



**ASOCIACIÓN DE HIPERPARATIROIDISMO SECUNDARIO A
UNA DEFICIENCIA DE VITAMINA D CON PREECLAMPSIA**

TESIS DOCTORAL

FÉLIX MARTÍNEZ LAZCANO

ALICANTE, 2017





D. Francisco Javier Fernández Sánchez como Director de
Tesis Doctoral

CERTIFICAN:

Que el trabajo "ASOCIACIÓN DE
HIPERPARATIROIDISMO SECUNDARIO A UNA DEFICIENCIA DE
VITAMINA D CON PREECLAMPSIA" realizado por D. Félix Martínez
Lazcano ha sido llevado a cabo bajo nuestra dirección y se encuentra
en condiciones de ser leído y defendido como Tesis Doctoral en la
Universidad Miguel Hernández.

Lo que firmamos para los oportunos efectos en San Juan de Alicante a 01 de
septiembre de 2017.

Fdo. Dr. D. Francisco Javier Fernández Sánchez

Director

Tesis Doctoral





D. JAVIER FERNANDEZ SÁNCHEZ, Director del Departamento de
Medicina Clínica de la Universidad Miguel Hernández

AUTORIZA:

La presentación y defensa como Tesis Doctoral del trabajo
“ASOCIACIÓN DE HIPERPARATIROIDISMO SECUNDARIO A UNA
DEFICIENCIA DE VITAMINA D CON PREECLAMPSIA” presentado por
D. FÉLIX MARTÍNEZ LAZCANO bajo la dirección del Dr. D.
FRANCISCO JAVIER FERNÁNDEZ SÁNCHEZ.

Lo que firmo en San Juan de Alicante a 1 de septiembre de 2017.

Prof. J. Fernández

Director

Dpto. Medicina Clínica



A mi familia...





Agradecimientos

A Dios nuestro Señor

Que nos dio el ser y la oportunidad de vivir para poder realizar nuestros anhelos.

A mis padres

Que están en el cielo, que en paz descansen, que me brindaron su apoyo emocional y guía espiritual, que me permitieron mi formación educativa y preparación profesional para enfrentar los retos de la vida; con su amor, apoyo incondicional y fortaleza han estado conmigo en mis momentos de dificultad y tristeza y en mis momentos de felicidad en mi vida.

A mis hermanos

Con los que siempre me siento apoyado y he contado con ellos en todo momento.

A mi esposa

Por su paciencia y amor que me ha impulsado a superarme, contando siempre con su comprensión.

A mis hijos

Que son lo más importante para mí y han sido un estímulo para mi superación personal y profesional, estando conmigo en todos los momentos de mi vida.

A mis nietos

Con la alegría y felicidad que han traído a nuestra familia, por su inocencia y cariño en su trato cotidiano en sus diferentes etapas de crecimiento y desarrollo.

Agradecimientos (continua)

Quiero en especial reconocer la labor invaluable que sirvió de guía para la realización de este proyecto a mi Director de tesis al Dr. Francisco Javier Fernández Sánchez, Director del Departamento de Medicina Clínica de la Universidad Miguel Hernández de Elche.

Al Dr. Domingo Orozco Beltrán por su asesoramiento, por sus consejos y su actitud positiva que me impulsaron por su valiosa colaboración.

Deseo expresar mi agradecimiento al Hospital Universitario, “Dr. José Eleuterio González” de la Universidad Autónoma de Nuevo León y al Comité de Ética e Investigación Clínica (INVEST) por aprobar este trabajo y proporcionar el apoyo necesario para la ejecución en el servicio de gineco-obstetricia, deseo expresar mi agradecimiento al departamento por su valiosa colaboración en especial al Dr. Donato Saldívar Rodríguez, jefe del departamento y al Dr. Luis Humberto Sordia Hernández.

A todos los pacientes que aceptaron participar en el presente estudio aportando toda su colaboración.

Al Dr. Raúl Fernando Gutiérrez Herrera, jefe del departamento de Medicina Familiar por apoyarme en el transcurso de estos años. Al Dr. Héctor Manuel Riquelme Heras, Dra. Celina Gómez Gómez, Dr. José Manuel Ramírez Aranda y al Dr. Eduardo Méndez Espinosa por su invaluable apoyo a la investigación.

Al residente de tercer año de Medicina Familiar, Dr. Arturo Ovalle Lira, a la pasante Dra. Maribel Cuéllar Escamilla, mi agradecimiento para el reclutamiento de pacientes y la MLA Liz Maleni Uribe Martínez en su apoyo para la redacción y ortografía del presente trabajo.

Reconozco el excelente apoyo que recibí del Dr. Zacarías Villareal Pérez, Secretario de Salud y miembro del departamento de endocrinología del Hospital Universitario y al Dr. José Gerardo González González, jefe del departamento de endocrinología, así como también el excelente apoyo del Dr. Pedro Alberto García Hernández, endocrinólogo que desinteresadamente participó de forma muy activa en la discusión de los casos clínicos y al personal del servicio de laboratorio de endocrinología encabezado por la QCB Gloria Alejandra Jasso de la Peña.

A todas las personas que me apoyaron durante el desarrollo de este estudio de investigación, mediante su asesoría, orientación, participación y colaboración que hicieron posible la culminación del presente trabajo de tesis.

A todos ustedes, muchísimas gracias.

ÍNDICE

I. RESUMEN.....	1
II. INTRODUCCIÓN	5
2.1 Anatomía.....	6
2.2 Epidemiología.....	9
2.3 Criterios de diagnostico.....	10
2.4 Antecedentes.....	11
III. JUSTIFICACIÓN E HIPÓTESIS	23
IV. OBJETIVOS	25
V. MATERIAL Y MÉTODOS	27
VI. RESULTADOS.....	33
VII. DISCUSIÓN.....	59
VIII. CONCLUSIONES	67
IX. RECOMENDACIONES	69
X. BIBLIOGRAFÍA	71
XI. ANEXOS.....	77



ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS

GPTs Glándulas paratiroides

PTH Parathormona

FCM UNA Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad Nacional de Asunción

PE Preeclampsia

VEGF Factor de crecimiento vascular

PIGF Factor de crecimiento placentario

DBP Proteína de unión a vitamina D

Ca Calcio

IOM Institute of Medicine

25 (OH) 25 Hidroxivitamina D3

IVSA Inicio de vida sexual activa

MPF Método de planificación familiar

CPN Control Prenatal

HTA Hipertensión arterial



ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Paratiroides.....	8
Figura 2. Preeclampsia.....	9
Figura 3. Signos de Preeclampsia.....	10
Figura 4. Fuentes de Vitamina D.....	14
Figura 5. Fisiología.....	17
Figura 6. Suplemento de Vitamina D.....	21
Figura 7. Muestra sanguínea.....	30
Figura 8. Muestra de orina.....	31
Figura 9. Gráficas de Caja de Paratohormona, Vitamina D3 y Calcio.....	41
Figura 10. Histograma para EDAD por Evolución del Embarazo.....	52
Figura 11. Histograma para IVSA por Evolución del Embarazo.....	53
Figura 12. Histograma para SISTÓLICA por Evolución del Embarazo.....	54
Figura 13. Histograma para DIASTÓLICA por Evolución del Embarazo.....	55
Figura 14. Gráfica de barras para ESTADO CIVIL por Evolución del Embarazo.....	56

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Características sociodemográficas.	34
Tabla 2. Antecedentes médicos.	35
Tabla 3a. Antecedentes gineco-obstétricos.	36
Tabla 3b. Antecedentes gineco-obstétricos.	37
Tabla 4. Datos del embarazo.	38
Tabla 5. Datos a la exploración física.	39
Tabla 6a. Datos de laboratorio.	39
Tabla 7. Categorización de las variables independientes de interés.	42
Tabla 8. Paratohormona y evolución de embarazo.	43
Tabla 9. Vitamina D3 y evolución del embarazo.	44
Tabla 10. Calcio y evolución de embarazo.	44
Tabla 11. Odds Ratio para Preeclampsia.	45
Tabla 12. Hiperparatoidismo secundario y evolución de embarazo.	46
Tabla 13. Resultados de las regresiones logísticas de PE con Calcio y posibles co-variables.	47
Tabla 14. Prueba omnibus sobre los criterios del modelo.	47
Tabla 15. Resumen de modelo	48
Tabla 16. Prueba Hosmer y Lemeshow.	48
Tabla 17. Tabla de clasificación.	49
Tabla 18. Variables de ecuación.	49
Tabla 19. Resultados de regresion logistica	50
Tabla 20a. Tabla de clasificación.	51
Tabla 20b. Tabla de clasificación	51
Tabla 21a. Variables de ecuación.	57
Tabla 21b. Variables de ecuación.	58



I. RESUMEN



RESUMEN

Introducción

Actualmente la preeclampsia es causa de muerte materna en México y ocupa el segundo lugar en Estados Unidos. Es una enfermedad multifactorial por lo que no se ha podido establecer la causa. Se ha estudiado la elevación de la paratohormona como posible causa predictora de desarrollar preeclampsia sin demostrar su relación. Es la razón de este estudio el demostrar su relación con la preeclampsia junto con la correlación de la vitamina D3 y el calcio.

Objetivo

El hiperparatiroidismo secundario a una deficiencia de vitamina D está asociado a una mayor frecuencia de preeclampsia.

Material y métodos

Estudio de casos y controles en mujeres embarazadas con preeclampsia y sin ella que acudieron a un hospital de tercer nivel. Se tomaron muestras de paratohormona, vitamina D3 y calcio a 90 pacientes cursando el último trimestre del embarazo, dividiéndolas en dos grupos de 45 pacientes cada uno, donde el grupo control presentaba un embarazo normal y el grupo de casos, preeclampsia.

Resultados

Se encontró una relación entre la deficiencia de vitamina D, la hipocalcemia y la presencia de preeclampsia.

No se encontró relación entre la paratohormona y la preeclampsia en los rangos internacionales de paratohormona (10 a 55 pg/ml).

La preeclampsia se encontró con mayor frecuencia en 42.2% en pacientes de 14 y 15 años, así como en primigestas con un 53.3%.

Discusión

En nuestro estudio no se encontraron niveles fuera de la normalidad de PTH en los rangos internacionales normales, sin embargo, fue una constante la presencia de deficiencia de 25 (OH) Vitamina D e hipocalcemia en el grupo de pacientes con preeclampsia, con lo que se puede observar como esta combinación tiene una estrecha relación con la enfermedad.

La PTH debería monitorizarse para analizar su comportamiento durante la evolución de la paciente desde que llega a la sala de toco-cirugía. Debido a que solo obtuvimos una muestra no se puede determinar los niveles de la hormona durante el fenómeno completo o estimar su comportamiento.

Conclusiones

El hiperparatiroidismo secundario a la deficiencia de vitamina D en el embarazo no se observó en pacientes con preeclampsia, las pacientes con preeclampsia presentaron niveles de paratohormona dentro de rangos normales.

La paratohormona se incrementa notablemente cuando el calcio es muy bajo en niveles por debajo de 7mg/dl.

Se encontró una relación entre la deficiencia de vitamina D, la hipocalcemia y la presencia de preeclampsia.

A menor edad e inicio temprano de vida sexual activa mayor probabilidad de padecer preeclampsia.

Palabras clave

Paratohormona intacta, vitamina D3, calcio y preeclampsia.



II. INTRODUCCIÓN



1.1 Anatomía

Las glándulas paratiroides (GPTs) son unos pequeños órganos, ubicadas generalmente en el cuello, en estrecha relación con la glándula tiroidea. Cumplen una función relevante en el metabolismo del calcio, siendo por lo tanto de vital importancia para la vida.

Generalmente en número de cuatro, las GPTs son órganos pequeños, midiendo como promedio 5 x 3 x 1 mm. Tienen una morfología variable y parecida a un frijol, medialuna, gota de lágrima, ovaladas, redondeadas, entre las formas más frecuentes. El peso promedio es de 40 a 53 mg. Su color varía entre rojizo y amarillento, según el grado de grasa que contiene y de su vascularización. Su cambio de color durante la cirugía es quizá el aspecto más importante para identificarlas, ya que se tornan de color marrón ó aspecto cianótico por el sufrimiento isquémico. Su consistencia es suave y fácilmente modificable por las estructuras adyacentes. Estas características fueron importantes para identificarlas, sobre todo el cambio de color fue muy útil durante las cirugías para diferenciarlas de la grasa y de los nódulos linfáticos.¹

La localización de las GPTs juega un papel importante para su individualización; cada glándula presenta una tenue cápsula que la contiene siempre. Esta cápsula puede estar íntimamente vinculada con la cápsula tiroidea, pero los tejidos glandulares de cada uno de ellos nunca están fusionados, puesto que un tabique rico en vasos sanguíneos las separa.¹

Las GPTs fueron descritas por primera vez por el médico, biólogo y anatomista comparativo inglés Sir Richard Owen (1804-92) en 1850, Robert Remak, en Berlín (1855) encontró estas estructuras en gatos, las asoció con el desarrollo embriológico del timo y no las consideró glándulas independientes. Virchow, en 1863, describió las GPTs como nódulos linfáticos perdidos entre el material conectivo de la cara posterior de la glándula tiroidea.¹

Sin embargo, a Viktor Sandstrom se debe la primera descripción de las GPTs en humanos. Si bien no estaba al tanto de los descubrimientos de Owen, puede ser considerado también como un precursor en el estudio anatómico de las GPTs. Eugene Gley (1857-1930) estableció su relación fisiopatológica con la tetania y la muerte tras tiroidectomías experimentales realizadas en perros. Los dos grandes exponentes de la cirugía tiroidea a finales del siglo XIX en Europa fueron Kocher y Billroth. Kocher fué el primer cirujano en obtener el Premio Nobel de Medicina en 1909 por sus trabajos sobre la glándula tiroidea.

Con su aporte comenzó a advertirse la importancia de la conservación de las GPTs y la irrigación. El objetivo de nuestra investigación fue estudiar la localización de las GPTs su irrigación, y poder determinar el origen y el trayecto de las arterias paratiroides. Para estudiar las GPTs y su irrigación, se aplicó una cuidadosa técnica de exposición durante las tiroidectomías totales realizadas en el Instituto Nacional del Cáncer en pacientes portadores de bocio multinodular endémico, así como en cadáveres humanos de la Cátedra de Anatomía Descriptiva de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad Nacional de Asunción (FCM-UNA). El respaldo de este trabajo se basó en el alto volumen de cirugías tiroideas por bocio endémico que se realizan en Paraguay cuyo tratamiento de elección es la tiroidectomía total. Este procedimiento quirúrgico obliga a un profundo dominio de la anatomía de las GPTs al momento de abordar la región del cuello.¹



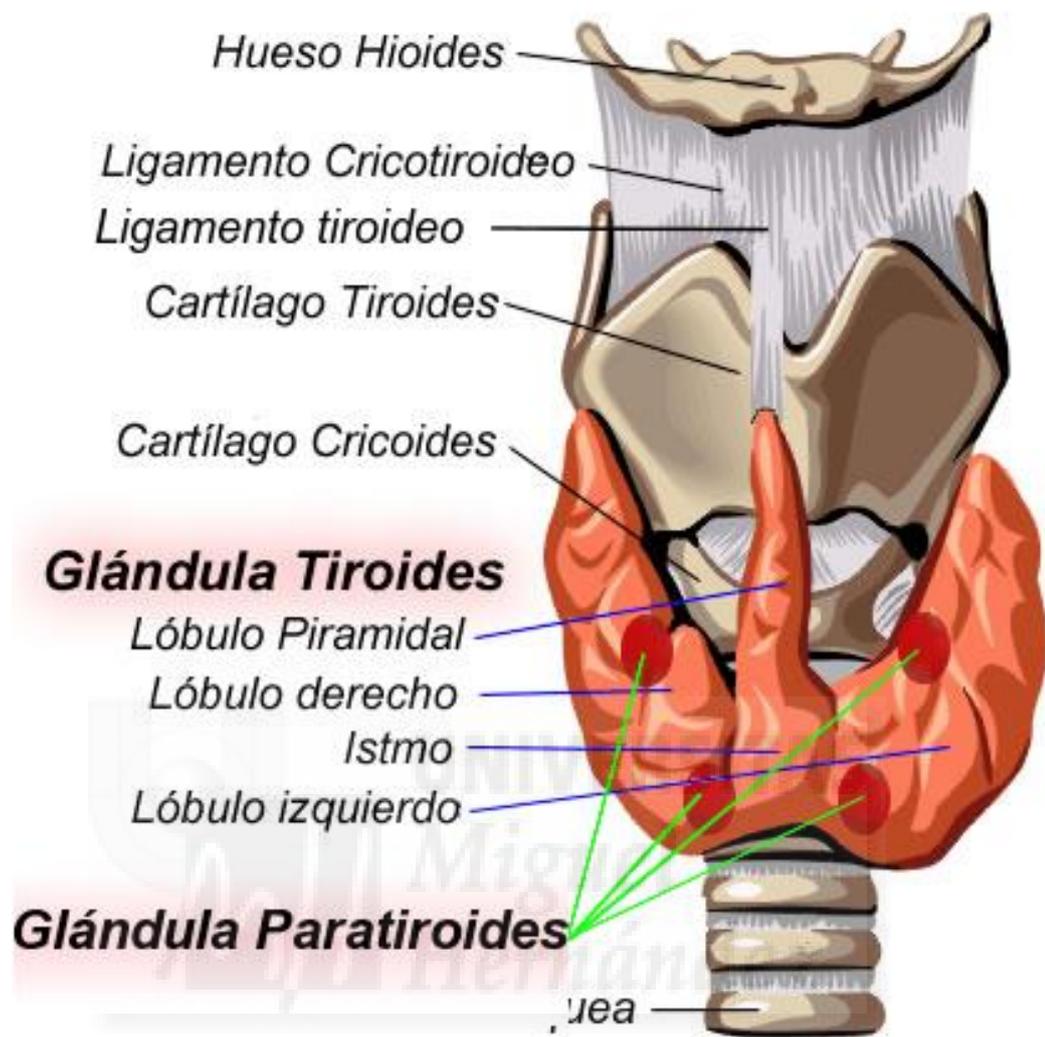


Figura 1. Glándula Paratiroides.

1.2 Epidemiología

La preeclampsia y eclampsia constituyen un problema de salud pública en países en desarrollo, ya que alrededor de 12% de las 514,000 muertes maternas anuales se asocian con esta causa; en México ocupa el primer lugar mientras que, en Estados Unidos de América, el segundo lugar^{2,3,4,5,6}. La Organización de las Naciones Unidas (ONU) se ha propuesto como una de las metas de desarrollo del milenio la reducción de la mortalidad materna en un 75% para el año 2015².

La enfermedad hipertensiva del embarazo afecta al 10% de los embarazos en todo el mundo repercutiendo en la mortalidad materna y perinatal a nivel mundial; puede ocasionar desprendimiento prematuro de placenta, coagulación intravascular diseminada, hemorragia cerebral, falla hepática e insuficiencia renal aguda. Es una enfermedad exclusiva del embarazo que se caracteriza por hipertensión de reciente inicio y se define como un incremento sostenido en la presión arterial. El espectro de la enfermedad puede variar desde casos con poca afección sistémica (PE leve) hasta una falla multiorgánica (PE severa), con afección a hígado, riñón, cerebro, corazón y pulmón. Puede ser una amenaza para la vida de la madre y del feto; en aproximadamente 30% de los casos puede causar insuficiencia placentaria y retraso del crecimiento intrauterino o muerte fetal. También puede desencadenar convulsiones, a lo cual se le conoce como eclampsia y puede ocurrir hasta un mes después del parto².



Figura 2. Toma de presión arterial en el embarazo.

1.3 Criterios de Diagnostico

Los criterios para el diagnóstico de preeclampsia (PE) desarrollados por el Grupo de Presión Arterial, Programa Nacional de Educación de Trabajo que todavía se utilizan tradicionalmente en la práctica clínica son: presión arterial sistólica mayor o igual a 140 mmHg o presión arterial diastólica mayor o igual a 90 mmHg en por lo menos dos ocasiones con un intervalo de 4 a 6 horas de diferencia que se presenta después de 20 semanas de gestación en una mujer cuya presión arterial había sido normal. Además de esto, contribuye al diagnóstico la presencia de proteinuria mayor o igual a 0,3gramos en una muestra de orina de 24 horas o su equivalente en tiras reactivas (más de 1+) en dos muestras de orina al azar recolectadas con cuatro o más horas de diferencia ⁶.

