

Homocisteína y gestación

Eva-Llúcia López-Quesada^a, M.^a Antonia Vilaseca^b y Santiago González^a

^aServicio de Ginecología y Obstetricia. ^bServicio de Bioquímica. Laboratorio de Metabolopatías. Hospital Universitari Sant Joan de Déu. Esplugues de Llobregat. Barcelona.

Homocisteína; Gestación; Defectos del tubo neural; Aborto de repetición; Preeclampsia; Crecimiento fetal retardado

Numerosos estudios prospectivos y retrospectivos han evi- denciado durante los últimos años que la hiperhomocisteí- nemia es un factor de riesgo de enfermedad aterosclerótica cardiovascular, cerebrovascular y de tromboembolismos arteriales y venosos¹⁻⁴. Por otra parte, se ha aceptado amplia- mente que el folato es un factor preventivo de complicacio- nes durante el embarazo⁵, y parece evidente que su acción preventiva está relacionada con el metabolismo de la homocisteína⁶⁻⁸.

La homocisteína se ha descrito como un importante marcad- dor biológico de complicaciones y pronóstico adverso en el embarazo⁷. La cuestión estriba en saber si es un marcador biológico por asociarse a la existencia de un déficit de folato, o si el efecto vascular de la homocisteína es un factor contribuyente a este mal pronóstico. Así mismo, es impor- tante conocer la implicación de las alteraciones o disfuncio- nes de la vía metabólica metionina-homocisteína en los trastornos de la reproducción.

Resumiremos brevemente el metabolismo de la homocisteí- na, así como los determinantes de la hiperhomocisteinemia, para analizar la posible implicación de este aminoácido en los procesos involucrados en la reproducción.

Metabolismo de la homocisteína

La homocisteína es un aminoácido sulfurado del metabolis- mo intermedio implicado en diferentes vías metabólicas (fig. 1): transulfuración, remetilación, metabolismo del folato y de la cobalamina.

La homocisteína se deriva de la metionina a través de nu- merosas reacciones de transmetilación, en las que intervie- ne la S-adenosilmetionina (SAM). Existen varias enzimas implicadas en el metabolismo de la homocisteína, y la acti- vidad relativa de cada una de ellas depende del estado me- tabólico del momento y de la concentración plasmática de SAM. Cuando existe metionina y SAM en exceso, la homocisteína sigue la vía de la transulfuración hacia cisteína, activándose la cistationina β -sintetasa (CBS), que utiliza la vi- tamina B_6 como cofactor. Si las condiciones metabólicas muestran un balance negativo de metionina y de SAM, la homocisteína, a través de la metionina sintetasa (MS), que utiliza la vitamina B_{12} como cofactor y el metiltetrahidrofolato como sustrato, se convierte en metionina. La formación del metiltetrahidrofolato está catalizada por la metilentetrahidrofolato reductasa (MTHFR), enzima que tiene una in- fluencia indirecta pero importante sobre la remetilación de la homocisteína a metionina.

Correspondencia: Dra. E.LI. López-Quesada.
Servicio de Ginecología y Obstetricia. Hospital Universitari Sant Joan de Déu. Passeig de Sant Joan de Déu, 2. 08950 Esplugues de Llobregat. Barcelona.
Correo electrónico: evalq@hotmail.com

Recibido el 5-6-2000; aceptado para su publicación el 12-7-2000

Med Clin (Barc) 2000; 115: 352-356

Hiperhomocisteinemia. Factores determinantes

¿Qué entendemos por hiperhomocisteinemia?

La concentración normal de homocisteína plasmática en la población general adulta se encuentra entre 5 y 15 $\mu\text{mol/l}$ ⁹, según se ha descrito en la bibliografía. En general, se consideran hiperhomocisteinemias las concentraciones superiores a 15 $\mu\text{mol/l}$ (tabla 1), aun cuando en cada estudio poblacional se define la hiperhomocisteinemia como la concentración de homocisteína total superior al percentil 95 de la población de referencia.

En nuestra población de mujeres sanas, en edad fértil y fuera de la gestación ($n = 75$), la normalidad se encuentra entre 5,8 (P_5) y 12,8 $\mu\text{mol/l}$ (P_{95})¹⁰.

