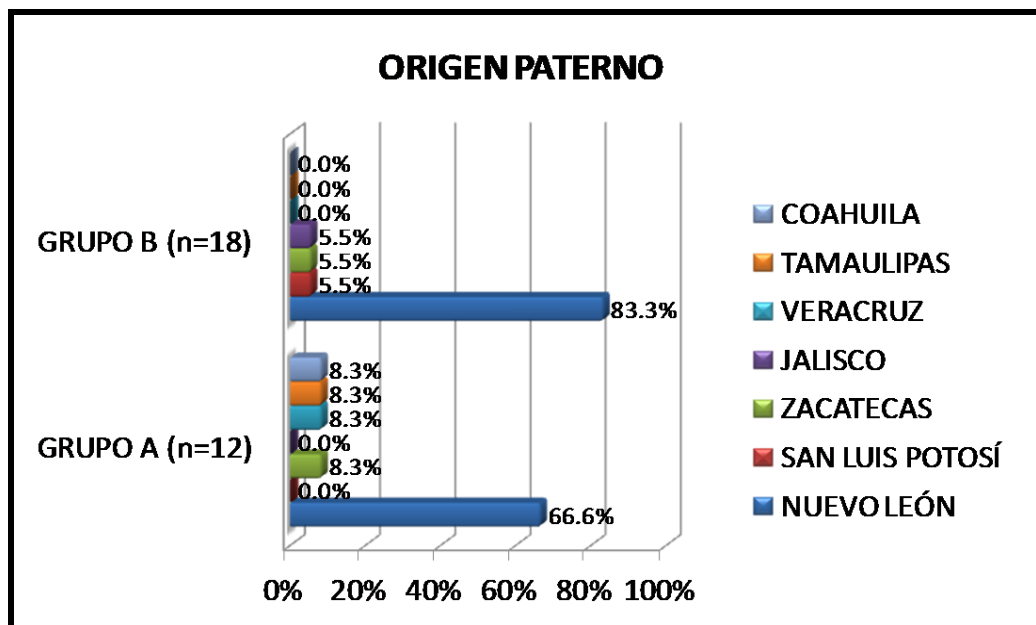


Figura 5. Distribución porcentual de la zona geográfica de origen paterno. *(p=.199)

Con relación a los antecedentes heredofamiliares, aunque había mayor proporción de HTA en el grupo B, no fue estadísticamente significativa. La diabetes mellitus se presentó en la misma proporción en ambos grupos, sin significancia estadística (Figura 6)

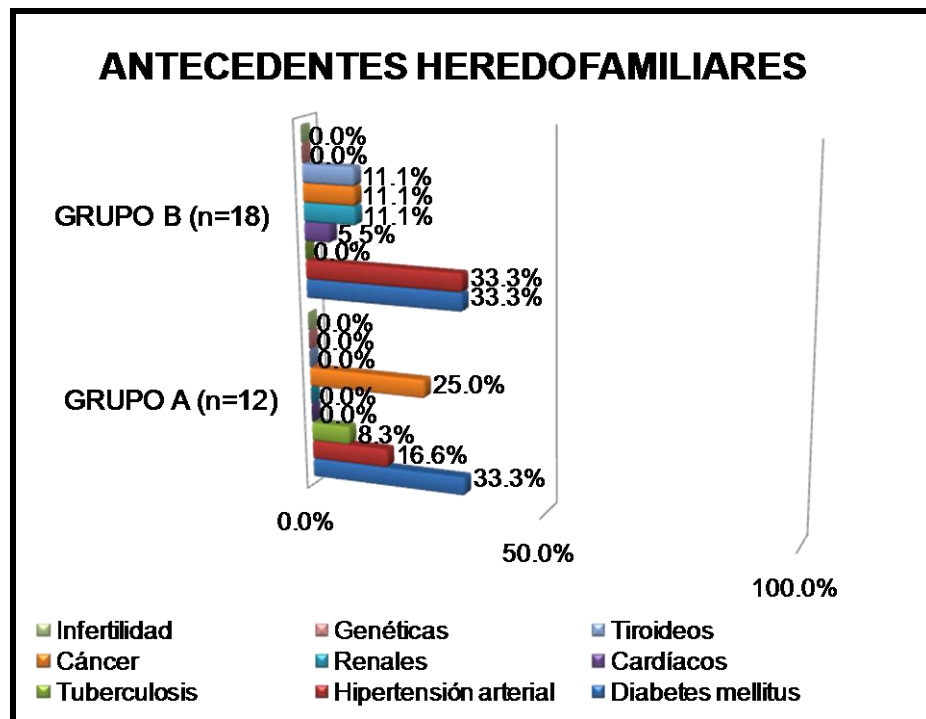


Figura 6. Distribución porcentual de antecedentes heredofamiliares.

Dentro de los antecedentes personales patológicos, no se encontraron diabetes mellitus, hipertensión arterial, cardiopatías, alteraciones pulmonares, hepáticas y cáncer. El grupo A, presentó antecedentes quirúrgicos en una paciente que corresponde al 8.3% (resección de quistes pilonidales) y en el grupo B en 5 pacientes correspondientes al 27.7% (ooforectomía derecha y endometriosis, intususcepción

intestinal, colecistectomía en dos pacientes y resección quirúrgica de lipoma), con una $p=.200$ entre los grupos. El grupo B presentó un caso (5.5%) de depresión mayor, y el grupo A, presentó un caso (8.3%) con antecedente de preeclampsia ($p=.221$), sin ser estadísticamente significativo, mostrando homogeneidad entre los grupos.

