

## Homocisteína en el embarazo: candidato a prueba de cribado

**María Ruiz Caballero**

Universidad Complutense de Madrid. Escuela Universitaria de Enfermería, Fisioterapia y Podología.  
Facultad de Medicina. Pabellón II. Av Complutense s/n. Ciudad Universitaria. 28040 Madrid.  
[mariaruizc@gmail.com](mailto:mariaruizc@gmail.com)

### Tutores

**Consuelo Álvarez Plaza. Domingo González Lamuño.**

Universidad Complutense de Madrid. Escuela Universitaria de Enfermería, Fisioterapia y Podología.  
Facultad de Medicina. Pabellón II. Av Complutense s/n. Ciudad Universitaria. 28040 Madrid.  
[coalvare@enf.ucm.es](mailto:coalvare@enf.ucm.es)    [pedgld@humv.es](mailto:pedgld@humv.es)

**Resumen:** la homocisteína es un aminoácido que ha sido objeto de numerosos estudios en los últimos años debido a que su elevación en plasma constituye un factor de riesgo cardiovascular. Diferentes investigaciones realizadas en gestantes, relacionan la elevación de homocisteína en plasma con abortos, malformaciones genéticas, preeclampsia, crecimiento intrauterino restringido, muertes fetales intraútero, etc. Déficits de ácido fólico, vitamina B12, y polimorfismos en la enzima MTHFR C677T conllevan a una elevación del nivel de homocisteína en sangre debido a un mal funcionamiento en las vías metabólicas. Hipótesis: la detección precoz de niveles elevados de homocisteína en sangre durante el inicio del embarazo es importante para prevenir patología obstétrica así como defectos congénitos. Objetivos: estimar la incidencia y prevalencia de niveles de homocisteína elevados en gestantes de Cantabria. Tipo de investigación: investigación cuantitativa. Estudio observacional descriptivo. La importancia de este estudio radica en evaluar hasta qué punto puede llegar la homocisteína elevada durante el embarazo a ser un problema de salud pública con una incidencia y una tasa de morbimortalidad perinatal elevada.

**Palabras clave:** Homocisteína. Metientetrahidrofolato reductasa (MTHFR). Embarazo.

**Abstract:** homocysteine is an amino acid that has been in the last years the focus of different research studies, due to the fact that high levels in plasma constitute a cardiovascular risk factor. Several investigations carried out on pregnant women have associated the high levels in plasma with abortions, genetic malformations, preeclampsia, intrauterine growth restriction, intrauterine fetal death, etc. Folic acid and vitamin B12 deficits, and polymorphisms in enzyme MTHFR C677T lead to a higher level of homocysteine in blood caused by a malfunction in the metabolic pathways. Hypothesis: the detection of high homocysteine levels in blood at the beginning of the pregnancy is important in order to prevent the obstetric pathology as well as congenital defects. Objectives: to estimate the impact and prevalence of high

homocysteine levels in pregnant women in Cantabria. To estimate the impact and prevalence of MTHFR polymorphism in pregnant women in Cantabria. Type of research: quantitative research. Descriptive observational research. The importance of this research lies on assessing to what extent high levels of homocysteine during pregnancy can become a public health problem with a high incidence and rate of perinatal morbimortality.

**Keywords:** Homocysteine. Methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR). Pregnancy.

## INTRODUCCIÓN

La homocisteína es un aminoácido que se forma por demetilación de la metionina en la dieta. Para re-metilarlo y convertirse de nuevo en metionina precisa de ácido fólico, una buena actividad enzimática de la MTHFR (metilentetrahidrofolato reductasa) y vitamina B12 como cofactor<sup>(1)</sup>. Déficits de ácido fólico, vitamina B12 o mutaciones en la MTHFR conducen a una elevación del nivel de homocisteína en sangre, evitando así que se acumule de forma intracelular y previniendo su toxicidad. Por tanto la homocisteinemia denota un mal funcionamiento de las vías metabólicas de la homocisteína.

### ¿Por qué es importante la homocisteína durante el embarazo?

La homocisteína es un aminoácido importante desde el punto de vista metabólico porque participa en la transferencia de grupos metilo (-CH<sub>3</sub>). En condiciones de déficit de folatos o deficiente actividad enzimática de la MTHFR disminuye la metilación del DNA genómico debido a una insuficiente donación de grupos metilo necesario para la formación de nucleótidos. Esto hace que sean más frecuentes las rupturas de las cadenas de DNA aumentando el riesgo de malformaciones genéticas (defectos del cierre del tubo neural [DTN], Síndrome Down<sup>(2)</sup>, fisura palatina, etc.), apoptosis embrionaria (abortos de repetición<sup>(3)</sup>) e incluso muertes fetales intraútero de origen desconocido<sup>(4)</sup>.

