

## EL METABOLISMO DEL ACIDO FOLICO EN LA TOXEMIA DEL EMBARAZO

Drs.: JAVIER SOBERON ACEVEDO\*, JOSE CHAVEZ AZUELA\*\*, JORGE SORIA\*\*\*,  
J. JESUS ESPINOSA HDEZ.\*\*\*\* y Q.F.B. MACRINA MASSON\*\*\*\*\*  
Del Hospital de Gineco Obstetricia N° 1 del Instituto Mexicano de Seguridad Social

### CONSIDERACIONES GENERALES

La concepción, la proliferación del huevo, la anidación y el desarrollo posterior del producto, dependen fundamentalmente de una división y un metabolismo normal de las células a su vez, la vida, carácter y comportamiento de las células estriba básicamente en los ácidos ribonucleicos (RNA) y desoxiribonucleico (DNA), y una deficiencia de los mismos, trae como consecuencia un disturbio en el metabolismo normal de todas las células y tejidos (49). Por otro lado, como ha sido demostrado, el ácido fólico y sus derivados juegan una parte vital en la síntesis de los ácidos nucleicos esenciales y son de esta forma de gran importancia en la reproducción celular (1, 42, 40). El embarazo está caracterizado por una gran proliferación celular, por lo cual la mujer embarazada tiene necesidades cada vez mayores de los ácidos nucleicos y por lo tanto de los folatos de los cuales depende fundamentalmente la síntesis del ácido nucleico (20, 31).

Desde los trabajos de Chanarin en 1959 (2, 7), fue demostrada esta creciente demanda durante el embarazo, al haber encontrado una estrecha relación entre los niveles de ácido fólico y el crecimiento fetal. Su deficiencia siempre se manifiesta en forma primaria en los tejidos de más rápido crecimiento, y por esta razón sus antagonistas, como el metrotexate, han sido usados con éxito satisfactorio en el tratamiento de los tumores coriales, pues su efecto se muestra principalmente sobre las células tumorales (38), y quizá uno de los primeros conocimientos obtenidos en relación al metabolismo del

---

\* Jefe de Servicio de Ginecología y Obstetricia.  
\*\* Médico Gineco-Obstetra.  
\*\*\* Jefe del Laboratorio de Bioquímica.  
\*\*\*\* Médico Residente.  
\*\*\*\*\* Q.F.B. del Laboratorio de Bioquímica.

ácido fólico en el embarazo, fue el hallazgo de que algunos fármacos considerados como sus antagonistas, cuando se administraban durante la gestación, de causar abortos o malformaciones fetales.

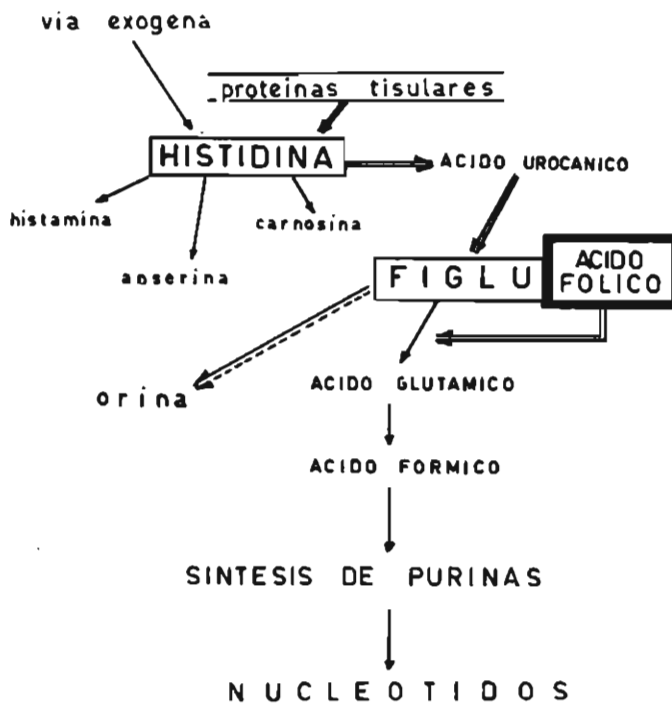
Es hasta los últimos cinco o seis años que la literatura médica se ha enriquecido con el aporte de investigaciones referentes al metabolismo del ácido fólico durante el embarazo, y aunque los primeros y mayor número de estos estudios se llevaron a cabo determinando las carencias del ácido fólico con el objeto de descubrir anemias gravídicas, ya que antiguamente se pensaba que éstas eran debidas exclusivamente a alteraciones férricas, no dejando de considerar valor a este hecho, se ha demostrado en forma reciente que la deficiencia de ácido fólico es tanto o de mayor importancia en el origen de dichas anemias (9, 10, 11, 13, 16, 17, 43, 50).

La poca importancia que se le había dado al ácido fólico en otras alteraciones patológicas del embarazo, deriva no de su desconocimiento sino por falta de técnicas adecuadas para su determinación, ya que los métodos clásicos como punción e investigación de megaloblastos, así como las alteraciones en sangre circulante periférica, sólo son útiles en aquellos casos de deficiencias tan importantes que llegan por su intensidad o duración a producir modificaciones medulares (8, 12, 14, 30); posteriormente se idearon técnicas químicas, microbiológicas y con radioisótopos, para determinar niveles séricos de ácido fólico, pero su costo elevado, complejidad e inexactitud obligaron a idear otras más útiles y menos complejas (15, 37).

El mayor adelanto obtenido en la técnica para determinar la deficiencia del ácido fólico, es a través de la medición enzimática de la excreción urinaria del ácido formamino-glutámico (3, 32, 39, 41, 48).