Con relación a los antecedentes personales no patológicos; en ambos grupos se presentó un predominio en el tabaquismo con un 8.3% y 27.7%, para el grupo A y B, respectivamente, con un valor de $p=.200$, sin ser estadísticamente significativo entre ambos. (Figura 7)

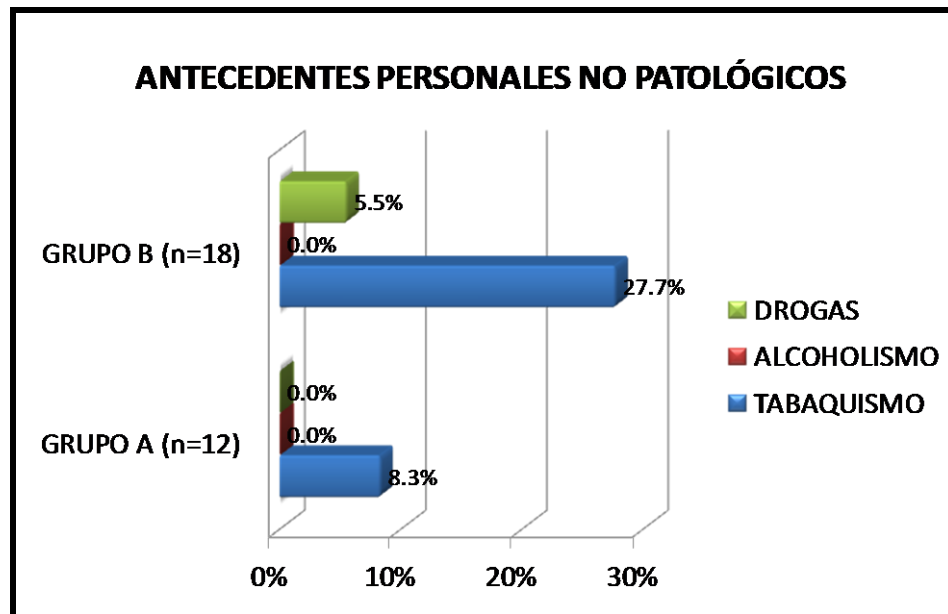


Figura 7. Distribución porcentual de antecedentes personales no patológicos.

Con relación a los antecedentes ginecobstétricos, no se encontraron diferencias significativas, tampoco en relación al método de planificación familiar ($p>0.05$) (Tabla 3, Figura 8).

	GRUPO A	GRUPO B
MENARQUIA *(p=.284)	12.2 años (DE ± 1.60) 9 – 14 años	13.2 años (DE ± 2.39) 9 – 18 años
RITMO	30.6 días (DE ± 9.35) 24 – 60 días	31.5 días (DE ± 9.39) 20 – 50 días
DURACIÓN	4.08 días (DE ± 1.16) 3 – 7 días	4.9 días (DE ± 1.47) 3 – 7 días
IVSA *(p=.565)	20.7 años (DE ± 6.89) 15 – 39 años	20.6 años (DE ± 4.59) 16 – 28 años
COMPAÑEROS SEXUALES *(p=.215)	1.75 (DE ± 0.75) 1 – 3 compañeros	1.4 (DE ± 0.70) 1 – 3 compañeros

* Valor de p, sin significancia estadística entre los grupos.

Tabla 3. Antecedentes ginecobstétricos.

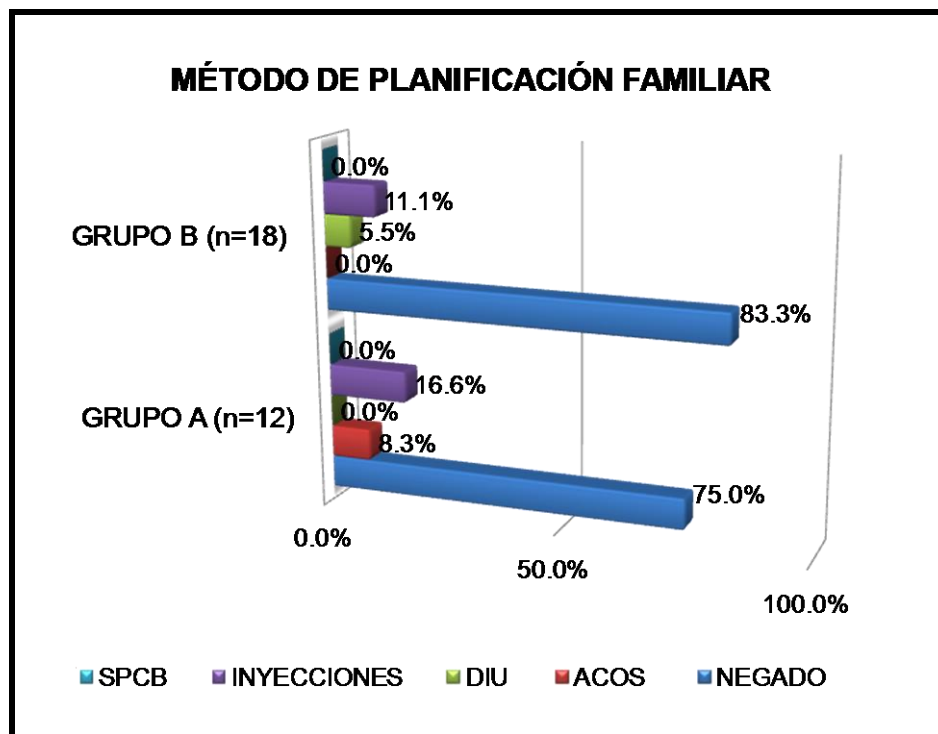


Figura 8. Distribución porcentual del método de planificación familiar.

Con relación a la detección oportuna del cáncer cervicouterino, se realizó en el 25% y 50%, para los grupos A y B respectivamente, sin mostrar diferencia significativa entre ambos ($p=.178$); del grupo A, 2 de ellas presentaron el antecedente de LIEAG más conización cervical, y diagnóstico de LIEBG más VPH, respectivamente, con control citológico actual normal.

En la Tabla 4 se muestra la distribución de la paridad por grupos, el cual al compararlos no fueron estadísticamente significativos, demostrando su homogeneidad.