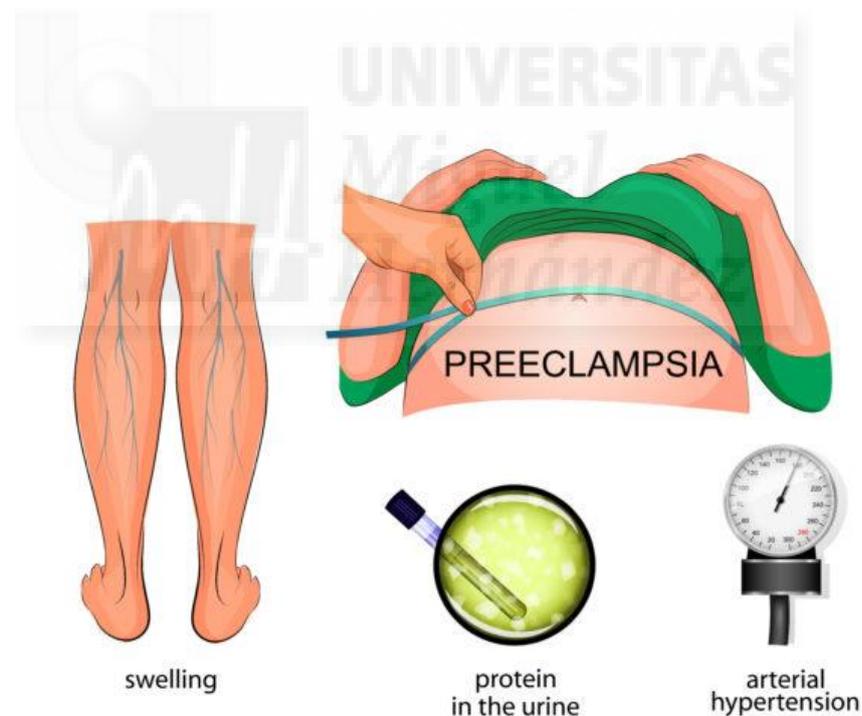


Figura 3. Signos de Preeclampsia.

1.4 Antecedentes

En años recientes la evidencia ha mostrado que tener preeclampsia tiene importantes implicaciones para la salud materna, en particular la salud cardiovascular. Se ha propuesto que una historia de PE es equivalente a un factor de riesgo tradicional para enfermedad cardiovascular como el tabaquismo, la obesidad, la historia familiar y la resistencia a la insulina y que constituye el “síndrome metabólico” del embarazo. Como factor de riesgo, sin embargo, sigue siendo ignorado por los médicos, principalmente por el pobre entendimiento que se tiene de su relación⁷.

La PE y la enfermedad cardiovascular comparten muchos factores de riesgo. Algunos factores predisponentes son: hipertensión pre-existente, enfermedad renal crónica, obesidad, diabetes mellitus, múltiples embarazos, molas hidatidiformes, trombofilias, la raza y la edad; y el riesgo de recurrencia se incrementa mientras más temprana sea la edad al momento del primer nacimiento complicado con PE. Pero hasta la fecha, el factor más ampliamente reconocido es un defecto en el remodelamiento de las arterias espirales, lo cual provoca que fallen en la penetración a las capas musculares del útero en el momento de la invasión del trofoblasto. En consecuencia, se origina la formación de una placenta con una perfusión disminuida que lleva a hipoxia y al desarrollo de numerosos infartos en la misma, así como a una disminución del calibre de las arteriolas por esclerosis en los embarazos con PE avanzada^{2, 7,8}.

También existen reportes que indican que en mujeres que han presentado PE existe una sensibilidad incrementada a los efectos vasopresores de la angiotensina II y distintas alteraciones a nivel molecular. Se cree que la familia del factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF, por sus siglas en inglés) es uno de los sistemas moleculares importantes en la patogénesis de la PE.² El VEGFR-1 (también conocido como sFlt-1), es una variante del receptor de VEGF y del factor de crecimiento placentario (PlGF, por sus siglas en inglés) que se une a dichas moléculas proangiogénicas (VEGF y PlGF) e inhibe su función con un potente efecto antagonista, constituyendo un factor patogénico para la PE. Esto se pudo descubrir en un estudio pionero realizado por Maynard et al., donde se observó que con el suero de embarazadas normotensas se indujo la formación de endotelio y con el suero de aquellas

con preeclampsia (donde se encontraron altos niveles de sFlt-1) se inhibió la formación del mismo y que al aplicar VEGF y PlGF, fue posible restaurar la formación^{4,5}.

Se han descubierto además otras variantes del VEGF, como el VEGF_{165b}, que es su isoforma más común y actúa vía el receptor VEGFR-2 para incrementar la permeabilidad vascular, vasodilatación y angiogénesis sobre todo durante la etapa de embriogénesis y que al parecer niveles bajos del mismo contribuyen al desarrollo de PE. En un estudio se observó que, a las 12 semanas de gestación, la concentración plasmática del VEGF_{165b} estaba aumentada en mujeres que mantuvieron una presión arterial normal durante su embarazo ($4.90 \pm 1.6 \text{ ng/mL}$) comparado con mujeres no embarazadas ($0.40 \pm 0.22 \text{ ng/mL}$). En contraste, en quienes desarrollaron posteriormente preeclampsia, los niveles de VEGF_{165b} fueron menores que en las embarazadas normotensas ($0.467 \pm 0.209 \text{ ng/mL}$), pero similares a valores de mujeres no gestantes; al término, las concentraciones plasmáticas del VEGF_{165b} fueron mayores a lo normal tanto en las embarazadas con preeclampsia ($3.75 \pm 2.24 \text{ ng/mL}$) como en normotensas ($10.58 \pm 3.74 \text{ ng/mL}$; $P > 0.1$ comparado con preeclámpticas)³. Es decir, los niveles de VEGF b plasmático estuvieron elevados en el embarazo, pero este incremento estaba retrasado en mujeres que subsecuentemente desarrollaron pre-eclampsia, concluyendo que niveles bajos de VEGF_{165b} durante el primer trimestre pudieran ser un marcador plasmático útil de riesgo incrementado de PE.³ Por su parte, los niveles de sFlt-1 fueron similares a las 12 semanas de gestación en ambos grupos; sin embargo, se encontraron elevados al término del embarazo en el grupo con PE^{4,5}.

Los resultados de dichas investigaciones han originado el desarrollo de nuevos estudios en los que se ha ampliado la información respecto a la etiopatogenia de la preeclampsia. Así por ejemplo, desde que se conoce que la preeclampsia se caracteriza por alteraciones como una perfusión reducida de la placenta, un VEGF bajo, disfunción endotelial, un aumento de citosinas pro-inflamatorias y estrés oxidativo; numerosos nutrientes han sido también objeto de investigación^{7,8}. Recientemente se realizó un estudio multicéntrico aleatorizado para investigar si la suplementación prenatal con vitaminas C y E reducía la incidencia de hipertensión gestacional en mujeres con riesgo alto y bajo. Las pacientes fueron estratificadas por su estado de riesgo y fueron asignadas a tratamiento diario con 1gr de vitamina C y 400 UI de vitamina E o placebo, siendo el resultado primario hipertensión gestacional y se encontró que no hubo diferencia en el riesgo de presentarla entre los

grupos (riesgo relativo, 0.99; 95% intervalo de confianza, 0.78-1.26)^{8,9} ni constituyeron un factor protector. Otro nutriente que ha sido también objeto de estudio y que adquiere cada vez más importancia por los resultados que hasta la fecha se han encontrado, es la vitamina D^{4, 5}.

Vitamina D, Paratohormona y Preeclampsia

La vitamina D₃ o colecalciferol se obtiene principalmente de dos fuentes básicas: la dieta (10%) y la producción endógena por conversión fotoquímica a partir de 7-dehidrocolesterol en la epidermis (90%). Esta síntesis endógena se induce por la exposición de la piel a los rayos ultravioleta B (UVB) de la luz solar (290 nm a 315 nm), que generan conversión fotolítica del 7-dehidrocolesterol a previtamina D₃, lo cual es seguido por isomerización térmica no enzimática a vitamina D₃¹⁰.

El 7-dehidrocolesterol es el precursor esteroide (provitamina D) en los animales; en las plantas y hongos el precursor es el ergosterol. Ambos precursores se metabolizan hacia vitamina D. Específicamente, el 7-dehidrocolesterol pasa a ser vitamina D₃ (colecalciferol) y el ergosterol pasa a ser vitamina D₂ (ergocalciferol)¹³. La forma natural de vitamina D en los animales y la forma que se sintetiza en la piel humana es el colecalciferol (vitamina D₃). El ergocalciferol (vitamina D₂) es un producto sintético derivado de la irradiación de esteroides de plantas (ergosterol)¹⁰.

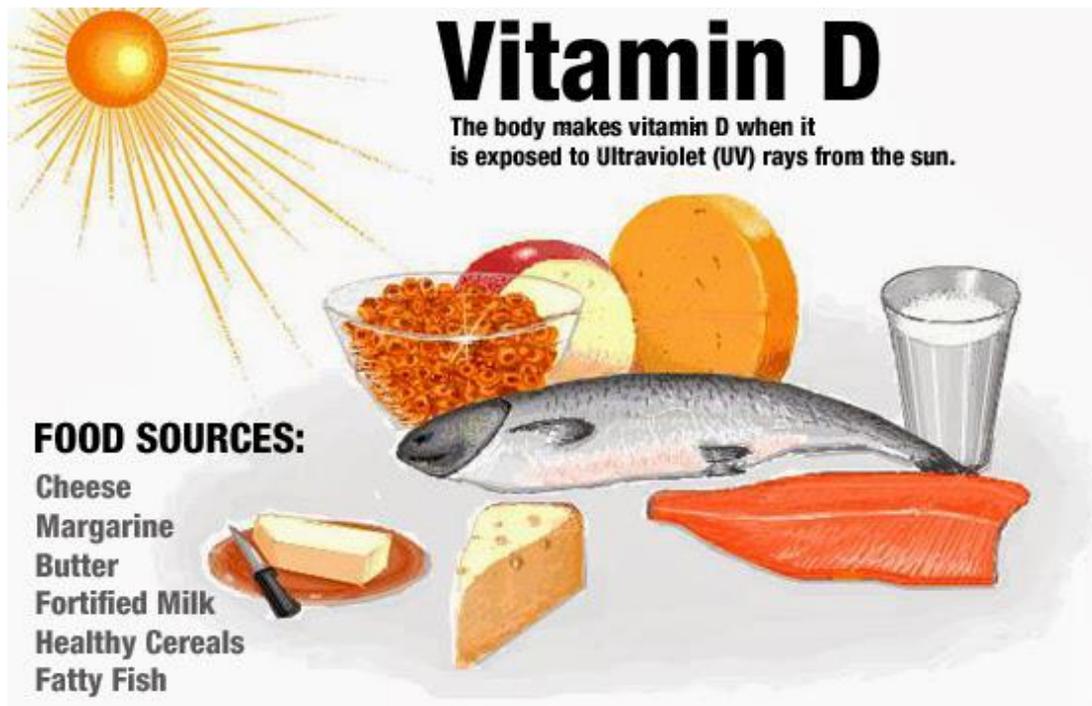


Figura 4. Fuentes de Vitamina D.

Para ejercer sus efectos fisiológicos, la vitamina D debe convertirse a su forma activa. Para ello inicialmente es transportada por la proteína de unión a vitamina D (DBP), que es una proteína fijadora específica para vitamina D y sus metabolitos. De esta manera, viaja por circulación sanguínea hasta el hígado, donde sufre un proceso de hidroxilación en el carbono 25, conocido como el primer paso de activación metabólica de la vitamina D₃ y se lleva a cabo en los hepatocitos por hidroxilación catalizada por varias enzimas hepáticas con función de citocromo P450, incluyendo CYP2R1, CYP2D11, CYP2D25, CYP27A1, CYP3A4 y CYP2J3, que favorecen la conversión de vitamina D₃ a 25-hidroxivitamina D₃^{9,14}, o sea que cumplen la función de 25-hidroxilasa. Se ha planteado que, de todas estas enzimas, la CYP2R1 es la clave de la hidroxilación puesto que los pacientes homocigotos para mutaciones en este gen presentan signos clínicos y bioquímicos de deficiencia de vitamina D¹⁰.

La 25-hidroxivitamina D₃ (conocida también como calcidiol o hidroxicolecalciferol) es la principal forma circulante de vitamina D₃ y por lo tanto es el mejor indicador de los niveles de esta vitamina. La 25-hidroxivitamina D₃ es transportada por la proteína de unión a

vitamina D (DBP) hacia el riñón, para completar su proceso de activación en el túbulo proximal donde es hidroxilada en el carbono 1 del anillo A para convertirse en la forma hormonalmente activa de la vitamina D₃, que es la 1,25-dihidroxitamina D₃, la responsable de la mayoría de sus efectos biológicos. Esta reacción de hidroxilación es catalizada por la enzima mitocondrial 1 α -hidroxilasa. Esta enzima se encuentra predominantemente en las células de los túbulos renales, pero también se expresa en sitios extrarrenales como placenta, monocitos, macrófagos, próstata, mama, colon, corazón, pulmón, cerebro, queratinocitos, células β pancreáticas y células paratiroides¹⁶. Las mutaciones en esta enzima producen raquitismo dependiente de vitamina D tipo 1, a pesar de adecuada ingesta de 25-hidroxitamina D₃, lo cual resalta la importancia de su función en la conversión de la vitamina D a su forma activa, la 1,25-dihidroxitamina D₃¹⁰. El riñón también puede producir 24,25-dihidroxitamina D₃, que es un metabolito relativamente inactivo comparado con la 1,25-dihidroxitamina D₃. La enzima 24-hidroxilasa, que es una enzima inactivante, puede hidroxilar tanto la 25-hidroxitamina D₃ como la 1,25-dihidroxitamina D₃, siendo esta última, el sustrato preferido. Específicamente, la 24- hidroxilasa limita la cantidad de 1,25-dihidroxitamina D₃ en los tejidos blanco, acelerando su catabolismo hacia 1,24,25-trihidroxitamina D₃, y luego a ácido calcitroico (forma inactiva), que se excreta por la orina. También puede hidroxilar la 25-hidroxitamina D₃ para formar 24,25-dihidroxitamina D₃, con lo que se disminuye la cantidad de 25-hidroxitamina D₃ disponible para 1 α -hidroxilación¹⁰.

Para sus múltiples efectos, la 1,25-dihidroxitamina D₃ requiere una estricta regulación de activación y desactivación a través de una serie de procesos de retroalimentación positiva y negativa que resultan en cambios en la expresión de las enzimas hidroxilasas con el fin de aumentar o disminuir las concentraciones de 1,25-dihidroxitamina D₃, según el estado fisiológico¹⁰.

Específicamente, los niveles bajos de calcio inducen un aumento de la actividad de la 1 α -hidroxilasa; esto se explica porque la hipocalcemia es detectada por el receptor sensible al calcio (CaSR) de las células paratiroides, con lo que se aumenta la expresión de paratohormona (PTH), y ésta a su vez, induce la transcripción de la enzima 1 α -hidroxilasa en las células tubulares proximales del riñón, y por ende se incrementa la producción de

1,25-di-hidroxitamina D₃⁹. Para regular este ciclo, la misma 1,25-dihidroxitamina D₃ suprime la producción de PTH por regulación de su transcripción, y regula negativamente también a la 1 α -hidroxilasa. Adicionalmente, la 1,25-dihidroxitamina D₃ estimula a la 24-hidroxisalasa, enzima que previamente estaba inhibida por los bajos niveles de calcio y por la PTH. La marcada inducción de la 24-hidroxisalasa resulta en autorregulación cuando los niveles de 1,25-dihidroxitamina D₃ requieren atenuación para protegerse de la hipercalcemia. Además de la PTH, otras hormonas que ejercen regulación endocrina sobre la actividad de la 1 α -hidroxilasa son los estrógenos, la calcitonina, la prolactina, la hormona de crecimiento y la insulina. Su efecto estimula la acción de esta enzima y favorece la producción de 1,25-dihidroxitamina D₃. Ésta a su vez, interactuará con los receptores (VDR) de la 1,25-dihidroxitamina D₃ con lo que generará dos principales efectos a citar dentro de los múltiples relacionados que son: 1) promover la absorción intestinal de calcio y fósforo; y 2) liberar calcio y fosfato de la matriz mineral ósea. Al corregirse el déficit en la concentración sérica de calcio, se genera regulación a la baja del eje 1,25-dihidroxitamina D₃-PTH, lo cual es controlado por el factor de crecimiento fibroblástico-23 (FGF-23), liberado a partir del hueso¹⁰.

Papel del FGF-23

El FGF-23 es un factor fosfatúrico que promueve la excreción renal de fosfato por disminución de su reabsorción en el túbulo proximal. Específicamente la 1,25-dihidroxitamina D₃ induce la expresión de FGF-23 y a su vez el FGF-23 suprime la expresión de 1 α -hidroxilasa e induce la 24-hidroxisalasa en el riñón; por lo tanto, inhibe la síntesis y promueve el catabolismo de la 1,25-dihidroxitamina D₃. De esta manera, el FGF-23 reduce los niveles de vitamina D₃, lo cual a su vez disminuye los niveles de FGF-23, formando un ciclo de retroalimentación negativa entre FGF-23 y la vitamina D₃⁹. La mayor actividad de FGF-23 se ha asociado con trastornos perdedores de fosfato con características clínicas compartidas que incluyen hipofosfatemia, niveles bajos de 1,25-dihidroxitamina D₃ y raquitismo/osteomalacia¹⁰.

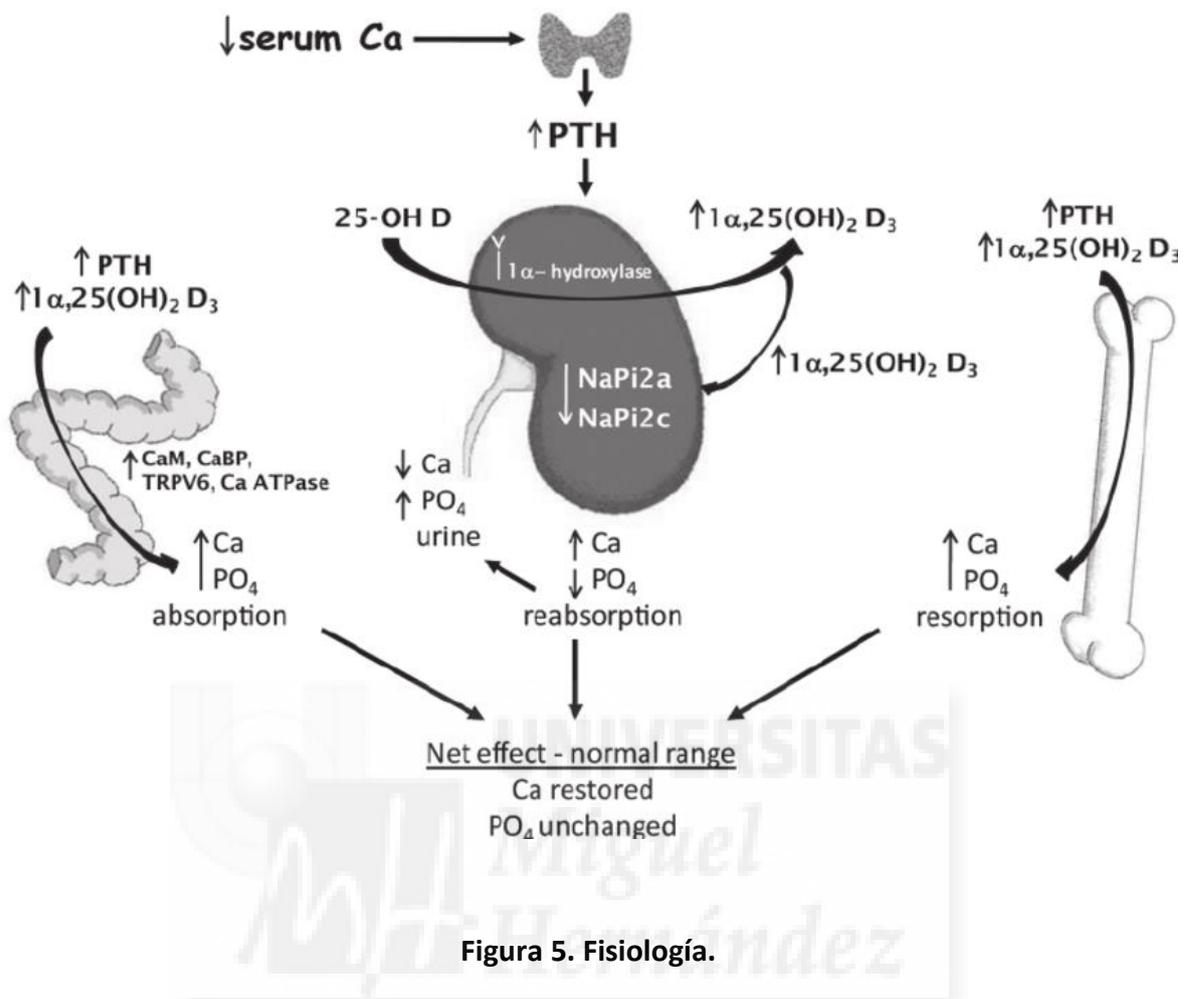


Figura 5. Fisiología.

Metabolitos de la vitamina D₃

Los metabolitos de la vitamina D₃ son moléculas lipofílicas con baja solubilidad en agua que deben ser transportados en la circulación, unidas a proteínas plasmáticas. La más importante de estas proteínas es la proteína de unión a vitamina D (DBP) que une los metabolitos con afinidad en el siguiente orden 25-hidroxivitamina D₃ = 24,25-dihidroxivitamina D₃ > 1,25-dihidroxivitamina D₃ > vitamina D. Los niveles plasmáticos de la DBP son 20 veces más altos que la cantidad total de metabolitos de vitamina D₃ y el 99% de los metabolitos circulantes viajan unidos a proteínas (principalmente DBP; albúmina y lipoproteínas en menor grado). Los metabolitos de vitamina D₃ unidos a DBP tienen acceso limitado a las células blanco y son menos susceptibles de depuración hepática con lo que se prolonga su vida media. Solo una pequeña fracción de los

metabolitos no unidos a DBP entran pasivamente a las células blanco para ser adicionalmente metabolizadas y ejercer sus efectos biológicos¹⁰.

