

2ij.



**UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTONOMA DE MEXICO**

Facultad de Estudios Superiores "ZARAGOZA"

**"DETERMINACION DE ACIDO FOLICO Y
VITAMINA B₁₂ EN PACIENTES CON
MOLAS HIDATIFORMES"**

T E S I S
Que para obtener el titulo de
QUIMICO FARMACEUTICO BILOGO
p r e s e n t a
YOLANDA FLORES HERNANDEZ

Aseor: DRA. MARTHA LEGORRETA HERRERA



México, D. F. Enero de 1997

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

DEDICATORIAS

A mi madre

CARMEN HERNANDEZ RICO

Le doy gracias a dios por darme la oportunidad de decirle, toda la admiración, respeto y amor que te tengo. A ti que me brindaste incondicionalmente todo tu apoyo, a lo largo de toda mi carrera, y que con tu ejemplo, hiciste de mi un ser útil e independiente. Te dedico esta tesis, como un homenaje a tu esfuerzo y sacrificio, para lograr esta meta, que también es tuya.

A mi padre

+ ADOLFO FLORES FACIO

Porque donde quiera que se encuentre el me ha bendecido a lo largo de mi carrera y creó que él estaría también muy orgulloso de esta meta lograda.

+ DR. HECTOR MARQUEZ MONTER

Le dedico esta tesis con todo respeto y admiración, ya que su perseverancia, conocimientos y consejos fueron determinantes para la realización de este trabajo.

A MI ESPOSO E HIJA

Con todo mi amor dedico esta tesis a José y Adali por toda la paciencia, sacrificio y amor que me han brindado.

AGRADECIMIENTOS:

DRA. MARTHA LEGORRETA HERRERA

Le agradezco su valiosa colaboración, ya que gracias a su apoyo, conocimientos, experiencia, paciencia y dedicación brindada, fue posible la culminación de este trabajo

CON GRATITUD

*A todas las que por su valiosa ayuda hicieron posible la realización de este trabajo, en especial a la :
Dra: Julia Urdiales y a la
Q. F. B: Lourdes Vega Navarrete.*

INDICE

1. Introducción.	6
2. Fundamentación del tema.	9
2.1 Trofoblasto.	11
2.2 Clasificación de los tumores trofoblásticos.	12
2.3 Mola hidatiforme.	12
2.3.1 Epidemiología y factores de riesgo.	14
2.3.2 Rasgos y comportamiento clínico-patológicos.	15
2.3.2.1 Mola hidatiforme completa.	15
2.3.2.2 Mola hidatiforme parcial.	17
2.3.3 Incidencia y distribución geográfica.	23
2.4 Gonadotropina corionica y otros marcadores tumorales.	23
2.4.1 Tratamiento y seguimiento de la mola hidatiforme	25
2.5 Acido fólico y Vit B ₁₂ .	26
2.5.1 Vitamina B ₁₂ y su estructura química.	26
2.5.2 Funciones metabólicas.	28
2.5.3 Fuentes naturales.	29
2.5.4 Deficiencias metabólicas.	30
2.6 Acido fólico.	31
2.6.1 Estructura química.	31
2.6.2 Funciones metabólicas.	32
2.6.3 Fuentes naturales.	32
2.6.4 Deficiencias.	33
2.6.5 Clasificación y déficit.	34
2.7 Radioinmunoanálisis (RIA).	36
2.7.1 Fundamento de las determinaciones de Acido Fólico y de Vitamina B ₁₂	38
3. Planteamiento del problema	39

4. Objetivos.	41
5. Hipótesis.	41
6. Material.	42
6.1 Material biológico.	42
6.2 Material de laboratorio.	43
6.3 Equipo de laboratorio.	43
6.4 Reactivos.	43
7. Métodos	44
7.1 Determinación de Vitamina B₁₂ y ácido fólico.	44
8. Resultados.	46
8.1 Concentración de ácido fólico y Vitamina B₁₂ en muestras de pacientes del Hospital General.	46
8.2 Concentración de ácido fólico y Vitamina B₁₂ en muestras de pacientes del Hospital los Angeles.	46
8.3 Concentración de ácido fólico y Vitamina B₁₂ en muestras de pacientes con y sin molas.	47
8.4 Análisis estadístico.	48
9. Discusión .	55
10. Conclusiones.	60
11. Propuestas o recomendaciones.	61
12. Bibliografía.	62

ABREVIATURAS

HGC	Gonadotropina CoriónicaHumana
PLAP	Fosfatasa alcalina placentaria
ETG	Enfermedad trofoblástica Gestacional
ST	Sincitiotrofoblasto
CT	Citotrofoblasto
HPL	Hormona Placentaria
SNC	Sistema Nervioso Central
SPI	Proteína B1 de embarazo (Glucoproteína)
RIA	Radioinmunoanálisis

RESUMEN

La enfermedad trofoblástica presenta una incidencia variable entre países desarrollados y subdesarrollados, de acuerdo a estudios epidemiológicos recientes. Esta patología se asocia fuertemente a deficiencia de ácido fólico y vitamina B₁₂.

Para investigar el papel de la deficiencia de ácido fólico y vitamina B₁₂ en el desarrollo de tumores trofoblásticos se propuso estudiar los niveles séricos de ácido fólico y vitamina B₁₂ mediante radioinmunoanálisis (RIA) en dos grupos de mujeres con embarazos normales a término correspondientes a dos grupos socioeconómicos, uno elevado y otro bajo, así como en 10 pacientes con mola hidatiforme. De esta forma se estudió el papel que desempeña la deficiencia de ácido fólico y vitamina B₁₂ como factor predisponente en la génesis de enfermedad trofoblástica en especial la mola hidatiforme y el coriocarcinoma.

El promedio de ácido fólico y vitamina B₁₂ en el grupo socioeconómico elevado fue significativamente más alto con respecto al grupo socioeconómico bajo. Mientras que, en los valores obtenidos para pacientes con mola hidatiforme no mostraron diferencia significativa, debido a que fueron pacientes del mismo nivel socioeconómico.

Los resultados obtenidos sugieren que los niveles bajos de ácido fólico y vitamina B₁₂, así como un requerimiento nutricional metabólico, pueden ser uno de los factores relacionados en la etiología de enfermedad trofoblástica gestacional.

1. INTRODUCCION

El trofoblasto es un tejido que prolifera activamente en los mamíferos para anidar al embrión y formar la placenta.

La enfermedad trofoblástica gestacional contribuye a establecer una variedad de anomalías proliferativas del trofoblasto, asociadas al embarazo en el primer trimestre, la mola hidatiforme representa usualmente una forma benigna de la enfermedad en tanto que el coriocarcinoma es considerado como un tumor altamente maligno, con frecuentes lesiones metastásicas. Estas neoplasias se originan de elementos trofoblásticos en desarrollo y conservan algunas características de la placenta normal, como tendencia invasora y capacidad de síntesis de la hormona gonadotropina coriónica humana (HCG).

La neoplasia siempre se vincula con un suceso gestacional, y se clasifica en relación a sus características histopatológicas como; mola hidatiforme y mola invasora o coriocarcinoma.

La enfermedad trofoblástica por su comportamiento clínico puede ser benigna o maligna, en esta clasificación la mola hidatiforme se considera como enfermedad trofoblástica benigna con base en su evolución, para lo cual es importante la cuantificación de HGC.

Estudios epidemiológicos demostraron una considerable diferencia en la incidencia de enfermedad trofoblástica gestacional en países desarrollados y subdesarrollados (Acosta-Sison, 1959; Perazzini *et al* 1980). Esta incidencia varía considerablemente en el mundo. Buckley, informó que en Japón la incidencia es de uno en 522 embarazos, mientras que en Suecia, es de uno en 1560 (Howard N. *et al* 1991).

El coriocarcinoma es mucho menos frecuente que la mola hidatiforme, con una incidencia de casi 1 en 20 000 embarazos en Estados Unidos. Por lo general ocurre después de mola hidatiforme, pero puede ser consecutivo a cualquier tipo de suceso gestacional.

La edad materna es considerada como factor de riesgo a mola hidatiforme. Las mujeres mayores de 40 años tienen un riesgo 5.2 veces mayor de enfermedad trofoblástica con respecto a las de 21 a 35 años.

Los antecedentes reproductivos pueden tener efecto sobre el riesgo, ya que estudios realizados en Estados Unidos e Italia han revelado un mayor riesgo de enfermedad gestacional en mujeres con antecedentes de aborto espontáneo. El antecedente de uno o más embarazos de término disminuye el riesgo de enfermedad trofoblástica.

Los estudios de raza o estado socioeconómico y nutrición, proporcionan resultados contradictorios, por lo que no se ha dado ninguna prueba sustancial de ningún factor involucrado en la génesis de la enfermedad trofoblástica en particular en la mola hidatiforme.

Entre los factores de maduración celular importantes se encuentra el ácido fólico y la vitamina B₁₂, cuya carencia repercute en tejidos con regeneración celular como la médula ósea, lo que se manifiesta por los diferentes tipos de anemias megaloblásticas (Mayes y Rodwell 1981). Es importante señalar que las alteraciones numéricas cromosómicas resultantes de la carencia de vitamina B₁₂ alteran la disyunción cromosómica en la mitosis, lo que se manifiesta con aneuploidia. La falta de maduración celular en la anemia perniciosa que se manifiesta por aberraciones cromosómicas numéricas es reversible después de tratamiento con vitamina B₁₂.

La producción de anomalías congénitas en ratas por dietas deficientes en ácido fólico (Nelson *et al*/ 1950). Las alteraciones en el tracto genital en los embriones de pollo producidos por drogas antifólicas (Herts, 1948), su uso en abortos terapéuticos (Thiersch, 1952), la efectividad del metotrexato como droga antifólica comprobada en el tratamiento de los tumores trofoblásticos gestacionales malignos (Ksharon, 1991, Li Hertz, 1956) y la sugerencia de que la deficiencia de ácido fólico es una causa de placenta abrupta y abortos, han llevado a considerar una elevada tasa de consumo de ácido fólico por el trofoblasto en un desarrollo temprano (Hubbard, 1964).

Por otra parte la deficiencia de ácido fólico en embarazadas, les provoca anemia megaloblástica que en los países desarrollados se evita con la administración de ácido fólico y dietas ricas en hierro (Chanarin *et al*, 1968 ; Maseowitch, 1973). Por todo lo anterior consideramos importante investigar el papel de la deficiencia de ácido fólico y vitamina B₁₂ en el desarrollo de tumores trofoblásticos, para ello se cuantificaron los niveles séricos de ácido fólico y vitamina B₁₂ mediante radioinmunoanálisis, en dos grupos de mujeres con embarazos normales a término correspondientes a dos grupos socioeconómicos, uno elevado y otro bajo, así como pacientes con mola hidatiforme. De esta forma se evaluó el papel que juega la deficiencia de ácido fólico y vitamina B₁₂ como factores predisponentes en la génesis de enfermedad trofoblástica especialmente en la mola hidatiforme.

2. FUNDAMENTACION DEL TEMA

Antecedentes históricos relacionados con el embarazo molar, datan desde épocas tan remotas como la de Diocles de Cristo alumno de Hipócrates, pasando por las observaciones de Cristóbal de Vega, Reniere de Graaf, hasta que en 1751 Williams Smeline hizo la descripción morfológica más completa y le dio el nombre de mola hidatídica (anomalía del desarrollo de la placenta que a menudo se considera como un tumor benigno). Se caracteriza por vellosidades coriónicas vesiculares, avasculares acompañadas por una cantidad variable de trofoblasto proliferativo (Poen y Djojopranto 1965).

La etiopatogenia se desconoce, ninguna de las teorías que se han planteado es concluyente y solamente queda patente el hecho de que su frecuencia, se relaciona de alguna forma con aspectos socioeconómicos entre ellos la desnutrición (Acosta-Sison, 1959; Park , 1971).

A pesar de existir esta relación, no ha sido posible identificar ningún factor específico nutricional o ambiental, que sea directamente responsable de la etiología de la mola (Acosta-Sison, 1959; Manahan, Limson y Abad 1964; Poen y Djojopranto, 1965).

Así vemos que mientras en los países Asiáticos se informan frecuencias que van desde un embarazo molar por cada 82 embarazos, hasta 1 por cada 530, en Estados Unidos de América y en la mayor parte de los países Europeos cuyo común denominador es un alto nivel de vida, la frecuencia desciende notablemente y es de uno por cada 1500 embarazos (Novak, Sugar, Jones, 1991).

En nuestro medio las cifras varían dependiendo del tipo de población hospitalaria que se analice, en el hospital de Gineco Obstetricia número uno del Instituto Mexicano del Seguro Social, que maneja un tipo de población de nivel socioeconómico medio, y medio bajo, la frecuencia es de 1 por 614 embarazos (Márquez, *et al*, 1963).

