

11249



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA  
DE MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA

---

INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGIA  
SUBDIRECCIÓN DE NEONATOLOGÍA

**IDENTIFICACIÓN DEL POLIMORFISMO C677T DEL  
GEN DE LA 5, 10, METILTETRAHIDROFOLATO  
REDUCTASA Y SU RELACIÓN CON  
CONCENTRACIONES DE HOMOCISTEINA EN  
RECIÉN NACIDOS DE TÉRMINO EUTRÓFICOS**

**TESIS**

PARA OBTENER EL TITULO

DE ESPECIALISTA EN:

**NEONATOLOGÍA**

PRESENTA

DR. MARCO ANTONIO ACOSTA TOVAR

PROFESOR TITULAR

DR. LUIS ALBERTO FERNÁNDEZ CARROCERA

TUTOR:

DRA. LEYLA MARÍA ARROYO CABRALES



MÉXICO DF

- 2004



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**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.

AUTORIZACIÓN DE TESIS

IDENTIFICACIÓN DEL POLIMORFISMO C677T DEL GEN DE LA 5,10 METILTETRAHIDROFOLATO REDUCTASA Y SU RELACIÓN CON CONCENTRACIONES DE HOMOCISTEINA EN RECIÉN NACIDOS DE TÉRMINO EUTRÓFICOS.

INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGIA



DIRECCION DE ENSEÑANZA

DR. RUBEN BOLAÑOS ANCONA  
DIRECTOR DE ENSEÑANZA

DR LUIS A. FERNÁNDEZ CARROCERA  
PROFESOR TITULAR DEL CURSO

SUBDIVISION DE ESPECIALIZACION  
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
FACULTAD DE MEDICINA  
U.N.A.M.

DRA LEYLA MA ARROYO CABRALES  
DIRECTOR DE TESIS

## AGRADECIMIENTOS

**A DIOS** quien ha guiado mi camino en la vida, siempre con la fe y esperanza de lograr enriquecerme en el aspecto sentimental, profesional y humano.

**A MIS PADRES** que con su ejemplo de dedicación, responsabilidad, comprensión y amor me han apoyado siempre en mi lucha y deseos de superación constante.

**A MIS HERMANOS** por su cariño y amor, que a pesar de tanto tiempo lejos de ellos, siempre me han manifestado sin ninguna condición, a todos una bendición.

**A SANDRA** mi esposa por su confianza, amor y gran motivación, por creer en mí siempre, por que ha estado presente y ha sido testigo de mi formación y de la lucha en mi camino hacia mi superación profesional.

**A MIS COMPAÑEROS RESIDENTES** mi segunda familia, con quienes compartí pasajes imborrables de mi vida, compañeros de la alegría y la tristeza, con quienes forje día a día mi camino en la batalla a la ignorancia, quienes soportaron y me toleraron aun en los momentos difíciles; ellos que lograron no sentirme tan solo aun lejos de mi mundo, de mi familia.

**A LA DOCTORA LEYLA MARIA ARROYO CABRALES** por la dedicación, entrega y esfuerzo para lograr el presente trabajo, por su entereza para lograr sus ideales y sueños en la vida.

**A MIS MAESTROS** quienes con su consejo y enseñanza han logrado establecer principios que jamás olvidare, considerando el aspecto profesional, pero resaltando en ellos, el aspecto humano como el principal factor que han plasmado en mi alma.

**Al DOCTOR JOSE ALFREDO SIERRA RAMÍREZ,** por su apoyo para la realización de este trabajo.

**A LOS BEBES** que ciega e inocentemente, confiaron en mí, ellos que lucharon junto a mí, ellos por su salud, yo por vencer la ignorancia.

