



Hospital Juárez  
de México

Universidad Nacional  
Autónoma de México



Facultad de Medicina

**HOSPITAL JUÁREZ DE MÉXICO  
DIVISIÓN DE GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA**

**TÍTULO:**

**DEFICIENCIA E INSUFICIENCIA DE VITAMINA D EN PACIENTES  
HOSPITALIZADAS CON DIAGNOSTICO DE PREECLAMPSIA EN EL  
HOSPITAL JUAREZ DE MEXICO**

**TESIS PRESENTADA COMO REQUISITO PARA OPTAR POR EL TITULO DE  
ESPECIALISTA EN GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA**

**AUTOR:**

**DR JUAN FRANCISCO MENDEZ SANCHEZ**  
RESIDENTE DE 4TO AÑO DEL CURSO DE POSGRADO DE GINECOLOGIA Y  
OBSTETRICIA.

**TUTOR DE TESIS:**

**DRA PATRICIA VILLANUEVA OCAMPO**  
MÉDICO DE BASE DEL SERVICIO DE GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA

**ASESOR METODOLÓGICO:**

**DR JOSÉ MARÍA TOVAR RODRÍGUEZ**  
Investigador en Ciencias Médicas.

**CIUDAD DE MÉXICO, JULIO DE 2018**



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.

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA  
HOSPITAL JUÁREZ DE MÉXICO**

**HOJA DE APROBACIÓN**

---

**DR. JAIME MELLADO ABREGO**

TITULAR DE LA UNIDAD DE ENSEÑANZA E INVESTIGACION  
HOSPITAL JUÁREZ DE MÉXICO

---

**DR. JUAN JÍMENEZ HUERTA**

MEDICO ADSCRITO Y PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE GINECOLOGIA Y  
OBSTETRICIA DEL HOSPITAL JUÁREZ DE MÉXICO

---

**DRA. PATRICIA VILLANUEVA OCAMPO**

MEDICO ADSCRITO Y PROFESOR ADJUNTO DEL CURSO DE POSGRADO EN  
GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA DEL HOSPITAL JUÁREZ DE MÉXICO  
TUTOR DE TESIS

---

**DR. JOSE MARIA TOVAR RODRIGUEZ**

Investigador en Ciencias Médicas  
ASESOR METODOLOGICO DE TESIS

---

**DR. FRANCISCO JAVIER HERNANDEZ ALDANA**

JEFE DE LA DIVISIN DE GINECOLOGIA Y OBSTETRÍCIA  
HOSPITAL JUÁREZ DE MÉXICO

## **AGRADECIMIENTOS**

“Para las personas creyentes, Dios está al principio.  
Para los científicos está el final de todas sus reflexiones”  
Max Planck

Dedico esta tesis principalmente a mis padres, quienes con su ejemplo, sacrificio y dedicación me permitieron ser y tomar las decisiones indicadas para mi futuro. A mi madre **Bella Sánchez**, que me ha mostrado lo importante de poner el corazón en las cosas que haces, que me enseñó que los sacrificios no existen cuando las cosas se hacen con amor. A mi padre **José Méndez**, que ha forjado en mi responsabilidad y respeto por el trabajo, que a través de sus aciertos y sus errores me permitió encontrar y trazar mi camino, y que coloco todo su apoyo y confianza en mí sin jamás dudarlo.

A mis hermanas: **Brígida Thompson Sánchez, Bella Thompson Sánchez y Yami Méndez Sánchez** por el ejemplo de fortaleza y constancia para conseguir lo que se quiere y ama, por siempre apoyarme y creer en mí.

Dedico también esta tesis a mis sobrinos **Reynaldo, Ernesto, Dennis, Isa, Zuly y Gabriel**, sus abrazos, y todas sus muestras de cariño me dieron impulso para seguir adelante.

A mi familia durante estos 4 años, mis compañeros de la residencia **Angie, Leonor, Ana, Marco, Violeta, Adrián, Martha y Perla**; no pude tener mejores compañeros y amigos durante estos 4 años de desgaste emocional y físico, pero de crecimiento y madurez profesional. Siempre serán uno de mis grandes aciertos en la vida y en mi formación.

Finalmente agradezco a mis asesores de tesis la **Dra. Patricia Villanueva Ocampo** y el **Dr. José María Tovar Rodríguez**, quienes a lo largo de la creación y realización de este estudio siempre se prestaron amables y académicos en la finalización de mi proyecto.

A mi profesor y titular del posgrado: **Dr. Juan Jiménez Huerta**, por la confianza y las enseñanzas a lo largo de estos años, por los consejos y por haberme elegido entre muchos candidatos para cumplir esta meta y ahora poder culminarla.

A los médicos, profesores, residentes y a todos aquellos que formaron parte de mi crecimiento profesional, que me brindaron su amistad y que de diversas formas influyeron en que yo cumpliera una de mis metas profesionales.

Gracias.

## ÍNDICE

Introducción-----	6
Marco Teórico-----	8
Planteamiento del problema-----	27
Justificación-----	28
Pregunta de investigación -----	30
Objetivos -----	30
Material y Métodos-----	33
Definición de variables-----	35
Consideraciones éticas-----	37
Riesgo de la investigación-----	37
Recursos-----	37
Resultado y Análisis estadístico-----	38
Discusión-----	45
Conclusión-----	51
Anexos-----	54
Bibliografía-----	59

## INDICE DE TABLAS Y GRAFICAS

<b>Tabla 1.</b> Criterios diagnósticos de Preeclampsia ACOG 2013-----	11
<b>Tabla 2.</b> Variables independientes del estudio-----	35
<b>Tabla 3.</b> Frecuencias Estado civil-----	37
<b>Tabla 4.</b> Frecuencias Escolaridad-----	37
<b>Tabla 5.</b> Frecuencias Tabaquismo-----	37
<b>Tabla 6.</b> Frecuencias Estado nutricional-----	38
<b>Tabla 7.</b> Frecuencias Estado de Vitamina D-----	38
<b>Tabla 8.</b> Frecuencias Diagnóstico de Preeclampsia-----	38
<b>Tabla 9.</b> Medidas Tendencia Central de la Edad-----	39
<b>Tabla 10.</b> Medidas de Tendencia Central de Gestas-----	39
<b>Tabla 11.</b> Frecuencia Gestas-----	39
<b>Tabla 12.</b> Medidas de Tendencia Central Consultas Prenatales-----	39
<b>Tabla 13.</b> Medidas de Tendencia Central Índice de masa corporal-----	39
<b>Tabla 14.</b> Medidas de Tendencia Central Valor Vitamina D-----	39
<b>Tabla 15.</b> Pruebas Cruzadas Vitamina D/ Preeclampsia-----	40
<b>Tabla 16.</b> Análisis estadístico Chi cuadrada Vitamina D/Preeclampsia-----	40
<b>Tabla 17.</b> Pruebas Cruzadas Estado civil/Preeclampsia-----	40
<b>Tabla 18.</b> Pruebas Cruzadas Escolaridad/Preeclampsia-----	41
<b>Tabla 19.</b> Pruebas Cruzadas Tabaquismo/Preeclampsia-----	41
<b>Tabla 20.</b> Pruebas Cruzadas Estado Nutricional/Preeclampsia-----	41
<b>Tabla 21.</b> Pruebas Cruzadas Estado Nutricional/Vitamina D-----	42
<b>Tabla 22.</b> Estadística de Grupo T de Student Vitamina D/Preeclampsia-----	43
<b>Tabla 23.</b> Prueba de muestras independientes T de Student vit. D/Preeclampsia-----	43

## **INTRODUCCION**

La calidad de vida y de salud de las mujeres está, en gran medida, influenciadas por muchos factores, entre ellos los culturales, socioeconómicos, educativos y por sus conductas y comportamientos en la esfera sexual y reproductiva. La salud de la mujer es un derecho humano fundamental y como tal debe promoverse, pues constituye un determinante importante del desarrollo social y económico. La articulación de los derechos sexuales, reproductivos y la mortalidad materna nos permite reconocer que la falla en la reducción efectiva de la muerte materna representa una de las grandes injusticias sociales de nuestros tiempos.

La mortalidad materna es un indicador claro de injusticia social, inequidad de género y pobreza: el que un embarazo o parto desemboque en la muerte de la mujer refleja problemas estructurales, tanto de acceso como de atención a la salud. La muerte materna es el resultado último y más dramático de una serie de eventos que revelan la falta de acciones para atender la situación de atraso, marginación y rezago en la que viven un sector de las mujeres mexicanas por parte de las personas que conviven con ellas, del personal de salud y de autoridades gubernamentales. Detrás de cada muerte materna se ocultan también graves problemas socioeconómicos, como elevada mortalidad y morbilidad infantil, deserción escolar, desnutrición, orfandad e ingreso prematuro de los hijos al mercado de trabajo. Por estas razones, el fallecimiento de una mujer por causas asociadas a la maternidad, una tragedia en gran medida evitable, se utiliza como un indicador de desarrollo.

La preeclampsia resulta ser una de las principales patologías del embarazo asociada a morbimortalidad materna, durante años se han buscado las causas etiológicas, y se han estudiado los factores de riesgo asociados a ella; sin embargo no se ha logrado dilucidar por completo la fisiopatología de la enfermedad, y aunque existen avances en prevención y en manejo, resulta de gran importancia continuar estudiando factores de riesgo o factores protectores que permitan disminuir los índices de complicaciones o la mortalidad asociada a esta enfermedad.

En México la población femenina en edad reproductiva pertenece al grupo de alto riesgo solo por pertenecer a la raza latinoamericana, asociada a que la mitad de la población vive en pobreza extrema con deficiente ingesta de vitaminas y minerales, y con alta prevalencia de sedentarismo y dietas altas en grasas y carbohidratos, contribuyen a que muchas de nuestras embarazadas desarrollen preeclampsia de inicio temprano, que suele ser la mas severa, o preeclampsia tardía, y que el diagnóstico y manejo resulte ser tardío o ineficaz, y las medidas de prevención ya no sean útiles.

Se ha relacionado la deficiencia e insuficiencia de vitamina D con Preeclampsia, por lo que se decidió estudiar en la población de nuestro hospital, si realmente las concentraciones séricas bajas de vitamina D predominaban en pacientes con diagnóstico de preeclampsia.

## **MARCO TEORICO**

### **PREECLAMPSIA: ACTUALMENTE UN PROBLEMA DE SALUD A NIVEL MUNDIAL**

La preeclampsia es considerada la enfermedad obstétrica de las teorías. Su concepto se ha transformado a lo largo del siglo de una enfermedad renal específica con nefritis crónica a un estado de toxemia causada por las toxinas circulantes. La comprensión de este trastorno ha avanzado significativamente con el conocimiento de factores anti angiogénicos circulantes que contribuyen a la enfermedad y a la cuantificación de la proteinuria para diagnosticar la gravedad de la preeclampsia. También se han desentrañado en la última década las implicaciones cardiovasculares y renales en mujeres con antecedentes de preeclampsia, especialmente aquellas con subtipos tempranos y graves.<sup>22</sup>

Los trastornos hipertensivos del embarazo representan la complicación más común en el embarazo, afectando aproximadamente el 15% y representan casi el 18% de todas las muertes maternas en el mundo, con un estimado de 62 000 a 77 000 muertes por cada año. Por cada mujer que muere, se estima que otras 20 pacientes pueden sufrir morbilidad severa o discapacidad. Esta enfermedad puede amenazar la vida e incrementar la morbilidad y mortalidad materna y fetal, con riesgo a siete años de hipertensión y microalbuminuria de hasta un 20%.<sup>11</sup>

### **DEFINICION DE PREECLAMPSIA Y PATOGENESIS**

La Preeclampsia es el estado que se caracteriza por la presencia de hipertensión y proteinuria significativa, lo que ocurre por primera vez después de la semana 20 del embarazo, durante el parto o en el puerperio.<sup>11</sup>

Es una enfermedad específica del embarazo, que afecta a muchos sistemas corporales, caracterizada por hipertensión arterial y proteinuria después de la semana 20 de embarazo, complicando 2-8% de los embarazos y aumentando la mortalidad y la morbilidad materna y fetal. Factores múltiples, como los

constitucionales maternos, angiogénicos, la disfunción endotelial, las micro partículas sincitiotrofoblásticas y la activación inflamatoria, juegan un papel en el desarrollo y la progresión de la preeclampsia. La dieta materna está entre los factores relacionados con la etiología de la preeclampsia; una dieta insuficiente, especialmente en términos de calcio, magnesio, selenio y vitamina A, C y D, es un factor que contribuye a la preeclampsia.<sup>23</sup>

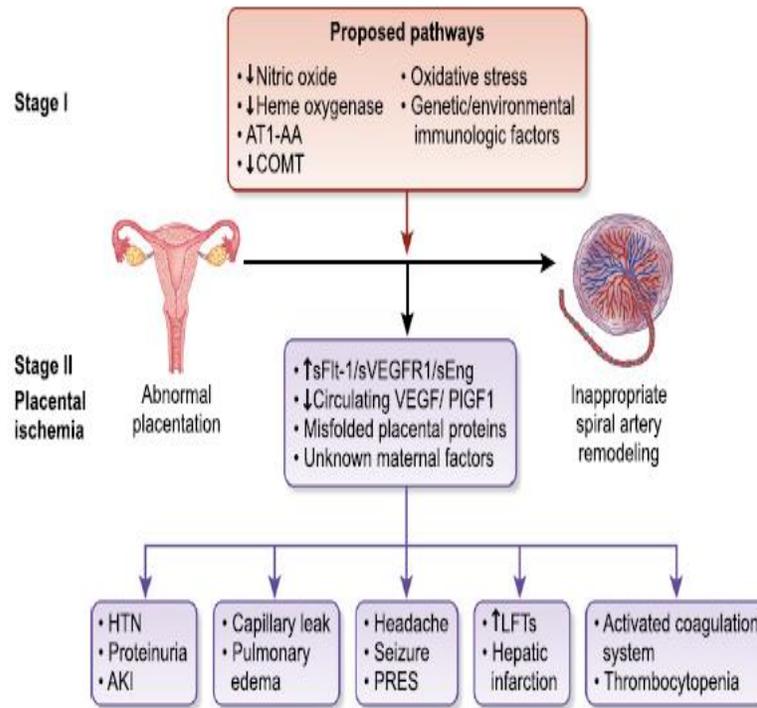
La patogénesis de la preeclampsia no está completamente elucidada, pero se ha avanzado mucho en las últimas décadas. La placenta siempre ha sido una figura central en la etiología de la preeclampsia porque la extirpación de la placenta es necesaria para que los síntomas regresen. El examen patológico de las placentas de embarazos con preeclampsia avanzada revela a menudo infartos placentarios numerosos y estrechamiento esclerótico de arteriolas. La hipótesis de que la invasión trofoblástica defectuosa con hipoperfusión uteroplacentaria asociada puede conducir a la preeclampsia es apoyada por estudios en animales y humanos.