En Taiwan la enfermedad trofoblástica es frecuente, donde la incidencia de la mola hidatiforme es de 1 en 125 embarazos (Hsu, *et al*, 1964; Sung, 1980).

Mientras que en el Hospital General de México se observó una incidencia de 1 en 200 embarazos que es notablemente elevada (Márquez, *et al*, 1963). Este estudio mexicano y las cifras obtenidas en Filipinas hacen pensar que la elevada incidencia en estos países esté de alguna manera relacionada con el bajo nivel social y económico.

A pesar de existir esta relación, no ha sido posible identificar ningún factor específico nutricional o ambiental, que sea directamente responsable de la etiología de la mola. Aún cuando se ha sugerido la carencia de factores nutricionales, en la etiología de los tumores coriales, no se ha intentado su identificación en forma precisa.

Entre los factores de maduración celular importantes se encuentra el ácido fólico y la vitamina B₁₂, cuya carencia repercute en tejidos con regeneración celular permanente como en la médula ósea, donde se manifiesta por los diferentes tipos de anemias megaloblásticas (Martin, *et al*, 1981).

Por lo anterior consideramos importante evaluar la participación del ácido fólico y vitamina B₁₂ en la formación de la mola hidatiforme, en muestras de pacientes provenientes de diferentes niveles socioeconómicos. Esto repercutirá en un posible método de prevención y un mejor tratamiento.

2.1 TROFOBLASTO

Es el primer tejido que prolifera activamente y se diferencia en los mamíferos eutéricos (formadores de placenta) para anidar al embrión y formar la placenta, por consiguiente sus necesidades nutricionales y metabólicas son mayores que el resto del componente celular de la blástula (Ekins y Sghezzi, 1965).

En el desarrollo del trofoblasto normal se diferencian tres tipos morfológicos de células

- 1) Citotrofoblasto
- 2) Sincitiotrofoblasto
- 3) Trofoblasto Intermedio

El conocimiento del desarrollo de las características morfológicas y funcionales de estos tres tipos de células es esencial para la comprensión de los aspectos clínicos y patológicos de los diferentes tipos de tumores en la enfermedad trofoblástica .

El trofoblasto normal se diferencia durante la gestación. La población celular predominante es el citotrofoblasto y esta se observa al principio del embarazo y va sufriendo diferenciaciones hasta la formación del sincitiotrofoblasto que es el que predomina a término del embarazo normal.

El sincitiotrofoblasto forma una barrera entre la sangre materna y los tejidos fetales, mientras que el citotrofoblasto que lo origina esta localizado principalmente del lado fetal de la placenta. Esta polarización citológica del tejido trofoblástico y su diferenciación continua durante la gestación.

El sincitiotrofoblasto es la fuente principal de secreción de HGC en la sangre materna.

De tal manera que niveles anormales de esta hormona, pueden proporcionar datos de anomalías en la placenta para la degeneración de tumores trofoblásticos como lo son la mola hidatiforme y el coriocarcinoma.

2.2 CLASIFICACION DE TUMORES TROFOBLASTICOS

Con base a sus características patológicas, los tumores trofoblásticos se clasifican en:

- a) *Mola hidatiforme*. que a su vez se subdivide en: mola completa; mola parcial y mola invasora
- b) *Coriocarcinoma*.
- c) *Tumor trofoblástico del sitio placentario*.

Esta clasificación se tomó de Jones *et al*, 1991 y solo se describirá la mola hidatiforme.

2.3 MOLA HIDATIFORME.

Es una anomalía del desarrollo de la placenta que ha menudo se considera como un tumor benigno. Esta lesión se caracteriza por vellosidades coriónicas vesiculares avasculares, acompañadas por una cantidad variable de trofoblasto proliferativo.

La mola hidatiforme se subdivide en dos categorías; mola completa y mola parcial, tomando en consideración las características morfológicas, citogenéticas y clínico- patológicas.

La mola completa . Es una mola hidatiforme en la cual se presenta una mezcla íntima de dos poblaciones de vellosidades; vellosidades coriónicas que aparecen convertidas en una masa de vesículas claras, algunas de las cuales apenas son visibles y otras alcanzan varios centímetros de diámetro y a menudo cuelgan en

forma de racimos de uvas. La masa puede crecer tanto como para llenar el útero de un embarazo normal avanzado. Las características de esta mola son:

- a) Degeneración hidrópica y tumefacción de la estroma de las vellosidades.
- b) Ausencia de vasos sanguíneos en las vellosidades tumefactas.
- c) Proliferación más o menos intensa del epitelio trofoblástico.
- d) Ausencia de feto y amnios.

La mola hidatiforme y el coriocarcinoma son trastornos de los años reproductivos. Las mujeres sexualmente activas corren el riesgo de desarrollar la enfermedad trofoblástica, pero la incidencia es notablemente más alta en las mujeres muy jóvenes o en las mayores (Atrash y Hogue, 1986).

La mola hidatiforme completa, conocida también como mola hidatiforme clásica, es la forma más frecuente de embarazo molar y enfermedad trofoblástica gestacional (ETG). Este trastorno típicamente se desarrolla entre las semanas 11 y 25 del embarazo, con una edad gestacional media de aproximadamente 18 semanas. Las pacientes con frecuencia tienen hemorragia vaginal o un crecimiento uterino excesivo para lo esperado según la edad gestacional, aproximadamente en una tercera parte de las pacientes, el útero es pequeño para la fecha de gestación, o la manifestación clínica inicial puede ser el paso repentino de vesículas molares (Martínez *et al*, 1992, Mazur *et al*, 1991).

Las molas parciales contribuyen, con el 25 - 43 % de todos los embarazos molares y ocurren entre las semanas 9a y 34ava del embarazo.

Las pacientes con molas parciales pueden tener signos y síntomas similares a los que se observan en las molas completas, pero generalmente esto es menos probable. A menudo, las pacientes con mola parcial parecen tener un aborto fallido. La preeclampsia tiende a ocurrir más tarde que la mola completa pero puede ser igualmente severa en la mola parcial.

Las molas parciales se asocian con la presencia de un feto, que con frecuencia muestra anomalías congénitas importantes.

Para explicar la patogénesis de las molas hidatiformes. Se han propuesto dos mecanismos:

- 1) Muerte embrionaria por insuficiencia del desarrollo de la circulación, con la hinchazón hidrópica resultante de las vellosidades.
- 2) Sobrecrecimiento del trofoblasto vellosos con hinchazón hidrópica secundario.

Ningún mecanismo explica adecuadamente por qué las molas surgen en un pequeño porcentaje de abortos.

2.3.1 EPIDEMIOLOGIA Y FACTORES DE RIESGO

EDAD

La mola hidatiforme y el coriocarcinoma son trastornos de los años reproductivos. Las mujeres sexualmente activas corren el riesgo de desarrollar la enfermedad trofoblástica, pero la incidencia es más alta en las mujeres muy jóvenes o mayores.

La edad tiene una relación importante con la incidencia de mola hidatiforme, como lo indica la frecuencia relativamente elevada entre los embarazos hacia el final del período de fecundidad. El efecto más evidente de la edad se observa en mujeres de 45 años, en las que la frecuencia relativa de la lesión es más de 10 veces superior que en edades comprendidas entre 20 y 40 años.

En algunas regiones geográficas, especialmente en Indonesia, y Asia, la incidencia es tan alta como de 1 en 80 embarazos (Mazur *et al*, 1991; Sivanesaratnam, 1993). La sorprendente variabilidad en las tasas de incidencia incluso dentro de las regiones como América Latina está ilustrada por la baja incidencia de mola hidatiforme, en Paraguay (1 en 5000 embarazos) comparados con la incidencia en México (5 en 1000 embarazos).

2.3.2 RASGOS Y COMPORTAMIENTO CLINICOPATOLOGICO

2.3.2.1 Mola Hidatiforme Completa

ASPECTOS CLINICOS. La mola hidatiforme completa, conocida también como mola hidatiforme clásica, es la forma más frecuente de embarazo molar y enfermedad trofoblástica gestacional (ETG). Este trastorno se desarrolla entre las semanas 11 y 25 del embarazo, con una edad gestacional media de aproximadamente 18 semanas. Las pacientes con frecuencia tienen hemorragia vaginal o un crecimiento uterino excesivo para lo esperado según la edad gestacional. Aproximadamente en una tercera parte de las pacientes, el útero es pequeño para la fecha de gestación. (Martínez *et al*, 1992; Mazur *et al*, 1991). La preclampsia (hipertensión inducida por el embarazo con edema y proteinuria), ocurre hasta en una cuarta parte de las pacientes con mola completa. En contraste con las gestaciones normales en las cuales la preclampsia ocurre en el último trimestre. Así pues, el inicio temprano de la preclampsia especialmente cuando va unida a un agrandamiento uterino excesivo, sugiere la presencia de un embarazo molar.

Otros signos clínicos del embarazo molar son hiperemesis gravídica, que ocurre en una cuarta parte de las pacientes, la embolización pulmonar del trofoblasto y el agrandamiento ovárico masivo debido a quistes teca-luteínicos benignos. El título de HGC sérica o urinaria está notablemente elevado, además el examen ultrasónico pélvico revela un patrón de tormenta de nieve que es diagnóstico de la mola hidatiforme. (Castro *et al*, 1994; Dabkin *et al*, 1991).

APARIENCIA MACROSCOPICA. Las vellosidades edematosas, grandes y pequeñas, dan la clásica apariencia de un racimo de uvas.

Las vellosidades hinchadas pueden variar desde unos cuantos milímetros hasta 3.0 centímetros de diámetro, pero generalmente, tienen un promedio de 1.5

centímetros, raramente, es posible que ocurra desarrollo fetal en la mola completa.

Después del legrado por succión, una gran cantidad de tejido sanguinolento puede ocultar las vellosidades edematosas, especialmente si se extrae una mola tempranamente en el embarazo cuando el crecimiento vellosos es menos notable. El legrado por succión también puede distorsionar las vellosidades molares al provocar que se colapsen. En estos casos, puede no haber evidencia macroscópica de agrandamiento molar, y es necesaria la evaluación histológica del material adherido a la gasa usada para recolectar el contenido uterino succionado, para establecer el diagnóstico (Martínez *et al*, 1992).

APARIENCIA MICROSCOPICA. Las molas completas se caracterizan por dos rasgos; La proliferación trofoblástica y el edema de las vellosidades, aunque generalmente hay unas cuantas vellosidades pequeñas. La mayoría de las vellosidades muestran la formación de cisternas centrales caracterizadas por una cantidad central prominente tapizada por células mesoteliales con disposición irregular. Las vellosidades por lo general son avasculares aunque ocasionalmente se encuentran vasos con eritrocitos nucleados en las molas hidatiformes incompletas o parciales. Todas las molas hidatiformes muestran un grado variable de proliferación trofoblástica sobre la superficie vellosa, con hiperplasia y anaplasia (Atrash, 1986).

De la superficie vellosa se proyectan columnas de células compuestas por Citotrofoblasto, Sincitiotrofoblasto y Citotrofoblasto intermedio. Frecuentemente el trofoblasto muestra atipia citológica. La cantidad de trofoblasto proliferativo en las molas varía mucho. Puede ser marcada, y afectar a la mayor parte de las vellosidades, o puede ser sutil y encontrarse sólo focalmente, lo que subraya la necesidad de un muestreo meticuloso. También puede haber hojas grandes de trofoblasto que parecen no estar adheridas a las vellosidades. Estas hojas de trofoblasto son el resultado de cortes tangenciales, o representan fragmentos

desprendidos del trofoblasto que prolifera en el espacio de su implantación (Mazur, 1991).

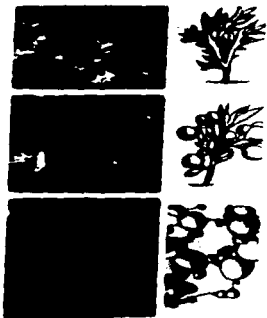


Figure 1. Morfología macroscópica de las vellosidades. A. vellosidad cónica normal, B. Mola parcial y C. Mola completa. (Tomada de Jones et al 1991).

2.3.2.2 Mola hidatiforme parcial

ASPECTOS CLINICOS.- Las molas parciales contribuyen con el 25- 43 % de todos los embarazos molares y ocurren entre las semanas 9a y 34ava del embarazo. Las pacientes con molas parciales pueden tener signos y síntomas similares a los que se observan en las molas completas, pero generalmente esto es menos probable. El agrandamiento excesivo respecto al esperado para la edad gestacional es raro, a menudo, las pacientes con mola parcial parecen tener un aborto fallido. La preclampsia tiende a ocurrir más tarde que en la mola completa pero puede ser igualmente severa en la mola parcial. Con frecuencia los niveles séricos de HGC se encuentran en el límite bajo normal para la edad gestacional. Sólo unas cuantas pacientes con mola parcial muestran

títulos de HGC acentuadamente elevados como los que se observan en la mola completa. (Mazur, 1991).