Existen pocos autores que hayan calculado los valores de normalidad durante la gestación. Para Khong y Hague¹¹, valo- res superiores a 10,9 $\mu\text{mol/l}$ durante el embarazo se consideran hiperhomocisteinemia. Este valor lo obtienen de la po- blación gestante australiana a las 28 semanas de gestación. Las hiperhomocisteinemias graves aparecen normalmente en los casos de homocistinuria, que está causada por la de- ficiencia de actividad de CBS, MTHFR o MS. Éstas son en- fermedades autosómicas recesivas, cuyos enfermos sufren, entre otros síntomas, afección del sistema nervioso central, y mueren prematuramente de accidentes vasculares. Sin embargo, la hiperhomocisteinemia grave es muy poco fre- cuente. La hiperhomocisteinemia leve tiene una prevalencia en la población general de un 5 a un 7%⁹. Estos pacientes no presentan la clínica de los homocistinúricos, ya que,

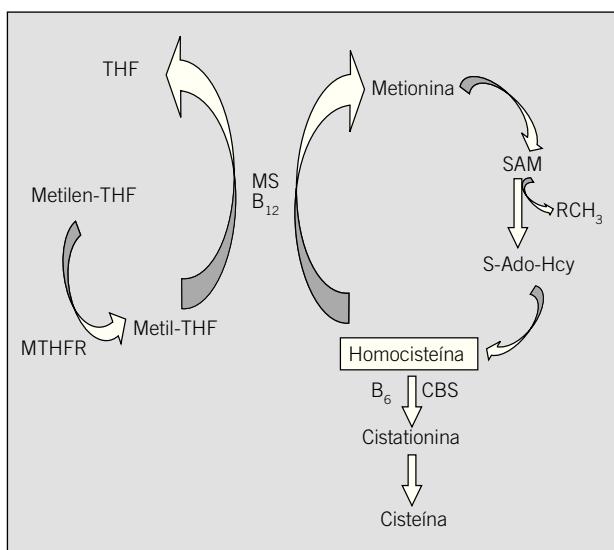


Fig. 1. Metabolismo de la homocisteína.
MS: metionina sintetasa; MTHFR: metilentetrahidrofolato-reductasa; CBS: cistationina β -sintetasa; THF: tetrahidrofolato; SAM: S-adenosil metionina; S-Ado-Hcy: S-adenosil homocisteína.

aunque pueden presentar accidentes vasculares prematuros en la infancia¹², habitualmente se mantienen asintomáticos hasta la tercera o cuarta décadas de la vida, y es entonces cuando desarrollan problemas coronarios o trombosis venosas y arteriales de repetición, pudiendo presentar también problemas durante la gestación en la población femenina (abortos de repetición, preeclampsia, *abruptio placentae*, retraso de crecimiento intrauterino, defectos del tubo neural y muerte perinatal).

Hay hiperhomocisteinemias que podrían pasar inadvertidas en una analítica basal y que pueden detectarse con una sobrecarga oral de 100 mg/kg de metionina, determinándose la homocisteína plasmática entre 4 y 8 h después. Esta prueba debe llevarse a cabo con cuidado, sobre todo en gestantes, ya que podría desencadenar una hiperhomocisteinemia aguda que podría provocar un accidente vascular. Leeda et al¹³ afirman que es mejor el uso de la sobrecarga de metionina para detectar una alteración del metabolismo de la homocisteína, pues utilizando sólo la determinación basal de este aminoácido se detectarían únicamente la mitad de los casos de hiperhomocisteinemia. Sin embargo, según otros autores, es mucho más útil la determinación de la homocisteína basal para detectar a los portadores de la variante termolábil de la MTHFR, ya que la sobrecarga de metionina detecta principalmente disfunciones metabólicas de la homocisteína en relación con la vía de la transulfuración hacia cisteína porque, en exceso de metionina, la función catalítica de la MTHFR no se halla activada⁹.

Homocisteína en líquido amniótico

Aunque los aminoácidos y proteínas en el líquido amniótico son principalmente de origen materno, el feto también contribuye en cierta manera a la metabolización y concentración final de estos componentes en el líquido amniótico.

De esta manera, la concentración de homocisteína en el líquido amniótico estará influenciada por el metabolismo materno y el fetal. La concentración de homocisteína total en el líquido amniótico dependerá de la concentración de este aminoácido en el plasma materno, así como de la cantidad de homocisteína y derivados excretados por los riñones fetales¹⁴.

En condiciones normales, la concentración de metionina es mayor, y la de homocisteína menor en el líquido amniótico que en la sangre materna. Es, pues, razonable pensar que el buen desarrollo fetal precisa de altos valores de metionina. Como precursora de SAM, principal donadora de grupos metilo en las reacciones de transmetilación, incluyendo la metilación del ADN y ARN, el déficit de metionina puede tener consecuencias graves en el feto^{15,16}.

Así pues, la determinación de homocisteína en el líquido amniótico podría utilizarse para el diagnóstico de anomalías en el metabolismo fetal de la homocisteína.

¿Cuáles son los principales determinantes de la concentración de homocisteína?