1, 2

Así, se desarrolló un modelo en dos etapas: remodelación incompleta de la arteria espiral en el útero que contribuye a la isquemia placentaria (etapa 1) y liberación de factores anti angiogénicos de la placenta isquémica en la circulación materna que contribuye al daño endotelial (estadio 2). Durante el implante, los trofoblastos placentarios invaden el útero e inducen a las arterias espirales a remodelar, mientras que obliteran la túnica media de las arterias espirales del miometrio; esto permite que las arterias se adapten a un aumento del flujo sanguíneo independiente de los cambios vasomotores maternos para nutrir el feto en desarrollo. Parte de esta remodelación requiere que los trofoblastos adopten un fenotipo endotelial y sus diversas moléculas de adhesión. Si este remodelado está alterado, es probable que la placenta se vea privada de oxígeno, lo que conduce a un estado de isquemia relativa y un aumento del estrés oxidativo durante estados de perfusión intermitente. Esta remodelación anormal de la arteria espiral fue vista y descrita hace más de cinco décadas en mujeres embarazadas hipertensas. Desde entonces se ha

demostrado que es el factor patógeno central en embarazos complicados por restricción de crecimiento intrauterino, hipertensión gestacional y preeclampsia.<sup>6,7,</sup>

22



**Figure 1. | Pathogenesis of preeclampsia: two-stage model.** AT1-AA, autoantibodies to angiotensin receptor 1; COMT, catechol-O-methyltransferase; HTN, hypertension; LFT, liverfunction test; PlGF1, placental growth factor 1; PRES, posterior reversible encephalopathy syndrome; sEng, soluble endoglin; sFlt-1, soluble fms-like tyrosine kinase 1; sVEGFR1, soluble vascular endothelial growth factor receptor 1; VEGF, vascular endothelial growth factor. Reprinted from reference 35, with permission.

## CRITERIOS DIAGNOSTICO Y CRITERIOS DE SEVERIDAD PARA PREECLAMPSIA

Forma parte de los trastornos hipertensivos del embarazo según el Colegio Americano de Ginecólogos y Obstetras, siendo estos: 1) preeclampsia-eclampsia, 2) hipertensión crónica, 3) hipertensión crónica con preeclampsia sobreagregada, 4) hipertensión gestacional.<sup>24</sup>

Otra forma de clasificar los estados hipertensivos del embarazo aceptada actualmente y reportada por la Sociedad de Obstetras y Ginecólogos de Canadá es:<sup>11</sup>

a) Hipertensión Preexistente

*Con condiciones comorbidas*

*Con evidencia de preeclampsia*

b) Hipertensión gestacional

*Con condición comorbida*

*Con evidencia de preeclampsia*

c) Preeclampsia

d) Otras Formas Hipertensivas:

*Hipertension transitoria*

*Hipertensión de bata blanca*

e) *Hipertensión enmascarada*

El diagnóstico de preeclampsia se ha determinado de forma internacional como se refiere en la siguiente tabla:<sup>24</sup>

<b>PREECLAMPSIA</b>	Hipertensión que se presenta en el embarazo con TA sistólica $\geq$ 140 mmHg o TA diastólica $\geq$ a 90 mmHg en 2 ocasiones con un margen de al menos 4 horas después de la semana 20 de gestación en una mujer con presión arterial normal antes del embarazo y uno o más de los siguientes puntos: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Proteinuria de nueva aparición (igual o mayor a 300mg en recolección de orina de 24 hrs) ó</li> <li>• Tira reactiva de orina con lectura de 1+ solo si no se dispone de otro método cuantitativo ó relación proteína / creatinina <math>\geq</math> a 0.28 mg/dl ó</li> <li>• En ausencia de proteinuria 1 o más condiciones de severidad.</li> </ul>
<b>PREECLAMPSIA SEVERA</b>	Aquella preeclampsia con una o más complicaciones adversas o severas:
<b>Presión sanguínea</b>	Sistólica igual o mayor a 160 mmHg o diastólica igual o mayor a 110 en 2 ocasiones con un margen de al menos 4 horas con la paciente descansando (a menos que la terapia antihipertensiva se haya iniciado antes de ese tiempo)
<b>Neurológico</b>	Dolor de cabeza/ síntomas visuales
<b>Cardiorrespiratorio</b>	Dolor torácico / Disnea; saturación de oxígeno menor al 97%
<b>Hematológico</b>	Elevación del conteo de leucocitos, elevación del tiempo de protrombina o purpura trombocitopénica, conteo de plaquetas disminuido menor a 100 000 / microlitro.
<b>Renal</b>	Elevación de la creatinina sérica (mayor o igual 1.1 mg/dl o duplicación de la creatinina sérica sin enfermedad renal previa), elevación del ácido úrico sérico.
<b>Hepático</b>	Nausea o vómito, dolor en el cuadrante superior derecho abdominal, elevación sérica de AST, Alt, DHL o bilirrubinas; disminución plasmática de albumina. Ruptura hepática o hematoma.
<b>Feto placentario</b>	Frecuencia cardiaca fetal no tranquilizante, Restricción de crecimiento intrauterino, oligohidramnios, ausencia o flujo reverso diastólico en Doppler fetal, desprendimiento de placenta u óbito.

**Tabla 1.-** Criterios diagnósticos de preeclampsia según la ACOG 2013.

## VITAMINA D: DESCRIPCION, FUNCION Y METABOLISMO

En los últimos años ha ido en aumento el interés asociado a la vitamina D, aunque por un accidente histórico fue clasificada como una vitamina, actualmente se sabe que es producida en la piel y es ampliamente aceptado que su forma biológicamente activa es una hormona esteroidea.<sup>27</sup>

Para su activación debe sufrir dos hidroxilaciones, la primera ocurre en el parénquima hepático por acción de la enzima 25-hidroxilasa, dando origen a la 25-hidroxivitamina D ( $25\{OH\}_2 D_3$ ), siendo este compuesto el mejor indicador del estado de la vitamina D en el organismo. En el riñón, la  $25\{OH\}_2 D_3$  es hidroxilada en el carbono 1 formando el metabolito activo:  $1.25 (OH)_2D_3$  o Calcitriol.<sup>9</sup>

La vida media de la vitamina D es muy corta reportada entre 4 a 6 horas, y su producción diaria es de 0.3 a 1  $\mu\text{g}/\text{día}$ . Inicialmente se creía que los órganos o tejidos donde el Calcitriol ejercía sus efectos se limitaban al intestino, el hueso y los riñones; ahora se sabe que tanto la enzima  $1-\alpha$  hidroxilasa como el receptor de vitamina D, se expresa en una amplia variedad de tejidos, órganos y poblaciones celulares.<sup>14</sup>

Las funciones de la vitamina D van más allá de promover la absorción de calcio y fósforo en el intestino y de regular la homeostasis mineral en el hueso. Se ha postulado que el Calcitriol tiene participación en la regulación de aproximadamente 3% de todos los genes, lo que demuestra las acciones pleiotrópicas de la vitamina D.<sup>14</sup>

Entre las funciones de la vitamina D destacan las siguientes: a) aumento en la función de la célula  $\beta$  pancreática y la acción de la insulina; b) inhibición de la adipogénesis; c) inducción de la apoptosis en adipocitos y células tumorales; d) supresión de la síntesis y las acciones biológicas de las citocinas inflamatorias; e) mantenimiento del trofismo muscular y la eficiencia contráctil; f) regulación del sistema renina-angiotensina-aldosterona; g) potente inmuno modulador, y h) neuro

protector al estimular la síntesis de neurotrofinas e incrementar los niveles de glutatión cerebral. Se ha propuesto que la deficiencia de vitamina D puede ser un factor de riesgo cardiovascular independiente.<sup>27</sup>

La prevalencia de deficiencia de vitamina D en el mundo es un problema serio, se estima que más de mil millones de personas, de todas las edades tienen una concentración sérica de vitamina D menor a 30 mg/dl y se espera que este escenario incremente en los próximos años, en todos los grupos de edad, y en todos los grupos étnicos.<sup>9</sup>

En México, la prevalencia de deficiencia e insuficiencia de vitamina D en adultos (>20 años) es cercana a 10%, y 20%, respectivamente.<sup>11</sup>

## **METABOLISMO DE LA VITAMINA D.**

### **Absorción, transporte, almacenamiento y excreción**

La vitamina D obtenida de la dieta se absorbe en el intestino delgado por difusión pasiva no saturable, proceso que depende de la solubilización micelar y de sales biliares. La eficiencia del proceso de absorción de vitamina D es cercano al 50%. La tasa de absorción es más rápida en el duodeno, la mayor cantidad de vitamina D absorbida ocurre en la porción distal del intestino delgado. Dentro de la célula intestinal la vitamina D se incorpora a los quilomicrones para entrar al sistema linfático e ingresar subsecuentemente a la circulación sanguínea.<sup>9, 12, 13</sup>

Se estima que los quilomicrones transportan cerca de 40% de la vitamina D en la sangre y 60% restante es acarreado por la proteína de unión a vitamina D. La vitamina D unida a esta proteína viaja hacia el hígado, siendo antes captada por otros tejidos como músculo y tejido adiposo. La vitamina D no se almacena en el hígado, reside principalmente en compartimentos hidrofóbicos como el tejido adiposo, otros tejidos como riñones, hígado, pulmones, aorta y corazón pueden acumular la forma hidroxilada de la vitamina D. La excreción de la vitamina D y sus

metabolitos ocurre esencialmente a través de la vía fecal, por vía urinaria únicamente se excreta alrededor del 1%.<sup>9</sup>

### **Activación**

La vitamina D más que una vitamina es una prohormona, gran parte de ella se sintetiza de manera endógena, cuya configuración molecular es similar a la de los esteroides clásicos (cortisol, aldosterona, estradiol), teniendo la estructura básica del anillo ciclo perhidropentanofenantreno. Los seres humanos obtienen la vitamina D a partir de la dieta (10%), suplementos alimenticios y de la producción endógena por conversión fotoquímica del 7-dehidrocolesterol (7-DHC) en la epidermis (90%). La síntesis endógena se induce por la exposición de la piel a los rayos ultravioleta B (UVB) de la luz solar que genera la foto conversión de 7-DHC en pre calciferol. Factores biológicos como la pigmentación de la piel influye en la formación eficiente de vitamina D.<sup>9, 14</sup>

Una vez que se forma la pre vitamina D en la piel, empieza de inmediato a isomerizarse en vitamina D<sub>3</sub> mediante un proceso dependiente de temperatura. Este fenómeno dura varios días, 50% ocurre en las primeras 28 hrs, y 96% generalmente se alcanza a las 36 hrs.<sup>27</sup>

La vitamina D<sub>3</sub> recién formada debido a que es estructuralmente incompatible con el ambiente hidrofóbico intramembranoso, es liberada rápidamente al espacio extracelular de la región dérmica donde se fija a la transcalciferina que la transporta principalmente al hígado para iniciar su transformación metabólica.<sup>9</sup>

En el parénquima hepático la vitamina D<sub>3</sub> sufre un proceso de hidroxilación en el carbono 25, conocido como el primer paso de activación metabólica, llevándose a cabo en los hepatocitos por hidroxilación catalizada por varias enzimas con función de citocromo P<sub>450</sub>, que favorecen la conversión de vitamina D<sub>3</sub> a 25 hidroxivitamina D<sub>3</sub> recibiendo también el nombre de hidroxicolecalciferol.<sup>14</sup>

La sangre es el sitio de almacenamiento más grande de la 25(OH)D<sub>3</sub> debido a que una pequeña cantidad permanece en el hígado y muy poco de este metabolito es capturado por los tejidos extrahepáticos, el músculo también puede almacenar cierta cantidad de hidroxicolecalciferol y el tejido adiposo sólo en el caso de colecalciferol.<sup>27</sup>

El hidroxicolecalciferol es secretada a la sangre, siendo transportada nuevamente por la transcalfiferina. En su viaje, este metabolito puede ser captado por los tejidos, especialmente por el riñón. Específicamente, el complejo transcalfiferina-hidroxicolecalciferol, se une a la megalina en la membrana plasmática del riñón y es transportada hacia el interior de las células renales. En ese órgano el hidroxicolecalciferol es hidroxilado en el carbono 1, dando lugar a la forma metabólicamente activa: 1-25 dihidroxicolecalciferol o Calcitriol.<sup>14, 27</sup>

El Calcitriol se sintetiza en los túbulos renales a través de la acción de la enzima mitocondrial dependiente de NADPH: 1- $\alpha$ hidroxilasa, enzima conformada por un citocromo P<sub>450</sub>, una ferodoxina y una ferodoxina reductasa. Se expresa en mayores concentraciones en el riñón, aunque también está presente en sitios extra renales como placenta, próstata, mama, colon, corazón, pulmón, cerebro, páncreas, glándula paratiroides, hueso y piel.<sup>9</sup>

Una vez sintetizado el Calcitriol es liberado del riñón y se une a la transcalfiferina para ser transportado por la sangre. Una vez que el 1.25-hidroxicolecalciferol alcanza los tejidos diana se libera de la transcalfiferina y se una rápidamente con el receptor de vitamina D.<sup>14</sup>

### **Catabolismo**

El catabolismo del 1.25-hidroxicolecalciferol ocurre por una vía dependiente del citocromo P<sub>450</sub>. La enzima mitocondrial 24-hidroxilasa (CYP24), que es una enzima inactivadora, puede hidroxilar tanto a la 25(OH)D<sub>3</sub> como a la 1.25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> siendo este último el sustrato preferido. La 24-hidroxilasa limita la cantidad de Calcitriol en

los tejidos diana, acelerando su catabolismo hacia 1,24,25-trihidroxitamina D<sub>3</sub> (ácido calcitrico) que posteriormente se excreta por la orina. La enzima 24-hidroxilasa también puede hidroxilar la 25(OH)D<sub>3</sub> para formar 24,25-dihidroxitamina D<sub>3</sub>, por lo que se disminuye la cantidad de 25(OH)D<sub>3</sub> disponible para la enzima 1- $\alpha$ hidroxilasa.<sup>9</sup>