APARIENCIA MACROSCOPICA . El volumen de tejido generalmente es pequeño, menos de 100 a 200 ml. Frecuentemente las vellosidades son muy grandes y se reconocen como molares aunque son más pequeñas que las encontradas en la mola completa.

También es posible ver ocasionalmente fragmentos de tejido placentario normal. Con frecuencia puede identificarse un feto o membranas fetales. Si hay un feto, con frecuencia muestra anomalías congénitas importantes.

APARIENCIA MICROSCOPICA. La mola parcial muestra rasgos en algunas vellosidades que son similares a las observadas en las molas completas, pero el cambio molar es focal. Cuando hay evidencia de un feto o embrión, el diagnóstico es fácilmente aparente. En ausencia de tejidos fetales, deben evaluarse cuidadosamente los demás criterios morfológicos, para obtener el diagnóstico apropiado.

Por definición, debería haber una mezcla de vellosidades edematosas y vellosidades pequeñas, de tamaño relativamente normal.

Las cisternas centrales son menos notables que en las molas completas. Es posible que las vellosidades más pequeñas muestren fibrosis estromal similar a la observada en abortos fallidos.

La hiperplasia trofoblástica es menos acentuada que en la mola completa. Generalmente es más focal y muestra poca atipia, si es que muestra alguna. Otro rasgo en la mola parcial son las invaginaciones del trofoblásto en el estroma veloso, lo cual da como resultado que las vellosidades molares tengan una apariencia festoneada. Cuando las invaginaciones no muestran continuidad con el trofoblásto de la superficie, aparecen como inclusiones dentro del estroma. Las invaginaciones no son exclusivas de las molas parciales, y en ocasiones pueden encontrarse en otras condiciones, incluyendo la mola completa.

Las molas parciales se asocian con la presencia de un feto o su cobertura amniótica en contraste con la ausencia de estructuras fetales en la mayoría de las molas completas. La muerte fetal con la degeneración subsecuente de las estructuras fetales puede, sin embargo, dificultar aún más la identificación del desarrollo fetal (Mazur, 1991).

Una sutil indicación es la presencia de una circulación vellosa en funcionamiento que contiene células rojas nucleadas, rasgo que demuestra desarrollo fetal. En contraste, el embrión asociado con una mola completa generalmente muere antes de la organogénesis y, por lo tanto, no hay estructuras fetales en el espécimen. Análogamente, no hay eritrocitos fetales dentro de los vasos placentarios. Un interés teórico en el diagnóstico de una mola parcial es que el espécimen representa una gestación de gemelos con feto y una mola completa. Tales gestaciones generales pueden ocurrir, pero probablemente ocurren con poca frecuencia en relación con las gestaciones únicas de una mola parcial (Mazur, 1991).

DIAGNOSTICO DIFERENCIAL. La mayoría de las molas hidatiformes, completas y parciales, son fácilmente identificables y plantean pocas dificultades para el diagnóstico, pero algunas pueden ser muy difíciles de distinguir. Un reciente estudio inmunocitoquímico indica que la distribución de la HGC y la fosfatasa alcalina placentaria (PLAP) pueden ayudar en esta distinción. En las molas completas, hay una distribución mayor de HGC en comparación con la PLAP, mientras que en las molas parciales, se descubrió lo inverso (Mazur, 1991).

La distinción de una mola y un aborto con vellosidades hidrópicas puede ser un problema. Los abortos espontáneos se asocian con insuficiencia del desarrollo o muerte temprana del embrión. Estos especímenes muestran cierto edema vellosa o hinchazón hidrópica y una ausencia de vasos sanguíneos vellosos, características compartidas con las placentas molares. No obstante, las vellosidades del óvulo muerto están agrandadas sólo ligeramente y no toman las grandes dimensiones que se encuentran en las gestaciones molares, completas o

parciales. La formación de cisternas no ocurre en los abortos no molares. Claramente, debe haber un punto cuando una gestación en desarrollo evoluciona a un embarazo molar como "el aborto fallido de un óvulo patológico" y se desconoce el punto exacto en el cual la transformación es suficiente para merecer un diagnóstico de embarazo molar. Sin embargo, para propósitos prácticos, si un espécimen de aborto muestra edema veloso que es evidente sólo microscópicamente y carece de cisternas centrales, no deberá considerarse como un embarazo molar. En las placentas con cambio hidrópico, hay sólo tinción focal para la fosfatasa alcalina placentaria, mientras que en las molas parciales la tinción es significativamente mayor (Mazur, 1991)

El trofoblasto proliferativo del embarazo temprano también debe distinguirse de la hiperplasia trofoblástica del embarazo molar. En la gestación muy temprana, hay masas de sincitiotrofoblasto (ST) y citotrofoblasto (CT) normalmente presentes en el sitio de implantación. Es característico que, el trofoblasto que prolifera desde la superficie velosa muestra polaridad, extendiéndose desde las velosidades sólo en la dirección de la implantación, lo cual contrasta con la proliferación irregular, circunferencial del trofoblasto molar, en la gestación avanzada el crecimiento trofoblástico asociado con las velosidades es limitado, y el hallazgo de hojas de trofoblasto deberá considerarse como anormal. Si las velosidades no son molares, deberá considerarse la rara posibilidad de coriocarcinoma que se origina dentro de una placenta normal.

Cuando se encuentran grandes partes de trofoblasto atípico o proliferante sin ninguna velosidad, el diagnóstico diferencial deberá incluir coriocarcinoma o tumor trofoblástico del sitio placentario, pero no mola hidatiforme. Debe tenerse cuidado de estar seguro que el muestreo es adecuado. El examen limitado de una lesión uterina, vaginal, o pulmonar puede demostrar sólo trofoblasto, pero el succionamiento adicional podría revelar la presencia de velosidades molares.

COMPORTAMIENTO. Puede haber alteraciones severas en el sistema respiratorio inmediatamente después de la evacuación uterina de una mola hidatiforme en el

2-12% de las pacientes. Este fenómeno generalmente se atribuye a deportación masiva de trofoblasto a los pulmones, una exageración de un proceso fisiológico que ocurre en el embarazo normal. Se ha sugerido que otros factores, que incluyen sobrecarga de fluidos, edema dilucional, preeclampsia e hipertiroidismo podrían estar asociadas en la patogénesis de esta enfermedad.

La frecuencia con la cual ocurre mola invasora o coriocarcinoma después de una gestación molar depende de la sensibilidad del estudio de HGC de seguimiento, la duración del seguimiento, el tipo de terapia primaria y la terminología usada para describir las secuelas. Hertig y Sheldon, en un estudio realizado antes de que se dispusiera de análisis sensibles para la HGC y de quimioterapia citotóxica, describieron que el 16 % de las molas hidatiformes producían mola invasoras y el 2.5 % coriocarcinomas. Estos valores se confirmaron recientemente. Aproximadamente el 8-30% de las pacientes con mola hidatiforme requerirán quimioterapia en algún momento después de la evacuación primaria. La amplia variación en el porcentaje de pacientes tratadas refleja los diferentes criterios usados por varios investigadores para lo que constituye enfermedad trofoblástica persistente (Hong-Zhao Song *et al*, 1987).

Las correlaciones clínicas de la mola parcial no son también conocidas, ya que sólo recientemente ha sido identificada como una identidad separada. Puesto que la mayoría de las molas parciales tienen evidencia de desarrollo de un embrión o feto, algunos autores han considerado a toda gestación molar con un feto asociado como una mola parcial independientemente de la morfología de las vellosidades, parece que el riesgo de ETG (enfermedad trofoblástica gestacional) persistente o metastásica en menor después de una mola parcial que después de una mola completa (Hong-Zhao Song *et al*, 1987).

No obstante, aunque el diagnóstico de mola parcial indica un riesgo reducido de ETG persistente que requiera tratamiento, las pacientes con este diagnóstico necesitan el mismo seguimiento que las pacientes con mola completa hasta que se sepa más acerca del comportamiento de la mola parcial.

Se han analizado varios rasgos clínicos y patológicos en un intento de identificar a las pacientes que corren un mayor riesgo de desarrollar ETG persistente después de la evacuación uterina de una mola, pero la mayoría de los estudios no han distinguido las molas parciales de las completas.

Sin embargo, importantes factores de riesgo en más del 60 % de las pacientes quienes han requerido quimioterapia subsecuente, incluyeron úteros grandes para la fecha y agrandamiento de los ovarios debido a quistes luteínicos tecaes.

Entre el 0.6 y el 1.5 de las pacientes que han tenido una mola hidatiforme completa corren el riesgo de tener embarazos molares recurrentes.

2.3.3 INCIDENCIA Y DISTRIBUCION GEOGRAFICA

La incidencia de mola hidatiforme y del coriocarcinoma varia ampliamente en todo el mundo, es mayor en países Asiáticos y algunos de América Latina, y es substancialmente más baja en América del Norte, Europa y Australia. La tasa de incidencia para la mola hidatiforme es tan alta como 11.5 por 1000 nacimientos en Indonesia y tan bajo como 0.5 por 1000 nacimientos en los Estados Unidos.

En México la incidencia de mola hidatiforme reportada es de 1 en 200 embarazos esta cifra varía de acuerdo a los resultados de estudios obtenidos de los diferentes hospitales (Jones *et al*, 1991). No obstante, las tasas de incidencia son difíciles de comparar, debido a variaciones en la metodología de estos estudios. Sin embargo, las mujeres en los Estados Unidos que nacieron fuera de Norteamérica emigradas de Sudamérica parecen tener un mayor riesgo.

Aunque estos signos clínicos y síntomas permiten el diagnóstico de un embarazo molar antes de la evacuación, la presentación clínica es bastante variable, y muchas molas no son reconocidas antes del legrado (Mazur *et al*, 1991).

2.4 GONADOTROPINA CORIONICA Y CTROS MARCADORES DE TUMORES

En la enfermedad trofoblástica gestacional, se ha comprobado que la gonadotropina coriónica humana, es un marcador ideal del tumor. Se produce principalmente por ST (sincitiotrofoblasto), casi invariablemente está presente cuando existe tejido trofoblástico, su presencia o ausencia es crítica como factor de diagnóstico, seguimiento y terapia de la ETG.

La HGC es una glicoproteína compuesta por dos cadenas peptídicas: alfa y beta, insertadas a una porción carbohidrato, posee un elevado contenido de ácido sialico.

En el embarazo normal, la HGC alcanza un nivel pico de 50,000-100,000 mU/ml aproximadamente las 10 semanas de gestación y disminuye a 10,000-20,000 mU/ml a las 20 semanas, y permanece a ese nivel hasta el término. Se han informado niveles tan altos como, 600,000 mU/ml al principio del embarazo.

En la gestación molar, los niveles de HGC muestran títulos de HGC muy elevados, de más de 2 millones de mU/ml. Los títulos de HGC elevados son más comunes en los embarazos molares completos comparados con los parciales (Ozturk, 1991).

La desaparición de la HGC del suero medida mediante la vida media muestra dos componentes, uno con una vida media de 6 horas y un componente más lento con una vida media de aproximadamente 30 horas. Con RIA (radioinmunoanálisis) sérico para la beta-HGC es posible medir la HGC hasta un nivel de 1.6-5 mU/ml, dependiendo del nivel más bajo de sensibilidad medido en el laboratorio que realiza la prueba.

Sin embargo, raramente el coriocarcinoma puede estar asociado con niveles indetectables de HGC. El fluido cerebroespinal también puede ser analizado en busca de la presencia de HGC en pacientes con el riesgo de metástasis en sistema nervioso central por coriocarcinoma. Una relación entre suero o líquido cefalorraquídeo de menos de 60 sugiere, pero, no diagnóstica, metástasis en SNC (sistema nervioso central). La medición de otras proteínas específicas del embarazo en conjunción con la HGC puede ser útil en el seguimiento de pacientes con ETG. La medición de la subunidad alfa-HGC puede ayudar a identificar a pacientes con riesgo de recurrencia después de una quimioterapia inicial exitosa (Ozturk, 1991).

El HPL (hormona placentaria), se sintetiza en los tejidos trofoblásticos, pero tienen una vida media rápida y, de tal suerte puede ser indefectible en el suero a pesar de la presencia de metástasis. Goldstein describió que los niveles de HPL están correlacionados inversamente con el grado histológico de las molas hidatiformes, lo que sugiere que las pacientes con niveles bajos de HPL junto con niveles altos de HGC son un grupo de alto riesgo. Además, puesto que la mayor

parte de las células en el ST (sincitiotrofoblasto) contienen HPL en comparación con la HGC, el HPL puede ser útil como un marcador para esta neoplasia (Ozturk,1991).