Los determinantes de la concentración plasmática de homocisteína se presentan resumidos en la tabla 2. Los hemos clasificado de la siguiente manera:

1. Factores fisiológicos.
2. Factores genéticos.
3. Factores patológicos.
4. Factores externos.

1. **Factores fisiológicos.** Las mujeres tienen valores de homocisteína menores que los varones. Esto es debido principalmente al efecto de las hormonas sexuales¹. Así mismo,

TABLA 1

Clasificación de las hiperhomocisteinemias⁴⁰

Hiperhomocisteinemias	Concentración de homocisteína
Moderadas	15-30 µmol/l
Intermedias	30-100 µmol/l
Graves	> 100 µmol/l

TABLA 2

Factores determinantes de la concentración plasmática de homocisteína

	Efecto sobre la homocisteinemia
Factores fisiológicos	
Edad	↑
Sexo masculino	↑
Índice de masa corporal	↓
Estado hormonal estrogénico	↓
Embarazo	↓
Factores genéticos	
Homocigosidad para deficiencia de CBS	↑↑↑
Homocigosidad para deficiencia de MTHFR	↑↑↑
Deficiencias del metabolismo de la cobalamina	↑↑↑
Síndrome de Down	↓
Variable termolábil de MTHFR	↑
Heterocigosidad para deficiencia de CBS	↑
Heterocigosidad para deficiencia de MTHFR	↑
Factores patológicos	
Insuficiencia renal	↑↑
Déficit de folatos	↑↑
Déficit de vitamina B ₁₂	↑↑↑
Déficit de vitamina B ₆	↑↑
Hipotiroidismo	↑
Factores externos	
Ingestión de vitaminas	↓
Consumo de tabaco	↑
Consumo de café	↑
Actividad física	↓
Medicación	
Antagonistas de folatos (metotrexato)	↑
Antagonistas vitamina B ₁₂ (óxido nitroso)	↑↑
Antagonistas vitamina B ₆	↑
Antiepilepticos	↑
Contraceptivos, terapia hormonal	↓

Modificada de Refsum et al¹. CBS: cistationina β -sintetasa; MTHFR: metilentetrahidrofolato-reductasa.

las concentraciones de homocisteína varían a lo largo de la vida de la mujer según la influencia de las hormonas esteroides. Las concentraciones de homocisteína, tanto las basales como las posteriores a una sobrecarga de metionina, son mayores en mujeres posmenopáusicas que en premenopáusicas¹⁷. Teniendo en cuenta el efecto lesivo que parece tener la homocisteína sobre el endotelio vascular, algunos autores conjeturan que uno de los posibles factores que aumentan el riesgo cardiovascular en mujeres posmenopáusicas puede ser el aumento de homocisteína. Además, existen datos de que las concentraciones basales de homocisteína total en suero se reducen significativamente con la terapia hormonal sustitutiva^{17,18}, aumentando los estrógenos la actividad metionina-sintetasa del riñón.

Por otro lado, durante la gestación, la concentración de homocisteína disminuye. Bonnette et al¹⁹ han encontrado concentraciones un 60% menores en gestantes de segundo trimestre respecto a controles no gestantes, independientemente de la toma de folatos. Según Andersson et al²⁰, la concentración de homocisteína en la gestante es de 6,1 µmol/l en el tercer trimestre, en comparación con 9,5 µmol/l, calculados de 6 a 20 semanas posparto.

La menor concentración de homocisteína observada en las pacientes gestantes puede ser una respuesta fisiológica al embarazo en mujeres sanas, debido a la hemodilución por

el aumento del volumen plasmático durante el embarazo, a la disminución de la concentración de la mayoría de aminoácidos durante la gestación, a las influencias hormonales (estrógenos) y al aumento de la demanda tanto materna como fetal de metionina.

2. Factores genéticos. La acumulación de homocisteína puede ser el resultado de la alteración de tres reacciones enzimáticas representadas en la **figura 1**:

- cistationina- β sintetasa (CBS), que necesita la vitamina B₆ como cofactor;
- metionina sintetasa (MS), que necesita la vitamina B₁₂ y la transferencia del grupo metilo del 5-metiltetrahidrofolato;
- 5,10 metilentetrahidrofolato reductasa (MTHFR): esta enzima cataliza la reducción del 5,10-metilentetrahidrofolato a 5-metiltetrahidrofolato, que es necesario para la remetilación de la homocisteína a metionina.