**Y MUY ESPECIAL A MI MAMA, "DORIS" POR SU APOYO SIEMPRE, INCONDICIONAL, POR SU AMOR, CARIÑO, ALEGRIA, POR SUS REZOS, ¡QUE DIOS TE BENDIGA SIEMPRE MAMA!**

## RECONOCIMIENTOS

*Al doctor **Ricardo Juan García Cavazos** por el apoyo brindado para la realización de este trabajo, un gran profesional, una gran persona, sobre todo un gran humano, gracias.....*

*A la doctora **Leyla María Arroyo Cabrales** por la atención y dedicación para la realización de este trabajo.....*

## **INDICE**

RESUMEN	5
INTRODUCCIÓN	6
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	9
JUSTIFICACIÓN	10
OBJETIVOS	11
HIPÓTESIS	12
MATERIAL Y MÉTODOS	13
RESULTADOS	16
DISCUSIÓN	17
BIBLIOGRAFÍA	18
ANEXOS	20

## RESUMEN

**Introducción:** La hiperhomocisteinemia y la presencia del polimorfismo C677T del gen de la 5,10, metiltetrahidrofolato reductasa (MTHF), se ha relacionado con daño vascular, asociado con patologías obstétricas, así como defectos de tubo neural y restricción en el crecimiento intrauterino. El objetivo del estudio es obtener de recién nacidos de término eutróficos valores de homocisteína que permitan establecer cifras de referencia para identificar posteriormente grupos de riesgo materno-fetales, que permitan realizar estrategias de intervención temprana que limiten el daño de patologías que se asocian a alteraciones en las concentraciones de homocisteína y presencia del polimorfismo en la etapa neonatal.

**Material y métodos:** Se realizó un estudio observacional, transversal, descriptivo en donde se seleccionaron RNTE hijos de madre sin patología obstétrica, se tomó muestra de sangre cordón umbilical y se analizó mediante el sistema IMx<sup>®</sup> de la división de diagnóstico Abbott que es un inmunoanálisis de polarización de fluorescencia para determinación cuantitativa de homocisteína, el polimorfismo se obtuvo por extracción de ADN por técnica de DTAB/CTAB y cuantificación por espectrometría y amplificación por reacción de cadena de polimerasa. Se realizaron medidas de tendencia central y de dispersión, así como promedios y desviación estándar.

**Resultados:** Se capturaron 45 recién nacidos, de estos pacientes las madres 2 (4.4%) no recibieron suplemento con ácido fólico, 19 (42.2%) recibieron 400 µcg/día, 1 (2.2%) 5.0 mg/día y 23 (51.1%) 800 µcg/día. En promedio iniciaron este suplemento al tercer mes de embarazo

Homocigotos con polimorfismo 11 RN (24.%), heterocigotos 25 RN (56.0%) y homocigotos sin polimorfismo 9 RN (20.0%).

La prevalencia de la mutación alelica se determinó en un 52% del alelo mutado, contra el 48% del alelo silvestre normal.

En cuanto a los niveles de homocisteína tenemos una media de 8.87µmol/l.

Se realizó prueba de Chi cuadrada ( $\chi^2$ ) para comparar los grupos de acuerdo al polimorfismo y los niveles de homocisteína encontrándose una p= 0.476.

Se realizó prueba de Chi cuadrada ( $\chi^2$ ) para comparar los niveles de homocisteína y el suplemento de ácido fólico encontrándose una p= 0.347.

**Conclusiones:** Los resultados indican una alta prevalencia de la mutación, en recién nacidos de término eutróficos mexicanos, sin relación en cuanto a los niveles de homocisteína. Reconociendo el alto riesgo en mujeres embarazadas para alteraciones vasculares y defectos congénitos, se hace importante establecer un posterior seguimiento neonatal y comportamiento clínico en relación a niveles de homocisteína y del polimorfismo de la mutación C677T de la MTHFR para establecer en un futuro su posible relación con morbilidad perinatal.

**PALABRAS GUÍA:** homocisteína, polimorfismo, recién nacido de término.

## INTRODUCCIÓN

En años recientes diversos grupos han propuesto que los niveles elevados de homocisteína en plasma son un factor de riesgo para enfermedad vascular periférica y enfermedad coronaria y durante el embarazo quizá están asociados con alteraciones en la función vascular de la placenta, lo cual lleva a riesgo de preeclampsia, abortos y otras complicaciones del embarazo. También se han observado niveles elevados de homocisteína en plasma materno y en líquido amniótico durante embarazos complicados con fetos afectados con defectos del tubo neural.<sup>1,2</sup>