La beta-glicoproteína específica del embarazo (SPI) frecuentemente esta presente en la ETG. Esta proteína es menos sensible que la HGC para dar un seguimiento a la ETG, pero en unas cuantas pacientes con enfermedad recurrente, ha habido niveles elevados de SPI cuando la HGC era indetectable. También se sugiere que la relación entre la SPI y la beta-HGC pudiera reflejar el grado de diferenciación de las células trofoblásticas, y se encuentran niveles más bajos en el coriocarcinoma que en la mola hidatiforme.

Otros marcadores, incluyendo la proteína placentaria 5-(PP5) Y la proteína A del plasma asociada al embarazo no parecen ofrecer ninguna ventaja sobre el monitoreo de la HGC (Ozturk, 1991).

2.4.1 TRATAMIENTO Y SEGUIMIENTO DE LA MOLA HIDATIFORME.

Los principios básicos del tratamiento de la ETG incluyen la identificación, cuando sea posible, del tipo histológico específico de la ETG, el seguimiento de los títulos séricos de la HGC, y la institución de la quimioterapia cuando sea apropiado. El embarazo molar completo o parcial, generalmente se trata primero con un legrado por succión del útero.

Algunos investigadores recomiendan la quimioterapia profiláctica con dactinomicina en coincidencia con la evacuación por succión para pacientes con alto riesgo de enfermedad persistente, especialmente aquellas con úteros grandes para la fecha de embarazo y agrandamiento ovárico debido a los quistes luteínicos tecales. En las pacientes a quienes la conservación de la fertilidad no es una consideración, la histerectomía abdominal es un enfoque alternativo efectivo como un tratamiento inicial del embarazo molar, pero es imperativo el seguimiento cuidadoso. Independientemente del método inicial de eliminación de

la mola hidatiforme, deberán tomarse radiografías torácicas antes del tratamiento y 4 semanas más tarde para excluir la presencia de metástasis.

El metotrexate, un antagonista del ácido fólico, fue el primer fármaco del que se informó tenía éxito en la terapia del coriocarcinoma. Subsecuentemente se han usado mucho otros agentes quimioterapéuticos, especialmente dactinomicina, y un agente alquilante (ciclofosfamida o clorambucilo).

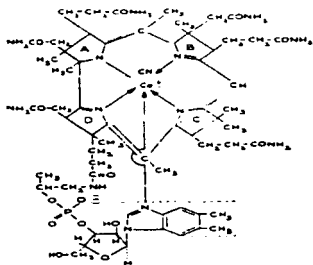
La terapia inicial para la enfermedad persistente después de un embarazo molar generalmente consiste en metotrexate o dactinomicina o una combinación de los dos. La ETG de alto riesgo se trata con una combinación de dactinomicina, metotrexate y un agente alquilante. Alternativamente, Bagshawe (Kohorn, 1991) ha desarrollado un programa de quimioterapia multiagentes (hidroxiurea, dactinomicina, metotrexate, ciclofosfamida, doxidrubicina) y parece ofrecer una mayor tasa de remisiones sostenidas para pacientes de alto riesgo y para aquellas que no se han beneficiado con otras formas convencionales de quimioterapia. Otros agentes quimioterapéuticos han sido usados exitosamente para tratar ETG (Kohorn, 1991).

2.5 ACIDO FOLICO Y VITAMINA B₁₂

2.5.1 VITAMINA B₁₂ Y SU ESTRUCTURA QUIMICA.

La cobalamina (vitamina B₁₂) ha constituido un auténtico reto a la bioquímica y a la medicina desde que George Minot y William Murphy en 1926, descubrieron que la anemia perniciosa podría tratarse alimentando a los pacientes con grandes cantidades de hígado de bacalao. La cobalamina fue purificada y cristalizada en 1948 y su estructura compleja tridimensional fue interpretada por Dorothy Hodgkin en 1956 (Goodman y Gilman, 1978).

La cianocobalamina es un complejo vitamínico de cobalto necesario para la eritropoyesis normal. La absorción inadecuada de esta vitamina causa una anemia que se caracteriza por la aparición en el torrente sanguíneo de grandes precursores primitivos de los eritrocitos llamados megaloblastos.



Estructura química de la vitamina B₁₂ (Tomada de: Stryer, 1988).

Una remisión completa del síndrome de deficiencia ocurre cuando la cianocobalamina se inyecta parenteralmente, pero no cuando se administra por vía bucal, a menos que esté presente el factor intrínseco secretado por la mucosa gástrica. La anemia debida a una ingestión inadecuada de cianocobalamina en la dieta es muy rara, al parecer debido a que los requerimientos diarios mínimos son muy bajos y la vitamina se encuentra en la mayor parte de los alimentos de origen animal.

Por lo tanto, los estados de deficiencia que se ven en la clínica se deben principalmente a una absorción defectuosa de la cianocobalamina. La absorción

inadecuada puede deberse a enfermedades intestinales primarias tales como el esprue o, a deficiencia del factor intrínseco de gastrectomía. En los pacientes con anemia megaloblástica específica, llamada anemia perniciosa, existe deficiencia de factor intrínseco debido a una atrofia idiopática de gran parte de la mucosa gástrica.

La cianocobalamina se une firmemente al factor intrínseco en el intestino. El complejo de factor intrínseco-cianocobalamina se une luego a receptores específicos en el íleon y la cianocobalamina es transportada a través del epitelio intestinal. Se requiere tripsina para que este proceso sea eficiente y en algunas ocasiones la absorción está disminuida en los pacientes con insuficiencia pancreática.

Se desconocen los detalles del proceso de absorción, pero se ha sugerido que el papel del factor intrínseco en el proceso es de estimular la pinocitosis. Esto explicaría cómo puede absorberse una molécula tan grande (Martín *et al.*, 1994).

2.5.2 FUNCIONES METABOLICAS

Las cianocobalaminas intervienen en muchos sistemas metabólicos en el hombre, son esenciales para el crecimiento, la nutrición, y de la hematopoyesis normal, para la producción de todas las células epiteliales, incluso las del tubo digestivo y para conservar la mielina del sistema nervioso. Donde quiera que se efectúe la síntesis de nucleoproteínas, por lo tanto donde las células se produzcan, se necesitará cobalamina, probablemente en cantidad proporcional a la rapidez de la proliferación celular

La absorción intestinal de la vitamina B₁₂ se mide por los sitios receptores en el íleon que requieren que la cobalamina se fije por factor intrínseco, una glucoproteína altamente específica, secretada por las células epiteliales de la mucosa gástrica. Otras proteínas fijadoras de cobalamina, conocida colectivamente como proteína R, se secretan por las glándulas salivales y el

estómago y se unen a la cobalamina fuertemente. Las proteínas R, son degradadas normalmente por las proteasas pancreáticas, en tanto que el factor intrínseco no es sensible a ellas. En la insuficiencia pancreática, las moléculas de cobalamina no son liberadas de las proteínas R, y por lo tanto no pueden fijarse al factor intrínseco para ser absorbidas en forma normal (Martín *et al.*, 1994).

Para la absorción de la cianocobalamina existe un sistema de transporte especial en el que el estómago segrega una glucoproteína denominada factor intrínseco que se une a la cobalamina en el lumen intestinal. Este complejo enlaza posteriormente un receptor específico en el epitelio que recubre el íleon. El complejo de cianocobalamina y factor intrínseco se disocia por un factor de liberación y mediante un transporte activo a través de la membrana del íleon penetra en el torrente sanguíneo. La anemia perniciosa se produce por una deficiencia de factor intrínseco, el cual conduce a una deficiencia de absorción de cianocobalamina.

Esta enfermedad se trató originalmente, suministrando a los pacientes grandes cantidades de hígado, una fuente rica de cianocobalamina, para que esta vitamina fuera absorbida en ausencia del factor intrínseco. La terapia más eficaz es la inyección mensual de cobalamina por vía intramuscular.

Los animales y las plantas son incapaces de sintetizar cobalamina. Esta vitamina solo se sintetiza por los microorganismos, particularmente por las bacterias anaerobias. Un individuo normal requiere menos de 10 microgramos de cianocobalamina por día. La deficiencia nutritiva de cobalamina es rara puesto que esta vitamina se encuentra prácticamente en todos los tejidos animales.

2.5.3 FUENTES NATURALES

La vitamina B₁₂ es la más potente de las vitaminas conocidas. La fuente original y única del compuesto en la naturaleza es la síntesis por microorganismos, se le puede encontrar en los productos vegetales solo si están contaminados con

microorganismos. Su existencia en los tejidos animales procede de los alimentos o se debe a la síntesis microbiana en el tubo digestivo. En el hombre la síntesis de esta vitamina tiene lugar en el intestino grueso, sitio en el que no se absorbe. Los excrementos de los animales y del hombre suelen contener grandes cantidades de cianocobalamina. Tanto las personas normales como los enfermos con anemia perniciosa en recalda excretan diariamente unos 5 mg de vitamina B₁₂ en la materia fecal.

Las cobalaminas que se encuentran en forma natural en los alimentos están unidas a proteínas y para su absorción debe romperse este enlace con calor o por la proteólisis (Martín *et al*, 1994).

2.5.4 DEFICIENCIAS METABOLICAS.

La deficiencia de la vitamina B₁₂ se puede producir por cualquiera de los siguientes mecanismos.

1. **Dieta inadecuada:** Esta es una causa sumamente rara de anemia megaloblástica y solo se observa en personas que se abstienen totalmente de los alimentos animales, inclusive en leche y huevos. Se sabe que, por ejemplo, los vegetarianos rigurosos desarrollan esta forma de deficiencia de vitamina B₁₂.
2. **Producción deficiente del factor intrínseco:** Esta es la causa más común de la deficiencia de vitamina B₁₂. Anemia perniciosa (AP). La anemia perniciosa es una anemia alimenticia " condicionada " de vitamina B₁₂, causada por una deficiencia de la mucosa gástrica para secretar el factor intrínseco. Esta anomalía está determinada genéticamente, pero en general no se manifiesta hasta la edad avanzada.

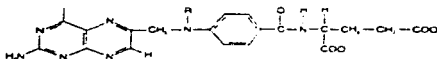
Estos trastornos suceden con igual frecuencia en varones y mujeres. Se produce a menudo anorexia, malestar, debilidad, dificultad respiratoria y la combinación de palidez y de ictericia que da un color amarillo limón a la piel. La lengua puede estar ulcerada, blanca y pálida (glositis atrófica) o roja y áspera (glositis aguda).

Los sistemas gastrointestinales pueden ser importantes e incluyen el dolor abdominal episódico, estreñimiento y diarrea. Una degeneración difusa e irregular de las sustancias blanca del sistema nervioso central afecta de manera característica los cordones posterior y lateral de la médula espinal (degeneración combinada subaguda) y a veces otros sitios. Las sensaciones simétricas de pinchazos en las partes distales de las extremidades, entumecimiento perestasis, pérdida del sentido de la posición (dificultad para el equilibrio y la marcha), y del sentido de la vibración (quizás el sentido más constante) indican lesiones de los cordones posteriores. Si están implicados los laterales, aumentan la debilidad, la espasticidad y los reflejos profundos tendinosos; en los estados avanzados a veces se afecta el cerebro y el paciente muestra irritabilidad inestabilidad emocional o cambios en cuanto a la personalidad. Alguna vez se ha utilizado el término "anemia megaloblástica" para designar esto último.

2.6 ACIDO FOLICO

2.6.1 Estructura química

El ácido fólico (ácido pteroilglutámico, APG) Tiene la siguiente fórmula estructural:



Estructura química del ácido fólico (Tomado de: Stryer, 1988).

Las porciones principales de la molécula son la pteridina enlazada con un puente metileno al ácido paraminobenzoico, que a su vez su unión peptídico con el ácido glutámico.

El término fólico deriva del latín *folium* "hoja". La actividad del folato puede estimarse química y microbiológicamente (Herbert y Bertino, 1967), también por radioinmunovaloración.

2.6.2 FUNCIONES METABOLICAS

Debida a la estrecha relación entre el metabolismo del ácido fólico, la cobalamina y la presencia de anemia megaloblástica cuando una u otra de estas vitaminas es deficiente, la distinción clínica entre los dos estados de deficiencia es difícil en algunas ocasiones. Sin embargo, en un enfermo con una deficiencia verdadera de ácido fólico, la administración de 300-500 mg de folato por día producirá una respuesta hematológica positiva. Esta pequeña dosis no logrará respuesta en un enfermo con anemia perniciosa, esto es, con deficiencia de vitamina B₁₂.

El empleo de esta dosis conservativa pero adecuada de folato puede servir como un medio de diferenciación entre la deficiencia de vitamina B₁₂ y la de folatos (Casaneva, *et al* 1995).

2.6.3 FUENTES NATURALES

Los folatos abundan en la naturaleza y se encuentran en casi todos los alimentos. Los de mayor contenido de folato por unidad de peso en seco son las levaduras, el hígado y las verduras. También hay algunas frutas con contenido relativamente alto de folato. El 50 a 95 % del folato de los alimentos se destruye por la acción prolongada al calor, o por largo tiempo de permanencia en los envases de conserva.

