

**HOMOCISTEÍNA EN EL EMBARAZO COMO PREDICTOR DE PRE-
ECLAMPSIA**

 <https://doi.org/10.56238/sevened2024.031-023>

Ramón Miguel Vargas-Vera

MD. PhD.

Ginecólogo-Genetista

Universidad Católica Santiago de Guayaquil-Ecuador

Universidad de Guayaquil – Ecuador

E-mail: ramon.vargas@cu.ucsg.edu.ec

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1922-8983>

María Paulina Cornejo-Gómez

MD

Ginecólogo - Obstetra.

Universidad Católica Santiago de Guayaquil

Guayaquil-Ecuador

E-mail: drapauli_cornejo@hotmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-7321-0625>

Saul Alexander Alencastro-Placencia

MD

Médico General

Universidad Católica Santiago de Guayaquil Ecuador

Guayaquil-Ecuador

E-mail: saulalexander20@hotmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2930-6137>

Milena Anabel Feijoo-Espinosa

MD

Médico General

Universidad Católica de Cuenca

Portovelo Ecuador

E-mail: milena.feijoo@hotmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4498-7268>

Martha Verónica Placencia-Ibadango

PhD.

Metodóloga

Universidad de Guayaquil- Ecuador

Guayaquil-Ecuador

E-mail: martha.placenciai@ug.edu.ec

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3967-6166>



Kalid Stefano Vargas-Silva

MD

Residente de Cardiología

Universidad Católica Santiago de Guayaquil Ecuador

Guayaquil-Ecuador

E-mail: kalidvargas14@hotmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-3718-3329>

Gonzalo Rodrigo José Sarango Bravo

Medico general

Universidad de Guayaquil

E-mail: gonzalo.sarangob@ug.edu.ec

ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-4774-9017>

Kathiuska Stefany Vargas-Silva

Lcda.

Enfermera

Universidad de Buenos Aires – Argentina.

E-mail: kattvargas88@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-3718-3329>

Silvia Maribel Placencia-Ibadango

Msc.

Universidad de Guayaquil

Guayaquil-Ecuador

E-mail: smpla5@hotmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3164-1639>

Noren Enrique Villalobos Inciarte

MD

Ginecólogo - Obstetra

Universidad de Zulia

E-mail: norenvi@hotmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3941-2435>

Gonzalo Xavier Fernández-Mancero

MD

Ginecólogo - Obstetra

Universidad Católica Santiago de Guayaquil – Ecuador

E-mail: drgefernandez@hotmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-3412-4252>

Luis Landívar Valdivieso

MD

Ginecólogo - Obstetra.

Universidad de Guayaquil

Guayaquil-Ecuador

E-mail: Luis.landivarv@ug.edu.ec

RESUMEN

Antecedentes. Desde hace más de 3000 años, se han descrito las condiciones médicas conocidas como estados hipertensivos del embarazo. Hipócrates describió los ataques epilépticos, mientras que en el



siglo I Celso relacionó los ataques epilépticos con la muerte fetal. Galeno distinguió entre epilepsia y epilepsia periférica. La mortalidad materna por epilepsia llega al 44% y la mortalidad perinatal llega al 27,8%. La homocisteína está relacionada con PE entre el 20 y el 30%, y un aumento de esta o hiperhomocisteína puede ser el resultado de un defecto genético en la enzima metilentetrahidrofolato reductasa (MTFHR) que participa en la síntesis de homocisteína. El propósito de este estudio consistía en identificar los niveles de homocisteína en mujeres embarazadas de entre 16 y 20 semanas como un indicador de la probabilidad de desarrollo de preeclampsia. Material y método. - Se trató de una investigación observacional, longitudinal y prospectiva. La población en estudio fueron pacientes que asistían a la primera consulta de control prenatal entre las 16 a 20ava. semanas, la muestra fue aleatoria que incluyó 312 pacientes que se determinó homocisteína sérica. Resultados. 270 pacientes (86.5% del total) tuvieron un embarazo normal. 27 pacientes (8.65%) desarrolló hipertensión gestacional, 9 (2.88%) tuvieron EP leve y 6 (1.9%), ninguno desarrollo síndrome de HELLP. Los niveles de homocisteína en las pacientes con preeclampsia estaban en el rango estándar (11.05). Conclusiones. En el análisis actual se encontró que la frecuencia de la enfermedad hipertensiva en el embarazo era del 13.5%. No hay correlación encontrada entre los niveles de homocisteína y el desarrollo de la enfermedad hipertensiva durante el embarazo.

Palabras clave: Homocisteína. PE. Hipertensión gestacional. Gestosis hipertensiva.



1 INTRODUCCIÓN

Los desórdenes hipertensivos del embarazo (DHE) representan la segunda causa de fallecimiento en mujeres gestantes en naciones desarrolladas y la principal causa de problemas de salud y mortalidad en neonatos. La preeclampsia (PE) representa un factor significativo de morbilidad materna, fetal y neonatal, particularmente en países con ingresos bajos. medios. En 2010, se identificó como la principal razón de fallecimiento de mujeres embarazadas en Ecuador según el INEC de ese año. En un estudio reciente, la prevalencia de DHE fue del 7%, lo que es significativamente menos que el 10% previsto^{1,2}.

Algunos algoritmos para predecir la PE se han elaborado los mismos son alentadores, que deben ser validados. Medidas preventivas simples, como dosis bajas de aspirina, calcio y las intervenciones de dieta y estilo de vida, muestran cierto beneficio potenciales².

Se ha encontrado que alteraciones en el metabolismo de la metionina-homocisteína (Hci.) pueden estar relacionado con daño vascular sistemático, que puede conducir al clásico aspecto clínico de los DHE. También se asume que niveles más elevados de Hci pueden contribuir desarrollo de enfermedades microvasculares placentarias y PE, afectando negativamente el endotelio. Las mujeres diagnosticadas con PE corren un riesgo mayor de futuras enfermedades cardiovasculares o cerebrovasculares, en comparación con mujeres no afectadas. La hiperhomocisteinemia aumenta el riesgo de enfermedades cardiovasculares, enfermedades vasculares periféricas, enfermedades cerebrovasculares, trastornos cognitivo-demenciales, trastornos neurodegenerativos y fracturas asociadas con la osteoporosis. El aumento de Hci. puede ser de origen genético o estar relacionada con la deficiencia de folatos³.

La Hci es un aminoácido, que es medido en el suero en las mujeres gestantes con un valor de referencia de hasta 10 mmol/dl. En nuestro país y particularmente en el Hospital Universitario de Guayaquil (HUG) no existen programas de atención preconcepcional, así mismo la atención prenatal es deficiente y los programas de control de rutina no son los adecuados en las pacientes con respecto a la dosificación del ácido fólico y la determinación de Hci en el suero; las pacientes suelen acudir al primer control prenatal a partir del segundo trimestre.

Según el Banco Mundial (2014) se calcula que el gasto promedio en atención sanitaria es de 579 dólares al año por persona en los países de bajo ingreso; y los protocolos de atención preconcepcional no se llevan a cabo y si existen son deficientes, así observamos que la suplementación de ácido fólico preconcepcional y postconcepcional no siguen los protocolos internacionales; en las patologías del embarazos no se realizan tamizajes en las etapas asintomáticas como la diabetes gestacional y DHE⁴.

En Argentina, el noventa por ciento de las mujeres reciben atención para el parto institucionalizado, sin embargo, un diez por ciento llega al parto sin haber tenido contacto con el

sistema de salud, es decir, sin realizar ningún control prenatal. Solo el 24,3% de las mujeres que se controlan inicia los controles temprano en el primer trimestre (SIP- 2008), y la cantidad de mujeres en edad fértil que se interesaron en prepararse para el embarazo fue menor⁵.

La Organización Mundial de la Salud aconseja que todas las mujeres consuman suplementos de ácido fólico (400 microgramos de ácido fólico al día) desde que decidan concebir un bebé hasta las 12 semanas de embarazo. Las mujeres que hayan llevado en su vientre a un feto con un defecto del tubo neural o hayan dado a luz a un niño con esta condición deben ser asesoradas genéticamente sobre las posibilidades de que vuelva a ocurrir, además de recibir suplementos de ácido fólico en dosis altas (5 mg al día) en el periodo periconcepcional.)⁶.

En las últimas décadas, la asociación de la Hci con los trastornos vasculares ha sido un tema importante. En un estudio, se descubrió que 11 de 58 PE severas (19%) tenían niveles elevados de homocisteína antes de las 28 semanas de gestación. Las gestantes con preeclampsia tienen concentraciones plasmáticas de homocisteína más altas durante el tercer trimestre de gestación que las gestantes sanas. En comparación con el grupo control, los pacientes con preeclampsia tienen una mayor frecuencia de hiperhomocisteinemia cuando reciben dosis elevadas de ácido fólico (5 mg ácido fólico al día)⁷. La hiperhomocisteinemia puede aumentar el riesgo de desarrollar enfermedad vascular periférica al hacer que los vasos sanguíneos que irrigan la placenta sean más sensibles durante el embarazo. La sensibilidad puede continuar después del embarazo y aumentar el riesgo de enfermedades vasculares o problemas coronarios en cualquier momento de la vida. Se han descrito algunos factores riesgos predictivos para el desarrollo de la PE antes de presentación clínica⁸.

De acuerdo con estos antecedentes se observó que existen factores de riesgo que están relacionados con esta patología del embarazo que tienen alta tasa de MMP, pero aún no está clara la situación etiológica y la forma de predecir el desarrollo de esta.

Con los antecedentes mencionados observamos que existen muchos factores de riesgo que están relacionado con el desarrollo de la PE, por lo cual nos propusimos plantear la siguiente situación problemática.

¿La hiperhomocisteinemia sérica sería un predictor de preeclampsia en el embarazo?

2 OBJETIVO

Determinar los niveles de Hci sérica en el embarazo de 12 a 20 semanas como predictor de PE en las pacientes que acuden al HUG, en el periodo de octubre de 2018 a octubre del 2019

3 JUSTIFICACIÓN

La preeclampsia y la eclampsia son un problema de salud pública en todo el mundo. La enfermedad no tiene causas claras y se han estudiado varios mecanismos para explicar su aparición.



Dentro de estos, se han encontrado elementos que tienen un aumento de la homocisteína sérica o un déficit de folato. A pesar de que no se comprenden completamente los factores que provocan la hipertensión arterial, es importante llevar a cabo investigaciones debido a su importancia para la salud de la población. Busca ofrecer información actualizada y criterios adicionales con el fin de mejorar la evaluación de los principales factores de riesgo que influyen en esta enfermedad, en particular la dieta, y promover la relevancia de las visitas prenatales y otras acciones preventivas que resultarán muy beneficiosas para las mujeres que están esperando un bebé.

Es crucial investigar esta cuestión porque, según el nuevo modelo de atención prenatal de la OMS, la embarazada debe tener de cuatro a ocho contactos con médicos a lo largo del embarazo. Investigaciones que han sido realizadas últimamente indican que un incremento en la cantidad de visitas prenatales de las mujeres al sistema de salud se asocia con una disminución en la probabilidad de ocurrencia de muertes en el periodo prenatal. Esto se debe a que existe una mayor cantidad de oportunidades para detectar y abordar posibles inconvenientes. Un cuidado prenatal con al menos ocho consultas puede disminuir las tasas de mortalidad perinatal hasta en ocho por cada 1000 nacimientos, en contraste con solo cuatro visitas.

La investigación "Hci en el embarazo como predictor de PE" fue significativa desde un punto de vista social, ya que los DHE son una de las principales causas de morbilidad materna y fetal (MMF) en Ecuador. Actualmente, no se conoce la causa de la patología, se han realizado varios estudios sobre el tema, pero aún no se ha identificado la etiología definitiva ni las técnicas de prevención primaria, lo que reduciría la MMF.

Desde el punto de vista teórico este estudio permitió conocer y confirmar otros factores de riesgo de PE y ayudó a fomentar los programas de atención preconcepcional, así poder pesquisar oportunamente factores etológicos y llevar un control prenatal óptimo.

Desde el punto de vista científico esta investigación aportó un procedimiento más para la detección oportuna de DHE como sucede con otros marcadores bioquímicos y ecográficos que evidencia el flujo de las arterias uterinas, así como la administración temprana de aspirina y calcio durante el embarazo.

Desde el punto de vista metodológico esta información obtenida fue aplicada a los pacientes diagnosticando oportunamente la PE y sus consecuencias; continuar en investigaciones futuras relacionadas al tema e incluir en la malla de la curricula los programas de predicción de los DHE.

4 ANTECEDENTES DE LA INVESTIGACION

Los DHE datan de hace 3000 años, desde el antiguo Egipto y China se reportaron pacientes con convulsiones; en el siglo IV AC Hipócrates describió a estas convulsiones como complicaciones; En 1739, Francois Boissier de Sauvages presentó el vocablo "eclampsia", el cual se origina del vocablo



griego "eclampsia", que denota brillo, destello, fulgor o resplandor, con el fin de distinguir la eclampsia de otros episodios de convulsiones que se presentan de manera persistente y repetitiva.

Pritchard publicó por primera vez sobre esta condición hematológica en 1954, describiendo un caso de pacientes con preeclampsia-eclampsia con destrucción de eritrocitos, plaquetopenia y alteraciones hemostáticas. En 1982, el Dr. Louis Weinstein detectó el síndrome de HELLP en mujeres embarazadas con hipertensión, vinculándolo con el incremento de las enzimas del hígado. Las MM son un grave problema de salud que provoca 600.000 fallecimientos anuales a nivel global, especialmente en los países en desarrollo, donde el riesgo de fallecimiento por razones maternas es de 1/48 en comparación con 1/1800 en los países desarrollados^{1,9}.

La eclampsia/PE ocurre entre el 5 y el 10% de las gestaciones y representa un motivo importante de muerte tanto para la madre como para el infante. Además, causa prematuridad, limitación en el crecimiento intrauterino, fallecimiento perinatal, desprendimiento de placenta y rotura prematura de membranas debido a la vasculopatía materna, además de todas las repercusiones secundarias de la gestación prematura, como la inmadurez pulmonar e inmunológica. Sucede en alrededor del 12-22% de los embarazos y es la causa directa del 17,6% de la mortalidad materna en los Estados Unidos¹⁰. Las jóvenes menores de 20 años tienen una probabilidad mayor de desarrollar DHE, un grupo de edad en el que las posibilidades de sufrir el síndrome triple^{11,12,48} son más elevadas. La falta de servicios sanitarios generales y particulares, junto con un alto déficit en el autocuidado de la salud de la población. En el territorio de Perú, Bryce y su equipo de trabajo descubrieron que el manejo de la hipertensión de leve a moderada disminuye la probabilidad de sufrir hipertensión no regulada, pero no previene la PE¹³.

En Alemania, Beekers y col. encontraron complicaciones comunes entre la diabetes y la hipertensión gestacionales, con sensibilidad y valores predictivos positivos de 62-89% y 53-64%, respectivamente¹⁴. En Sudamérica, se han reportado casos de DHE que van desde leves hasta severos, los cuales están vinculados con la depresión, síntomas depresivos, agresión y una menor cantidad de consultas prenatales, con menos de cinco, como factores de riesgo psicosociales asociados con PE¹⁵.

En un estudio observaron que las mujeres nulíparas de bajo riesgo están dispuestas a tomar aspirina en el embarazo y tienen altos niveles de aceptación como preventivo de PE. Así mismo observaron que el uso de aspirina se asoció con mayores tasas de sangrado vaginal¹⁶. Allotey y col validaron modelos de predicción basados únicamente en características clínicas; marcadores clínicos y bioquímicos; parámetros clínicos y ecográficos; y pruebas clínicas, bioquímicas y de ultrasonido que permitió el desarrollo y la validación del modelo de predicción multivariable de la PE¹⁷. Hay una serie de factores de riesgo para PE que pueden determinarse temprano en el embarazo de una mujer^{18,19}. La hipertensión arterial, el aumento de peso >0,85 kg/semana, la restricción del crecimiento fetal, el edema y la disminución de la albúmina plasmática, la trombocitopenia, el cumplimiento deficiente, los



exámenes perinatales y los exámenes en hospitales terciarios se asociaron con PE grave²⁰. En un estudio sueco acerca de las causas directas de MM están dominadas por la enfermedad hipertensiva / PE, seguidas por la enfermedad tromboembólica, la sepsis y el sangrado obstétrico²¹. Los japoneses identificamos un total de 246 casos de eclampsia que correspondieron a una incidencia de 7.4/10,000 partos con una edad media de inicio de 30.7 ± 5.8 años. La proporción de mujeres primíparas fue del 81,3%, y la edad gestacional media al parto fue de $36,7 \pm 4,0$ semanas. Se identificaron cuatro muertes maternas en el grupo de PE, que osciló desde un 8.6 hasta un 27.8%²². Serrano y col. observaron que las mujeres cuyas madres tenían PE tenían un riesgo 3.38 % más probable que las que no, y tener una hermana afectada aumentó las probabilidades de PE en el 2.95%²³.