PARIDAD	GRUPO A (n=12)	GRUPO B (n=18)
GESTA 1	41.6% (5)	55.5% (10)
GESTA 2	16.6% (2)	22.2% (4)
GESTA 3	8.3% (1)	11.1% (2)
GESTA 4	25% (3)	11.1% (2)
GESTA 5	8.3% (1)	0% (0)

() Número de pacientes.

Tabla 4. Distribución porcentual de la paridad.

El 83.4% del cada grupo A y B, tuvieron ingesta de complementos vitamínicos durante el primer trimestre del embarazo, antes de su ingreso en el estudio, de la cantidad promedio de 400 microgramos de ácido fólico, el 16.6% restante no ingirió ningún complemento.

Con relación a las medidas antropométricas, el grupo A presentó un peso inicial de 60.03 ± 12.4 kg (rango de 48 a 89), con un aumento promedio durante el embarazo de 12.37 kg, mientras que el grupo B presentó un peso inicial similar de 60.08 ± 7.8 kg (rango 45 a 74.5), con un aumento promedio durante el embarazo de 12.42 kg, sin mostrar significancia estadística entre ambos grupos. Cuatro de las pacientes del grupo A, presentaron sobrepeso, mientras que del grupo B fueron cinco y una además con peso bajo, según el IMC, sin ser estadísticamente significativos. (Tabla 5)

	GRUPO A	GRUPO B
PESO INICIAL *(p=.582)	60.03 kg (DE \pm 12.4) 48 – 89 kg	60.08 kg (DE \pm 7.8) 45 – 74.5 kg
TALLA *(p=.327)	1.57 mts. (DE \pm 0.06) 1.51 – 1.76 mts.	1.58 mts. (DE \pm 0.06) 1.50 – 1.67 mts.
IMC	24.2 (DE \pm 4.1) 19.7 – 33.8	23.8 (DE \pm 2.9) 18 – 29.1
PESO FINAL	72.4 kg (DE \pm 12.3) 60-100 kg	72.5 kg (DE \pm 8.5) 57 – 88 kg

* Valor de p, sin significancia estadística entre los grupos.

Tabla 5. Medidas antropométricas durante el embarazo.

Los resultados de exámenes de laboratorio de control prenatal se muestran en la Tabla seis. Se realizó diagnóstico de diabetes mellitus gestacional en 1 paciente dentro del grupo A (8.3%), por un valor alterado en la CRG con valor de 200 mg/dl, y 2 pacientes (16.6%) del mismo grupo, con valores alterados en la misma de 143 y 157 mg/dl respectivamente, descartando el diagnóstico de diabetes gestacional con valores normales de curva de tolerancia a la glucosa; del grupo B se presentaron 3 valores

alterados >95 mg/dl en ayunas, los cuales al corroborar con la prueba de tamizaje de CRG se descartó patología. (Tabla 6)

	GRUPO A	GRUPO B
HEMOGLOBINA	12.18 g/dl (DE+ 9.0) 11– 13.6	12.82g/dl (DE+ 0.96) 10.2– 14.1
HEMATOCRITO	36.02 g/dl (DE+ 2.6) 32.1– 41.1	38.6 g/dl (DE+ 2.50) 34– 43.2
LEUCOCITOS	8,406.6 l/mm3 (DE+ 1328.7) 7400– 10700	7,898.8 l/mm3 (DE+ 1441,17) 4360– 10300
PLAQUETAS	239,916.6 (DE+ 52,590.1) 175,000– 324,000	249,666 (DE+ 61275.6) 162,000– 378,000
GLUCOSA	87.5 mg/dl (DE+ 14.6) 69– 125	85.8 mg/dL (DE+ 10.06) 63– 97
CARGA RÁPIDA DE GLUCOSA	110.9 mg/dl (DE+ 36.5) 82– 200	110.3 mg/dl (DE+ 18.5) 87– 143

Tabla 6. Valores promedio, DE y rango de laboratorios de control prenatal.

En relación a los valores de proteínas en el EGO, el grupo A, el 8.3% (1 paciente) mostró proteinuria 1+, el 16.6% (2 pacientes) reportó indicios, y el 75% restante negativo. En el grupo B, sólo el 5.5% (1 paciente) mostró indicios, y el 94.4% restante se mostró negativo. En cuanto al tipo sanguíneo O existió un predominio del 58.3% y 83.3%, para A y B, respectivamente. Sin diferencias significativas entre los grupos. (Figura 9)

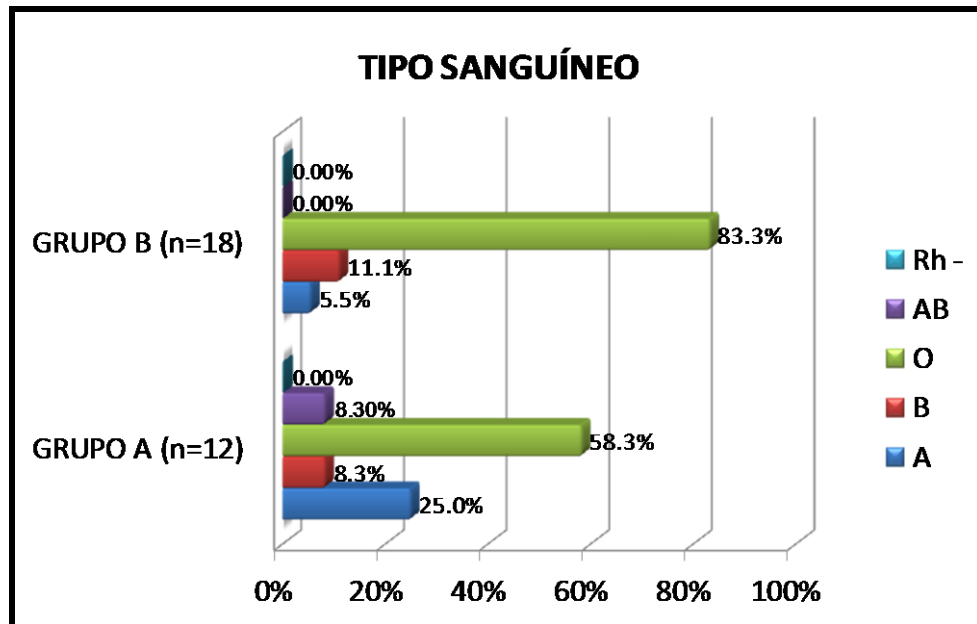


Figura 9. Distribución porcentual de tipo sanguíneo.