Esta es una causa importante de deficiencia de folato en el hombre (Herber, 1973). La cantidad total de folato en una dieta estadounidense " normal " varía

de 50 a 200 μg / al día. El porcentaje absorbido de la cantidad total de folato alimenticio ingerido varía de un alimento a otro. Los folatos se encuentran en la naturaleza primariamente en forma de conjugados, en cuya estructura, hay más de una molécula de ácido glutámico.

El producto obtenido de la levadura contiene 7 moléculas de ácido glutámico y se denomina ácido pteroilglutámico. Las conjugasas que existen en los tejidos vegetales y de los mamíferos liberan pteroidiglutamatos y pteroilmonoglutamatos para hacer absorbible el folato.

Aproximadamente se absorbe 90% monoglutamato, pero solo el 50 % del heptaglutamato. No hay pruebas convenientes de que el ácido pteroilglutámico se encuentre como tal en ninguna fuente natural su aislamiento de las fuentes en el pasado se debió a oxidación e hidrólisis de las formas reducidas conjugadas naturales.

2.6.4 DEFICIENCIAS DE ACIDO FOLICO

También la deficiencia de ácido fólico puede producirse por varios mecanismos. Este ácido existe en gran variedad de alimentos, como los huevos, la leche, las verduras de hojas, levaduras, hígado y fruta, también se forma por las bacterias intestinales. Es casi imposible conseguir una dieta deficiente de ácido fólico. El adulto normal requiere unos 50 μg al día.

En este momento todavía no aparecen cambios en el epitelio intestinal. Por esto, en el hombre que no toma ácido fólico con la dieta, la anemia aparecerá a los seis meses.

Los rasgos de la sangre periférica y de la médula ósea en la anemia megaloblástica, debido a una deficiencia de ácido fólico se parecen a los de la deficiencia en vitamina B₁₂ pero la leucopenia y también la trombocitopenia son menos constantes. La deficiencia de ácido fólico, de manera general se ha encontrado en asociación con algún factor complicador.

2.6.5 CLASIFICACION DE LOS DEFICIT EN ACIDO FOLICO

1. Ingesta inadecuada de ácido fólico: Anemia megaloblástica de la infancia; la anemia megaloblástica de la infancia es rara en los Estados Unidos, puesto que se asocia con una malnutrición generalizada. Puede darse con más facilidad cuando una infección o una diarrea aumentan las necesidades de ácido fólico.

2. Anemia megaloblástica en el embarazo: Esta anemia se da con alguna frecuencia debido a las necesidades de ácido fólico del feto. Los niveles del plasma de la madre bajan gradualmente durante el embarazo y, en el momento del parto el nivel plasmático de ácido fólico del recién nacido es cinco veces mayor que el de la madre. La anemia megaloblástica es más frecuente en las mujeres multíparas, puede precipitarse por una infección y casi siempre se debe a una deficiencia de ácido fólico y no de vitamina B₁₂. Puede estar justificado suplementar profilácticamente la dieta con ácido fólico por vía oral durante el embarazo (Martín, *et al*, 1994)

3. Anemia megaloblástica alimenticia: Esta anemia se encuentra sobre todo en el trópico y en la India, y también ahí suele estar asociada a un aumento en la demanda de ácido fólico como en el embarazo, en el crecimiento rápido en la infancia, infección o en la anemia hemolítica. Personas mayores con dietas inadecuadas en los Estados Unidos han desarrollado una anemia megaloblástica por deficiencia de ácido fólico, hecho que se reconoce cada vez con más frecuencia en estos últimos años.

4. Enfermedad Hepática.- La hepatopatía asociada al alcoholismo puede llevar a una anemia megaloblástica por deficiencia de ácido fólico, debido a que la dieta del alcohólico es inadecuada. Pero, con una ingesta adecuada de ácido fólico en la dieta, la anemia que se encuentra junto con la enfermedad hepática es macrocítica y normoblástica y no megaloblástica (Martín, *et al*, 1994).

5. Absorción deficiente de ácido fólico ; Esto ocurre en asociación con los síndromes de malabsorción explicados antes y en el síndrome de la asa ciega, en el cual las bacteria usan perfectamente el ácido fólico.

6. Aumento de la demanda de ácido fólico: Ya se ha mencionado el aumento de su necesidad en el embarazo y en los lactantes (parto múltiple). El aumento en el recambio de células en una neoplasia o en la hematopoyesis muy estimuladas de las anemias hemolíticas originan a veces una eritropoyesis megaloblástica. Esto se basa en el aumento de la demanda y en un suministro marginal de ácido fólico.

7. Utilización inadecuada de ácido fólico; La utilización inadecuada de ácido fólico es muy rara, pero se puede dar en ciertos casos.

Los antagonistas del ácido fólico, como el metotrexate, bloquean el metabolismo del ácido fólico por lo que se utilizan en el tratamiento de algunas neoplasias malignas. Además de inhibir el crecimiento del tumor, producen también una eritropoyesis megaloblástica.

Algunos anticonvulsivos como ejemplo; la difenilhidantoina y el antipalúdico pirimetamina, tienen efectos antifólicos.

Además el alcohol, puede tener efecto directo suprimiendo la hematopoyesis mediante el bloqueo del metabolismo del ácido fólico.

Diagnóstico del déficit en ácido fólico: Se sospechará un déficit de ácido fólico o vitamina B₁₂ cuando la sangre y médula ósea muestran los hallazgos característicos de la anemia megaloblástica, entonces se practican las pruebas habituales de niveles séricos de folatos y también de vitamina B₁₂.

Actualmente se sabe que los derivados del ácido fólico influyen en la hematopoyesis pero, que también otros factores son necesarios para el desarrollo completo de las células sanguíneas. El papel fundamental del ácido fólico en el crecimiento y en la producción de células.

Debido a que las células de la sangre están sujetas a un ritmo relativamente rápido de síntesis y destrucción, no es de sorprender que una de las primeras alteraciones producidas por una deficiencia de ácido fólico, sea la interferencia en

la producción de eritrocitos o que los componentes antagonistas del ácido fólico inhiban fácilmente la formación de leucocitos.

El folato de los tejidos es cercano a 70 mg en todo el cuerpo de los cuales un tercio esta en el hígado; como sería de esperar, el folato es incorporado a los eritrocitos durante la eritropoyesis y es retenido ahí durante toda su vida. Excepto por solo una ligera caída de concentración. De hecho, el folato de los glóbulos rojos es un indicador fidedigno del estado de nutrimento con folato en todo el cuerpo.

El frote sanguíneo es una prueba sencilla que permite establecer la presencia de macrocitos característicos de la anemia producida por deficiencia de ácido fólico o de vitamina B₁₂ pero no permite distinguir entre ambas.

La concentración sérica de folatos es un indicador específico del estado de nutrición en folatos; sin embargo, indica la ingestión reciente de esta vitamina y no se relaciona con la reserva corporal, para lo cual es necesario determinar la concentración de folatos en los eritrocitos. Cabe mencionar que no es específica y puede darse también a una deficiencia de vitamina B₁₂ (Casanueva et al 1995; Martín, *et al*, 1994).

2.7 RADIOINMUNOANÁLISIS (RIA).

Las propiedades de los átomos radioactivos pueden emplearse con fines pacíficos, de tal forma que su uso es muy frecuente en la industria, la geología, la producción de energía eléctrica, la agricultura, la veterinaria, la medicina, la investigación y otras áreas afines.

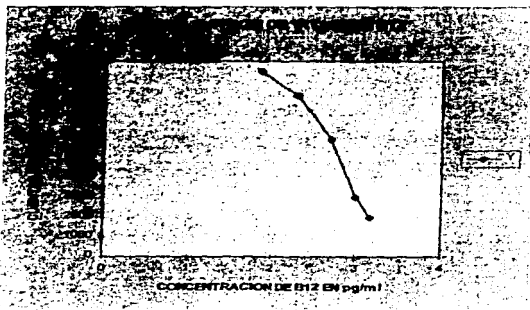
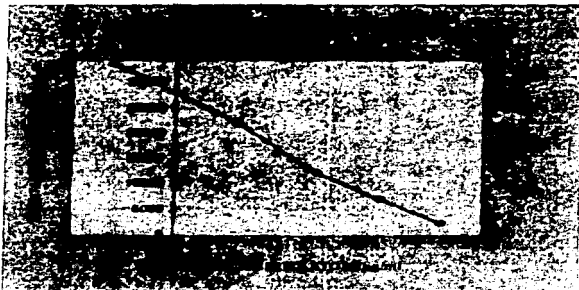
En el caso de la medicina estos átomos radioactivos o radioisótopos se usan para el diagnóstico y/o tratamiento de enfermedades diversas. Para el diagnóstico se emplea un sistema "*in vitro*", como cualquier análisis de laboratorio denominado radioinmunoanálisis, que es más conocido por sus siglas: RIA es una técnica que se inicio a partir de la década de los sesenta.

El RIA es una técnica muy sensible y específica, con ella se puede cuantificar diversas sustancias del organismo humano como las vitaminas, hormonas, drogas y otras más que se encuentran en pequeñas concentraciones o que son muy semejantes a otras, por estas razones por algún tiempo se dificultó su cuantificación con precisión. Para esto sólo se requiere una muestra del producto biológico como la orina, suero, sangre total, saliva o líquido cefalorraquídeo.

El RIA combina las ventajas de la sensibilidad conferida por la radioactividad y la especificidad implícita en las reacciones de Ag-Ac (antígeno-anticuerpo), por lo cual se pueden cuantificar metabolitos que de otro modo no son detectables.

RIA es una técnica analítica sensible, específica y reproducible que se realiza *"in vitro"*, cuya finalidad es determinar la concentración de una sustancia. Se basa en una reacción de competencia entre dos Ag homólogos o semejantes entre sí, uno marcado con un isótopo radioactivo y otro no marcado o frío, que compiten por los sitios de unión de un Ac específico, siguiendo la ley de acción de masas. Después de un período de incubación en donde se alcanza el equilibrio entre las moléculas de Ag unidas o no al Ac, se emplea un sistema de separación que permite distinguir dos fracciones: la unida y la libre. Con el empleo de antígeno con concentraciones conocidas o calibradores se elabora una gráfica llamada curva de calibración, en donde, al interpolar el valor del porcentaje de radioactividad obtenido de una muestra de un paciente por RIA se puede establecer la concentración del analito a cuantificar en esa muestra del paciente (Zambrano, *et al*, 1996).

Curvas de calibración para la determinación de ácido fólico y Vitamina B₁₂



2. 7. 1 FUNDAMENTO DEL METODO DE RIA, PARA ACIDO FOLICO Y VITAMINA B₁₂

Los radioinmunoanálisis se basan en la competencia, entre la sustancia a determinar y una cantidad fija de trazador marcado radioactivamente, por un número limitado de puntos de enlace específico.

En este análisis doble, el folato sérico compite con el folato marcado con ¹²⁵I por puntos en la proteína enlazadora de folato, y la vitamina B₁₂ sérica compite con la vitamina B₁₂ marcada con ⁵⁷Co por puntos en el factor intrínseco purificado.

Antes del análisis, se liberan la vitamina B₁₂ y el folato de sus respectivas proteínas enlazadoras en el suero, esto se consigue mezclando la muestra con trazador e incubando con agente de desnaturalización en presencia de cianuro de potasio. Este proceso tiene lugar en un intervalo de pH de 12.8 a 13.0 y desnaturaliza irreversiblemente las proteínas enlazadoras endógenas.

Tras la desnaturalización, las muestras se incuban a pH 9.5 con una solución que contiene factor intrínseco porcino purificado y proteína enlazadora de folato.

La separación de la fracción enlazada a la proteína se consigue mediante la adsorción de la fracción libre en el carbón vegetal recubierto. Tras la centrifugación, se cuenta el líquido sobrenadante en un contador de centelleo para radiación gamma adecuado, capaz de resolver las energías de la radiación gamma de ⁵⁷Co y ¹²⁵I.

La concentración de vitamina B₁₂ y folato en las muestras en las muestras problema puede interpolarse a partir de curvas patrón, representando la porción de vitamina B₁₂ marcada con ⁵⁷Co y Folato marcado con ¹²⁵I enlazados en presencia de soluciones de referencia que contienen concentraciones conocidas de Cianocobalamina (Vitamina B₁₂) y ácido Fólico (Zambrano, *et al*, 1996).

3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La mola hidatiforme presenta una incidencia variable entre países desarrollados y subdesarrollados, de acuerdo a estudios epidemiológicos (Mc Gregor, *et al*, 1969).