En un estudio llevado a cabo en el hospital del Guasmo de Guayaquil²⁴, se encontró una alta morbilidad neonatal, con un 58% de depresión neonatal, un 47% pequeño para la edad gestacional, un 34% prematuros y un 25% con síndrome de dificultad respiratoria. Bajaña et al. encontraron una correlación entre la presencia de DHE y PE²⁵ en mujeres de 30 años y más. En Ecuador, el índice de mortalidad es del 21.1% por cada cien mil nacidos vivos, que cuenta con las muertes maternas a causa de complicaciones obstétricas durante el embarazo, el parto o después del parto. La eclampsia es la tercera causa más común de muerte materna en el país, siendo responsable del 30% de los casos. En una investigación realizada en Manabí, Ecuador, en el año 2016, se encontró que el 3.4% de los 3400 embarazos presentaban epilepsia grave o moderada, lo cual tiene un impacto importante en la mortalidad materna y neonatal, además del nacimiento prematuro, la disminución del crecimiento intrauterino, la muerte perinatal y todas las complicaciones vinculadas al nacimiento prematuro, como la inmadurez pulmonar y neurológica²⁶.

En los últimos diez años, un estudio encontró que 11 de 58 PE severas (19%) tenían niveles altos de Hci antes de las 28 semanas de gestación. Esto demuestra la relación entre Hci y PE severa. De los 289 sujetos que desarrollaron PE después de 28 semanas, 35 (10.4%) exhibieron concentraciones elevadas de este metabolito. El incremento de la sensibilidad de los vasos sanguíneos en el útero durante el embarazo, puede continuar después del parto y aumentar la probabilidad de padecer enfermedades vasculares o problemas cardíacos en el futuro. Este factor de riesgo puede contribuir al desarrollo de la Preeclampsia, al igual que la falta de folato o niveles elevados de homocisteína en la sangre. Se han descrito algunos factores de riesgo que predicen el desarrollo de la EP antes de la presentación clínica. Varios estudios relacionados al tema de investigación sustentan el proyecto de investigación presentado.

Leeda y col en el año 1998, estudiaron la incidencia de la hiperhomocisteína en pacientes con PE, restricción del crecimiento con el efecto de la suplementación de vitaminas y metionina. Se evaluaron 207 pacientes con antecedente de PE o restricción del crecimiento fetal, se le hizo determinación de Hci; 37 pacientes que presentaron hiperhomocisteína se le administró ácido fólico y

vitamina B6, 27 presentó una segunda carga de metionina y 14 pacientes volvió a embarazarse con el uso de vitamina y aspirina. Todos los pacientes sometidos a una carga de metionina de prueba después de suplementación de la vitamina tenían una metionina totalmente normalizada prueba de cargamento. De los 14 embarazos que recibieron aspirina y vitaminas, 7 embarazos fueron complicados con PE. Concluyeron que la administración Vitamina B6 y ácido fólico en pacientes con hiperhomocisteinemia previene la PE o restricción del crecimiento⁷

Cotter Amanda y col. en el año 2001 estudiaron si la determinación de Hci en el embarazo temprano y la asociación a PE. Se evaluaron a las mujeres embarazadas asintomáticas en la gestación temprana que luego desarrollaron PE. La Hci fue medida por inmunoensayo fluorescente polarizado. De las 56 pacientes estudiadas con PE severa a las 15.3 semanas y 112 controles a las 14.9 semanas los niveles de Hci fueron significativamente más altos en la PE, por la que concluyeron que la determinación precoz de hiperhomocisteína incrementa el riesgo de PE⁸

En el hospital Sarda, Secondi y sus colegas. Se presentó un caso clínico de una paciente de 30 años con PE grave y niveles de Hci plasmática aumentados a 17,8 uml/l, siendo el valor normal menor de 15. Lo que finalmente desencadenó la interrupción del embarazo en la semana 28 de gestación y el fallecimiento del bebé. Los hallazgos apoyan la importancia de encontrar evidencia apropiada y disponible para llevar a cabo la detección temprana de hiperhomocisteinemia. Lamentablemente, la utilización de la medida de hiperhomocisteinemia para esta finalidad resulta ineficaz²⁷.

Vargas et al. investigaron de manera descriptiva la Hci como un predictor de la enfermedad de PE. Según las revisiones realizadas, se pudo definir la relación entre hiperhomocisteinemia y PE severa²⁸.

En el año 2003, De la Calle y sus colaboradores. Se examinó la hiperhomocisteinemia en ambos conjuntos al contrastar los niveles de Hci en 50 mujeres embarazadas con epilepsia fetal (PE) frente a un grupo de control de embarazadas sanas durante el tercer trimestre de gestación. Se señaló un incremento notable en los niveles de homocisteína en la sangre de los individuos con preeclampsia en contraste con el grupo de control²⁹.

Fernández y col. en el año 2005, estudiaron el efecto del ácido fólico y su relación con los niveles de Hci en el plasma en las mujeres que desarrollaron PE en el primer y segundo trimestre del embarazo, se comprobó que los valores de Hci no variaron significativamente con la administración de ácido fólico y que no influyo con el desarrollo de PE en la población estudiada³.

Hasanzadeh y col. En el año 2008, estudiaron la posible asociación entre hiperhomocisteína y PE; se estudiaron 3 grupos de pacientes con el método caso control 75 PE:leve, 37 con PE moderada y 38 con PE severa sin complicaciones en el embarazo. La Hci fue determinada en todos los sujetos. Se concluye que las mujeres que tenían PE tenían los niveles de Hci elevado en comparación que las que no tenían PE³⁰.

Reina-Villasmil y col. en el año 2014 comparo las concentraciones plasmáticas de Hci en PE, eclámpticas y normotensas en el pre y posparto, en tres grupos de pacientes, la muestra se coleccionada antes del parto y el seguimiento a los 7 días y 6 semanas después del parto. Las concentraciones plasmáticas más altas se observaron en el pre-parto del grupo de pacientes eclámpticas seguido por las PE severas Todos los grupos presentaron Hci alta en comparación a los controles, concluyendo que la hiperhomocisteína se encuentra incrementada en la eclámpticas hasta 6 semanas después del parto³¹.

En 2017, Maged y col. investigaron el papel de la Hci sérica y el doppler de la arteria uterina como predictores de complicaciones de la placenta como la restricción del crecimiento, la PE y otras complicaciones. En un estudio prospectivo de cohorte con aborto espontaneo, se estudiaron 500 mujeres. La Hci se tomó a las 15-19 semanas de gestación y el doppler se realizó a las 18-22 semanas de gestación. 453 pacientes terminaron el estudio, con mujeres con retardo de crecimiento del útero y otras complicaciones que el grupo control, con hiperhomocisteinemia y resistencia de la arteria uterina significativamente más altas. Por lo que se concluyeron que el screening de Hci sérica y el doppler de arteria uterina serian buenos predictores para PE, retardo del crecimiento intrauterino y otras complicaciones de la placenta³².

Bhatia en el año 2017 estudio la asociación de hiperhomocisteína con los abortos recurrentes, en 50 pacientes que tuvieron abortos de causas no explicables. 19 casos presentaron hiperhomocisteína de los cuales 14 desarrollaron DHE, el 47% de estos tuvieron recién nacido de bajo peso comparado al 25% del grupo control; concluyendo que la hiperhomocisteinemia está asociado con abortos recurrentes y con mayor probabilidad de desarrollar PE y retardo del crecimiento intrauterino³³.

Rasha y col. en el año 2018 estudiaron la asociación entre PE y los niveles plasmáticos de Hci en 61 pacientes embarazadas; 30 normotensa y 31 con PE; comprobándose que la hiper Hci fue significativamente más alta en las PE que en las normotensas³⁴.

En un estudio llevado a cabo en el Hospital Internacional de Maternidad y Salud Infantil de la Universidad Jiao Tong de Shanghai en 2017, Sun F y col. Se encontró que la hiperhomocisteína durante el primer trimestre del embarazo es un factor de riesgo independiente tanto de la hipertensión gestacional como de la hipertensión gestacional severa³⁵. Mohini y sus colegas. En el año 2018 se realizó un estudio acerca de la correlación entre la PE y los niveles de Hci y ácido fólico; el estudio se llevó a cabo de manera prospectiva y utilizó un caso control de 50 pacientes con preeclampsia. Se encontró que los niveles de Hci eran significativamente altos en comparación con el grupo control, mientras que los niveles de folato eran bajos en comparación con el grupo control. Sin embargo, lo contrario fue estadísticamente insignificante. Encontraron una correlación inversa entre los niveles de folatos y los niveles de Hci en las pacientes pre-eclámpticas: los niveles de Hci eran significativamente más altos y los niveles de ácido fólico eran más bajos en las pacientes con Hci en comparación con el grupo control³⁶.



Andrey y col. en el año 2018 realizaron una revisión sistemática para armar las piezas disponibles de conocimiento de la Hci con el embarazo, revisaron los artículos de 1990 a 2017 de varias bases de datos (PubMed, ClinicalKey and Embase databases) en la cual revelaron que los niveles de Hci se encuentran alterado en embarazo no complicado como en los complicados, en algunas revisiones tienden a disminuir en el segundo y tercer trimestre de embarazo³⁷.

Zarfeshan y col. en el año 2018, revelaron un vínculo entre el polimorfismo y el aborto. Se obtuvieron datos suficientes que indican la relación entre la hiperhomocisteinemia y PE. Abruption placentaria también se asoció con niveles elevados de Hci, aumenta el riesgo de 5.3-fold, pero todavía no hay datos que apoyen la hipótesis de que niveles de Hci se correlacionan con la abrupción placentaria³⁸.

5 BASES TEORICAS

La causa de los DHE y la PE todavía no ha sido definida, pero se han identificado factores de riesgo que juegan un papel en su aparición. La revisión realizada por Cruz Hernández (2018) analiza los factores de riesgo emergentes de la PE, que abarcan fenómenos biológicos como el estrés oxidativo, la deficiencia de vitaminas³⁹ y la disfunción endotelial, entre otros aspectos inmunológicos y endocrinos.

Otra revisión realizada por Paula J. Williams (2011), en la cual evidencia que algunos genes están predispuestos para la ocurrencia y recurrencia de la PE. Se han propuesto enfoques de investigación que involucran el análisis de genes y conexiones en la relación entre el genotipo del feto y la madre. Se han investigado más de 70 genes potenciales que están vinculados a una variedad de procesos fisiopatológicos, como la inflamación, el sistema renina angiotensina, las proteínas vasoactivas, la trombofilia e hipo fibrinólisis, el estrés oxidativo y el metabolismo de lípidos, la lesión endotelial. Hay más de 20,000 genes y 10 millones de polimorfismos de un solo nucleótido (SNP), lo que hace que muchas pruebas sean innecesarias. Los factores anti angiogénicos placentarios se desregulan y alteran el endotelio, conduciendo a un estado anti angiogénico con resultado clínico significativo de PE. Es evidente que la PE tiene un componente genético, pero esto dependerá de un desorden genético complejo y de los factores ambientales⁴⁰.

Los biomarcadores en la sangre materna pueden predecir el PE temprano en el embarazo. Herraiz y Myatt demostraron que la PE se predice por una disminución en las concentraciones séricas del factor de crecimiento placentario materno (proangiogénico) antes de las 5 semanas y un aumento en las formas solubles como la tirosina quinasa1. Sin embargo, la utilidad clínica de estos biomarcadores no ha sido evaluada en los estudios realizados^{41,42}. Se sabe ahora que las mujeres con PE tienen un trastorno placentario que se caracteriza por un desequilibrio de factores angiogénicos y anti angiogénicos. Se descubrió que la concentración de factor de crecimiento placentario (PIGF) en

suero disminuyó, mientras que la concentración de tirosina quinasa 1 (sFlt-1) en su forma soluble aumentó. Y la aparición de la enfermedad es precedida por estos valores alterados de PlGF y sFlt-1⁴¹.

Estos metabolitos placentarios predicen resultados adversos que ocurren dentro de 2 semanas. La introducción de estos biomarcadores en la práctica clínica debe ser precedida por estudios de intervención.

Livingston y col, establecieron que el factor de crecimiento placentario sérico sería un factor predictor de PE, pero dicha hipótesis fue descartada con los estudios realizados en que establecieron que este marcador sérico está disminuido en los estados de PE severa clínicamente demostrado, pero no está alterado en el primer trimestre de embarazo por lo cual lo consideraron un mal marcador para predecir PE⁴³.

En un estudio multicéntrico en los Estados Unidos, Allen y col. descubrieron que los factores de riesgo, incluidos los factores angiogénicos en la sangre materna durante el primer y segundo trimestre, tenían una sensibilidad del 88% y una especificidad del 80% para predecir la endometriosis en el embarazo precoz⁴⁴. Poon et al. descubrieron que la combinación del Doppler de la arteria uterina a fines del primer trimestre con el factor de crecimiento placentario y la proteína plasmática asociada al embarazo (PAPPA) en sangre materna predice el embarazo temprano con PE con una sensibilidad del 93% y una especificidad del 95%, pero este modelo requiere validación⁴⁵.

Se demostró en un metaanálisis realizado por Velauthar et al. que el Eco Doppler de la arteria uterina en el primer trimestre tenía una sensibilidad del 48 % y una especificidad del 92 % en la predicción de la PE. La predicción de la enfermedad endometrial es muy precisa cuando se realiza una ecografía Doppler de la arteria uterina a las 20 semanas de gestación. Para poder ser empleados en la práctica clínica, es necesario validar todos estos modelos⁴⁶.

Koopmans et al. investigaron a mujeres con PE sobre la relación entre proteínas y creatinina en orina y sospechas de proteinuria. La relación proteína/creatinina es poco conocida y puede ser usada en la práctica clínica. Concluyendo, la índice proteína/creatinina de una sola muestra de orina es un indicador confiable de disfunción renal en pacientes con enfermedades renales. Puede ser un método alternativo de prueba rápida para el diagnóstico de disfunción renal⁴⁷. Rojo y sus colaboradores. Se encontró que la producción habitual de óxido nítrico (NO) se ve afectada por enzimas, provocando estrés oxidativo en los endotelios maternos y placentarios, con un aumento en el tromboxano A2 y una disminución en la prostaciclina. Estos cambios estimulan el sistema Renina-Angiotensina, lo que resulta en un aumento en la resistencia periférica y una vasoconstricción generalizada. Estas modificaciones provocan una disminución en el flujo uterino de la placenta, provocando trombosis en el lecho vascular placentario, acumulación de fibrina, isquemia y formación de infartos en la placenta⁴⁸.



Los elementos que circulan provocan daños en el tejido endotelial, lo cual conduce a un aumento de la permeabilidad endotelial, una reducción en la capacidad de dilatación de los vasos sanguíneos y una disminución en la función que previene la agregación plaquetaria.

En una investigación, Gómez Jiménez et al. plantearon la conexión entre el síndrome antifosfolípido (aPL) y la epilepsia, especialmente cuando se presenta antes de las 34 semanas de gestación. Se descubrió que la ACL dependiente de anticoagulante lúpico (B2GPI) está fuertemente relacionada con los resultados desfavorables del embarazo. sugiere que las mujeres embarazadas generalmente deben realizar una prueba de tamizaje con Anti B2GPI dependiente de ACL. En las pacientes con ACL que desarrollan PE, el daño del endotelio puede ser el resultado de la liberación de compuestos vaso activos, como B2GPI, en la superficie del endotelio placentario⁴⁹.