A su vez, la elevación de la homocisteína en sangre es un marcador de riesgo cardiovascular y trombótico, relacionándose en numerosos estudios<sup>(5,6,7)</sup> con complicaciones obstétricas tan importantes como la preeclampsia, desprendimiento prematuro de placenta normo inserta (DPPNI), el crecimiento intrauterino retardado (CIR) y el parto pretérmino debido a las alteraciones trombóticas de las arterias espirales de la placenta y a infartos intervelllosos.

### ¿Por qué motivos se eleva la homocisteína en sangre?

Son varios los motivos que pueden hacer que se eleve la homocisteína en sangre:

- Hereditarios (deficiencia de la enzima cistationina beta-sintasa, 1 de cada 334.000 nacimientos en todo el mundo, llamada también homocistinuria clásica, o defectos en la MTHFR).
- Alteración de la remetilación o de la síntesis de metionina (su causa más frecuente es la presencia de variantes polimórficas de la MTHFR, asociada a niveles bajos de ácido fólico).
- Adquiridas (debidas a deficiencias graves de folatos, cobalamina o vitamina B6, por problemas dietéticos-nutricionales, secundarios a medicamentos como anticonvulsivantes, metotrexate, anticonceptivos orales o por enfermedades como el fallo renal).

Nuestro estudio se centrará en identificar el posible papel de la presencia de la variante polimórfica C677T de la MTHFR, variante termolábil de elevada prevalencia en la población general y en la posible suplementación insuficiente de ácido fólico como causantes de hiperhomocisteinemia en el embarazo.

MTHFR son las siglas correspondientes a la enzima metilentetrahidrofoloreductasa que es la encargada de sintetizar 5-metiltetrahidrofolato a partir de 5,10 metilentetrahidrofolato. El 5-metiltetrahidrofolato es la forma predominante de folato en la circulación y el principal donador de grupos metilo en la vía de la remetilación (Figura 1).

El gen de la MTHFR está localizado en el cromosoma 1 y codifica para esta enzima que es clave en el metabolismo del folato y la homocisteína. El alelo C677T (termolábil<sup>1</sup>) se caracteriza por una mutación puntual en la posición 677 del exón 4 del gen, que consiste en la transición de una citosina (C) por timina (T). Esta mutación determina la sustitución del aminoácido alanina por valina. El genotipo 677TT de la MTHFR está asociado a una deficiente actividad enzimática de hasta el 50%. La variante termolábil de la MTHFR con actividad enzimática reducida es la forma genética más común de la elevación de homocisteína total en plasma o suero debido a este error congénito del metabolismo.

---

<sup>1</sup> Variante termolábil: el alelo C677T es comúnmente llamado termolábil porque la actividad de la enzima se reduce a partir de 37%.