La homocisteína es un ácido amino sulfúrico cuyo metabolismo inicia en la intersección de dos vías: la remetilación a metionina, que requiere folato y vitamina B12 y la transulfuración a cistationina, la que requiere piridoxal-5-fosfato. Las dos vías son coordinadas por S- adenosilmetionina, que actúa como un inhibidor alostérico de la reacción de la metiltetrahidrofolato reductasa MTHFR y como activador de la cistationa B-sintetasa.<sup>3</sup>

Los niveles de homocisteína en plasma se mantienen en límites bajos por la función de tres enzimas que requieren vitaminas como cofactores. El folato es un cofactor para dos enzimas: metionina sintetasa y 5,10-metiltetrahidrofolato como el grupo metilo donador, la metionina sintetasa cataliza la remetilación de homocisteína a metionina. La enzima MTHFR es necesaria para convertir la 5,10 metilenotetrahidroxifolato a 5-metiltetrahidroxifolato. La tercera enzima la cistionina B-sintetasa, que requiere vitamina B6 como un cofactor, remueve la homocisteína para convertirla en cistationina, predominantemente en órganos catabólicos tales como el hígado.<sup>4,5</sup>

El metabolismo de la homocisteína también es influenciado por variantes génicas de las enzimas, en especial la variante termolábil C677T de MTHFR, que causa reducción en la actividad enzimática. Del 5 al 20% de la población normal es homocigota para esta variante en ella se produce elevación rápida de las concentraciones de homocisteína en plasma y concentraciones de folato disminuídas en comparación con los heterocigotos o la población sin la mutación. Se ha demostrado la interrelación entre el

---

genotipo de la MTHFR y el estado nutricional de los folatos. Cuando las concentraciones de folato eran altas, los niveles plasmáticos de homocisteína eran bajos y no existía relación con el genotipo de la MTHFR. Sin embargo cuando la concentración de folatos era baja, los niveles plasmáticos de homocisteína eran más altos en los homocigotos de la mutación C677T que en aquellos con genotipo normal, con esto se puede concluir que la expresión fenotípica de los genotipos de la MTHFR es dependiente de la disponibilidad de folatos.<sup>4</sup>

Un polimorfismo del gen de la MTHFR se debe a la sustitución de citosina por timina en el nucleótido 677 y causa un cambio del aminoácido de alanina por valina en la posición 222 de la proteína. Sin embargo, aumentar la ingesta de ácido fólico compensa la reducción de la actividad de la MTHFR, generando inestabilidad por termolabilidad y dando como resultado concentraciones anormales de homocisteína.<sup>5,6</sup>

En un estudio realizado por Mutchinik se reportó, que la mutación del gen de la MTHFR y la presencia de homocigotos para esta mutación tiene una muy alta prevalencia en la población mexicana, siendo la más alta reportada, con una frecuencia en el gen para el alelo mutante de 0.586 y prevalencia para el homocigoto de 34.8%. De acuerdo a los hallazgos en dicho estudio, casi 1 de cada 3 individuos en la población mexicana tiene la variante termolábil de la enzima.<sup>7</sup>

La fisiopatogenia del daño provocado por la mutación C677T del gen de la MTHFR y la hiperhomocisteinemia ha sido relacionada con daño vascular. Desde 1969 McCully la postuló como responsable de aterosclerosis. Las primeras investigaciones sobre la importancia de la alteración fueron descritas en 1976 relacionadas con problemas de coronopatías.<sup>4,5</sup>

Los mecanismos de alteración de vasos sanguíneos han logrado determinar que la hiperhomocisteinemia actúa directamente en las paredes de los vasos sanguíneos ocasionando daño endotelial. Esto provoca fibrosis vascular y alteraciones funcionales endoteliales. Las células endoteliales se vacuolizan y se descaman por lo tanto se expone la capa subendotelial a la activación de la trombogénesis. La mutación C677T del gen de la MTHFR

---

provoca inactividad de esta enzima alterando el metabolismo de los folatos y el adecuado funcionamiento del metabolismo de la homocisteína, lo cual origina hiperhomocisteinemia.<sup>1,5</sup>