Durante un congreso de obstetricia Lapidus Alicia 2017, se reveló que existen factores de riesgo adicionales para enfermedad endometrial, enfermedad endometrial previa, hipertensión en el embarazo, enfermedad renal crónica, hipertensión arterial, diabetes tipo 1 o tipo 2, y trastornos autoinmunes, así Se examinaron factores de riesgo moderados, como el primer embarazo a los 40 años. Sin embargo, en la práctica clínica, solo el 30% de estos factores predicen el desarrollo de preeclampsia. La presión arterial media a las 15 semanas de gestación, el peso al nacer, los antecedentes familiares de enfermedad coronaria o enfermedad cardíaca, el sangrado vaginal durante más de 5 días durante la gestación actual y el aborto espontáneo con la misma pareja en menos de 12 meses son factores que predisponen a la enfermedad cardíaca en el embarazo temprano⁵⁰.

Las manifestaciones clínicas de la pueden deberse a su naturaleza materna. Es posible la presencia de hipertensión, proteinuria y un síndrome fetal que implica crecimiento fetal reducido, líquido amniótico reducido e hipoxia fetal, así como cambios sistémicos. Las madres embarazadas que experimentan presión arterial alta son más propensas a sufrir complicaciones potencialmente mortales, como la aparición repentina de la placenta normalmente insertada, coagulación intravascular diseminada, hemorragia cerebral, insuficiencia hepática e insuficiencia renal aguda. Las mujeres embarazadas nulíparas con otras complicaciones o factores de riesgo obvios tienen más probabilidades de desarrollar estas complicaciones, aunque la preeclampsia es uno de los tipos más comunes.

Por lo tanto, la hipertensión es un síndrome específico de la gestante que ocurre entre el 3 y el 5% de los embarazos y se diagnostica con aumento de la presión arterial y proteinuria. Un estudio reciente reveló que la enfermedad hipertensiva es más prevalente en mujeres embarazadas, con una tasa de 7 en comparación con los 10 casos previstos. En 2010, el INEC 2010 informó que la causa de muerte materna en Ecuador fue la primera causa. Es uno de los principales factores que contribuyen a la mortalidad materna, fetal y neonatal en naciones subdesarrolladas y parece ser uno de los principales factores².

La relación entre la EP y la mortalidad, así como la morbilidad materna y neonatal, demuestra su relevancia clínica. Las embarazadas que no reciben tratamiento por PE corren el riesgo de desarrollar complicaciones graves como eclampsia, ruptura hepática, accidente cerebrovascular, edema pulmonar o insuficiencia renal, que pueden ser mortales⁵¹. Además, la PE está relacionada con el parto pretérmino y la disminución del crecimiento fetal, ya sea por razones iatrogénicas o espontáneas. Los niños nacidos de madres con epilepsia tienen un mayor riesgo de desarrollar displasia broncopulmonar y parálisis cerebral debido a los partos prematuros y pequeños para la edad gestacional^{24,52,53}. La PE aumenta el riesgo de depresión postparto y la calidad de vida^{54,55}.

DHE son multisistemas de origen desconocido. Estas condiciones incluyen unión anormal, hipoxia o isquemia placentaria, disfunción endotelial materna y respuesta inmune inadecuada o excesiva, posiblemente debido a anomalías inmunogenéticas⁶. Se ha utilizado una gran variedad de terminología y criterio de diagnóstico a lo largo de los años para clasificar los DHE y definir la PE. Manifestaciones clínicas de la PE. La Sociedad Internacional para el Estudio de la Hipertensión en el Embarazo (ISSHP) actualizó los criterios de diagnóstico de PE en 2014. Presión arterial alta solo después de las 20 semanas de embarazo y asociada con proteinuria (más de 300 mg/día) y otros cambios orgánicos en la madre como la insuficiencia renal, compromiso hepático, neurológico, hematológica, así como complicaciones placentarias o restricción del crecimiento fetal se las definen como PE.

Hay dos tipos de proteinuria: proteinuria PE y no proteinuria. La presión arterial se midió en posición sentada y erguida o en decúbito lateral izquierdo con un oscilómetro manual o semiautomático certificado para PE (dispositivos Omron T9P u Omron MIT Elite)⁵⁶. La hipertensión se define como una presión arterial sistólica superior a 140 mm Hg o presión arterial diastólica superior a 90 mm Hg en dos ocasiones en 4–6 h⁵⁶. Cuando las mujeres con hipertensión idiopática subyacente tienen uno o más de los síntomas anteriores, se les diagnostica PE. Se recomienda un tratamiento más agresivo para prevenir complicaciones, ya que la proteinuria no es un indicador de MM o MMP. La enfermedad puede presentarse de una variedad de maneras, la mayoría de las veces sin síntomas y suele diagnosticarse durante la atención prenatal de rutina. Los hallazgos indican que el 10% de las mujeres experimentan efectos adversos; cuando la enfermedad comienza más temprano, este riesgo aumenta al 15%⁵⁶.

Las mujeres que sufren de epilepsia severa reportan síntomas como cefaleas, dificultades visuales (incluyendo ceguera), dolor epigástrico, náuseas y vómitos. Los problemas neurológicos comprenden convulsiones eclámpticas, un accidente reversible de cerebrovascular isquémico, ceguera cortical, desprendimiento de retina y encefalopatía reversible. La disfunción del hígado, los hematomas o las fracturas son signos de compromiso hepático, mientras que el compromiso renal se caracteriza por un fracaso renal agudo que requiere diálisis. Las manifestaciones cardiovasculares incluyen isquemia miocárdica, infarto y edema pulmonar. A menudo hay sangrado y problemas relacionados

con el desprendimiento de placenta y el síndrome HELLP, que se caracteriza por anemia hemolítica microangiopática, enfermedad hepática y trombocitopenia, sin proteinuria y sangrado profuso. El síndrome HELLP suele ser mortal, con un rápido deterioro del estado de la madre; un tercio de los casos se produce antes de las 28 semanas de gestación. La restricción del crecimiento, la prematuridad con complicaciones de parto prematuro, la muerte fetal y neonatal son ejemplos de complicaciones fetales. Debido a que la presentación clínica de la PE severa es heterogénea, se deben tener en cuenta otros trastornos antes del diagnóstico definitivo.

En una revisión sistemática realizada en 2011 por Thangaratinam y col., se encontró que la presión arterial media de 140 mm Hg o una presión arterial superior de 170/110 mm Hg era ineficaz para predecir eclampsia, desprendimiento prematuro de placenta, deterioro renal, deterioro neurológico y deterioro hepático (todos los cuales están relacionados con resultados maternos adversos)⁵⁷. Después de un diagnóstico de enfermedad (PE), la presión arterial se debe medir con frecuencia o se debe hospitalizar, dependiendo de la gravedad del trastorno. En general, la historia clínica y el examen físico evalúan la gravedad de la PE y predicen posibles complicaciones, pero son inexactos y no deberían utilizarse para tomar decisiones sobre el manejo de la conducta del parto.

Pruebas de laboratorio. La relación proteína/creatinina en orina es sospecha de proteinuria en mujeres con PE; hay poco conocimiento sobre la relación proteína/creatinina que debe utilizarse en el ámbito clínico como medida de precisión y prevalencia ya que son variadas⁵⁶. La proteinuria no señala una inmunosupresión específica del síndrome HELLP o del sitio. La saturación de oxígeno anticipa resultados perjudiciales para la salud materna en las primeras 48 horas tras la exposición. El monitoreo de las mujeres diabéticas comprende exámenes bioquímicos (hepáticos y renales) para valorar el avance y supervisar la severidad de la enfermedad. Estas pruebas únicas no resultan eficaces para anticipar problemas. El ácido úrico presente en el suero es un indicador ineficaz de los resultados y no sería evaluado en la evaluación de rutina. Si el recuento de plaquetas es superior a 100×10^9 por l., el perfil de coagulación no es necesario. Como resultado, no se considera un indicador sensible de coagulopatía adversa.

Modelos para la predicción. Hubo intentos de integrar estas pruebas en modelos multivariados, pero todas las pruebas mencionadas tienen una precisión limitada para predecir complicaciones. Estimar el riesgo general es una forma de evaluar el riesgo de eventos adversos entre pacientes con PE.

Para ello, se han desarrollado modelos predictivos que utilizan predictores como características demográficas, antecedentes médicos/de nacimiento, síntomas y resultados de pruebas de laboratorio. Una combinación de edad gestacional, dolor torácico o disnea, oximetría, recuento de plaquetas, concentración de creatinina y aspartato transaminasa (modelo fullPIERS completo) puede predecir resultados adversos de la madre dentro de las 48 horas posteriores al recordatorio de esta enfermedad⁵⁹. Los hallazgos del modelo podrían ser afectados por la paradoja de tratamiento, donde el tratamiento



antihipertensivo o el parto pueden reducir los eventos relacionados de la hipertensión arterial tales como como derrame cerebral, eclampsia y ataque isquémico transitorio. El modelo podría ser afectado por la baja de la presión arterial.

Manejo clínico de la PE. – Se recomienda la hospitalización para PE para evitar complicaciones graves y consultar con subespecialidades en caso de complicaciones. Se recomienda evitar la precarga evitando el edema pulmonar y la oliguria, que no se produce por la restricción de líquido ni por la falla renal. Para la hipertensión grave durante el embarazo, las guías internacionales recomiendan medicamentos antihipertensivos⁶⁰. En el 80% de las mujeres, además del sulfato de magnesio, la presión arterial se puede controlar cada 15 a 30 minutos se deben administrar dosis reiteradas de nifedipina, hidralazina intravenosa o labetalol. La madre puede beneficiarse del tratamiento de la hipertensión materna, que podría afectar el crecimiento del feto sin aumentar el riesgo de muerte del feto.

El sulfato de magnesio es el fármaco preferido para el tratamiento y prevención de la eclampsia. La evaluación del riesgo materno es el primer manejo de la PE, cuando el crecimiento fetal es limitado, y se requiere de inducción/conducción. Las relaciones laborales reducen el riesgo de hipertensión arterial materna, lo que reduce el riesgo de resultados adversos para la madre y el bebé. También reduce el riesgo de cesárea. La inseminación mecánica utilizando un balón de intercambio o misoprostol oral resulta más segura que las prostaglandinas tradicionales. El parto precoz, ya sea mediante inducción o cesárea, disminuye la probabilidad de resultados negativos en mujeres con DHE no negativo durante las semanas 34 y 37 de gestación⁵⁶.

Sin embargo, nacer prematuramente aumenta el riesgo del bebé de desarrollar dificultades respiratorias. Por lo tanto, no es justificado dar a luz de inmediato y la solución sería mantener la vigilancia expectante hasta que mejore la situación clínica, que se podría observar en la semana 37 de gestación. El manejo expectante suele estar relacionado con un mayor riesgo de desprendimiento placentario. El parto en mujeres con PE grave antes de las 34 semanas es un tema de investigación, por lo que el manejo expectante es lo más apropiado en un entorno equipado. Se ha demostrado que las mujeres con PE tienen un mayor riesgo de sufrir enfermedades cardiovasculares cardíacas.

Después del parto, el 30% de las mujeres experimentaron hipertensión arterial y el 25% síndrome metabólico. Por lo tanto, se recomienda que las mujeres que experimentaron complicaciones durante el embarazo como diabetes gestacional, limitación del crecimiento intrauterino o parto prematuro se sometan a evaluaciones de riesgo de enfermedades cardiovasculares.

Así, es probable que las mujeres con historial de PE desarrollen microalbuminuria, algo parecido a los pacientes con diabetes tipo I. De acuerdo con ciertos científicos, disminuir la enfermedad cardíaca tras una cirugía y modificar el estilo de vida, tales como actividad física, alimentación y cese del tabaco, pueden disminuir este riesgo en un 4%. La Asociación Americana del Corazón aconseja

que las mujeres embarazadas con hipertensión supervisen su presión arterial, perfil lipídico y niveles de glucosa en la sangre, dado que pueden poseer historial de diabetes gestacional y diabetes mellitus como factores de riesgo para esta enfermedad.

Los servicios de planificación y la prevención de embarazos no deseados son estrategias importantes para reducir la PE.

El modelo fullPIERS, una adaptación creada para predecir el riesgo de resultados negativos en estas pacientes, debe evaluarse en el momento de admisión de las mujeres que ingresan al hospital con deterioro por la PE. La edad gestacional, la cefalea, las alteraciones visuales, el dolor torácico, la disnea, la hemorragia vaginal con dolor abdominal, la presión arterial sistólica y las tirillas de proteinuria se integran en el modelo⁵⁹

Este modelo fullPIERS completo fue desarrollado para predecir la mortalidad materna o los efectos adversos de la PE. El modelo FullPIERS no incluye otros resultados negativos. Como estos hallazgos pueden tener efectos adversos a corto y largo plazo sobre la salud materna e infantil, se debe investigar su asociación con la PE.

La PE temprana carece de síntomas que alertaría a las mujeres con la necesidad de buscar atención médica. El control prenatal regular y de rutina, que incluya pruebas de presión arterial y proteinuria, son necesarias para todas las mujeres embarazadas. El principio de incrementar la frecuencia de visita en el último trimestre cuando la PE es más común en pacientes de bajos recursos. La OMS recomienda programar 4 visitas prenatales básicas en las mujeres de bajo riesgo de PE. La ingesta de calcio dietético es pobre en los estratos de bajos recursos. La PE fue menos frecuente en los indios mayas de Guatemala, que tiene dieta rica en calcio, que condujo la hipótesis de la relación entre la pobreza y la PE que estaría dada por la deficiencia de calcio en las dietas. Se ha demostrado que, en poblaciones con baja ingesta de calcio en la dieta, la suplementación de calcio en la segunda mitad del embarazo reduce la PE⁶². La OMS recomienda una dosis diaria de calcio de 1,5 a 2 g, lo que podría ser un factor limitante en pacientes con recursos limitados. En mujeres con alto riesgo de hipertensión arterial, se recomienda el uso de bajas dosis de aspirina; una vez que se diagnostica la hipertensión arterial, el pilar fundamental del tratamiento es controlar la presión arterial, controlar el parto y la placenta, y determinar si el tratamiento conservador tiene más beneficios del parto que el tratamiento conservador.

En países de bajos ingresos, la monitorización de la hipertensión, la proteinuria y la atención del parto temprano en pacientes con enfermedades graves podría reducir la mortalidad materna por PE. El sulfato de magnesio reduce la mortalidad, pero no es una piedra angular de los programas de reducción de MM. Los resultados respiratorios no se ven afectados por la exposición prenatal a corticosteroides después de las 34 semanas de gestación. Se observó un aumento de la mortalidad infantil en la población general, aunque no se observó una disminución de la mortalidad infantil en los



lactantes de bajo peso al nacer y en los grupos de bajos ingresos. Para reducir la mortalidad materna e infantil en los grupos de bajos ingresos, es necesario reevaluar los sistemas de salud.

Prevención. Según los hallazgos de datos de pacientes individuales (DPI) en un metaanálisis, la aspirina y otras drogas farmacológicas como la heparina y la dalteparina demostraron un beneficio moderado para la prevención de la PE en mujeres con un mayor riesgo de PE, pero los ensayos no han llegado a conclusiones definitivas. La PE se correlaciona con una dieta baja en calcio sérico. Los suplementos con altas dosis de calcio reducen la PE, por lo que se recomienda a las mujeres con carencia suplementar con calcio (1,5 a 2 g diarios) en la segunda mitad del embarazo. Según una revisión sistemática de los suplementos ricos en calcio durante el embarazo, los cereales, como el trigo y el maíz, son la principal fuente de calcio en la dieta⁶². Un ensayo aleatorio con mujeres con PE que prueba la hipótesis de que la suplementación con calcio en la dieta durante las primeras etapas del embarazo puede prevenir la PE. La presencia de magnesio, vitamina C y vitamina E en la dieta no reduce el riesgo de PE. El aceite marino y otros ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga no ayudan a prevenir la obesidad.

Aunque solo se realizó un ensayo aleatorio controlado para evaluar la suplementación preventiva con vitamina D, se encontró que la insuficiencia de vitamina D está relacionada con un mayor riesgo de diabetes gestacional, enfermedad péptica y bajo peso para la edad gestacional. Se administró una combinación de L-arginina y antioxidantes a mujeres con alto riesgo de PE con síntesis deficiente del precursor de óxido nítrico. Otros estudios en mujeres de bajo riesgo recomendaron de rutina la suplementación de L-arginina durante el embarazo⁶³. En respuesta a los cambios en el estilo de vida en mujeres primíparas, una ingesta elevada de verduras, frutas y aceites vegetales se asoció con un menor riesgo de EP. En resumen, la terapia con aspirina es la única forma de prevenir la EP para la cual la evidencia es sólida, pero los efectos no son grandes. Las otras intervenciones preventivas, excepto la suplementación de calcio en mujeres con una baja ingesta dietética de calcio, requieren más evaluación y no deberían ser prescritas sin el contexto de ensayos clínicos^{62,64,65}.