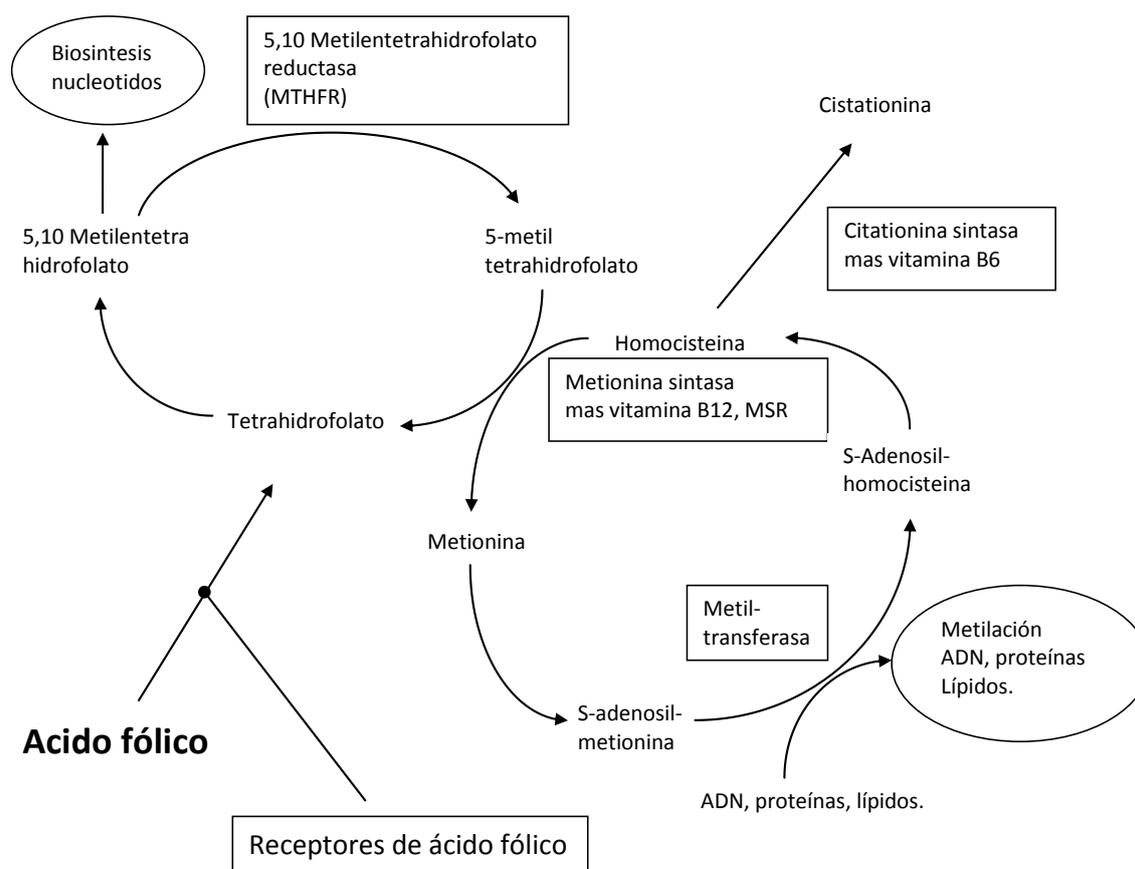


Figura 1. Vías metabólicas simplificadas en las que participa la 5-10 metilentetrahidrofolato reductasa (MTHFR). MSR, metionina sintasa reductasa. Modificado de: L.D.Botto, Q. Yang. 5,10-Methylentetrahydrofolate reductase gene variants and congenital anomalies: A huge review. American Journal of Epidemiology. 2000; Vol 151(nº9):862-877.

### ¿Es frecuente la mutación del alelo C677T de la MTHFR?

La mutación es denominada un polimorfismo, es decir, una mutación genética frecuente porque dicha variación se encuentra en más de un 1% de la población. Un estudio publicado en "European Journal of Epidemiology"<sup>(8)</sup> del 2001 realizado entre 289 hombres y 427 mujeres de la población mediterránea española, puso de manifiesto que la prevalencia en ambos sexos se encontraba entre las más altas registradas en el mundo para una población sana y significativamente diferente a otros países europeos.

Otro estudio publicado en el "American Journal of Epidemiology"<sup>(9)</sup> en el año 2000 indica que en Europa la frecuencia de homocigotos C677T oscilaba entre el 8% en Alemania a el 18% en Italia. En Irlanda y Gran Bretaña tuvieron porcentaje de 11% y 13% respectivamente. Este mismo estudio señala que el alelo C677T es muy común entre los hispanos, con un porcentaje de 25% entre colombianos, etc.

Apoyándonos en la bibliografía, podemos asentir que la variante genética de la MTHFR que provoca una reducción de la actividad enzimática y como consiguiente una elevación de la homocisteína en sangre es significativa como para ser tomada en cuenta en el control perinatal.

### **¿Cuáles son los valores normales de homocisteína en sangre para una mujer en edad reproductiva?**

- Deseables: < 10 umol/l
- Límite: 10-15 umol/l
- Indeseables: >15 umol/l

### **¿Cómo se trata la hiperhomocisteinemia?**

La hiperhomocisteinemia se trata generalmente con un suplemento vitamínico de ácido fólico, piridoxina, y vitamina B12. Las dosis son ajustadas dependiendo de la gravedad de la hiperhomocisteinemia. Pero en general deben suplementarse hasta conseguir una reducción de la homocisteína de al menos un 30% o mantener la homocisteína dentro de los niveles deseables < 10 umol/l. La dieta rica en vitaminas y alimentos que contengan un aporte adecuado de ácido fólico mejora los niveles de homocisteína y reducen la necesidad de suplementos vitamínicos<sup>(10,11)</sup>.

### **¿Cómo se tratan a estas pacientes en el protocolo de embarazo de Cantabria? Justificación.**

El protocolo de embarazo de Cantabria<sup>(12)</sup> no incluye la determinación de los niveles de homocisteína ni la caracterización para la MTHFR en mujeres embarazadas o con ideas reproductivas a pesar de ser un simple análisis de sangre materno lo que se precisa.