### **DEFICIENCIA E INSUFICIENCIA DE VITAMINA D**

La insuficiencia / deficiencia de vitamina D representa una epidemia a nivel mundial. Se ha informado de que el 88% de la población tiene niveles plasmáticos de 25-hidroxitamina D inferiores a 30 ng/mL, 37% niveles menores de 20 ng/mL y hasta un 7% de niveles inferiores a 10 ng/mL.<sup>14</sup>

Los niveles séricos que se sugieren mantener de 25-hidroxitamina D son de entre 30 y 50 ng / ml (75 --- 125 nmol / L) para lograr los beneficios de salud proporcionados por la vitamina D.<sup>14</sup>

La definición de los niveles adecuados de 25-hidroxitamina D continúa siendo polémico. Por lo tanto, los valores propuestos por el Instituto de Medicina de los Estados Unidos para la población general sana son más de 20 ng/mL, mientras que la Federación Internacional de Osteoporosis (IOF) sugiere niveles superiores a 30 ng/mL. Los niveles séricos de 25-hidroxitamina D superiores a 30 ng/mL garantizarán una salud adecuada, pero es posible que se necesiten niveles más altos para lograr resultados favorables en otros objetivos de salud.<sup>14</sup>

El Instituto de Medicina y Salud de Canadá define la deficiencia de vitamina D en suero con niveles de 25-hidroxitamina D (25 [OH] D) <30 ng / mL.<sup>20</sup>

Aunque no hay consenso sobre los niveles óptimos de 25-hidroxitamina D en el suero, la deficiencia de vitamina D es definida por la mayoría de los estudios como un nivel de 25-hidroxitamina D de menos de 20 ng por mililitro (50 nmol/litro). Y se considera que la 25-hidroxitamina D de 21 a 30 ng/ml (52 a 72 nmol/litro) indica

una insuficiencia relativa de vitamina D, y un nivel de 30 ng por mililitro o mayor puede ser considerado como suficiente.<sup>21</sup>

### **VITAMINA D EN EL EMBARAZO**

La deficiencia de vitamina D durante el embarazo puede ser un problema de salud común en todo el mundo. Una revisión reciente, que incluyó 17 estudios en mujeres embarazadas y lactantes (2 en América, 6 en Europa, 1 en África, 7 en Asia, en Oceanía) encontró la mayor prevalencia de deficiencia de vitamina D en mujeres embarazadas de Asia. La prevalencia de deficiencia de vitamina D (niveles séricos de 25 (OH) D <50 nmol / L o 20 ng / mL) fue particularmente alta en la India (60%), Turquía (50%), Pakistán (45%) y Kuwait (38-41%). Esta prevalencia aumenta con la variación estacional, con una mayor prevalencia durante los meses de invierno en comparación con los meses de verano. Las diferencias en la latitud también se ha demostrado que influyen en la concentración de vitamina D en la mayoría de las mujeres embarazadas.<sup>16</sup>

El estado de vitamina D durante el embarazo tiene un efecto importante en el feto, ya que depende completamente del estado materno para su crecimiento y desarrollo. Durante el embarazo, 1,25 (OH) D aumenta temprano durante el embarazo y continúa ascendiendo hasta el parto. Este gran aumento de 1,25 (OH) D parece depender de los niveles de 25 (OH) D disponibles, pero independiente del metabolismo del calcio, que es una característica única del embarazo permitiendo altos niveles de 1,25 (OH) D. Por lo tanto, mantener niveles altos de 25 (OH) D es importante para mantener los niveles aumentados de 1,25 (OH) D durante el embarazo. Estudios recientes han demostrado que el estado materno de vitamina D se asocia con varios resultados de salud durante el embarazo.<sup>16</sup>

La hidroxilación de la 25-hidroxivitamina D a la 1,25-dihidroxivitamina D en el riñón aumenta en el embarazo. La necesidad de esta respuesta fisiológica normal al embarazo no se entiende completamente, sin embargo, los estudios observacionales han demostrado una correlación entre los niveles más bajos de

vitamina D y una gama de resultados adversos del embarazo. Estos incluyen preeclampsia, diabetes gestacional, feto pequeño para la edad gestacional e incluso vaginosis bacteriana.<sup>14</sup>

La asociación más fuerte y más consistente es entre los niveles séricos bajos de vitamina D y diabetes gestacional. Dos meta análisis recientes han demostrado que las mujeres con deficiencia de vitamina D son más propensas a tener diabetes gestacional. Las mujeres con Diabetes Gestacional tienen en suero niveles de 25-hidroxivitamina D significativamente más bajo que otras mujeres embarazadas.<sup>27</sup>

También se ha encontrado una asociación entre la deficiencia de vitamina D y la preeclampsia. Las mujeres con preeclampsia tienen menos actividad CYP27B1 en la placenta, produciendo así menos 1,25-dihidroxivitamina D. Posibles mecanismos por los cuales la vitamina D puede tener un papel en la patogénesis de la preeclampsia implican propiedades antiinflamatorias, sistema renina angiotensina, interacciones endoteliales y estrés oxidativo. La baja concentración sérica de vitamina D se ha asociado como un bajo factor de crecimiento placentario en mujeres con preeclampsia.<sup>27</sup>

La deficiencia materna de vitamina D en el embarazo se ha asociado con un mayor riesgo de preeclampsia, una condición asociada con un aumento de la morbilidad y mortalidad materna y perinatal. Dos meta análisis, que incluyen ocho y 31 estudios respectivamente, encontraron un riesgo significativamente mayor de preeclampsia en mujeres con deficiencia de vitamina D. Además, la deficiencia de vitamina D en el embarazo temprano se ha asociado con un riesgo elevado de diabetes mellitus gestacional y cesárea.<sup>9</sup>

### **DEFICIENCIA/INSUFICIENCIA DE VITAMINA D: RIESGO DE PREECLAMPSIA EN EL EMBARAZO**

Uno de los Objetivos de Desarrollo del Milenio de las Naciones Unidas para la salud materna es reducir la mortalidad materna en tres cuartas partes. Los trastornos

hipertensivos del embarazo, incluida la preeclampsia (EP), se encuentran entre las principales causas de morbilidad y mortalidad materna.<sup>2</sup>

Las estrategias para prevenir la EP incluyen la acción anti-plaquetaria de la aspirina en dosis bajas y las intervenciones dietéticas con ácidos grasos esenciales o las vitaminas C y E. Aunque la OMS recomienda la suplementación con calcio para las regiones donde la ingesta de calcio es baja los factores calciotróficos como la vitamina D podrían ser de mayor relevancia para las naciones industrializadas.<sup>2,6</sup>

Varios estudios epidemiológicos han explorado la asociación entre el estado de vitamina D y la Preeclampsia. En 2 de estos estudios, las concentraciones séricas de 25 (OH) D y 1,25-hidroxivitamina D en el inicio del embarazo fueron menores en las mujeres que posteriormente desarrollaron preeclampsia. En general, sin embargo, la evidencia epidemiológica es conflictiva y los estudios previos son limitados por tamaño de muestra pequeño o la ausencia de ajuste para factores de confusión relevantes, como la estación del año, el tabaquismo o la paridad. Además, existe una falta de consenso sobre el umbral de 25 (OH) D en el que el riesgo de preeclampsia se reduce. Dada una fuerte justificación biológica para un vínculo entre el metabolismo de la vitamina D y la fisiopatología de la preeclampsia a través de la inmunomodulación y la angiogénesis, se necesitan pruebas epidemiológicas más fuertes de estudios con tamaños de muestra más grandes y control de importantes variables de confusión.<sup>2</sup>

La preeclampsia es una enfermedad del embarazo caracterizada por hipertensión y proteinuria. Entre varios trastornos, el desequilibrio de citocinas inflamatorias y la alteración del metabolismo de la vitamina D se han reportado en la preeclampsia. Se han demostrado los efectos del calcitriol sobre las citoquinas inflamatorias. En mujeres embarazadas sanas hay un cambio hacia un perfil de citoquinas Th2, que es necesario para un resultado adecuado del embarazo. En comparación con el embarazo normal, se han observado niveles pro-inflamatorios altos y bajos niveles de citoquinas anti-inflamatorias en mujeres pre eclámpicas. La preeclampsia se ha

asociado con bajos niveles de calcitriol y la deficiencia de vitamina D se correlaciona con un mayor riesgo de desarrollar esta enfermedad. Se ha demostrado que la placenta es una fuente, así como el objetivo de calcitriol y citoquinas y la disfunción placentaria se ha asociado con la preeclampsia. En conclusión, los niveles de calcitriol materno y placentario son bajos en la preeclampsia, lo que puede explicar, al menos en parte, altos niveles de citoquinas pro-inflamatorias en esta enfermedad.<sup>3</sup>

Estudios de casos y controles han estudiado grupos de mujeres sanas contra mujeres con preeclampsia encontrando una fuerte asociación de los niveles bajo de 25-hidroxivitamina D y el desarrollo de preeclampsia. En Canadá en 2015 el objetivo principal fue comprobar si la deficiencia de vitamina D antes de las 20 semanas de gestación, definida como 25 (OH) D <30 nmol / L, se asoció con un mayor riesgo de preeclampsia. El objetivo secundario fue explorar la relación dosis-respuesta entre el suero materno de 25 (OH) D en el embarazo temprano y el riesgo de preeclampsia. Las participantes fueron mujeres embarazadas (n = 169 casos con preeclampsia y 1975 controles). Se extrajo suero materno antes de las 20 semanas de gestación, y se realizó una medición de 25 (OH) D. Se utilizó un análisis de regresión logística para estimar las odds ratios ajustadas con intervalos de confianza del 95%. Las mujeres que desarrollaron preeclampsia tuvieron una concentración de 25 (OH) D significativamente menor a una edad gestacional media de 14 semanas en comparación con las mujeres del grupo control. Las mujeres con 25 (OH) D <30 nmol / L comparadas con aquellas con al menos 50 nmol / L tuvieron un mayor riesgo de desarrollar preeclampsia, concluyendo en este estudio canadiense que la deficiencia materna de vitamina D al inicio del embarazo puede ser un factor de riesgo independiente para el desarrollo de preeclampsia.<sup>2</sup>

En la Universidad del Norte de Dakota en Estados Unidos otro estudio de casos y controles tuvo como objetivo determinar las variaciones en los patrones de metilación de ADN y la expresión de proteínas asociadas en los genes placentarios que regulan el metabolismo de la vitamina D. Como material y método de este

estudio se reclutó una muestra de conveniencia de 48 mujeres nulíparas embarazadas, incluyendo 11 diagnosticadas con preeclampsia, se administró un cuestionario de frecuencia de alimentos para determinar la ingesta dietética de vitamina D. Las medidas de laboratorio incluyeron niveles séricos de vitamina D (25 [OH] D), patrones de metilación del ADN y expresión de proteínas en genes placentarios que regulaban el metabolismo de la vitamina D recogidos en el parto entre los diagnosticados con preeclampsia y los que permanecieron normotensos durante el embarazo. Se determinó que no hubo diferencias significativas en la ingesta dietética de vitamina D ni en los niveles séricos de 25 [OH] D, aunque la proporción de mujeres con niveles deficientes de 25 [OH] D fue mayor en el grupo de preeclampsia (46%) que en el grupo normotensivo (20%). Concluyeron que la hipermetilación de los genes clave de la placenta implicados en el metabolismo de la vitamina D sugiere el desacoplamiento de procesos que pueden interferir con la placentación y la disponibilidad de vitamina D en la interfaz materno-fetal.<sup>5</sup>

En el 2015 un estudio de la Universidad Kahramanmaraş en Turquía, con objetivo evaluar los niveles de vitamina D en la eclampsia, preeclampsia y mujeres embarazadas sanas y el papel de la deficiencia de vitamina D en la etiología de la preeclampsia. Incluyó 40 mujeres embarazadas sanas, 83 con preeclampsia y 32 embarazadas eclámpicas. Se revisaron los expedientes médicos, se obtuvieron muestras de sangre de todos los grupos. La demografía y los niveles séricos de vitamina D se compararon entre los grupos. No se observaron diferencias estadísticas en edad, gravidez, paridad, peso, estatura e IMC entre los tres grupos. Los niveles de vitamina D fueron más bajos tanto en pacientes pre eclámpicas como eclámpicas en comparación con mujeres normotensas sanas ( $P < 0,001$ ).<sup>6</sup>

En un estudio Polaco se examinó las concentraciones de 25 (OH) vitamina D en mujeres polacas con embarazos normales y embarazos complicados por hipertensión gestacional, preeclampsia o diabetes gestacional (GD). Además, se analizó una asociación entre el suero materno 25(OH) D y el riesgo de hipertensión gestacional, preeclampsia y diabetes gestacional. El estudio incluyó a 207 mujeres

embarazadas, entre ellas 171 con complicaciones relacionadas con el embarazo: hipertensión gestacional (n = 45), preeclampsia (n = 23) o DG (n = 103). El grupo control consistió en 36 mujeres con embarazos normales. Los resultados mostraron que las pacientes con hipertensión no difirieron significativamente de los controles en términos de las concentraciones séricas de 25(OH)D. Se encontraron diferencias altamente significativas en las concentraciones de 25(OH)D de mujeres con preeclampsia y los controles. Un bajo nivel de 25(OH)D resultó estar asociado con un mayor riesgo de preeclampsia durante el embarazo tanto en el análisis de regresión univariante como multivariado.<sup>10</sup>

Un estudio de casos y controles en Iran con publicación en el 2015 se realizó para evaluar la relación entre la preeclampsia y el nivel sérico de 25-hidroxivitamina D (25-OH-D) en las madres. En este estudio de casos y controles, se reclutaron 41 mujeres pre eclámpicas y 50 mujeres sanas del Hospital Imam Khomeini en Ahvaz, Irán. Los niveles de vitamina D <20 ng / ml se consideraron como deficientes, los niveles entre 21-29 ng / ml se consideraron insuficiencia, y si los niveles eran superiores a 30 ng/ml, se consideraron normales. Se utilizaron pruebas t independientes, chi-cuadrado, coeficiente de correlación de Spearman y regresión logística para analizar los datos. Los niveles medios de 25-OH-D fueron significativamente menores en mujeres pre eclámpicas y en sus neonatos en comparación con las mujeres embarazadas normales y sus recién nacidos.<sup>15, 16</sup>

