

# Hiperhomocisteinemia durante el embarazo como factor de riesgo de preeclampsia



Eva López-Quesada<sup>a</sup>, Eva Also-Rayó<sup>b</sup> y M. Antonia Vilaseca<sup>c</sup>

<sup>a</sup>Servicio de Ginecología y Obstetricia. Hospital Universitari San Joan de Déu. Esplugues de Llobregat. Barcelona.

<sup>b</sup>Departamento de Genética. Universitat de Barcelona.

<sup>c</sup>Servicio de Bioquímica. Laboratorio de Metabolopatías. Hospital Universitari Sant Joan de Déu. Esplugues de Llobregat. Barcelona. España.

Se presenta una revisión sobre el papel que la hiperhomocisteinemia tiene en el desarrollo de preeclampsia, aportando nuestra experiencia en diferentes aspectos bioquímicos y genéticos relacionados con el tema.

Las concentraciones de homocisteína plasmática total (Hct) observadas en gestantes son inferiores a las de mujeres fértiles no gestantes: 2.º trimestre (mediana, 5,3 µmol/l; rango, 3,1-10 µmol/l); 3.º trimestre (mediana, 6,3 µmol/l; rango, 3,2-13,0 µmol/l). Definimos hiperhomocisteinemia (Hct > P<sub>95</sub>) durante el embarazo toda concentración > 7,7 µmol/l (2.º trimestre) y > 10,5 µmol/l (3.º trimestre).

Encontramos asociación entre hiperhomocisteinemia y preeclampsia: la Hct es significativamente superior en el grupo de preeclampsias que en los controles; *odds ratio* (OR) para preeclampsia en hiperhomocisteinémicas = 7,7 (intervalo de confianza [IC] 95%, 1,7-34,8). Las preeclampsias muestran también un aumento generalizado del resto de los aminoácidos. La correlación negativa observada en gestantes controles entre homocisteína y folato no se observa en las preeclámpticas.

No hemos encontrado asociación entre las concentraciones de homocisteína en las preeclámpticas y la intolerancia a la glucosa.

La velocimetría Doppler de arterias uterinas en el 2.º trimestre es un método que puede ser útil para identificar a gestantes con riesgo de preeclampsia. La adición de la determinación de Hct no mejora significativamente su predictibilidad.

Los polimorfismos en los genes implicados en el metabolismo de la homocisteína estudiados no pueden ser considerados como determinantes de la hiperhomocisteinemia observada en las gestantes con preeclampsia.

**Palabras clave:** Hiperhomocisteinemia. Preeclampsia. Gestación. Folato.

Hyperhomocysteinemia during pregnancy as a risk factor of preeclampsia

A revision about the role of hyperhomocysteinemia in the development of preeclampsia is presented, which summarises our experience in different biochemical and genetic points in relation to this possible association.

Plasma total homocysteine concentrations (tHcy) during pregnancy were significantly lower than those of non-pregnant women: 2<sup>nd</sup> trimester (median, 5.3 µmol/l; range, 3.1-10.0 µmol/l); 3<sup>rd</sup> trimester (median, 6.3 µmol/l; range, 3.2-13.0 µmol/l). Hyperhomocysteinemia (tHcy > P<sub>95</sub>) was established as values higher than 7.7 µmol/l in the 2<sup>nd</sup> trimester, and as values higher than 10.5 µmol/l in the 3<sup>rd</sup> trimester of pregnancy.

We found an association between hyperhomocysteinemia and preeclampsia: tHcy values were significantly higher in the preeclamptic group than in uncomplicated pregnancies; the OR for preeclampsia in hyperhomocysteinemic patients was 7.7 (CI 95%, 1.7-34.8). The other amino acid concentrations were also higher in preeclamptic women. The negative correlation observed between homocysteine and folate in the control group, was not present in preeclamptic women.

Eva López-Quesada recibió una beca del Hospital Sant Joan de Déu para realizar el estudio. El estudio fue financiado en parte por la Fundació La Marató de TV3/993 431, Barcelona, y REDEMETH G03/054, Instituto de Salud Carlos III, Ministerio de Sanidad y Consumo.

Correspondencia: Dra. M.A. Vilaseca  
Servicio de Bioquímica. Hospital San Joan de Déu.  
Passeig Sant Joan de Déu, 2. 08950 Esplugues de Llobregat. Barcelona. España.  
Correo electrónico: vilaseca@hsjdbcn.org

Recibido el 8-5-2003; aceptado para su publicación el 28-5-2003.