La mayoría de las mujeres con hiperhomocisteinemia, son detectadas en las consultas de reproducción tras abortos de repetición, en consultas de patología gravídica tras un diagnóstico de preeclampsia, CIR, desprendimiento prematuro de placenta o incluso tras el nacimiento de un hijo con malformaciones o una pérdida fetal.

Numerosos estudios demuestran que sería adecuado realizar determinaciones de homocisteína en sangre debido la importancia que tiene a nivel cardiovascular; sin embargo, no existen estudios que hayan evaluado la prevalencia de hiperhomocisteinemia en embarazadas en Cantabria, de ahí que este estudio pretenda conocer la situación actual en esta Comunidad.

La administración de ácido fólico en Cantabria se realiza de forma protocolizada: 0,4 mg/día a mujeres con deseos reproductivos un mes antes de la concepción y hasta la semana 12 de gestación y 4 mg/día a mujeres con hijos/as que han tenido un hijo

afectado con defectos del cierre del tubo neural o abortos previos con este defecto. Todo ello unido a una dieta equilibrada.

Cabe preguntarse si habida cuenta de la elevada presencia del polimorfismo en nuestra población (como indica la bibliografía y estudios previos está presente hasta en un 11% de la población) y de la frecuencia de niveles elevados de homocisteína plasmática ¿no estaremos tratando de forma inadecuada a un porcentaje significativo de nuestras embarazadas? ¿Por qué tenemos que esperar a un aborto, un desprendimiento de placenta o un niño con espina bífida para realizar una prueba tan sencilla como ésta? ¿Es mayor el coste de un análisis bioquímico que el de criar a hijo afectado con una malformación?

Por otro lado, la consulta preconcepcional es usada por un porcentaje bajo de mujeres, solo un 6%. Lo habitual es que el inicio de toma de ácido fólico se realice al conocerse la concepción (6-7 semanas) y el periodo embrionario dura sólo ocho semanas, tiempo insuficiente para que las mujeres afectadas del polimorfismo consigan unos niveles adecuados de ácido fólico como prevención de los defectos congénitos. Estas mujeres, si fuesen detectadas mediante una prueba precoz, deberían tomar ácido levofolínico que consigue con más rapidez disminuir la homocisteína en sangre y prevenir las malformaciones<sup>(13)</sup>.

Además, las mujeres afectadas no deberían suspender la toma de ácido fólico a las 12 semanas de gestación como indica el protocolo, sino que deberían suplementarse durante todo el embarazo e incluso durante toda la vida y deberían realizarse controles de homocisteína.

### **¿Por qué puede ser candidato a “screening”?**

Según la OMS<sup>(14)</sup>:

“El control de las enfermedades genéticas debe basarse en una estrategia integrada y amplia que combine el mejor tratamiento y prevención posibles mediante actividades de educación de la comunidad, cribado de la población, asesoramiento genético y disponibilidad de medios de diagnóstico precoz. Los servicios genéticos creados para controlar las enfermedades genéticas deberían ofrecer una plataforma sólida para aplicar las técnicas genéticas a una mayor variedad de problemas de salud pública”.

“La eficacia de las estrategias preventivas contra las enfermedades genéticas ha quedado demostrada en algunos países donde se da una afección hereditaria común y donde es posible identificar fiablemente a los portadores de los genes implicados”.

“El nivel de atención primaria debería ser la base de todas las intervenciones de salud en materia de genética, y en ese contexto habría que hacer hincapié en los

programas que hacen uso de tecnologías sencillas y asequibles y llegan a una gran parte de la comunidad”.

“Un obstáculo para la aplicación de programas de control eficaces en los países es la falta tanto de una verdadera toma de conciencia sobre las enfermedades genéticas como de conocimientos suficientes sobre el impacto de los genes en la salud”.

Un programa de cribado a mujeres en edad reproductiva ha de estar basado en principios éticos y debe garantizar el acceso equitativo y universal de todas las mujeres, la participación informada, la protección de la confidencialidad y el acceso al diagnóstico, tratamiento y seguimiento de todas las mujeres afectadas por las patologías cribadas.

Los screening deben cumplir una serie de requisitos:

- **Sobre la enfermedad**

- ✓ La enfermedad debe ser un importante problema de Salud Pública, debe ser frecuente (alta prevalencia, alta mortalidad).
- ✓ Conocimiento preciso de la historia natural de la enfermedad.
- ✓ Los criterios para su diagnóstico deben estar bien establecidos.
- ✓ El tratamiento efectuado en la fase preclínica de despistaje debe ser más efectivo que el tratamiento ofrecido en la fase clínica, aumentando realmente la supervivencia.
- ✓ Disponibilidad de recursos asistenciales para la realización del diagnóstico y tratamiento precoz.