Durante el control prenatal del embarazo los valores promedio de tensión arterial en el grupo A fueron 104/69, 105/67, 103/67, que corresponden al 1º, 2º, y 3er trimestre del embarazo, respectivamente; mientras que el grupo B manejó valores promedio de 103/67, 101/67, 103/66, para 1º, 2º y 3er trimestre respectivamente. Al analizar comparativamente ambos grupos, no hay diferencias significativas y son comparables ($p > 0.05$) (Tabla 7).

	GRUPO A	GRUPO B
TA 1ER TRIMESTRE SISTÓLICA	104.1 mmHg (DE \pm 9.0) 90 – 120	103.8 mmHg (DE \pm 9.16) 90 – 120
TA 1ER TRIMESTRE DIASTÓLICA	69.1 mmHg (DE \pm 6.68) 60 – 80	67.2 mmHg (DE \pm 5.7) 60 – 80
TA 2DO TRIMESTRE SISTÓLICA	105 mmHg (DE \pm 9.04) 90 – 120	101.6 mmHg (DE \pm 7.8) 90 – 110
TA 2DO TRIMESTRE DIASTÓLICA	67.5 mmHg (DE \pm 4.5) 60 – 70	67.2 mmHg (DE \pm 5.7) 60 – 80
TA 3ER TRIMESTRE SISTÓLICA	103.3 mmHg (DE \pm 10.7) 90 – 120	103.5 mmHg (DE \pm 9.8) 60 – 80
TA 3ER TRIMESTRE DIASTÓLICA	67.5 mmHg (DE \pm 6.21) 60 – 80	66.9 mmHg (DE \pm 5.7) 60 – 80

Tabla 7. Valores de tensión arterial promedio de acuerdo al trimestre de gestación, DE y rangos de los mismos.

Con relación a la vía de nacimiento, en el grupo A se mostró un predominio de cesárea en el 66.6% sin ser estadísticamente significativo, mientras que en el grupo B se mostró la misma presentación en ambas vías (50%) (Tabla 8).

	GRUPO A	GRUPO B
PARTO	33.3% (4 pacientes)	50% (9 pacientes)
CESAREA	66.6% (8 pacientes)	50% (9 pacientes)

Tabla 8. Vía de resolución del embarazo.

En la figura diez, se muestran las diferentes indicaciones de cesárea entre los grupos, con predominio en la desproporción cefalopélvica por estrechez pélvica (Figura 10).

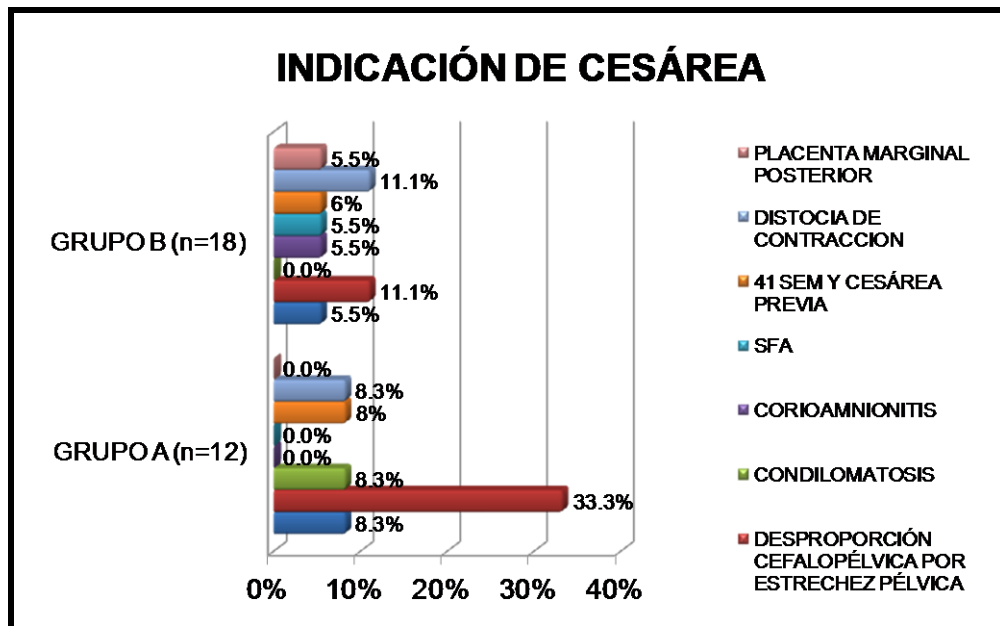


Figura 10. Indicación de cesárea.

Resultados pruebas séricas, ácido fólico, homocisteína, vitamina B12 y polimorfismo MTFHR

Al analizar los valores en el grupo A, se observaron niveles de ácido fólico de 611.6 ± 153.6 ng/ml y 962.2 ± 232.3 ng/ml, para la primera y segunda muestra, respectivamente. Los niveles de vitamina B12 presentaban un valor promedio de 490.8 ± 508.0 pg/ml y 211.5 ± 91.4 pg/ml, para la primera y segunda muestra respectivamente. Para homocisteína valores promedio de $3.3 \pm .87$ umol/l y 3.6 ± 1.3 umol/l, para la primera y segunda muestra respectivamente. Al comparar los valores plasmáticos de ácido fólico intraeritrocitario, vitamina B12 y homocisteína del grupo A, al inicio (1er trimestre) y a las semana 26-28 de embarazo, se observó un aumento significativo en el ácido fólico intraeritrocitario ($p=.005$), mientras que la vitamina B12, presentó una significativa disminución ($p=.003$) y la homocisteína permanece sin cambios. (Tabla 9).