Las hiperhomocisteinemias leves suelen ser secundarias a la condición de heterocigoto para la deficiencia de la cistationina β -sintetasa (cuya frecuencia en la población normal es de 1/70-1/200)¹¹ o a la de homocigoto para un polimorfismo común en la población general, la mutación C677T de la MTHFR²¹. El gen que codifica esta enzima está localizado en el cromosoma 1, *locus* 1p36.3. Esta mutación, consistente en el cambio de una citosina (GCC) por una timina (GTC) en el nucleótido 677 (C677T), origina la sustitución de una alanina por una valina en la proteína enzimática, reduciendo la actividad de la enzima y causando termolabilidad. Los homocigotos para esta mutación suponen entre un 5 y un 15% de la población (según las áreas geográficas), y al poseer una actividad enzimática disminuida (alrededor de un 50%)²² pueden tener acumulaciones leves de homocisteína en sangre²³.

La población mediterránea tiene mayor prevalencia de esta mutación (13-18%) que la del norte de Europa²⁴.

Los individuos homocigotos para la variante termolábil de la MTHFR, además de concentraciones séricas de homocisteína elevadas, también presentan concentraciones plasmáticas e intraeritrocitarias de folatos menores²³. El genotipo homocigoto de la mutación C677T de la MTHFR influye en la concentración plasmática de homocisteína sólo cuando las cifras de folato se encuentran por debajo del valor medio, en el límite inferior del intervalo normal²². Todo parece indicar que la variante termolábil de la MTHFR crea un requerimiento superior de folatos, y por tanto son estos individuos homocigotos para la variante termolábil los que más se beneficiarían de los suplementos de folatos.

Se están estudiando otras mutaciones de la enzima MTHFR y de otras enzimas que podrían causar también hiperhomocisteinemia.

3. Factores patológicos. Cuando existe déficit de folato, las concentraciones de homocisteína aumentan^{19,25} y las de metionina disminuyen. La prevalencia del déficit de folatos es, aproximadamente, del 9% en la población general¹⁵. Los factores que predisponen a este déficit se recogen en la **tabla 3**.

También se produce hiperhomocisteinemia cuando existen déficit de vitaminas B₆ o B₁₂, esenciales para el normal metabolismo de la homocisteína.

Otra causa importante de hiperhomocisteinemia es la insuficiencia renal. Ésta influye en los niveles de homocisteína de una manera indirecta, ya que la excreción renal de la homocisteína es sólo de un 1%. Sin embargo, cuando existe insuficiencia renal, las concentraciones de homocisteína aumentan, pues se produce una pérdida de masa renal, siendo el

riñón una importante fuente de enzimas que metabolizan la homocisteína, responsables del 20% del metabolismo del aminoácido.

4. Factores externos. Nygard et al²⁵ encuentran que los tres factores externos más importantes que condicionan la concentración plasmática de homocisteína en población aparentemente sana son la ingestión de folatos (en forma inversa, a través de suplementos vitamínicos, o bien de frutas, verduras, huevos o carne), el tabaco y el café. Cualquier medicación que afecte las vitaminas implicadas en el metabolismo de la homocisteína producirá un aumento de este aminoácido en plasma.

La homocisteína como factor de riesgo trombótico

Se ha demostrado que concentraciones elevadas de homocisteína en la sangre actúan como factor de riesgo de la enfermedad vascular aterosclerótica², favoreciendo los mecanismos tromboembólicos³ (**tabla 4**).

Grandone et al²⁶ encontraron que el riesgo de sufrir un tromboembolismo venoso durante la gestación o en el posparto es 2,1 veces mayor en las pacientes homocigotas para la variable termolábil de la MTHFR que en las no portadoras de la mutación.

Existen diversos autores que han relacionado la hiperhomocisteinemia con alteraciones vasculares en la placenta. Goddijn-Wessel et al²⁷ encontraron un 31% de hiperhomocisteinemias en los casos de desprendimiento de placenta, frente a un 9% en los controles con gestaciones y placas normales, asociando de este modo la hiperhomocisteinemia con lesiones vasculares en la placenta. Khong y Hague¹¹ analizaron la histología placentaria en gestaciones con hiperhomocisteinemia que se asociaron con retraso del crecimiento intrauterino (RCIU), desprendimiento de placenta o complicaciones tromboembólicas. La mayoría de los hallazgos indicaban placentación anormal, incluyendo la ausencia de cambios vas-

TABLA 3

Factores que predisponen al déficit de folatos

Ingestión inadecuada	Nutrición insuficiente Adolescencia Enfermedades intestinales Celiaquía Esprue tropical Síndrome de proliferación excesiva de bacterias Síndrome del intestino corto
Absorción deficiente	Antagonistas de los folatos (metotrexato) Deficiencias enzimáticas MTHFR Dihidrofolato reductasa
Utilización deficiente	Anticonvulsivos Triamtereno Sulfasalacina Sulmometoxazol-trimetoprim
Fármacos	Alcohol Gestación Lactancia materna
Excesivo consumo	

MTHFR: metilentetrahidrofolato-reductasa.