Esta prueba se basa en la interrupción del metabolismo de la histidina en ausencia o deficiencia de ácido fólico; este aminoácido tiene en sus primeras etapas un metabolismo particular tanto en experiencias realizadas in vitro como en vivo se ha podido demostrar que en el hígado de mamíferos existe una enzima que determina la eliminación del grupo amino de la histidina con formación de un ácido no saturado, el ácido urocánico. Otra enzima denominada urocanasa también presente en el hígado, cataliza la fijación de agua sobre el ácido urocánico formando finalmente ácido formimino-glutámico (FIGLU). El grupo formilo de éste es finalmente eliminado, posiblemente como ácido fórmico, produciéndose ácido glutámico y amoníaco más agua pero para que este proceso bioquímico se lleve a cabo, es necesaria la presencia de ácido fólico y en su ausencia o déficit, el metabolismo se ve bloqueado en el paso de FIGLU a ácido glutámico y como consecuencia lógica se acumulará en el organismo más o menos cantidad de FIGLU en proporción directa a la deficiencia de ácido fólico (19, 21, 34, 46, 47) (Gráfico 1).

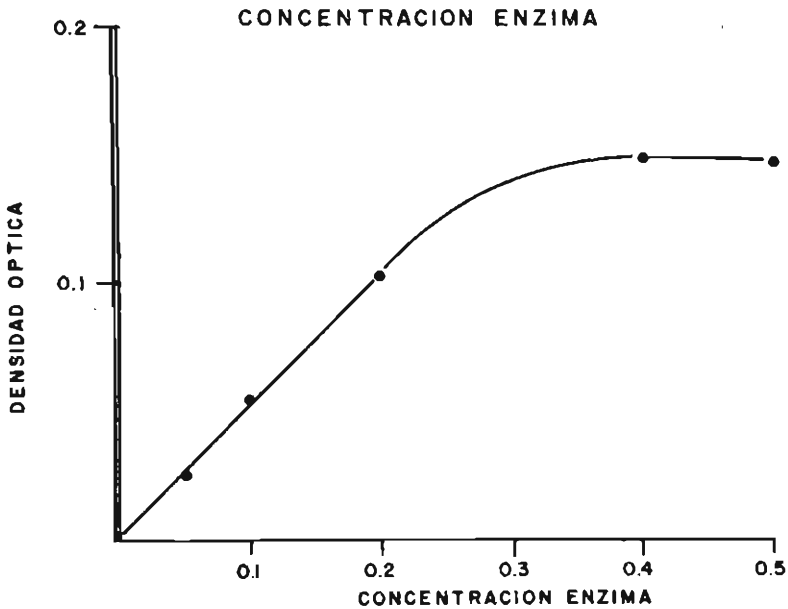
Después de que los primeros estudios eran en relación a la anemia han aparecido reportes del transtorno del metabolismo del ácido fólico, buscando su conexión con el aborto (23, 35, 36), la prematuridad (25, 45), el desprendimiento prematuro de placenta normoinserta (22, 28), y las malformaciones congénitas (24, 26).



GRAFICA 1

Ahora bien, siendo la deficiencia de ácido fólico en el embarazo el principal resultado de un aumento en su demanda como producto de su rápido crecimiento tisular, en la mayoría de los casos esta mayor demanda es suplida por una dieta satisfactoria, pero si ésta es inadecuada o si la demanda es excesiva, la deficiencia es el resultado lógico (18, 44). Por otro lado, en la Toxemia Grávida cuya etiología no se conoce con precisión, en los últimos tiempos se le ha dado gran importancia como elemento causal al factor nutricional (4, 5, 27), ligado en forma íntima probablemente al ácido fólico, siendo así como en nuestra Institución, en donde existe un grupo de especialistas dedicados exclusivamente al estudio de los apasionantes problemas

de la Toxemia Gravídica y que constituye la llamada "Clínica de la Toxemia del Embarazo", se ha dado capital importancia a los factores nutricionales, habiendo ya aparecido algunas investigaciones al respecto (6, 33), y considerándose todavía como factor de estudio capital en donde puede estar fincado gran parte del problema.



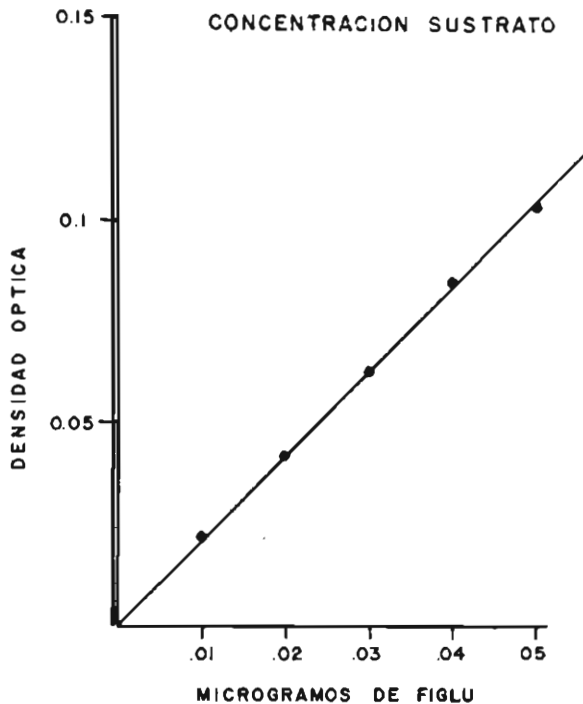
GRAFICA 2

El objeto fundamental de esta investigación es tratar de saber si en la mujer que padece los diversos grados de Toxemia Gravídica existe realmente insuficiencia de ácido fólico y secundariamente tratar de observar en qué forma esta insuficiencia puede afectar el curso del padecimiento o bien pueda considerarse como uno de los factores determinantes de Toxicosis Gravídica.