GRUPO A (1 MG DE ÁCIDO FÓLICO, N=12)					
VARIABLE	MEDIA	DESVIACIÓN ESTÁNDAR	MÍNIMO	MÁXIMO	P
ÁCIDO FÓLICO IE (1)	611.692	153.6419	408.0	966.0	* .005
ÁCIDO FÓLICO IE (2)	962.217	232.3464	542.1	1286.7	
HOMOCISTEÍNA(1)	3.358	.8754	2.2	4.9	.783
HOMOCISTEÍNA(2)	3.692	1.3873	2.0	7.0	
VITAMINAB12 (1)	490.808	508.0044	109.0	2000.0	** .003
VITAMINAB12 (2)	211.558	91.4476	65.2	357.2	

(1)- Primera muestra (6-13 semanas)
(2)- Segunda muestra (26-28 semanas)
* Aumento significativo
** Significativa disminución

Tabla 9. Análisis comparativo de valores séricos de ácido fólico, homocisteína y vitamina B12, grupo A.

En el grupo B, se observaron niveles de ácido fólico de 666.8 ± 215.6 ng/ml y 1106.1 ± 263.9 ng/ml, para la primera y segunda muestra, respectivamente. Los niveles de vitamina B12 presentaban un valor promedio de 567.2 ± 441.0 pg/ml y 352.8 ± 374.0 pg/ml, para la primera y segunda muestra respectivamente. Para homocisteína valores promedio de 3.9 ± 1.2 umol/l y $2.8 \pm .69$ umol/l, para la primera y segunda muestra respectivamente. En el grupo B, se observó un aumento significativo en el ácido fólico intraeritrocitario ($p=.000$), mientras que la vitamina B12, presentó una significativa disminución ($p=.000$). Los niveles de homocisteína también mostraron una significativa disminución ($p=.001$). (Tabla10)

GRUPO B (5 MG DE ÁCIDO FÓLICO, N=18)					
VARIABLE	MEDIA	DESVIACIÓN ESTÁNDAR	MÍNIMO	MÁXIMO	P
ÁCIDO FÓLICO IE (1)	666.867	215.6608	424.1	1260.0	* .000
ÁCIDO FÓLICO IE (2)	1106.133	263.9371	724.5	1733.7	
HOMOCISTEÍNA(1)	3.911	1.2438	2.1	6.2	** .001
HOMOCISTEÍNA(2)	2.839	.6989	2.0	4.3	
VITAMINA B12 (1)	567.267	441.0800	724.5	1733.7	** .000
VITAMINA B12 (2)	352.850	374.0356	39.4	1712.0	

(1)- Primera muestra (6-13 semanas)
(2)- Segunda muestra (26-28 semanas)
* Aumento significativo
** Significativa disminución

Tabla 10. Análisis comparativo de valores séricos de ácido fólico, homocisteína y vitamina B12, grupo B.

Al analizar los resultados entre ambos grupos (A y B), tanto en la primera toma (1er trimestre) y a las 26 – 28 semanas (2da toma), existe una diferencia significativa en los valores de homocisteína, la cual se encuentra en niveles más bajos en el grupo B. (Tabla 11).

VARIABLE	GPO.	MEDIA	DESVIACIÓN TIP.	ERROR TIP. DE LA MEDIA	ANÁLISIS
ÁCIDO FÓLICO IE (1)	A	611.692	153.642	44.353	-
	B	666.867	215.661	50.832	
HOMOCIS-TEÍNA (1)	A	3.358	0.875	0.253	-
	B	3.911	1.244	0.293	
VITAMINA B12 (1)	A	490.808	508.004	146.648	-
	B	567.267	441.080	103.964	
ÁCIDO FÓLICO IE (2)	A	962.217	232.346	67.073	-
	B	1106.133	263.937	62.211	
HOMOCIS-TEÍNA (2)	A	3.692	1.387	0.400	p<0.05 **
	B	2.839	0.699	0.165	
VITAMINA B12 (2)	A	211.558	91.448	26.399	-
	B	352.850	374.036	88.161	

Pruebas de hipótesis (t de student) para medias, en datos no correlacionados a una confiabilidad del 95%.
****** Significativa disminución.

Tabla 11. Análisis comparativo de valores séricos de ácido fólico, homocisteína y vitamina B12, entre ambos grupos A y B.

Genotipos y su relación con el metabolismo de los folatos

Se analizaron los tres diferentes genotipos existentes para la presentación de la mutación en la MTFHR y su frecuencia en nuestra población, separándolos para cada grupo. En el grupo A se encontró que el 8.3% presentaban el genotipo C/C, el 75% genotipo C/T, y el 16.6% restante presentaba el genotipo T/T. En el grupo B, la incidencia fue de un 27.7% para el genotipo C/C, de un 55.5% para el genotipo C/T,

mientras que un 16.6% en el genotipo T/T (Tabla 12). La frecuencia del alelo T para el grupo A fue de 0.54, mientras que para el grupo B fue de 0.44. Mediante la prueba de Fisher, con un valor de P de 0.20 se constató que no hay diferencia significativa entre los grupos en frecuencia en el alelo T.

GRUPO	C/C	C/T	T/T	FA
A	1 / 8.3%	9 / 75%	2 / 16.6%	0.5416
B	5 / 27.7%	10 / 55.5%	3 / 16.6%	0.4444
	20%	63.33%	16.66%	

Tabla 12. Porcentaje de frecuencia de los genotipos distribuidos por grupos.