En la india se realizó un estudio con publicación en marzo del 2017 el cual tenía como objetivo investigar si los niveles más bajos de metabolitos de la vitamina D en suero estaban asociados con niveles alterados de citoquinas / quimiocinas y hormonas metabólicas en tres trastornos hipertensivos diferentes en el embarazo. Se registraron con embarazo sano (n = 30) y con hipertensión en el embarazo (HDP) (n = 30), grupo que incluía: hipertensión gestacional (GH), preeclampsia (PE) y eclampsia (EC). Los metabolitos de vitamina D se midieron mediante el método UPLC / APCI / HRMS. Se midieron 27 citocinas / quimiocinas circulatorias y 10 hormonas metabólicas. Se observaron disminuciones significativas de los niveles

de 25-hidroxivitamina D y 1,25-hidrovitamina D en HDP. Los niveles de 25-hidrovitamina D fueron significativamente menores en PE y EC, mientras que los niveles séricos de 1,25-hidrovitamina D disminuyeron significativamente sólo en sujetos EC. Los niveles séricos de 25-hidroxivitamina D y 1,25-hidrovitamina D se correlacionaron negativamente con la presión arterial sistólica y diastólica, la creatinina y los niveles de ácido úrico. La interleucina sérica (IL) -6 y la IL-13 disminuyeron, y los niveles de GIP aumentaron en mujeres hipertensas gestacionales. Los niveles de factor de crecimiento derivado de plaquetas-BB e IL-8 se incrementaron y los niveles de proteína-1beta inflamatoria de macrófagos disminuyeron en sujetos EC. IL-8 e IL-10 aumentaron, y los niveles de GIP disminuyeron en el grupo EC en comparación con el grupo GH. El análisis de regresión logística multivariable mostró que la eotaxina, la proteína quimiotáctica monocítica-1, 25 (OH) D y 1,25 (OH) 2D eran predictores de HDP. El análisis de este estudio sugirió que los metabolitos bajos de vitamina D se asocian con citoquinas / quimiocinas alteradas y hormonas metabólicas en HDP.<sup>4</sup>

Las tendencias mundiales y nacionales demuestran un aumento general en la prevalencia de la insuficiencia de vitamina D en los últimos años. Entre las mujeres en edad reproductiva, la hipovitaminosis D o los niveles inadecuados de vitamina D (por debajo de 30 ng / ml) se ha relacionado con una ingesta dietética insuficiente, una menor exposición al sol y un color de piel oscuro. La evidencia entre las mujeres embarazadas indica que los cambios en la presión arterial están influenciados por las variaciones estacionales, con presiones arteriales más altas en invierno y menores durante el verano, lo que sugiere una asociación potencial con el estado de vitamina D materna. Entre las mujeres con diabetes gestacional, mayores presiones arteriales sistólica y diastólica se asociaron con insuficiencia de vitamina D en el embarazo.<sup>5</sup>

En Cork, Irlanda, se reportó un estudio de cohorte en el 2017, el cual presento como objetivo describir la distribución de la 25-hidroxivitamina D3, 3-epi-25(OH)D3 y 25(OH)D2 en el embarazo temprano e investigar asociaciones con preeclampsia y

feto pequeño para la gestación, que son indicativos de disfunción uteroplacentaria. Incluyó 1768 mujeres nulíparas de bajo riesgo. Se cuantificaron el suero 25(OH)D3, 3-epi-25(OH)D3 y 25(OH)D2 a las 15 semanas de gestación con el uso de un método de espectrometría de masa cromatográfica. La conclusión de este estudio fueron que se observa una asociación protectora de una concentración de 25(OH)D de 75 nmol / L y un riesgo reducido de disfunción útero-placentaria como se indica para feto pequeño para la edad gestacional y pre-eclampsia.<sup>12</sup>

En un estudio realizado en Montreal, Canadá en el 2012, con objetivo determinar si la deficiencia de vitamina D en el embarazo es una causa de preeclampsia. Evaluó el estado longitudinal de vitamina D durante el embarazo y el riesgo de preeclampsia. El diseño fue un estudio prospectivo de cohorte. Realizado en diecisiete hospitales obstétricos urbanos, en Canadá. Los resultados fueron que de las mujeres, el 39% eran deficientes en vitamina D (25 (OH) D <50 nmol / l). Las mujeres con 25 (OH) D <50 nmol / l a las 24-26 semanas de gestación experimentaron un mayor riesgo de preeclampsia, mientras que la asociación no fue estadísticamente significativa para el nivel materno 25 (OH) D entre las 12-18 semanas de gestación.<sup>19</sup>

En el año 2016 en el sureste de China se realizó un estudio de cohorte, que intentó evaluar el estado de vitamina D en mujeres embarazadas chinas e investigar su correlación con las probabilidades de desarrollar preeclampsia grave. 13.806 mujeres embarazadas que rutinariamente visitaron las clínicas de atención prenatal y posteriormente se internaron en el Wuxi Maternity and Child Health Hospital. Se encontró una alta prevalencia de deficiencia materna de vitamina D (25 (OH) D <50 nmol / L). La concentración sérica de 25 (OH) D fue significativamente menor en mujeres embarazadas que posteriormente desarrollaron una preeclampsia grave en comparación con las que no lo hicieron. La deficiencia materna de vitamina D a las 23-28 semanas de gestación se asoció fuertemente con el aumento de probabilidades de preeclampsia grave después de ajustar los factores de confusión relevantes.<sup>20</sup>

Finalmente metaanálisis publicado en los Anales de Nutrición y Metabolismo en el 2013 para evaluar el papel de la vitamina D en el desarrollo de la preeclampsia, se llevó a cabo una revisión sistemática incluyendo nuevos datos de 2 estudios epidemiológicos a gran escala. Sirviendo como fuente de información PubMed, EMBASE y el Registro Cochrane Central de ensayos controlados se buscaron estudios prospectivos observacionales de la asociación entre la suplementación de vitamina D o el estado (medido por la 25-hidroxivitamina D materna, 25(OH)D) con un riesgo subsiguiente de preeclampsia, o ensayos controlados aleatorios utilizando suplementos de vitamina D para prevenir la preeclampsia. Los resultados fueron que las madres que recibieron suplementos de vitamina D antes del embarazo tenían menores probabilidades de preeclampsia. El metanálisis de estudios publicados con ALSPAC sugirió una asociación entre los niveles séricos de 25(OH)D más altos y un riesgo reducido de preeclampsia. Los ensayos aleatorios de suplementación sugirieron asociación protectora. Las conclusiones de este análisis sugiere que las concentraciones bajas de suero materno de 25(OH)D aumentan el riesgo de preeclampsia y que la suplementación con vitamina D reduce este riesgo.<sup>11</sup>

Debido a que la etiología de la preeclampsia aún no se entiende completamente, aunque la literatura actual indica una regulación positiva de los mediadores inflamatorios producidos por la placenta como mecanismo causal potencial. Se sabe que la vitamina D tiene propiedades antiinflamatorias y hay evidencia de una relación inversa entre la ingesta dietética de calcio y la incidencia de preeclampsia. La evidencia del papel de la vitamina D y la suplementación en la etiología y la prevención de la preeclampsia junto con la identificación de las lagunas de investigación para formar futuros estudios son la justificación para que se llevara a cabo este metaanálisis en el 2015, con una búsqueda bibliográfica estructurada utilizando las bases de datos electrónicos de MEDLINE para identificar los estudios publicados hasta febrero de 2015. Estas fuentes fueron recuperadas, recopiladas, indexadas y evaluadas para la disponibilidad de datos relacionados con el embarazo

en preeclampsia y vitamina D. En los hallazgos varios estudios de casos y controles y estudios transversales han demostrado una asociación entre el estado de vitamina D y la preeclampsia, aunque la evidencia ha sido inconsistente. Los ensayos clínicos hasta la fecha han sido incapaces de mostrar un efecto independiente de la suplementación con vitamina D en la prevención de la preeclampsia. Los ensayos clínicos incluidos no muestran un efecto independiente de la suplementación con vitamina D en la prevención de la preeclampsia; sin embargo, los problemas con la dosis, el momento y la duración de la suplementación no se han abordado completamente.<sup>17</sup>

Otra revisión sistémica realizada en Isfahán, Irán, a cargo de la Universidad de ciencias médicas de Isfahán, El meta análisis de 8 artículos relevantes reveló una asociación global significativa entre la deficiencia de vitamina D y el riesgo de preeclampsia; sin embargo, hubo heterogeneidad significativa entre los estudios. En el análisis de subgrupos, se encontró que el efecto global fue significativo para los estudios que definieron la deficiencia de vitamina D como 25 (OH) D menor a 50 nmol/L (20 ng/mL). La asociación se consideró para estudios de "cohorte o estudios analizados de casos y controles", así como para "estudios transversales o de casos y controles"; Si el análisis se realizó por ubicación del estudio, las asociaciones siguieron siendo significativas sólo para los estudios que vinieron de los Estados Unidos. La conclusión de esta revisión es que hubo una relación significativa entre la deficiencia de vitamina D y un mayor riesgo de preeclampsia. Y que se requieren más estudios, en particular en los países en desarrollo.<sup>18</sup>

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

La preeclampsia, un trastorno del embarazo caracterizado por hipertensión y proteinuria, complica el 2-8% de todos los embarazos y representa el 25% de todas las muertes maternas. Sigue siendo una de las principales causas de morbilidad y mortalidad materna y perinatal. La etiología de la preeclampsia sigue siendo ampliamente desconocida. Se ha planteado la hipótesis de que la invasión anormal del trofoblasto, la respuesta inflamatoria, el estrés oxidativo y la disfunción endotelial son factores potencialmente contribuyentes en este trastorno.<sup>25</sup>

La deficiencia materna de vitamina D es común durante el embarazo y un problema de salud pública generalizado. Se ha observado una alta prevalencia de deficiencia de vitamina D entre las mujeres embarazadas, con tasas de prevalencia que varían según la etnia y la exposición a la luz solar. Existe un interés creciente en una gama de las acciones de la vitamina D durante el embarazo, incluyendo sus efectos sobre la función placentaria y la respuesta inflamatoria. Se ha reportado que las citocinas pro-inflamatorias tales como el factor de necrosis tumoral- $\alpha$ , la interleucina-6 y el interferón- $\gamma$  aumentan en embarazos con deficiencia de vitamina D. Se ha señalado a la vitamina D como posible factor etiológico en la preeclampsia. La deficiencia de vitamina D durante el embarazo, basada en el nivel circulante bajo de 25-hidroxivitamina D (25(OH)D), se ha relacionado con una serie de problemas de salud graves, incluyendo mineralización ósea deficiente en lactantes, bajo peso al nacer. La mayoría de los estudios hasta la fecha han evaluado la exposición en un solo punto de tiempo en el embarazo. No se sabe si existe una ventana crítica para la exposición durante el embarazo que aumenta el riesgo de preeclampsia.<sup>28</sup>

Estudios recientes han subrayado la necesidad de datos longitudinales prospectivos sobre el efecto de la vitamina D durante el embarazo sobre el riesgo de preeclampsia, Y ensayos clínicos que valoren el efecto benéfico de la suplementación con vitamina D pregestacional, y durante todo el embarazo enfocado en prevención de preeclampsia. De igual forma incentivar estudios en población latina que proporciona información de este grupo la cual es aun escasa.

## **JUSTIFICACION**

Para lograr una maternidad saludable, segura y voluntaria y cumplir con la meta del quinto Objetivo de Desarrollo del Milenio de llegar a una razón de muerte materna de 22.3 defunciones por cada 100, 000 nacidos vivos, a nivel mundial se ha intensificado la realización de estudios que determinen formas de prevenir o manejar factores de riesgos que predispongan el desarrollo de enfermedades asociadas a alta mortalidad materna, entre ellas las enfermedades hipertensivas del embarazo como la preeclampsia. Se han implementado desde hace algunos años la utilización de suplementos con calcio, ácido acetilsalicílico a dosis baja y múltiples estudios de búsqueda como ultrasonidos con valoración Doppler que permitan identificar y prevenir el desarrollo de preeclampsia.

La preeclampsia continua siendo una de las patologías con mayor índice de mortalidad y morbilidad materna, y al ser identificada hace algunos años la relación de la vitamina D como probable factor protector los niveles de 25 hidroxivitamina D por encima de 30 ng/ml y que las pacientes con diagnóstico de preeclampsia y eclampsia presentan deficiencia e insuficiencia de vitamina D en mayor proporción que embarazadas sanas, se ha decido continuar el estudio de esta hormona esteroidea con la finalidad de identificar si la suplementación pregestacional o durante el embarazo disminuirá el riesgo de preeclampsia en pacientes con alto riesgo.

En la población latina sigue siendo muy poco estudiado la relación de la vitamina D y preeclampsia, y puesto que por etnias y áreas geográficas, así como por estación del año se han encontrado diferencias significativas con respecto a los niveles séricos de la 25 hidroxivitamina D, se considera de vital importancia estudiar en la población mexicana, y en específico en las embarazadas del Hospital Juárez de México los niveles de 25-hidroxivitamina D y buscar su asociación con el diagnóstico de preeclampsia.

**Político, administrativa:** Conocer la asociación de la deficiencia e insuficiencia de vitamina D en pacientes con preeclampsia que permitirá planear de mejor manera el tipo y atención de las pacientes con factores de riesgo para dicha complicación en la consulta prenatal.

**Científico:** El diagnóstico y tratamiento de la deficiencia e insuficiencia de vitamina D de manera oportuna e identificar su asociación a preeclampsia permitirá un mejor pronóstico materno-perinatal y disminuir la morbimortalidad.

**Social:** Evitar y disminuir el impacto de la morbimortalidad materno-perinatal en la sociedad mexicana al iniciar el manejo preventivo si se demuestra la asociación de deficiencia/ insuficiencia de vitamina D en la población embarazada con preeclampsia del Hospital Juárez de México.

**Académico:** Obtener la de especialidad en Ginecología y Obstetricia.

## **PREGUNTA DE INVESTIGACION**

¿Existe asociación entre la deficiencia e insuficiencia de vitamina D y el diagnóstico de preeclampsia en mujeres embarazadas durante el periodo octubre 2017 a mayo 2018?

## **HIPOTESIS**

La deficiencia e insuficiencia de vitamina D en mujeres embarazadas hospitalizadas durante octubre 2017 a mayo 2018 en el Hospital Juárez de México se asocia al diagnóstico de preeclampsia.