An association between homocysteine concentrations in preeclampsia and glucose intolerance was not observed.

The Doppler study of uterine artery flow velocity waveforms seems to be a good screening method to identify pregnancies at high risk of pre-eclampsia. The addition of homocysteine determination did not usefully improve its predictive value.

The polymorphisms in the main genes involved in folate-homocysteine metabolism studied could not be considered as the determinants of the hyperhomocysteinemia observed in preeclamptic pregnancies.

**Key words:** Hyperhomocysteinemia. Preeclampsia. Pregnancy. Folate.

Homocisteína e hiperhomocisteinemia son dos términos relativamente nuevos en el ámbito ginecológico y obstétrico, pero cada vez surgen más estudios sobre el papel que la hiperhomocisteinemia desarrolla en diferentes enfermedades de la reproducción<sup>1</sup>, como algunos defectos congénitos (defectos del tubo neural<sup>2,3</sup>, fisuras orofaciales<sup>4</sup> y malformaciones cardíacas<sup>5</sup>) y complicaciones obstétricas (abortos de repetición<sup>6,7</sup>, preeclampsia<sup>8-11</sup>, retraso de crecimiento intrauterino [RCIU]<sup>9</sup>, desprendimiento de placenta y fallecimiento fetal intraútero<sup>12</sup>).

La preeclampsia representa una de las complicaciones obstétricas con mayor morbilidad materno-fetal en todo el mundo. Durante mucho tiempo, se han realizado estudios que intentan establecer la/s causa/s de la enfermedad, sin que se haya encontrado un agente etiológico que pueda explicarla. Se han establecido también algunos tratamientos profilácticos, pero ninguno de ellos ha estado correctamente validado. Tampoco se ha conseguido un método efectivo que permita identificar a las gestantes que presentan mayor riesgo de desarrollar la enfermedad. De hecho, resulta difícil buscar un factor de riesgo que tenga un alto poder discriminativo para la preeclampsia en períodos iniciales de la gestación, ya que es una enfermedad que afecta a varios órganos y sistemas, que habitualmente se desarrolla en el tercer trimestre, y cuya etiología es probablemente multifactorial.

Presentamos una revisión sobre el papel que la hiperhomocisteinemia tiene en el desarrollo de preeclampsia, aportando nuestra experiencia en diferentes aspectos bioquímicos y genéticos relacionados con el tema.

## Homocisteína plasmática en el embarazo normal

Existen pocos estudios que hayan definido los valores de normalidad durante la gestación, y no hay consenso en estos trabajos, ya que están realizados en diferentes momentos del embarazo y en poblaciones muy distintas (con dietas y cargas genéticas diversas), y presentan una gran variabilidad en los procedimientos analíticos utilizados. Por ello, es importante establecer los valores de referencia de la homocisteína (y de sus vitaminas determinantes) y definir los valores de homocisteína plasmática total (Hct) considerados como hiperhomocisteinemia en cada población a estudiar.

Las concentraciones de Hct de nuestra población de gestantes sin complicaciones obstétricas, tanto en el segundo (mediana, 5,3  $\mu\text{mol/l}$ ; rango, 3,1-10  $\mu\text{mol/l}$ ) como en el tercer trimestre (mediana, 6,3  $\mu\text{mol/l}$ ; rango, 3,2-13,0  $\mu\text{mol/l}$ ) del embarazo<sup>11</sup>, son menores que las publicadas por algunos autores<sup>13,14</sup>, pero superiores a las que presentan otros<sup>15,16</sup>.

Las concentraciones de homocisteína observadas en nuestras gestantes son inferiores a las de nuestra población de mujeres fértiles fuera del embarazo<sup>17</sup>. Estos resultados concuerdan con los de otros autores, que explican que la disminución de la homocisteína plasmática durante el embarazo probablemente se deba al aumento fisiológico de la volemia, que causa hemodilución, a los cambios hormonales asociados al embarazo y a las necesidades fetales de metionina<sup>18-20</sup>. Por otra parte, estas concentraciones no se mantienen constantes en el transcurso del embarazo. La suplementación con folato que las gestantes realizan durante el primer trimestre como profilaxis de los defectos del tubo neural puede al inicio del embarazo producir un descenso de las concentraciones de homocisteína plasmática, las cuales aumentan en los siguientes trimestres, conforme disminuyen las concentraciones de folato. Este factor se ha de tener en cuenta a la hora de evaluar las concentraciones del aminoácido en los diferentes trimestres del embarazo.