Específicamente para la 1,25-dihidroxitamina D₃ y sus análogos, la actividad biológica se correlaciona con las concentraciones de hormona libre. La DBP actúa como un "buffer" de los niveles de vitamina D activa libre, evitando la intoxicación con vitamina D¹⁰.

Génesis de la Vit D

La vitamina D es producida por la conversión no enzimática de provitamina D a pre-vitamina D en la piel durante la exposición a la luz solar⁹. Cerca del 40-50% de la 25 (OH) D₃ circulante es derivado de la conversión cutánea. La vitamina D actúa a través de su receptor, el receptor de vitamina D (RVD), un receptor esteroideo clásico. La 1,25 (OH)₂ D₃ o calcitriol, la cual es generada principalmente en el riñón, tiene mucha mayor afinidad por dicho receptor y es biológicamente más potente⁹. Este receptor se ha encontrado en 37 tejidos humanos diferentes, incluidos la placenta y decidua, en componentes del sistema inmune y del sistema cardiovascular, entre otros^{8,9,14}.

Los niveles séricos de 25-hidroxitamina D, el metabolito circulante más importante del sistema hormonal de la vitamina D son el mejor indicador del grado de repleción de los depósitos o estatus de la vitamina D. Sin embargo, todavía existe controversia respecto a las cifras de 25-hidroxitamina D que deben considerarse valores normales. Hasta recientemente se ha aceptado que niveles de 25-hidroxitamina D inferiores a 5 ng/ml inducen osteomalacia, valores entre 5 y 10 ng/ml se asocian a hiperparatiroidismo secundario, y niveles por encima de 18 ng/ml podrían considerarse normales. La inadecuación con los resultados epidemiológicos y homeostasis del sistema vitamina D/PTH en personas mayores ha llevado a proponer una clasificación menos conservadora que define como "deseable" unos niveles > 40 ng/ml o > 100 nmol/l, hipovitaminosis D cuando la concentración se sitúa entre 20 y 40 ng/ml ó < 100 nmol/l, insuficiencia de vitamina D para concentraciones entre 10-20 ng/ml ó < 50 nmol/l y deficiencia de vitamina D para valores inferiores a 10 ng/ml ó 25 nmol/ ¹².

Desde una perspectiva fisiológica la concentración sérica adecuada de 25-OH-vitamina D sería aquella capaz de mantener concentraciones normales de PTH y una absorción intestinal de calcio máxima. La relación entre las concentraciones de PTH y 25-OH-vitamina

D no es lineal y hay una gran variabilidad cuando los niveles de 25-OH-vitamina D se encuentran entre 20-30ng/ml; a partir de concentraciones de 25-OH-vitamina D de 20ng/ml se alcanzaría la meseta o máxima supresión de PTH⁵⁻⁸. En la actualidad la mayoría de las sociedades científicas considera que los depósitos son suficientes si su concentración plasmática está por encima de 30ng/ml⁹⁻¹⁶ y deficitarios si están por debajo de 20ng/ml. Sin embargo, el Institute of Medicine (IOM) sugiere que concentraciones de 20ng/ml son suficientes para proteger al 97,5% de la población de los efectos deletéreos de la insuficiencia de vitamina D¹³.

Varios componentes de la vía de la vitamina D están fuertemente expresados en la decidua humana y en tejidos placentarios del embarazo temprano. Como se mencionó antes la 1,25 (OH)₂ D₃ ejerce su función a través del receptor de vitamina D regulando la expresión de genes específicos asociados con la implantación y la función trofoblástica (lactógeno placentario humano, estradiol, progesterona y gonadotrofina coriónica humana)¹⁰. La concentración plasmática de la 1,25 (OH)₂ D₃ (biológicamente activa) está estrechamente controlada vía retroalimentación de las enzimas 1- α -hidroxilasa renal y 24-hidroxilasa. En el embarazo, esta regulación se incrementa proviniendo además del riñón fetal, placenta y decidua y los niveles de 1,25 (OH)₂ D₃ están significativamente elevados^{7,14}. En el embarazo normal, los niveles séricos de 1,25 (OH)₂ D₃ maternos se incrementan progresivamente desde el primer trimestre hasta alcanzar en el tercer trimestre el doble del nivel sérico de la mujer no gestante. Además, debido a que las demandas de calcio se incrementan durante el tercer trimestre del embarazo, el nivel de vitamina D se vuelve crucial para la salud materna y fetal^{16,17,18}.

La patogénesis de preeclampsia

La patogénesis de preeclampsia envuelve numerosos procesos biológicos que pueden estar directa o indirectamente relacionados o afectados por la vitamina D.³ Estudios en animales muestran que la vitamina D es un regulador importante del eje renina-angiotensina, un sistema que ayuda a regular la presión arterial, la homeostasis de electrolitos y del volumen. El 1,25 (OH)₂ D₃ suprime la expresión del gen de renina, y una alteración en el gen del RVD lleva a un aumento en la producción de renina, hipertrofia cardíaca e hipertensión en ratones^{16,17,18}.

Deficiencia de vitamina D

La deficiencia de vitamina D durante el embarazo se ha asociado con diversos problemas maternos como la preeclampsia, infertilidad, diabetes gestacional y un incremento en la frecuencia de cesáreas⁷. Se ha reportado que la vitamina D influye en la expresión del VEGF^{7,10} y que las concentraciones séricas de 25 (OH) D3 y de 1,25 (OH)₂ D3 están reducidas en etapas tempranas del embarazo en mujeres que posteriormente desarrollaron preeclampsia, resultado de una producción deficiente de este metabolito por la placenta,¹⁴ por lo que se ha sugerido que un adecuado nivel de vitamina D pudiera ayudar en la prevención de la preeclampsia^{4,16,17,18}.

La medición de la 25 (OH) D3 es el indicador aceptado del estado de vitamina D en un individuo¹⁵. El nivel normal de 25 (OH) D3 se define como un nivel sérico de 30 a 76ng/mL¹⁰. Por debajo de los 20ng/ml se ha visto que existe un incremento en el riesgo de enfermedades metabólicas, neoplásicas y autoinmunes^{11,12,15}.

Insuficiencia de vitamina D

La prevalencia estimada de insuficiencia de vitamina D (10-29ng/mL) es tan alta y varía entre el 50 al 80% en la población general⁹. Múltiples condiciones causan niveles tanto de insuficiencia como de deficiencia de 25 (OH) D3 (<10ng/mL), incluyendo pobre consumo en la dieta, pobre exposición solar, mala absorción debida a enfermedad inflamatoria intestinal, enteropatía por gluten, cirugía gástrica, enfermedad biliar, o sobrecrecimiento intestinal, uso de anticonvulsivos (ej. Fenobarbital o fenitoína) y uso prolongado de glucocorticoides^{11, 14,15}.

Génesis de la Vit D

Existe controversia sobre la síntesis de vitamina D en la piel y el nivel sérico de 25 (OH) D3, ya que existe una respuesta muy variable a la radiación UV entre los individuos, dependiendo de la pigmentación de la piel, latitud, estación del año, vestido, edad, uso de protector solar, tiempo de exposición solar, condiciones locales del clima y factores hormonales y genéticos, causando que algunos tengan niveles bajos de vitamina D a pesar de la abundante exposición solar^{11,20,21}. Además, debido a que la radiación ultravioleta

predispone a desarrollar cáncer de piel, la Academia Americana de Dermatología indica que esta vitamina no debe obtenerse de la exposición desprotegida a la radiación UV^{22,23}.



Figura 6. Suplemento de Vitamina D.

La PTH. Descripción

La PTH es un péptido monocatenario de 84 aminoácidos (aa) con un peso de 9500 Da, su precursor inmediato es la proPTH que difiere de la hormona por tener una extensión hexapéptido amino-terminal muy básica²³. La secreción de PTH aumenta hasta cinco veces como máximo por encima de la secreción basal de 10 a 55 pg/dl, cuando el calcio desciende hasta valores de 1,9 a 2 mmol/L (7,5 a 8 mg/dl). La fracción ionizada de calcio sanguíneo es el determinante principal para la secreción basal hormonal. Una deficiencia acentuada de magnesio intracelular disminuye la secreción de PTH^{14,24}.

Fisiología

La secreción de PTH aumenta hasta cinco veces como máximo por encima de la secreción basal, cuando el calcio desciende hasta valores de 1,9 a 2 mmol/L (7,5 a 8 mg/dl). La fracción ionizada de calcio sanguíneo es el determinante principal para la secreción basal hormonal. Una deficiencia acentuada de magnesio intracelular disminuye la secreción de

PTH¹³. El calcio del líquido extracelular controla la secreción de PTH al entrar en interacción con el sensor de este ion, un receptor para el que los iones de calcio actúan como ligandos. Este receptor es un miembro de la superfamilia GPCR que se caracteriza por un gran dominio extracelular, que presenta predominantemente a ácidos, adecuado para pinzar a la pequeña molécula ligando. El receptor se encuentra en las glándulas paratiroides y en las células C de la tiroides, así como en otros sitios como cerebro y riñón. La estimulación por las concentraciones elevadas de calcio suprime la secreción de PTH. La PTH es empaquetada en gránulos para su almacenamiento y liberación, o degradada ya que existen escasos depósitos al interior de la glándula²⁴.

Función

La función principal de la PTH es mantener la concentración de calcio en el líquido extracelular dentro del estrecho margen normal. La hormona actúa directamente sobre el hueso y el riñón e indirectamente sobre el intestino, a través de sus efectos en la síntesis de calcitriol. Toda tendencia hacia la hipocalcemia queda contrarrestada por una mayor secreción de PTH, que provoca los siguientes efectos¹³. Aumenta la disolución del mineral óseo, lo que va seguido de mayor flujo de calcio desde el hueso hasta la sangre o disminuye la eliminación renal de calcio, con lo que devuelve al líquido extracelular mayor proporción de calcio filtrado en el glomérulo. O aumenta la eficiencia de la absorción del calcio en el intestino al estimular la producción de calcitriol¹³. Las acciones renales de la hormona se ejercen a múltiples niveles, como la inhibición del transporte de fosfato, el incremento de la reabsorción de calcio y la estimulación de la 1α -hidroxilasa¹³. La PTH tiene múltiples acciones sobre el hueso, en minutos se observan los cambios de la liberación del calcio óseo regulados por la PTH, cada día se intercambian hasta 12 mmol (500mg) de calcio entre el líquido extracelular y el hueso y el principal efecto de la PTH incide en este intercambio, si su acción se prolonga aumenta el número de células óseas, tanto de osteoblastos como de osteoclastos y se acelera el remodelamiento óseo²⁴.

III. JUSTIFICACIÓN E HIPÓTESIS



El presente estudio se realiza tratando de establecer alguna tipo de relación entre la parathormona y la preeclampsia dado que previamente se ha demostrado que la Vitamina D tiene una relación importante en la aparición de la preeclampsia por este motivo sabiendo que existe una relación entre la Parathormona y Vitamina D se decidió establecer esta relación con la preeclampsia ya que es un problema de salud muy serio de salud pública por tal motivo se debe investigar cualquier factor etiológico que pueda prevenir dicha patología .

Actualmente se ha observado una alta prevalencia de insuficiencia y deficiencia de vitamina D en embarazadas y sus hijos a nivel mundial. Si una mujer embarazada tiene deficiencia de vitamina D, su neonato también será deficiente^{21,22}. El nivel normal de vitamina D sérica se ha establecido entre 30-60ng/mL, el nivel bajo (insuficiencia) de vitamina D en <30ng/mL y el nivel muy bajo (deficiencia) de vitamina D sérica en <10ng/mL^{10,18}. Su deficiencia durante el embarazo se ha relacionado con serios problemas de salud en los hijos de quienes padecieron PE, como: retraso en el crecimiento, problemas del esqueleto, diabetes tipo 1, asma y esquizofrenia.³ Adicionalmente se ha asociado con otros efectos sobre la salud, incluyendo asma, diabetes mellitus, enfermedades autoinmunes y ciertos tipos de cáncer^{25,26,27}.

HIPÓTESIS DE TRABAJO

El hiperparatiroidismo secundario a una deficiencia de vitamina D está asociado a una mayor frecuencia de preeclampsia.

Hipótesis nula

El hiperparatiroidismo secundario a una deficiencia de vitamina D no está asociado a una mayor frecuencia de preeclampsia.

IV. OBJETIVOS



Objetivo general

Demostrar la asociación entre el hiperparatiroidismo secundario a una deficiencia de vitamina D en el embarazo y la frecuencia de preeclampsia.

Objetivo particular

Determinar los niveles séricos de hormona paratiroidea y niveles de 25-hidroxivitamina D (25 (OH) D) en pacientes con preeclampsia.



V. MATERIAL Y MÉTODOS



Tipo de estudio

Se trata de un estudio de Casos y controles de una población de mujeres embarazadas con y sin preeclampsia.

Universo de trabajo

Mujeres embarazadas que acudieron al Hospital Universitario de Nuevo León, México, “Dr. José Eleuterio González ” , es un hospital público de tercer nivel donde acude en su mayor porcentaje población del estado de Nuevo León, México y sus estados de alrededores.

Criterios de inclusión

Grupo de casos:

Embarazadas con diagnóstico de preeclampsia en el último trimestre de la gestación.

Tensión arterial igual o mayor de 140/90.

Proteinuria igual o más 30mg/dl.

Grupo de controles:

Embarazadas sin diagnóstico de preeclampsia en el último trimestre de la gestación.

Mujeres que se encuentren sanas.

Características de los grupos

Edad: 15 a 35 años con embarazo único.

Sin enfermedad médica aparente.

Cursando el último trimestre de la gestación.

Criterios de exclusión

Tabaquismo, alcoholismo y drogadicción.

No acepten entrar al estudio.

Enfermedades médicas crónicas. (Hepatopatías, nefropatías, mala absorción intestinal, Diabetes Mellitus 1, Diabetes Mellitus 2, Hiperparatiroidismo primario o secundario antes del embarazo).

Embarazo gemelar.

Criterios de eliminación

Personas que deseen abandonar el estudio.

Encuestas incompletas.

Muestra insuficiente

Medición de variables

Independiente. Niveles séricos de Parathormona y niveles de 25-hidroxivitamina D [25 (OH) D].

Dependiente. Embarazada con preeclampsia.

Diseño muestral

Muestreo por conveniencia.

El tamaño de muestra se calculó de acuerdo a la prueba de proporciones donde p es 0.03 y q es 0.97 con una confiabilidad del 95% para una población infinita con una precisión del 0.05 dando un total de 90 sujetos a estudiar dividiendo en dos grupos de 45 cada uno:

$$n = \frac{(Z_{\alpha} + Z_{\beta})^2 (P_1 Q_1 + P_2 Q_2)}{(P_1 - P_2)^2}$$

Instrumento de recolección de datos.

Historia clínica obstétrica, hoja de análisis de laboratorio para determinar niveles séricos de hormona paratiroidea intacta y niveles de 25-hidroxivitamina D [25 (OH) D].

Figura 7. Muestra sanguínea.





Figura 8. Muestra de orina.

FASES

Fase I

Seleccionar pacientes, de acuerdo a la explicación previa .

Fase II

Monitorización de las muestras séricas y el seguimiento clínico de las pacientes.

Fase III

Análisis de muestras y resultados.

Procedimiento y análisis de datos

Se seleccionaron 45 mujeres embarazadas que presentaron PE y 45 mujeres que tuvieron un embarazo normo evolutivo. Se tomó una muestra de 5ml de sangre venosa para determinar los niveles de vitamina D (25-OH-D), considerándose como normal 30 ng/ml, insuficiente de 10-29 ng/mL y deficiente 10 ng/mL o menos. Se correlacionaron con los niveles de hormona paratiroidea intacta considerándose como normal de 10 a 55 pg/ml.

Se les explicó a las pacientes en qué consistía el estudio y se les invitó a participar llenándose el consentimiento informado y garantizándose la confidencialidad de la información. El protocolo fue autorizado por los Comités de Ética y de Investigación de la institución. La información se procesó en el paquete estadístico SPSS versión 20 para Windows. Se utilizó la χ^2 para los datos categóricos; para las variables numéricas se utilizó la prueba t para grupos independientes; tablas de contingencia 2X2 para el OR con intervalos de confianza y análisis de regresión logística para identificar variables que podrían ocasionar confusión en la relación de preeclampsia con Paratohormona, Vitamina D3 y Calcio, considerando una $p < 0.05$ para significancia estadística.

Estado actual del tema: Informe final.

VI. RESULTADOS



Con respecto a los datos sociodemográficos se observa lo siguiente: Se observa que la mayoría de las pacientes tanto las que cursan con embarazo normal como las que cursan con preeclampsia, son del municipio de Monterrey, con estudios de secundaria, que viven en unión libre y se dedican al hogar. Con un promedio de 21 años de edad en las mujeres que cursan embarazo normal y de 24 las que cursan con preeclampsia.(Tabla 1)

Tabla 1. Características sociodemográficas

Característica	Embarazo normal		Preeclampsia	
	F	%	F	%
Lugar de origen:				
Monterrey	41	91.1	36	80
Guadalupe	0	0	3	6.7
Otro	4	8.9	6	13.3
Escolaridad:				
Primaria	8	17.8	5	11.1
Secundaria	31	68.9	26	57.8
Técnica	1	2.2	4	8.9
Preparatoria	3	6.7	7	15.5
Otra	2	4.4	3	6.7
Estado civil:				
Unión libre	28	62.2	22	48.9
Solteras	14	31.1	10	22.2
Casadas	3	6.6	13	28.9
Ocupación:				
Hogar	42	93.3	37	82.2
Empleada	1	2.2	6	13.3
Estudiante	2	4.4	2	4.4
Total	45	100.0	45	100.0
Edad	Media=21 DE =5.0 (15-35 años)		Media = 24 DE = 6.2 (15-35 años)	

Con respecto a los de antecedentes médicos se observa lo siguiente: Tanto en las mujeres con embarazo normal como en las de preeclampsia predominó el no tener antecedentes heredofamiliares, personales patológicos y no patológicos. De las que tienen antecedentes predominan las enfermedades crónicas degenerativas como la diabetes y la hipertensión. Solo una tuvo el antecedente de preeclampsia previa. (Tabla 2)

Tabla 2. Antecedentes médicos

Antecedentes	Embarazo normal		Preeclampsia	
	<i>f</i>	%	<i>F</i>	%
Heredofamiliares:				
Diabetes mellitus 2	10	22.2	12	26.7
Hipertensión arterial	0	0	8	17.8
Diabetes y otra	3	6.7	1	2.2
Diabetes e hipertensión	2	4.4	0	0
Hipertensión y otra	0	0	2	4.4
Otra	1	2.2	5	11.1
Ninguna	29	64.5	17	37.8
Personales patológicos:				
Preeclampsia previa	0	0	1	2.2
Otro	2	4.4	2	4.4
Ninguno	43	95.6	42	93.3
Personales no patológicos:				
Ninguno	45	100.0	45	100.0
Total	45	100.0	45	100.0

Con respecto a los antecedentes gineco-obstetricos se observa lo siguiente: La preeclampsia se encontró con mayor frecuencia (42.2%) en pacientes de 14 y 15 años, así como en primigestas con un 53.3%.

La edad promedio de la menarquia es de 12 años y de inicio de vida sexual activa es de 16 años. La mitad de las mujeres solo tiene un compañero sexual. Cerca de la mitad de las embarazadas no utiliza método de planificación familiar y cerca de dos terceras partes de las preeclámpticas tampoco utilizan algún método. (Tabla 3 a.)