## **OBJETIVOS**

### **GENERAL.**

- Determinar la asociación de deficiencia e insuficiencia de vitamina D en pacientes embarazadas con diagnóstico de preeclampsia en el Hospital Juárez de México durante el periodo octubre 2017- mayo 2018.

### **ESPECIFICOS.**

- Identificar pacientes embarazadas con diagnóstico de preeclampsia en el periodo octubre 2017-mayo 2018.
- Determinar niveles de 25-hidroxivitamina D en pacientes embarazadas con diagnóstico de preeclampsia durante su 3er trimestre en el periodo octubre 2017-mayo 2018.
- Determinar niveles de 25-hidroxivitamina D en pacientes sanas embarazadas durante su 3er trimestre en el periodo octubre 2017-mayo 2018.
- Definir deficiencia e insuficiencia en base a los parámetros recolectados de 25-hidroxivitamina D en embarazadas con preeclampsia en el periodo ya mencionado.

- Definir deficiencia e insuficiencia en base a los parámetros recolectados de 25-hidroxivitamina D en embarazadas sanas en el periodo ya mencionado.
- Determinar otros factores de riesgo para preeclampsia como: obesidad materna, preeclampsia en embarazo previo, hipertensión crónica asociada, hipertensión gestacional asociada, tabaquismo, madre adolescente, nulípara, multípara, edad materna avanzada.
- 

## **METODOLOGIA**

### **TIPO DE ESTUDIO**

- El estudio es de tipo Casos y Controles, Transversal, Descriptivo, prospectivo.

### **DISEÑO DEL ESTUDIO**

Se tomarán muestras sanguíneas para determinación de niveles de 25 hidroxivitamina D en aquellas pacientes hospitalizadas con diagnóstico de preeclampsia tanto a Unidad toco quirúrgica como Piso de Ginecología, en el Periodo octubre 2017-mayo 2018. Previa confirmación del diagnóstico de Preeclampsia en base a las Guías nacionales e internacionales para el diagnóstico de preeclampsia e identificación de los factores tomados en cuenta en cada paciente para dicho diagnóstico.

Una vez identificada la paciente se anexará a una base de datos donde se registrará la información importante acerca de los antecedentes patológicos de la paciente, con relevancia a otros factores de riesgo para preeclampsia/eclampsia, y los niveles de 25-hidroxivitamina D obtenidos en la muestra sérica.

Al mismo tiempo se tomarán muestras séricas para determinación de 25-hidroxivitamina D en pacientes embarazadas sanas que se encuentran en control prenatal en la consulta externa de ginecología y a las cuales no se les haya asociado a enfermedad hipertensiva del embarazo, para clasificar deficiencia, insuficiencia o suficiencia de vitamina D en este grupo control, el cual deberá contar con un número similar de pacientes al de las diagnosticadas con preeclampsia.

## **MATERIAL Y METODOS**

### **TAMAÑO DE LA MUESTRA**

- Se incluirán a todas las pacientes hospitalizadas con diagnóstico de preeclampsia en el Hospital Juárez de México en el periodo octubre 2017-mayo 2018 como grupo de casos.
- Se incluirán un mismo número de pacientes embarazadas sanas del Hospital Juárez de México en el período octubre 2017-mayo 2018 como grupo control.

### **UNIVERSO DEL TRABAJO**

Todas las pacientes embarazadas con diagnóstico de preeclampsia hospitalizadas en el Hospital Juárez de México.

Todas las pacientes embarazadas sanas en control prenatal en la consulta externa del Hospital Juárez de México.

### **CRITERIOS DE INCLUSION GRUPO DE CASOS**

- Pacientes embarazadas del 3er trimestre con diagnóstico de preeclampsia.
- Embarazadas del 3er trimestre con diagnóstico de preeclampsia hospitalizadas.

### **CRITERIOS DE EXCLUSION GRUPO DE CASOS**

- Paciente cuyo diagnóstico de preeclampsia inicial fue erróneo.
- Pacientes que no deseen la toma de muestra sanguínea para cuantificación de niveles séricos de 25-hidroxivitamina D.

### **CRITERIOS DE ELIMINACION GRUPO DE CASOS**

- Pacientes hospitalizadas por cualquier otra patología obstétrica no asociada a preeclampsia.

### **CRITERIOS DE INCLUSION GRUPO DE CONTROLES**

- Pacientes embarazadas del 3er trimestre sin diagnóstico de preeclampsia.
- Embarazadas del 3er trimestre en control prenatal en el Hospital Juárez de México.

### **CRITERIOS DE EXCLUSION GRUPO DE CONTROLES**

- Paciente embarazada del 3er trimestre a quien se le hizo diagnóstico de preeclampsia durante el tiempo del estudio.
- Pacientes que no deseen la toma de muestra sanguínea para cuantificación de niveles séricos de 25-hidroxivitamina D.

### **CRITERIOS DE ELIMINACION GRUPO DE CONTROLES**

- Paciente embarazada del 3er trimestre que cuenta con cualquier otra patología obstétrica diagnosticada.

## DEFINICION DE VARIABLES

### VARIABLE DEPENDIENTE

- PREECLAMPSIA

### VARIABLES INDEPENDIENTES

	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERATIVA	TIPO DE VARIABLE	ESCALA DE MEDICIÓN
<b>NIVELES 25-HIDROXIVITAMINA D</b>	Valor serico de 25-hidroxitamina D	Nivel serico de 25-hidrovitamina D en embarazadas del 3er trimestre con preeclampsia y en sanas.	Cuantitativa continua	Ng/ml
<b>EDAD</b>	Tiempo que ha vivido una persona u otro ser vivo contando desde su nacimiento.	Años cumplidos al momento del estudio	Cuantitativa discreta	Años
<b>ESTADO CIVIL</b>	Clase o condición de una persona en orden social	Clase o condición social de la paciente al momento del estudio	Cualitativa nominal	1. Soltera 2. Casada 3. Divorciada 4. Unión libre
<b>ESCOLARIDAD</b>	Nivel: situación alcanzada por algo o alguien después de un proceso  Escolaridad: conjunto de las enseñanzas y cursos que se imparten a los estudiantes en los establecimientos docentes.	Grado de estudios de la paciente al momento del estudio	Cualitativa ordinal	0: analfabeta 1: primaria incompleta 2: primaria terminada 3: secundaria incompleta 4: secundaria terminada 5: preparatoria incompleta 6: preparatoria terminada 7: licenciatura incompleta
<b>GESTA</b>	Dicho de una hembra: Llevar y sustentar en su vientre el embrión o feto hasta el momento del parto	Total de embarazos de la paciente al momento del estudio	Cuantitativa discreta	Número de embarazos

<b>CONTROL PRENATAL</b>	Actividades sistemáticas y periódicas, destinadas a la prevención, diagnóstico y tratamiento, permitiendo que el parto y el nacimiento ocurran en óptimas condiciones	Número de consultas médicas adquiridas hasta el momento de la defunción.	Cuantitativa Discreta	Si: > 5 consultas No: < 5 consultas
<b>INDICE DE MASA CORPORAL</b>	El índice de masa corporal (IMC) es un indicador simple de la relación entre el peso y la talla que se utiliza frecuentemente para identificar el sobrepeso y la obesidad en los adultos.	Se calcula dividiendo el peso de una persona en kilos por el cuadrado de su talla en metros (kg/m <sup>2</sup> ).	Cuantitativa continua	IMC <25=NORMAL IMC >25.1- <30=SOBREPESO. IMC>30.1- <35=OBESIDAD GRADO 1 IMC>35.1- <40=OBESIDAD GRADO 2 IMC>40.1 OBESIDAD MORBIDA
<b>TABAQUISMO</b>	Enfermedad adictiva crónica asociada a la Nicotina, sustancia responsable de la adicción, actuando a nivel del sistema nervioso central.	Consumo de cigarrillos positivo o negativo previo y durante el embarazo.	Cualitativa Discreta	SI NO

**Tabla 2.-** Variables independientes de este estudio.

## **CONSIDERACIONES ETICAS**

En base a la toma de muestra sanguínea de aquellas pacientes embarazadas con diagnóstico de preeclampsia, se solicitará un consentimiento informado (menor de edad o adulto), donde se explica en que consiste la toma de la muestra sanguínea, el proceso que se le dará, el objetivo del estudio y los beneficios de los resultados encontrados. De igual forma en dichos consentimientos se anexa información acerca de algún evento adverso por la toma. (anexo 1)

## **RIESGO DE LA INVESTIGACION**

Riesgo mínimo durante la toma de muestras sanguíneas en las áreas de hospitalización, con la posible presentación de hematoma, equimosis y dolor pos punción. Los cuales se explican en los consentimientos informados.

## **RECURSOS**

**PERSONAL:** Residente de Ginecología y Obstetricia de 3er año en el Hospital Juárez de México.

Asesor de Tesis e investigador principal: Dra Patricia Villanueva Ocampo

**MATERIALES:** Expedientes clínicos, tubo de muestra sanguínea sin anticoagulante, agujas y jeringas de 5 ml, torundas alcoholadas, solicitud especial de laboratorio central para determinación de 25 hidroxivitamina D. Bolígrafos, Computadora portátil, base de datos Excel, Documentos Word.  
Programa IBM SPSS análisis estadístico

**FINANCIERO:** Ninguno

## **RESULTADOS Y ANALISIS ESTADISTICO**

### **Frecuencias**

Se incluyeron 51 pacientes embarazadas en el 3er trimestre, de las cuales 27 pertenecían al grupo de casos con diagnóstico de preeclampsia, y 24 pertenecían al grupo de controles.

Se determino las frecuencias de las variables categóricas obteniendo los siguientes resultados:

		Frecuencia	Porcentaje
Válido	SOLTERA	4	7,8
	CASADA	27	52,9
	UNION LIBRE	20	39,2
	Total	51	100,0

**Tabla 3.-** Se observa que de las 51 pacientes 4 permanecían solteras, 27 se encontraban casadas, y 20 en unión libre.

Con respecto al nivel escolar se observó:

### **ESCOLARIDAD**

		Frecuencia	Porcentaje
Válido	SECUNDARIA	18	35,3
	PREPARATORIA	25	49,0
	LICENCIATURA	8	15,7
	Total	51	100,0

**Tabla 4.-** La frecuencia de pacientes que completaron estudios de secundaria fue de 18, aquellas que lograron terminar la preparatoria fue de 25, y solo 8 contaban con licenciatura completa.

Otra variable que resulta de gran relevancia por ya conocerse su participación como factor de riesgo en patologías diversas, es el consumo de tabaco; la cual registro una frecuencia relativamente baja de consumo en las pacientes de este estudio.

		Frecuencia	Porcentaje
Válido	SI	10	19,6
	NO	41	80,4
	Total	51	100,0

**Tabla 5.-** Aquellas pacientes que aceptaron consumir tabaco previo al embarazo solo fueron 10 de las 51 pacientes incluidas, representando únicamente el 19.6 % de la muestra. 80.4 % negó consumo de tabaco.

Se determino el estado nutricional de las 51 pacientes en base a su índice de masa corporal, conociéndose que la obesidad es un factor de riesgo para preeclampsia y para muchas otras patologías del embarazo. Por lo que resultaba importante determinar si había asociación entre el estado nutricional, los niveles de vitamina D y el desarrollo de preeclampsia.

		Frecuencia	Porcentaje
Válido	NORMAL	1	2,0
	SOBREPESO	18	35,3
	OBESIDAD 1	18	35,3
	OBESIDAD 2	11	21,6
	OBESIDAD MORBIDA	3	5,9
Total		51	100,0

**Tabla 6.-** Únicamente hubo 1 paciente que presentó estado nutricional normal, 50 tenían una alteración del IMC, reportándose 18 con sobrepeso, 18 con obesidad grado 1, 11 con obesidad grado 2, y 3 con obesidad mórbida.

Con respecto a la variable independiente más importante, se pudo observar que 47.1 % de las pacientes presentó niveles suficientes de vitamina D, mientras que 52.9% caía en valores de insuficiencia o deficiencia.

		Frecuencia	Porcentaje
Válido	SUFICIENTE	24	47,1
	INSUFICIENCIA	15	29,4
	DEFICIENCIA	12	23,5
	<b>Total</b>	<b>51</b>	<b>100,0</b>

**Tablas 7.-** Se encontró en la medición sérica de vitamina D que 24 pacientes reportaban niveles suficientes de 25-hidroxivitamina D, 15 cumplían con los criterios para insuficiencia de vitamina D, y 12 cumplían con criterios para déficit de vitamina D. Predominando la hipovitaminosis de vitamina D en 27 pacientes.

El diagnóstico de preeclampsia fue registrado en 27 pacientes del estudio, siendo el 52.9 % de la muestra total.

		Frecuencia	Porcentaje
Válido	SI	27	52,9
	NO	24	47,1
	Total	51	100,0

**Tabla 8.-** Se identificó Preeclampsia en el 52.9% de las pacientes incluidas en este estudio.

## Medidas de tendencia central

Para determinar el promedio, la mediana y la moda de las variables cuantitativas de nuestro estudio se obtuvieron las medidas de tendencias central en el programa SPSS, obteniendo los siguientes resultados:

EDAD		
N	Válido	51
	Perdidos	0
Media		28,57
Mediana		27,00
Moda		22 <sup>a</sup>

**Tabla 9.-** Se calculo un promedio de edad del 28.5, con moda de 22 años, y una mediana de 27 años. Observándose que las pacientes se mantenían en un rango de edad reproductiva adecuada no de riesgo.

GESTAS		
N	Válido	51
	Perdidos	0
Media		2,35
Mediana		2,00
Moda		1

**Tabla 10.-** Se calculo un promedio de gestas de 2.3, con una moda gesta 1, y una mediana de 2.

## GESTAS

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	1	17	33,3	33,3	33,3
	2	15	29,4	29,4	62,7
	3	9	17,6	17,6	80,4
	4	5	9,8	9,8	90,2
	5	4	7,8	7,8	98,0
	6	1	2,0	2,0	100,0
Total		51	100,0	100,0	

**Tabla 11.-** En esta tabla se observa que predominaron las gestas 1 en numero de 17, y que multigestas fue el numero en menor frecuencia con un porcentaje de 2.