#### MATERIAL Y METODOS

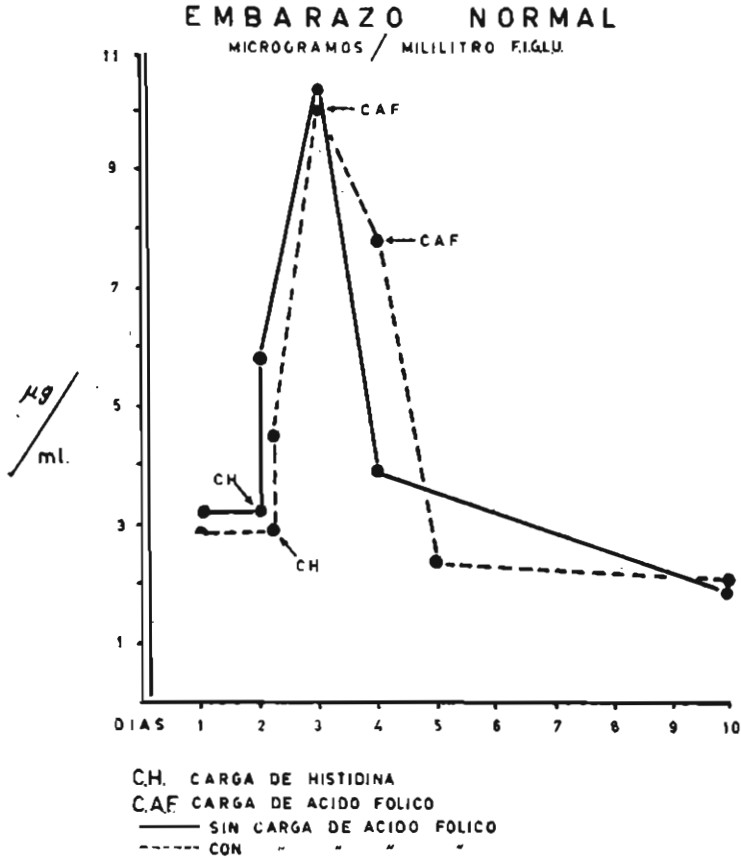
El presente estudio fue realizado en la sección de Toxemias del Hospital de Gineco-Obstetricia N° 1 del I.M.S.S., con la colaboración del Departamento de Bioquímica y del Departamento de Hematología de la misma Institución.

Se tomó como material de trabajo a 90 pacientes, de las que 16 curaban con un embarazo normal en el tercer trimestre de la gestación, y 74 mujeres embarazadas con la misma edad de la gestación, pero con la característica de estar complicadas con Toxemia Gravidica. A su vez este último grupo fue dividido de acuerdo con el grado de evolución del padecimiento, siguiendo para ello el criterio señalado en las normas del Hospital, en Pre-eclampsia Leve que comprendió 25 enfermas, Pre-eclampsia severa con 33 casos y Eclampsia Convulsiva con 16.



GRAFICA 3

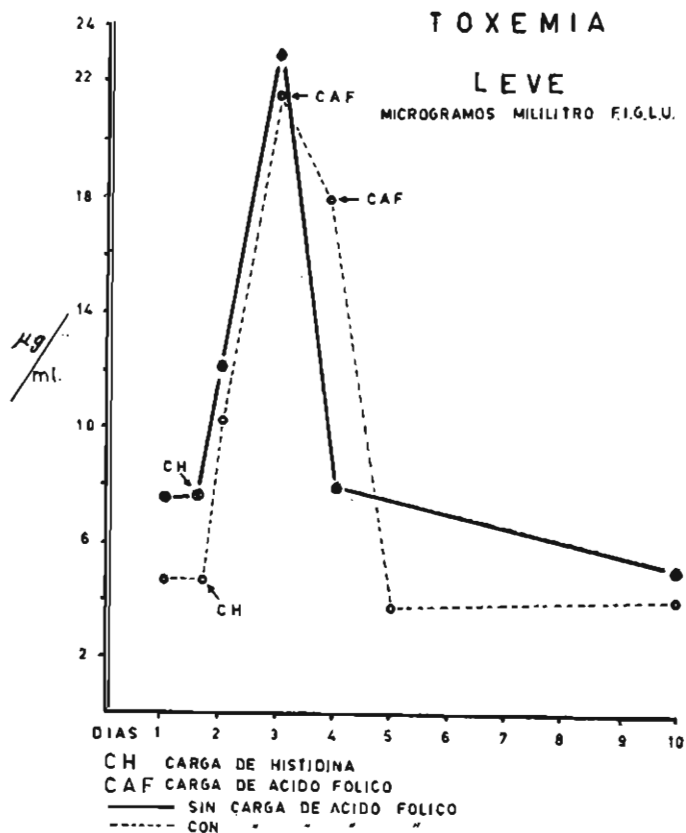
Al hacer la valoración de los niveles de ácido fólico, se dividieron los 90 casos estudiados en dos grupos diferentes, cuyo número fue más o menos semejante para cada uno de ellos, en ambos se hicieron las determinaciones administrando previamente dieta aprotéica por 24 horas, con el objeto de disminuir hasta donde fuese posible la ingesta alimenticia de Histidina y mantener a las pacientes en las mismas condiciones basales; en seguida en el primer día se llevó a cabo un control sin agregar ningún fármaco, dando una carga de 500 cc. de agua y recolectando la orina durante las 5 horas siguien-



GRAFICA 4

tes, tiempo de recolección que fue siempre el mismo para los controles sucesivos; en el segundo día se agregó por vía oral una carga de 10 gr. de Histidina pura; al tercer día un segundo control únicamente con la carga de agua señalada y para el grupo "A" de pacientes, se realizó al otro día y en las mismas condiciones un tercer control y a los 10 días después un control final; en cambio en el grupo "B" de pacientes, al día siguiente del segundo control se llevó a cabo la recolección después de haber inyectado por vía intramuscular una ampolleta de tres miligramos de Acido Folínico y al día siguiente una nueva determinación, después de una segunda inyección de Acido Folínico y por último, como en el primer grupo, un control final a los 10 días sin ninguna carga.