Tabla 3a. Antecedentes gineco-obstétricos

Antecedentes	Embarazo normal		Preeclampsia	
	F	%	f	%
Menarquia: Media = 12 DE = 1.5 (8 a 18 años)				
11 años	6	13.3	3	6.7
12 años	17	37.8	19	42.2
13 años	7	15.6	11	24.4
14 años	2	4.4	8	17.9
15 años	6	13.3	2	4.4
Otro	5	11.1	2	4.4
Ritmo:				
Regular	37	82.2	33	73.3
Irregular	8	17.8	12	26.7
IVSA: Media = 16 DE = 2.9 (12 a 27 años)				
14 años	9	20.0	1	2.2
15 años	12	26.7	13	28.9
16 años	10	22.2	6	13.3
17 años	5	11.1	3	6.7
18 años	3	6.7	5	11.1
19 años	3	6.7	4	8.9
Otro	3	6.7	13	28.9
Compañeros sexual : (1-6)				
Uno	22	48.9	25	55.5
Dos	14	31.1	13	28.9
Tres	5	11.1	4	8.9
Otros	4	8.9	3	6.7

MPF (Método de planificación familiar):				
Orales	8	17.8	6	13.3
Preservativos	8	17.8	6	13.3
DIU	5	11.1	2	4.4
Implante	2	4.4	1	2.2
Otro	0	0	2	4.4
Ninguno	22	48.9	28	62.4

Con respecto a los de antecedentes gineco-obstetricos se observa lo siguiente: A la tercera parte de las preeclámpticas les han realizado una cesárea. Al 71.1% de las mujeres con embarazo normal nunca les han realizado una cesárea en comparación al 46.7% de las que cursan con preeclampsia. (Tabla 3b)

Tabla 3b. Antecedentes gineco-obstétricos

Antecedentes	Embarazo normal		Preeclampsia	
	F	%	f	%
Gestas (1-6)				
Una	18	40.0	22	48.9
Dos	12	26.7	14	31.1
Tres	9	20.0	5	11.5
Partos:				
Uno	20	44.5	24	53.3
Dos	10	22.2	4	8.9
Tres	3	6.7	1	2.2
Otros	1	2.2	0	0.0
Ninguna	11	24.4	16	35.6
Cesáreas:				
Una	3	6.7	14	31.1
Dos	5	11.1	8	17.8
Tres y más	5	11.1	2	4.4
Ninguna	32	71.1	21	46.7

Abortos:				
Uno	8	17.8	9	20
Dos	1	2.2	2	4.4
Ninguno	36	80.0	34	75.6
Total	45	100.0	45	100.0

Con respecto a los datos del embarazo se observa lo siguiente: No se mostró diferencia significativa entre casos y controles en la manera de llevar su control prenatal, predominando las semanas de gestación de 38 semanas con una desviación de 4.8. (Tabla 4)

Tabla 4. Datos del embarazo

Variables	Embarazo normal		Preeclampsia	
	F	%	f	%
CPN:				
Sí	31	68.9	32	71.1
No	14	31.1	13	28.9
SDG: Media = 38 semanas DE = 4.8				
Ácido fólico				
Sí	45	100	42	93.3
No	0	0.0	3	6.7
Sulfato ferroso:				
Sí	41	91.1	36	80.0
No	4	8.9	9	20.0
Multivitamínico (MBI):				
Sí	33	73.3	30	66.7
No	12	26.7	15	33.3
Medicamento:				
Sí	2	4.4	4	8.9
No	43	95.6	41	91.1
TD				
Dosis única	17	37.8	14	31.1
Esquema completo	19	42.2	16	35.6
Ninguna	9	20.0	15	33.3
Total	45	100.0	45	100.0

Se observa que se eligieron los casos que presentaron una presión igual o mayor 140/90. (Tabla 5)

Tabla 5. Datos a la exploración física

Exploración física	Embarazo normal		Preeclampsia	
	F	%	f	%
Presión sistólica:				
90-130	45	100.0	0	0.0
130-200	0	0.0	45	100
Presión diastólica:				
50-90	45	100.0	0	0.0
90-120	0	0.0	45	100
Edema:				
Una cruz	0	0.0	18	40.0
Dos cruces	0	0.0	17	37.8
Tres cruces	0	0.0	8	17.8
Cuatro cruces	0	0.0	1	2.2
No	45	100.0	1	2.2
Total	45	100.0	45	100.0

Se observan los datos del laboratorio de Parathormona, Calcio, Vitamina D y proteinuria. (Tabla 6a)

Tabla 6a. Datos de laboratorio

EVOLUCIÓN DEL EMBARAZO	N	Media	Mediana	Desviación Estándar	Mínimo	Máximo
PROTEINURIA						
PRECLAMPSIA	45	1070.05	750.00	992.72	30.00	3750.00
NORMAL	45	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
PTH						
PRECLAMPSIA	45	26.76	24.81	14.99	7.97	77.46
NORMAL	45	36.01	32.53	12.28	12.52	72.99
CALCIO						
PRECLAMPSIA	45	8.13	8.20	0.47	6.70	9.30
NORMAL	45	9.85	10.00	0.69	7.16	11.16
VITAMINAD3						

PRECLAMPSIA	45	14.50	14.92	6.74	3.00	34.88
NORMAL	45	21.17	20.51	7.88	6.49	35.74

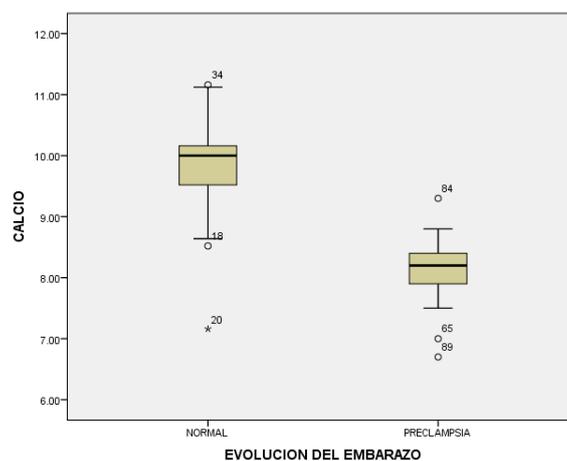
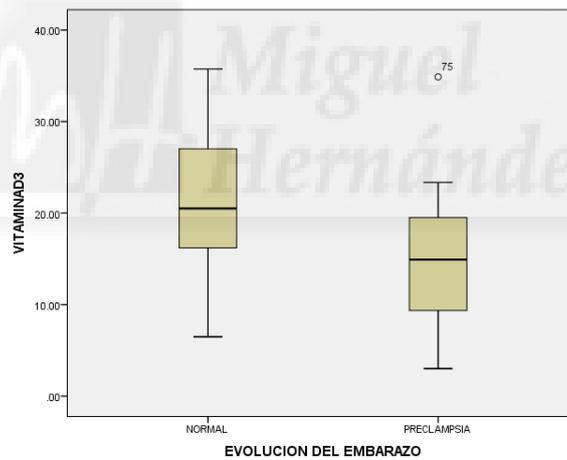
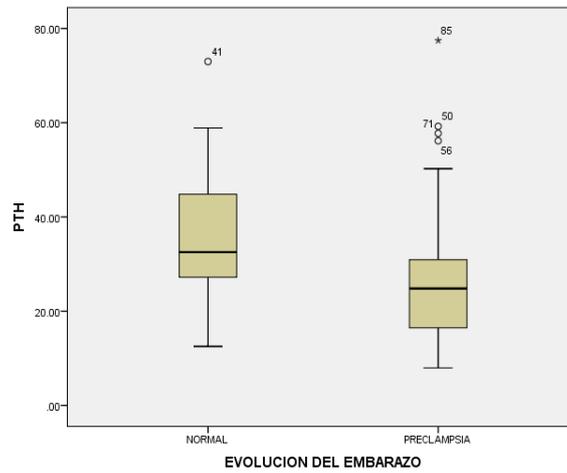
Con respecto a los datos de laboratorio se observa lo siguiente: El grupo de los casos presentan proteinuria a diferencia del grupo de los controles. La hormona paratiroidea resultó ligeramente más baja en los casos que los controles. El calcio y vitamina D3 resultaron más bajos en los casos. (Tabla 6b)

Tabla 6b. Datos de laboratorio.

Laboratorio	Embarazo normal		Preeclampsia	
	F	%	F	%
Proteinuria:				
Sí (30-3750)	0	0.0	45	100.0
No	45	100.0	0	0.0
PTH:				
12.52-72.99	45	100.0	0	0.0
7.97-77.46	0	0.0	45	100.0
Calcio:				
7.16-11.16	45	100.0	0	0.0
6.70-9.30	0	0.0	45	100.0
Vitamina D3:				
7.05-35.74	45	100.0	0	0.0
3.00-24.8	0	0.0	45	100.0
Total	45	100.0	45	100.0

Se observa que existe una estrecha relación entre los niveles de Calcio , Vitamina D y Parathormona con la evolución del embarazo ya sea normal o con preeclampsia. (Figura 9)

Figura 9. Gráficas de Caja de Paratohormona, Vitamina D3 y Calcio.



Puesto que es posible que la relación entre una variable dependiente y otra independiente pueda modificarse debido a la influencia de otras variables, es necesario realizar un análisis multivariante. En este caso, dado que la variable dependiente o respuesta primaria es binaria, la técnica estadística apropiada es la regresión logística multivariante. Primero, se realizó una regresión logística de PE con las tres variables categóricas de interés, PTH, VITAMINA D3 y CALCIO (identificadas como PTH_55, VITD3_30 y CALCIO_85). Al realizar el análisis de regresión logística con SPSS, éste produce muchas salidas. Aquí se presentan los resultados más relevantes, mientras que en el Anexo A se da una descripción de cada una de esas salidas. Para las tres variables se definieron dos categorías, seleccionando como punto de corte (para separar a las dos categorías) aquel valor que define el nivel de interés de la variable que se quiere investigar si está asociada al resultado principal (Preeclamsia). Así, en el caso de Vitamina D3, se desea verificar qué niveles bajos de ella están asociados con la aparición de Preeclamsia en el embarazo. Por tanto, el punto de corte de interés es el valor 30 ng/ml; de tal manera que valores por debajo de él definen el nivel INSUFICIENTE (bajo); mientras que valores iguales o por arriba de 30 ng/ml definen el nivel SUFICIENTE (normal o alto). De una manera similar se procedió con las otras dos variables independientes. En la Tabla 7 se resumen estas definiciones de categorías o niveles. (Tabla 7)

Tabla 7. Categorización de las variables independientes de interés

Variable Independiente	Valores de interés de la variable	Categoría o Nivel	Punto de corte
PTH	Altos	HIPERPARATORMONA	40 o 55 pg/ml
VITAMINAD3	Bajos	INSUFICIENCIA	30 ng/ml
CALCIO	Bajos	HIPOCALCEMIA	8.5 mg/dl

Como una primera aproximación a determinar la asociación de estas variables independientes binarias con la variable dependiente PE (Preeclamsia), también binaria, se llevaron a cabo pruebas de Chi-cuadrada de cada una de las variables independientes binarias con PE. En las Tablas 8, 9 y 10 se muestran las frecuencias cruzadas, mientras que en la Tabla 11 se resumen los resultados de las pruebas Chi-cuadradas, en cuanto al valor del estadístico de la prueba y su significancia, también se muestran los odds ratio (no

ajustados) y un intervalo de confianza del 95% para ellos. Dado que el valor-p fue mayor a 0.05 ($p=0.67$) para PTH, se concluye que no hay asociación entre los niveles de PTH y PE. Esto también es corroborado por el índice odds ratio (OR), que, aunque fue mayor de 1 (OR = 2.1), el intervalo de confianza del 95% (0.3 a 12.1), incluye al 1.

Para VITAMINA D3 se encontró significancia estadística ($p = 0.03$), por lo que se concluye que si existe asociación entre los niveles bajos de VITAMINA D3 y Preeclamsia en el embarazo de las mujeres. La fuerza de esta asociación es medida por el OR, que en este caso fue 9.5 (IC 95%: 1.1 a 79.6). Dado que el IC excluye al 1, corrobora que la asociación es estadísticamente significativa y como es positiva podemos interpretar el resultado diciendo que las mujeres con insuficiencia en Vitamina D3 tienen nueve veces más riesgo de tener Preeclamsia en el embarazo que aquellas que no tienen insuficiencia en Vitamina D3.

También se encontró significancia estadística ($p < 0.001$) para CALCIO, luego existe asociación entre los niveles bajos de CALCIO y Preeclamsia en el embarazo de las mujeres, corroborado porque el IC del 95% del OR no incluye al 1. Así, las mujeres con hipocalcemia tienen mucho mayor riesgo de tener Preeclamsia en el embarazo que aquellas que no tienen hipocalcemia. (Tabla 8)

Tabla 8. Paratohormona y evolución de embarazo

NIVEL DE PARATOHORMONA		EVOLUCION DEL EMBARAZO		Total
		PRECLAMPSIA	NORMAL	
ALTO (HIPERPARATOHORMONAL)	Recuento	4	2	6
	% dentro de EVOLUCIÓN DEL EMBARAZO	8.9%	4.4%	6.7%
BAJO O NORMAL	Recuento	41	43	84
	% dentro de EVOLUCIÓN DEL EMBARAZO	91.1%	95.6%	93.3%
Total	Recuento	45	45	90
	% dentro de EVOLUCIÓN DEL EMBARAZO	100.0%	100.0%	100.0%

Tabla 9. Vitamina D3 y evolución del embarazo

NIVEL DE VITAMINA D3		EVOLUCION DEL EMBARAZO		Total
		PRECLAMPSIA	NORMAL	
INSUFICIENCIA (BAJO)	Recuento	44	37	81
	% dentro de EVOLUCIÓN DEL EMBARAZO	97.8%	82.2%	90.0%
SUFICIENCIA (NORMAL O ALTO)	Recuento	1	8	9
	% dentro de EVOLUCIÓN DEL EMBARAZO	2.2%	17.8%	10.0%
Total	Recuento	45	45	90
	% dentro de EVOLUCIÓN DEL EMBARAZO	100.0%	100.0%	100.0%

Tabla 10. Calcio y evolución de embarazo

NIVEL DE CALCIO		EVOLUCION DEL EMBARAZO		Total
		PRECLAMPSIA	NORMAL	
HIPOCALCEMIA	Recuento	39	1	40
	% dentro de EVOLUCIÓN DEL EMBARAZO	86.7%	2.2%	44.4%
NORMAL O ALTO	Recuento	6	44	50
	% dentro de EVOLUCIÓN DEL EMBARAZO	13.3%	97.8%	55.6%
Total	Recuento	45	45	90
	% dentro de EVOLUCIÓN DEL EMBARAZO	100.0%	100.0%	100.0%

Se pueden observar los valores de Odds Ratio que muestran el riesgo de presentar preeclampsia 9 veces mayor en comparación de las que no la tienen. (Tabla 11)

Tabla 11. Odds Ratio para Preeclamsia

Variable categórica	Chi-cuadrada	Valor-p	OR	IC 95% del OR	
				Inferior	Superior
PTH	0.714	0.670	2.098	0.364	12.076
VITAMINA D3	6.049	0.030	9.514	1.137	79.602
CALCIO	64.98	<0.001		32.968	2481.04
N de casos válidos			90		0

Dado que el hiperparatiroidismo secundario se determina con valores altos de PTH, valores bajos de Vitamina D3 y valores bajos de Calcio, se generó una variable binaria de tal condición mediante la combinación de las variables binarias de éstas (PTH_55, VITD3_55 y CALCIO_8-5), de la siguiente manera:

HS = 1 si y sólo si PTH_55 = 1 y VITD3_30 = 1 y CALCIO_8-5 = 1

HS = 0 para cualquier otra combinación de valores.

Donde HS = 1 denota la condición SI-hiperparatiroidismo y HS = 0 es NO-hiperparatiroidismo.

Se muestran las frecuencias cruzadas de HS con PE, así como los resultados de la prueba chi-cuadrada. La prueba de chi-cuadrada reporta el valor límite de la significancia estadística ($p = .049$), sin embargo, la prueba chi-cuadrada reportó algunas celdas que no cumplían con las frecuencias esperadas mínimas de 5, por lo que se aplicó la prueba exacta de Fisher, resultando no significativa (valor-p = .11). (Tabla 12)

Tabla 12. Hiperparatiroidismo secundario y evolución de embarazo

HIPERPARATOIDISMO SECUNDARIO		EVOLUCION DEL EMBARAZO		Total
		PRECLAMPSIA	NORMAL	
SI	Recuento	4	0	4
	% dentro de EVOLUCIÓN DEL EMBARAZO	8.9%	0.0%	4.4%
NO	Recuento	41	45	86
	% dentro de EVOLUCIÓN DEL EMBARAZO	91.1%	100.0%	95.6%
Total	Recuento	45	45	90
	% dentro de EVOLUCIÓN DEL EMBARAZO	100.0%	100.0%	100.0%

Chi-cuadrada = 3.87, valor-p = 0.049, valor-p de prueba exacta de Fisher = .110



Estos dos cuadros sólo muestran cómo codificó el SPSS las categorías de cada una de las variables. Se notó que la codificación de PTH_55 es la inversa que se aplicó a las variables VITD3_30 y CALCIO_85.

Tabla 13. Codificaciones de variables categóricas

	Frecuencia	Codificación de parámetros (1)
1 "CALCIO BAJO" 0 0	50	.000
"CALCIO NO BAJO" 1	40	1.000
0 "PTH NO ALTO" 1 0	84	1.000
"PTH ALTO" 1	6	.000
1 "VITD3 BAJO" 0 0	9	.000
"VITD3 NO BAJO" 1	81	1.000

Este cuadro muestra una prueba chi-cuadrada que evalúa la hipótesis nula de que todos los términos incluidos en el modelo son cero. Dado que el valor-p < 0.001, se concluye que el modelo con las tres variables independientes mejora significativamente respecto al anterior (que incluye sólo a la constante). (Tabla 14)

Tabla 14. Pruebas omnibus sobre los coeficientes del modelo

	Chi cuadrado	gl	Sig.
Paso 1 Paso	80.465	3	.000
Paso 1 Bloque	80.465	3	.000
Paso 1 Modelo	80.465	3	.000

En este cuadro se presentan los R cuadrado de Cox y Snell y de Nagelkerke, estos son parecidos a los coeficientes de determinación de la regresión lineal y expresan la proporción de variación explicada por el modelo. Muestra sanguínea o el R cuadrado de Nagelkerke, que es una versión corregida del de Cox y Snell) de la variación de la variable dependiente (PE).

La estimación ha finalizado en el número de iteración 7 porque las estimaciones de los parámetros han cambiado en menos de .001. (Tabla 15)

Tabla 15. Resumen del modelo

Paso	-2 log de la verosimilitud	R cuadrado de Cox y Snell	R cuadrado de Nagelkerke
1	44.302 ^a	.591	.788

Tabla 16. Prueba de Hosmer y Lemeshow

Paso	Chi cuadrado	gl	Sig.
1	.793	2	.673

Este cuadro muestra otra prueba para evaluar la bondad del ajuste de un modelo de regresión logística. Al contrario que la mayoría de las pruebas estadísticas, aquí lo que se busca es que no haya significancia, como señal de un buen ajuste del modelo, como es nuestro caso.

Otra forma de evaluar la ecuación de regresión y el modelo obtenido es construir una tabla 2x2, clasificando a todos los individuos de la muestra, según la concordancia de los valores observados con los estimados por el modelo, de forma similar a como se evalúan las pruebas diagnósticas. Un modelo sin poder de clasificación alguno tendría una especificidad, sensibilidad y total de clasificación correctas igual al 50% (por el simple azar).

Un modelo puede considerarse aceptable si tanto la especificidad como la sensibilidad tienen un nivel alto, de al menos el 75%.(Tabla 17)

Tabla 17.

Tabla de clasificación^a

Observado		Pronosticado			
		1 "SI_PE" 0 "NO_PE"		Porcentaje correcto	
		0	1		
Paso 1	1 "SI_PE" 0 "NO_PE"	0	44	1	97.8
		1	6	39	86.7
Porcentaje global					92.2

a. El valor de corte es .500

Como se aprecia en esta tabla de clasificación el modelo con las tres variables es muy bueno ya que tiene una especificidad de 97.8% y una sensibilidad de 86.7%, globalmente predice correctamente un 92%. Finalmente, el SPSS reporta una tabla de las variables independientes con sus coeficientes de regresión y sus respectivos errores estándar, el valor del estadístico de Wald para evaluar la hipótesis nula ($b_i = 0$), la significancia estadística asociada y el valor de OR ($\exp(B)$) con sus intervalos de confianza del 95%. (Tabla 18)

Tabla 18.

Variables en la ecuación

	B	E.T.	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	I.C. 95% para EXP(B)	
							Inferior	Superior
Paso 1 ^a								
VITD3_30(1)	2.163	1.995	1.175	1	.278	8.696	.174	434.090
PTH_55(1)	.684	1.954	.123	1	.726	1.982	.043	91.241
CALCIO_85(1)	5.694	1.163	23.968	1	.000	297.054	30.398	2902.818
Constante	-4.643	2.870	2.616	1	.106	.010		

a. Variable(s) introducida(s) en el paso 1: VITD3_30, PTH_55, CALCIO_85.

Como se deduce de los valores-p (columna "Sig.") de esta tabla, solo el efecto de CALCIO_85 tuvo significancia estadística (valor-p < 0.05). Este mismo resultado se obtuvo mediante el *Método = Por pasos hacia adelante (Razón de verosimilitud)* donde SPSS va seleccionando una variable por paso, siendo esta la que mayor significancia tiene con la variable dependiente y el proceso se detiene cuando ninguna variable de las restantes mejora significativamente el ajuste al incluirse al modelo (ver anexo A).

La regresión logística se aplicó con el objetivo de ajustar los efectos de las variables independientes sobre la variable respuesta respecto a otras variables de control o confusoras de efecto. Como estrategia de selección de las posibles co-variables se corrieron regresiones logísticas considerando sólo a una de ellas a la vez con la variable independiente CALCIO_85 y PE como la variable dependiente.

En la Tabla 13 se resumen los resultados de estas regresiones logísticas. Se puede apreciar que las únicas variables que tuvieron un aporte estadísticamente significativo a la relación entre CALCIO_85 y PE fueron: EDAD, IVSA, SISTÓLICA, DIASTÓLICA y ESTADO CIVIL. La última siendo una variable discreta, mientras que las restantes cuatro variables son continuas.