Se han descrito múltiples asociaciones entre patologías obstétricas y la mutación C677T del gen de la MTHFR, así como con hiperhomocisteinemia. Entre estas patologías se pueden mencionar la enfermedad hipertensiva inducida por el embarazo, desprendimiento prematuro de placenta normoinserta, defectos de tubo neural, restricción en el crecimiento intrauterino y pérdida gestacional recurrente.<sup>8,9</sup>

Se ha reconocido una alta prevalencia en México de la mutación C677T del gen de la MTHFR que interviene en el metabolismo de la homocisteína y ácido fólico asociada principalmente a defectos congénitos, alteraciones vasculares y pérdidas fetales. Los diversos estudios realizados hasta el momento han sido en mujeres embarazadas, por lo anterior se consideró importante conocer los niveles séricos normales en recién nacidos sanos mexicanos y su asociación con la identificación de la mutación C677T, para generar protocolos de estudio genético orientados a dar respuesta a defectos congénitos fólico dependientes y complicaciones perinatales, además de crear una plataforma para un posterior seguimiento neonatal y comportamiento clínico en relación a niveles de homocisteína y del polimorfismo de la mutación C677T de la MTHFR.

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.**

Se ha reconocido una alta prevalencia en México de la mutación C677T del gen de la metiltetrahidrofolato reductasa MTHFR que interviene en el metabolismo de la homocisteína y ácido fólico asociada principalmente a defectos congénitos, alteraciones vasculares y pérdidas fetales. Los diversos estudios realizados hasta el momento han sido en mujeres embarazadas, por lo anterior se considera importante conocer los niveles séricos normales en recién nacidos sanos mexicanos y su asociación con la identificación de la mutación C677T, para generar protocolos de estudio genéticos orientados a dar respuesta a defectos congénitos fólico dependientes y complicaciones perinatales, además de crear una plataforma para un posterior seguimiento neonatal y comportamiento clínico con relación a niveles de homocisteína y del polimorfismo de la mutación C677T de la MTHFR.

## **JUSTIFICACION**

Se cuenta con poca información de los valores de homocisteína en recién nacidos de término y en especial en niños mexicanos no existe información, por la prevalencia del polimorfismo C677T del gen de la MTHFR en la población mexicana y su papel en el metabolismo del ácido fólico y la homocisteína, es importante conocer sus valores y para establecer en un futuro su posible relación con morbilidad perinatal.

## **OBJETIVO GENERAL**

Obtener la concentración de homocisteína y el polimorfismo C677T del gen de la MTHFR en recién nacidos de término eutróficos en sangre de cordón umbilical.

## **OBJETIVOS PARTICULARES**

Establecer la relación de los valores obtenidos de homocisteína con el polimorfismo C677T del gen de la MTHFR en recién nacidos de término eutróficos.

## **HIPÓTESIS**

H. Los recién nacidos de término que se identifiquen con el polimorfismo C677T del gen de la MTHFR presentaran niveles más elevados de homocisteína que los que no lo presenten

Ha. Los recién nacidos de término que presenten el polimorfismo no presentaran diferencias en los niveles de homocisteína que los que no lo presenten

## MATERIAL Y MÉTODOS

El universo del estudio lo constituyeron recién nacidos de término eutróficos sin malformaciones congénitas mayores, nacidos en la unidad tocoquirúrgica del Instituto Nacional de Perinatología, hijos de madres sin patología obstétrica, en el periodo comprendido del 1º de enero al 30 de Julio del 2004.

Se excluyeron recién nacidos en quienes no se obtuvo el consentimiento informado por parte de los padres, y se eliminaron aquellos a los cuales las muestras no se procesaron con las especificaciones requeridas.

A los recién nacidos seleccionados se les tomó la muestra del cordón umbilical, éstas fueron tomadas por residentes del servicio de Neonatología de las 10:00 del día domingo hasta las 10:00 hrs. del día viernes, las muestras se procesaron antes de 24 horas, de lo contrario permanecieron refrigeradas a 4°C. Se tomaron dos tubos: uno con tapón morado con anticoagulante (EDTA) de 2 ml y otro con tapón rojo sin heparina de 5 ml. Se enviaron al laboratorio de Biomédica, donde se procesaron en el sistema IMx® de Abbott diagnostics para determinación de la concentración de homocisteína.