- **Sobre la prueba de cribado o screening**

- ✓ Debe ser sencilla, segura, cómoda y barata, para su aceptación por la población.
- ✓ Tendrá una validez adecuada (alta sensibilidad, alta especificidad y alto valor predictivo).
- ✓ Tendrá una buena fiabilidad (reproductibilidad), es decir, una alta concordancia en su interpretación por uno ó varios profesionales sanitarios.

- **Eficacia probada**

- ✓ La eficacia de un programa de diagnóstico precoz, de un tratamiento o de cualquier medida preventiva es la demostración de la mejora en el estado de salud mediante un estudio epidemiológico experimental u observacional bien diseñado.
- ✓ Un programa de detección precoz basado en la determinación de homocisteína no sólo identifica la enfermedad en fase preclínica en gran número de personas, sino que el tratamiento precoz disminuye la morbimortalidad materno-fetal y mejora la supervivencia y la calidad de vida, en mayor medida que el tratamiento en la fase clínica.

El conocimiento de la evolución de la enfermedad, el diagnóstico fiable, la prueba con alta sensibilidad y especificidad, sencilla, cómoda, segura y el tratamiento preventivo eficaz, son criterios que cumplen la detección de hiperhomocisteinemia en el embarazo.

A su vez, el fácil tratamiento (suplementar con las dosis de ácido fólico y en la forma adecuada) y su diagnóstico precoz, pueden disminuir el número de abortos, preeclampsias, malformaciones fetales, etc., con lo que llevaría a un abaratamiento en los costes y una mejor eficiencia en la asistencia perinatal, así como a aumentar el nivel de satisfacción de las usuarias.

El presente estudio pretende dar respuesta a los criterios anteriores y ofrecer una serie de datos analíticos reales en la población de Cantabria que reseñen la importancia de este marcador bioquímico.

La importancia de este estudio radica en evaluar hasta qué punto puede llegar la homocisteína elevada durante el embarazo a ser un problema de salud pública con una incidencia y una tasa de morbimortalidad perinatal elevada.

## **BIBLIOGRAFÍA**

1. Tejerizo López LC, Esteban-Altirriba J. Homocisteína: implicaciones en el ámbito gineco-obstétrico. Caja Duero; 2002.
2. Brandalize AP, Bandinelli E, Dos Santos PA, Roisenberg I, Schüler-Faccini L. Evaluation of C677T and A1298C polymorphisms of the MTHFR gene as maternal risk factors for Down syndrome and congenital heart defects. Am J Med Genet A. 2009 Oct;149A(10):2080-7.

3. Zetterberg H. Metilentetrahidrofolato reductasa y transcobalamin polimorfismos genéticos humanos en aborto espontáneo: implicaciones clínicas y biológicas. *Biología Reproductiva y Endocrinología*. 2004.
4. Sepúlveda J, Quintero EM. Muerte fetal inexplicada. *Rev Colomb Obstetric Ginecol*. 2004;55(4):300-307.
5. Sánchez Marín B, Grasa JM. Polimorfismo C677T del gen de la metilentetrahidrofolato reductasa (MTHFR) en la patología isquémica vascular: *Revista de neurología*. 2006;43(10):630-636.
6. Obwegeser R, Hohlagschwandtner M, Sinzinger H. Homocysteine-a pathophysiological cornerstone in obstetrical and gynecological disorders? *Human Reproduction Update*.1999;5(1):64-72.
7. Briones Vega CG, García Cavazos R, Briones Garduño JC. Homocisteína y mutación C677T y A1298C del gen de la 5-Metilentetradehidrofolato reductasa en embarazadas con preeclampsia-eclampsia. *Revista de la Asociación Mexicana de Medicina*. 2007;XXI(4):179-184.
8. Guillén M, Corella D, Portoles O, González J I, Mulet F, Sáiz C. Prevalence of the methylenetetrahydrofolate reductase 677C > T mutation in the Mediterranean Spanish population. Association with cardiovascular risk factors. *European journal of epidemiology*. 2001;17(3):255-261.
9. Lorenzo D, Quanhe Y. 5, 10-Methylenetetrahydrofolate Reductase Gene Variants and Congenital Anomalies: A Huge Review. *American Journal of Epidemiology*.2000;151(9):862-877.
10. Ruiz Pons M, Santana Vega C, Trujillo Armas R, Sánchez-Valverde F, Dalmau Serra J. Aproximación al tratamiento nutricional de los errores innatos del metabolismo (III). *Acta pediátrica española*. 2002;60(9):528-534.
11. Rodrigo Sáez A, Andrés Pons G, Alfredo M, Germain A. Trombofilias congénitas impacto reproductivo y perspectivas de tratamiento. *Revisión Medica Clínica*. 2007; 18(4):383-393.
12. Protocolo de atención al embarazo y puerperio. Gobierno de Cantabria; 2007.
13. Lumley J, Watson L, Watson M, Bower C. Suplementación periconcepcional con folato o multivitaminas para la prevención de los defectos del tubo neural. *Revisión Cochrane, The Cochrane Library*. 2007; 4. Disponible en <http://www.thecochranelibrary.com>