TABLA 4

Mecanismos mediante los cuales la hiperhomocisteinemia favorece la trombosis⁴

Disminución de la fibrinolisis Activación plaquetar
Alteración de la función endotelial (mediante mecanismos oxidativos, creando metabolitos como peróxido de hidrógeno, anión superóxido, radicales hidroxilo, etc.) y de la regulación de la función vasomotora
Activación de la proliferación de la capa muscular vascular

culares inducidos por el trofoblasto, aterosis aguda, trofoblasto intraluminal en el primer trimestre, infartos, hematomas retroplacentarios, envejecimiento vellositario prematuro y trombosis en los vasos uteroplacentarios. Estos autores concluyen que existe algún tipo de disrupción en las interacciones normales entre el trofoblasto y los tejidos maternos, causado por la hiperhomocisteinemia, que provocaría un déficit en la migración normal del trofoblasto y causaría una inadecuada placentación.

Hiperhomocisteinemia y procesos patológicos del embarazo

Defectos del tubo neural

En 1991, el MRC Vitamin Study Research Group⁵ publicó los resultados de un estudio internacional, multicéntrico, doble ciego y aleatorizado, sobre el efecto del ácido fólico en 1.817 mujeres con antecedentes de embarazos con defectos del tubo neural (DTN). Este estudio concluyó que es el ácido fólico, y no otras vitaminas, el que ejerce un efecto protector frente a la recurrencia de DTN. Aunque las pacientes con antecedentes de DTN serían las más beneficiadas con el consumo de folatos por su alto riesgo de recurrencia (aproximadamente 10 veces más que en la población general), también se aconseja su consumo como prevención en mujeres en edad fértil sin ningún antecedente de DTN.

Hoy día está ampliamente aceptada la toma de folatos por parte de las gestantes, como prevención de los DTN. Algunos autores insisten en que la toma de folatos ha de ser preconcepcional, ya que el tubo neural se cierra en los días 23 a 28 posconcepción, normalmente antes de que la gestante conozca su embarazo. Según la serie de Ballesteros et al²⁸, sólo el 23,6% de las gestantes incluidas en su estudio consultaron por su gestación antes de la semana 7, en la que teóricamente ya se habría completado el cierre del tubo neural de su embrión, y en esa misma edad de gestación sólo el 1,2% de las gestantes del estudio habían recibido algún tipo de suplemento con folatos.

Algunos autores presentan estudios basados en la hipótesis de que el agente teratógeno que causa los DTN en los déficit de folatos es la hiperhomocisteinemia²⁹. Uno de los mecanismos propuestos para explicar este efecto de la homocisteína es que ésta induce defectos congénitos alterando la función del receptor del N-metil-D-aspartato.

Diferentes estudios han encontrado un aumento de la frecuencia de homocigosidad de la mutación C677T en niños con DTN y en sus padres³⁰.

La asociación entre la existencia de homocigosidad para la mutación C677T y la aparición de DTN explicaría entre el 40 y el 50% de los DTN que se pueden prevenir con ácido fólico. La forma termolábil de MTHFR como factor de riesgo para DTN podría explicar las alteraciones de la homocisteína encontradas en las gestaciones de fetos con DTN. No obstante, es necesario buscar otras mutaciones del gen de la MTHFR que puedan contribuir a dilucidar mecanismos sobre la efectividad del ácido fólico en la prevención de los DTN que no están relacionados con la mutación C677T²².

El ácido fólico parece también disminuir el riesgo de otras malformaciones en el feto, como craneofaciales y las cardíacas¹⁶.

Abortos de repetición

Como se ha mencionado anteriormente, la hiperhomocisteína es un factor de riesgo de enfermedad vascular oclusiva, y se ha relacionado con abortos de repetición⁶. Nelen et al³¹ han asociado los abortos de repetición con concentra-

ciones elevadas de homocisteína (basal y postsobrecarga con metionina) y con valores bajos de folatos, encontrando que la mutación C677T está asociada a un riesgo 2 o 3 veces mayor de sufrir abortos de repetición, y que el ácido fólico puede disminuir este riesgo. Así mismo, asocian el aumento de homocisteína materna con una vascularización anómala en las vellosidades coriales, que presentan áreas, perímetros y diámetros vasculares menores³².