Se aprecia claramente que la relación entre SISTÓLICA y EVOLUCIÓN DEL EMBARAZO es casi perfecta; es decir, conociendo la presión arterial sistólica conocemos sin duda alguna si hay o no preeclamsia y viceversa. Esto se corroboró con SPSS, aquí está el resultado de la clasificación usando sólo CALCIO_85 como predictor de PE. (Tabla 19)

Tabla 19. Resultados de las regresiones logísticas de PE con Calcio y posibles co-variables

COVARIABLE	TIPO	ENTRÓ	VALOR-P
EDAD	Continua	SI	0.010
ORIGEN	Categórica	NO	0.978
ESCOLARIDAD	Categórica	NO	0.113
ESTADO CIVIL	Categórica	SI	0.001
OCUPACIÓN	Categórica	NO	0.270
ANTEHEREDO FAM	Categórica	NO	0.081
ANTEPER PAT	Categórica	NO	0.496
MENARQUIA	Continua	NO	0.662
RITMO	Categórica	NO	0.066
IVSA	Continua	SI	0.050
MPF	Categórica	NO	0.060
CPN	Categórica	NO	0.663
SDG	Continua	NO	0.082
GESTAS	Continua	NO	0.163
PARTO	Continua	NO	0.319
ABORTO	Continua	NO	0.987
PESO	Continua	NO	0.069
TALLA	Continua	NO	0.190

FOLICO	Catagórica	NO	0.773
SULFATOFERROSO	Catagórica	NO	0.450
MBI	Catagórica	NO	0.850
MEDICAMENTOS	Catagórica	NO	0.795
TD	Catagórica	NO	0.257
SISTOLICA	Continua	SI	0.000
DIASTOLICA	Continua	SI	0.000

Se tiene un 92% de acierto en el pronóstico, si al modelo le agregamos SISTÓLICA, el pronóstico es del 100%. (Tabla 20.a)

Tabla 20a. Tabla de clasificación

Tabla de clasificación^a

Observado			Pronosticado		Porcentaje correcto
			1 "SI_PE" 0 "NO_PE"		
			0	1	
Paso 1	1 "SI_PE" 0 "NO_PE"	0	44	1	97.8
		1	6	39	86.7
Porcentaje global					92.2

a. El valor de corte es .500

Tabla 20b.

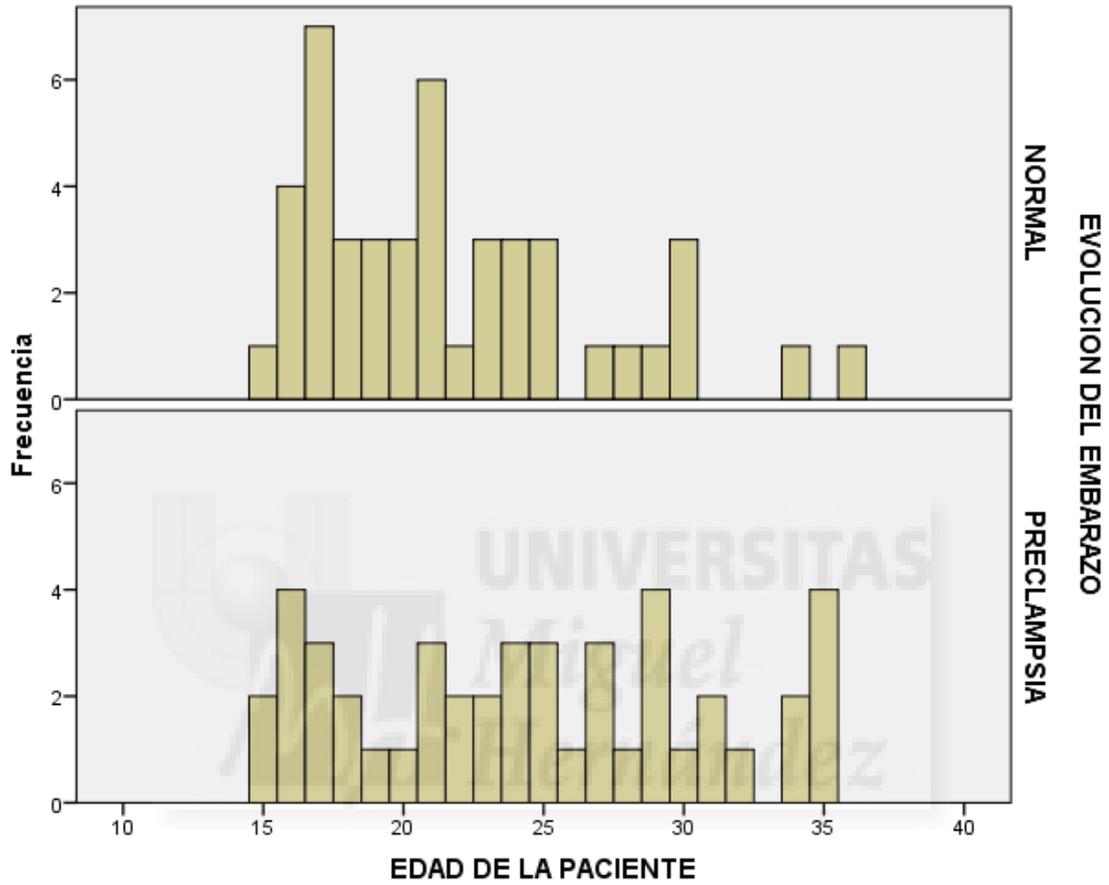
Tabla de clasificación^a

Observado			Pronosticado		Porcentaje correcto
			1 "SI_PE" 0 "NO_PE"		
			0	1	
Paso 1	1 "SI_PE" 0 "NO_PE"	0	45	0	100.0
		1	0	45	100.0
Porcentaje global					100.0

a. El valor de corte es .500

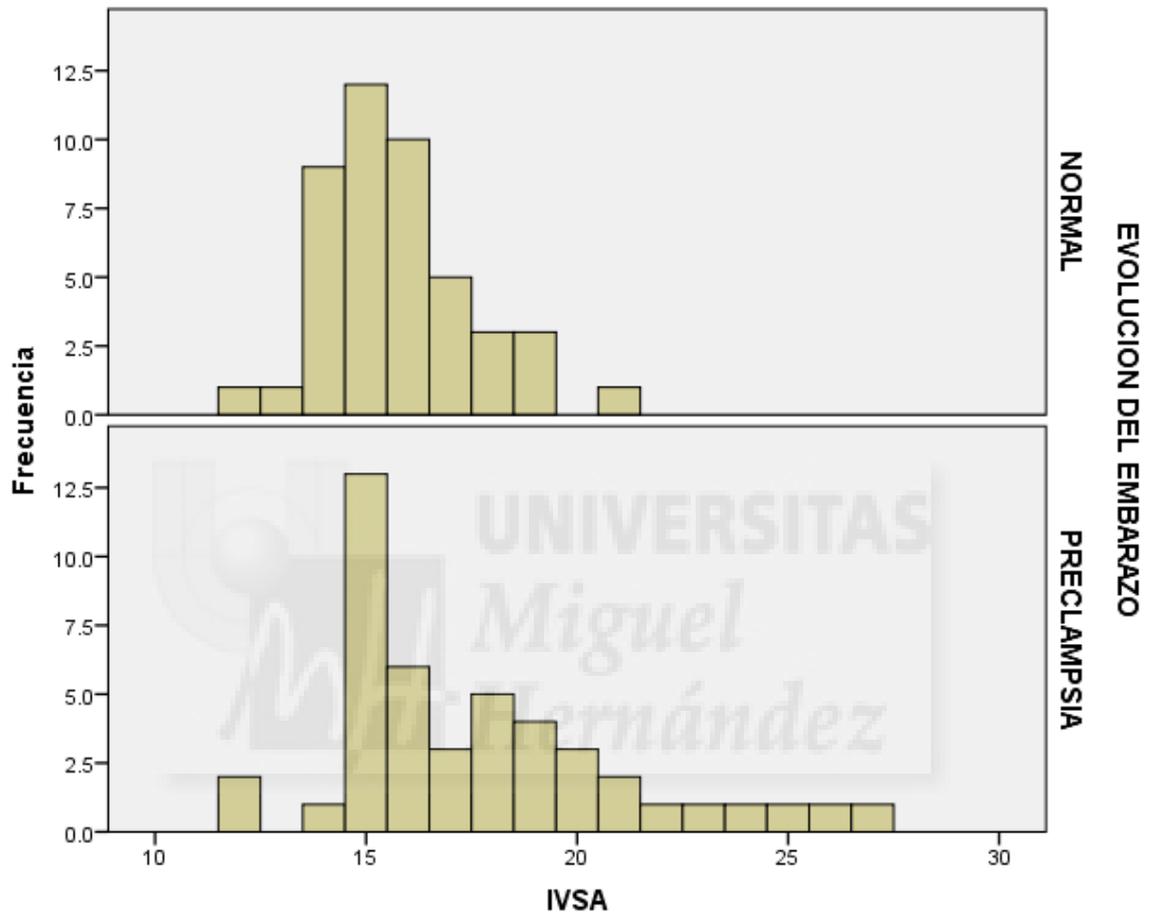
En este histograma muestra la frecuencia y la edad de ambos grupos de pacientes. (Figura 10.)

Figura 10. Histograma para EDAD por Evolución del Embarazo



En este histograma se muestra la distribución del inicio de la vida sexual y la frecuencia entre ambos grupos. (Figura 11.)

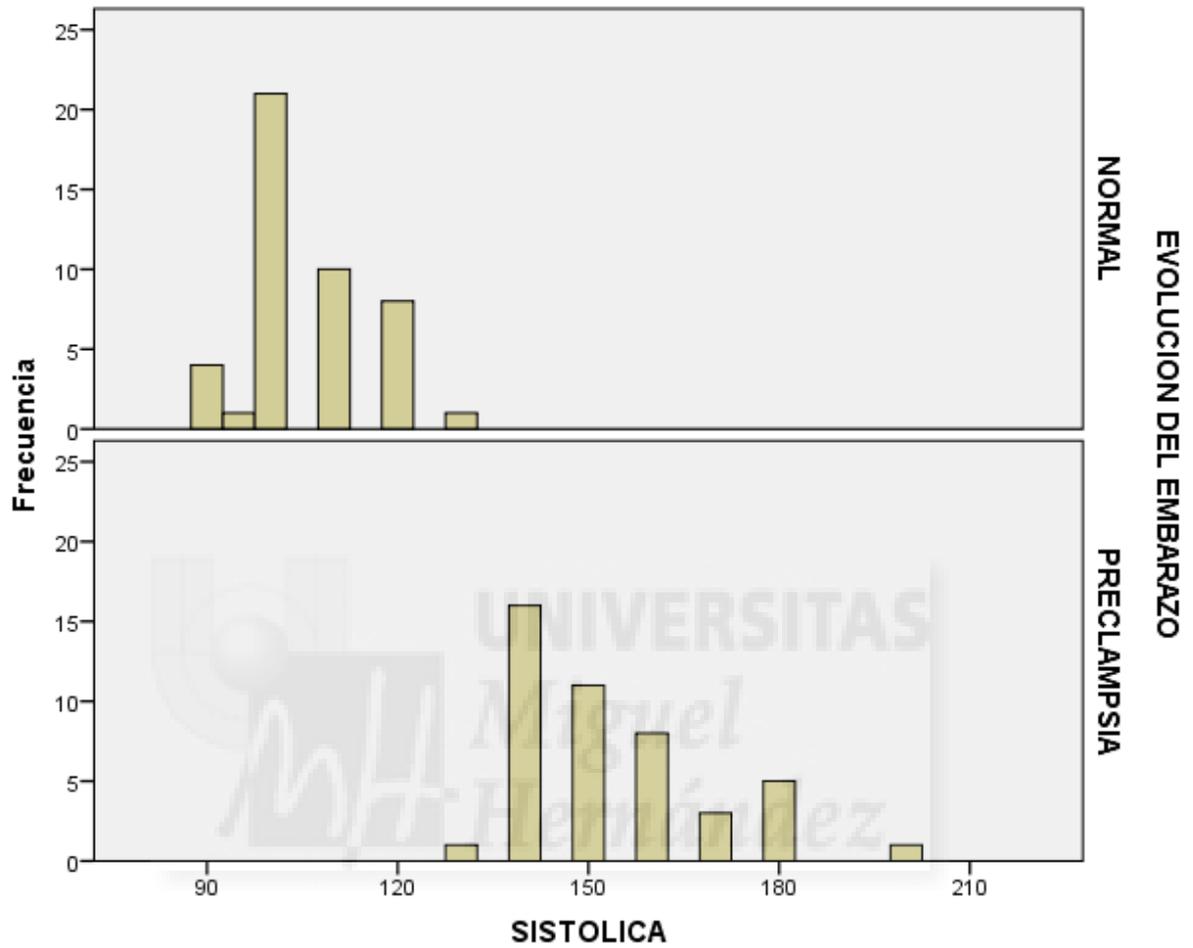
Figura 11. Histograma para IVSA por Evolución del Embarazo



En el siguiente histograma se observa la distribución de la sistólica los casos y controles.

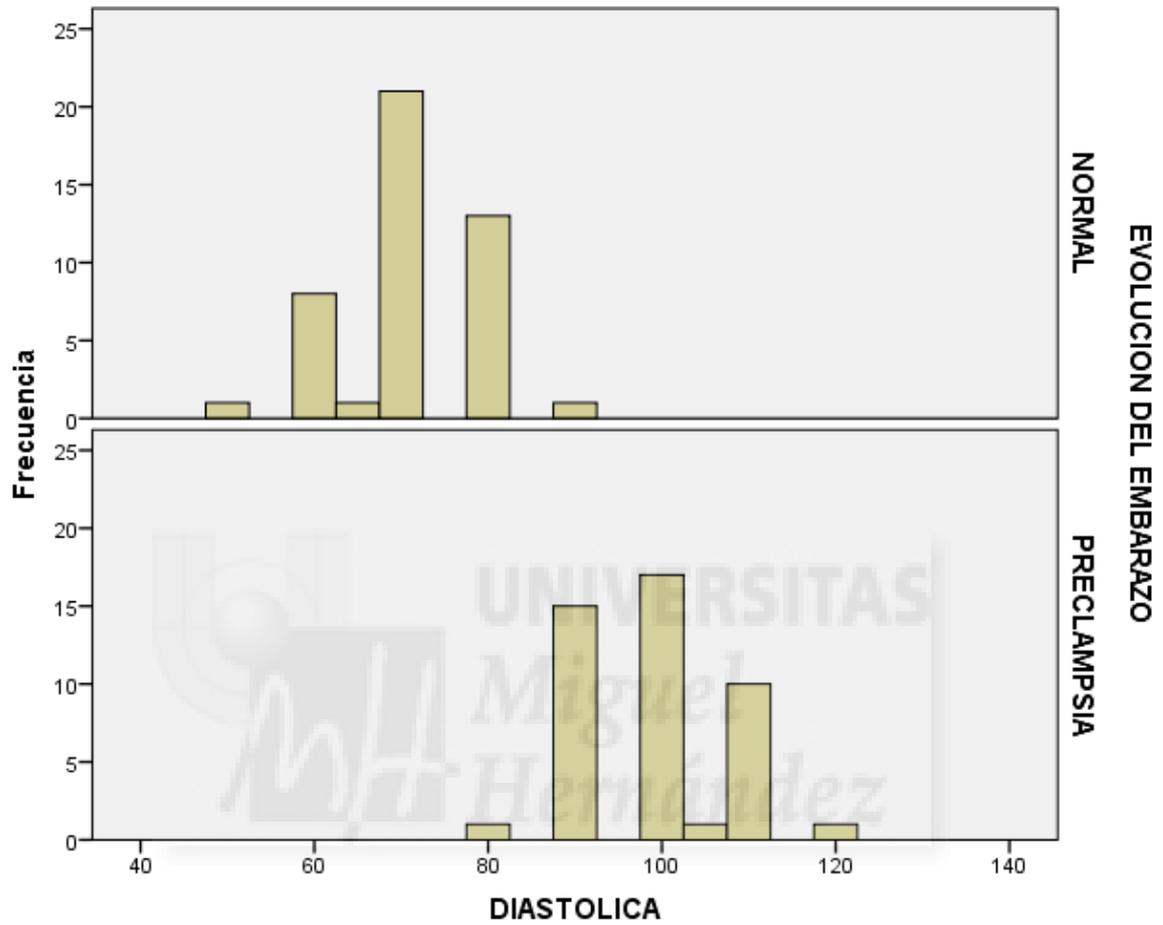
(Figura 12)

Figura 12. Histograma para SISTÓLICA por Evolución del Embarazo



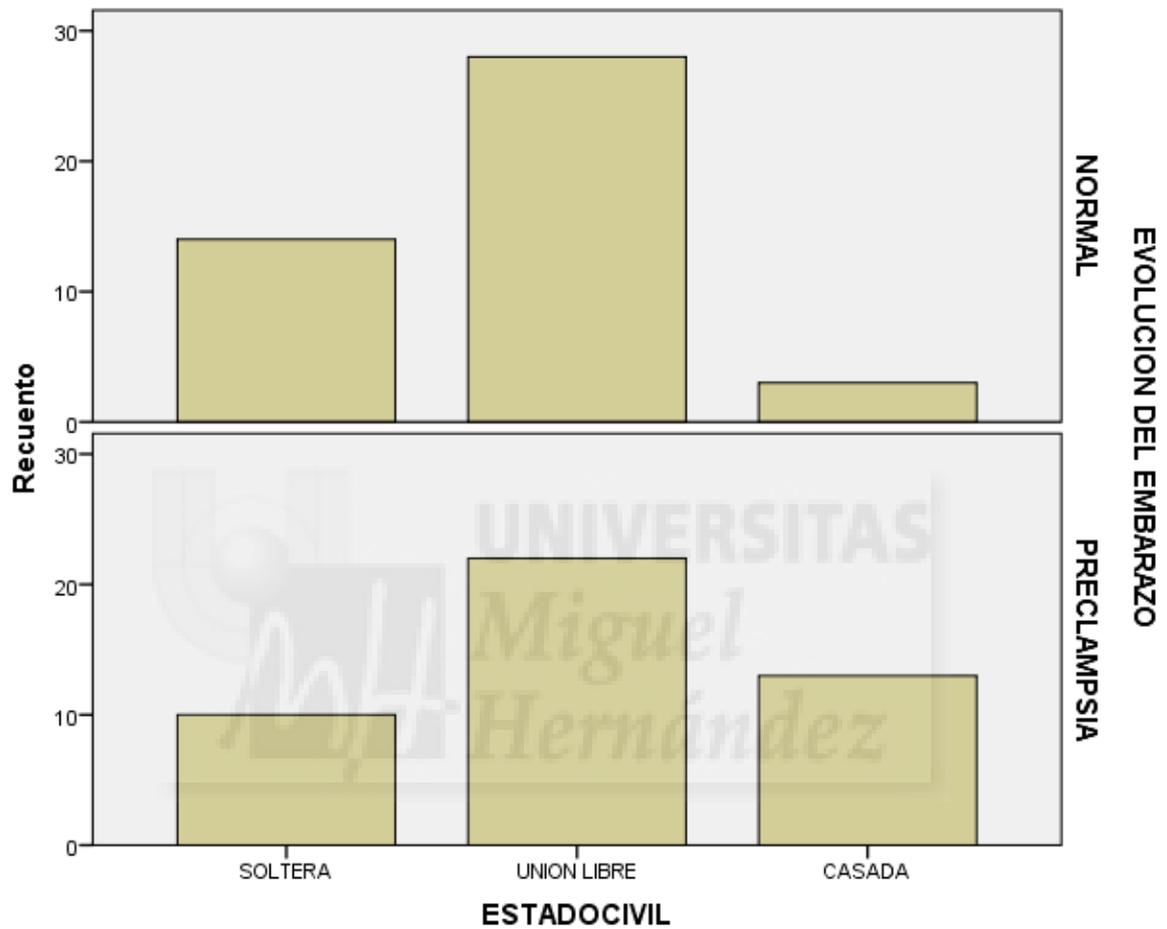
En el siguiente histograma se observa la distribución de la Diastólica los casos y controles. (Figura 13)

Figura 13. Histograma para Diastólica por Evolución del Embarazo



Se muestran la evolución del embarazo de acuerdo al estado civil de ambos grupos. (Figura 14)

Figura 14. Gráfica de barras para ESTADO CIVIL por Evolución del Embarazo



Sin embargo, desde el punto de vista del modelo de regresión causa una redundancia o competencia entre las variables debido probablemente a un efecto de multicolinealidad. O sea, si se deja al SPSS elegir automáticamente a la variable de mayor impacto, introduciría a SISTÓLICA primero y ya en el segundo paso no introducirá a CALCIO_85

Lo mismo ocurre con la variable DIASTÓLICA y en menor grado con ESTADO CIVIL. Por lo tanto, se llevó a cabo una regresión logística de PE con CALCIO_85, EDAD e IVSA. (Tabla 21 a.)

Tabla 21a. Variables de ecuación

Variables en la ecuación

	B	E.T.	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	I.C. 95% para EXP(B)	
							Inferior	Superior
Paso 1 ^a SISTOLICA	1.838	199.907	.000	1	.993	6.283	.000	9.100E+170
Constante	-238.926	25987.865	.000	1	.993	.000		

a. Variable(s) introducida(s) en el paso 1: SISTOLICA.

Modelo si se elimina el término

Variable	Log verosimilitud del modelo	Cambio en -2 log de la verosimilitud	gl	Sig. del cambio
Paso 1 SISTOLICA	-62.383	121.994	1	.000

Variables que no están en la ecuación

	Puntuación	gl	Sig.
Paso 1 Variables CALCIO_85(1)	2.000	1	.157
Estadísticos globales	2.000	1	.157

Se observa que sólo EDAD aporta una mejora significativa estadísticamente a la relación entre PE y CALCIO_85; el proceso de selección hacia delante del SPSS deja fuera a IVSA. El OR pasó de 286, con solo CALCIO_85, a 750 incluyendo a EDAD. (Tabla 22b)

21b. Variables de ecuación

Variables en la ecuación

	B	E.T.	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	I.C. 95% para EXP(B)	
							Inferior	Superior
Paso 1 ^a CALCIO_85(1)	5.656	1.102	26.329	1	.000	286.000	32.968	2481.040
Constante	-1.992	.435	20.960	1	.000	.136		
Paso 2 ^b CALCIO_85(1)	6.621	1.356	23.834	1	.000	750.710	52.608	10712.474
EDAD	.219	.085	6.595	1	.010	1.245	1.053	1.471
Constante	-7.484	2.369	9.976	1	.002	.001		

a. Variable(s) introducida(s) en el paso 1: CALCIO_85.

b. Variable(s) introducida(s) en el paso 2: EDAD.