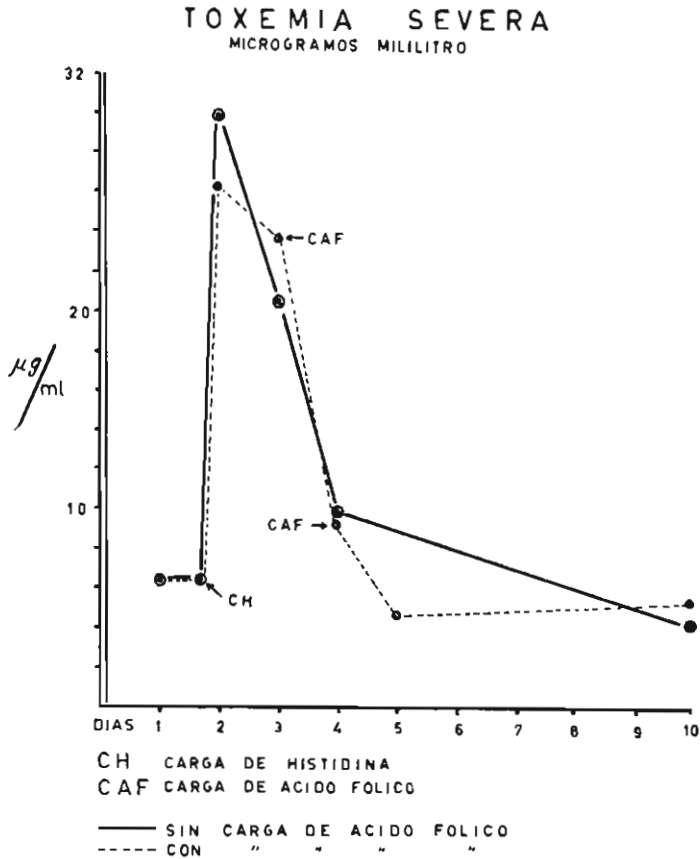
En todas las pacientes se utilizó el método de Tabor y Wyngarden (32), con la modificación hecha en el Hospital, para determinar la excreción de Formimino-glutámico por orina, como valor indicativo del nivel de ácido fólico en las pacientes, ya que como se dijo anteriormente, el ácido fólico es un co-factor en el metabolismo degradativo de la Histidina y cuando falta éste se encuentra un aumento en la excreción urinaria de FIGLU, y la técnica seguida para este proceso fue la siguiente:



GRAFICA 5

Se utilizó enzima cristalina preparada por la casa Sigma Chemical Co., practicándose curvas de concentración de sustrato y de actividad de la enzima, con las cuales llegamos a obtener buena actividad a una concentración de 665 mg., equivalente a 0.332 unidades por cada determinación.

El proceso se llevó a cabo colocando en tubos de ensayo de 10 x 75, 0.1 ml. de Buffer Fosfatos de Potasio IM ph 7.2· 0.1 ml. que equivalen a 0.75  $\mu$ M de ácido THF, 0.25 ml. de la preparación enzimática, agua destilada hasta 0.8 ml., y se desencadena la reacción con 0.2 ml. de orina problema previamente filtrada.



GRAFICA 6

Incubar a 25° C por 30 minutos, deteniendo la reacción con 0.3 ml. de ácido perclórico al 10%, dejar reposar dos horas a la temperatura ambiente, centrifugar y leer a una longitud de onda de 365  $\mu$ m. en espectrofotómetro Zeiss.

Con el fin de evitar la posible alteración en la lectura por la presencia de cromógenos, se corre un control para cada muestra, a la cual se le añade



la enzima después de parar la reacción con el ácido perclórico, obteniendo una lectura que se resta a cada muestra problema.

Al mismo tiempo se hace un blanco de reactivos, sin orina con el cual se lleva a cero de Densidad Óptica. Todas estas determinaciones se hacen por duplicado (Gráficas 2 y 3).

Con el objeto de valorar si la carencia de ácido fólico podría ser determinada a través del mielograma, en todos los casos se llevó a cabo estudio de médula ósea, por medio de punción biopsia del esternón.

### RESULTADOS

Los resultados obtenidos se mencionan en forma resumida en las tablas I, II, III, IV y V. En la primera de ellas se transcriben en forma sucinta los datos de edad materna, gravidez, edad del embarazo y peso del producto, en donde podemos notar que con edades semejantes de gravidez, el peso de producto desciende de acuerdo con la gravedad del padecimiento.

	EDAD MATERNA	GRAVIDEZ	EDAD DEL EMBARAZO	PESO DEL PRODUCTO
<b>EMBARAZO NORMAL</b>	<b>26</b>	<b>3</b>	<b>38</b>	<b>3 154</b>
<b>TOXEMIA LEVE</b>	<b>32</b>	<b>5</b>	<b>37</b>	<b>2 761</b>
<b>TOXEMIA SEVERA</b>	<b>31</b>	<b>5</b>	<b>37</b>	<b>2 859</b>
<b>ECLAMPSIA</b>	<b>23</b>	<b>3</b>	<b>37</b>	<b>2 468</b>

TABLA 1

En las últimas tablas podemos hacer notar que los resultados han sido manifestados haciendo el promedio del número total de los casos estudiados para cada grupo y las cifras han sido dadas en microgramos por mililitro. Y en la siguiente parte de la tabla se señalan el incremento de microgramos sobre el primer control y el por ciento de incrementos sobre el mismo control, para tratar de hacer más objetivas las diferencias en los resultados.

El resultado del mielograma llevado a cabo en las pacientes en estudio, manifestó en todas ellas hiperplasia global y reacción normoblástica moderada, y en el 22% de los casos se encontró la aparición de células intermedias entre pronormoblastos y megaloblastos, correspondiendo todas ellas a los grupos de Toxemia Severa y Eclampsia.