Quere et al³³ hallaron en 100 casos de abortos de repetición un 20% de homocigotas para la variante termolábil C677T, un 15% de déficit de folatos y un 12% de hiperhomocisteinemias. Los valores más altos de homocisteína los detectaron en las pacientes que asociaban la variante termolábil C677T con déficit de folatos. Así pues, estos autores consideran que son dos los factores principales que condicionan la hiperhomocisteína: el déficit nutricional de folatos y el defecto enzimático parcial de la MTHFR. Por ello opinan que algunos abortos de repetición podrían ser debidos a hiperhomocisteinemias, y en estos casos estaría indicado un tratamiento con ácido fólico y otras vitaminas del complejo B.

Retraso de crecimiento intrauterino y preeclampsia

Algunos autores han correlacionado el bajo peso al nacer con el déficit de folatos³⁴.

Leeda et al¹³ realizaron un estudio en el que se relaciona hiperhomocisteína con RCIU y preeclampsia, encontrando que la incidencia de hiperhomocisteína en estas pacientes es siete veces mayor que en la población normal. Estos autores hallan en pacientes con antecedentes de RCIU un 19,2% de tests de sobrecarga de metionina alterados. Otros estudios llegan a la misma conclusión^{35,36}.

Algunos autores^{35,37} han determinado los factores metabólicos que parecen ser determinantes en los mecanismos aterotrombóticos en pacientes con preeclampsia grave, *abruptio placentae*, RCIU o muerte fetal intraútero. Entre estos factores se hallan los déficit de proteínas C y S y antitrombina III, la resistencia a la proteína C, el anticoagulante lúpico, las mutaciones de los genes del factor V de Leiden, los anticuerpos anticardiolipina y la presencia de hiperhomocisteína. Estos autores señalan que en el 50% de estas pacientes se encontrará alguna de estas alteraciones metabólicas. Estos autores, así como Sibai³⁸, aconsejan realizar a toda paciente con estos antecedentes un despistaje para detectar alguno de estos factores predisponentes a la trombofilia, ya que estas complicaciones del embarazo pueden repetirse en gestaciones posteriores. La identificación de la predisposición a la trombosis podría mejorar el pronóstico en el siguiente embarazo, dado que se podría actuar profilácticamente, tratando con aspirina a dosis bajas en las deficiencias de la proteína S, mutaciones del factor V o anticuerpos anticardiolipinas, o con ácido fólico en las pacientes con la mutación C677T del gen de la MTHFR.

Leeda et al¹³ encuentran la misma incidencia de hiperhomocisteína en sus pacientes preeclámpicas que Dekker et al³⁵ (17,7%). Sin embargo, en embarazos posteriores han hallado un 50% de recurrencias a pesar del tratamiento con folatos, quizás por el daño vascular antiguo. La persistencia de hiperhomocistinemia posparto indica que es ésta la que puede promover la disfunción vascular asociada a la preeclampsia²⁵.

A mayor concentración de homocisteína en la preeclampsia, existe una mayor disfunción endotelial producida por el estrés oxidativo, que es causado por el aumento de la concentración de fibronectina, peróxidos lipídicos, triglicéridos plasmáticos, etc., que convierten el fenotipo del endotelio en procoagulante en lugar de anticoagulante³⁹.

Vollset et al⁷ valoraron retrospectivamente los resultados perinatales que habían tenido en el pasado pacientes mayores de 40 años a las que se determinaba la homocisteína. Encontraron asociación entre hiperhomocisteinemia y complicaciones durante sus embarazos previos, del tipo pre-eclampsia, *abruptio placentae* y bajo peso al nacer.

Las concentraciones de homocisteína que consideramos elevadas durante el embarazo y que parecen estar relacionadas con los RCIU y preeclampsia son similares a los valores normales fuera del embarazo⁴⁰. Es posible que el endotelio sea sensible a menores concentraciones de homocisteína durante el embarazo³⁹.

Conclusiones

Hoy día está ampliamente aceptada la prevención de los defectos del tubo neural con folatos periconcepcionales, y cada vez surgen más estudios que relacionan este papel preventivo de los folatos con el metabolismo de la homocisteína, al producir aquéllos un descenso de las concentraciones plasmáticas del aminoácido. Por otro lado, se abre una nueva vía de investigación, la de la hiperhomocisteinemia como factor de riesgo de otro tipo de enfermedad grave, como el retraso de crecimiento intrauterino y la pre-eclampsia.

Esta clase de complicaciones obstétricas suele aparecer en el tercer trimestre de la gestación y, debido al desconocimiento que todavía existe sobre los mecanismos fisiopatológicos que las producen, resulta difícil detectar a las pacientes de riesgo y establecer un diagnóstico temprano.