Modelo si se elimina el término

Variable	Log verosimilitud del modelo	Cambio en -2 log de la verosimilitud	gl	Sig. del cambio
Paso 1 CALCIO_85	-62.383	78.721	1	.000
Paso 2 CALCIO_85	-59.724	81.877	1	.000
EDAD	-23.023	8.474	1	.004

Variables que no están en la ecuación

	Puntuación	gl	Sig.
Paso 1 Variables EDAD	8.574	1	.003
IVSA	3.868	1	.049
Estadísticos globales	9.739	2	.008
Paso 2 Variables IVSA	2.232	1	.135
Estadísticos globales	2.232	1	.135

VII. DISCUSIÓN



No se comprobó la hipótesis de trabajo en este estudio no se encontraron niveles fuera de la normalidad de PTH, sin embargo, fue una constante la presencia de deficiencia de 25 (OH) Vitamina D e hipocalcemia en el grupo de pacientes con preeclampsia, con lo que se puede observar como esta combinación tiene una estrecha relación con la enfermedad, similar a lo encontrado en la literatura internacional en que los niveles de vitamina D no difirieron entre los casos preeclámpticos y los controles³².

Debido a la alta prevalencia de insuficiencia y deficiencia de vitamina D en embarazadas y en sus hijos a nivel mundial y a su relación a serios problemas de salud tanto en las embarazadas como en sus productos, es importante evitar que se presente un hiperparatiroidismo secundario a esta deficiencia de vitamina D en mujeres embarazadas porque elevan la presión arterial ocasionando la presentación de preeclampsia y/o eclampsia.

En un estudio de cohorte se encontró que las concentraciones de 25 (OH) D3 antes de la semana 22 de gestación fueron 15% más bajas en mujeres que subsecuentemente desarrollaron PE comparadas con las del grupo control y que estuvieron significativamente disminuidas en las pacientes con preeclampsia severa de inicio temprano (PESIT) comparado con los controles (18 vs 32 ng/mL; $P < .001$)^{3,24}. Se encontró además que un incremento de 10 ng/mL de 25 (OH) D3 conlleva una disminución del 63% en el riesgo de PESIT entre estas pacientes y colocaría al 83% de las pacientes de ese grupo en las categorías tanto de normal como de insuficiencia de vitamina D^{24,25,26}. Se ha encontrado que la suplementación oral con vitamina D3 incrementa de forma rápida, efectiva y confiable los niveles circulantes de 25 (OH) D3,^{18,20} ya que por cada 100 UI de vitamina D3 que se consumen hay un incremento de 1ng/mL en los niveles séricos y mientras más bajo el nivel de base de la vitamina D, mayor será el incremento con la suplementación².

Un estudio en el que el riesgo de PE fue estimado de acuerdo al tiempo de suplementación con vitamina D (consumo entre 600-800 UI/día), reportó que las mujeres que tomaron el suplemento en los 3 puntos (antes del embarazo, en la primera mitad y final del embarazo) tuvieron una reducción del riesgo de preeclampsia de entre el 25 y 29% comparado con aquellas que nunca tomaron suplementos conteniendo vitamina D¹⁶. Así también, otra

investigación arrojó que se produjo una máxima activación del promotor de VEGF después del tratamiento con vitamina D debido a la 1,25 (OH)₂ D₃ con una respuesta dosis dependiente, explicando en parte los efectos benéficos del tratamiento con vitamina D por una posible mejoría de la disfunción endotelial mediada por el VEGF^{14,15}.

Expertos están de acuerdo que la actual dosis diaria recomendada por El Colegio Americano de Ginecólogos y Obstetras de 400-800 UI es insuficiente y basado en la evidencia actual los requerimientos pudieran estar cerca de las 1,000-2,000 UI/día o más para alcanzar concentraciones de 25 (OH) D₃ de alrededor de 20ng/ml en embarazadas. Adicionalmente, para mujeres con deficiencia de vitamina D la educación sobre la vitamina D en la dieta y su suplementación debería ser parte del cuidado preconcepcional¹⁹. Información reciente indica que la vitamina D₃ es más potente que la vitamina D₂, más barata y presenta un amplio margen de seguridad^{5,8,17}.

Aun es necesaria más investigación para conocer la dosis óptima de ingesta diaria recomendada (IDR) de vitamina D, pero lo que sí es seguro es que el resultado será una IDR de vitamina D muy superior a las recomendaciones actuales^{22, 23,26,27}. Debido a que la radiación ultravioleta predispone a desarrollar cáncer de piel, la Academia Americana de Dermatología indica que la vitamina D no debe obtenerse de la exposición desprotegida a la radiación ultravioleta (UV)²⁰. Mujeres que tienen la vitamina D insuficiente desarrollan hiperparatiroidismo secundario, que se asocia con un mayor riesgo de PE.

El hiperparatiroidismo secundario, que se define por una alta concentración de hormona paratiroidea intacta de 10 a 55 pg/ml cuando la circulante 25-hidroxivitamina D [25 (OH) D] es baja, es un indicador funcional de la insuficiencia de vitamina D y una señal de metabolismo deficiente de calcio^{27,28}. Los valores de Vitamina D óptimos son mayores de 40ng/ml y considerándose como insuficiencia leve los menores a 30 ng/ml y menores de 15ng/ml como insuficiencia, cayendo en deficiencia grave los menores de 8ng/ml²⁹. El riesgo de preeclampsia aumentó 2,86 veces (IC 95%: 1,28, 6,41 veces) al comienzo de la gestación en mujeres con concentraciones de 25 (OH) D <20 ng. La hormona paratiroidea intacta o paratohormona se relaciona con una mayor presión arterial sistólica y diastólica y con la presión arterial en la semana 20 antes del reconocimiento clínico de PE^{28,29,30}.

Se ha encontrado que los niveles de vitamina D3 menores que se presentaron en el embarazo temprano posteriormente desarrollaron preeclampsia a diferencia de las pacientes que no la presentaron. Habiendo una relación con las pacientes de bajas concentraciones de vitamina D3 antes de la semana 22 y el desarrollo de preeclampsia. Los hijos de las madres con preeclampsia a diferencia de las que no la presentaron, nacieron con concentraciones menores de vitamina D3⁵.

En la población mundial hay una deficiencia de vitamina D3 por lo que es un problema de salud pública, puede ser que la deficiencia de esta sea un factor de riesgo independiente para desarrollar preeclampsia por lo que se recomienda iniciar la suplementación de la vitamina D3 en el embarazo temprano para prevenir la preeclampsia y el bienestar del neonato⁵.

En este estudio se encontró deficiencia mayor en las concentraciones de la vitamina D3 en el grupo de las pacientes que desarrollaron preeclampsia con un 98% a diferencia de las pacientes del grupo control con 82.2% donde no la desarrollaron; por lo que se apoya con el artículo anterior de realizar una investigación más extensa en su relación con la preeclampsia y la deficiencia de la vitamina D3. Por lo tanto, se recomienda incluir como suplemento materno la vitamina D3 antes del embarazo y durante éste.

La preeclampsia y eclampsia deben ser identificadas como un problema prioritario para reducir la mortalidad materna en todos los países, principalmente los marginados, fortaleciendo los sistemas de salud pública y mejorando el acceso de la madre a personal de salud capacitado. Se necesitan más investigaciones para comprender las causas y mejorar las estrategias preventivas. El mejor acceso a la atención obstétrica adecuada, en particular durante el parto, y mejor detección y tratamiento de los casos identificados, reducirá los índices de morbimortalidad materna y perinatal⁵. Este estudio contribuye a corroborar que existen factores de riesgo prevenibles sobre los que se pueden enfocar esfuerzos tales como incluir en el control del embarazo detecciones de niveles de vitamina D para detectar deficiencias y así tratarlas; así como también la edad de la mujer embarazada y el inicio temprano de vida sexual activa.

La determinación de la ingesta necesaria para alcanzar concentraciones séricas de 25 (OH) D > 75 nmol / L debe considerar la amplia variabilidad en la curva dosis-respuesta y las concentraciones basales de 25 (OH) D. La proyección de las curvas dosis-respuesta investigadas en la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición sugiere una dosis de 95 µg / d (3800 UI) para aquellos por encima de un umbral 25 (OH) D de 55 nmol / L y una dosis de 125 µg / d (5000 UI) para aquellos por debajo de ese umbral¹⁰. En nuestra población prevaleció una deficiencia de (OH) D en pacientes preeclámplicas hasta en un 97%.

Las concentraciones en rango de hipocalcemia en suero dan lugar a un aumento de la PTH, que a su vez estimula la producción de 1,25 (OH) 2D, que es la forma activa de la vitamina D. El aumento de 1,25 (OH) 2D incrementa la absorción de calcio de la Intestino, moviliza el calcio esquelético, reduce la excreción urinaria de calcio y suprime directamente la secreción de PTH. La sobreproducción de PTH es una consecuencia del metabolismo alterado del calcio, y la baja ingesta de calcio o deficiente estado de vitamina D es la causa subyacente habitual²⁴.

La PTH debería monitorizarse para analizar su comportamiento durante la evolución de la paciente desde que llega a la sala de toco-cirugía. Debido a que solo se obtuvo una muestra no se pueden determinar los niveles de la hormona durante el fenómeno completo o estimar su comportamiento.

La evidencia de un vínculo entre la vitamina D y la preeclampsia es conflictiva. Hay una escasez de estudios que informan simultáneamente 25-hidroxivitamina D (forma inactiva) y 1,25-dihidroxivitamina D (forma biológicamente activa). Se investigó si los niveles de 25-hidroxivitamina D en suero, hormonas reguladoras del calcio (1,25-dihidroxivitamina D, hormona paratiroidea) y calcio difieren significativamente entre la preeclampsia y los controles. En el primer día del posparto, se reclutaron 98 sujetos (44 con preeclampsia, 54 controles). Entre las mujeres se realizaron las mediciones prospectivamente de Dihidroxivitamina D, hormona paratiroidea, calcio sérico y niveles de albúmina sérica. La mayoría de las participantes (70%) tenía niveles séricos de 25-hidroxivitamina D <20 ng / mL; 53% tenía <15 ng / mL. El nivel medio de suero 25-hidroxivitamina D fue similar entre los casos y los controles (p = 0,50). La media de calcio sérico total ajustada para la albúmina

y el magnesio fue similar entre los casos y los controles ($p = 0,78$). Los niveles medios de 1,25-dihidroxivitamina D en el suero y la hormona **paratiroidea fueron normales** y no hubo diferencias entre los casos y los controles. Las únicas diferencias significativas encontradas entre los casos preeclámpticos y los controles fueron el índice de masa corporal promedio, la paridad y la estación de extracción de sangre. Los niveles de vitamina D no difirieron entre los casos preeclámpticos y los controles³².

En este estudio las muestras sanguíneas fueron tomadas posparto y no mostraron diferencia entre el grupo de casos y controles. Ambos grupos mostraron que los niveles de vitamina D y de calcio y paratohormona intacta estaban dentro de los rangos normales, lo mismo que se encontró en este estudio con la diferencia que nuestras tomas fueron antes del parto por lo que ayuda a inferir que no hay relación con la preeclampsia y los niveles de la PTH o que se deben realizar más números de tomas por el hecho que la PTH tiene una vida media corta aproximada de minutos.

En un estudio se compararon tres grupos de pacientes, todos en último trimestre, un grupo de 14 pacientes con preeclampsia, otro de 12 pacientes con hipertensión crónica y un grupo de normotensas. La hormona paratiroidea intacta fue menor en el grupo con preeclampsia a diferencia de los otros dos grupos con $(9,8 \pm 5,5 \text{ pg / mL})$ en contraste con los hipertensos crónicos $(18,5 \pm 2,7 \text{ pg / mL})$ y normotensos $(16,4 \pm 3,2 \text{ pg / mL})$ (P menor que .005).

La hipocalciuria es una característica de la PE. Todavía no se han determinado los papeles de la hormona paratiroidea (PTH) y la vitamina D 1,25 (OH) 2D3 (calcitriol) en su patogénesis. Catorce mujeres preeclámpticas se compararon con 12 mujeres con hipertensión crónica y 11 normotensas, todas en el tercer trimestre. Estos datos sugieren que el mecanismo de la hipocalciuria en la preeclampsia es independiente del eje PTH-calcitriol. Por lo tanto, se sugiere que la hipocalciuria de la PE se debe a una disfunción tubular renal intrínseca³³.

En este estudio no se comprueba lo que se buscaba, habiendo menor cantidad de paratohormona intacta en las pacientes con PE que en las normotensas y con hipertensión crónica. En un estudio que se buscaba usar como biomarcador a la proteína relacionada

con la hormona paratiroidea (PTHrP) para detectar la preeclampsia de una manera temprana, se usaron dos grupos: 132 de pacientes normotensas (controles) y 132 de embarazos con PE (casos); se midieron durante tres etapas del embarazo, durante las semanas 12 a las 20, de la 21 a la 28, 29 a término y una toma posterior al embarazo. En ambos grupos se vio un incremento lineal en la evolución del embarazo. Sin embargo, fue significativo en los casos en comparación de los controles, en el posparto siguió aumentando la PTHrP. En este estudio no se comprobó lo que se estaba buscando, al contrario, se sugiere que puede contribuir al desarrollo de la PE los valores menores. En nuestro estudio se mide la hormona paratiroidea intacta; sin embargo, tanto ésta como la PTHrP producen efectos similares por lo que puede estar ligado este hallazgo con nuestro estudio en el que se encontraron niveles menores de la hormona paratiroidea y estén ligados a la PE a diferencia de lo que estábamos buscando: que el aumento de la hormona estuviera relacionado con la PE³⁴.

Se realizó un estudio donde se determinó el calcio, la hormona paratiroidea (PTH) y de la calcitonina (CT) en suero en: (1) mujeres embarazadas normales, y en (2) pacientes con preeclampsia. En la preeclampsia, el calcio sérico no difirió significativamente del grupo de embarazo normal, la PTH fue ligeramente menor durante el embarazo normal que después del parto, pero no se desvió significativamente del grupo control no gestante. En la PE la paratohormona no se desvió significativamente de los niveles en el embarazo normal. La CT fue la misma en el tercer trimestre del embarazo en ambos grupos. Se concluye que tanto el embarazo normal como la preeclampsia se acompañan de alteraciones considerables en el metabolismo del calcio; que la PTH y la CT en ambos grupos no presentan alteraciones significativas y a nivel no gestante; y que el aumento y disminución de la excreción renal de calcio en embarazo normal y PE respectivamente, puede atribuirse a cambios en la función renal³⁵.

Se revisó en un estudio cuyo objetivo fue determinar si las alteraciones en las hormonas reguladoras del calcio están presentes en la preeclampsia y así, si son responsables de la hipocalciuria donde se concluyó que la 1,25-dihidroxitamina D se reduce en la preeclampsia y puede conducir a hipocalciuria causando disminución de la absorción intestinal de calcio, estimulación de la hormona paratiroidea y aumento de la reabsorción

tubular renal distal del calcio, como en nuestro estudio donde los niveles de vitamina D , calcio y Paratohormona estuvieron disminuidos en las pacientes con preeclamsia³⁶.

Este estudio transversal de Mohhamad se realizó en 650 mujeres normales de primigestas en sus primeras 24-28 semanas de embarazo. Después de 3 meses de seguimiento, los niveles séricos de 25 (OH) D y calcio fueron medido en 38 mujeres con preeclampsia (caso) y en 38 embarazadas normales (control).³⁷

Comparación de los niveles de 25 (OH) D entre dos grupos principales no mostraron diferencias significativas ($P > 0,05$). Además, el nivel de calcio fue menor en las mujeres con preeclampsia que las mujeres normales ($P < 0,05$).³⁷

Aunque la diferencia de los niveles de 25 (OH) D entre la preeclampsia y las mujeres sanas no es significativas, los niveles más bajos de calcio sérico se asociaron con la preeclampsia.³⁷

El estudio anterior coincide con el nuestro en el hecho de que las pacientes con preeclampsia mostraron niveles bajos de calcio en comparación de los embarazos normoevolutivos.³⁷

VIII. CONCLUSIONES



No se confirmó la hipótesis de trabajo ya que los casos encontrados con hiperparatiroidismo secundario a la deficiencia de vitamina D en el embarazo no se observó en pacientes con preeclampsia.

Las pacientes con preeclampsia presentaron niveles de paratohormona dentro de rangos normales. Ya que la paratohormona se incrementa notablemente cuando el calcio es muy bajo en niveles por debajo de 7mg/dl. y esto no se presentó en los pacientes de este estudio, similar a lo reportado en la literatura mundial.

Se encontró una relación entre la deficiencia de vitamina D, la hipocalcemia y la presencia de preeclampsia.

Las mujeres con insuficiencia en Vitamina D3 tienen nueve veces más riesgo de tener Preeclampsia en el embarazo que aquellas que no tienen insuficiencia de Vitamina D3.

Las mujeres con hipocalcemia tienen mucho mayor riesgo de tener preeclampsia en el embarazo que aquellas que no tienen hipocalcemia.

A menor edad e inicio temprano de vida sexual activa mayor probabilidad de padecer preeclampsia.

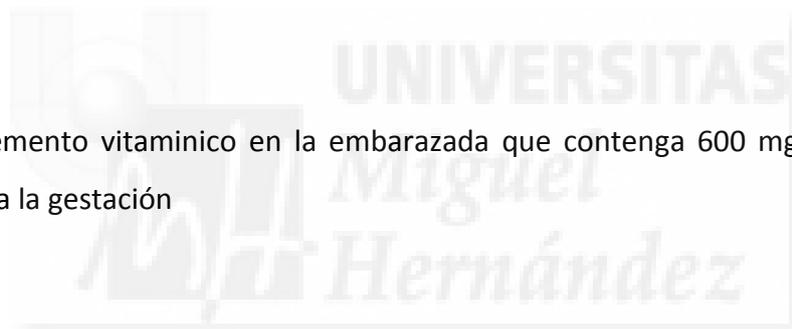
IX. RECOMENDACIONES



Monitorear los niveles de paratohormona en pacientes con sospecha de preeclampsia desde su internamiento, dado que la vida media de la hormona es muy corta y se libera en pulsos. Además, poner énfasis en pacientes con calcio por debajo de 7mg/dl.

Hay que insistir durante todo el control prenatal de contar con una adecuada ingesta de calcio mediante una alimentación balanceada que va principalmente de 1200 a 1500 mg/día.

Incluir suplemento vitamínico en la embarazada que contenga 600 mg de calcio diario durante toda la gestación



X. BIBLIOGRAFÍA



1. Medina Ruiz, B. A., Cañisa, D., Ricardo, H., Yinde, B., Alberto, L., & Ojed Fiore, H. U. G. O. (2011). Anatomía Quirúrgica de las Glándulas Paratiroides. *Revista Argentina de Anatomía Online*, 2(4), 118-125.
2. Jim, B., Sharma, S., Kebede, T., & Acharya, A. (2010). Hypertension in pregnancy: a comprehensive update. *Cardiology in review*, 18(4), 178-189.
3. INEGI. Secretaría de Salud. Dirección General de Información en Salud en México. Recuperado de <http://www.inegi.org.mx/>
4. Cardús i Figueras, A., Panizo García, S., Encinas Martín, M., Dolcet Roca, X., Gallego, C., Aldea, M., ... & Valdivielso Revilla, J. M. (2009). 1, 25-Dihydroxyvitamin D3 regulates VEGF production through a vitamin D response element in the VEGF promoter. *Atherosclerosis*, 2009, vol. 204, p. 85–89.
5. Bodnar, L. M., Catov, J. M., Simhan, H. N., Holick, M. F., Powers, R. W., & Roberts, J. M. (2007). Maternal vitamin D deficiency increases the risk of preeclampsia. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 92(9), 3517-3522.
6. Guía Clínica Fisterra. Criterios Diagnósticos de preclampsia. Recuperado de www.fisterra.com/guias-clinicas/estados-hipertensivos-embarazo/
7. Taylor, C., Lamparello, B., Kruczek, K., Anderson, E. J., Hubbard, J., & Misra, M. (2009). Validation of a food frequency questionnaire for determining calcium and vitamin D intake by adolescent girls with anorexia nervosa. *Journal of the American Dietetic Association*, 109(3), 479-485. Grant WB. Role of vitamin D in up-regulating VEGF and reducing the risk of pre-eclampsia. *Clin Sci* (2009); 116, 871.
8. Xu, H., Perez-Cuevas, R., Xiong, X., Reyes, H., Roy, C., Julien, P., ... & Moutquin, J. M. (2010). An international trial of antioxidants in the prevention of preeclampsia (INTAPP). *American journal of obstetrics and gynecology*, 202(3), 239-e1.
9. Espinosa, N. A. Z., Velásquez, J. M. A., Balthazar, V., González, K. E. J. B., & Maya, G. C. (2011). Vitamina D: nuevos paradigmas. *Medicina & Laboratorio*, 17(05-06), 211-246.
10. Bodnar, L. M., & Simhan, H. N. (2010). Vitamin D may be a link to black-white disparities in adverse birth outcomes. *Obstetrical & gynecological survey*, 65(4), 273.