E M B A R A Z O N O R M A L								
	CONTROL I	CARGA HISTIDINA	CONTROL II	CONTROL III	CONTROL 10 DIAS	ACIDO FOLICO I	ACIDO FOLICO II	CONTROL ACIDO FOLICO
DIA	1	2	3	4	10	4	5	10
MICROGRAMOS POR MILILITRO	3.357	6.885	10.387	3.950	1.900	7.943	2.228	2.376
MICROGRAMOS DE INCREMENTO SOBRE CONTROL: I		2.528	7.030	0.593	0	4.586	0	0
% DE INCREMENTO SOBRE CONTROL: I		75	209	18	0	137	0	0

TABLA 2

## COMENTARIO

Por los datos anteriores podemos observar que en el grupo de pacientes con embarazo normal (Gráfica 4), existen niveles de FIGLU urinario en cifras de 3 ug./ml. antes de administrar Histidina y un ascenso inmediato después de su ingesta, con su nivel máximo al tercer día de estudio de 10 ug./ml.; estas cifras son comparables a las reportadas por E.D. Hibbard (22, 23, 25), quien encuentra 15 ug./ml. en sus pacientes control después de administrar Histidina. Alcanzado el máximo de eliminación, el descenso es rápido y éste se mantiene en niveles aún menores que el control inicial; es interesante notar, en contra de lo reportado (16, 21, 23, 29, 31), etc.), que el máximo de eliminación no se obtiene después de 5 horas de la ingesta de Histidina, pues esto se prolonga hasta las 24 horas siguientes. En este grupo al administrar cargas de ácido fólico, la curva de eliminación desciende paralela a la anterior, pero llega más rápidamente a cifras menores del control inicial para después seguir un patrón de eliminación semejante.

En los grupos siguientes, no es posible aún comparar nuestros resultados con los de otros autores, ya que en la literatura a nuestro alcance no encontramos estudios que hagan mención de esta deficiencia o alteración metabólica del ácido fólico en las Toxemias del Embarazo. Cabe pues hacer notar que este reporte constituye hasta el momento una de las primeras investigaciones al respecto, que llevan una vez más la tendencia de aportar nuevos horizontes en la patología y factores causales o predisponentes en las Toxemias del estado grávido puerperal.

En el grupo de Toxemia Leve (Gráfica 5), la eliminación de FIGLU es en todo idéntico al anterior, excepto su mayor eliminación, ya que en éste alcanza cifras de 22 ug./ml. Otros puntos de similitud están dados por el máximo logrado hasta las 24 horas siguientes de la carga de Histidina y su mayor descenso cuando se administran cargas de ácido fólico.

Cuando la intensidad de la Toxemia es mayor, la eliminación urinaria de FIGLU es diferente a lo observado en los grupos previos, ya que al administrar Histidina, el máximo nivel de ug./ml. se observa a las 5 horas de esta carga, en cifras de 30 ug./ml., para el grupo de Toxemia Severa (Gráfica 6). La eliminación posterior es semejante a lo descrito en los grupos previos, tanto si se da carga de ácido fólico, como si este elemento no es administrado. En ambos casos, las cifras finales son siempre menores que la eliminación inicial.

T O X E M I A L E V E								
	CONTROL I	CARGA HISTIDINA	CONTROL II	CONTROL III	CONTROL 10 DIAS	ACIDO FOLICO I	ACIDO FOLICO II	CONTROL ACIDO FOLICO
DIA	1	2	3	4	10	4	5	10
MICROGRAMOS POR MILILITRO	7.674	12.110	23.081	7.854	5.183	17.685	3.992	4.050
MICROGRAMOS DE INCREMENTO SOBRE CONTROL I		4.436	15.407	0.180	0	10.011	0	0
% DE INCREMENTO SOBRE CONTROL I		58	201	2	0	130	0	0

TABLA 3

En el grupo de pacientes cuyo embarazo se vio complicado con Toxemia Convulsiva, Eclampsia (Gráfica 7), ofrece variantes que ameritan consideraciones especiales en la paciente con mayor alteración metabólica en éste y otros aspectos; es así que en los controles iniciales la cantidad de ug./ml., es idéntica a la observada en la toxemia severa, pero al administrar la carga de Histidina, las cifras se elevan en proporción importante, llegando 5 horas después hasta 80 ug./ml.; sin embargo, el descenso es rápido e inmediato hasta niveles aún menores que el inicial; si en este momento se administra ácido fólico, el patrón de eliminación se mantiene en esos límites. Un fenómeno en todo distinto a lo observado es un segundo ascenso si no se administra ácido fólico y si es de esperar, como pensamos, que el mayor disturbio metabólico

existe en estas pacientes, nuevas investigaciones serán necesarias para observar si este segundo ascenso se mantiene, desciende o aumenta y sacar con ello conclusiones más firmes en estos aspectos.

Tomando como base el "incremento" de eliminación urinaria de FIGLU (Gráfica 8), los resultados son por demás significativos, ya que a mayor severidad de la toxemia, mayor incremento de eliminación, cifras que no ameritan discusión si comparamos los 3 ug./ml. de la embarazada normal con los 50 ug./ml. en la paciente con Eclampsia.

La gran mayoría de los autores (19, 20, 25, 32, 36, 39, etc.), han tomado como base de sus estudios eliminaciones de FIGLU. Después de 5 horas de administrada la carga de Histidina, nuestros resultados nos permiten afirmar que es necesario el seguir determinaciones más adelante, ya que en los grupos de Embarazo Normal y Toxemia Leve, esta eliminación máxima se observa hasta las 24 horas.