La ingesta diaria de metionina está relacionada con el aminoácido homocisteína (Hci), que se obtiene mediante reacciones de transmetilación, remetilación y transulfuración⁶⁶. Esto se basa en la presencia de cofactores vitamínicos como el ácido fólico, la vitamina B12 y la vitamina B6, que son esenciales para las reacciones enzimáticas de las enzimas metiltetrahidrofolato reductasa (MTHFR), metionina sintetasa (MS) y cistationina beta sintetasa (CBS). Además, mediadores tales como la S-adenosilmetionina (SAM) y la S-adenosilhomocisteína (SAH), resultan cruciales para preservar el balance si se incrementa la concentración de Hci en el plasma.

Está presente en cofactores vitamínicos como el ácido fólico, la vitamina B12 y la vitamina B6, los cuales son imprescindibles para las reacciones enzimáticas de la metiltetrahidrofolato reductasa (MTHFR), la metionina sintetasa (MS) y la cistationina beta sintetasa (CBS), así como para los

defensores. Productos tales como la S-adenosil metionina (SAM) y la S-adenosil homocisteína (SAH), esenciales para alterar el balance, incrementan la concentración de Hci en el plasma. Si el equilibrio se altera, se produce un aumento en los niveles de Hci en el plasma, situación que se conoce como hiperhomocisteinemia. Fomenta variadas formas de desarrollo celular, generación de trombos, aumento del estrés oxidativo y apoptosis celular. Por lo tanto, la vitamina B12 y el ácido fólico resultan fundamentales para el metabolismo del Hci.

La falta de estos nutrientes aumenta la concentración de Hci⁶⁶. La disfunción de las células endoteliales, incluidas las reacciones de activadores e inhibidores, sistemas fibrinolíticos, proteínas de la matriz de células vasculares y factores de crecimiento endotelial vascular, resultantes de la hiperhomocisteinemia, afecta la circulación útero-placentaria. Se descubrió que los cambios en el metabolismo de la metionina-Hci están vinculados al daño vascular sistemático, que puede ser el aspecto clínico típico de los trastornos hipertensivos del embarazo (THE). Además, se cree que los niveles elevados de Hci pueden contribuir al desarrollo de enfermedades microvasculares placentarias y enfermedades de endotelio, que tienen un impacto negativo en el endotelio⁶⁷.

Se han realizado varios estudios en los cuales se ha comprobado que las mujeres con PE severa están relacionadas con la hiperhomocisteinemia⁶⁸⁻⁷⁰, pero ciertos autores se oponen y establecen que el incremento de homocisteína Hci en el segundo trimestre no tiene relación con la PE, hipertensión inducida por el embarazo ni restricción del crecimiento fetal⁷¹. De acuerdo con estudios previos y fundamentos teóricos, observamos que Hci es un factor de riesgo trombótico en pacientes con familiares asintomáticos, posiblemente relacionado con el ácido fólico en la dieta. Además, es importante su asociación con el polimorfismo de la metiltetrahidrofolato reductasa y sus efectos genéticos, nutricionales, oncológicos, psicológicos, metabólicos óseos y DHE.

6 BASES LEGALES

Diversos documentos legales dan soporte a la siguiente investigación: *Homocisteína en el embarazo como predictor de pre-eclampsia*

Constitución de la República del Ecuador

El Artículo 3 dicta que las principales obligaciones del estado son: "1. Asegurar el eficaz disfrute de los derechos consagrados en la Constitución y en los instrumentos internacionales, especialmente en la educación, la salud, la nutrición, la seguridad social y el agua para sus habitantes".

El artículo 32 establece que la salud es un derecho que el Estado tiene la obligación de proteger y cuyo cumplimiento depende de la realización de otros derechos, como el acceso al agua, la comida, la educación, la formación física, el trabajo, la seguridad social, ambientes saludables y otros que promuevan la salud. El estado protegerá este derecho mediante políticas económicas, sociales, culturales, educativas y medioambientales, asegurando el acceso ininterrumpido, oportuno y sin

restricciones a programas, acciones y servicios relacionados con la promoción y atención integral de la salud, incluyendo la salud sexual y reproductiva. La igualdad, universalidad, solidaridad, interculturalidad, calidad, eficacia, eficiencia, prevención y bioética serán las reglas que orientarán la oferta de servicios de salud con un énfasis en género y edad.

El artículo 48 establece que el estado, la sociedad y la familia tienen la obligación de dar prioridad al desarrollo integral de los niños y adolescentes, garantizando de esta manera el ejercicio completo de sus derechos. En todas las circunstancias, prevalecerá el principio del interés superior de los niños y sus derechos sobrepasarán a los de los demás. El Artículo 3 establece que las responsabilidades primordiales del estado son: "1. Garantizar el uso eficiente de los derechos establecidos en la Constitución y en las leyes internacionales, en particular en áreas como la educación, la salud, la nutrición, la seguridad social y el agua para sus residentes".

El artículo 386 establece que el sistema incluirá programas, políticas, recursos y acciones, fusionándose con organismos estatales, universidades, escuelas politécnicas, institutos de investigación de carácter público y privado, empresas públicas y privadas, entidades no gubernamentales y entidades naturales o jurídicas que realicen actividades de investigación, desarrollo tecnológico, innovación y las relacionadas con la cultura ancestral.

3. Asegurar la divulgación y el acceso a la ciencia y la tecnología, además de la utilización de los descubrimientos y hallazgos efectuados en el contexto de lo estipulado en la constitución y la legislación.

4. Asegurar la libertad de creación e investigación en el marco del respeto a la ética, la naturaleza, el entorno y la recuperación de la cultura antigua.

Según el artículo 388, el gobierno destinará los fondos requeridos para la investigación científica, el progreso tecnológico, la innovación, la educación científica, la recuperación y desarrollo de saberes antiguos y la propagación del saber. Un elemento de estas asignaciones será empleado para sufragar proyectos mediante fondos que sean competitivos. Las entidades financiadas por el estado estarán sometidas a la responsabilidad y al seguimiento del estado pertinente⁷². Constitución Orgánica de la Salud

El artículo 6 dicta que todos los pacientes poseen el derecho de decidir si acceden o no al tratamiento médico. En ambas circunstancias, el centro sanitario tiene la obligación de comunicarle acerca de las consecuencias de su elección⁷³. Programa de disminución rápida de la mortalidad materna y neonatal.

Artículo 1. Considerar al Plan Nacional de Disminución acelerada de la mortalidad materna y neonatal, así como los capítulos regulatorios que lo conforman, como una política pública de primer orden para el sector sanitario.

7 HIPOTESIS

H1 La hiperhomocisteinemia en las mujeres embarazadas entre las 12 a 20 semanas permite predecir oportunamente el desarrollo de PE y de otros DHE.

Ho La hiperhomocisteinemia en las mujeres embarazadas entre las 12 a 20 semanas no permite predecir oportunamente el desarrollo de PE y de otros DHE.

8 SISTEMA DE VARIABLES

Los conceptos teóricos de las variables La presión arterial elevada es un síndrome particular de la gestación que se presenta entre el 3 y el 5% de las gestaciones, y se diagnostica cuando la mujer muestra un incremento en la presión arterial, edema y proteinuria, factores que pueden provocar MMF. El consumo cotidiano de metionina tiene una relación con Hci, un aminoácido que se adquiere mediante procesos de transmetilación, remetilación y transulfuración. La participación de cofactores vitamínicos tales como el ácido fólico, la vitamina B12 y la vitamina B6 juega un papel notable en la PE-eclampsia⁷⁴

Se operacionalizará según dimensiones e indicadores con: Características generales y los estados hipertensivos del embarazo

8.1 HOMOCISTEÍNA SÉRICA

La Hci se operacionalizará según dimensiones e indicadores con: Niveles de Hci por laboratorio <13 mmol/l (Valor de referencia); Normal. Alto

8.2 EFECTIVIDAD

Especificidad, sensibilidad y valor predictivo positivo y negativo

OPERACIONALIZACION DE LAS VARIABLES

OBJETIVO GENERAL: Determinar los niveles de homocisteína sérica en el embarazo de 12 a 20 semanas como predictor de PE en las pacientes que acuden al Hospital Universitario de Guayaquil Ecuador en el Periodo del octubre de 2018 a octubre del 2019			
VARIABLES	DIMENCIONES	INDICADOR	
Homocisteína sérica	Niveles de homocisteína por laboratorio	5-13 μ mol/L (Valor de referencia)	Normal Alto
	Especificidad, sensibilidad y valor predictivo positivo y negativo	75% 75%	
PE	Características generales	Edad Aumento de peso Paridad: Procedencia: Antecedente de PE Instrucción	Años cumplidos Peso inicial, peso final Nulípara, Primípara, multípara
	Estados hipertensivos del embarazo	Presión arterial 120/80: mmHg: Proteína en orina: Edema:	Rural, urbana, dispersa Si, no ninguna, primaria, secundaria, superior normal/elevada Ausente/presente Ausente/presente

Vargas-Vera (2023)



9 MATERIALES Y METODO

TIPO DE INVESTIGACION. Este trabajo de investigación es de tipo prospectivo, longitudinal y correlacional, con un diseño no experimental porque no se manipularon variables. Se desarrolló en diferentes etapas, hasta el nacimiento del producto y el seguimiento de las primeras semanas del puerperio⁷⁵

POBLACION. El estudio se realizó entre octubre 2018 y octubre de 2019 en un grupo de 6000 mujeres que asistieron al control prenatal en el departamento de salud materno infantil del Hospital Universitario de Guayaquil, situado en la localidad de Guayaquil, en la región del Guayas. Los criterios de inclusión y exclusión se aplicaron a todas las mujeres embarazadas que asistieron al control prenatal entre las 12 y 20 semanas de gestación. Se calculó que el 25% de este conjunto satisfacía los requisitos de inclusión y exclusión, lo que equivale a aproximadamente 1500 pacientes.

El estudio se realizó entre octubre 2018 y octubre de 2019 en un grupo de 6000 mujeres que asistieron al control prenatal en el departamento de salud materno infantil del HUG. Los criterios de inclusión y exclusión se aplicaron a todas las mujeres embarazadas que asistieron al control prenatal entre las 12 y 20 semanas de gestación. Se calculó que el 25% de este conjunto satisfacía los requisitos de inclusión y exclusión, lo que equivale a aproximadamente 1500 pacientes.

MUESTRA. Se empleó la fórmula para establecer el tamaño de la muestra aleatoria. La prevalencia de la enfermedad gestacional hipertensiva fluctúa entre países y provincias, incluso entre provincias; no obstante, se ha reportado que la prevalencia media en Ecuador es del 8.29% con una precisión del 0.05, lo que implica que se anticipa una prevalencia del 5 al 10 % en Ecuador. Así pues, se determinó la proporción estimada de cada grupo, lo que posibilitó suponer que los datos más allá de este rango eran notablemente distintos⁷⁶.

$$n = \frac{N + Z^2_{\alpha} p \cdot q}{e^2_{\alpha} (N - 1) + Z^2_{\alpha} p \cdot q}$$

N = tamaño de la población	6000
n = tamaño de la muestra	?
Z= Nivel de confianza	1.96
e= error de estimación máxima	00.5%
p = probabilidad que ocurra un evento	0.5
q= probabilidad que no ocurra	0.5

Se seleccionó 360 pacientes para el estudio utilizando la fórmula para un trabajo observacional, con un valor de Z_{α} de 1.96 y un nivel de significancia del 95%. Distribución de pacientes - Una tabla

de Excel de números con la función aleatoria se utilizó para distribuir pacientes de manera aleatoria simple y probabilística. Todas las pacientes fueron monitoreadas durante el embarazo hasta el final de la gestación para detectar posibles complicaciones de hipertensión.

9.1 CRITERIOS DE INCLUSION

1. Pacientes en el segundo trimestre de la gestación y que acudieron al control prenatal cuando contaban con 12 a 20 semanas de gestación.
2. Pacientes que firmaron el consentimiento informado para participar en el protocolo.

9.2 CRITERIOS DE NO INCLUSION

1. pacientes que tenían hipertensión anterior.
2. Enfermedades cardíacas
3. diabetes Millitus
4. enfermedades degenerativas persistentes.
5. embarazos multiples
6. Terapia con medicamentos antifoláticos, como metotrexato o antiepilépticos.
7. Enfermedades renales.
8. pacientes que tienen más de 40 años.

9.3 CRITERIOS DE EXCLUSION

1. Pacientes que no habían administrado el fármaco de manera adecuada.
2. No llevar a cabo sus revisiones prenatales.
3. Pacientes que concluyeron su gestación en una entidad médica distinta.
4. Los pacientes que no participaron en la investigación.

METODO. Previa información a la paciente acerca del estudio se le entregó un consentimiento informado por escrito para que participe en el estudio, luego se procedió a tomar los datos generales por medio de una ficha de historia clínica validada por expertos; se tomó 5 cc de sangre periférica para determinar los niveles de Hci los mismo fueron procesados en el laboratorio

RECOLECCION DE DATOS. La información se extrajo del expediente médico y se registró en un formulario verificado por especialistas (ver Anexo 2A-B). La evaluación de Hci se llevó a cabo utilizando una muestra de 5 ml de sangre recolectada a través de una punción venosa. Se realizó en el laboratorio, realizándose un centrifugado a 4.300 revoluciones por minuto durante 10 minutos a 4°C. El plasma (obtenido de la sangre anticoagulada con EDTA) fue segmentado y luego se conservó en un tubo de plástico. Se guardó. El estudio de Hci se llevó a cabo a través de un método turbidimétrico empleando el equipo COBA®6000 de Roche con una sensibilidad analítica de 0.5 $\mu\text{mol/L}$. La



plataforma COBA6000® pudo llevar a cabo validaciones técnicas y pruebas reflejas en tiempo real. Este examen determinó la concentración de Hci en la sangre. Requisitos de referencia: 5-12 $\mu\text{mol/L}$ y una sensibilidad analítica de 0,5 $\mu\text{mol/L}$.⁷⁷

ANALISIS DE DATOS Se utilizó la versión 20 del programa SPSS para analizar los resultados alcanzados, que se incorporaron a una base de datos definida en Excel 2010 (SPSS, Inc., Armon; NY)⁷⁸. Las variables cualitativas fueron presentadas con sus correspondientes distribuciones de frecuencias y porcentajes. Las variables numéricas se distinguieron por su media y desviación estándar (DE), mientras que las variables que no cumplieron con una distribución normal se distinguieron por su mediana y rango intercuartil (RIQ). Comparación de Factores de Riesgo para el DHE realizada por la Universidad

Se hizo una modificación en un modelo binario de regresión logística para cada pendiente. Este modelo se empleó para analizar las variables autónomas asociadas a cada evento. Como ocurre con todas las variables politómicas, para las variables numéricas se determinaron los valores de referencia normales, bajos y altos, con el objetivo de crear variables ficticias.

10 RESULTADOS

En la presente investigación “HOMOCISTEÍNA EN EL EMBARAZO COMO PREDICTOR DE PRE-ECLAMPSIA” evaluaremos los resultados de acuerdo a los objetivos planteados

Determinar las características clínicas y generales en la primera consulta de mujeres embarazadas desde la 12 a 20 semanas de gestación

En el primer trimestre de embarazo, de las 312 mujeres que acudieron a la consulta de obstetricia del HUG, no se consideraron aquellas con hipertensión arterial, enfermedades cardiovasculares, diabetes mellitus, embarazo múltiple actual, tratamiento con anti-folatos, enfermedad renal detectada y que tenían más de 40 años.