Según el estudio realizado en nuestra población, definimos hiperhomocisteinemia ( $\text{Hct} > P_{95}$ ) durante el embarazo como la concentración superior a 7,7  $\mu\text{mol/l}$  en el segundo trimestre y a 10,5  $\mu\text{mol/l}$  en el tercero<sup>11</sup>.

### Homocisteína plasmática en gestantes con preeclampsia

En 1995 Dekker et al<sup>21</sup> describieron la hiperhomocisteinemia como factor de riesgo de preeclampsia y, posteriormente, otros autores confirmaron esta asociación<sup>8-10,14,22-25</sup>. En nuestro estudio también hemos encontrado asociación entre hiperhomocisteinemia y preeclampsia: la Hct es significativamente superior en el grupo de gestantes con preeclampsia que en el grupo control en el trimestre, siendo la *odds ratio* (OR) para desarrollar preeclampsia en pacientes con hiperhomocisteinemia en el tercer trimestre de 7,7 (intervalo de confianza [IC] del 95%, 1,7-34,8)<sup>11</sup>.

Hay que resaltar en nuestro estudio que, a pesar de las altas concentraciones de folato observadas en las gestantes con preeclampsia, la elevación de las concentraciones de homocisteína plasmática se mantiene en estas pacientes. De hecho, la correlación negativa observada en las gestantes controles entre homocisteína y folato no se observa en las pacientes con preeclampsia. Parece ser que en éstas existen otros factores, ya sean genéticos o adquiridos, que tienen más peso específico sobre las concentraciones finales de homocisteína que los valores de folatos.

### Homocisteína y demás aminoácidos durante el embarazo normal y la preeclampsia

El metabolismo de los aminoácidos se ve claramente afectado por los cambios fisiológicos del embarazo, que parecen tener como objetivo asegurar la conservación de nitrógeno para poder cubrir las necesidades proteinogénicas del feto<sup>26</sup>. Las concentraciones plasmáticas de los aminoácidos expresan el equilibrio entre el aporte (síntesis, proteinólisis) y la utilización (catabolismo, proteinogénesis). Todo ello está influenciado por factores hormonales y por la disponibilidad de vitaminas y cofactores que intervienen en el metabolismo intermediario. A pesar de que la homocisteína no es un aminoácido proteinogénico, sus concentraciones pueden variar con la gestación, ya que es un metabolito intermedio

de la vía de los aminoácidos sulfurados, algunos de los cuales son proteinogénicos (metionina, cisteína) y otros tienen gran importancia metabólica (cistationina, taurina).

Durante el embarazo existe una hemodilución fisiológica que puede dificultar la interpretación de las concentraciones plasmáticas de aminoácidos. El cálculo de la concentración relativa para cada aminoácido (valor absoluto del aminoácido/suma total de aminoácidos) puede eliminar el efecto de los cambios en la volemia y en el total de aminoácidos durante el embarazo<sup>27,28</sup>.

Se ha observado un descenso significativo de la mayor parte de los aminoácidos plasmáticos en la población de gestantes. Este descenso se inicia en el primer trimestre y se mantiene durante todo el embarazo<sup>27,29,30</sup>.

En nuestra experiencia, las pacientes con preeclampsia presentan un aumento generalizado de homocisteína y del resto de los aminoácidos en comparación con gestantes sin complicaciones obstétricas<sup>17</sup>. Estos resultados son similares a los encontrados en los casos de RCIU por Cetin et al<sup>30</sup>, que proponen como explicación una inadaptación materna al embarazo, que cursa con una baja producción hormonal y una disfunción del metabolismo placentario (asociadas a una disminución de la masa placentaria), que tiene como consecuencia un transporte de aminoácidos deficiente hacia el compartimiento fetal.

Algunos autores consideran la hiperhomocisteinemia de las gestantes con preeclampsia una consecuencia de la hemoconcentración que aparece durante la enfermedad, y cuestionan el papel del agente causal que se ha atribuido a la hiperhomocisteinemia en su desarrollo<sup>31</sup>. De hecho, en nuestro estudio, las diferencias encontradas en las concentraciones absolutas de Hct entre gestantes con preeclampsia y controles desaparecen al expresar los resultados en valores relativos, referidos a la suma total de aminoácidos<sup>17</sup>. No obstante, la hiperhomocisteinemia puede causar lesión vascular, y el hecho de que la concentración de otros aminoácidos sea también superior no nos ha de llevar a infravalorar el daño endotelial que el exceso de homocisteína plasmática puede causar en la placenta y en todo el sistema vascular materno.