# CONSULTAS PRENATALES		
N	Válido	51
	Perdidos	0
Media		7,45
Mediana		7,00
Moda		6 <sup>a</sup>

**Tabla 12.-** El número de consultas prenatales tubo una media de 7.4, concordando con la mediana y la moda.

INDICE DE MASA CORPORAL		
N	Válido	51
	Perdidos	0
Media		32,633
Mediana		32,700
Moda		31,2

**Tabla 13.-** La media observada de IMC fue 32.6 correspondiendo a obesidad grado 1, la mediana coincide con 32.7, y la moda cae en el mismo estado nutricional con 31.2

VITAMINA D (ng/ml)		
N	Válido	51
	Perdidos	0
Media		31,482
Mediana		28,900
Moda		14,8ª

**Tabla 14.-** Con respecto a la variable independiente se promedió un valor de 31.48, una media de 28.9 y predominando un valor de 14.8.

Para determinar la significancia estadística de nuestro estudio, y comprobar la hipótesis planteada de la existencia de una asociación entre la deficiencia e insuficiencia de vitamina D con el diagnóstico de preeclampsia, se usaron tablas de contingencia o de pruebas cruzadas y se determinó **Chi cuadrada** para la significancia estadística de los valores categóricos en base a los resultados obtenidos durante la recolección de datos.

ESTADO VITAMINA D / DIAGNOSTICO PREECLAMPSIA tabulación cruzada				
			DIAGNOSTICO PREECLAMPSIA	
			SI	NO
ESTADO VITAMINA D	SUFICIENTE	Recuento	4	20
		% dentro de DIAGNOSTICO PREECLAMPSIA	14,8%	83,3%
	INSUFICIENCIA	Recuento	11	4
		% dentro de DIAGNOSTICO PREECLAMPSIA	40,7%	16,7%
	DEFICIENCIA	Recuento	12	0
		% dentro de DIAGNOSTICO PREECLAMPSIA	44,4%	0,0%
Total	Recuento	27	24	
	% dentro de DIAGNOSTICO PREECLAMPSIA	100,0%	100,0%	

**Tabla 15.-** En esta tabla de pruebas cruzadas se puede apreciar que hubo un mayor porcentaje de pacientes que tuvieron diagnóstico de preeclampsia y que presentaron insuficiencia (40.7%) y deficiencia (44.4%) de vitamina D, y solo un 14.8 % de las pacientes diagnosticadas con preeclampsia tenían valores suficientes de vitamina D. Mientras que en el grupo de pacientes control (sin diagnóstico de preeclampsia) solo el 16.7 % (4 pacientes de las 24) presentaron insuficiencia.

Pruebas de chi-cuadrado			
	Valor	gl	Sig. asintótica (2 caras)
Chi-cuadrado de Pearson	25,846ª	2	,000
Razón de verosimilitud	31,500	2	,000
N de casos válidos	51		

**Tabla 16.-** Se realizó la prueba estadística Chi cuadrada para determinar la significancia estadística de la asociación encontrada en nuestros resultados entre insuficiencia / deficiencia de vitamina D y preeclampsia, obteniendo un valor de p menor a 0.05.

Se decidió realizar pruebas cruzadas para otras variables categóricas que se reportan en otros estudios como factores de riesgo para preeclampsia, y que resultaba interesante analizar en nuestra población.

ESTADO CIVIL / DIAGNOSTICO PREECLAMPSIA tabulación cruzada			DIAGNOSTICO PREECLAMPSIA	
			SI	NO
ESTADO CIVIL	SOLTERA	Recuento	1	3
		% dentro de DIAGNOSTICO PREECLAMPSIA	3,7%	12,5%
	CASADA	Recuento	16	11
		% dentro de DIAGNOSTICO PREECLAMPSIA	59,3%	45,8%
	UNION LIBRE	Recuento	10	10
		% dentro de DIAGNOSTICO PREECLAMPSIA	37,0%	41,7%
Total		Recuento	27	24
		% dentro de DIAGNOSTICO PREECLAMPSIA	100,0%	100,0%

**Tabla 17.-** Se observo que con respecto al estado civil, el mayor porcentaje de pacientes tanto del grupo con preeclampsia y el grupo control pertenecían al estado civil de Casadas (59.3%, 45.8% respectivamente). Al determinar la significancia estadística no hubo relevancia con un valor de  $p = 0.416$ .

ESCOLARIDAD / DIAGNOSTICO PREECLAMPSIA tabulación cruzada			DIAGNOSTICO PREECLAMPSIA	
			SI	NO
ESCOLARIDAD	SECUNDARIA	Recuento	10	8
		% dentro de DIAGNOSTICO PREECLAMPSIA	37,0%	33,3%
	PREPARATORIA	Recuento	13	12
		% dentro de DIAGNOSTICO PREECLAMPSIA	48,1%	50,0%
	LICENCIATURA	Recuento	4	4
		% dentro de DIAGNOSTICO PREECLAMPSIA	14,8%	16,7%
Total		Recuento	27	24
		% dentro de DIAGNOSTICO PREECLAMPSIA	100,0%	100,0%

**Tabla 18.-** Con respecto al nivel educativo, se observó mayor tendencia en ambos grupos de haber concluido preparatoria, con porcentajes reportados 48.1 % para grupo de preeclampsia, y 50% para el grupo control. Pero al someterse a la prueba estadística de Chi cuadrada no hubo significancia estadística con valor de  $p = 0.958$ .

TABAQUISMO / DIAGNOSTICO PREECLAMPSIA tabulación cruzada					
			DIAGNOSTICO PREECLAMPSIA		Total
			SI	NO	
TABAQUISMO	SI	Recuento	5	5	10
		% dentro de DIAGNOSTICO PREECLAMPSIA	18,5%	20,8%	19,6%
	NO	Recuento	22	19	41
		% dentro de DIAGNOSTICO PREECLAMPSIA	81,5%	79,2%	80,4%
Total		Recuento	27	24	51
		% dentro de DIAGNOSTICO PREECLAMPSIA	100,0%	100,0%	100,0%

**Tabla 19.-** Un factor de riesgo reportado en la literatura de gran importancia en la insuficiencia placentaria en el consumo de tabaco, en nuestro estudio se pudo observar que la mayoría de las pacientes de ambos grupos no consumían tabaco, con porcentajes de 81.5% y 79.2% respectivamente, lo cual al someterse al análisis estadístico no fue significativo con un valor de  $p = 0.835$ .

ESTADO NUTRICIONAL / DIAGNOSTICO PREECLAMPSIA tabulación cruzada			DIAGNOSTICO PREECLAMPSIA	DIAGNOSTICO PREECLAMPSIA	
			SI	NO	
ESTADO NUTRICIONAL	NORMAL	Recuento	0	1	
		% dentro de DIAGNOSTICO PREECLAMPSIA	0,0%	4,2%	
	SOBREPESO	Recuento	5	13	
		% dentro de DIAGNOSTICO PREECLAMPSIA	18,5%	54,2%	
	OBESIDAD 1	Recuento	10	8	
		% dentro de DIAGNOSTICO PREECLAMPSIA	37,0%	33,3%	
	OBESIDAD 2	Recuento	9	2	
		% dentro de DIAGNOSTICO PREECLAMPSIA	33,3%	8,3%	
	OBESIDAD MORBIDA	Recuento	3	0	
		% dentro de DIAGNOSTICO PREECLAMPSIA	11,1%	0,0%	
	Total		Recuento	27	24
			% dentro de DIAGNOSTICO PREECLAMPSIA	100,0%	100,0%

**Tabla 20.-** El mayor porcentaje de pacientes del grupo de preeclampsia pertenecía a los diversos grados de obesidad, mientras que el grupo control tenía un mayor porcentaje de pacientes (54.2%) con sobrepeso. El análisis estadístico si encontró significancia con respecto al estado nutricional y el diagnostico de preeclampsia con un valor de  $p = 0.017$ .

Finalmente, se decidió terminar la asociación de algunas variables categóricas con la variable independiente estudiada (estado de vitamina D), los cuales se reportan en las siguientes tablas de contingencia:

ESTADO NUTRICIONAL*ESTADO VITAMINA D tabulación cruzada			ESTADO VITAMINA D			
			SUFICIENTE	INSUFICIENCIA	DEFICIENCIA	
ESTADO NUTRICIONAL	NORMAL	Recuento	1	0	0	
		% dentro de ESTADO VITAMINA D	4,2%	0,0%	0,0%	
	SOBREPESO	Recuento	14	4	0	
		% dentro de ESTADO VITAMINA D	58,3%	26,7%	0,0%	
	OBESIDAD 1	Recuento	7	6	5	
		% dentro de ESTADO VITAMINA D	29,2%	40,0%	41,7%	
	OBESIDAD 2	Recuento	1	4	6	
		% dentro de ESTADO VITAMINA D	4,2%	26,7%	50,0%	
	OBESIDAD MORBIDA	Recuento	1	1	1	
		% dentro de ESTADO VITAMINA D	4,2%	6,7%	8,3%	
	Total		Recuento	24	15	12
			% dentro de ESTADO VITAMINA D	100,0%	100,0%	100,0%

**Tabla 21.-** Hubo predominio de pacientes que presentaban obesidad de cualquier grado con la presencia de insuficiencia/deficiencia de vitamina D (23 pacientes), comparado con las pacientes que tenían valores suficientes de vitamina D en cuyo grupo solo se reportaron 9 pacientes con obesidad. Asociaciones que si presento significancia estadística con un valor de  $p = 0.021$ .

Se realizaron pruebas cruzadas del estado de vitamina D comparado con el nivel educativo, el estado civil, el consumo de tabaco; sin embargo, no se obtuvieron resultados significativos o relevantes que valieran la pena mostrar en este análisis de resultados.

## Prueba T

Finalmente, al contar con los valores cuantitativos de Vitamina D, se decidió realizar un análisis por medio de **T de student** para muestras independientes, donde se obtuvieron resultados similares, corroborando la diferencia importante entre los valores de vitamina D del grupo de preeclampsia, y los valores de vitamina D del grupo control.

Estadísticas de grupo					
	DIAGNOSTICO PREECLAMPSIA	N	Media	Desviación estándar	Media de error estándar
VITAMINA D (ng/ml)	SI	27	22,230	7,0524	1,3572
	NO	24	41,892	9,1111	1,8598

**Tabla 22.-** Se observo que el valor promedio de vitamina D en el grupo con preeclampsia fue de 22.23 (insuficiencia), mientras que el valor promedio de vitamina D en el grupo control fue de 41.2 (suficiencia).

Prueba de muestras independientes										
		Prueba de Levene de calidad de varianzas		prueba t para la igualdad de medias						
		F	Sig.	t	gl	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Diferencias de error estándar	95% IC de la diferencia	
			g.						inferior	superior
VITAMINA D (ng/ml)	Se asumen varianzas iguales	,993	,324	-8,669	49	,000	-19,6620	2,2680	-24,2197	-15,1044
	No se asumen varianzas iguales			-8,540	43,186	,000	-19,6620	2,3024	-24,3046	-15,0194

**Tabla 23.-** Se determino el valor de p por medio de la prueba estadística T de student para corroborar que la diferencia entre ambos grupos (preeclampsia y control) fuera significativa, obteniéndose un valor de  $p = 0.000$ .

Con estos resultados se acepta la hipótesis del investigador, y rechazamos la hipótesis nula.

Se utilizó en programa SPSS IBM para el análisis estadístico de los resultados en este estudio.

## **DISCUSIÓN**

Se encontraron en nuestro estudio resultados similares a los reportados en estudios internacionales, con muestras mucho mayores y estudios de tipo prospectivo. En Canadá en 2015 se realizó un gran estudio de casos y controles de 2 cohortes. El objetivo principal fue comprobar si la deficiencia de vitamina D antes de las 20 semanas de gestación, definida como 25 (OH) D <30 nmol / L, se asoció con un mayor riesgo de preeclampsia. El objetivo secundario fue explorar la relación dosis-respuesta entre el suero materno de 25 (OH) D en el embarazo temprano y el riesgo de preeclampsia. Se trató de un estudio caso-control anidado de 2 cohortes canadienses prospectivos realizados en Québec, Quebec, y Halifax, Nueva Escocia, de 2002 a 2010. Las participantes fueron mujeres embarazadas (n = 169 casos con preeclampsia y 1975 controles). Se extrajo suero materno antes de las 20 semanas de gestación, y se realizó una medición de 25 (OH) D. Los casos se determinaron a partir de los registros médicos. Se utilizó un análisis de regresión logística para estimar las odds ratios ajustadas con intervalos de confianza del 95%. Las mujeres que desarrollaron preeclampsia tuvieron una concentración de 25 (OH) D significativamente menor a una edad gestacional media de 14 semanas en comparación con las mujeres del grupo control (media  $\pm$  DE 25 [OH] D  $47,2 \pm 17,7$  vs  $52,3 \pm 17,2$  nmol / L,  $p < .0001$ ). Las mujeres con 25 (OH) D <30 nmol / L comparadas con aquellas con al menos 50 nmol / L tuvieron un mayor riesgo de desarrollar preeclampsia después del ajuste para índice de masa corporal pre-gestacional, edad materna, tabaquismo, paridad, temporada y año de recolección de sangre, semana de gestación en la recolección de sangre y sitio de cohorte. El análisis estadístico demostró una relación dosis-respuesta entre la 25 (OH) D materna y el riesgo de preeclampsia, hasta niveles alrededor de 50 nmol / L, concluyendo en este estudio canadiense que la deficiencia materna de vitamina D al inicio del embarazo definida como 25 (OH) D <30 nmol/L puede ser un factor de riesgo independiente para el desarrollo de preeclampsia.<sup>2</sup> En el reporte de nuestro resultados se puede observar que de igual forma se encontró asociación entre niveles de vitamina D menores a 30 ng/ml y el diagnóstico de preeclampsia, con una  $p < 0.000$  y una media de 22.3 ng/ml

Se encontró un estudio en la india con publicación en marzo del 2017 el cual tenía como objetivo investigar si los niveles más bajos de metabolitos de la vitamina D en suero estaban asociados con niveles alterados de citoquinas / quimiocinas y hormonas metabólicas en tres trastornos hipertensivos diferentes en el embarazo. Se registraron con embarazo sano (n = 30) y con hipertensión en el embarazo (n = 30), grupo que incluía: hipertensión gestacional, preeclampsia y eclampsia. Se midieron 27 citocinas / quimiocinas circulatorias y 10 hormonas metabólicas. Se observaron disminuciones significativas de los niveles de 25-hidroxitamina D y 1,25-hidrovitamina D en pacientes con hipertensión en el embarazo. Los niveles de 25-hidrovitamina D fueron significativamente menores en preeclampsia y eclampsia, mientras que los niveles séricos de 1,25-hidrovitamina D disminuyeron significativamente sólo en sujetos con eclampsia. Los niveles séricos de 25-hidroxitamina D y 1,25-hidrovitamina D se correlacionaron negativamente con la presión arterial sistólica y diastólica, la creatinina y los niveles de ácido úrico. La interleucina sérica IL-6 y la IL-13 disminuyeron. Los niveles de factor de crecimiento derivado de plaquetas-BB e IL-8 se incrementaron y los niveles de proteína-1beta inflamatoria de macrófagos disminuyeron en sujetos con eclampsia. IL-8 e IL-10 aumentaron. El análisis de regresión logística multivariable mostró que la eotaxina, la proteína quimiotáctica monocítica-1, 25 (OH) D y 1,25 (OH) 2D eran predictores de embarazo con hipertensión asociada. El análisis de este estudio sugirió que los metabolitos bajos de vitamina D se asocian con citoquinas / quimiocinas alteradas y hormonas metabólicas en embarazos con hipertensión.<sup>4</sup> En este estudio de la india con una muestra poblacional similar a la de nuestro estudio se confirmó de igual forma que en nuestro estudio que existe una diferencia significativa entre los valores de vitamina D en pacientes con preeclampsia y pacientes sanas. Resultado que se corroboró significancia en nuestro trabajo con la prueba T de student para variables cuantitativas independientes.