11. GARCÍA, M. R., MARTÍN, J. F., CANNATA, J., ALONSO, C. G., & DÍAZ, M. N. (2003). Revisión del concepto de «suficiencia e insuficiencia» de vitamina D. *Nefrología (Madr.)*, 23(Supl 2), 73-7.
12. Varsavsky, M., Alonso, G., & Garcia-Martin, A. (2014). Vitamina D: presente y futuro. *Revista Clínica Española*, 214(7), 396-402.
13. Aloia, J. F., Patel, M., DiMaano, R., Li-Ng, M., Talwar, S. A., Mikhail, M., ... & Yeh, J. K. (2008). Vitamin D intake to attain a desired serum 25-hydroxyvitamin D concentration. *The American journal of clinical nutrition*, 87(6), 1952-1958.
14. Carty, D. M., Delles, C., & Dominiczak, A. F. (2010). Preeclampsia and future maternal health. *Journal of hypertension*, 28(7), 1349-1355.
15. Espinoza, J., Romero, R., Nien, J. K., Gomez, R., Kusanovic, J. P., Gonçalves, L. F., ... & Gonzalez, R. (2007). Identification of patients at risk for early onset and/or severe preeclampsia with the use of uterine artery Doppler velocimetry and placental growth factor. *American journal of obstetrics and gynecology*, 196(4), 326-e1.
16. Binkley, N., Novotny, R., Krueger, D., Kawahara, T., Daida, Y. G., Lensmeyer, G., ... & Drezner, M. K. (2007). Low vitamin D status despite abundant sun exposure. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 92(6), 2130-2135.
17. Edward Giovannucci; Expanding Roles of Vitamin D. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94 (2): 418-420. doi: 10.1210/jc.2008-2695
18. Mostello, D., Kallogjeri, D., Tungsiripat, R., & Leet, T. (2008). Recurrence of preeclampsia: effects of gestational age at delivery of the first pregnancy, body mass index, paternity, and interval between births. *American journal of obstetrics and gynecology*, 199(1), 55-e1.
19. Salamone, L. M., Dallal, G. E., Zantos, D., Makrauer, F., & Dawson-Hughes, B. (1994). Contributions of vitamin D intake and seasonal sunlight exposure to plasma 25-hydroxyvitamin D concentration in elderly women. *The American journal of clinical nutrition*, 59(1), 80-86.
20. Haugen, M., Brantsæter, A. L., Trogstad, L., Alexander, J., Roth, C., Magnus, P., & Meltzer, H. M. (2009). Vitamin D supplementation and reduced risk of preeclampsia in nulliparous women. *Epidemiology*, 720-726.

21. Stechschulte, S. A., Kirsner, R. S., & Federman, D. G. (2009). Vitamin D: bone and beyond, rationale and recommendations for supplementation. *The American journal of medicine*, 122(9), 793-802.
22. Bordelon, P., Ghetu, M. V., & Langan, R. (2009). Recognition and management of vitamin D deficiency. *American family physician*, 80(8).
23. Harrison., (2012) *Principios de Medicina Interna*. Décimo octava edición. USA, Mc Graw-Hill Companies.
23. Kovacs CS. Vitamin D in pregnancy and lactation: maternal, fetal, and neonatal outcomes from human and animal studies. *Am J Clin Nutr* 2008; 88(suppl):520S–8S.
24. Gardiner, P. M., Nelson, L., Shellhaas, C. S., Dunlop, A. L., Long, R., Andrist, S., & Jack, B. W. (2008). The clinical content of preconception care: nutrition and dietary supplements. *American journal of obstetrics and gynecology*, 199(6), S345-S356.
25. Rodríguez, R. G., Bernabé, M. A. S., & González, M. P. (2013). Factores de riesgo de la enfermedad hipertensiva gestacional. *Correo Científico Médico*, 17(3).
26. Scholl, T. O., Chen, X., & Stein, T. P. (2013). Vitamin D, secondary hyperparathyroidism, and preeclampsia. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 98(3), 787–793. <http://doi.org/10.3945/ajcn.112.055871>.
27. Gabbe, S. G., Niebyl, J. R., Simpson, J. L., Landon, M. B., Galan, H. L., Jauniaux, E. R., ... & Grobman, W. A. (2016). *Obstetrics: Normal and Problem Pregnancies E-Book*. Elsevier Health Sciences.
28. Marazuela, M. (2005). Déficit de vitamina D en el adulto: clínica, diagnóstico y tratamiento. *Endocrinología y Nutrición*, 52(5), 215-223.
29. González-Rodríguez, L. G., & Rodríguez-Rodríguez, E. (2014). Situación en vitamina D y estrategias para alcanzar las ingestas recomendadas. *Nutrición Hospitalaria*, 30.
30. Dalmar, A., Raff, H., Chauhan, S. P., Singh, M., & Siddiqui, D. S. (2015). Serum 25-hydroxyvitamin D, calcium, and calcium-regulating hormones in preeclampsia and controls during first day postpartum. *Endocrine*, 48(1), 287-292.

31. Seely, E. W., Wood, R. J., Brown, E. M., & Graves, S. W. (1992). Lower serum ionized calcium and abnormal calciotropic hormone levels in preeclampsia. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 74(6), 1436-1440.
32. Yadav, S., Yadav, Y. S., Goel, M. M., Singh, U., Natu, S. M., & Negi, M. P. S. (2014). Calcitonin gene-and parathyroid hormone-related peptides in normotensive and preeclamptic pregnancies: a nested case-control study. *Archives of gynecology and obstetrics*, 290(5), 897-903.
33. Pedersen, E. B., Johannesen, P., Kristensen, S., Rasmussen, A. B., Emmertsen, K., Møller, J., ... & Wohler, M. (1984). Calcium, parathyroid hormone and calcitonin in normal pregnancy and preeclampsia. *Gynecologic and obstetric investigation*, 18(3), 156-164.
34. August, P., Marcaccio, B., Gertner, J. M., Druzin, M. L., Resnick, L. M., & Laragh, J. H. (1992). Abnormal 1, 25-dihydroxyvitamin D metabolism in preeclampsia. *American journal of obstetrics and gynecology*, 166(4), 1295-1299.
35. Dabbaghmanesh, M. H., Forouhari, S., Ghaemi, S. Z., Khakshour, A., & Kiani Rad, S. (2015). Comparison of 25-hydroxyvitamin D and calcium levels between preeclampsia and normal pregnant women and birth outcomes. *International Journal of Pediatrics*, 3(6.1), 1047-1055.

XI ANEXOS



Anexo A: Aprobación de Comité de Ética e Investigación de la institución.



UANL

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN



FACULTAD DE MEDICINA Y HOSPITAL UNIVERSITARIO

DR. FELIX MARTINEZ LAZCANO
Investigador Principal
Departamento de Ginecología y Obstetricia
Presente.-

Estimado Dr. Martínez:

Le informo que nuestro **Comité de Ética en Investigación** de la Facultad de Medicina y Hospital Universitario de la "Dr. José Eleuterio González", ha **evaluado y aprobado** el proyecto de investigación titulado: "**Asociación de hiperparatiroidismo secundario a una deficiencia de vitamina D con preeclampsia**" participando además la Dra. Nelly Acevedo Cruz, Dra. María Cristina Benavides Ibarra, Dr. Nestor Iván Treviño Farfan y el Dr. Arturo Ovalle Lira como Co-investigadores.

Su proyecto quedó registrado en esta Subdirección con la clave **GI14-003**, este número es necesario para la autorización de los servicios de apoyo a la investigación.

Le pido atentamente mantenernos informados del avance y/o terminación de este proyecto.

Sin más por el momento, me despido de usted.

Atentamente,
"Alere Flamam Veritatis"
Monterrey N.L., 06 de Mayo del 2014



DR. JOSÉ GERARDO GARZA LEAL
Secretario de Investigación Clínica
Presidente del Comité de Ética en Investigación

Comité de Ética en Investigación
Comité de Investigación

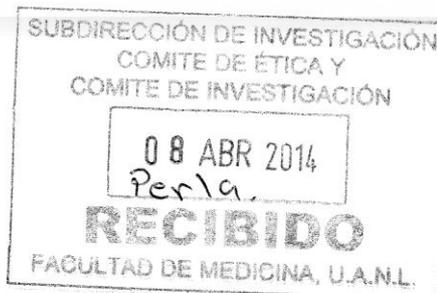
Av. Francisco I. Madero Pte. s/n y Av. Gonzalitos, Col. Mitras Centro, 64460 Monterrey, N.L. México Apartado Postal 1-4469
Teléfonos: (+52) 8329 4050 Ext. 2870 al 2874. Correo Electrónico: investigacionclinica@meduanl.com

Sometiendo un protocolo sin riesgo

I.- Investigación sin riesgo: Son estudios que emplean técnicas y métodos de investigación documental retrospectivos y aquéllos en los que no se realiza ninguna intervención o modificación intencionada en las variables fisiológicas, psicológicas y sociales de los individuos que participan en el estudio, entre los que se consideran: cuestionarios, entrevistas, revisión de expedientes clínicos y otros, en los que no se le identifique ni se traten aspectos sensitivos de su conducta;

Para este tipo de Investigación requiere someter la siguiente información (Original y 1 copia)

- 1.- Llenado completo del Formato de Solicitud de Autorización* (anteriormente Formato de Sometimiento), el cual podrá descargarlo [presionando aquí](#).
- 2.- Listado de comprobación de Autorización inicial, el cual puede [descargarlo aquí](#)
- 3.- Formato de delegación de funciones, el cual puede [descargarlo aquí](#)
4. Protocolo escrito en extenso *
- 5.- Curriculum Vitae resumido del Investigador Principal
- 6.- Copia de la Cédula Profesional de Investigador Principal
- 7.- Constancia de buenas prácticas clínicas y del expediente clínico



□ SUBDIRECCIÓN DE INVESTIGACIÓN

LISTADO DE COMPROBACIÓN DE AUTORIZACIÓN INICIAL

I. GENERALIDADES

1. Título del Protocolo Asociación de hiperparatiroidismo secundario a una deficiencia de vitamina D con Preeclampsia
2. Nombre del Investigador Principal Félix Martínez Lazcano

II. DOCUMENTOS ESENCIALES

DESCRIPCIÓN DEL FORMATO	VERSIÓN DEL FORMATO
Formato de Sometimiento inicial, debidamente firmada	F-FO-301-A-03
Protocolo del estudio. Trabajo in extenso, firmado y fechado por el investigador principal en la hoja frontal	Libre redacción
Consentimiento informado	Formato de Consentimiento Informado
Curso de Buenas Prácticas Clínicas y Expediente Clínico	Constancias
Cédula profesional	Libre
Resumen del Currículo Vitae del Investigador principal	Libre
Si es patrocinado por la industria agregar el siguiente material:	
Contrato del Acuerdo financiero que incluya presupuestos	Libre
Instrucciones de uso	Libre
Formatos para la captura de datos	Libre
Material de publicidad	Libre
Formato 1572 de la FDA o Acuerdo del Investigador firmado	Libre
Otros:	

Verifique que todos los documentos que a continuación se mencionan se anexen con la solicitud del sometimiento inicial. (Original y 3 copias)

COMENTARIOS: Investigación de bajo riesgo que no requiere consentimiento informado ya que la intervención es una sola toma de 10 ml. de sangre que no representa ningún riesgo para la paciente embarazada.	
ENVIADO POR: Félix Martínez Lazcano 	FECHA: 04/04/2014



SUBDIRECCIÓN DE INVESTIGACIÓN

- 21. Enviar un informe final del estudio, incluyendo un resumen de los hallazgos, así mismo a las agencias reguladores nacionales, además de los reportes pertinentes.
- 22. Informar de cualquier cambio en el protocolo con la finalidad de eliminar o disminuir un incremento de riesgo inminente a los sujetos, así mismo de cualquier información o cambio.

NOMBRE DEL INVESTIGADOR PRINCIPAL	FIRMA	FECHA
Dr. Félix Martínez Lazcano		01/04/2014

DECLARACIÓN DEL JEFE DEL DEPARTAMENTO O SERVICIO

Autorizo que el estudio antes mencionado se efectúe dentro de las instalaciones en las cuales yo tengo jurisdicción, que velare como Jefe de Departamento / Servicio por el bienestar de los sujetos que ellos involucren.

Estoy de acuerdo en brindar al Comité de Ética en Investigación y Comité de Investigación de nuestra Institución todas las facilidades para que verifique y audite los estudios que están siendo llevados a cabo en mi sitio proporcionando toda la información relativa a la investigación.

Reitero mi compromiso de apegarme a las regulaciones nacionales, internaciones, Buenas Prácticas Clínicas, así como al Reglamento de Investigación de la Facultad de Medicina y Hospital Universitario de la UANL con la finalidad de proteger el bienestar de los sujetos en estudio

Acepto mi responsabilidad como Jefe de Departamento / Servicio

NOMBRE DEL JEFE DEL DEPARTAMENTO / SERVICIO	FIRMA	FECHA
Dr. med. Donato Saldívar Rodríguez		01/04/2014



□ SUBDIRECCIÓN DE INVESTIGACIÓN

LISTADO DE COMPROBACIÓN DE AUTORIZACIÓN INICIAL

I. GENERALIDADES

1. Título del Protocolo Asociación de hiperparatiroidismo secundario a una deficiencia de vitamina D con Preeclampsia
2. Nombre del Investigador Principal Félix Martínez Lazcano

II. DOCUMENTOS ESENCIALES

DESCRIPCIÓN DEL FORMATO	VERSIÓN DEL FORMATO
Formato de Sometimiento inicial, debidamente firmada	F-FO-301-A-03
Protocolo del estudio. Trabajo in extenso, firmado y fechado por el investigador principal en la hoja frontal	Libre redacción
Consentimiento informado	Formato de Consentimiento Informado
Curso de Buenas Prácticas Clínicas y Expediente Clínico	Constancias
Cédula profesional	Libre
Resumen del Currículo Vitae del Investigador principal	Libre
Si es patrocinado por la industria agregar el siguiente material:	
Contrato del Acuerdo financiero que incluya presupuestos	Libre
Instrucciones de uso	Libre
Formatos para la captura de datos	Libre
Material de publicidad	Libre
Formato 1572 de la FDA o Acuerdo del Investigador firmado	Libre
Otros:	

Verifique que todos los documentos que a continuación se mencionan se anexen con la solicitud del sometimiento inicial. (Original y 3 copias)

COMENTARIOS: Investigación de bajo riesgo que no requiere consentimiento informado ya que la intervención es una sola toma de 10 ml. de sangre que no representa ningún riesgo para la paciente embarazada.	
ENVIADO POR: Félix Martínez Lazcano 	FECHA: 04/04/2014



SUBDIRECCIÓN DE INVESTIGACIÓN

No

DECLARACIÓN DEL TESISISTA

Estoy de acuerdo en proveer al Comité de Ética en Investigación, al Comité de Investigación y al Comité de Bioseguridad, si aplica, la información que se requiera para conducir y continuar la revisión del estudio, incluyendo eventos adversos serios esperados y no esperados en tiempos apropiados, informar cambios o enmiendas, así mismo que mantendré bien documentado mi proyecto de Investigación y no delegaré mi responsabilidad a terceros durante los monitoreos.

Reitero mi compromiso de apegarme a las regulaciones locales, nacionales e internacionales; con la finalidad de proteger el bienestar de los sujetos en estudio.

Acepto mi responsabilidad como Tesisista

NOMBRE	FIRMA	FECHA
Félix Martínez Lazcano		29/03/2014

VI. PERSONAL INVOLUCRADO EN LA EJECUCIÓN DE LA INVESTIGACIÓN

NOMBRE	RESPONSABILIDAD	TELÉFONO DE CONTACTO	CORREO ELECTRÓNICO	CARGO EN LA INSTITUCIÓN
Nelly Acevedo Cruz	Otro	8119124632	Nelly.acevedoc@gmail.com	Estudiante de posgrado
María Cristina Benavides Ibarra	Otro	8114875608	mac_benavides@hotmail.com	Estudiante de posgrado
Nestor Ivan Treviño Farfan	Otro	8112589848	d.farfan82@hotmail.com	Estudiante de pregrado
Arturo Ovalle Lira	Otro	8110715884	Ovalle6107@hotmail.com	Estudiante de pregrado
Haga clic aquí para escribir texto.	Elija un elemento.	Haga clic aquí para escribir texto.	Haga clic aquí para escribir texto.	Elija un elemento.
Haga clic aquí para escribir texto.	Elija un elemento.	Haga clic aquí para escribir texto.	Haga clic aquí para escribir texto.	Elija un elemento.
Haga clic aquí para escribir texto.	Elija un elemento.	Haga clic aquí para escribir texto.	Haga clic aquí para escribir texto.	Elija un elemento.

VII. SITIO DE INVESTIGACIÓN

1. Nombre de la Institución / Departamento / Servicio:

Hospital Universitario/Departamento de Ginecología y Obstetricia

2. Dirección completa:

FORMATO DE SOLICITUD DE AUTORIZACIÓN

Ver Guía de llenado de Solicitud de Autorización

I. GENERALIDADES

1. Título del Estudio

Asociación de hiperparatíroidismo secundario a una deficiencia de vitamina D con Preeclampsia

2. Título corto

No Aplica

Haga clic aquí para escribir texto.

3. Número de estudio

No aplica

Haga clic aquí para escribir texto.

4. Tipo de estudio: Investigación clínica

5. Propósito de la investigación: Obtención de Grado (Maestría, Doctorado)

II. DOCUMENTOS QUE ACOMPAÑAN A LA SOLICITUD PARA SU REVISIÓN Y EN SU CASO APROBACIÓN

DOCUMENTO	VERSIÓN	FECHA
Protocolo del Estudio	En extenso	04/04/2014
Curso de Buenas Prácticas Clínicas	17 y 18 Octubre de 2013	18/09/2013
Expediente Clínico	27 de Septiembre de 2013	27/09/2013
Cédula Profesional	Maestria en Salud Publica	28/05/2002
Cédula Profesional	Medico Cirujano Partero	10/01/1979
Resumen Currículo Vitae de Investigador Principal	2014	04/04/2014
Resumen Protocolo	Resumen	04/04/2014

I

II. DATOS DEL INVESTIGADOR PRINCIPAL

1. Nombre completo:

Félix Martínez Lazcano

2. Dirección del sitio:

Hospital Universitario, Madero y Gonzalitos s/n

3. Teléfono de contacto:

8182808417

4. Correo electrónico:

fmtzl53@hotmail.com

5. Departamento / Servicio:

Medicina Familiar

6. Número de cédula profesional:

530964

7. Máximo grado académico:

Maestría

8. ¿Cuenta con Perfil PROMEP?

Si

9. Indique el Nivel de SNI al que pertenece:

No pertenezco

10. ¿Pertenece a Cuerpos Académicos?

Si

11. ¿Cuenta con experiencia en la conducción de estudios de investigación?

Si

12. ¿Cuántos estudios de investigación clínica conduce actualmente?

2

13. ¿Conoce las guías, recomendaciones y/o regulaciones que rigen la investigación clínica?

Si

14. ¿Cuenta con algún estudio que haya sido suspendido o terminado prematuramente por alguno de nuestros Comités?

No

15. ¿Cuenta con antecedentes o procesos penales, civiles o disciplinarios por alguna Institución?

No

Todo investigador que realice investigación clínica deberá contar con un entrenamiento en Buenas Prácticas Clínicas y regulaciones nacionales e internacionales para asegurar el bienestar e integridad de los sujetos de Investigación.

IV. PUBLICACIONES CIENTÍFICAS

AÑO	TÍTULO	REVISTA
2012	Efectividad del programa bebe Virtual en los cambios de actitud hacia el embarazo en adolescente de N.L. Mexico.	Revista Atención Familiar. ISSN: 1405-8871. Vol.19, No. 4 Octubre -Diciembre. 2012
2013	Prevalencia de Esteatohepatitis no alcohólica en pacientes con Síndrome Metabólico	Revista Atención Familiar. ISSN: 1405-8871. Vol. 20 No. 1. Enero- Marzo 2013
2014	Impacto de una Intervención Psicosocial en la carga del cuidador de niños con parálisis cerebral.	Atencion Primaria De la Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria, Article In Press

Si el estudio involucra la obtención de algún grado académico, favor de llenar la siguiente información.

V. DATOS DEL TESISISTA

No aplica

1. Nombre completo:

Feliz Martinez Lazcano

2. Dirección:

Madero y Gonzalitos s/n

3. Teléfono de contacto:

8182808417

4. Correo electrónico:

fmtzl53@hotmail.com

5. Departamento/Servicio:

Medicina familiar

6. Número de cédula profesional:

530964

7. Máximo grado de académico:

Maestría

8. Programa académico al que está inscrito:

Maestría en Ciencias

9. ¿Cuenta con experiencia en la conducción de investigación clínica?

Si

10. ¿En cuántos estudios participa actualmente?

2

11. ¿Conoce las Guías, recomendaciones y/o regulaciones que rigen la investigación clínica?

Si

12. ¿Cuenta con algún estudio que haya sido suspendido o terminado prematuramente por alguno de nuestros Comités?