14. Organización Mundial de la Salud. Control de las enfermedades genéticas. Ginebra: OMS;2005.

### BIBLIOGRAFÍA DE CONSULTA

1. Quere I, Mercier E, Bellet H, Janbon C, Mares P, Gris JC. Vitamin supplementation and pregnancy outcome in women with recurrent early pregnancy loss and hyperhomocysteinemia. *Fertile Sterile*. 2001;75:823-825.
2. Unfried G, Griesmacher A, Weismuller W, Nagele F, Huber JC, Tempfer CB. The C677T polymorphism of the methylenetetrahydrofolate reductase gene and idiopathic recurrent miscarriage. *Obstet Gynecol*. 2002;99:614-619.
3. Cardona H, Cardona-Maya W, Gómez J. G, Castañeda S, Gómez J. M, et al. Relación entre los polimorfismos de la metilen-tetrahidrofolato-reductasa y los niveles de homocisteína en mujeres con pérdida gestacional recurrente: perspectiva desde la nutrigenética. *Nutr. Hosp*. 2008;23(3):277-282.
4. Many A, Elad R, Yaron Y, Eldor A, Lessing JB, et al. Third-trimester unexplained intrauterine fetal death is associated with inherited thrombophilia. *Obstet Gynecol*. 2002; 99:684-7.
5. Jilma B, Kamath S, Lip GYH. ABC of antithrombotic therapy. Antithrombotic therapy in special circumstances. II-In children, thrombophilia, and miscellaneous conditions. *BMJ*. 2003;326:93-6.
6. Gebhardt GS, Hall DR. Inherited and acquired thrombophilias and poor pregnancy outcome: should we be treating with heparin? *Curr Opin Obstet Gynecol*.2003; 15:501-6.
7. Protocolos de la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia; 2004. Disponible en [www.sego.es/](http://www.sego.es/)

### HIPOTESIS

La detección de niveles elevados de homocisteína es importante para prevenir patología obstétrica y defectos congénitos en mujeres embarazadas de Cantabria.

## **OBJETIVOS**

### **Objetivo general**

Disminuir la morbimortalidad materno-fetal causada por hiperhomocisteinemia en el embarazo.

### **Objetivos específicos**

- Identificar los niveles de homocisteína plasmática desde atención primaria en la primera visita de embarazo por parte de la matrona. Evaluar si los resultados son significativos para incluir la determinación de homocisteína como marcador candidato en las pruebas de cribado.
- Estimar la incidencia y prevalencia de mujeres con el polimorfismo de la MTHFR.
- Conocer los suplementos de ácido fólico de las embarazadas.

## **METODOLOGÍA Y PLAN**

### **Tipo de investigación**

Investigación cuantitativa<sup>(1,2)</sup>. Estudio observacional descriptivo transversal de 3 variables:

- Homocisteína.
- MTHFR.
- Suplementación de ácido fólico preconcepcional y en el embarazo.

### **Población diana**

Embarazadas que acuden a la consulta de la matrona en el primer control de embarazo.

### **Criterios de exclusión**

- Mujeres con patologías previas que puedan cursar con elevación de la homocisteína (insuficiencia renal).
- Mujeres afectadas con homocisteinuria clásica debido a una herencia autosómica.

- Mujeres embarazadas por encima de las 8 semanas de gestación (por haber pasado el periodo embrionario).

### **Tamaño de la muestra y técnica de muestreo**

Para conseguir una precisión del 5,0% en la estimación de una proporción mediante un intervalo de confianza asintótico normal con corrección para poblaciones finitas al 95% bilateral, asumiendo que la proporción esperada es del 15,0 % basada en estudios previos y que el tamaño total de la población es de 4600 (partos en 2009) será necesario incluir 196 gestantes en el estudio<sup>(3,4)</sup>.