La comparación entre mujeres no gestantes que han tenido un episodio de preeclampsia y mujeres no gestantes con embarazos previos sin complicaciones no muestra, en nuestra experiencia, diferencias significativas en las concentraciones de homocisteína plasmática, ni prácticamente en ningún aminoácido. Esto nos hace pensar que los cambios metabólicos de la enfermedad, ya sean causa o consecuencia, desaparecen después del parto.

### Relación entre la homocisteína y la intolerancia a los hidratos de carbono

Al igual que el metabolismo de los aminoácidos, el de los hidratos de carbono también se ve modificado desde el inicio del embarazo, apareciendo una resistencia a la insulina que aumenta conforme avanza la gestación<sup>32</sup>. La aparición de esta resistencia parece estar relacionada con la necesidad de acumular nitrógeno, ya que otros estados en los que hay acumulación o conservación de éste (pubertad, período neonatal, tratamientos con hormona de crecimiento, cirrosis hepática) también se caracterizan por una resistencia a la insulina y una disminución de la síntesis de urea<sup>33</sup>.

La disminución de la ureogénesis y la simultánea disminución de la gluconeogénesis a partir de alanina (principal aminoácido gluconeogénico) forman parte de una respuesta adaptativa al embarazo, a la vez que el nitrógeno materno se conserva para permitir síntesis proteica materna y fetal<sup>26,33,34</sup>.

Algunos autores han estudiado la relación entre preeclampsia e intolerancia a los hidratos de carbono. La hiperinsulinemia se ha asociado con una menor eliminación urinaria de sodio, un aumento de adrenalina plasmática, una sobreproducción hepática y endotelial de lipoproteínas de muy baja densidad, una menor producción de PGI<sub>2</sub> y una mayor activación plaquetaria, todos ellos procesos involucrados en un aumento de la presión arterial<sup>35</sup>. A pesar de que la diabetes es un factor de riesgo demostrado de preeclampsia, el papel de la intolerancia a la glucosa en el desarrollo de la enfermedad no está del todo claro, y los estudios son contradictorios en este punto<sup>35-38</sup>. En nuestro estudio, las pacientes con intolerancia a la glucosa o diabetes gestacional presentan incidencia significativamente superior de preeclampsia en comparación con el grupo normoglucémico<sup>39</sup>. En las pacientes con preeclampsia no hemos observado diferencias significativas en las concentraciones de homocisteína plasmática entre las normoglucémicas, las intolerantes a la glucosa y las diabéticas. Sí hemos encontrado diferencias significativas en la suma de aminoácidos del ciclo de la urea entre estos tres grupos, con una clara tendencia lineal a aumentar conforme aumenta el grado de intolerancia a la glucosa<sup>39</sup>. De hecho, los aminoácidos del ciclo de la urea muestran valores superiores en las diabéticas, tanto en las gestantes normotensas como en las preeclámpicas. Sin embargo, la alanina, que se halla en concentraciones superiores en los grupos de intolerantes y diabéticas normotensas, no presenta diferencias significativas en función de la tolerancia a la glucosa en el grupo de las gestantes con preeclampsia. Los cambios observados en el resto de aminoácidos durante la preeclampsia (comentados en el anterior apartado) no muestran relación alguna con la tolerancia a la glucosa.

#### **Predicción de resultados perinatales con la determinación de homocisteína materna en el segundo trimestre, en combinación con la velocimetría Doppler de las arterias uterinas**

No disponemos en la actualidad de un método óptimo para la identificación temprana de gestantes con riesgo de presentar complicaciones obstétricas como preeclampsia o RCIU. El estudio Doppler de las arterias uterinas en el segundo trimestre ha sido propuesto por algunos autores como método de cribado válido para este propósito. El hecho de encontrar alteraciones en las ondas de las arterias uterinas mediante el estudio Doppler (presencia de un menor flujo diastólico, aparición del «notch» protodiastólico y un aumento de la pulsatilidad<sup>40,43</sup>) significa que los cambios fisiológicos que han de ocurrir durante el período de la placentación para disminuir las resistencias vasculares de las arterias no se han producido<sup>44</sup>.