T O X E M I A S E V E R A								
	CONTROL I	CARGA HISTIDINA	CONTROL II	CONTROL III	CONTROL 10 DIAS	ACIDO FOLICO I	ACIDO FOLICO II	CONTROL ACIDO FOLICO
DIA	1	2	3	4	10	4	5	10
MICROGRAMOS POR MILILITRO	6.394	20.174	20.655	9.810	4.351	9.220	4.798	5.409
MICROGRAMOS DE INCREMENTO SOBRE CONTROL I		23.700	14.261	3.416	0	2.826	0	0
% DE INCREMENTO SOBRE CONTROL I		372	223	53	0	44	0	0

TABLA 4

La administración de ácido fólico determina niveles menores de eliminación urinaria de FIGLU, sin embargo, los grupos que menos responden a la primera dosis (3 mg.) son los de embarazo normal y Toxemia Leve, no sucediendo así en los restantes y es hasta la segunda dosis que el incremento de FIGLU es de 0 en todos los grupos analizados. Sin dejar de reconocer que esta dosis total de 6 mg. no sea la adecuada, si es notoria la respuesta al fármaco cuando la Toxemia reviste gravedad indudable, esto significa quizá, que a mayor respuesta, primará mayor deficiencia de ácido fólico.

Con el fin de ejemplificar más nuestros resultados, hemos determinado el % de incremento de eliminación urinaria de FIGLU y sólo es conveniente observar la gran diferencia porcentual que hay entre el grupo de embarazadas normales y el de pacientes con Eclampsia, 200 y 750%, respectivamente (Gráfica 9).

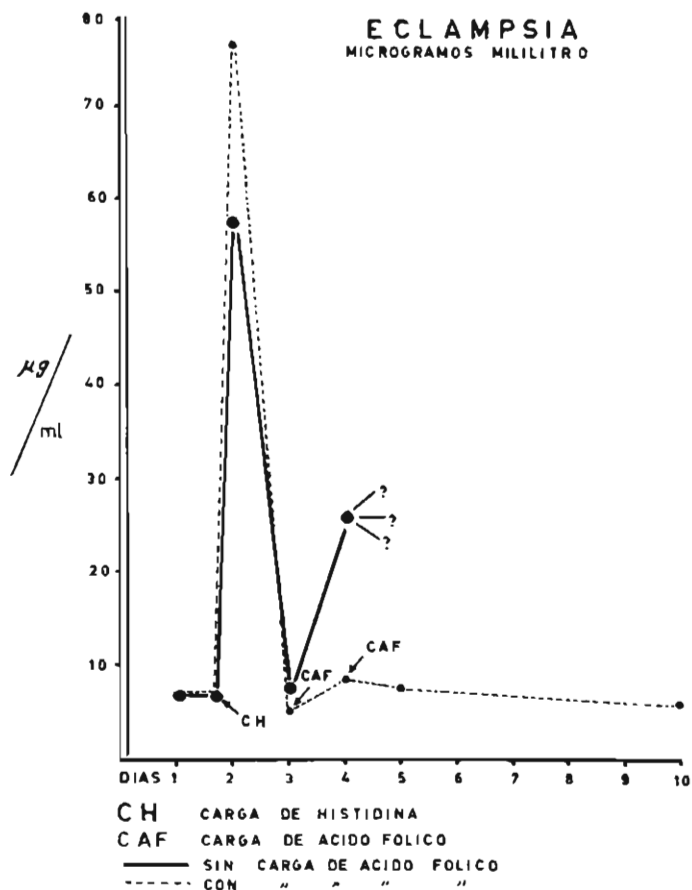
E C L A M P S I A								
	CONTROL I	CARGA HISTIDINA	CONTROL II	CONTROL III	CONTROL 10 DIAS	ACIDO FOLICO I	ACIDO FOLICO II	CONTROL ACIDO FOLICO
DIA	1	2	3	4	10	4	5	10
MICROGRAMOS POR MILILITRO	6.760	57.932	7.833	26.300		8.433	6.902	6.025
MICROGRAMOS DE INCREMENTO SOBRE CONTROL I		51.172	1.073	19.540		1.673	0.142	0
% DE INCREMENTO SOBRE CONTROL I		757	16	289		25	2	0

TABLA 5

La causa de las alteraciones metabólicas en la Toxemia del embarazo es un punto que aún no es posible determinarlo; las investigaciones para explicar la etiología han variado y seguido cursos distintos, y en ocasiones aún contradictorias, se han invocado factores hormonales, tóxicos, etc., pero en los últimos años el mayor número de ellas toman como punto importante de partida los estados de carencia nutricional, sin dejar de considerar algunos más ya conocidos como clásicos.

No pensamos que los resultados de nuestro estudio, referente a la deficiencia de ácido fólico constituya el factor determinante, pero sí podemos decir que tiene importancia trascendental, ya que en las únicas fuentes de Histidina las constituyen la vía exógena y las proteínas tisulares y si además la dieta es pobre y determina carencia primaria de ácido fólico, la secuencia metabólica e interacción de estos dos elementos determina como causa final una pobre formación de Purinas y Nucleótidos, elementos por demás indispensables en el desarrollo tisular; es posible que al estar alterada esta secuencia metabólica por deficiencia primaria de ácido fólico, cause productos con bajo peso y alteraciones del tipo de la hipoplacentosis en estos estados de toxemia pura, ya que en otros tipos de toxemia, como en la Hidropesía

Fetal y Diabetes, ocurren fenómenos opuestos, o sea productos de peso mayor e hiperplacentosis, pero también los factores etiológicos y fisiopatológicos son distintos.