Con relación a la presentación de preeclampsia, ninguna de ellas presentó la enfermedad, solamente se mostró un caso de hipertensión gestacional, dentro del grupo B, en una paciente primigesta, con un IMC normal, con resolución de las cifras hipertensivas en el puerperio.

CAPÍTULO VII

DISCUSIÓN

De los factores de riesgo sociodemográficos, personales patológicos y ginecobstétricos descritos en la bibliografía de la preeclampsia y que fueron evaluados en este trabajo, no se encontraron diferencias significativas entre ambos grupos.

No se presentó ningún caso de preeclampsia, vale la pena hacer mención que el único caso diagnosticado con patología hipertensiva se clasificó como hipertensión gestacional, el cual comparte la característica de primigravidez, como factor de riesgo de preeclampsia.

El riesgo de recurrencia de la enfermedad, varía dependiendo del cuadro de preeclampsia previa, reportándose de 25 a 65% en pacientes con preeclampsia severa previa y de 5 a 7% en pacientes con preeclampsia leve, comparado con la frecuencia de menos de 1% en pacientes con un embarazo previo normoevolutivo. ⁽²⁸⁾ En este rubro, dentro del grupo A, una paciente presentaba el antecedente de preeclampsia severa, la cual no tuvo recurrencia de la misma en el embarazo actual.

Los datos de proteinuria, se interpretaron como no significativos, debido a que durante el embarazo se presenta un estado de hiperfiltración glomerular y un incremento de la permeabilidad de la membrana basal glomerular. Definiendo proteinuria como > de 300 mg/dL en recolección de orina de 24 horas, o bien proteinuria en muestra única (30 mg/dl), repetido en 2 tomas, separado por al menos 4 horas. Se revisó el caso de la paciente con proteinuria 1+ para corroborar muestras repetidas en EGO, con posterior negatividad en una segunda toma; además de tomar en cuenta la función renal, el trimestre del embarazo y las cifras tensionales, para individualizar cada caso. ^(4,7,8)

Llama la atención la significativa disminución de la homocisteína, en el grupo B, ante la administración de 5 mg de ácido fólico, que si bien el papel de la hiperhomociteinemia como factor de riesgo para la aparición de preeclampsia sigue en controversia, la mayoría de los autores encuentra una relación; ya sea por un aumento del aminoácido en plasma de las mujeres con toxemia del embarazo, o bien secundario al volumen plasmático. Hoy en día se acepta que la hiperhomocisteinemia es un factor de riesgo cardiovascular que causa daño endotelial a través de venas y arterias, incluyendo la vasculatura placentaria, por tal motivo es importante considerar dosificaciones más elevadas de ácido fólico durante el embarazo, como factor protector de aparición de preeclampsia. ⁽¹⁷⁾

Cabe destacar que en ambos grupos (A y B) se observó una significativa disminución en los niveles de vitamina B12, que si bien corresponde con lo reportado en la literatura, presentándose en el tercer trimestre las cantidades más bajas; debido a

que la deficiencia durante el embarazo se ha relacionado con el aumento de riesgo de espina bífida y abortos precoces de repetición, valdría la pena establecerlo como suplemento.^(29,30)

El estado homocigoto para la variante termolábil de la MTHFR, constituye un factor de riesgo de preeclampsia, asociado a hiperhomocisteinemia, en relación a los resultados obtenidos se demostró que los grupos eran homogéneos y no había diferencia significativa en la frecuencia del alelo T.

CAPÍTULO VIII

CONCLUSIONES

La preeclampsia representa una de las complicaciones obstétricas con mayor morbimortalidad materno-fetal en el mundo. Se han realizado estudios que intentan establecer las causas de la enfermedad, sin que se haya encontrado un agente etiológico que pueda explicarla. Se han establecido algunos tratamientos profilácticos, pero ninguno de ellos ha estado correctamente validado. Tampoco se ha conseguido un método efectivo que permita identificar a las gestantes que presentan mayor riesgo de desarrollar la enfermedad. De hecho, resulta difícil buscar un factor de riesgo que tenga un alto poder discriminativo para la preeclampsia en los períodos iniciales de la gestación, ya que es una enfermedad que afecta a varios órganos y sistemas, que habitualmente se desarrolla en el tercer trimestre, y cuya etiología es probablemente multifactorial.

Las concentraciones plasmáticas de homocisteína, dependen en gran parte de la transferencia de grupos metilo del ácido fólico para la síntesis de metionina, en una reacción catalizada por la MTHFR, donde la vitamina B12 actúa como cofactor. Cuando no se produce la metilación de la homocisteína por déficit de las vitaminas implicadas o por mutaciones de la MTHFR, disminuye la síntesis de metionina y se acumula homocisteína en el plasma.⁽¹⁶⁾

La mejora de resultados perinatales con la suplementación de ácido fólico, justifica fomentar más estudios al respecto.

La hiperhomocisteinemia es un factor de riesgo probable para preeclampsia como resultado de la sensibilidad aumentada de la vasculatura a los valores altos de homocisteína durante el embarazo. La homocisteína es un marcador útil de riesgo vascular, y el tratamiento con ácido fólico sería una opción terapéutica tanto para la embarazada como para la gente con riesgo de enfermedad vascular aterotrombótica.

Tomando en cuenta el tamaño de la población que se analizó, es difícil hacer conclusiones, sin embargo los hallazgos obtenidos, nos sugieren que la administración de ácido fólico a dosis altas (5 mg), tiene influencia en la disminución de los valores de homocisteína plasmática durante el embarazo normal.

Debido a la disminución demostrada significativamente de los niveles de vitamina B12 y su relación con el riesgo de espina bífida y abortos precoces reportados en la literatura, valdría la pena considerar la suplementación durante el embarazo.