Todas las variables, incluyendo los factores de riesgo para la enfermedad gestacional hipertensiva, junto con las variables sociodemográficas (edad, procedencia, residencia, nivel educativo, servicio sanitario, etc.), y los historiales personales, ya sean patológicos o no, mostraron uniformidad. El 58% de los enfermos vivían en áreas urbanas, el 23% en áreas rurales y el 19% en áreas periféricas urbanas. Se examinaron los registros hereditarios de todos los individuos estudiados, incluyendo desde diabetes, hipertensión, infertilidad, tuberculosis, cáncer, trastornos cardíacos, tiroideas o renales, hasta el consumo de tabaco, alcohol y drogas, transfusiones sanguíneas previas, alergias, enfermedades intestinales, edad gestacional, condición civil, ocupación, educación, estilo de alimentación, ciclo menstrual regular y aplicación de procedimientos anticonceptivos. El 23,1% de los 72 pacientes previamente había tenido más de dos parejas, lo que significa un aumento significativo en la tensión

arterial, tanto sistólica como diastólica. La población analizada mostraba características similares en relación a su consumo de ácido fólico.

TABLA 1. Tabla descriptiva (Homogeneidad inicial)

VARIABLE		PROMEDIO
Edad	< de 19 años	63(20.2%)
	> de 35 años	33(10.6%)
	20 – 34 años	216(69.2%)
Peso Inicial		65.64 + 15.01
TA Sistólica		110 (66-144)
TA Diastólica		68 (44 - 98)
Aumento de peso		129(39.1%)
Proteinuria		21(9.1%)
Antecedente de PE	Si	96 (30.7%)
	No	216 (69.3%)
Gestación	Primigesta	111(35.6%)
	Múltipara	201(64.4%)

La Tabla 1 muestra la homogeneidad inicial entre los pacientes del estudio en términos de edad, peso, tensión arterial, antecedentes de hipertensión arterial y número de gestaciones.

Con respecto a los factores de riesgos estudiados observamos la edad materna, la paridad, la ingesta escasa de alimentos rico en folatos tiene un valor de importancia. Ver tabla 2

Analizar los niveles de Hci en las embarazadas de 12 a 20 semanas de gestación.

Los valores de homocisteínas no mostraron valores significativos, de las 312 gestantes solo 9 pacientes (2.7%) tuvieron homocisteína sérica elevada que oscilaba de 12 a 15 UI, y 303 pacientes (84.5%) tuvieron homocisteína normal.

Homocisteína alta	9(2.7%)
Homocisteína normal	303(84.5%)

Relacionar los niveles de Hci en la sangre con el desarrollo de PE o algunos DHE. La proporción de DHE, la variable de interés más importante, no fue estadísticamente significativa ($P = 0.454$), lo que indica una prevalencia del 13.5% de la enfermedad hipertensiva. De las 312 gestantes, 270 (86.5%) tuvieron un embarazo normal-evolutivo, 27 (8.7%) tuvieron hipertensión gestacional, 9 (2.9%) tuvieron edema pélvico leve y 6 (1.9%) tuvieron edema severo. Además, 21 (6,7%) no



desarrollaron síndrome de HELLP. Los niveles elevados de homocisteína sérica no se correlacionaron con los EHG observados en las pacientes gestantes.

TABLA 2. Factores de riesgo para la Hipertensión Gestacional y la Enfermedad Hipertensiva

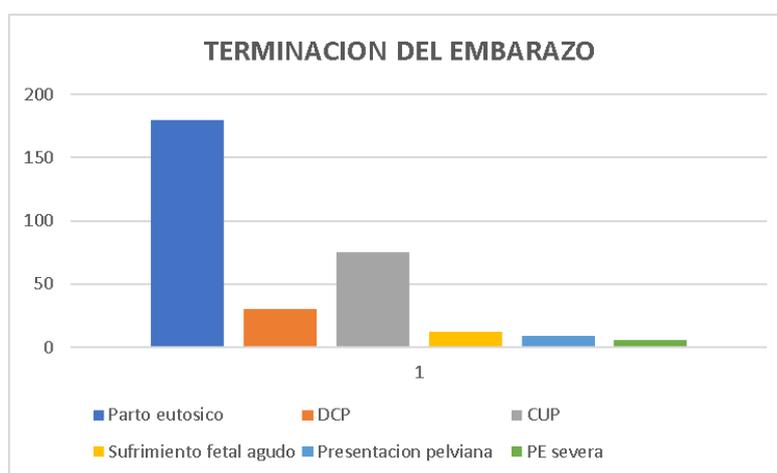
VARIABLE		PACIENTES (n312)
Edad gestacional	< 15 semanas	141(56.6%)
	16-20 semanas	108(43.4%)
Estado civil	Unión libre	171(54.8%)
	Católica	69(22.1%)
	casada	72(23.1%)
Trabajo	Estudiante	42(14.3%)
	Ama de casa	162(55.1%)
	Otros	90 (30.6 %)
Instrucción	Primaria	75(23.1%)
	Secundario	177(56.1%)
	Superior	60(19.2%)
Domicilio	Rural	72 (23%)
	Urbano	183(58.7%)
	Urbano marginal	58(19%)
Gestaciones	Primigesta	108(46.4%)
	Múltipara	204(53.6%)
Parejas	Una	237(76.9%)
	Más de dos	75(23.1 %)
Ingesta de ácido fólico	No	36 (11.5%)
	Preconcepcional	57 (18.3%)
	postconcepcional	219(70.2%)
Alimentos ricos en cereales y verduras	No	0
	1-2 veces	168 (53.8%)
	Más de 3	144(46.2%)
Alimentos ricos en carnes	No	12 (3.8%)
	1-2 veces	159(51%)
	Más de 3	141(45.2%)
	normal	297(90%)
La Tabla 3 presenta el cotejo de los factores de riesgo para la enfermedad hipertensiva durante la gestación, sin diferencias notables entre los pacientes		

Tabla 3. EHG Y HOMOCISTEINA.

Variable		Pacientes	%
EHG	Normo evolutivo	270	(86.5%)
	EHG	42	(13.5%)
TIPO EHG	Hipertensión Gestacional	27	(8.7%)
	PE leve	9	(2.9%)
	PE Severa	6	(1.9%)
Homocisteína sérica (12.48)		9	(2.9%)
Proteinuria		21	6.7%

Los datos perinatales y el final de la gestación Todas las pacientes tuvieron un embarazo sin complicaciones y continuaron con controles prenatales regulares, así como la ingesta de hierro, calcio y ácido fólico. El 57.7% de las gestantes tuvieron un parto eutócico y el 42.3% tuvieron un parto-cesárea, según los resultados de la muestra. Las principales razones para la cesárea fueron: 30 pacientes (22.7%) debido a la estrechez pélvica, 75 (56.8%) debido a una cesárea anterior, 12 (9.1%) debido a un sufrimiento fetal agudo, 9 (6.8%) debido a un producto pélvico y 6 (4.5%) debido a una PE severa. El peso medio de los recién nacidos fue de 3227 g \pm 407. (Grafico 1)

Determine la eficacia de la hiperhomocisteinemia utilizando especificidad, sensibilidad y valores predictivos positivo y negativo. Utilizando la sensibilidad del 80% y la especificidad del 95%, evaluamos el valor predictivo positivo y negativo de la homocisteína como predictor de preeclampsia y encontramos un valor predictivo positivo del 44.7% y un valor predictivo negativo del 98.9%. Estos resultados están relacionados con la prevalencia de preeclampsia en la investigación actual.



10.1 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Para examinar los resultados, empleamos dos variables dependientes: la hipertensión gestacional y la preeclampsia. Se ha realizado una comparación entre cada una de estas variables con las gestantes con EHG y las gestantes sin EHG; los factores de riesgo para EHG y PE han sido considerados variables independientes asociadas.

El estudio detallado de 312 pacientes mostró que 27 (8.7%) desarrollaron EHG y 15 (4.8%) desarrollaron PE. El grupo con enfermedad hipertensiva (n=42) y el grupo sin enfermedad hipertensiva no mostraron diferencias estadísticamente significativas. Esto se atribuyó a factores de riesgo tales como edad superior a 34 años o inferior a 20 años, exceso de peso u obesidad, consumo de alcohol y tabaco, y escasa educación. Solo el 30.8% de los pacientes con historial de EHG tenían una historia personal de PE, lo cual demostró ser estadísticamente significativo; sin embargo, solo el 2% de los pacientes sin historial de EHG tenían una historia personal de PE; Las pacientes que participaron en la

investigación estaban en el primer trimestre de la gestación y requerían un riguroso control prenatal hasta su finalización, razón por la cual el control prenatal no se consideró como un riesgo. Al segmentar la población en tres categorías etarias, una de 19 a 19 años, otra de 20 a 34 años y la tercera de 35 años en adelante, notamos variaciones estadísticamente relevantes en las proporciones de hipertensión gestacional, patología pulmonar leve, patología pulmonar grave y embarazos normales evolutivos entre cada una de las categorías de edad.

Las pacientes de entre 19 y 34 años mostraron embarazos normalmente evolutivos en el 85.7% y el 88.9%, respectivamente, mientras que en las que superaban los 35 años, la proporción de embarazos normalmente evolutivos solo alcanzó el 54.5%.

Además, no se detectó una diferencia considerable entre los individuos con PE grave. Los porcentajes se situaron en el 0%, el 0,96% y el 0,96% para individuos menores de 19 años, de 20 a 34 años y de 35 años, respectivamente (Tabla 4).

10.2 ANÁLISIS DE LA VARIABLE PE

El estudio detallado de 312 pacientes involucrados señala que 15 (4.8%) de ellos experimentaron PE.

TABLA 4. Proporción de hipertensión gestacional en grupos de edad

Embarazo	< 19	20 - 34	> 35	Total
Normoevolutivo	54 (85.7%)	201 (88.9%)	15 (54.5%)	270
Hipertensión Gestacional	6 (1.92%)	12 (3.85%)	9 (2.88%)	27
PE Leve	3 (0.96%)	0 (0%)	6 (1.92%)	9
PE Severa	0 (0.0%)	3 (0.96%)	3 (0.96%)	6
Total	63	216	33	312

Los niveles de Hci en las pacientes con PE y las que presentaron un embarazo normo evolutivo muestra unos niveles de Hci sin diferencias estadística (p 0.0088) en las pacientes con PE. y (p 0.03766518) en las pacientes con hipertensión gestacional (Tabla 5)

TABLA 5. Comparación de Homocisteína entre pacientes con PE y embarazo normo evolutivo.

Variable	Hipertensión Gestacional (n=27)	PE (n=15)	Normo evolutivo (n=297)
Homocisteína	10.05 ± 1.28	11.05 ± 1.29	10.13 ± 1.65

10.3 ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS

Los DHE se destacan como las principales causas de MMP. Es ampliamente reconocido que están vinculados a los factores de riesgo y se ha hallado en la literatura que los extremos de la vida reproductiva femenina tienen relación con DHE^{19,25}. No obstante, nuestra investigación no detectó como factores de riesgo a las mujeres de menos de 19 años ni a las de más de 35 años. La habilidad de los clínicos para anticipar la PE antes de que se manifiesten los síntomas no ha progresado de manera significativa en décadas de estudio sobre la enfermedad^{17,32,40}

Según Guven et al. (2009), durante el tercer trimestre, los niveles de Hci son más elevados en pacientes con preeclampsia en comparación con las mujeres embarazadas saludables. Así pues, se podrían utilizar los niveles de Hci como un indicativo de preeclampsia^{3,7,8,9,27,29,31-33-35,37}. Se considera que estos niveles provocan disfunción endotelial y demora en el crecimiento intrauterino^{66,68,69}; no obstante, en este estudio no se detectó un incremento en estos niveles; por el contrario, los niveles de Hci en las pacientes con PE se encontraban dentro de los rangos normales. De acuerdo con las investigaciones de Sun, la hiperhomocisteína durante el primer trimestre constituye un factor de riesgo independiente para la PE grave³⁶.

Otros estudios también reportan niveles elevados de Hci en gestaciones tempranas, vinculándolos con el surgimiento posterior de PE leve⁷. Kharb y col verificaron que los niveles de Hci en la sangre materna de las mujeres embarazadas con hipertensión fueron un poco más elevados en comparación con las embarazadas con normotensas ($p < 0.001$, $p > 0.05$ respectivamente). Los niveles de vitamina B12 en la sangre materna de las embarazadas hipertensas fueron inferiores en comparación con las embarazadas normotensa, lo que sugiere que la carencia de folato y vitamina B12, junto con el alto nivel de Hci durante la gestación, pueden ser un factor de riesgo para la enfermedad pulmonar y un futuro riesgo cardiovascular⁵⁰. No obstante, nuestros descubrimientos no se alinean con estas publicaciones, ya que los niveles de Hci no mostraron una correlación directa con el desarrollo de PE, como consecuencia de una alimentación enriquecida con ácido fólico, además de la suplementación de 5 mg de ácido fólico desde que la paciente se incorporó al estudio.

Maged y col. concluyeron que el screening de Hci sérica y el Doppler de arteria uterina serían buenos predictores para PE, retardo del crecimiento intrauterino y otras complicaciones de la placenta³². Que no fue corroborado en nuestro estudio por cuanto no se les practicó el doppler de las arterias uterina a nuestras pacientes.

Mujawar y col. demostraron que, en la pre-eclampsia, los niveles de Hci sérico, ácido fólico y vitamina B12 se alteran⁸¹; y la hiperhomocisteinemia y los bajos niveles de ácido fólico están relacionados con PE^{6,27,82}. Sin embargo, algunos estudios, como el publicado por Wadhvani et al., evalúan los niveles de folato plasmático materno, vitamina B 12 y Hci en mujeres con control normotensivo (NC) y mujeres con PE desde el embarazo temprano hasta el parto⁸³. En todos los

momentos, los niveles de homocisteína plasmática materna fueron más altos en PE que en NC. Estos hallazgos contradicen los del trabajo actual de investigación y sugieren que las mujeres con PE tienen niveles más altos de homocisteína desde el embarazo temprano hasta el parto. En este contexto, nuestra investigación no ha hallado pruebas que sugieran la administración de suplementos de ácido fólico para disminuir la posibilidad de PE y minimizar los niveles de homocisteinemia⁸⁴. Así pues, podemos contrastar nuestros resultados con los que Mujawar et al.⁸¹ publicaron en 2011, donde se señala que las concentraciones de Hci en la sangre presentan una correlación negativa insignificante en pacientes con PE⁸⁵. Los niveles de Hci varían tanto en gestaciones no complicadas como en gestaciones complicadas, y de acuerdo con algunas revisiones, suelen reducirse en el segundo y tercer trimestre de la gestación, de acuerdo con Andrey y col.³⁷.

Los elementos sociodemográficos y culturales influyen de manera considerable en el consumo de folatos⁸⁶⁻⁸⁹. A partir de 1996, tanto México como Chile han incluido el ácido fólico en la harina como un componente del programa de prevención de anomalías en el cierre del tubo neural. Esto es un componente del programa de nutrición básica en México y en diversos países de América Latina. En los Estados Unidos, un 20% de la población no consumen suplementos de ácido fólico y su incidencia es comparable a la del resto de la población, respaldando la idea de que los niveles de ácido fólico no afectan el avance de la PE⁹. Actualmente, se sabe que la hiperhomocisteinemia representa un riesgo cardiovascular, provocando daño endotelial en venas y arterias debido a una disminución en la capacidad de absorber deoxiuridina^{47,56}, incluyendo la vasculatura placentaria. Por lo tanto, es crucial considerar dosificaciones más altas de ácido fólico durante la gestación para evitar el surgimiento de preeclampsia^{66,90}. La suplementación con L-arginina de ácido fólico puede contribuir a evitar la PE al potenciar la función endotelial⁹¹.

Las mujeres gestantes muestran pruebas de hiperhomocisteinemia como factor predictivo de PE; sin embargo, nuestra investigación no encontró ninguna importancia debido a que sus comidas están enriquecidas con ácido fólico; esto indica que la ingesta exógena de ácido fólico no tiene un impacto significativo en el avance de PE. Esto nos proporciona un esquema para realizar estudios randomizados, ciegos y con placebo, lo que nos permite establecer la dosis y su relación con la PE. La recomendación diaria de ácido fólico para disminuir el peligro de anomalías en el cierre del tubo neural es de 1 a 5 mg⁹¹.

Según Briceño y Briceño⁹², existen numerosos estudios que buscan aclarar la causa de los diversos DHE en el embarazo y establecer una prevención y curación oportunas. Además, es necesario elegir correctamente a las pacientes y tener en cuenta la severidad de las madres y los fetos, iniciando con inductores de maduración pulmonar, administrando antihipertensivos, sulfato de magnesio y supervisando el progreso del feto.