La placenta tiene un papel fundamental en ambos procesos patológicos, ya que de una forma persistente aparece una alteración de su función secundaria al daño vascular con infartos, trombosis y envejecimiento vellositario prematuro. El papel de la hiperhomocisteinemia en esa agresión vascular es el que ha de acabar de definirse.

Es posible que, una vez aclarados los mecanismos causantes de estas afecciones tan graves de la gestación, podamos establecer un programa de prevención y tratamiento para ellas, de la misma forma que actualmente realizamos profilaxis de los defectos del tubo neural con folatos periconcepcionales.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Refsum H, Ueland PM, Nygard O, Vollset SE. Homocysteine and cardiovascular disease. *Ann Rev Med* 1998; 49: 31-62.
2. Clarke R, Daly L, Robinson K, Naughten E, Cahalane S, Fowler B et al. Hiperhomocisteinemia: an independent risk factor for vascular disease. *N Engl J Med* 1991; 324: 1149-1155.
3. Malinow MR, Kang SS, Taylor LM. Prevalence of hyperhomocysteinemia in patients with peripheral arterial disease. *Circulation* 1989; 79: 1180-1188.
4. Lentz SR. Mechanisms of thrombosis in hyperhomocysteinemia. *Curr Opin Hematol* 1998; 5: 343-349.
5. MRC Vitamin Study Research Group. Prevention of neural tube defects: Results of the Medical Research Council Vitamin Study. *Lancet* 1991; 338: 131-136.
6. Wouter MG AJ, Boers GHJ, Blom HJ. Hyperhomocysteinemia: a risk factor in women with unexplained recurrent early pregnancy loss. *Fertil Steril* 1993; 60: 820-824.
7. Vollset SE, Refsum H, Irgens L, Emblem BM, Tverdal A, Gjessing HK et al. Plasma total homocysteine, pregnancy complications, and adverse pregnancy outcomes: the Hordaland Homocysteine Study. *Am J Clin Nutr* 2000; 71: 962-968.
8. Mills JL, McPartlin JM, Kirke PN, Lee YJ, Conley MR, Weir DG et al. Homocysteine metabolism in pregnancies complicated by neural tube defects. *Lancet* 1995; 345: 149-151.
9. Welch GN, Loscalzo J. Homocysteine and atherothrombosis. *N Engl J Med* 1998; 338: 1042-1050.
10. Vilaseca MA, Moyano D, Ferrer I, Artuch R. Total homocysteine in pediatric patients. *Clin Chem* 1997; 43: 690-692.
11. Khong TY, Hague WM. The placenta in maternal hyperhomocysteinemia. *Br J Obstet Gynecol* 1999; 106: 273-278.
12. Cardo E, Vilaseca MA, Campistol J, Artuch R, Colomé C, Pineda M. Evaluation of hyperhomocysteinaemia in children with stroke. *Eur J Paediatr Neurol* 1999; 3: 113-117.
13. Leeda M, Riyazi N, De Vries J, Jakobs C, Van Geijn H, Dekker G. Effects of folic acid and vitamin B₆ supplementation on women with hyperhomocysteinaemia and a history of preeclampsia or fetal growth restriction. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 179: 135-139.
14. Kang S, Wong P, Zhen J, Cook H. Total homocysteine in plasma and amniotic fluid of pregnant women. *Metabolism* 1986; 35: 889-891.
15. Steegers-Theunissen RP, Wathen NC, Eskes TK, Van Raaij-Selten B, Chard T. Maternal and fetal levels of methionine and homocysteine in early human pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 1997; 104: 10-14.
16. Picciano MF. Is homocysteine a biomarker for identifying women at risk of complications and adverse pregnancy outcomes? *Am J Clin Nutr* 2000; 71: 857-858.
17. Mijatovic V, Kenemans P, Netelenbos C, Jakobs C, Popp-Snijders C, Müller E et al. La administración oral de 17-betaestradiol combinado de forma continua con dihidrogesteron reduce las concentraciones basales de homocisteína en suero en mujeres posmenopáusicas. *Acta Obstet Gynecol* 1998; 77: 214-222.
18. Mijatovic V, Netelenbos C, Van der Mooren M, De Valk-deRoo G, Jakobs C, Kenemans P. Randomized, double-blind, placebo-controlled study of the effects of raloxifene and conjugated equine estrogen on plasma homocysteine levels in healthy postmenopausal women. *Fertil Steril* 1998; 70: 1085-1089.