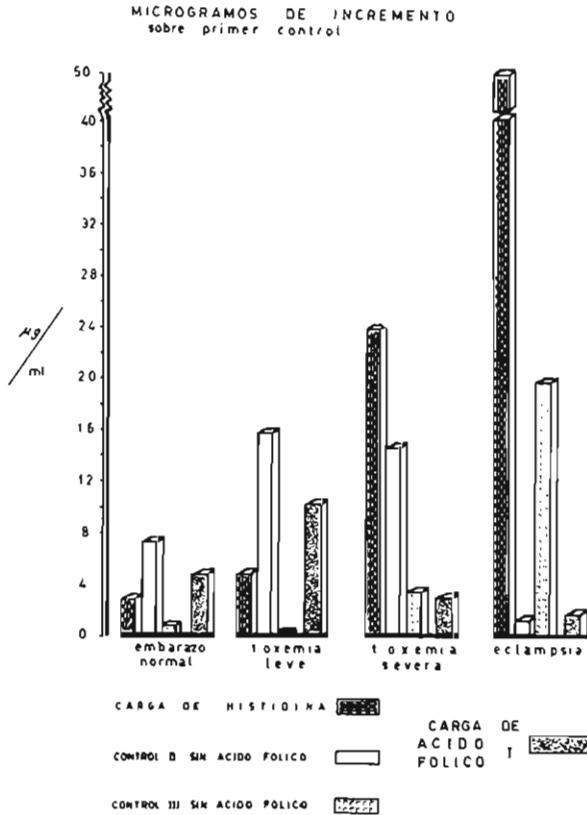


GRAFICA 7

Dado el número reducido de pacientes en "algunos" de nuestros grupos, no podemos emitir conclusiones definitivas; este estudio constituye sólo una fase de nuestra investigación que tiene, como fue nuestro deseo al iniciarla, a obtener resultados que permiten valoraciones estadísticas y contrapruebas clínico-terapéuticas. Sea tomada, pues, esta comunicación sólo como el inicio de una línea de investigación que deseamos ver terminada, para contribuir,

si fuese posible, a aclarar o encontrar la etiología de tantos problemas obstétricos que aún permanecen oscuros.

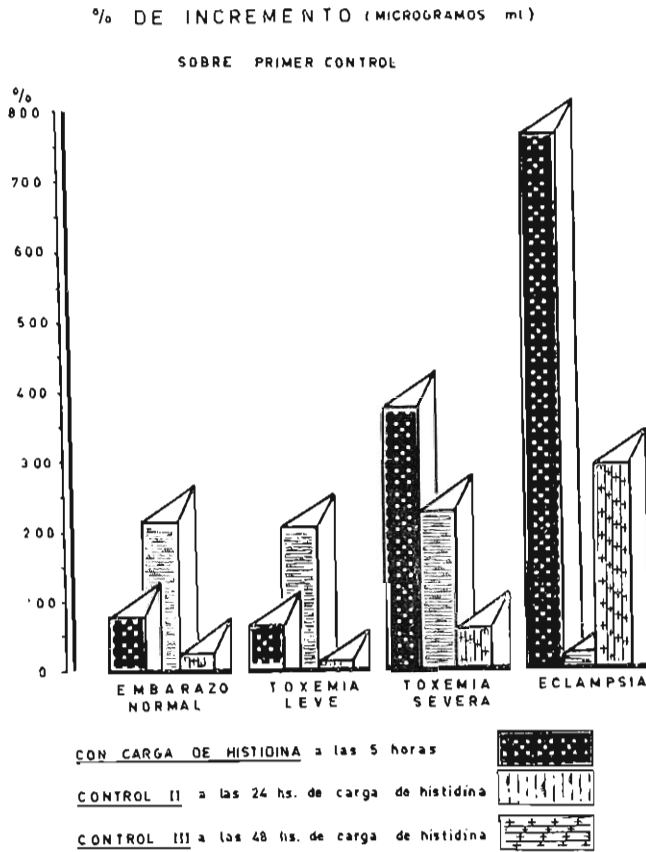
Por lo que se refiere a los resultados obtenidos en el Mielograma, podemos hacer notar que las alteraciones encontradas corresponden a anemias ferroprivas y no a deficiencia de ácido fólico y el hecho de que existan un 22% de casos con células intermedias entre pronormoblastos y megaloblastos,



GRAFICA 8

que pueden interpretarse como una manifestación de deficiencia inicial de ácido fólico, presente sólo en los casos de mayor gravedad del padecimiento y de acuerdo con las determinaciones de formomino-glutámico ya señalados en nuestro estudio, los de mayor deficiencia de ácido fólico.

Lo cual nos hace suponer, como ya había sido señalado por otros autores (10, 12, 13, 17, 34), que sólo las deficiencias severas o muy prolongadas de ácido fólico son capaces de producir alteraciones en la médula ósea y en cambio las modificaciones discretas no dan manifestaciones en el mielograma.



GRAFICA 9

RESUMEN Y CONCLUSIONES

- 1.—Se describe una modificación a la técnica de Tabor y col., para determinar la eliminación urinaria de ácido formimino-glutámico (FIGLU).



- 2.— Se hace un estudio comparativo de 90 pacientes, divididas en 4 grupos: Embarazadas Normales y complicado su embarazo con Toxemia Leve, Severa y Eclampsia; investigando en cada una de ellas eliminación espontánea de FIGLU, con carga de Histidina y con carga de ácido fólico.
- 3.— Las pacientes con embarazo normal tienen incrementos de eliminación, que hacen sugestiva una deficiencia mínima de ácido fólico.
- 4.— En las pacientes con embarazo complicado, esta deficiencia es mayor, de acuerdo con la gravedad del padecimiento y no deja lugar a dudas este fenómeno en la Toxemia Severa y en la Eclampsia Convulsiva.
- 5.— Se observa que esta carencia es modificada por la administración exógena de Acido Fólico, con la cual hay una regresión a la normalidad, en la excreción de FIGLU urinario.
- 6.— Nuestros resultados permiten afirmar que en la Toxemia del Embarazo existe deficiencia de Acido Fólico, pero no podríamos aseverar que éste constituya el factor etiológico.