Como se ha demostrado, los DHE constituyen una de las principales causas de MMP, mostrando una notable discapacidad crónica y deceso en las madres. Además, conllevan problemas graves y relevantes en el neonato, tales como el nacimiento prematuro, el atraso en el desarrollo intrauterino y la pérdida de la placenta. No se han desarrollado métodos de prevención o tratamiento para estos desórdenes^{3,19,24,25}. Una prioridad de salud debe ser la disminución de las complicaciones maternas y fetales provocadas por los DHE. Se estima que únicamente en Ecuador se registraron 43 defunciones por este motivo en 2013, con una tasa de mortalidad materna proyectada de 43 por cada 340.000 niños nacidos vivos⁹⁴.

En Argentina, solo el 24,3% de las mujeres en edad fértil manifestaron interés en prepararse para emprender el embarazo durante el primer trimestre (SIP - 2008), y los controles se inician temprano en el primer trimestre⁵. En contraste, la incidencia de la PE, ya sea leve o grave, varía entre el 5 y el 8 %, o incluso el 10%, presentando una significativa tasa de mortalidad materna y fetal, además de prematuridad, demora en el crecimiento intrauterino y desprendimiento de placenta^{95,96}. El porcentaje de incidencia de DHE hallado en este estudio fue del 13.5%, algo parecido al reportado en estudios previos. La proporción correspondiente se situó en el 8.7% para la hipertensión gestacional, el 4.8% para la hipertensión distribuida, el 2.9% para la hipertensión leve y el 1.9% para la hipertensión grave. No se observaron variaciones importantes entre los factores de riesgo sociodemográficos, personales patológicos y gineco-obstétricos ($p < 0.0088$), ni entre lo publicado en la literatura⁹⁴. El peligro de que la enfermedad vuelva a presentarse está vinculado con el historial de PE previa.

Se ha reportado una recurrencia del 25 al 65 % en pacientes con PE previa grave y del 5 al 7 % en pacientes con PE previa moderada; esta información contrasta con la frecuencia de menos del 1% en pacientes con PE previa normal evolutivo. En nuestra investigación, cinco pacientes presentaban PE y contaban con antecedentes de PE; esto constituye el 40% de los pacientes y el 25% presentaba hipertensión gestacional, hallazgos que se asemejan a los reportados por otros autores⁹⁷.

Existen múltiples estudios que han examinado las modificaciones en la enzima 5,10-metilentetrahidrofolato reductasa (MTHFR), una enzima que interviene en el metabolismo de la homocisteína, un aminoácido sulfurado intermedio del metabolismo de la metionina, proveniente de las proteínas alimentarias. La sustitución de C por T en el nucleótido 677 (C677T) modifica los niveles de homocisteína en el suero, lo que podría representar un factor de riesgo para la PE. Se ha descubierto que esta mutación tiene relación con niveles superiores de Hci en pacientes con PE grave, en contraste con pacientes con PE leve y grupos de control⁹⁸⁻⁹⁹

Chedraui y col, determinaron la prevalencia de polimorfismos de un solo nucleótido (SNP) C677T y A1298C del gen *MTHFR* en mujeres nulíparas complicadas con PE y concluye que la prevalencia del genotipo mutante CC del polimorfismo A1298C fue mayor en las mujeres con eclámpsica⁶⁷. Así mismo los mismos autores determinaron la frecuencia de los SNP C677T y A1298C

del gen MTHFR en la placenta de embarazos PE y controles sanos y observaron que la frecuencia del genotipo mutante TT del polimorfismo C677T fue mayor en la placenta de los embarazos complicados con pre-eclampsia¹⁰⁰. En nuestra investigación no fue posible realizar la determinación de este polimorfismo genético.

La investigación presentaba ciertas restricciones. Inicialmente, proponemos incrementar el volumen de la muestra. Se comprobó que las elevadas dosis de ácido fólico no disminuyeron el índice de PE, y se detectó una tendencia contraria, en la que se registraron proporciones superiores de enfermedad hipertensiva durante la gestación, aunque no de relevancia estadística. Estamos convencidos de que el resultado se atribuye a la primera restricción establecida, por lo que se recomienda realizar un análisis para hallar analogías con las afecciones hipertensivas durante la gestación. En 2015, Ochoa descubrió que las mutaciones de la MTHFR son las mismas que se mencionan en la literatura⁹.

11 CONCLUSIONES

Por último, dado que la eclampsia y la PE representan la segunda causa más frecuente de fallecimiento materno a nivel global, los trastornos hipertensivos durante el embarazo constituyen un asunto de salud pública.

Mediante el estudio de los rasgos clínicos y generales de las gestantes en la primera consulta durante la 12 y la 20 semana de gestación, hemos logrado constatar que los factores de riesgo de los DHE se encontraban en la población estudiada. Todas las variables sociodemográficas (edad, procedencia, residencia, nivel educativo, servicio médico, etc.), así como historiales personales, tanto patológicos como no patológicos, demostraron uniformidad como factores de riesgo para la hipertensión gestacional.

Respecto a su procedencia, el 58% de los enfermos provenían de zonas urbanas, el 23% de zonas rurales y el 19% de zonas urbanas periféricas. Además, contaban con antecedentes familiares relacionados con diabetes, hipertensión, infertilidad, tuberculosis, cáncer y trastornos cardíacos, tiroideas o renales. Además, tenían un consumo de tabaco, alcohol y drogas, transfusiones de sangre anteriores, alergias, patologías intestinales y cirugías. El 23.1% de los pacientes habían tenido más de dos parejas previas, lo que resultó ser estadísticamente relevante para la presión arterial sistólica.

El 86,5% de las embarazadas experimentaron una evolución normal de su embarazo, el 8,7% mostraron hipertensión gestacional, el 2,9 % experimentaron problemas de embarazo leve y el 1,9 % experimentaron un embarazo severo. No se observó un síndrome de HELLP de relevancia estadística (P 0,454), lo cual se alinea con una prevalencia del 13,5% de la enfermedad hipertensiva durante la gestación y del 4,8 % para la PE. Los niveles de homocisteína en las gestantes de 12 a 20 semanas no presentaron variaciones estadísticas en las pacientes con trastornos hipertensivos del embarazo; esto

es, al vincular los niveles de homocisteína sérica con el surgimiento de la PE o los trastornos hipertensivos del embarazo; tanto las pacientes con PE como las que experimentaron un embarazo normal evolutivo no presentaron diferencias estadísticas.

Examinamos la efectividad de la hiperhomocisteinemia como marcador de preeclampsia mediante el uso de especificidad, sensibilidad y valor predictivo positivo o negativo. Con una sensibilidad del 80% y una especificidad del 95%, se registró un valor predictivo positivo para preeclampsia del 44.7% y un valor predictivo negativo del 98.9%, lo cual se ajustaría a la prevalencia de preeclampsia en los estudios existentes. Por lo tanto, llegamos a la conclusión de que la hiperhomocisteinemia sérica es un factor predictor de PE durante la gestación y que la administración temprana de 5 mg de ácido fólico no reduce el riesgo de padecer alteraciones hipertensivas durante la gestación; que en nuestra investigación, la prevalencia de enfermedades hipertensivas fue del 13.5%; que nuestros hallazgos no mostraron una correlación entre los niveles de homocisteína sérica y el nacimiento de la. Finalmente, no se detectaron diferencias estadísticamente significativas entre las proporciones de patología gestacional hipertensiva y embarazo normal evolutivo en estos pacientes; aproximadamente el 87,3% de los pacientes en la categoría de menores de 35 años sufrieron un embarazo normal evolutivo, mientras que este porcentaje se elevó al 90,9% en la categoría de pacientes que excedían los 35 años. Por otro lado, este porcentaje se elevó al 90,9% en la categoría de pacientes que excedían los 35 años.

12 RECOMENDACIONES

Esta investigación busca prevenir los trastornos hipertensivos del embarazo y la preeclampsia en particular; según los hallazgos de datos de pacientes individuales, la aspirina es el fármaco de elección para prevenir la preeclampsia; es importante que las facultades de ciencias médicas y carreras médicas se empoderen en este campo de la prevención de los trastornos hipertensivos del embarazo, ya que es una de las principales causas de muerte materna. Para evaluar los posibles riesgos para este grupo vulnerable de mujeres que son propensas a desarrollar esta patología, el MSP y los médicos programen campañas de promoción y educación sobre la atención preconcepcional, el control prenatal.

El desenlace de este estudio nos facilitó progresar en el entendimiento de algunos de los posibles factores de riesgo de los trastornos hipertensivos del embarazo, en los que las personas más susceptibles son los jóvenes y los individuos de 35 años en adelante. Los descubrimientos nos proporcionarán la posibilidad de promover acciones para la predicción y prevención de los trastornos hipertensivos durante la gestación. Esto facilitará futuros estudios con otros grupos de población y muestras con más pacientes, además de la implicación de otros participantes en la investigación como la facultad de ciencias médicas, ciencias educativas, periodismo, entre otros.

En un metaanálisis, se evidenció que la aspirina, junto con otras sustancias como la heparina y la dalteparina, favorecen a las mujeres con riesgo de preeclampsia 101, 102, y múltiples investigaciones respaldan la prevención de alteraciones hipertensivas durante la gestación con aspirina. Así pues, la alimentación y los bajos niveles de calcio en la sangre suelen estar vinculados con la PE. Se aconseja suplementar con calcio durante la segunda mitad de la gestación (1.5 a 2 g al día), dado que los suplementos que contienen grandes cantidades de calcio disminuyen la PE. Los cereales, tales como el trigo o el maíz^{101,102}, constituyen una de las fuentes más significativas de calcio en la dieta. Se puede prevenir la pérdida de peso durante la gestación temprana a través de la suplementación de calcio en la alimentación. Esto se corrobora en un estudio aleatorio de mujeres con antecedentes en actividad física. Se descubrió que una alimentación abundante en vegetales, frutas y aceites de origen vegetal disminuyó el peligro de preeclampsia¹⁰¹⁻¹⁰². En conclusión, el único método para evitar la PE es el uso de aspirina. Para sugerir otras medidas preventivas, se necesitan investigaciones adicionales.

La homocisteína tiene una relación con el consumo diario de metionina y interactúa con las enzimas metiltetrahidrofolato reductasa (MTHFR), metionina sintetasa (MS) y cistationina sintetasa (CBS). Sucede un aumento en los niveles de homocisteína en el plasma, una condición conocida como hiperhomocisteinemia. Este aumento tiene un impacto en la proliferación celular, la generación de trombos, el incremento del estrés oxidativo y la apoptosis celular. El ácido fólico y la vitamina B12 son esenciales para la homocisteína. La ausencia de ácido fólico causa un incremento en la cantidad de homocisteína. La presentación clínica común se debe al daño vascular sistemático asociado a las modificaciones en el metabolismo de la metionina-homocisteína. La hiperhomocisteinemia altera la operación del endotelio vascular, activando e inhibiendo los sistemas fibrinolíticos, las proteínas de la matriz celular y los elementos de crecimiento del endotelio vascular.

Por último, basándonos en los estudios realizados y la base teórica, observamos que la homocisteína es un factor de riesgo trombótico y de trastornos hipertensivos del embarazo que está relacionado con un déficit de ácido fólico en la dieta o en la suplementación. Sin embargo, nuestro estudio no concluyó que la hiperhomocisteína es un factor predictor de preeclampsia, por lo que es importante recomendar una dieta rica en folatos y un ácido fólico.

La accesibilidad a servicios de planificación familiar de alta calidad y la prevención del embarazo no deseado son estrategias importantes para reducir la PE. Se han hecho progresos significativos en los sistemas basados en teléfonos inteligentes que permiten la predicción del riesgo de PE en los estratos de bajos recursos mediante algoritmos basados en datos clínicos simples utilizando o sin teléfono inteligente con oxímetro de pulso. El modelo miniPIERS, una adaptación del modelo PIERS, se utiliza para evaluar a las mujeres que ingresan al hospital con deterioro por la PE en el momento de admisión. Este modelo se creó para predecir el riesgo de resultados negativos en estos pacientes. El modelo integra factores como la edad gestacional, la cefalea, las alteraciones visuales, el



dolor torácico, la disnea, hemorragia vaginal con dolor abdominal, presión arterial sistólica y tirillas de proteinuria⁵⁹.

Las mujeres no muestran síntomas que alerten a la necesidad de atención médica cuando experimentan educación sexual temprana. Todas las mujeres embarazadas deben recibir controles prenatales regulares y de rutina, que incluyen pruebas de presión arterial y proteinuria. el principio de aumentar la frecuencia de visitas en el último trimestre, cuando la PE está presente en pacientes de bajos recursos. La OMS recomienda programar cuatro visitas prenatales básicas para las mujeres que tienen bajo riesgo de padecer PE. Los grupos de bajos recursos tienen una baja ingesta de calcio dietético. La PE fue menos común entre los indios mayas de Guatemala, que tienen una dieta rica en calcio, lo que llevó a la hipótesis de que la PE y la pobreza están relacionadas por la deficiencia de calcio en las dietas.

Se ha demostrado que, en poblaciones con baja ingesta de calcio en la dieta, la suplementación de calcio en la segunda mitad del embarazo reduce la PE⁶². La OMS recomienda una dosis diaria de calcio de 1,5 a 2 g, lo que podría ser un factor limitante en pacientes con recursos limitados. En comparación con placebo, los suplementos de calcio de baja dosis (generalmente 500 mg al día) disminuyeron la PE de manera consistente en una revisión de ensayos aleatorios. En mujeres con alto riesgo de preeclampsia, se recomienda el uso de bajas dosis de aspirina; una vez que se diagnostica la preeclampsia, el pilar fundamental del tratamiento es controlar la presión arterial, el manejo del parto y la placenta y observar si los beneficios del parto son mayores que el tratamiento conservador

En países de bajos ingresos, la monitorización de la hipertensión, la proteinuria y la atención del parto temprano en pacientes con enfermedades graves podría reducir la mortalidad materna por PE. El sulfato de magnesio reduce la mortalidad, pero no es el componente principal de los programas para reducir la mortalidad materna. Los resultados respiratorios no se ven afectados por la exposición a corticosteroides prenatal después de 34 semanas de gestación. En naciones de bajos recursos, el seguimiento de la presión arterial alta, la proteinuria y el cuidado del parto precoz en pacientes con enfermedades severas podría disminuir la mortalidad materna por parto. El sulfato de magnesio disminuye la mortalidad, sin embargo, no constituye el elemento esencial de los programas para disminuir la mortalidad materna. La exposición a corticosteroides prenatal tras 34 semanas de gestación no repercute en los resultados respiratorios. Se registró un incremento en la mortalidad neonatal en la población general, aunque no se evidenció una disminución en la mortalidad neonatal en los recién nacidos de bajo peso y en las zonas de escasos recursos. Para disminuir la MMP, por PE en los estratos de recursos limitados, es necesario revisar los sistemas sanitarios.

Prevención. Según los hallazgos de datos de pacientes individuales (DPI) de un metaanálisis, la aspirina y otras drogas farmacológicas, como la heparina y la dalteparina, ofrecieron beneficios moderados para la prevención de la PE en mujeres con un mayor riesgo de PE. Sin embargo, los



ensayos no han llegado a conclusiones definitivas. La PE se correlaciona con una dieta baja en calcio sérico. Los suplementos con altas dosis de calcio reducen la PE, por lo que se recomienda a las mujeres con carencia suplementar con calcio (1,5 a 2 g diarios) en la segunda mitad del embarazo.

Según un informe sistemático sobre suplementos que contienen grandes cantidades de calcio durante la gestación, los cereales constituyen la principal fuente de calcio en la alimentación. Un estudio aleatorio en mujeres con EP está verificando la hipótesis de que la adición de calcio a la dieta durante la gestación temprana podría evitar la PE. La inclusión de magnesio, vitamina C y vitamina E en la alimentación no disminuye el peligro de padecer enfermedades pulmonares. El aceite marino u otros ácidos grasos de cadena larga poliinsaturados no contribuyen a evitar la PE.