19. Bonnette RE, Caudill MA, Boddie AM, Hutson A, Kauwell G, Bailey L. Plasma homocyst(e)ine concentrations in pregnant and nonpregnant women with controlled folate intake. *Obstet Gynecol* 1998; 92: 167-70.
20. Andersson A, Hultberg B, Brattstrom L. Decreased serum homocysteine in pregnancy. *Eur J Clin Chem Clin Biochem* 1992; 30: 377-379.
21. Girling J, De Swiet M. Inherited thrombophilia and pregnancy. *Curr Opin Obstet Gynecol* 1998; 10: 135-144.
22. Martínez Frías ML, Rodríguez Pinilla E. Folic acid supplementation and neural tube defects. *Lancet* 1992; 340: 620.
23. Molloy AM, Daly S, Mills JM, Kirke P, Whitehead A, Ramsbottom D et al. Thermolabile variant of 5,10-methylenetetrahydrofolate reductase associated with low red-cell folates: implication for folate intake recommendations. *Lancet* 1997; 349: 1591-1593.
24. Muñoz-Morán E, Díez-Lucena JL, Fernández-Arcas N, Perán-Mesa S, Reyes-Engel A. Genetic Selection and folate intake during pregnancy. *Lancet* 1998; 352: 1120-1121.
25. Nygard O, Refsum H, Ueland P, Vollset SE. Major lifestyle determinants of plasma total homocysteine distribution: the Hordaland Homocysteine Study. *Am J Clin Nutr* 1998; 67: 262-270.
26. Grandone E, Margaglione M, Colaizzo D, D'Andrea G, Cappucci G, Brancaccio V et al. Genetic susceptibility to pregnancy-related venous thromboembolism: roles of factor V Leiden, prothrombin G20210A, and methylenetetrahydrofolate reductase C677T mutations. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 179: 1324-1328.
27. Goddijn-Wessel TA, Wouters MG AJ, Van de Molen EF, Spuijbroek MDEH, Steegers-Theunissen RPM, Blom HJ et al. Hyperhomocysteinaemia: a risk factor for placental abruption or infarction. *Eur J Obstet Gyn R B* 1996; 66: 23-29.
28. Ballesteros G, Muñoz P, López ME, De Miguel JR. Folatos y vitamina B₁₂ en mujeres gestantes. *Prog Ginecol Obstet* 1999; 42: 543-557.
29. Rosenquist TH, Andaloro VJ, Monaghan DT. Homocysteine and congenital defects: a role for the NMDA receptor. *Nether J Med* 1998; 52: S1.
30. De Francischi R, Buoninconti A, Mandato C, Pepe A, Sperandeo M, Del Gado R et al. The C677T mutation of the 5,10-methylenetetrahydrofolate reductase gene is a moderate risk factor for spina bifida in Italy. *J Med Genet* 1998; 35: 1009-1013.
31. Nelen WLDM, Steegers E, Eskes T, Blom H. Genetic risk factor for unexplained recurrent early pregnancy loss. *Lancet* 1997; 350: 861.
32. Nelen WLDM, Bulten J, Steegers E, Blom H, Hanselaar A, Eskes T. Maternal homocysteine and chorionic vascularization in recurrent early pregnancy loss. *Hum Reprod* 2000; 15: 954-960.
33. Quere I, Bellet H, Hoffet M, Janbon C, Mares P, Gris JC. A woman with five consecutive fetal deaths: case report and retrospective analysis of hyperhomocysteinaemia prevalence in 100 consecutive women with recurrent miscarriages. *Fertil Steril* 1998; 69: 152-153.
34. Goldenberg RL, Tamura T, Cliver SP. Serum folate and fetal growth retardation: a matter of compliance? *Obstet Gynecol* 1992; 79: 719-722.
35. Dekker GA, De Vries JIP, Doelitzsch PM, Huijgens PC, Von Blomberg BU, Jakobs C et al. Underlying disorders associated with severe early-onset preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 173: 1042-1048.
36. Rajkovic A, Catalano PM, Malinow MR. Elevated homocysteine levels with preeclampsia. *Obstet Gynecol* 1997; 90: 168-171.
37. Kupferminc MJ, Eldor A, Steinman N, Many A, Bar-Am A, Jaffa A et al. Increased frequency of genetic thrombophilia in women with complications of pregnancy. *N Engl J Med* 1999; 340: 9-13.
38. Sibai BM. Thrombophilias and adverse outcomes of pregnancy. What should a clinician do? *N Engl J Med* 1999; 340: 50-51.
39. Powers R, Evans R, Majors A, Ojimba J, Ness R, Grombleholme W, et al. Plasma homocysteine concentration is increased in preeclampsia and is associated with evidence of endothelial activation. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 179: 1605-1611.
40. Kang SS, Wong PW, Malinow MR. Hyperhomocysteinemia as a risk factor for occlusive vascular disease. *Ann Rev Nutr* 1992; 12: 279-298.