Esta patología existe desde tiempos muy remotos, hasta la fecha no se ha encontrado la etiología del problema. Se han propuesto dos mecanismos que explican la aparición de la mola hidatiforme:

- a) Insuficiencia del desarrollo de la circulación fetal, con la hinchazón hidrópica resultante de las vellosidades.
- b) Sobrecrecimiento del trofoblasto vellosos, con hinchazón hidrópica secundaria.

Ningún mecanismo explica aún adecuadamente cuales son las causas que originan las molas hidatiformes, y por consiguiente se desconoce el origen de esta patología. Aún cuando estudios epidemiológicos y citogénicos han considerado factores importantes en su desarrollo como lo son la edad, incidencia, distribución geográfica, factores genéticos y nutricionales.

Teniendo en cuenta que el ácido fólico es necesario para la síntesis de ADN, y dado que esta molécula contiene la información para la regulación del crecimiento y actúa en los procesos de división celular, como en la mitosis, es importante conocer cuál es el papel que juega en la formación de algunos tumores germinales.

La deficiencia de folatos se desarrolla con más rapidez que la de vitamina B₁₂ debido a las diferencias en las velocidades de recambio celular. Mientras que las deficiencias de folatos se asocian con frecuencia a consumos inadecuados en la dieta. La deficiencia de vitamina B₁₂ casi siempre se debe a defectos en la absorción o a la falta de secreción del factor intrínseco indispensable para la absorción de la cianocobalamina por parte de la mucosa gástrica (Casanueva, *et al*, 1995).

Desde el punto de vista morfológico es imposible distinguir entre la deficiencia de folatos y cianocobalamina, por lo que es necesario recurrir a estudios epidemiológicos y bioquímicos para llegar a un diagnóstico correcto. Esto reviste particular importancia debido aun cuando las anomalías hematológicas son reversibles, la falta de un diagnóstico y un tratamiento oportunos puede impedir que se reviertan las alteraciones neurológicas que se desarrollan cuando hay deficiencia de vitamina B₁₂.

Por lo tanto si una de las causas de la etiología de la mola hidatiforme fuera la deficiencia de estas vitaminas (ácido fólico y vitamina B₁₂), se podría prevenir antes y después de los embarazos, y así disminuir la formación de molas hidatiformes que pueden degenerar en verdaderos cánceres malignos como lo son: la mola invasora y el coriocarcinoma.

Por todo lo anterior se considera importante llevar a cabo un estudio donde se evalúen algunos parámetros nutricionales como lo son: los niveles de ácido fólico y de vitamina B₁₂ en pacientes con mola hidatiforme y compararlo con un grupo testigo de embarazos normales a término, de diferentes grupos socioeconómicos. En el caso que se encontrara una asociación de los niveles alterados de ácido fólico y vitamina B₁₂ con esta patología, los resultados de evaluar estos parámetros podrían ser útiles para hacer un seguimiento adecuado de estos pacientes y así aunarlos con los de estudios Gonadotropinas coriónicas, radiografías de tórax, ecosonograma y ultrasonido. Esto permitiría una mejor evaluación de estos pacientes para darles un tratamiento adecuado.

4. OBJETIVOS:

- i) Analizar la participación del estado nutricional con énfasis en los niveles de ácido fólico y vitamina B₁₂ en la enfermedad trofoblástica.
- ii) Evaluar los niveles de Acido fólico y vitamina B₁₂ en mujeres:
 - a) Con embarazo normal a término y nivel socioeconómico bajo.
 - b) Con embarazo normal a término con nivel socioeconómico alto.

5. HIPOTESIS

Con base a los antecedentes epidemiológicos de la patología y naturaleza de la enfermedad trofoblástica y sabiendo que su etiología es desconocida, se pretende establecer una asociación con aspectos nutricionales, en donde se estudiará la participación del ácido fólico y la vitamina B₁₂ en la formación de la mola hidatiforme con el fin de proponer un posible método de prevención para esta patología.

6. MATERIAL

6.1 MATERIAL BIOLÓGICO

Se tomaron 5 ml de muestra de sangre venosa a los siguientes grupos de pacientes:

- a) A 10 mujeres que presentaron aborto o evacuación molar reciente. La muestra se les tomó antes y después de la evacuación de la mola hidatiforme, además se les realizó verificación anatomopatológica.
- b) A un grupo testigo de 15 mujeres con embarazo a término normal, de nivel socioeconómico bajo, provenientes del pabellón de Gineco-obstetricia del Hospital General S. S. de la Ciudad de México .
- c) A otro grupo testigo de 15 mujeres de embarazo a término normal del Hospital Angeles del Pedregal, provenientes de la Ciudad de México de niveles socio-económicos diferentes.

6.2 MATERIAL DE LABORATORIO

- a) Pipetas automáticas Gilson con capacidad para 100 y 200 microlitros.
- b) 100 tubos de polipropileno o poliestireno con fondo redondo de 5 ml.
- c) 2 gradillas
- d) Pinzas
- e) Guantes
- f) Cubrebocas
- g) Papel parafilm
- h) Puntas para pipeta

6.3 EQUIPO DE LABORATORIO

- a) Centrifuga clínica marca Solbat a 1500 g .
- b) Agitador vortex Genie TM Scientific Industries
- c) Contador de Centelleo gamma Pakar, capaz de discernir entre las energías de radiación gamma de ^{125}I y ^{57}Co .
- d) Cronómetro marca Mentor

6.4 REACTIVOS

- a) Solución de folato marcado con ^{125}I con agente antimicrobiano.
- b) Solución de vitamina B₁₂ marcada con ^{57}Co (4 μCi) con agente antimicrobiano.
- c) Diluyente del trazador con agente antimicrobiano.
- d) Reactivo de desnaturalización

- e) Seis patrones de referencia de cada uno, liofilizados de Cianocobalamina (Vitamina B₁₂) y ácido fólico (fólico).
- f) Solución de reactivo enlazante que contiene factor intrínseco porcino purificado con agente antimicrobiano.
- g) Una solución de reactivo enlazante no específico, con agente antimicrobiano.
- h) Agua estéril
- i) Comprimidos recubiertos de Carbón vegetal
- j) Ascorbato sódico

7. METODOS

7.1 Determinación de Vitamina B₁₂ y ácido fólico

Para determinar ácido fólico y vitamina B₁₂ se utilizó el método de RIA (radioinmunoanálisis) que cuantifica ácido fólico y B₁₂ en forma simultánea por un procedimiento inmunoquímico que emplea sustratos radioactivos.

1. Se etiquetaron todos los tubos para las muestras y para los patrones.
2. Se pipetearon alícuotas de 200 µl de los patrones y muestras en los tubos de polipropileno o poliestireno según el protocolo.
3. Se colocaron 100 µl de la solución de trazador de trabajo.
4. Se pipetearon 100 µl de reactivo de desnaturizar en todos los tubos.
5. Se mezclaron todos los tubos en el vortex e incubaron a temperatura ambiente (18-28°C) por 15 min.

6. Se pipetearon 100 μ l de proteína enlazadora en todos los tubos.
7. Se mezclaron todos los tubos en vortex, se cubrieron e incubaron a temperatura ambiente (18-28°C) por 45 min. .
8. Se utilizaron pinzas para añadir el comprimido de carbón vegetal a cada tubo y se dejaron de 5 a 10 segundos para asegurar que se disgregará por completo.
9. Se incubaron todos los tubos a temperatura ambiente (18-28°C) por espacio de 15 min.
10. Centrifugamos los tubos a temperatura ambiente (18-28°C) por 10 min.
11. Después de la centrifugación se decantó el sobrenadante de los líquidos en un juego limpio de tubos etiquetados; se golpeo suavemente los bordes de los tubos para conseguir la transferencia completa del líquido sobrenadante .
12. Se colocaron los tubos en un contador gamma para ^{125}I y ^{57}Co . Las lecturas de los resultados se graficaron y se extrapolaron en curvas control, para obtener los resultados de las muestras.

8 RESULTADOS

8.1 HOSPITAL GENERAL (partos normales a término)

Paciente	Acido fólico (mg/ml)	Vitamina B ₁₂ (pg/ml)
1	5.63	187
2	2.2	264
3	3.1	170
4	2.5	1730
5	3.6	133
6	4.8	469
7	7.56	136
8	3.0	326
9	1.9	1540
10	1.4	86
11	3.7	185
12	3.5	220
13	2.7	64
14	1.7	66
15	10.2	299

8.2 HOSPITAL LOS ANGELES (partos normales a término)

Paciente	Acido fólico (mg/ml)	Vitamina B ₁₂ (pg/ml)
1	6.0	461
2	2.7	855
3	5.0	228
4	4.6	650
5	6.3	489
6	5.5	434
7	7.4	355
8	8.9	265
9	2.8	186
10	2.8	628
11	5.5	178
12	2.8	1050
13	8.9	265
14	5.5	263
15	5.2	285

8.3 HOSPITAL GENERAL (PACIENTES CON MOLAS)

Paciente	Acido fólico (mg/ml)	Vitamina B ₁₂ (pg/ml)
1	5.3	176
2	9.0	1030
3	12.5	1500
4	9.0	980
5	17.0	720
6	2.8	200
7	0.9	245
8	2.1	51
9	12.5	425
10	11.5	672

HOSPITAL GENERAL (PACIENTES SIN MOLAS)

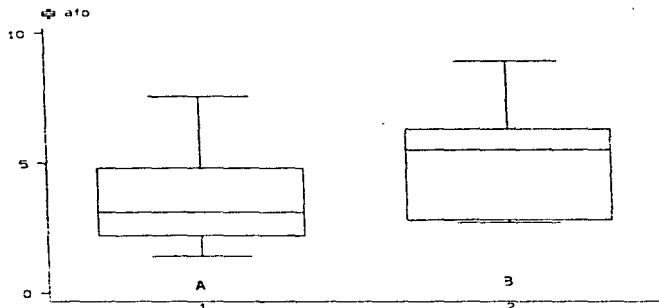
Paciente	Acido fólico (mg/ml)	Vitamina B ₁₂ (pg/ml)
1	1.5	305
2	11.0	850
3	6.4	920
4	6.4	850
5	21.5	700
6	5.7	250
7	2.1	280
8	2.1	40
9	7.4	429
10	2.2	666

Pacientes del Hospital General (SSA) con molas hidatiformes (la toma de muestra fue antes y después de la evacuación de la mola)

8.4 ANALISIS ESTADISTICO.

Comparación de la concentración de ácido fólico entre el Hospital General (A) y Hospital los Angeles (B):

Tomando en cuenta todos los datos



Gráfica No 1 Análisis exploratorio (caja y bigote) de los datos obtenidos a partir de la determinación de la concentración de ácido fólico en mujeres con embarazo normal a término que acudieron al Hospital General (A) y al Hospital Angeles (B).

Resultados del análisis de varianza (con todos los datos)

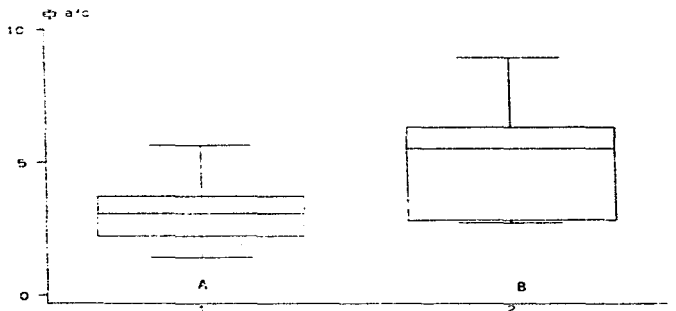
. anova afo hos if mol=1

Source	Partial SS	df	MS	F	Prob > F
Model	16.7402687	1	16.7402687	3.40	0.0759
hos	16.7402687	1	16.7402687	3.40	0.0759
Residual	137.96982	28	4.92749359		
Total	154.710089	29	5.33483066		

Number of obs = 30
 Root MSE = 2.2198
 R-squared = 0.1082
 Adj R-squared = 0.0764

Tabla No 1 Análisis de varianza de los datos obtenidos a partir de la determinación de la concentración de ácido fólico, en mujeres con embarazo normal a término que acudieron al Hospital General (A) y al Hospital Angeles (B).

Comparación de la concentración de ácido fólico de los Hospital General y el Hospital Los Angeles
Sin el valor más alto (10.2) del Hospital General



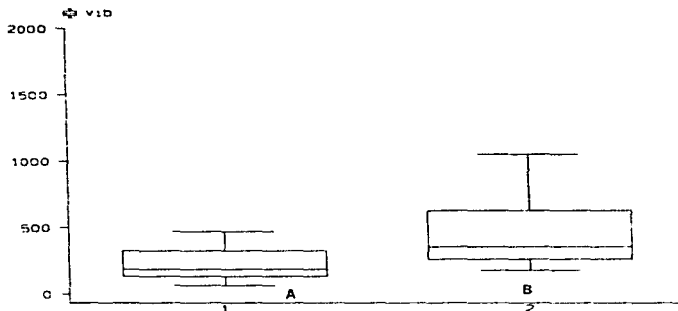
Gráfica No 2 Análisis exploratorio (caja y bigote) de los datos obtenidos de la determinación de la concentración de ácido fólico, en mujeres con embarazo normal a término que acudieron al Hospital General (A) y al Hospital Los Angeles (B).