Al igual que nuestros resultados donde se encontró la asociación de deficiencia / insuficiencia de vitamina D, en la Universidad Kahramanmaras en Turquía durante

el 2015 se realizó un estudio, con el objetivo de evaluar los niveles de vitamina D en la eclampsia, la preeclampsia y las mujeres embarazadas sanas y el papel de la deficiencia de vitamina D en la etiología de la preeclampsia. El estudio se realizó incluyendo 40 mujeres embarazadas sanas, 83 con preeclampsia y 32 embarazadas eclámpticas. Se revisaron los expedientes médicos de la madre y el bebé. Se obtuvieron muestras de sangre de todos los grupos. La demografía y los niveles séricos de vitamina D se compararon entre los grupos. No se observaron diferencias estadísticas en edad, gravidez, paridad, peso, estatura e IMC entre los tres grupos. Los niveles de vitamina D fueron más bajos tanto en pacientes preeclámpticas como eclámpticas en comparación con mujeres normotensas sanas ( $p < 0,001$ ). Por lo que se concluyó que la suplementación con vitamina D disminuiría el riesgo de preeclampsia y eclampsia en la población de pacientes en riesgo de deficiencia de vitamina D.<sup>6</sup>

Algunos estudios incluso han observado el comportamiento de los niveles séricos de vitamina D a lo largo del embarazo y su relación con las cifras de tensión arterial, en un estudio realizado a cargo de la Universidad de Gothenburg, Suecia en el 2015 tuvieron como objetivo investigar la asociación entre la concentración gestacional de 25(OH)D y la preeclampsia, la hipertensión inducida por el embarazo y la trayectoria de la presión arterial. Este estudio de cohorte incluyó 2000 mujeres a las cuales se tomó muestra de sangre en el primer trimestre (T1) y tercer trimestre (T3). La presión arterial en las semanas de gestación 10, 25, 32 y 37, y los síntomas de preeclampsia y de hipertensión inducida por el embarazo se recuperaron de los registros médicos. Las concentraciones séricas de 25(OH)D en T1 no se asociaron significativamente con la preeclampsia. Sin embargo, tanto 25(OH)D en T3 y cambios en los niveles de 25(OH) D de T1 a T3 se asociaron de forma significativa y negativa con preeclampsia. Las mujeres con un cambio en la concentración de 25(OH)D de 30 ng/ml tuvieron un odds ratio de 0,22 ( $p = 0,002$ ) para preeclampsia. En el primer trimestre los niveles de 25(OH)D se relacionó positivamente con la presión arterial sistólica. No hubo asociación entre el 25(OH)D y la hipertensión inducida por el embarazo en el análisis ajustado. En conclusión, un aumento en la

concentración de 25(OH)D durante el embarazo de al menos 30 ng/ml, independientemente del estado de vitamina D en el primer trimestre, se asoció con una odds ratio menor para la preeclampsia. El estado de vitamina D se asoció significativamente y positivamente con la presión arterial en el primer trimestre y la trayectoria de la presión arterial sistólica gestacional, pero no con la hipertensión inducida por el embarazo.<sup>7</sup>

En marzo de 2014 se publicó un artículo a cargo de la Universidad de Pittsburgh y en asociación con otros sitios de Estados Unidos incluido Puerto Rico. Donde se buscó determinar la asociación entre el estado materno de vitamina D antes de las 26 semanas de gestación y el riesgo de preeclampsia por subtipo clínico. Se llevó a cabo un caso de estudio de cohorte entre las mujeres matriculadas en 12 sitios de Estados Unidos de 1959 a 1966 en el Collaborative Perinatal Project. En 717 mujeres que más tarde desarrollaron preeclampsia (560 casos leves y 157 casos severos) y 2986 madres sin preeclampsia, medimos la 25-hidroxivitamina D sérica antes de las 26 semanas de gestación (mediana 20,9 semanas) más de 40 años después usando cromatografía líquida-masa tándem espectrometría. Los resultados fueron que la mitad de las mujeres en el sub-cohorte tenía 25 (OH) D menor de 50 nmol/L. Los niveles maternos de 25(OH)D en rango de 50-75 nmol/L se asoció con una reducción del riesgo absoluto y relativo de preeclampsia y preeclampsia leve en comparación con niveles de 25(OH)D de <30 nmol/L. Para la preeclampsia severa, los niveles de 25(OH)D  $\geq$ 50 nmol/L se asoció con una reducción de 3 casos por 1000 embarazos y una reducción del 40% en el riesgo en comparación con niveles de 25(OH)D <50 nmol/L. Las conclusiones fueron las mismas después de restringir a las mujeres con 25(OH)D medido antes de las 22 semanas de gestación y después de los análisis de sensibilidad. Por lo que las conclusiones en este estudio son que la deficiencia materna de vitamina D puede ser un factor de riesgo para la preeclampsia grave, pero no está asociada con la preeclampsia en general o sus subtipos suaves. Se necesitan cohortes contemporáneas con un gran número de casos graves de preeclampsia para confirmar o refutar estos hallazgos.<sup>8</sup>

Sería interesante continuar los alcances de este estudio implementando un estudio prospectivo de cohortes con suplementación de vitamina D, o un ensayo clínico con vitamina D con el propósito de identificar su factor protector en el desarrollo de preeclampsia; como un estudio realizado por investigadores con sede principal en Boston, Massachusetts, que evaluaron el efecto de la suplementación con vitamina D (4.400 frente a 400 UI/día), al inicio del embarazo (10-18 semanas), y el desarrollo de preeclampsia. Se estudiaron los efectos de los niveles séricos de vitamina D (25-hidroxivitamina D [25OHD]) en la incidencia de preeclampsia al inicio del ensayo y en el tercer trimestre (32-38 semanas). También se llevó a cabo un estudio de casos y controles donde se incluyó 157 mujeres para investigar niveles de vitamina D sérica asociados al desarrollo de preeclampsia. Los resultados fueron que de 881 mujeres asignadas al azar, los datos de los resultados estaban disponibles para 816, con 67 (8,2%) desarrollando preeclampsia. No hubo diferencias significativas entre los grupos de tratamiento (N = 408) o control (N = 408) en la incidencia de preeclampsia (8,08% versus 8,33% respectivamente, riesgo relativo 0,97; IC del 95%: 0,61-1,53). Sin embargo, en un análisis de cohorte y después del ajuste para los factores de confusión, se observó un efecto significativo de un nivel suficiente de vitamina D (25OHD  $\geq$  30 ng / ml) en comparación con niveles insuficientes (25OHD <30 ng/ml) odds ratio, 0,28; IC del 95%, 0,10-0,96). Y concluyeron que la suplementación con vitamina D iniciada en las semanas 10-18 del embarazo no redujo la incidencia de preeclampsia. Sin embargo, los niveles de vitamina D de 30 ng / ml o más al inicio del ensayo y en el último trimestre del embarazo se asociaron con un menor riesgo de preeclampsia.<sup>13</sup>

Otro estudio realizado en Irán tuvo como objetivo investigar la asociación entre el suplemento de vitamina D y la preeclampsia en mujeres embarazadas. Siendo un ensayo controlado aleatorio, en 2012, se tomaron 140 mujeres nulíparas en dos grupos, y se suplementó con 600 UI/día de vitamina D o suplementos sin vitamina D a las 16 semanas de gestación hasta el parto. Los principales resultados incluyeron la frecuencia de preeclampsia y subtipos por gravedad clínica y peso al

nacer. La media de edad materna y la edad gestacional al parto en todos los sujetos estudiados fueron  $25 \pm 4,1$  años y  $37,4 \pm 3$  semanas, respectivamente, que no fueron estadísticamente significativas entre los grupos. Se observó preeclampsia en dos sujetos en el grupo caso comparado con siete sujetos en el grupo control, que no fue significativo (valor  $P = 0,09$ ). En el grupo de casos, los sujetos con preeclampsia diagnosticados como preeclampsia leve y en el grupo de control cuatro sujetos fueron leves y tres fueron graves. No se observaron diferencias significativas entre el caso y los grupos de control en la frecuencia de los subtipos de preeclampsia por gravedad clínica. El peso al nacer del recién nacido en el grupo de casos que fue significativamente mayor que el grupo control, que fue estadísticamente significativo entre los grupos ( $P$ -valor =  $0,09$ ). Sus resultados demostraron que la suplementación con vitamina D durante el tercer trimestre del embarazo; a pesar de la asociación no significativa entre la suplementación con vitamina D y la preeclampsia, si reduce el riesgo de preeclampsia. <sup>16</sup>

Se reportó en un gran grupo de estudios que buscaban la asociación entre la deficiencia / insuficiencia de vitamina D y el desarrollo de preeclampsia, que existe significancia estadística importante entre los valores menores a  $30\text{ng/ml}$  de vitamina D y el diagnóstico de preeclampsia, e incluso con el riesgo de complicaciones de esta patología. Resultados que coincidieron con nuestro análisis estadístico.

## **CONCLUSION**

La preeclampsia sigue siendo una de las entidades con mayor prevalencia y de mayor riesgo durante el embarazo, la cual sigue presentando una alta mortalidad y morbilidad a lo largo del mundo; debido a que una de las metas del milenio para reducir la mortalidad materna es la identificación temprana y prevención de la preeclampsia, todos aquellos estudios destinados a cumplir con este propósito son de gran importancia, y deben ser analizados y reproducidos con gran interés.

La deficiencia a nivel mundial de vitamina D, predominantemente en países subdesarrollados, se asocia a múltiples enfermedades, entre las cuales se ha identificado la insuficiencia placentaria, y por ende el desarrollo de preeclampsia durante el embarazo.

Muchos estudios, y el análisis de estos mediante metaanálisis, han comprobado que la deficiencia/insuficiencia de vitamina D (definido como valores <30ng/ml) tiene una alta asociación significativa con el desarrollo de preeclampsia y sus complicaciones. Y También se ha corroborado en algunos ensayos clínicos que la suplementación de vitamina D durante el primer trimestre he mejorado y presentado un factor protector para desarrollar esta entidad hipertensiva del embarazo.

En nuestro estudio, a pesar de contar con una muestra poblacional pequeña, se logro recrear estos resultados, los cuales no se han estudiado ni reportado en población latinoamericana, y por tal razón resultaba de importancia identificar si existía el mismo comportamiento en las mujeres latinas.

En el análisis estadístico presentado se corrobora la significancia estadística y asociación de la deficiencia/insuficiencia de vitamina D con el desarrollo de preeclampsia.

Ahora resultaría interesante realizar un estudio clínico con suplementación de vitamina D y determinar si existe beneficio de la suplementación pregestacional o durante el primer trimestre para prevenir preeclampsia.

Esperamos que este estudio sirva de base para seguir identificando factores de riesgo para preeclampsia y permitan cumplir con la meta en la reducción de la morbimortalidad de la preeclampsia.

### **CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES**

Fase	Tiempo
Fase I: Formulación teórica	
<b>a) Planeación</b>	<b>Marzo 2017- abril 2017</b>
<b>b) Formulación del proyecto de investigación</b>	<b>Mayo 2017- Junio 2017</b>
<b>b) Revisión del protocolo</b>	<b>Julio 2017- agosto 2017</b>
<b>c) Registro del protocolo</b>	<b>Septiembre 2017</b>
Fase II: Trabajo experimental	
<b>a) Recolección de información</b>	<b>Octubre 2017- mayo 2018</b>
<b>b) Organización de información</b>	<b>Mayo 2018</b>
Fase III: Sistematización y elaboración del documento final	
<b>a) Análisis de la información</b>	<b>Mayo 2018</b>
<b>b) Interpretación</b>	<b>Mayo 2018-Junio 2018</b>
Fase IV: Presentación del documento final	
<b>a) Conclusiones</b>	<b>Junio 2018-Julio 2018</b>
<b>b) Presentación y entrega de Tesis final.</b>	<b>Julio 2018</b>

## ANEXOS

### ANEXO 1.

#### COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN

#### CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

**Título del protocolo:**

DEFICIENCIA E INSUFICIENCIA DE VITAMINA D EN PACIENTES HOSPITALIZADAS CON DIAGNOSTICO DE PREECLAMPSIA EN EL HOSPITAL JUAREZ DE MEXICO \_\_

\*\*Investigador principal: \_\_\_DRA PATRICIA VILLANUEVA OCAMPO\_\_\_\_\_

\*\*Teléfono **5518497862** \*\*Dirección\_\_\_AV.INSTITUTO POLITECNICO NACIONAL No.5170  
MAGDALENA CONTRERAS, GUSTAVO A. MADERO, CIUDAD DE MEXICO

\*\*Sede y servicio donde se realizará el estudio: \_\_\_HOSPITAL JUAREZ DE MEXICO

\*\*Nombre del paciente: \_\_\_\_\_

A usted se le está invitando a participar en este estudio de investigación médica. Antes de decidir si participa o no, debe conocer y comprender cada uno de los siguientes apartados. Este proceso se conoce como consentimiento informado. Siéntase con absoluta libertad para preguntar sobre cualquier aspecto que le ayude a aclarar sus dudas al respecto.