CAPÍTULO IX

ANEXOS

07/2010



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN
HOSPITAL UNIVERSITARIO
PROTOCOLO ACIDO FÓLICO-PREECLAMPSIA

No. PACIENTE:

ANTECEDENTES HEREDOFAMILIARES

ENFERMEDAD	(X)	PARENTEZCO
DIABETES MELLITUS		
HIPERTENSION ARTERIAL		
ALTERACIONES GENÉTICAS		
INFERTILIDAD		
TUBERCULOSIS		
PROBLEMAS DEL CORAZÓN		
PROBLEMAS DEL RIÑÓN		
CÁNCER		
OTRO		

ANTECEDENTES PERSONALES NO PATOLÓGICOS

	(X)	(ANTES, DURANTE O DESPUÉS DEL EMBARAZO)
TABACO		
ALCOHOL		
DROGAS		
TRANSFUSIÓN		INDICACIÓN:
ALERGIAS		ESPECIFICAR:

ANTECEDENTES PERSONALES PATOLÓGICOS

ENFERMEDAD	(X)	ESPECIFIQUE	AÑO DX	TRATAMIENTO	ACTUALMENTE
PROBLEMAS CARDÍACOS					
HIPERTENSIÓN ARTERIAL					
PROBLEMAS PULMONARES					
GASTRITIS/ÚLCERAS					
PROBLEMAS INTESTINALES					
PROBLEMAS EN EL RIÑÓN					
PROBLEMAS EN EL HÍGADO					
INFECCIÓN GINECOLÓGICA					
ANEMIA					
OBESIDAD					
CÁNCER					
DEPRESIÓN					
ARTRITIS					

GRUGIA	FECHA	TIPO/CAUSA
	1	
	2	
	3	

ZONA GEOGRÁFICA | RURAL | URBANA | SUBURBANA |

No. PACIENTE:

ANTECEDENTES GINECOBSTÉTRICOS

MENARQUIA	
RITMO	X
REGULAR	SI NO
FUM (dd/mm/aa)	
CONFIABLE	SI NO
ACOS PREVIOS/EMB	SI NO

IVSA:	
CS:	
DOC:	AÑO: R:
VITAMINAS:	
VACUNAS:	
ANT. DE PREECLAMPSIA:	S / N

MPF/AÑO	DIU/	PASTILLAS/	PARCHES/	SPCB/	INYECCI/	VA SECT/	OTRO/
---------	------	------------	----------	-------	----------	----------	-------

GESTA:	PARTO:	CESÁREA:	ABORTO:	ECTÓPICO:	PREMATUROS:	HIJOS VIVOS:	MÚLTIPLES:
--------	--------	----------	---------	-----------	-------------	--------------	------------

AÑO	LUGAR	SEMANAS	PESO	SEXO	VIA DE NACIMIENTO	INDICACION
G1:				M / F	P / C	
G2:				M / F	P / C	
G3:				M / F	P / C	
G4:				M / F	P / C	
G5:				M / F	P / C	

NOMBRE: _____

NO. PACIENTE: _____

GRUPO: _____

FECHA: _____

SEMANAS	CEFALEA	TINITUS	FOSFENOS	EDEMA	DOLOR EPIGASTRICO	NAUSEA	VOMITO	DIARREA	DISURIA	POLIQUIURIA	TENESMO	DISNEA	FATIGA	SANGRADO	SLTV	TENSION ARTERIAL	PESO	TALLA	IMC	ALTURA DE FONDO	POSICION Y PRESENTACION	FCF	ACTIVIDAD UTERINA	MOV. FETALES	SEMANAS/FUM	SEMANAS/US	GESTA	OTROS DIAGNOSTICOS	
<12																													
12 A 16																													
>16 A 20																													
>20 A 24																													
>24 A 28																													
>28 A 32																													
>32 A 35																													
>35 A 37																													
>37																													
>38																													
>39																													
>40																													
>41																													

SEMANA 12

MEDICIONES	FECHA	RESULTADO
ACIDO FOLICO		
HOMOCISTEINA		
MTFHR		

SEMANA 26

MEDICIONES	FECHA	RESULTADO
ACIDO FOLICO		

OBSERVACIONES:

ULTRASONIDOS	SEMANAS	FECHA	ACT	FECHA	ACT	FECHA	ACT	FECHA	ACT	FECHA	ACT	FECHA	ACT
	FECHA												
US1/													
US2/													
US3/													
US4/													
US5/													

CAPITULO X

BIBLIOGRAFÍA

1. Chelsey, Kindheimer, Roberts, Cunningham, Chesley, Hipertensión en el embarazo. Interamericana, 2da edición. Mexico. 2001
2. Duarte-Mote J, Díaz-Meza S, Rubio-Gutiérrez J, Lee-Eng V, Preeclampsia y disfunción endotelial. Bases fisiopatológicas, Med Int Mex 2006; 22:220-30.
3. Gilstrap L, Ramin S, Diagnosis and Management of Preeclampsia and Eclampsia, Clinical management guidelines for Obstetrician-Gynecologists, ACOG Practice Bulletin, Number 33, January 2002.
4. Gabbe, Niebyl & Simpson, Obstetricia, Elsevier Science. Edición en español de Obstetrics: Normal and Problem Pregnancies 4th ed. 2006. 945-1004, Sibai B.
5. Prevención, diagnóstico y manejo de la preeclampsia/eclampsia, Lineamiento técnico, Secretaría de Salud, Centro Nacional de Equidad de Género y Salud Reproductiva, Cuarta edición, abril 2007, ISBN-970-721-306-X: 13-55.
6. Leeman L, Fontaine P, Hypertensive Disorders of Pregnancy, Am Fam Physician, 2008; 78(1):93-100.
7. Baha, Sibai, Caroline, Stella. Diagnosis and management of atypical preeclampsia-eclampsia, American Journal of Obstetrics and Gynecology, Mayo 2009; 481-e1 al 481-e7.