.anova afo hos if sol=11afo<10

Source	Partial SS	df	MS	F	Prob > F
Model	27.5017324	1	27.5017324	7.86	0.0093
hos	27.5017324	1	27.5017324	7.86	0.0093
Residual	54.5309655	27	3.5011469		
Total	122.032698	28	4.3583104		

Tabla No 2 Análisis de Varianza de los datos obtenidos a partir de la determinación en la concentración de ácido fólico, en mujeres con embarazo normal a término, sin el caso extraordinario que acudieron al Hospital General (A) y al Hospital Angeles (B)

Comparación de la concentración de vitamina B₁₂ del Hospital General y del Hospital Los Angeles. Tomando en cuenta todos los datos.



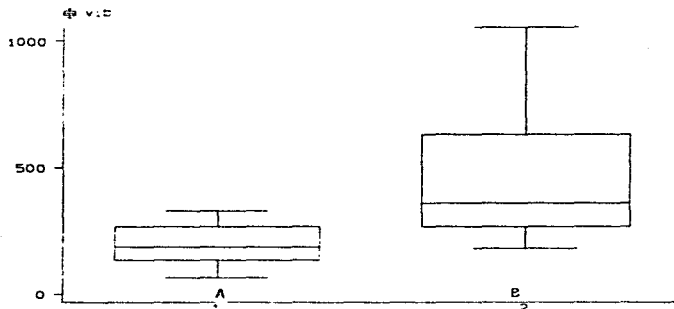
Gráfica No 3 Análisis exploratorio (caja y bigote) de los datos obtenidos a partir de la determinación de la concentración de vitamina B₁₂ en mujeres con embarazo normal a término que acudieron al Hospital General (A) y al Hospital Los Angeles (B).

. anova vib hos if mol=1

Source	Partial SS	df	MS	F	Prob > F
Model	17136.30	1	17136.30	0.10	0.7511
hos	17136.30	1	17136.30	0.10	0.7511
Residual	4675895.07	28	166996.252		
Total	4693031.37	29	161828.668		

Tabla No 3 Análisis de varianza de los datos obtenidos a partir de la determinación de la concentración de vitamina B₁₂ en mujeres con embarazo normal a término que acudieron al Hospital General (A) y al Hospital Los Angeles (B).

Comparación de la concentración de la vitamina B₁₂ del Hospital General y el Hospital los Angeles, sin caso extraordinario.



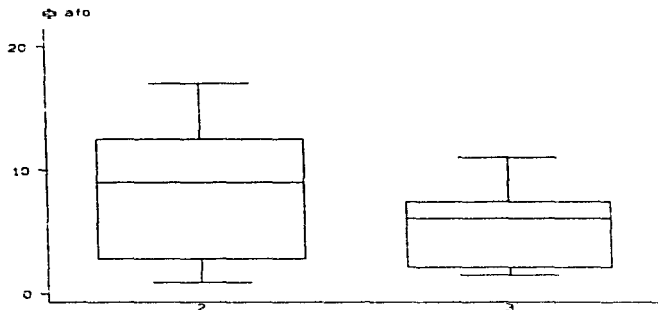
Gráfica No 4 Análisis exploratorio (caja y bigote) de los datos obtenidos a partir de la determinación de la concentración de vitamina B₁₂ en mujeres con embarazo normal a término que acudieron al Hospital General (A) y al Hospital los Angeles (B).

. anova vib hos if mo1--14vib<1500

Source	Partial SS	df	MS	F	Prob > F
Model	398080.154	1	398080.154	9.49	0.0048
hos	398080.154	1	398080.154	9.49	0.0048
Residual	1090434.81	26	41939.8004		
Total	1488514.96	27	55130.1839		

Tabla No 4 Análisis de varianza de los datos obtenidos a partir de la determinación de la concentración de vitamina B₁₂, sin el caso extraordinario, en mujeres con embarazo normal a término que acudieron al Hospital General (A) y al Hospital los Angeles (B).

Comparación de la concentración del ácido fólico del Hospital General con embarazo molar.



Clave: 2 = con mola; 3 = sin mola.

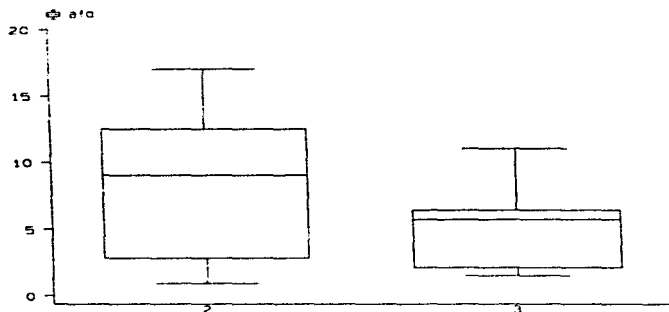
Gráfica No 5 Análisis exploratorio (diagrama caja y bigote) de los datos obtenidos apartir de la determinación de la concentración de ácido fólico en mujeres con embarazo molar, la toma fue antes (2) y después de la evacuación de la mola (3), del grupo de mujeres que acuden al Hospital General.

. anova afo mol if mol>1

Source	Partial SS	df	MS	F	Prob > F
Model	13.2845001	1	13.2845001	0.41	0.5301
mol	13.2845001	1	13.2845001	0.41	0.5301
Residual	583.385003	18	32.4102779		
Total	596.669503	19	31.403658		

Tabla No 5 Análisis de varianza de los datos obtenidos apartir de la determinación de la concentración de ácido fólico en mujeres con embarazo molar la toma fue antes (2) y después (3) de la evacuación de la mola, del grupo de mujeres que acuden al Hospital General, y se observa que no existe diferencia significativa en la determinación de la concentración de ácido fólico en mujeres con embarazo molar, ni antes ni después de la mola hidatiforme.

Comparación de la concentración de ácido fólico en pacientes con mola hidatiforme del Hospital General sin casos extraordinarios.



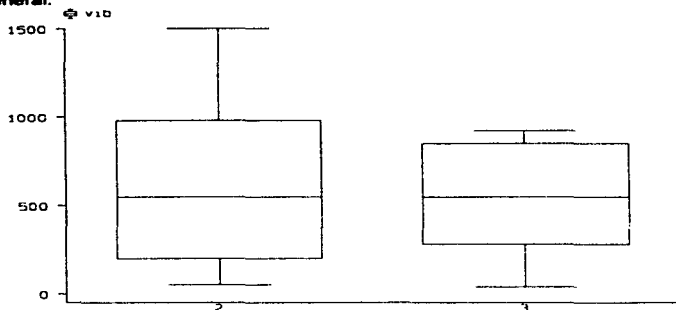
Gráfica No 6 Análisis exploratorio (caja y bigote) de los datos obtenidos apartir de la determinación de la concentración de ácido fólico en mujeres con embarazo molar, la toma fue antes (2), y después (3) de la evacuación de la mola , del grupo de mujeres que acude al Hospital General.

. anova afo mol if mol>1afo<20

Source	Partial SS	df	MS	F	Prob > F
Model	51.0299184	1	51.0299184	2.57	0.1274
mol	51.0299184	1	51.0299184	2.57	0.1274
Residual	337.699558	17	19.8646799		
Total	388.729476	18	21.596082		

Tabla No 6 Análisis de varianza de los datos obtenidos apartir de la determinación de la concentración de ácido fólico en mujeres con embarazo molar, la toma fue antes (2) y después (3) de la evacuación de la mola sin los casos extraordinarios.

Concentración de vitamina B₁₂ en pacientes con mola hidatiforme del Hospital General.



Gráfica No 7 Análisis exploratorio (caja y bigote) de los datos obtenidos a partir de la determinación de la concentración de vitamina B₁₂ en mujeres con mola hidatiforme el estudio se realizó antes (2) y después (3) de la evacuación de la mola, en mujeres que acuden al Hospital General.

. anova v1b mol if mol>1

Source	Partial SS	df	MS	F	Prob > F
Model	25134.05	1	25134.05	0.16	0.6926
mol	25134.05	1	25134.05	0.16	0.6926
Residual	2802822.90	18	155712.383		
Total	2827956.95	19	148839.839		

Tabla No 7 Análisis de Varianza, en la determinación de la concentración de vitamina B₁₂ en mujeres con embarazo molar, la toma fue antes (2) y después (3) de la evacuación de la mola, que acuden al Hospital General.

casos extraordinarios en la población que acude al Hospital General y que corresponde a valores de concentración de 1540 pg/ml y 1730 pg/ml

9. DISCUSION.

Se realizó un análisis exploratorio de los resultados obtenidos utilizando los diagramas de caja y bigote, ya que estos diagramas nos proporcionan una impresión visual de varios aspectos importantes de la distribución empírica de nuestro lote de datos, así como un análisis de varianza con el fin de conocer si existe diferencia significativa entre los grupos en estudio.

Gráfica número 1: Se realizó un análisis exploratorio (diagrama de caja y bigote) de los datos obtenidos a partir de la determinación de la concentración de ácido fólico en mujeres con embarazo normal a término que acudieron al Hospital General (A) y al Hospital los Angeles (B). Este análisis nos permitió identificar la presencia de un caso extraordinario en la población que acude al Hospital General y que corresponde a un valor de concentración de 10.2 mg/ml.

Tabla número 1: Posteriormente se llevó a cabo un análisis de varianza para determinar si existe diferencia significativa entre los dos grupos de mujeres con embarazo normal a término que acuden a cada uno de los hospitales mencionados. El resultado de este análisis estadístico, nos demuestra que no existe diferencia significativa en la concentración de ácido fólico entre ambos grupos.

Gráfica número 2: Se realizó un análisis exploratorio (diagrama de caja y bigote) de los datos obtenidos a partir de la determinación de la concentración de ácido fólico en mujeres con embarazo normal a término que acuden al Hospital General (A) y al Hospital los Angeles (B). Este análisis nos permitió identificar la presencia de un caso extraordinario en la población que acude al Hospital General y que corresponde a un valor de concentración de 10.2 mg/ml.

Tabla número 2: Posteriormente se llevó a cabo un análisis de varianza para determinar si existe diferencia significativa entre los grupos de mujeres con embarazo normal a término que acuden a cada uno de los hospitales mencionados. El resultado de este análisis estadístico, nos demuestra que sin el caso extraordinario de 10.2 mg/ml, sí existe diferencia significativa en la concentración de ácido fólico del grupo de mujeres del Hospital los Angeles con embarazo normal a término con respecto al grupo de mujeres del Hospital General con embarazo normal a término

Gráfica número 3: Se realizó un análisis exploratorio (diagrama de caja y bigote) de los datos obtenidos a partir de la concentración de vitamina B₁₂, en mujeres con embarazo normal a término que acudieron al Hospital General (A) y al Hospital los Angeles (B). Este análisis nos permitió identificar la presencia de dos casos extraordinarios en la población que acude al Hospital General que corresponden a los valores de 1730 pg/ml y 1540 pg/ml.

Tabla número 3: Posteriormente se llevó a cabo un: análisis de varianza para determinar si existe diferencia significativa entre los dos grupos de mujeres con embarazo normal a término que acuden a cada uno de los hospital mencionados. El resultado de este análisis estadístico, nos demuestra que no existe diferencia significativa en la concentración de vitamina B₁₂ entre ambos grupos.

Gráfica número 4: Se realizó un análisis exploratorio (diagrama de caja y bigote) de los datos obtenidos a partir de la determinación de la concentración de vitamina B₁₂, en mujeres con embarazo normal a término que acudieron al Hospital General (A) y al hospital los Angeles (B). Este análisis nos permitió identificar la presencia de dos casos extraordinarios en la población que acude al

Hospital General y que corresponde a valores de concentración de 1540 pg/ml y 1730 pg/ml

Tabla número 4: Posteriormente se llevó un análisis de varianza para determinar si existe diferencia significativa entre los dos grupos de mujeres con embarazo normal a término que acuden a cada uno de los hospitales mencionados. El resultado de este análisis estadístico, nos demuestra que sí existe diferencia significativa en la concentración de vitamina B₁₂ del grupo de mujeres con embarazo normal a término del Hospital los Angeles con respecto al grupo de mujeres con embarazo normal a término del Hospital General.