La técnica de muestreo ha sido consensuada con el laboratorio de genética de la Facultad de Medicina de la siguiente manera: distribuir el número muestral en 12 meses de forma que se analicen 17 muestras consecutivas cada mes del año. De esta forma, se conseguiría una muestra más representativa debido a la variante termolábil de la MTHFR.

### **Variables dependientes e independientes**

- Independientes: homocisteína, MTHFR, suplementos ácido fólico.
- Dependientes: defectos congénitos y patología obstétrica causada por la elevación de homocisteína en sangre, polimorfismo MTHFR y déficits de ácido fólico (defectos del tubo neural, fisura palatina, preeclampsia, abortos, etc.).

### **Recogida de datos**

La captación de mujeres se realizará por un grupo de matronas investigadoras desde su consulta de atención primaria del GAP 1 Santander-Laredo.

Se informará a la mujer del estudio y se le proporcionará un consentimiento informado (Anexo I) garantizando la confidencialidad de los datos<sup>(5)</sup> y agradeciendo su colaboración, así como la posibilidad de abandonar dicho estudio en cualquier momento sin perjuicio alguno. Dado que el proyecto incluye una medición genética, considero una parte importante la aprobación del mismo por el comité de ética del SCS.

Contando con el consenso del médico de familia de referencia de la paciente y coincidiendo con los controles de rutina de embarazo, la matrona incluirá en la solicitud del perfil bioquímico, la determinación de homocisteína y, al mismo tiempo, se extraerá un segundo tubo EDTA que se enviará al laboratorio de genética molecular de Pediatría de la Facultad de Medicina para genotipificación del polimorfismo la MTHFR. El laboratorio de Pediatría de la Facultad de Medicina de Cantabria realiza técnicas de genotipado de rutina basados en la amplificación por PCR y digestión específica que permite obtener el resultado en pocos días.

Los resultados de la homocisteína llegarán a la matrona investigadora que lo solicita; los resultados genéticos se quedarán en la facultad de medicina donde se analizarán por un equipo de expertos genetistas.

La matrona investigadora realizará un hoja de recogida de datos de la mujer acerca de suplementos de ácido fólico que estuviese tomando y fecha de inicio de la toma. En la hoja de datos se incluirán ítems acerca de patologías previas o toma de otros medicamentos que puedan alterar la prueba. (Anexo II). Aconsejará a la mujer la suplementación de ácido fólico como indica el protocolo y una dieta adecuada en esta vitamina hasta la obtención de los resultados.

La recogida de datos de las pruebas y de las encuestas las realizarán matronas entrenadas en recogida de datos, análisis e interpretación de los resultados, junto con un equipo de expertos estadísticos del Servicio Cántabro de Salud.

Las mujeres que hayan participado en dicho estudio serán debidamente informadas del resultado de las pruebas, en la mayor brevedad posible, para así poder tomar las medidas oportunas en cada caso.

### **Análisis estadístico**

El análisis estadístico se realizará a través de programa SPSS 16 por un equipo de expertos del Servicio Cántabro de Salud junto con un equipo de matronas investigadoras.

### **Limitaciones del estudio**

Una de las limitaciones de este estudio es que la elección de centros no se realizará de forma aleatoria, sino que se han elegido centros de atención primaria de Santander por su proximidad al laboratorio de genética de la Facultad de Medicina para facilitar el transporte de la muestra.

### **Recursos materiales**

- Fotocopias de consentimientos informados y de encuesta de toma de ácido fólico.
- Clasificadores para recogida de datos.
- 2 cajas de tubos de bioquímica EDTA 5 ml para recogida de la segunda muestra (genética).
- Un medio de transporte en frío para las muestras del laboratorio de genética (nevera portátil).

## Cronograma

- Preparación previa:

<b>2 meses</b>	En este periodo se elaborará toda la documentación escrita que se ofrecerá a los centros de atención primaria en que se realizará el estudio, a los profesionales implicados y a las mujeres en el momento de la captación.
----------------	---

- Estudio:

<b>24 meses</b>	Se iniciará la captación de las gestantes, de forma que se seleccionarán las 17 primeras visitas de embarazo consecutivas en cada mes de año. Se realizará el análisis sanguíneo de dichas mujeres. Se hará una recogida de datos del resultado de las pruebas y de las encuestas. Se informará a la gestante del resultado de las pruebas para iniciar precozmente el tratamiento preventivo (máximo 10 días desde la extracción). Se presentará un protocolo de actuación en caso de resultar positivas para la caracterización de la MTHFR o de hiperhomocisteinemia.
-----------------	--