8. Airoidi J., Weinstein L. Clinical significance of proteinuria in pregnancy. *Obstetrical and gynecological survey*, 2007. Volume 62, Number 2, 117-123.
9. Thangaritinam S, Coomarasamy A, Sharp S, O'Mahony F, O'Brien S, Ismail K, et al., Test for predicting complications of pre-eclampsia: A protocol for systematic reviews, *BMC Pregnancy and Childbirth* 2008, 8:38
10. Morgan-Ortiz, Calderón-Lara, Martínez-Felíx. Factores de riesgo asociados con preeclampsia: estudio de casos y controles. *Ginecol Obstet Mex* 2010;78(3):153-159
11. Dekker G, Sibai B, Primary, secondary, and tertiary prevention of pre-eclampsia, *The Lancet* Vol 357, January 20, 2001; 209-215.
12. Hernández S, Toh S, Cnattingius S, Risk of pre-eclampsia in first and subsequent pregnancies: prospective cohort study, *BMJ*, 2009; 338:2255
13. Grill S, Rusterholz C, Zanetti-Dallenbach R, Tercanli S, et al. Potential markers of preeclampsia- a review, *Reproductive Biology and Endocrinology* 2009, 7:70.
14. Carty D, Delles C, Dominiczak A, Novel Biomarkers for Predicting Preeclampsia, *Trends Cardiovasc Med*. 2008 July; 18(5-24): 186-194.
15. Scholl T, Leskiw M, Chen X, Sims M, Stein T, Oxidative stress, diet, and the etiology of preeclampsia. *Am J Clin Nutr* 2005; 81:1390-6.
16. Hague W., Homocysteine and pregnancy, *Best practice & Research Clinical Obstetrics & Gynecology*, 2003; 17(3): 459-469.
17. De la Calle M, Usandizaga R, Sancha M, Magdaleno F, et al. Homocysteine, folic acid and B-group vitamins in obstetrics and gynaecology, *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 107; 2003: 125-134.

18. Holmes V, Wallace J, Alexander H, Guilmore W, et al. Homocysteine is lower in the third trimester of pregnancy in women with enhanced folate status from continued folic acid supplementation, *Clinical Chemistry* 2005; 51(3), 629-634.
19. Makedos G, Papanicolau A, Hitoglou A. Homocysteine, folic acid and B12 serum level in pregnancy complicated with preeclampsia. *Arch Gynecol Obstet* 2007; 275:121-124.
20. Fernández M, Fernández G, Diez-Ewald, Torres, Vizcaíno, Fernández N. Concentraciones de homocisteína plasmática en embarazadas y su relación con el desarrollo de preeclampsia. Efecto de la administración prenatal de ácido fólico. *Invest Clin*, 2005, 46(2): 187-195
21. Acilmis Y, Dikensoy E, Ali I, Ozcan B, Fatma B. Homocysteine, folic acid and vitamin B12 levels in maternal and umbilical cord plasma and homocysteine levels in placenta in pregnant women with preeclampsia. *The Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*, Vol. 37, No. 1: 45-50, January 2011.
22. López-Quesada, Also-Rayó, Vilaseca. Hiperhomocisteinemia en el embarazo como factor de riesgo de preeclampsia. *Med Clin (Barc)* 2003; 121(9): 350-5.
23. Walker, Smith, Perkins, Keely, Garner. Changes in homocysteine levels during normal pregnancy. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. Volumen 180, Issue 3, March 1999, Pages 660-664.
24. Prasmusinto D, Skrablin S, Hofstaetter C, Fimmers R, Van der Ven K, The methylenetetrahydrofolate reductase 677 C-T Polymorphism and Preeclampsia in two populations, *The American College of Obstetricians and Gynecologists*. Published by Elsevier Science In, June 2002 99(6); 1085-1091
25. Hazra A, Kumar S, Folic Acid Revisited, *Indian Journal of Pharmacology* 2001; 33: 322-342

26. Wen S, Chen X, Rodger M, et al. Folic acid supplementation in early second trimester and the risk of preeclampsia, *Am J Obstet Gynecol* 2008; 198:45, 1-7.
27. Hernández S, Werler M, Louk C, Mitchell A, Risk of gestational hypertension in relation to folic acid supplementation during pregnancy, *Am J Epidemiol* 2002; 156:806-812
28. González-Gross, Sola, Castillo. Folato: una vitamina en constante evolución. *Med Clin (Barc)* 2002;119(16): 627-35.
29. Lowenstein, Lalonde, Deschenes, Shapiro, Vitamin B12 in pregnancy and the puerperium. *The American Journal of clinical nutrition*. 1960. Vol 8, May – June. 265 – 275
30. López, Sánchez, Sánchez, Calderay. Suplementos en embarazadas: controversias, evidencias y recomendaciones. *Inf Ter Sist Nac Salud* 2010; 34: 117-128

CAPÍTULO XI

RESUMEN AUTOBIOGRÁFICO

Karina Lissete De Luna Gutiérrez

Candidato para el grado de
especialidad en Ginecología y Obstetricia

**TESIS: EFECTO DE LA ADMINISTRACIÓN DE 1 MG VS 5 MG DE ÁCIDO
FÓLICO SOBRE LA INCIDENCIA DE PREECLAMPSIA EN EL HOSPITAL
UNIVERSITARIO “DR. JOSÉ ELEUTERIO GONZÁLEZ”.**

Campo de estudio: Ciencias de la Salud

Biografía:

Datos personales: Nacida en Monterrey, Nuevo León el 10 de julio de 1983, hija de
José Concepción de Luna Aguilar y Angélica Gutiérrez Herrera.

Educación: Egresada de la Universidad Autónoma de Nuevo León, grado obtenido
Médico Cirujano y Partero en 2006.

Experiencia profesional: Residente de tiempo completo en Hospital Universitario
“Dr. José Eleuterio González” de la Universidad Autónoma de Nuevo León.