A pesar de que solo se llevó a cabo un estudio aleatorio controlado para valorar la suplementación preventiva con vitamina D, se descubrió que la falta de vitamina D se asocia con un incremento en el riesgo de diabetes gestacional, enfermedades pépticas y bajo peso para la edad gestacional. Se puso en práctica una mezcla de L-arginina y antioxidantes en mujeres con elevado riesgo de PE, utilizando el precursor de óxido nítrico con síntesis insuficiente. Algunas investigaciones realizadas en mujeres de bajo riesgo proponen la suplementación regular de L-arginina durante la gestación⁶³. Como respuesta a las modificaciones en el estilo de vida, se descubrió que las mujeres nulíparas que seguían una alimentación abundante en vegetales, frutas y aceites de origen vegetal presentaban un riesgo reducido de padecer PE

En resumen, el tratamiento con aspirina es la única forma de prevenir la PE que tiene evidencia sólida, pero sus efectos no son significativos. Las otras intervenciones preventivas, excepto la suplementación de calcio en mujeres con una baja ingesta dietética de calcio, requieren más evaluación y no deberían ser prescritas sin el contexto de ensayos clínicos^{62,64,65}.



REFERENCIAS

Instituto Nacional de Estadística y Censo. Los índices de mortalidad materna. [Online].; 2015 [cited 2016 enero 15. Available from: <https://www.eluniverso.com/2015/10/08/infografia/5172098/indices-mortalidad-materna.->

Saleem S, McClure EM, Goudar SS, et al. A prospective study of maternal, fetal and neonatal deaths in low- and middle-income countries. *Bull World Health Organ.* 2014;92(8):605-612. <https://doi.org/10.2471/BLT.13.127464>

Fernández M, Fernández G, Diez-Ewald, Torres, Vizcaíno G, Fernández N, Narváez J, Arteaga-Vizcaíno M. Concentraciones de homocisteína plasmática en embarazadas y su relación con el desarrollo de pre-eclampsia. Efecto de la administración prenatal de ácido fólico. *Invest. Clín* 2005 v.46 N.2 disponible en <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=372937660009/graficos/0000000158cnt-g02.control-prenatal.pdf>

Carlos Eduardo Pinzón Florez Gasto en salud, la desigualdad en el ingreso y el índice de marginación en el sistema de salud de México. *Revista Panamericana de Salud Pública* January 2014.35 (1):01-07 Disponible en <https://scielosp.org/article/rpsp/2014.v35n1/01-07/>

Dirección Nacional de Maternidad e Infancia Recomendaciones para la Práctica del Control preconcepcional, prenatal y puerperal. Ministerio de Salud Pública. Argentina 2013. chrome-extension://ohfgljldgelakfkefopgkclcohadegdpjf/http://www.msal.gob.ar/images/stories/bes

Procedimiento de elaboración de las directrices de la OMS. Biblioteca electrónica de documentación científica sobre medidas nutricionales (eLENA) http://www.who.int/elena/about/guidelines_process/es/ consultado 20 de septiembre 2018

Leeda M, Riyazi N, de Vries JI, Jakobs C, van Geijn HP, Dekker GA. Effects of folic acid and vitamin B6 supplementation on women with hyperhomocysteinemia and a history of preeclampsia or fetal growth restriction. *Am J Obstet Gynecol.* 1998;179(1):135-139. [https://doi.org/10.1016/s0002-9378\(98\)70263-7](https://doi.org/10.1016/s0002-9378(98)70263-7)

Cotter AM, Molloy AM, Scott JM, Daly SF. Elevated plasma homocysteine in early pregnancy: a risk factor for the development of severe preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 2001;185(4):781-785. <https://doi.org/10.1067/mob.2001.117304>

Ochoa Bayona, H. C. Efecto del ácido fólico sobre la incidencia de trastornos hipertensivos en el embarazo del Hospital Universitario de Monterrey, Nuevo León, México (Doctoral dissertation, Universidad Complutense de Madrid). 2015 disponible en: <http://eprints.ucm.es/33394/1/T36476.pdf>

ACOG Committee on Obstetric Practice. ACOG practice bulletin. Diagnosis and management of preeclampsia and eclampsia. Number 33, January 2002. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Int J Gynaecol Obstet.* 2002;77(1):67-75. [https://doi.org/10.1016/S0020-7292\(02\)80002-9](https://doi.org/10.1016/S0020-7292(02)80002-9)

Leeman L, Fontaine P. Hypertensive disorders of pregnancy. *Am Fam Physician.* 2008;78(1):93-100. <https://www.aafp.org/afp/2008/0701/p93.html>

Schroeder BM; American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG practice bulletin on diagnosing and managing preeclampsia and eclampsia. American College of Obstetricians and

Gynecologists. *Am Fam Physician.* 2002;66(2):330-331.
<https://www.aafp.org/afp/2002/0715/p330.html>.

Bryce Moncloa Alfonso, Alegría Valdivia Edmundo, Valenzuela Rodríguez Germán, Larrauri Vigna César Antonio, Urquiaga Calderón Juan, San Martín San Martín Mauricio. G. Hipertensión en el embarazo. *Rev. Peru. ginecol. obstet.* [Internet]. 2018 Abr [citado 2020 Mayo 31]; 64(2): 191-196. Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2304-51322018000200006&lng=es. <https://doi.org/10.31403/rpgo.v64i2077>.

Beekers P, Jamaladin H, van Drongelen J, Roeleveld N, van Gelder MMHJ, Data from Web-based questionnaires were valid for gestational diabetes and preeclampsia, but not gestational hypertension, *Journal of Clinical Epidemiology* (2020), <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2020.05.023>

Torres-Lagunas M. A., Vega-Morales E. G., Vinalay-Carrillo I., Cortaza-Ramírez L., Alfonso-Gutiérrez L. Factores de riesgo psicosociales asociados a preeclampsia en mujeres mexicanas: análisis comparado en tres Estados. *Enferm. univ* [revista en la Internet]. 2018 Sep [citado 2020 mayo 31]; 15(3): 226-243. Disponible en: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1665-70632018000300226&lng=es. <http://dx.doi.org/10.22201/eneo.23958421e.2018.3.65987>.

Mone F, Mulcahy C, McParland P, et al. Trial of feasibility and acceptability of routine low-dose aspirin versus *Early Screening Test* indicated aspirin for pre-eclampsia prevention (*TEST* study): a multicentre randomised controlled trial. *BMJ Open.* 2018;8(7): e022056. Published 2018 Jul 28. doi:10.1136/bmjopen-2018-022056

Allotey J, Snell KIE, Chan C, et al. External validation, update and development of prediction models for pre-eclampsia using an Individual Participant Data (IPD) meta- analysis: the International Prediction of Pregnancy Complication Network (IPPIC pre- eclampsia) protocol. *Diagn Progn Res.* 2017; 1:16. Published 2017 Oct 3. doi:10.1186/s41512-017-0016-z

González AL, Ulloa Galván G, Alpuche G, Romero Arauz JF. Factores de riesgo para preeclampsia. Análisis multivariado [Risk factors for preeclampsia. Multivariate analysis]. *Ginecol Obstet Mex.* 2000; 68:357-362. PMID: 11055112

Vargas-Vera R; Villalobos N; Guerra M; Placencia M; Leal L; Chiriguaya M; Lucero C; Vargas-Silva K. Factores de riesgo y complicaciones de la pre-eclampsia en gestantes adolescentes del hospital Matilde Hidalgo de Procel. *Rev. Latin. Perinat.* 2020, 23 (1)(50) ISSN 13908499.

Chen ZL, Yang LL, Yang Z, Wei FJ. Analisis de informacion clinica de alerta temprana de preeclampsia severa antes del inicio. *Zhonghua yi xue za zhi.* Agosto de 2019; 99 (31): 2459-2462. <https://doi.org/10.3760 / cma.j.issn.0376-2491.2019.31.011>.

Grunewald C, Esscher A, Lutvica A, Parén L, Saltvedt S. Mödradöd i Sverige: Vården hade många gånger kunnat vara bättre - Lärdomar från 11 års extern kollegial granskning [Maternal deaths in Sweden: Diagnostics and clinical management could be improved] *Lakartidningen.* 2019;116: FPL4. Published 2019 Sep 27. PMID: 31573669

Gasnier R. Eclampsia: an overview clinical presentation, diagnosis and management. *MOJ Womens Health.* 2016;3(2):182-187. <https://doi.org/10.15406/mojwh.2016.03.00061>

Watanabe K, Suzuki Y, Yamamoto T. Incidencia de eclampsia en mujeres japonesas. Investigación de hipertensión en el embarazo 2013 Volumen 1 Número 1 Páginas 31-34 <https://doi.org/10.14390/jssh.1.31>

Serrano N, Quintero-Lesmes D, Dudbridge F, Leon L, Hingorani A, Williams D, Casas J. Antecedentes familiares de pre-eclampsia y enfermedad cardiovascular como factores de riesgo de pre-eclampsia: el estudio de casos y controles GenPE. *Hipertensión en el embarazo*, (2020) 39: 1, 56-63 <https://doi.org/10.1080/10641955.2019.1704003>

Vargas-Vera RM, Placencia-Ibadango, MV, Vargas-Silva KE, Toapanta-Orbea, LE, Villalobos-Inciarte NE, Loo-Goya MA. Complicaciones en neonatos hijos de madres con trastornos hipertensivos del embarazo. *Ginecol Obstet Mex.*2021; 89 (7): 509-515 <https://doi.org/10.24245/gom.v89i7.5191>

Bajana M, Carrasco A, Zapata A, Ramírez K, Cuadro R, Ramírez M, Cordones M, Recalde K. Association of maternal age with gestational complications *Revista Latinoamericana de Hipertensión*. Vol. 13 - N° 2, 2018. [chrome-extension://ohfgljldgelakfkefopgkclcohadegdpjf/http://www.revhipertension.com/rlh_2_2018/8_8_asociacion_de_la_edad_materna.pdf](http://www.revhipertension.com/rlh_2_2018/8_8_asociacion_de_la_edad_materna.pdf)

Condo-Baque C; Barreto-Pincay G; Montaña-Parrales G; Borbor-Sánchez L; Manrique-Regalado G; García-Sigcha A. Pre-eclampsia y eclampsia en pacientes atendidas en el área de emergencia del Hospital Verdi Cevallos Balda julio 2016 - junio del 2017 *Dom. Cien.*, ISSN: 2477-8818 Vol. 4, núm. 3, julio 2018, pp. 278-293 <https://doi.org/0.23857/dom.cien.pocaip.2018.vol.4.n.3.278-293> URL:<http://dominodelasciencias.com/ojs/index.php/es/index>

Secondi M., Flores L, Fay P, Almanza S, Villegas S, Barone G, Van der Velde J. Hiperhomocisteinemia y pre-eclampsia: una combinación con grave riesgo vascular.2001. *Rev. Hosp. Mat. Inf. Ramón Sardá*, 20 (4) Disponible en <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=91220403>

Vargas Vera R;Villalobos M; Guerra M; Placencia M; Lucero C; Chiriguaya M; Vargas-Silva K. Predicción de la pre eclampsia con la determinación oportuna de homocisteína. *Revista Actas médicas* 2019 29 (2) ISSN 10198105

De la Calle M, Usandizaga R, Sancha M, Magdaleno F, Cabrillo E, González Palomino A. Hiperhomocisteinemia y pre-eclampsia. *Progresos de Obstetricia y Ginecología* 2003;46(5): 201-207. [https://doi.org/10.1016/S0304-5013\(03\)75884-1](https://doi.org/10.1016/S0304-5013(03)75884-1)

Hasanzadeh M, Ayatollahi H, Farzadnia M, Ayati S, Khoob MK. Elevated plasma total homocysteine in preeclampsia. *Saudi Med J.* 2008;29(6):875-878. PMID: 18521469

Reyna-Villasmil E; Mejia-Montilla J; Torres-Cepeda D; Santos-Bolívar J; Aragon- Charrys J; Reyna-Villasmil N; Bravo-Henríquez A. Homocisteína plasmática en la preeclampsia y eclampsia durante el pre y posparto Plasma homocysteine in pre- eclampsia and eclampsia before and after delivery *Prog. obstet. ginecol.* (Ed. impr.); 57(8): 356-361, oct. 2014. Artigo em Espanhol | <https://doi.org/10.1016/j.pog.2014.06.003>

Maged AM, Saad H, Meshaal H, Salah E, Abdelaziz S, Omran E, Deeb WS, Katta M. La homocisteína sérica materna y el Doppler de la arteria uterina como predictores de preeclampsia y mala placentación. (2017) *Arch Gynecol Obstet.* <https://doi.org/10.1007/s00404-017-4457>

Nisha Bhatia, Hemanshu B. Hyperhomocysteinemia in Recurrent pregnancy loss. *International Journal of Reproduction, Contraception, Obstetrics and Gynecology* (2017) Vol 6, No 7. <https://doi.org/10.18203/2320-1770.ijrcog20172907>

Rasha Eltayeb Ahmed and Nour Mahmoud Abdelatif Ali Assessment of Maternal Plasma Homocysteine levels among Sudanese Pregnant Ladies with Preeclampsia *J. of Multidisciplinary and Current research*, (2018) Vol.6 DOI: <https://doi.org/10.14741/ijmcr.v6i01.10919>



Sun F, Qian W, Zhang C, Fan JX, Huang HF. Correlation of Maternal Serum Homocysteine in the First Trimester with the Development of Gestational Hypertension and Preeclampsia. *Med Sci Monit.* 2017; 23:5396-5401. Published 2017 Nov 13. <https://doi.org/10.12659/msm.905055>

Mohini Paul; Annu Dabla. Estimation of role of serum homocysteine and serum folate in preeclamptic women at term pregnancy. *Global Journal for Research Analysis.* (2018) vol 7, No 6 <https://www.doi.org/10.36106/gjra>

Andrey N. Gaiday Akylbek B. Tussupkaliyev Saule K. Bermagambetova Sagira S. Zhumagulova Leyla K. Sarsembayeva Moldir B. Dossimbetova Zhanibek Zh Daribay. Effect of homocysteine on pregnancy: A systematic review. *Chemico-Biological Interactions.* 2018 Volume 293, 25 September, Pages 70-76. <https://doi.org/10.1016/j.cbi.2018.07.021>

Zarfeshan Fard Y, Kooshkaki O, Kordi Tammandani D, Anani Sarab G. Investigation of the association between C677T polymorphism of the MTHFR gene and plasma homocysteine level in recurrent fetal miscarriage. *J Obstet Gynaecol Res.* 2019;45(8):1442-1447. <https://doi.org/10.1111/jog.13989>

Williams PJ, Broughton Pipkin F. The genetics of pre-eclampsia and other hypertensive disorders of pregnancy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2011 Aug;25(4):405-17. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2011.02.007. Epub 2011 Mar 22. PMID: 21429808; PMCID: PMC3145161.

Herraiz I, Llurba E, Verlohren S, Galindo A: Update on the Diagnosis and Prognosis of Preeclampsia with the Aid of the sFlt-1/ PlGF Ratio in Singleton Pregnancies. *Fetal Diagn Ther* 2018; 43:81-89. <https://doi.org/10.1159/000477903>

Myatt L, Clifton RG, Roberts JM, et al, and the Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network. Can changes in angiogenic biomarkers between the first and second trimesters of pregnancy predict development of pre-eclampsia in a low-risk nulliparous patient population? *BJOG* 2013; 120: 1183–91

Livingston Jeffrey y col. Placenta growth factor is not an early marker for the development of severe preeclampsia. 2001 *American Journal of Obstetrics and Gynecology* Volumen 184, Issue 6, Pages 1218-1220

Allen RE, Rogozinska E, Cleverly K, Aquilina J, Thangaratinam S. Abnormal blood biomarkers in early pregnancy are associated with preeclampsia: a meta-analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2014; 182: 194–201.

Poon LCY, Kametas NA, Maiz N, Akolekar R, Nicolaides KH. First-trimester prediction of hypertensive disorders in pregnancy. *Hypertension* 2009; 53: 812–18.

Velauthar L, Plana MN, Kalidindi M, et al. First-trimester uterine artery Doppler and adverse pregnancy outcome: a meta-analysis involving 55,974 women. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2014; 43: 500–07.

Koopmans CM, Zwart JJ, Groen H, et al. Risk indicators for eclampsia in gestational hypertension or mild preeclampsia at term. *Hypertens Pregnancy* 2011; 30: 433–46.