Descripción de técnica de procesamiento de la muestra:

Para el procesamiento de las muestras se utilizó el sistema IMx® de la división de diagnóstico Abbott, el cual utiliza el inmunoensayo de polarización fluorescente (FPIA) que combina dos tecnologías para determinar la concentración analítica: la unión competitiva a las proteínas y la polarización fluorescente. La sustancia a analizar proveniente de la muestra (L-homocisteína) compete con la sustancia a analizar ligada al trazador por los puntos de unión de los anticuerpos específicos.

Los reactivos IMx® homocisteína y la muestra se dispensan en el cartucho de muestra FPIA en el orden siguiente:

- El sistema sonda/electrodo dispensa la muestra, la solución de pretratamiento, las enzimas y el tampón de dilución FPIA en el pocillo de predilución del cartucho de muestra.

- La solución de pretratamiento reduce la homocistina presente en el suero a una forma química, la homocisteína.

- Las enzimas transforman la homocisteína en S-adenosil-L-homocisteína (SAH).

- Una alícuota de la mezcla de predilución, anticuerpo y el tampón de dilución FPIA, se dispensan en la cubeta y el sistema óptico FPIA mide la intensidad de fondo.

- La SAH y el trazador marcado con fluoresceína compiten por los sitios de unión de las moléculas del anticuerpo monoclonal.

- La intensidad de la luz polarizada fluorescente se mide con el sistema óptico FPIA.

#### Preparación de la muestra:

- Se pueden utilizar muestras de suero ó plasma(colectadas con EDTA tripotásico o heparina de litio), en este estudio se utilizaron muestras de suero.

- Debido a que la síntesis de la homocisteína sigue realizándose en los eritrocitos tras la recolección de las muestras, es importante centrifugar y separar las células del suero ó del plasma. Las muestras se pueden almacenar a 4°C hasta 6 Hs antes de la separación por centrifugación.

- Si el ensayo se realizó en las 2 semanas siguientes a la toma de las muestras, estas se almacenaron entre 2° C y 8° C: si el ensayo se retrasó más de 2 semanas, las muestras se congelaron a -20°C. Las muestras se mantienen estables durante 8 meses congeladas a la temperatura mencionada.

- El volumen de muestra mínimo necesaria que se requirió fue de 50ul.

- Los resultados se reportaron en  $\mu\text{mol/l}$ , los valores de referencia varían de laboratorio a laboratorio, edad, sexo, zona geográfica y factores genéticos, aunque en la mayoría se aceptan valores entre 5 y 15  $\mu\text{mol/l}$ .

#### Identificación del polimorfismo de la mutación C677T:

- Extracción de ADN por técnica con DTAB/CTAB.

- Cuantificación del ADN por espectrofotometría y electroforesis en gel de agarosa al 1%
- Amplificación por reacción en cadena de polimerasa (PCR) de un producto de 198 pares de bases, con oligonucleótidos específicos.
- Digestión de la enzima de restricción *InfI* de los productos amplificados por PCR.

Resultados:

- La presencia de la mutación genera un sitio de corte en la posición 677, produciendo dos fragmentos de 175 y 23 pares de bases.
- La ausencia de la mutación no genera sitios de corte, con lo que los fragmentos de PCR permanecen de 198 pares de bases.

Se diseñó una hoja de captura de datos para la recolección de la información la cual posteriormente fue transferida a una base de datos en el programa de cómputo SPSS para Windows versión 11.0.

Se realizaron medidas de tendencia central y de dispersión.

Para las variables cuantitativas continuas (homocisteína, peso, talla, edad gestacional): promedio y desviación estándar.

Para las variables ordinales (Apgar, Silverman): mediana.

## RESULTADOS

Se captaron en este estudio 45 recién nacidos de término eutróficos que cumplieron los requisitos de inclusión. Las características de esta población las podemos observar en las tablas 1 y 2.