Gráfica número 5: Se realizó un análisis exploratorio (diagrama de caja y bigote) de los datos obtenidos a partir de la determinación de la concentración de ácido fólico en mujeres con embarazo molar (2) . La toma fue antes y después de la evacuación, estas pacientes corresponden al grupo de mujeres que acuden al Hospital General. Este análisis nos permitió identificar 4 valores extraordinarios de la determinación de la concentración de ácido fólico que corresponden a 11.5 mg/ml y 12.5 mg/ml en pacientes con mola hidatiforme, y dos casos extraordinarios en valores de la determinación de la concentración de ácido fólico de 11.0 mg/ y 21.5 mg/ml después de la evacuación.

Tabla número 5: Posteriormente se llevó a cabo un análisis de varianza para determinar si existe diferencia significativa en la determinación de la concentración de ácido fólico, antes y después de la evacuación de la mola hidatiforme pertenecientes al grupo de mujeres que acuden al Hospital General. El resultado de este análisis estadístico, nos demuestra que no existe diferencia significativa en la determinación de la concentración de ácido fólico en mujeres con mola hidatiforme, antes y después de la evacuación.

Gráfica número 6: Se realizó un análisis exploratorio (diagrama de caja y bigote) de los datos obtenidos a partir de la determinación de la concentración de ácido fólico en mujeres con mola hidatiforme (la determinación fue antes y después de la evacuación de la mola) que acuden al Hospital General. Este análisis nos permitió identificar cinco casos extraordinarios en la concentración de ácido fólico que corresponde a 11.5 mg/ml, 12.5 mg/ml, 17.5 mg/ml en pacientes con mola, y 11.0 mg/ml y 12.5 mg/ml en pacientes después de la evacuación molar.

Tabla número 6: Posteriormente se realizó un análisis de varianza para determinar si existe diferencia significativa en la determinación de la concentración de ácido fólico de pacientes con mola hidatiforme que acuden al Hospital General. El resultado de este análisis estadístico, nos determina que no existe diferencia significativa aún con la eliminación de los casos extraordinarios identificados en el análisis exploratorio.

Gráfica número 7: Se realizó un análisis exploratorio (diagrama de caja y bigote) de los datos obtenidos a partir de la determinación de la concentración de vitamina B₁₂ en mujeres con mola hidatiforme, el estudio fue realizado antes (2) y después de la evacuación (3) en mujeres que acuden al Hospital General. Este análisis nos permitió observar que no existen casos extraordinarios ni antes ni después de la evacuación del grupo de mujeres que acuden al Hospital General.

Tabla número 7: Posteriormente se llevó a cabo un análisis de varianza para determinar si existe diferencia significativa en la determinación de la concentración de vitamina B₁₂ con mola hidatiforme el estudio se realizó antes (2) y después de la evacuación mola hidatiforme (3) para pacientes que acuden al Hospital General. El resultado de este análisis estadístico, nos demostró que no existe diferencia significativa de la determinación de la concentración de vitamina B₁₂ en mujeres con mola que acuden al Hospital General.

**ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA**

Por lo tanto se encontró diferencia significativa alta, de valores obtenidos de la determinación de la concentración de ácido fólico y vitamina B₁₂ de mujeres con embarazo normal a término de nivel socioeconómico alto, Hospital los Angeles, con respecto al grupo de mujeres con embarazo normal a término de nivel socioeconómico bajo Hospital General.

La alta frecuencia de tumores trofoblásticos ocurre predominantemente en países Asiáticos, no existe ninguna predilección por grupos raciales, demostrada por Jacobs y asociados en Hawaii. Sin embargo, una frecuencia más alta de tumores trofoblásticos encontrada en grupos socioeconómicos bajo, ha sido descrita en México y Filipinas.

Todos estos reportes indican que existe una alta frecuencia de tumores trofoblásticos en países subdesarrollados como el nuestro.

10. CONCLUSIONES

De acuerdo al análisis estadístico realizado y a los resultados obtenidos fue posible cumplir con parte de nuestros objetivos e hipótesis. Ya que sí existe diferencia significativa alta, de ácido fólico y vitamina B₁₂ del grupo del grupo de pacientes atendidos en el Hospital los Angeles (nivel socioeconómico alto) con respecto al grupo de pacientes atendidos en el Hospital General SSA (nivel socioeconómico bajo).

Aunque no fue posible demostrar diferencias significativas en cuanto a las concentraciones de ácido fólico y vitamina B₁₂ en pacientes con mola hidatiforme, debido a que los pacientes que se estudiaron pertenecían al mismo Hospital (Hospital General SSA) y por lo tanto pertenecen al mismo nivel socioeconómico bajo.

Los resultados obtenidos y los ya realizados en México por Márquez- Monter y colaboradores, podrían indicar que existe una alta frecuencia de tumores trofoblásticos en países subdesarrollados que se asocian a la desnutrición.

11. PROPUESTAS Y/O RECOMENDACIONES

Debido a la alta incidencia de mola hidatiforme en nuestro país, debería considerarse un proyecto preventivo de salud femenina, en el cual todas las mujeres embarazadas acudan a cualquier centro de salud, para que se les proporcionen dosis adecuadas de ácido fólico y vitamina B₁₂ bajo estricta vigilancia médica, ya que la frecuente deficiencia de ácido fólico en embarazos que se hace evidente por el desarrollo de anemia megaloblástica, se ha podido evitar en los países desarrollados, mediante el uso de dosis adecuadas de ácido fólico y suplementos vitamínicos, de esta forma se podría disminuir la incidencia de mola hidatiforme en nuestro país.

Sería necesario también realizar campañas de tratamiento y seguimiento, en todas aquellas pacientes que hallan presentado mola hidatiforme, debido a la importancia de seguir una terapia adecuada y evitar que se conviertan en verdaderos tumores malignos.

12. BIBLIOGRAFIA

1. Acosta-Sison, H. (1959). Observations which may explain the high incidence of chorionepithelioma in the Philippines and the Asiatic countries. *Trans Internat. Cong. Obst. Gyne c 2*: 13-15
2. Agüero, O. and Layrise, M. (1958). Megaloblastic anemia of pregnancy in Venezuela. *Aer. J. Obst. Gynec.* **76**: 903-907.
3. Atrash, H. K., Hogue, C. J. R., Grimes, D. A. (1986). Epidemiology of Hydatidiform mole during early gestation. *Am J. Obstet Gynecol* **154**: 906
4. Casanueva, E., Kaufer, M., Pérez, A., Arroyo, P. (1995). *Nutriología Médica. México D.F, Edit Médica Panamericana.* pp 190-193.
5. Castro, P., Hernández, J., Ambe, A. (1994). Correlation between the time of applications of chorionic gonadatropins and biological variables in the gametes. *Ginecol Obst. Mex (México)*, **62** pp 121-126
6. Chanarin, I., Rothman, D., Ward, A. and Perry, J. (1968). The megaloblastic anaemias. *Brit. Med. J.* **2**: 390-394.
7. Chanarin, I. and Rothman, O. (1971) . Futher observations on the relation between iron and folate in pregnancy . *Br. Med. J.* **2**: 81-84.
8. Ekins, R. P. and Sgherzi, A. M. (1965). Radiochemical method of analysis: 2 Viena, IAEA 239-256.
9. Ganong, W. (1984). *Fisiología Médica. Motricidad y secreciones gastrointestinales (9a ed).* México. D.F. pp 412-414.
10. Goodman L. and Gilman A (1978). *Bases farmacológicas de la terapéutica.* Edit. Interamericana, 5ta ed. p.p 1116-1133
11. Haward W. Jones, III, Wentz C. and Burnet S. L. (1991). *Tratado de Ginecología de Novak.* 11a ed. México, Edit. Interamericana, pp. 767-779.
12. Herbert, V.(1974). *Nuclear Medicine in vitro.* edited by B. Rathfeld, Philadelphia, J.B. Lippincott; 69-84.
13. Hertz, R. (1948) . Interference with estrogen-induced tissue growth in the chick genital tract by a folic acid antagonist. *Science*: **107**:30.

14. Hibbard, B. M. (1964): The role of folic acid in pregnancy with particular reference to anaemia, abruption and abortion. *Brit. J. Obst. Gynaec, Brit. Cmwllth*: 529-542.
15. Hong-Zhao Song, Pao-Chen, Wu, Yuane Wuang, Xiu-yu Yong, and Shu-Ying Don. (1987). Pregnancy Outcomes after successful Chemotherapy for choriocarcinoma and invasive mole. Long-Term Follow up from the Department of Obstetric and Gynecology, Pekin Unión Medical College Hospital, Beijing China. September 2; p 538-543.
16. Karthigiani, S., Genasundaram, D. and Baker, S.J. (1964). Megaloblastic erythropoiesis and serum vitamin B₁₂ and folic acid levels pregnancy in south Indian women. *J. Obst. Gynaec. Brit. Cmwllth*. 71: 115-122.
17. Kohoron, E. I. (1991): Single-agent chemotherapy for nonmetastatic gestational trophoblastic neoplasia. *J. Reprod. Med.* 36: 49-55.
18. Li, M. C., Hertz, R. and Spencer, D.B. (1956). Effect of methotrexate therapy on choriocarcinoma and chorioadenoma. *Pro. Exp. Soc. Biol. Med.* 93: 361-369.
19. Manahan, C.P. Limson, G. and Abad, R. (1964). Experience with choriocarcinoma in the Philippines. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 114.
20. Márquez-Monter, H. and Castelán - Montalbán, F (1992). Mitochondrial DNA hydatidiform moles. Transactions of VI World congress on Gestational Trophoblastic Disease. October, 25-29.
21. Márquez-Monter, H., de la Vega, G., Robles, M. and Bolio-Cicero, A. (1963). Epidemiology and pathology of hydatidiform mole in the General Hospital of México; study of 104 cases. *Amer. J. Obst. Gynec.* 85: 856-864 .
22. Martín, D. W. Mayes, P.A. y Rodwell, V.W. (1994). Estructura y función de las vitaminas hidrosolubles. (23a edición), México D.F, El Manual Moderno., pp. 692-697.
23. Martínez, L. Márquez, J. Mayerson, D. Espinoza, A. Alba, J. F. Yañez, M. (1992). Enfermedad del trofoblasto. *Rev Chil Obstet Gynecol* (Chile) 57(4): 223-232.
24. Mazur, M.T. and Kurman, R.J. (1991). Gestational Trophoblastic Disease. In Pathology of the Female Genital Tract, USA, Robert J. Kurman (ed),. 24: 836-868.

25. Mc Gregor, C., Ontiveros, E., Vargas, E. and Valenzuela.(1969). Hydatidiform mole (analysis of 145 patients). *Obst. and Gynecology*. **33**:3
26. Moscovitch, L. F. and Cooper, B.A. (1973). Folate content of diets in pregnancy. Comparison of diet collected at home and diets prepared from dietary record. *Am. J. Clin. Nutr.* **26**: 707-714
27. Muto, M., Lage, J. M., Berkowitz, R. S., Goldstein, R. P., Bernstein, M. R. (1991). Gestational Trophoblastic Disease of the Fallopian tube. *The Journal of Reproductive Medicine* **36**: 57-60
28. Nelson, M. M. and Evans, H. M. (1949). Pteroylglutamic acid and reproduction in the rat. *J. Nutrition*. **38**: 11-24.
29. Ozturk, M., (1991). Human Chorionic Gonadotropin, Its free subunits and Gestational Trophoblastic Disease. *The Journal of Reproductive Medicine, Inc.* **36**:21-26.
30. Parazzini, F., La Vecchia, C., Mangili, G., Caminiti, C., Negri, e, Cecchetti, G. y Fasoli, M. (1988). Dietary factors and risk of trophoblastic disease. *Amer. J. Gynec.* **158** : 93-99.
31. Park, W.W. (1971). Choriocarcinoma. A study of its Pathology F.A. Davis Company Philadelphia. 121-122.
32. Poen, H.T. and Djojopronto, M. (1965). The possible etiologic factors of hydatidiform mole and choriocarcinoma. *Amer.J. Obst. Gynec.* **92**: 510-515.
33. Sivanesaratnam, V. (1993). Hydatidiform molar pregnancy in Malaysian women; a histopathological study from the University Hospital, Kuala Lumpur. *Malays J.Pathol.* **16**:59-63
34. Stryer, L. (1988). Bioquímica. Degradación de aminoácidos y ciclo de la urea.(2a ed), - Caracas, Reverté Venezolana. pp. 444-447.
35. Sung, H. C. (1980). The incidence of hydatidiform mole based on the retrograde investigation of 202 million women in 23 provinces of China. *Natl. Med. J. China* (Chinese). **61** : 640
36. Thiersch, J.B. (1952): Therapeutic abortions with folic acid antagonist 4-aminopterylglutamic acid (4-amino PGA) Administered by oral route. *Amer. J. Obst.* **63**:1298-1300.

37. Zambrano, F., Lovalley, C., Delgado, B. y Avila, E. (1996). Aplicaciones del Radioinmunoanálisis y su relación con alteraciones tiroideas. *Bioquímica* 21: 593-595