Rojo Domínguez Delia Mercedes, García Bacallao Lourdes, Clapés Hernández Sonia Álvarez Corredera Mayra Silvia. El óxido nítrico: implicaciones fisiopatológicas en la preeclampsia. 2003. *Rev cubana Invest. Bioméd* v.22 n.2



Gómez Jiménez Jorge Mario; Aguirre Zimmerman Natalia; Quintero Galeano Alejandro; Gómez Gallego Jader Preeclampsia y anticuerpos antifosfolípidos. Revista colombiana de obstetricia y ginecología 2000. Vol. 51 no. 3

Lapidus, Alicia - SAHE "Estados hipertensivos y embarazo" Consenso de Obstetricia FASGO 2017 http://www.fasgo.org.ar/archivos/consensos/Consenso_Fasgo_2017_Hipertension_y_embarazo.pdf

Souza JP, Gülmezoglu AM, Vogel J, et al. Moving beyond essential interventions for reduction of maternal mortality (the WHO Multicountry Survey on Maternal and Newborn Health): a cross-sectional study. *Lancet* 2013; 381: 1747–55.

Hansen AR, Barnés CM, Folkman J, McElrath TF. Maternal preeclampsia predicts the development of bronchopulmonary dysplasia. *J Pediatr* 2010; 156: 532–36.

Strand KM, Heimstad R, Iversen AC, et al. Mediators of the association between pre-eclampsia and cerebral palsy: population-based cohort study. *BMJ* 2013; 347: f4089.

Prick BW, Bijlenga D, Jansen AJ, et al. Determinants of health-related quality of life in the postpartum period after obstetric complications. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2015; 185: 88–95.

Blom EA, Jansen PW, Verhulst FC, et al. Perinatal complications increase the risk of postpartum depression. The Generation R Study. *BJOG* 2010; 117: 1390–98.

Ben W J Mol, Claire T Roberts, Shakila Thangaratinam, Laura A Magee, Christianne J M de Groot, G Justus Hofmeyr Pre-eclampsia. Seminar. *Lancet* 2016; 387: 999–1011 Published Online. September 3, 2015 <http://dx.doi.org/10.1016/>

Shakila Thangaratinam, Josie Langenveld, Ben W. Mol, Khalid S. Khan. Prediction and primary prevention of pre-eclampsia. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*. 2011. Published Online. <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2011.02.008>

Álvarez Ponce V, Rodríguez Baquero M, Pardo Mederos J, Rodríguez Llobera A. El ácido úrico como factor predictor de la preeclampsia. *Rev Cuba Obstetr Ginecol* [Internet]. 2018 [citado 7 Nov 2020]; 44(2): [aprox. 0 p.]. Disponible en: <http://www.revginecobstetricia.sld.cu/index.php/gin/article/view/346>

Cazarez-Ávalos IA, García-Benavente D, Toledo-Lorenzo CN, Valle-Leal JG, López-Valenzuela DM. Desempeño diagnóstico del modelo FullPIERS como predictor de complicaciones perinatales en pacientes con preeclampsia. *Ginecol Obstet Mex*. 2020 enero; 88(1): 1-7. <https://doi.org/10.24245/gom.v88i1.3253>

Guevara Ríos Enrique, Pérez Aliaga Carlos, De la Peña Meniz Walter, Limay Ríos Oscar, Meza Santibáñez Luis, Ching Ganoza Silvia et al. Prevención y manejo clínico de pre eclampsia y eclampsia: Guía de práctica clínica basada en evidencias del instituto de referencia nacional en salud materna del Perú. *An. Fac. med.* [Internet]. 2019 Abr [citado 2020 Nov 08]; 80(2): 243-249. Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1025-55832019000200020&lng=es. <https://doi.org/10.15381/anales.802.16422>

Chango Ramírez, Angel Gabriel; Guerrero Bravo, Luis Fernando Incidencia de preeclampsia en gestantes adolescentes en el Hospital Materno Infante Dra. Matilde Hidalgo de Procel en el período junio del 2017 a junio del 2018 Tesis de Medico. <http://repositorio.ug.edu.ec/handle/redug/43128>

Cairo GVM, Suárez GJA, Escobar BA, et al. Resultados del uso de suplementos de ácido acetilsalicílico y calcio en la prevención de la preeclampsia. *Revista Cubana de Obstetricia y Ginecología*. 2017; 43 (3): 80-95.

González Carvallo Cristián, Carvajal C Jorge. L-arginina: suplemento nutricional sin beneficios demostrados en patologías del embarazo. *Rev. chil. obstet. ginecol.* [Internet]. 2013 [citado 2020 Nov 08] ;78(3): 179-186. Disponible en: [https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0717-75262013000300003](https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0717-75262013000300003&lng=es) <https://doi.org/10.4067/S0717-75262013000300003>

Hernández Parets Marleni, Zayas González Melba, Escobar Blanco Aimee. Utilidad del ácido acetyl salicílico en la prevención de la preeclampsia 2019. *Acta Médica del Centro / Vol. 13 No. 1* <http://www.revactamedicacentro.sld.cu>

Duley L, Meher S, Hunter KE, Seidler A, Askie LM. Antiplatelet agents for preventing pre-eclampsia and its complications. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2019, Issue 10. Art. No.: CD004659. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD004659.pub3>

Vizcaíno Gilberto, Vizcaíno Jennifer. Homocisteína: bases genéticas y sus implicaciones cardiovasculares y cognitivas como factor de riesgo. 2017. *Invest Clin* 58(4): 406 - 436

Peter Chedraui, Danny Salazar-Pousada, Alejandro Villao, Gustavo S. Escobar, Cecibel Ramírez, Luis Hidalgo. Polymorphisms of the methylenetetrahydrofolate reductase gene (C677T and A1298C) in nulliparous women complicated with preeclampsia. *Journal. Gynecological Endocrinology* 2014 Volume 30, - Issue 5

Santiso Ramos M. et.al (2016). Homocisteína, marcador de riesgo vascular. Revisión bibliográfica Homocysteine, a marker of vascular risk. *Mediciego* 2016 Vol. 22, Núm. 4 Disponible en: <http://www.revmediciego.sld.cu/index.php/mediciego/article/view/564>

López-Alarcón et.al. Interacción entre los marcadores de daño endotelial (homocisteína y dimetilarginina asimétrica) con las vitaminas antioxidantes y del grupo B en pacientes con preeclampsia. *Ginecol Obstet Mex* 2015; 83:329-339

Nisha S. Wadhwani, Vidya V. Patil, Savita S. Mehendale, Girija N. Wagh, Sanjay A. Gupte & Sadhana R. Joshi. Increased homocysteine levels exist in women with preeclampsia from early pregnancy. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. 2016 Volume 29, - Issue 16

López-Alarcón M, Montalvo-Velarde I. Serial determinations of asymmetric dimethylarginine and homocysteine during pregnancy to predict pre-eclampsia: a longitudinal study. *BJOG: Journal of Obstetrics & Gynaecology* Volume 122, Issue.12. 2015 Pages 1586–1592

Constitución de la república del Ecuador 2008 73.- Ley orgánica de salud del Ecuador

Estatuto Orgánico Sustitutivo de Gestión Organizacional por Procesos

OMS. Concentraciones de folato en suero y eritrocitos para evaluar el estado de nutrición en folato en las poblaciones. Sistema de Información Nutricional sobre Vitaminas y Minerales. Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 2012. http://www.who.int/iris/bitstream/10665/77740/1/WHO_NMH_NHD_EPG_12.1_spa.pdf, consultado el 31 mayo 2020

Hernández Sampieri; Fernández Carlos; Baptista María del Pilar Metodología de la Investigación. 2014. Mc GrawHill. Education. 6ta Edición

Guven MA, Coskun A, Ertas IE, Aral M, Zencirci B, Oksuz H. Association of maternal serum CRP, IL-6, TNF-alpha, homocysteine, folic acid and vitamin B12 levels with the severity of preeclampsia and fetal birth weight. *Hypertens Pregnancy*. 2009;28(2):190-200. <https://doi.org/10.1080/10641950802601179>

Kharb S, Aggarwal D, Bala J, Nanda S. Evaluation of Homocysteine, Vitamin B12 and Folic Acid Levels During all the Trimesters in Pregnant and Preeclamptic Womens. *Curr Hypertens Rev*. 2016;12(3):234-238. <https://doi.org/10.2174/1573402112666161010151632>

Mujawar SA, Patil VW, Daver RG. Study of serum homocysteine, folic Acid and vitamin b(12) in patients with preeclampsia. *Indian J Clin Biochem*. 2011;26(3):257-260. <https://doi.org/10.1007/s12291-011-0109-3>

Haram K, Mortensen JH, Nagy B. Genetic aspects of preeclampsia and the HELLP syndrome. *J Pregnancy*. 2014; 2014:910751. <https://doi.org/10.1155/2014/910751>.

Wadhvani NS, Patil VV, Mehendale SS, Wagh GN, Gupte SA, Joshi SR. Increased homocysteine levels exist in women with preeclampsia from early pregnancy. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2016;29(16):2719-2725. <https://doi.org/10.3109/14767058.2015.1102880>

Liu C, Liu C, Wang Q, Zhang Z. Supplementation of folic acid in pregnancy and the risk of preeclampsia and gestational hypertension: a meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet*. 2018;298(4):697-704. <https://doi.org/10.1007/s00404-018-4823-4>.

Rosell-Juarte E, Brown-Bonora R, Hernandez AP. Factores de riesgo de la enfermedad hipertensiva del embarazo. *Archivo Médico de Camagüey*. 2006;10:5. https://www.researchgate.net/publication/237029729_Factores_de_riesgo_de_la_enfermedad_hipertensiva_del_embarazo

Pisal H, Dangat K, Randhir K, Khaire A, Mehendale S, Joshi S. Higher maternal plasma folate, vitamin B12 and homocysteine levels in women with preeclampsia. *J Hum Hypertens*. 2019;33(5):393-399. <https://doi.org/10.1038/s41371-019-0164-4>.

Cui S, Li W, Wang P, Lv X, Gao Y, Huang G. Folic acid inhibits homocysteine- induced cell apoptosis in human umbilical vein endothelial cells. *Mol Cell Biochem*. 2018;444(1-2):77-86. <https://doi.org/10.1007/s11010-017-3232-5>

Yang X, Chen H, Du Y, Wang S, Wang Z. Periconceptional folic acid fortification for the risk of gestational hypertension and pre-eclampsia: a meta-analysis of prospective studies. *Matern Child Nutr*. 2016;12(4):669-679. <https://doi.org/10.1111/mcn.12209>

Sánchez Nuncio HR, Pérez-Toga G, Pérez-Rodríguez P, Vázquez-Nava F. Impacto del control prenatal en la morbilidad y mortalidad neonatal. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*. 2005; 43:377-80. [chrome-extension://ohfgljldgelakfkefopgklcohadegdpjf/https://www.medigraphic.com/pdfs/imss/im-2005/im055c.pdf](https://www.medigraphic.com/pdfs/imss/im-2005/im055c.pdf)

Liu J, Li Z, Ye R, Liu J, Ren A. Periconceptional folic acid supplementation and sex difference in prevention of neural tube defects and their subtypes in China: results from a large perspective cohort study. *Nutr J*. 2018;17(1):115. Published 2018 Dec 12. <https://doi.org/10.1186/s12937-018-0421-3>



Acilmis YG, Dikensoy E, Kutlar AI, et al. Homocysteine, folic acid and vitamin B12 levels in maternal and umbilical cord plasma and homocysteine levels in placenta in pregnant women with pre-eclampsia. *J Obstet Gynaecol Res.* 2011;37(1):45-50. <https://doi.org/10.1111/j.1447-0756.2010.01317.x>

Briceño Pérez C, Briceño Sanabria L. Conducta obstétrica basada en evidencias. Preeclampsia leve: manejo expectante ¿hospitalario o ambulatorio? *Ginecol Obstet Mex.* 2006; 74:537-45. ISSN-0300-9041 <chrome-extension://ohfgljldgelakfkefopgkclcohadegdpjf/https://www.medigraphic.com/pdfs/ginobs/mex/gom-2007/gom072g.pdf>

Vargas-Vera RM, Domínguez M, Maldonado M, Placencia M, Vargas K, Villalobos N. Predictores clínicos de pre-eclampsia en gestante de bajo riesgo. *Rev. Latin. Perinat.* 2019, 22 (3) (188) ISSN 13908499 chrome-extension://ohfgljldgelakfkefopgkclcohadegdpjf/http://revperinatologia.com/images/7_RLP_Vol_22_3_2019.pdf

INEC. 2013 <https://www.ecuadorencifras.gob.ec/catalogo-inec-2013-2/>

Fernandes SP, Kvitko K, da Silva J, et al. Influence of vitamin intake and MTHFR polymorphism on the levels of DNA damage in tobacco farmers. *Int J Occup Environ Health.* 2017;23(4):311-318. <https://doi.org/10.1080/10773525.2018.1500796>

Belay Tolu L, Yigezu E, Urgie T, Feyissa GT (2020) Resultado materno y perinatal de pre-eclampsia sin características graves entre las mujeres embarazadas atendidas en un hospital de referencia terciario en la zona urbana de Etiopía. *PLoS ONE* 15 (4): e0230638. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0230638>

Brito A, Hertrampf E, Olivares M, Gaitán D, Sánchez H, Allen L. Folatos y vitamina B12 en la salud humana. *Rev. méd. Chile* [Internet]. 2012 Nov [citado 2020 Mayo 31]; 140(11): 1464-1475. Disponible en: https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-98872012001100014&lng=es. <https://doi.org/https://doi.org/0.4067/S0034-98872012001100014>

Cairo González Vivian de las Mercedes, Suárez González Juan Antonio, Escobar Blanco Aimeé, López Guerra Regla Lisbell, Marín Tápanes Yoany, Gutiérrez Machado Mario. Resultados del uso del ácido acetilsalicílico y los suplementos de calcio en la prevención de la pre-eclampsia. *Rev Cubcubanastet Ginecol* [Internet]. 2017 Sep [citado 2020 mayo 31]; 43(3): 80-95. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0138-600X2017000300008&lng=es.

Chedraui P, Andrade ME, Salazar-Pousada D, et al. Polymorphisms of the methylenetetrahydrofolate reductase gene (C677T and A1298C) in the placenta of pregnancies complicated with preeclampsia. *Gynecol Endocrinol.* 2015;31(7):569-572. <https://doi.org/10.3109/09513590.2015.1031104>

González-Porras JR, Pérez-López E. Alberca I. Lozano F.S. Influencia de la mutación C677T del gen de la metilentetrahidrofolato reductasa en la enfermedad tromboembólica. *Angiología* 2010 Volumen 62, Número 6 , noviembre-diciembre de, páginas 225-231 [https://doi.org/10.1016/S0003-3170\(10\)70053-5](https://doi.org/10.1016/S0003-3170(10)70053-5)

Groom KM, McCowan LM, Mackay LK, et al. Enoxaparin for the prevention of preeclampsia and intrauterine growth restriction in women with a history: a randomized trial. *Am J Obstet Gynecol.* 2017;216(3): 296.e1-296.e14. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2017.01.014>



Hofmeyr G, Lawrie TA, Atallah ÁN, Torloni M. Calcium supplementation during pregnancy for preventing hypertensive disorders and related problems. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2018, Issue 10. Art. No.: CD001059. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001059.pub5>

López-Carbajal M. et al. Factores de riesgo asociados con pre-eclampsia. *Revista Médica del Instituto Mexicano del Seguro Social*, [S.l.], v. 50, n. 5, p. 471-476, ene. 2017. ISSN 2448-5667. Disponible en: <http://revistamedica.imss.gob.mx/editorial/index.php/revista_medica/article/view/1112>. Fecha de acceso: 01 jun. 2020

Vallejo Maquilón, A. I., Landázuri Barre, J. E., Loo García, K. L., & Vallejo Gines, K... (2019). La pre-eclampsia – eclampsia. El fantasma latente en las mujeres embarazadas. *RECIMUNDO*, 3(2), 566-581. [https://doi.org/10.26820/recimundo/3.\(2\).abril.2019.566-581](https://doi.org/10.26820/recimundo/3.(2).abril.2019.566-581)

Wright D, Rolnik DL, Syngelaki A, y col. Prueba de aspirina para la prevención de la pre-eclampsia basada en la evidencia: efecto de la aspirina en la duración de la estadía en la unidad de cuidados intensivos neonatales. *Soy J. Obstet Gineco* . 2018; 218 (6): 612.e1-612.e6. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2018.02.014>