Las madres fueron suplementadas con ácido fólico durante el embarazo recibiendo dosis de 0.4mg, 0.8mg y 5.0 mg, en promedio iniciaron este suplemento al tercer mes de embarazo y se término al noveno mes, con 5 madres que iniciaron suplemento preconcepcional, 2 de las madres no recibieron suplementación de ácido fólico.

De acuerdo a la presencia o no del polimorfismo se hicieron tres grupos: Homocigotos (CC) sin la mutación 9 recién nacidos, correspondiente a 20% Heterocigotos (CT) 25, homocigotos con la mutación (TT) 11. Gráfico 1

La prevalencia de la mutación alelica se determinó en un 52% del alelo mutado, contra el 48% del alelo silvestre normal. Gráfica 2

De los niveles de homocisteína tenemos los valores generales de cada uno de los grupos, el promedio más elevado lo encontramos en el grupo de homocigotos con el polimorfismo (10.08  $\mu\text{mol/l}$ ) y el de menor valor (6.58  $\mu\text{mol/l}$ ) en los homocigotos sin polimorfismo. Tabla 3 y gráfica 3

Se realizó prueba de Chi cuadrada ( $\chi^2$ ) para comparar los grupos de acuerdo al polimorfismo y los niveles de homocisteína encontrándose una  $p = 0.469$ , resultando no significativa.

Se realizó prueba de Chi cuadrada ( $\chi^2$ ) para comparar los niveles de homocisteína y el suplemento de ácido fólico encontrándose una  $p = 0.352$ , resultando no significativa.

## DISCUSIÓN

La suplementación de ácido fólico se estableció como norma desde 1992, para la prevención de defectos de tubo neural, indicándose previa a la concepción y durante el primer trimestre postconcepcional.<sup>10,11</sup> Llama la atención que en este grupo de estudio, el suplemento se dio en la mayoría de los casos tardíamente, probablemente se debe a un control prenatal de inicio posterior y al desconocimiento por parte de las pacientes de la necesidad de dicho suplemento previo a la concepción. Por otro lado, las dosis administradas no siempre fueron las recomendadas de 800 µcg/día,<sup>12</sup> por lo que se considera que el personal que atiende a las pacientes durante el control prenatal requiere de conocer la importancia de una dosis adecuada y del tiempo que debe de prescribirse.

En esta muestra se encontró una mayor frecuencia del genotipo de la MTHFR en heterocigotos con 55.8% que coincide con reportada por González-Herrera en población indígena mexicana,<sup>13</sup> y la frecuencia alelica fue de 51.1% valores aproximados a los estudios realizados previamente en población mexicana, muy elevada considerando que en población africana y afro-americana se reportan cifras de 10%.<sup>14</sup>

En cuanto a los niveles de homocisteína, se encontraron similares a los reportada por Minet<sup>12</sup> en Alemania, en población sajona en 60 recién nacidos de  $10.4 \pm 3.4$  µmol/l; por lo que con los resultados de este estudio, pese a lo referido de mayor prevalencia del polimorfismo y por ello considerar que encontraríamos valores más elevados de homocisteína, no se encontraron así.

El estudio no mostró significancia en cuanto a la presencia del polimorfismo y los niveles de homocisteína; Así como tampoco diferencia de los niveles de homocisteína con relación al antecedente de administración de ácido fólico.

Los resultados indican una alta prevalencia de la mutación, en recién nacidos de término eutróficos mexicanos, sin relación en cuanto a los niveles de homocisteína. Reconociendo el alto riesgo en mujeres embarazadas para alteraciones vasculares y defectos congénitos, se hace importante establecer un posterior seguimiento neonatal y comportamiento clínico en relación a niveles de homocisteína y del polimorfismo de la mutación C677T de la MTHFR para establecer en un futuro su posible relación con morbilidad perinatal. La intención es generar un estudio predictivo y preventivo de los casos de homocigotos a través de la dieta y la suplementación con ácido fólico que los proteja durante el desarrollo.

## REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.

1. Els F Vander Molen. A common mutation in the 5,10 methylenetetrahydrofolato reductase gene as a new risk factor For placental vasculopathy. Am J Obstet Gynecol 2000 ; 182: 1258-62
2. Powers RW, Dunbar MS, Gallaher M, Roberts J. The C677T T methylenetetrahydrofolate reductase mutation does not predict increased maternal homocysteine during pregnancy. Obstet Gynecol 2003; 101:762-6
3. Fodinger M. Walter H. Sunder G. Molecular Biology of 5,10 Methylenetetrahydrofolate reductasa. J Nephrol 2000; 13:20-33
4. Aubard Y. Darodes N. Cantaloube M. Hiperhomocisteinemia and pregnancy: Review Of Our Present understanding and therapeutic implications. Eur j obste Gynecol reprod Biol. 2000;93: 157-65
5. Selhub J. homocysteine metabolism. Annu Rev nutr 1999;19:217-46
6. Phillip a. Isotalo. Neonatal and fetal methylenetetrahidrofolato reductasa genetic polymorphisms An examinations of C677T and A1298 mutations. Am J Hum Genet 2000; 67:986-90.
7. Mutchinick OM, López MA, Luna L, Maxman J, Babisky VE, RYVEMCE collaborative Group. High prevalence of the thermolabile methylenetetrahydrofolate reductase variant in Mexico: a country with a very high prevalence of neural tube defects.Molecular genetics and metabolism 1999;96:481-7
8. Wounters M Boers G. blom H. trijbels F. Thomas C. Borm G. Hyperhomocysteinemia: a Risk factor in womwn with unexplaines recurrent early pregnancy loss. Fétil Steril 1993;60: 820-5
9. Mayer JSJ. Homocysteine metabolism.ANNU Rev Nutr 1999;19:217-46

10. Locksmith GJ, Duff P. Preventing neural tube defects: The importance of periconceptional folic acid supplements. *Obstet Gynecol* 1998; 91: 1027-34.
11. Björklund NK, Evans JA, Greenberg ChR. Folic acid supplementation: more work in needed. *Can Med Assoc J* 2000; 163: 1129-30.
12. Minet JC, Bissé E, Aebischer CP, Beil A, Wieland H, Lütschg J. Assessment of vitamin B-12, folate, and vitamin B-6 status and relation to sulfur amino acid metabolism in neonates. *Am J Clin Nutr* 2000; 72: 751-7.
13. Gonzalez-Herrera L, Garcia-Escalante, Castillo-Zapata, Canto J. Frequency of the Thermolabile variant C677T in the MTHFR gene and lack of association with neural tube defects in the State of Yucatán, México. *Clin Genet* 2002; 62: 394-98.
14. Botto LD, Yang Q. 5.10 metylenetetrahydrofolate reductase gene variants and congenital anomalies: a Huge Review. *Am J Epidemiol* 2000: 151: 862—77.

## ANEXO

Tabla 1. Características Demográficas de la Población.

Variable n = 45 RN	Mínimo	Máximo	Media	Desviación estándar
Edad materna (años)	14	42	25.6	7.5
Peso (grs)	2420	3630	3016	312
Talla (cm)	44	54	49.4	1.8
P. cefálico (cm)	32	37	35.1	0.9
Edad gestacional (sem)	37	41.1	39	1.2

RN: recién nacidos.

grs: gramos

cm: centímetros.

sem: semanas.