Una vez que haya comprendido el estudio y si usted desea participar, entonces se le pedirá que firme esta forma de consentimiento, de la cual se le entregará una copia firmada y fechada.

**\*\*1. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO.**

...Identificar la asociación de la deficiencia e insuficiencia de vitamina D con preeclampsia para iniciar manejo preventivo con suplementos de vitamina D durante el control prenatal o pregestacional y disminuir así la morbilidad materna asociada a esta patología.....

**\*\*2. OBJETIVO DEL ESTUDIO**

- Se le está invitando a participar en un estudio de investigación que tiene como objetivos .  
Determinar la asociación de deficiencia e insuficiencia de vitamina D en pacientes embarazadas con diagnóstico de preeclampsia en el Hospital Juárez de México durante el periodo octubre 2017- mayo 2018.

**\*\*3. BENEFICIOS DEL ESTUDIO**

En estudios realizados anteriormente por otros investigadores se ha observado que existe una importante asociación entre la deficiencia/insuficiencia de vitamina D pregestacional y durante el embarazo con el desarrollo de preeclampsia, y que la administración de suplementos de vitamina D previene el desarrollo de dicha patología.....

Con este estudio conocerá de manera clara si existe la asociación de la deficiencia e insuficiencia de vitamina D en la población con diagnóstico de preeclampsia en nuestro hospital con la finalidad de prevenir el desarrollo de dicha patología desde la consulta prenatal.....

Este estudio permitirá que en un futuro otros pacientes puedan beneficiarse del conocimiento obtenido. Ya que se podrá iniciar la suplementación de vitamina D con bases fundamentadas en la

población de nuestro hospital, disminuyendo las comorbilidades de la preeclampsia y el pronostico perinatal.....

#### **\*\*4. PROCEDIMIENTOS DEL ESTUDIO**

En caso de aceptar participar en el estudio se le realizarán algunas preguntas sobre su representado, sus hábitos y sus antecedentes médicos, y ...antecedentes obstétricos.

#### **\*\*5. RIESGOS ASOCIADOS CON EL ESTUDIO**

Este estudio consta de las siguientes fases:

La primera implica...toma de muestra sanguínea para determinar niveles séricos de vitamina D....

Posterior a la toma de sangre se puede presentar *dolor o equimosis en el área puncionada*.

La segunda parte del estudio se determinara en laboratorio central los nveiles de 25-hidroxivitamina D en laboratorio central, por lo que no conlleva riesgo a la salud física de su paciente.

En caso de que usted desarrolle algún efecto adverso secundario o requiera otro tipo de atención, ésta se le brindará en los términos que siempre se le ha ofrecido.

En caso de que usted desarrolle algún efecto adverso secundario o requiera otro tipo de atención, ésta se le brindará en los términos que siempre se le ha ofrecido.

#### **\*\*6. ACLARACIONES**

Su decisión de participar en el estudio es completamente voluntaria.

No habrá ninguna consecuencia desfavorable para usted, en caso de no aceptar la invitación. Si decide participar en el estudio puede retirarse en el momento que lo desee, -aun cuando el investigador responsable no se lo solicite-, pudiendo informar o no, las razones de su decisión, la cual será respetada en su integridad.

No tendrá que hacer gasto alguno durante el estudio.

No recibirá pago por su participación.

En el transcurso del estudio usted podrá solicitar información actualizada sobre el mismo, al investigador responsable.

La información obtenida en este estudio, utilizada para la identificación de cada paciente, será mantenida con estricta confidencialidad por el grupo de investigadores.

Usted también tiene acceso a los Comités de Investigación y Ética en Investigación del Hospital Juárez de México a través del Dr. José Moreno Rodríguez, Director de Investigación o el M. en C. Reynaldo Sánchez Rodríguez presidente del Comité de Ética en Investigación. En el edificio de Investigación del Hospital Juárez de México.

Si considera que no hay dudas ni preguntas acerca de su participación, puede, si así lo desea, firmar la Carta de Consentimiento Informado que forma parte de este documento.

Yo, \_\_\_\_\_ he leído y comprendido la información anterior y mis preguntas han sido respondidas de manera satisfactoria. He sido informado y entiendo que los datos obtenidos en el estudio pueden ser publicados o difundidos con fines científicos. Convengo en participar en este estudio de investigación. Recibiré una copia firmada y fechada de esta forma de consentimiento.

\_\_\_\_\_  
**\*\*Firma del participante o del padre o tutor Fecha**

\_\_\_\_\_  
**\*\*Testigo 1 Fecha (parentesco)**

\_\_\_\_\_  
**\*\*Testigo 2 Fecha (parentesco)**

**\*\*Esta parte debe ser completada por el Investigador (o su representante):**

He explicado al Sr(a). \_\_\_\_\_ la naturaleza y los propósitos de la investigación; le he explicado acerca de los riesgos y beneficios que implica su participación. He contestado a las preguntas en la medida de lo posible y he preguntado si tiene alguna duda. Acepto que he leído y conozco la normatividad correspondiente para realizar investigación con seres humanos y me apegue a ella.

Una vez concluida la sesión de preguntas y respuestas, se procedió a firmar el presente documento.

\_\_\_\_ DRA PATRICIA VILLANUEVA OCAMPO \_\_\_\_\_

**Firma del investigador Fecha**

## **\*\*7. CARTA DE REVOCACIÓN DEL CONSENTIMIENTO**

### **\*\*7. CARTA DE REVOCACIÓN DEL CONSENTIMIENTO**

**Título del protocolo:** \_\_ DEFICIENCIA E INSUFICIENCIA DE VITAMINA D EN PACIENTES HOSPITALIZADAS CON DIAGNOSTICO DE PREECLAMPSIA EN EL HOSPITAL JUAREZ DE MEXICO

Investigador principal: \_\_DRA PATRICIA VILLANUEVA OCAMPO\_\_\_\_\_

Sede donde se realizó el estudio: \_\_HOSPITAL JUAREZ DE MEXICO\_\_

Nombre del participante: \_\_\_\_\_

Por este conducto deseo informar mi decisión de retirarme de este protocolo de investigación por las siguientes razones: (Este apartado es opcional y puede dejarse en blanco si así lo desea el paciente)

\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

**Si el paciente así lo desea, podrá solicitar que le sea entregada toda la información que se haya recabado sobre él, con motivo de su participación en el presente estudio.**

\_\_\_\_\_  
**Firma del participante o del padre o tutor Fecha**

\_\_\_\_\_  
**Testigo Fecha**

\_\_\_\_\_  
**Testigo Fecha**

c.c.p El paciente.

**ANEXO 2. HOJA DE RECOLECCION DE DATOS DE EXPEDIENTES DE PACIENTES HOSPITALIZADAS CON DIAGNOSTICO DE PREECLAMPSIA (CASOS) Y DE PACIENTES OBSTETRICAS SANAS DE LA CONSULTA EXTERNA (CONTROLES).**

**Edad**

10-19 a	20-29 a	30-39 a	+ 40 a

**Estado Civil**

Soltera	Casada	Divorciada	Unión libre	Separada

**Escolaridad de la paciente**

Analfabeta	Prim. Incom	Prim. Com	Sec. Com	Sec. Inc.	Prep. Com	Prep. Inc.	Lic. Inc.

**Numero de gestas**

Primigesta	Secundigesta	Multigesta

**Número de consultas recibidas**

< 5 Consultas prenatales	>5 Consultas prenatales

### Número de días de hospitalización

1-5 días	6-10 días	11-15 días	16-20 días	+ 20 días

### TABAQUISMO

Si	No

### INDICE DE MASA CORPORAL

< 18.5	$\geq 18.5 - \leq 24.9$	$\geq 25 - \leq 29.9$	$\geq 30 - \leq 34.9$	$\geq 35 - \leq 39.9$	$\geq 40$

## **BIBLIOGRAFIA**

1. Abalos E, Cuesta G, Carroli G, Qureshi Z, Widmer M, Vogel JP. Preeclampsia, eclampsia and adverse maternal and perinatal outcomes: a secondary analysis of the World Health Organization Multicountry Survey on Maternal and Newborn Health. *BJOG* 2014; 121 (suppl 1): 14-24.
2. Achkar M, Dodds L, Giguère Y, Forest JC, Armson A, Woolcott C, et al. Vitamin D status in early pregnancy and risk of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 2015 April; 212(4): 511.e1-511.e7.
3. Adela R, Borkar R, Mishra N, Bhandi MM, Vishwakarma G, Varma BA, et al. Lower serum vitamin D metabolite levels in relation to circulating cytokines/chemokines and metabolic hormones in pregnant women with hypertensive disorders. *Frontiers in immunology*, 2017 march; vol 8: 273.
4. Anderson C, Ralph J, Johnson L, Scheett A, Wright M, Taylor J, et al. First trimester vitamin D status and placental epigenomics in preeclampsia among northern plains primiparas. *Life Sci*, 2014; 07 (12): 1-6.
5. Bakacak M, Serin S, Ercan O, Kostu B, Avci F, Kiling M, et al. Comparison of vitamin D levels in cases with preeclampsia, eclampsia and healthy pregnant women. *Int J Clin Exp Med* 2015; 8(9): 16280-16286.
6. Barebring L, Bullarbo M, Glantz A, Leu M, Jagner A, Ellis J, et al. Preeclampsia and blood pressure trajectory during pregnancy in relation to vitamin D status. *PLOS ONE* March 2016: 1-11.
7. Barrera D, Diaz L, Noyola-Martinez N, Halhali A. Vitamin D and inflammatory cytokines in healthy and preeclamptic pregnancies. *Nutrients* 2015, 7: 6465-6490.
8. Bodnar L, Simhan H, Catov J, Roberts J, Platt R, Diesel J, et al. Maternal vitamin D status and risk of mild and severe preeclampsia. *Epidemiology*, 2014 march; 25(2): 207-214.
9. Boyle v. Vitamin D and pregnancy. *Obstetrics, Gynecology and reproductive Medicine* 2011; 24(10): 315-316.

10. Burris H, Rifas-Shiman S, Huh S, Kleinman K, Litonjua A, Oken E, et al. Vitamin D status and Hypertensive Disorders in pregnancy. *Ann Epidemiol* 2014 May; 24(5): 399-403.
11. CENETEC. Prevención, diagnóstico y tratamiento de la Preeclampsia en segundo y tercer nivel de atención. GPC IMSS 2016: 3-91.
12. Domaracki P, Sadlecki P, Odrowaz G, Dzikowska E, Walentowicz P, Siodmiak J, et al. Serum 25(OH) vitamin D levels in polish women during pregnancies complicated by hypertensive disorders and gestational diabetes. *Int J Mol Sci* , 2016; 17 (1574): 1-12.
13. Gidlof S, Silva A, Gustafsson S, Lindqvist P. Vitamin D and the risk of preeclampsia – a nested case- control study. *ACTA Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*, 2015; 94: 904-908.
14. Holick M. Vitamin D Deficiency. *N Engl J Med* 2007; 357: 266-281.
15. Hypponen E, Cavadino A, Williams D, Fraser A, Vereczkey A, Fraser W, et al. Vitamin D and preeclampsia: original data, systematic review and meta-analysis. *Ann Nutr Metab* 2013; 63: 331-340.
16. Kiely M, Zhang J, Kinsella M, Khashan A, Kenny L. Vitamin D status is associated with uteroplacental dysfunction indicated by preeclampsia and small for gestational age birth in a large prospective pregnancy cohort in Ireland with low vitamin D status. *Am J Clin Nutr* 2016; 104: 354-361.
17. Magee L, Pels A, Helewa M, Rey E, Dadelszen P. Diagnosis, evaluation, and management of the hypertensive disorders of pregnancy: executive summary. *SOGC Clinical Practice Guideline*, May 2014; 307: 416-438.
18. Mirzakhani H, Litonjua A, McElrath T, Conner G, Lee-Parrits A, Iverson R, et al. Early pregnancy vitamin D status and risk of preeclampsia. *J Clin Invest* 2016; 126(12): 4702-4715.
19. Mohaghegh Z, Abedi P, Dilgouni T, Namvar F, Ruzafza S. The relation of preeclampsia and serum level of 25 hydroxyvitamin D in mothers and their neonates: a case control study in Iran. *Horm Metab Res* 2015; 47(04): 284-288.

20. Naghshineh E, Sheilhalivan S. Effects of vitamin D supplementation in the reduce risk of preeclampsia in nulliparous women. *Adv Biomed Res* 2016; 5:1-9.
21. Palacios C, De-Regil L, Lombardo L, Peña-Rosas J. Vitamin D supplementation during pregnancy: updated meta analysis on maternal outcomes. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2016 Nov; 164: 148-155.
22. Phipps E, Prasanna D, Brima W, Jim B. Preeclampsia: Updates in pathogenesis, definitions and guidelines. *CJASN sPress* April 2016:1-12.
23. Purswani J, Gala P, Dwarkanath P, Larkin H, Hurpad A, Mehta S. The role of vitamin D in preeclampsia. A systematic review. *BMC Pregnancy and Childbirth* 2017; 17 (231): 1-15.
24. Roberts J, August P, Bakris G, Barton J, Berstein I, Druzin M, et al. Hypertension in Pregnancy, report of the American College of Obstetricians and Gynecologist task force on Hypertension in pregnancy. *ACOG* 2013. 122 (5):1122-1131.
25. Tabesh M, Salehi A, Tabesh M, Esmailzadeh A. Maternal vitamin D status and risk of preeclampsia a systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab*, August 2013, 98(8): 3165-3173.
26. Tamblyn J, Susarla R, Jenkinson C, Jeffery L, Ohizua O, Chan S, et al. Dysregulation of maternal and placental vitamin D metabolism in preeclampsia. *Placenta* 50, 2017: 70-77.
27. Varsavsky M, Rozas P, Becerra A, Luque I, Quesada J, Avila V, et al. Recommended vitamin D levels in the general population. *Endocrinol Diabetes Nutr*, 2017; 64(S1): 7-14.
28. Wei S, Hidiroglou N, Sarafin K, Julien P, Wu Y, Fraser W. Longitudinal vitamin D status in pregnancy and the risk of preeclampsia. *BJOG* 2012: 832-839.
29. Zhao Xin, Fang R, Yu R, Chen D, Zhao J, Xiao J. Maternal vitamin D status in the late second trimester and the risk of severe preeclampsia in southeastern China. *Nutrients* 2017, 9(138): 1-13.