No

DECLARACIÓN DEL TESISISTA

Estoy de acuerdo en proveer al Comité de Ética en Investigación, al Comité de Investigación y al Comité de Bioseguridad, si aplica, la información que se requiera para conducir y continuar la revisión del estudio, incluyendo eventos adversos serios esperados y no esperados en tiempos apropiados, informar cambios o enmiendas, así mismo que mantendré bien documentado mi proyecto de Investigación y no delegaré mi responsabilidad a terceros durante los monitoreos.

Reitero mi compromiso de apegarme a las regulaciones locales, nacionales e internacionales; con la finalidad de proteger el bienestar de los sujetos en estudio.

Acepto mi responsabilidad como Tesisista

NOMBRE	FIRMA	FECHA
Félix Martínez Lazcano		29/03/2014

VI. PERSONAL INVOLUCRADO EN LA EJECUCIÓN DE LA INVESTIGACIÓN

NOMBRE	RESPONSABILIDAD	TELÉFONO DE CONTACTO	CORREO ELECTRÓNICO	CARGO EN LA INSTITUCIÓN
Nelly Acevedo Cruz	Otro	8119124632	Nelly.acevedoc@gmail.com	Estudiante de posgrado

Maria Cristina Benavides Ibarra	Otro	8114875608	mac_benavides@hotmail.com	Estudiante de posgrado
Nestor Ivan Treviño Farfan	Otro	8112589848	d.farfan82@hotmail.com	Estudiante de pregrado
Arturo Ovalle Lira	Otro	8110715884	Ovalle6107@hotmail.com	Estudiante de pregrado
Haga clic aquí para escribir texto.	Elija un elemento.	Haga clic aquí para escribir texto.	Haga clic aquí para escribir texto.	Elija un elemento.
Haga clic aquí para escribir texto.	Elija un elemento.	Haga clic aquí para escribir texto.	Haga clic aquí para escribir texto.	Elija un elemento.
Haga clic aquí para escribir texto.	Elija un elemento.	Haga clic aquí para escribir texto.	Haga clic aquí para escribir texto.	Elija un elemento.

VII. SITIO DE INVESTIGACIÓN

1. Nombre de la Institución / Departamento / Servicio:

Hospital Universitario/Departamento de Ginecología y Obstetricia

2. Dirección completa:

Francisco I. Madero pte. y Ave. Gonzalitos s/n, Col. Mitras Centro CP: 64460

3. Ciudad:

Monterrey, NuevoLeon

4. Teléfono de contacto en el sitio:

8182808417

Nota: Si el estudio se va a efectuar fuera de nuestra Institución deberá anexar el convenio de colaboración

VIII. DECLARACIÓN DE NO CONFLICTO DE INTERESES

SÍ	NO	DECLARACIÓN
<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	¿Existe algún Interés financiero significativo?, esto es que exista una retribución del patrocinador o entidad en los 12 meses previos a esta divulgación, o a partir de esta fecha que exceda los 5,000.00 dólares o equivalente en moneda nacional. (Ésta puede incluir el salario, honorarios de consultoría, honorarios, pagos de autoría; así como cualquier equivalente en acciones o cualquier otro interés de propiedad, determinado por referencia a los precios del público). Esto incluye cónyuge o hijos.
<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	Cuenta con títulos de propiedad intelectual o intereses como patentes o derechos, que generen ingresos.
<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	Existe algún reembolso o viaje patrocinado (es decir, que el patrocinador pague todo en nombre del investigador y este no sea pagado por reembolso al investigador, para evitar que el monto exacto no esté disponible). Esto incluye cónyuge, hijos o miembros del equipo de trabajo.
<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	Algún miembro del equipo posee algún tipo de conflicto de intereses.
Declaro que la información proporcionada en este formulario es a mi saber y entender, verdadera, correcta y completa. Además, si mis intereses financieros y los arreglos, o los de mi cónyuge o hijos a mi cargo cambian se los notificaré de inmediato con los detalles pertinentes.		
OBSERVACIONES		

IX. FUENTE DE FINANCIAMIENTO / PATROCINADOR

1. ¿Cuál es el nombre de la agencia, compañía o programa de estímulo que financia su estudio?	Recursos económicos propios del Departamento o Servicio
2. Indique el número de convenio o beca del estudio (en caso de aplicar)	Haga clic aquí para escribir texto.

3. INFORMACIÓN DEL PATROCINADOR

<input checked="" type="checkbox"/> No Aplica	
Nombre de la compañía o agencia	Haga clic aquí para escribir texto.
Nombre de la persona de contacto	Félix Martínez Lazcano
Dirección	Ave. Madero y Gonzalitos s/n CP 64460
Teléfono de contacto	8182808417
Correo electrónico	fmtzl53@hotmail.com

4. INFORMACIÓN DE LA ORGANIZACIÓN DE INVESTIGACIÓN POR CONTRATO (CRO)

<input checked="" type="checkbox"/> No Aplica	
Nombre de la CRO	Haga clic aquí para escribir texto.
Nombre de la persona de contacto	Haga clic aquí para escribir texto.
Dirección	Haga clic aquí para escribir texto.
Teléfono de contacto	Haga clic aquí para escribir texto.
Correo electrónico	Haga clic aquí para escribir texto.

X. INFORMACIÓN DE LOS SUJETOS INVOLUCRADOS

<input type="checkbox"/> No Aplica	
1. ¿Incluirá sujetos humanos para el desarrollo de su investigación, esto incluye la revisión de expedientes clínicos?	Si
Si la respuesta es Sí, favor de contestar las siguientes preguntas	
2. ¿Incluirá la revisión de información personal de salud en expedientes clínicos?	Si
3. ¿Contempla la posibilidad de incluir sujetos que no entienden el español?	No
Si su respuesta es Sí, indique el mecanismo para asegurar el buen entendimiento del protocolo de investigación: Haga clic aquí para escribir texto.	
4. ¿Incluirá sujetos considerados como vulnerables?	Si
Si su respuesta es Sí, indique que sujetos vulnerables va a incluir:	Mujeres embarazadas
5. ¿Cuáles serán las medidas de protección adicional para los sujetos vulnerables? Exámenes clínicos y de laboratorio con personal altamente calificado y con las normas sanitarias vigentes, no se identificara su nombre en las muestras sino a través de numeración.	
Si incluye menores de edad, indique cual será el rango de edades de los niños en caso de incluir.	Elija un elemento.

6. ¿Los sujetos pagarán por alguno de los estudios, procedimientos o productos de la investigación?	No
Si su respuesta es SÍ, indique el (los) procedimiento(s) que pagarán: Haga clic aquí para escribir texto.	
7. ¿El sujeto será vigilado posterior a la culminación de su participación?	No
8. ¿Los sujetos recibirán apoyo económico para su participación?	No
Si su respuesta es SÍ, indique la cantidad y la frecuencia en que lo recibirán: Haga clic aquí para escribir texto.	
9. Sexo de los sujetos:	Femenino
10. Número total de sujetos que serán incluidos en este sitio	90
11. Número total de sujetos de todos los centros de investigación (aplica solo si es multicéntrico)	Haga clic aquí para escribir texto.
12. ¿Cómo protegerá la privacidad de los sujetos? En su expediente clínico	



XI. RECLUTAMIENTO

<input type="checkbox"/> No Aplica	
1. ¿Cómo serán identificados los sujetos?	Expedientes clínicos
2. ¿Cómo serán reclutados para la participación de este estudio?	Expedientes clínicos
3. ¿Cuáles serán los medios de comunicación que utilizará para el reclutamiento de sujetos?	Grupos de trabajo
4. ¿Cuál será el lugar de referencia de los sujetos?	Hospital de Subespecialidad

XII. PROYECTO DE INVESTIGACIÓN

1. ¿El estudio involucra la aplicación de pruebas de personalidad, encuestas o cuestionarios?	No
Si su respuesta es SÍ, Indique cuál:	

Haga clic aquí para escribir texto.	
2. ¿Los sujetos estarán expuestos a radiación ionizante por otro motivo diferente a cuestiones clínicas?	No
3. ¿El estudio incluye terapia génica (administración de vectores recombinantes) a sujetos por otro motivo diferente a cuestiones clínicas?	No
4. ¿El estudio está regulado por COFEPRIS / FDA o alguna otra agencia reguladora internacional?	No
5. ¿Cuál será la duración estimada del estudio?	12 meses
6. ¿Cuál será la fecha contemplada de inicio del estudio?	14/04/2014
7. ¿Cuál será la fecha de terminación estimada del estudio?	14/05/2015
8. ¿Cuenta con un Comité Independiente de supervisión o de revisión de datos?	No
Si su respuesta es SÍ, indique el nombre: Haga clic aquí para escribir texto.	

XIII. METODOLOGÍA DE LA INVESTIGACIÓN

Anexe el protocolo en extenso del estudio de investigación siguiendo las pautas de la metodología científica, incluyendo:

1. Fase del Estudio	Elija un elemento.
2. Tipo de estudio	No aplica
3. Almacenamiento de muestras	No Aplica
4. Resumen del Estudio <i>(250 palabras en un lenguaje coloquial evitando el uso de términos médicos)</i> <p style="text-align: center;">Asociación de hiperparatiroidismo secundario a deficiencia de vitamina D con preeclampsia</p> <p>Introducción</p> <p>La preeclampsia y eclampsia constituyen un problema de salud publica en paises en desarrollo, ya que alrededor del 12% de la 514,000 muertes maternas anuales se asocian con esta causa, en México ocupa el primer lugar mientras que en Estados Unidos de América ocupa el segundo lugar.</p>	

Mujeres que son vitamina D insuficientes desarrollan hiperparatiroidismo secundario que se asocia con un mayor riesgo de preeclampsia. El hiperparatiroidismo secundario, que se define por una alta concentración de hormona paratiroidea intacta cuando circulante 25-hidroxivitamina D [25(OH)D] es baja, es un indicador funcional de la insuficiencia de vitamina D y una señal de metabolismo deficiente de calcio.

Objetivo general

Demostrar que el hiperparatiroidismo secundario a deficiencia de vitamina D en el embarazo se asocia a la preeclampsia.

Objetivo particular

Determinar niveles séricos de hormona paratiroidea intacta y niveles de 25-hidroxivitamina D[25(OH)D]. en grupo control y grupo experimental.

Material y Métodos

Estudio de casos y controles, en 90 mujeres embarazadas que acuden a el servicio de Obstetricia del Hospital Universitario "Dr. Jose Eleuterio Gonzalez" de la Universidad Autónoma de Nuevo León, México, con edades de 15 a 35 años, cursando el ultimo trimestre de gestación, embarazo unico sin enfermedad medica aparente, ni adicciones, se les realizara historia clínica, determinación sérica de hormona paratiroidea intacta y niveles de 25-hidroxivitamina D[25(OH)D].

Grupo de Casos: Embarazadas con diagnostico de preeclampsia en el ultimo trimestre de la gestacion (n=45)

Grupo de Controles: Embarazadas sin preeclampsia en el ultimo trimestre de la gestación (n=45)

XIV.DETERMINACIÓN DE RIESGO

Riesgo de su investigación	Investigación sin riesgo
----------------------------	--------------------------

XV. DETERMINACIÓN DE BENEFICIOS

¿Existe la posibilidad de que los sujetos se vean beneficiados directamente por su participación en el estudio?	Investigación sin riesgo
---	--------------------------

1. Describa los beneficios potenciales para el sujeto de investigación

Deteccion a tiempo de la preeclamsia para su manejo oportuno

2. Describa los beneficios a la sociedad

Disminucion de la morbi-mortalidad materna



XVI. PROCEDIMIENTOS

No Aplica

Describa los procedimientos o maniobras a realizar para el desarrollo del estudio de investigación, los cuales ordinariamente no se harían para el manejo convencional de los sujetos de investigación.

Haga clic aquí para escribir texto.

1. Tipo de Intervención	Procedimientos/cirugías
2. Describa el número y duración de las visitas	Una sola toma de muestra de 10 ml. de sangre

XVII. CONSENTIMIENTO INFORMADO

1. ¿Considera que el estudio por su ausencia de riesgo, o riesgo mínimo, está exento del consentimiento informado?	Sí
--	----

2. ¿Solicita la exención del consentimiento informado?	Sí
3. ¿Por qué considera Usted que su exención no afectará los derechos de los sujetos? Es una sola toma de 10 ml. de sangre que no representa ningún riesgo para la paciente embarazada	
4. ¿Quién será el responsable de obtener el consentimiento informado? Haga clic aquí para escribir texto.	
5. Describa como llevará a cabo el procedimiento de consentimiento informado Haga clic aquí para escribir texto.	
6. ¿Quién será el responsable de otorgar el consentimiento informado? Haga clic aquí para escribir texto.	
7. Indique el proceso para minimizar la coerción o influencia indebida. Haga clic aquí para escribir texto.	
8. ¿Existe algún período de espera entre informar al sujeto a la firma del consentimiento informado?	Elija un elemento.
9. Indique el lenguaje que usará para el consentimiento informado	Haga clic aquí para escribir texto.
10. Se proporcionará toda la información a los sujetos o a sus representantes legales. Recuerde que deberá entregar un duplicado del formato de consentimiento informado.	Haga clic aquí para escribir texto.

El consentimiento informado debe de estar redactado de una forma clara, no incluya terminología médica, y si requiere hacerlo, deberá explicarlo de una forma clara, al grado que sea entendido por un niño de 12 años.

XVIII. CONFIDENCIALIDAD

1. ¿Alguna agencia externa, tendrá acceso a la información recabada de los sujetos de investigación?	Elija un elemento.
2. Describa como mantendrá la confidencialidad de los sujetos Haga clic aquí para escribir texto.	

El Comité de Ética en Investigación y el Comité de Investigación requieren que todos los formatos, encuestas, cuestionarios, sean anónimos.

XIX. COFEPRIS/FDA

MOLÉCULAS NUEVAS / DISPOSITIVOS

1. ¿Los productos de investigación que serán utilizados cuentan con la aprobación de COFEPRIS para su comercialización?	Elija un elemento.
Si su respuesta es SÍ, ¿Estos serán utilizados de acuerdo a las indicaciones para las que se aprobó el producto?	Elija un elemento.
Si su respuesta es NO, ¿Cuáles serán las nuevas indicaciones? Haga clic aquí para escribir texto.	
2. ¿Se ha sometido una solicitud para el estudio de Nuevas Moléculas a COFEPRIS?	Elija un elemento.
Si su respuesta es SÍ, anexe número: Haga clic aquí para escribir texto.	
3. ¿Se ha sometido una solicitud para el estudio de nuevas moléculas a FDA?	Elija un elemento.
Si su respuesta es SÍ, anexe número: Haga clic aquí para escribir texto.	
4. Si no cuenta con la aprobación de la COFEPRIS/FDA, ¿Cuáles son las razones por las que está exento de aprobación? Haga clic aquí para escribir texto.	

DECLARACIÓN COMO INVESTIGADOR PRINCIPAL

Certifico que la información contenida en esta solicitud es verídica. Estoy de acuerdo en proveer al Comité de Ética en Investigación, al Comité de Investigación y al Comité de Bioseguridad (si aplica) la información requerida para conducir y continuar la revisión del estudio, incluyendo eventos adversos serios esperados y no esperados en tiempos apropiados, además de renovar el estudio a tiempo en caso de tener una duración mayor a 1 año, de informar de cambios o enmiendas al estudio, así como de informar el momento de iniciar actividades tales como el reclutamiento.

Reitero mi compromiso de apegarme al Reglamento de Investigación de la Facultad de Medicina y Hospital Universitario de la UANL, así como a las regulaciones locales, nacionales, internacionales y Buenas Prácticas Clínicas con la finalidad de proteger el bienestar de los sujetos de investigación.

Acepto,

1. Salvaguardar el bienestar y seguridad de los sujetos en investigación.
2. Proporcionar al sujeto de investigación cualquier tratamiento médico adecuado para el manejo de complicaciones o valores de laboratorio alterado de forma significativa a los sujetos de investigación.
3. Asegurar que el proceso de aleatorización se apegue a lo estipulado al protocolo y en caso de requerir romper el código se apegue a lo establecido y que se notifique al patrocinador y a las autoridades pertinentes del proceso.
4. La responsabilidad de las decisiones clínicas para el manejo de los sujetos de investigación.
5. La responsabilidad de informar a los sujetos cualquier otra enfermedad de reciente diagnóstico.
6. La responsabilidad de contar con las instalaciones adecuadas, tiempo y recursos para una buena atención y desarrollo de la investigación.
7. La responsabilidad de contar con personal capacitado para efectuar los procedimientos del protocolo de investigación.
8. Informar de forma oportuna y efectiva a los médicos de atención primaria de la participación del sujeto en el protocolo de investigación, esto es a través de una nota clínica en el expediente clínico del sujeto.
9. Buscar la causa de la renuncia de un sujeto de su participación en el protocolo de investigación, sin embargo es derecho del sujeto negarse a hacerlo. Deberá dejar asentado en la nota clínica del expediente que hizo todo lo posible para saber la causa de la renuncia.
10. Asegurarme que el personal a mi cargo o que participa en la investigación se apeguen a lo escrito y discutido en el consentimiento informado así como dar a conocer cualquier información que pudiera comprometer el buen desarrollo de la investigación.
11. Demostrar mi suficiencia investigadora a través de un adecuado Curriculum Vitae actualizado con una antigüedad no mayor de 1 año y grados académicos los cuales serán evaluados por el Comité para establecer mi suficiencia. Así mismo de mi equipo de trabajo.
12. Estar consciente y capacitado para el buen uso y manejo del producto de investigación esto a través del manual o instructivo de uso.
13. Hacer o informar en tiempo y en forma de cualquier información relativa a la investigación como son eventos adversos, inesperados, serios y en el caso de muerte, el de proporcionar cualquier información extra solicitada como lo son reportes médicos y forenses, por patrocinadores o por agencias reguladoras.
14. Reportar eventos adversos externos no anticipados que involucran nuevos riesgos o incrementan los actuales.
15. Permitir auditorías o monitoreos de agencias regulatorias locales, nacionales e internacionales así como aquellas solicitadas por los patrocinadores del estudio.
16. Resguardar la papelería de acuerdo a lo establecido por las regulaciones locales y al menos por 2 años posteriores a la última aprobación de mercadeo, o al menos por dos años desde la discontinuación formal del desarrollo clínico del producto de investigación.
17. Mantener documentado el listado del personal que participa en mis estudios de investigación a través de una bitácora de responsabilidades.
18. Proporcionar por escrito cualquier cambio en el ensayo clínico que incremente el riesgo del sujeto a las agencias reguladoras locales como al Comité de Ética en Investigación y Comité de Investigación, patrocinadores, agencias nacionales e Internacionales.
19. Informar al patrocinador de la suspensión temporal o definitiva del estudio por parte de nuestro Comité.
20. Informar a nuestra Institución de la suspensión o terminación de su estudio antes de finalizar cualquier acuerdo con el Patrocinador.
21. Enviar un informe final del estudio, incluyendo un resumen de los hallazgos, así mismo a las agencias reguladoras nacionales, además de los reportes pertinentes.

22. Informar de cualquier cambio en el protocolo con la finalidad de eliminar o disminuir un incremento de riesgo inminente a los sujetos, así mismo de cualquier información o cambio.

NOMBRE DEL INVESTIGADOR PRINCIPAL	FIRMA	FECHA
Dr. Félix Martínez Lazcano		01/04/2014

DECLARACIÓN DEL JEFE DEL DEPARTAMENTO O SERVICIO

Autorizo que el estudio antes mencionado se efectúe dentro de las instalaciones en las cuales yo tengo jurisdicción, que velare como Jefe de Departamento / Servicio por el bienestar de los sujetos que ellos involucren.

Estoy de acuerdo en brindar al Comité de Ética en Investigación y Comité de Investigación de nuestra Institución todas las facilidades para que verifique y audite los estudios que están siendo llevados a cabo en mi sitio proporcionando toda la información relativa a la investigación.

Reitero mi compromiso de apegarme a las regulaciones nacionales, internacionales, Buenas Prácticas Clínicas, así como al Reglamento de Investigación de la Facultad de Medicina y Hospital Universitario de la UANL con la finalidad de proteger el bienestar de los sujetos en estudio

Acepto mi responsabilidad como Jefe de Departamento / Servicio

NOMBRE DEL JEFE DEL DEPARTAMENTO / SERVICIO	FIRMA	FECHA

Anexo B: Encuesta.

Asociación de hiperparatiroidismo secundario a a deficiencia de vitamina D con preeclampsia

Datos sociodemográficos

Nombre: _____ Edad: _____

Municipio: _____ Origen: _____ Escolaridad: _____

Estado civil: _____ Ocupación: _____

Antecedentes Heredofamiliares:

Antecedentes personales patológicos:

Antecedentes personales no patológicos

Tabaco: _____ Alcohol: _____ Drogas: _____ Tatuajes: _____

Antecedentes Gineco Obstetricos

Menarquía: _____ Ritmo: _____ IVSA: _____ #CS: _____ MPF: _____

CPN: _____ FUM: _____ FPP: _____ Confiable: _____
SDG: _____

Gestas: _____ Partos: _____ Cesáreas: _____ Abortos: _____ Peso: _____
Estatura: _____

Ácido Fólico: _____ Sulfato Ferroso: _____ Multivitamínico: _____
TD: _____

Evaluación del embarazo

T/A: _____ Edema: _____ Proteinuria: _____

Embarazo normo evolutivo Si: ___ No: ___ Preeclampsia: _____ Eclampsia: _____

Manejo _____

Niveles:

PTH _____ VITAMINA D3 _____

Calcio: _____