**Tabla 2. Características Demográficas de la Población.**

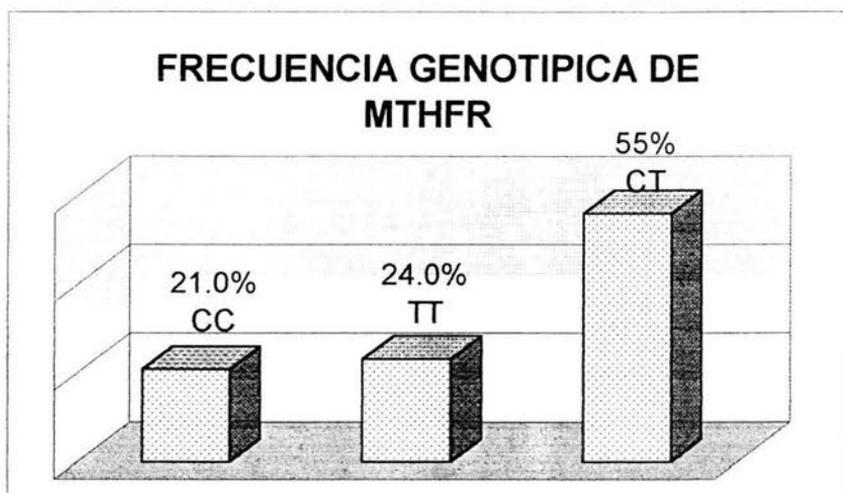
<b>Variable n= 45 RN</b>	<b>Mínimo</b>	<b>Máximo</b>	<b>Moda</b>
<b>Apgar al minuto</b>	4	9	8
<b>Apgar a los 5 minutos</b>	8	9	9
<b>Silverman Anderson</b> –	1	3	2
	<b>Frecuencia</b>	<b>%</b>	
<b>Vía de Nacimiento</b>			
<b>Parto eutócico</b>	24	53.3	
<b>Distocia</b>	1	2.2	
<b>Cesárea</b>	20	44.4	
<b>Sexo</b>			
<b>Femenino</b>	30	66.7	
<b>Masculino</b>	15	33.3	

RN: recién nacidos

**Tabla 3. Niveles de homocisteína de acuerdo a genotipo.**

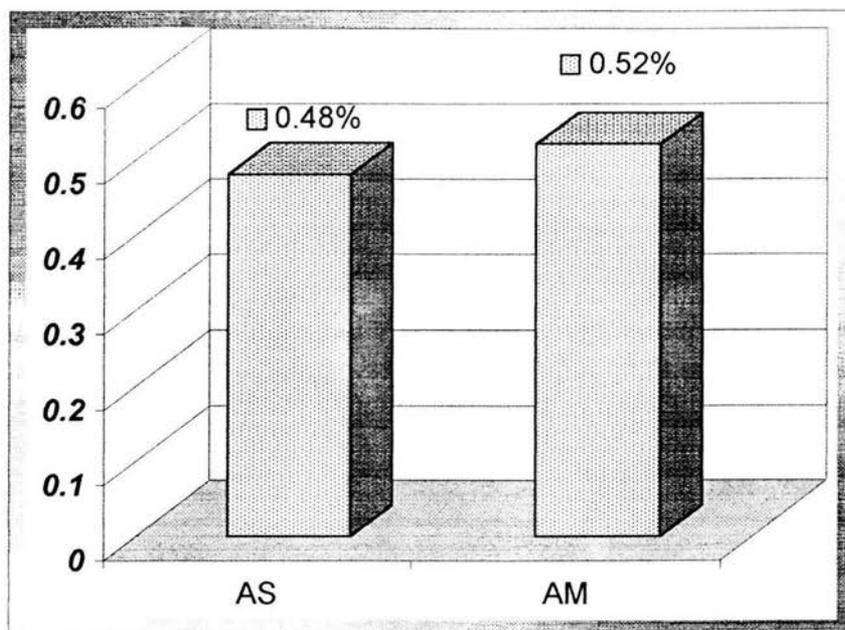
<b>Grupo/Niveles (<i>umol/l</i>)</b>	<b>Mínimo</b>	<b>Máximo</b>	<b>Media</b>	<b>Desviación estándar</b>
Población total (45)	2.87	29.89	8.87	5.19
Homocigotos sin polimorfismo (9)	2.87	10.78	6.58	2.52
Heterocigotos (25)	3.74	29.89	9.15	6.05
Homocigotos con polimorfismo (11)	4.41	16.61	10.08	4.35

**GRAFICO 1. Frecuencia Genotípica de la Metiltetrahidrofolato reductasa (MTHFR)**



CC: Homocigoto sin mutación= 9 (21%)  
TT: Homocigoto con mutación= 11 (24%)  
CT: Heterocigoto= 25 (55%)

**GRAFICO 2. FRECUENCIA ALELICA DEL POLIMORFISMO C677T DEL GEN DE LA MTHFR**



AM: alelos mutados= 47 (52.0%)

AS: alelos silvestres= 43(48.0%)

GRAFICO 3.Niveles de homocisteina (media) de acuerdo a genotipo.