#### SUMMARY

A comparative study of the metabolism of folic acid has been made in two groups: 16 normal pregnant women and 74 women with toxemia of pregnancy; in this group an increased excretion of formimino-glutamic acid was observed, indicating a deficiency of folic acid; this phenomenon was normalized by the administration of folic acid. These results demonstrate that in patients with toxemia of pregnancy there is a deficiency of folic acid, but do not establish the relationship between both.

## BIBLIOGRAFIA

1. BACHI C., COSCIA G.C., ROSSI M. y CAGLIERO L. *Minerva Méd.* 52: 3728, 1961.
2. BALDRIDGE R.C. *J. Biol. Chem.* 231 (1): 207, 1958.
3. BERRY V. et Al.: *Brit. Med. J.*, 5365: 1103, 1963.
4. BREWER, T.H. y MIALI J.B. *Am. J. Obst. and Gynec.* 84: 1253, 1962.
5. BURKE B.S. *Am. J. Obst. and Gynec.* 46: 38, 1953
6. CASTELAZO AYALA L., CALDERON MARQUEZ J. J., CHAVEZ AZUELA J., MAQUEO M. *Gaceta Médica de Mex.* 95: 967, 1965.
7. CHANARIN I., MAC GIBSON B. M., O'SULLIVAN W. S. y MOLLIN D. L.: *Lancet* 2: 634, 1959
8. CHANARIN I., BENNETT MC. y BERRY V. *J. Clin. Path.* 15: 269, 1962.
9. CHANARIN I., ROTHMAN D. y WATSON WILLIAMS E. S. *Lancet* 1: 1068, 1963.
10. CHANARIN I. *Brit. Med. J.* 5433: 480, 1965.
11. CHISOLM M.: *Brit. Med. J.* 5421-1366, 1964.
12. DAWSON D. W.: *J. Obst. Gynaec. Brit. Comm.* 69: 38, 1962.
13. ECHEVARRI H. *Rev. Columbia Obst. Gynec.* 15: 271, 1964.
14. ELLIOT B. A.: *Brit. Med. J.* 5435: 626, 1965.
15. ENDOZIEN J. C.: *Lancet* 2: 1149, 1964.
16. FOX M. R. y LUDWIG W. S.: *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 108: 703, 1961.
17. FRASER J. L. *Am. Obst. Gynec.* 89: 532, 1964.
18. GIRDWOOD R. H.: *Lancet* 2, 53, 1953.
19. GORESKY R.A. et Al.: *J. Clin. Invest.* 42: 1841, 1963.
20. GRIFFIN M. J. et Al.: *J. Biol. Chem.*, 239: 106, 1964.
21. HIBBARD, E. D.: *J. Obst. Gynec. British. Comm.* 69: 739, 1962.
22. VARADI S. *Brit. Med. M.* 5434: 656, 1965.
23. HIBBARD, M. B. y HIBBARD, E. D.: *Brit. Med. J.* 12: 1430, 1963.
24. HIBBARD, B. M.: *J. Obst. Gynec. Brit. Com.* 71: 529, 1964.
25. HIBBARD, E. D.: *Lancet* 2: 1146, 1964.
26. HIBBARD, B. M.: HIBBARD, E. D. y JEFFCOATE, M. A.: *Act. Obst. Gynec. Scand.* 44, Fasc. 3,375-400, 1965.
27. HIBBARD, F. D.: *Lancet*, 1: 1254, 1965.
28. HOBSON, W.: *J. Hyg.* 46: 198, 1948.
29. HUSAIN O. A.: *J. Obst. Gynec. Brit. Comm.* 70: 821, 1963.
30. KNOWLES, M. T.: *Lancet* 2, 347, 1960.
31. KOHLER H. G.: *J. Obst. Gynec. Brit. Comm.* 70: 828, 1963.
32. LILLIE, E. W.: *J. Obst. Gynec. British. Comm.* 69: 736, 1962.
33. LUHBY A. L., COOPERMON J. M. y TELLER, D. W.: *Am. J. Clin. Nutr.* 7: 397, 1959
34. MAQUEO M., CASTELAZO AYALA, L., CERVANTES L. *Obst. and Gynec.* 23: 224, 1964.
35. MARTIN R. G.: *J. Biol. Chem.* 238: 257, 1963.
36. MARTIN R. G.: *J. Obst. Gynec. Brit. Comm.* 71: 400, 1964.
37. MARTIN R. H.: *Lancet* 1: 670, 1965.
38. METS J., STEVENS K., KRAWITZ S. y BRANDT V.: *J. Clin. Path.* 14: 622, 1961.
39. O'BRIENS J. S. A. *Review Cancer Res.* 22: 267, 1962.
40. RANGLER D. H. y RABINOWITZ J. C. *Anal. Biochem.* 4: 116, 1962
41. REYNOLDS, J. J. et Al.: *J. Biol. Chem.* 239: 317, 1964.
42. RABINOWITZ, J. C. y PRICER W. F.: *J. Biol. Chem.*, 229: 321, 1957.
43. SALAZMAN N. P., EAGLE H. I. y SEBRING E. D.: *J. Biol. Chem.* 230: 1001, 1958.
44. SALOMONS, E.: *J. Obst. Gynec. British. Comm* 69: 724, 1962.
45. SANTINI R. et Al.: *Amer. J. Clin. Nutr.*, 14: 205, 1964.
46. SHOJAMA A. M.: *J. Pediat.* 64: 323, 1964.
47. SILVERMAN M. C. y GARDINER, R. C.: *J. Nat. Canc. Inst.*, 20: 71, 1958.
48. SPOLTER P. D. y BALDRIDGE R. C.: *J. Chem.* 238: 2071, 1963.
49. SPRAY G. H. y WITTS L. J.: *Lancet* 2: 702, 1959.
50. TROWBRIDGE, J. L.: *J. Maine Med. Ass.* 55: 223, 1964.