- Análisis y conclusiones:

<b>4 meses</b>	Se realizará el análisis de los datos y la interpretación de los resultados. Se redactará un informe final, se presentarán los resultados, las conclusiones y se elaborará un artículo original que se presentará a la Conserjería de Sanidad del Gobierno de Cantabria.
----------------	--

## BIBLIOGRAFÍA

1. Pardo de Vélez G, Cedeño Collazos M. Investigación en salud. Factores sociales. Bogotá: McGraw-Hill Interamericana; 1997.
2. Arignón Pallás JM, Jiménez Villa J. Métodos de investigación clínica y epidemiológica. 3ª ed. Madrid: Elsevier; 2004.
3. Montesano Delfín JR. Manual del protocolo de investigación. México: Distribuidora intersistemas; 2006.
4. Gerrish K, Lacey A, Cormack D. Investigación en enfermería. 5ª ed. Madrid: McGraw-Hill Interamericana; 2008.
5. Ley Orgánica 15/1999 del 13/12/99 de Protección de Datos de Carácter Personal, BOE 298 de 14/12/99.

## ANEXO I

### **Consentimiento informado para la detección sanguínea de homocisteína y mthfr en el embarazo**

A lo largo de los años, la homocisteína, que es un aminoácido de nuestro metabolismo, ha tomado especial relevancia porque su elevación en sangre se relaciona con riesgo de padecer enfermedades cardiovasculares y numerosos estudios realizados a embarazadas lo relacionan con patologías en el embarazo y malformaciones genéticas.

La elevación de homocisteína en sangre (hiperhomocisteinemia) se relaciona con una alteración genética frecuente en una enzima (MTHFR) y con déficits en la toma de ácido fólico. La hiperhomocisteinemia se trata con suplementos de ácido fólico en la forma y dosis adecuada.

El objetivo de este estudio es conocer la incidencia de esta alteración bioquímica en embarazadas de Cantabria. Para ello, a usted, junto con la extracción sanguínea del primer perfil de embarazo y según el protocolo de embarazo de Cantabria, se le añadirá una petición de homocisteína y se le extraerá un segundo tubo de bioquímica de 5 ml para el análisis genético del polimorfismo de la MTHFR. Los tubos irán identificados con su nombre y código de la muestra y en un plazo de 10 días se le dará el resultado de las pruebas con el fin de tomar las medidas oportunas en cada caso.

Riesgos: los propios de una extracción sanguínea normal. No se incrementarán los riesgos por analizar 5 ml más de sangre.

Beneficios: al ser informada del resultado de las pruebas, su matrona le indicará el tratamiento a seguir para disminuir la homocisteína en sangre, que consistirá en suplementar su embarazo con la forma adecuada de ácido fólico y continuar el tratamiento hasta que se normalicen las pruebas.

Derecho: usted tiene derecho a retirarse del estudio en cualquier momento que lo desee, sin previo aviso y sin ningún tipo de perjuicio.

Yo \_\_\_\_\_, entiendo claramente en qué consiste el estudio, tuve oportunidad de aclarar mis dudas y he tomado la decisión de participar en el estudio libremente.

Santander, a \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 2010.

Firma:

## ANEXO II

### HOJA DE RECOGIDA DE DATOS DE LA GESTANTE

- Nombre y apellidos:  
\_\_\_\_\_
- Nacionalidad:  
\_\_\_\_\_
- Edad materna:  
\_\_\_\_\_
- Edad gestacional: (sem+días):  
\_\_\_\_\_
- Antecedentes familiares (enfermedades cardiovasculares, malformaciones, defectos congénitos, etc.):  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_
- Antecedentes gineco-obstétricos (abortos, hijos anteriores afectados, malformaciones, pérdidas fetales, etc.):  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_
- Patologías previas maternas (insuficiencia renal, alteraciones genéticas, deficiencias nutricionales, trastornos alimentación, etc.):  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_
- Toma de medicamentos que puedan alterar las pruebas (metotrexate, anticonvulsivantes, etc.):  
\_\_\_\_\_
- Inicio toma de ácido fólico (preconcepcional o no, y semanas de gestación al inicio de la toma):  
\_\_\_\_\_
- Dosis de ácido fólico:  
\_\_\_\_\_

Fecha y firma de la matrona que recoge los datos:

Santander, a \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 2010.

Firma:

Recibido: 7 mayo 2011.

Aceptado: 1 septiembre 2011.