Los resultados de la eficacia del Doppler de las arterias uterinas en el segundo trimestre del embarazo como prueba de cribado en población de bajo riesgo son controvertidos. Algunos autores opinan que la prueba no cumple los requisitos de un test de cribado porque en la mayoría de los estudios el valor predictivo positivo para complicaciones obstétricas en población de bajo riesgo es inferior al 50%, aunque mejora cuando se aplica en población de alto riesgo<sup>45,46</sup>. Nosotros hemos encontrado una correlación positiva entre el Doppler de arterias uterinas del segundo trimestre y la existencia de complicaciones obstétricas ( $r = 0,346$ ;  $p = 0,001$ ), observando una tendencia lineal positiva significativa en el porcentaje de complicaciones obstétricas en relación con la clasificación basada en la puntuación del Doppler.

Algunos autores han propuesto mejorar la predictibilidad del Doppler de las arterias uterinas añadiendo la determinación

de parámetros bioquímicos relacionados con la trombofilia y la activación endotelial, como son: proteínas C y S, antitrombina III, resistencia a la proteína C activada, anticuerpos antifosfolípido y factor V de Leiden<sup>43,47</sup>. Dado que no hemos hallado en la bibliografía ningún estudio que combine la velocimetría Doppler de las arterias uterinas con la determinación de homocisteína plasmática, hemos evaluado en nuestra población la combinación de ambos parámetros como prueba de cribado de gestaciones con riesgo de complicaciones obstétricas. No obstante, no hemos encontrado diferencias significativas en las concentraciones plasmáticas de homocisteína (ni en sus vitaminas determinantes) de los diferentes grupos de la clasificación basada en el Doppler. Tampoco hemos encontrado correlación entre las concentraciones plasmáticas de homocisteína en el segundo trimestre y el desarrollo de preeclampsia y/o RCIU en el tercer trimestre, probablemente porque las concentraciones de homocisteína en el segundo trimestre todavía están disminuidas por la suplementación con folatos al principio del embarazo, hecho que no permite identificar a las gestantes que, sin dicho suplemento, tendrían hiperhomocisteinemia moderada.

La determinación de Hct aumenta la sensibilidad del Doppler de las arterias uterinas de un 66,7 a un 77,8% en la predicción de complicaciones obstétricas, pero la especificidad, el valor predictivo positivo y el valor predictivo negativo no varían. En resumen, la velocimetría Doppler de las arterias uterinas durante el segundo trimestre es un método que puede ser útil para identificar a las gestantes con más riesgo de desarrollar preeclampsia y/o RCIU, pero la adición de la determinación de homocisteína plasmática no parece mejorar significativamente su predictibilidad.

#### **Polimorfismos implicados en el metabolismo de la homocisteína**

Las cuatro «enzimas clave» en la vía metabólica folato-homocisteína son: cistationina  $\beta$ -sintasa (CBS), 5,10-metilentetrahidrofolato reductasa (MTHFR), metionina sintasa (MTR) y metionina sintasa reductasa (MTRR) (fig. 1). A partir de la asociación descrita entre preeclampsia e hiperhomocisteinemia, se ha planteado la hipótesis de que algunos polimorfismos en los genes que codifican estas enzimas podrían explicar la hiperhomocisteinemia hallada en la preeclampsia.

El polimorfismo más frecuentemente asociado a hiperhomocisteinemia ha sido el cambio 677C > T del gen *MTHFR*<sup>48</sup>, que cursa con una actividad enzimática reducida<sup>49,50</sup>. Este polimorfismo se ha asociado a abortos de repetición<sup>6,7</sup>, defectos del tubo neural<sup>3</sup> y vasculopatía placentaria<sup>51</sup>. No obstante, su asociación con preeclampsia es controvertida. Grandone et al<sup>52</sup>, Sohda et al<sup>53</sup> y Kupferminc et al<sup>12</sup> fueron los primeros en proponer este polimorfismo como factor de riesgo de preeclampsia, pero la mayoría de los estudios posteriores discrepan en este punto<sup>34-61</sup>. En concordancia con estos últimos estudios, la prevalencia hallada en nuestra población de gestantes con preeclampsia no ha resultado significativamente diferente de la de la población sin complicaciones obstétricas (18,6 y 22,5%, respectivamente).

El polimorfismo 1298A > C del gen *MTHFR* parece disminuir la actividad de la enzima, pero no se ha asociado con hiperhomocisteinemia ni con un mayor riesgo de defectos del tubo neural<sup>62</sup>, aunque la heterocigosidad combinada para ambos polimorfismos (677C > T y 1298A > C) se ha asociado a un aumento de las concentraciones de Hct y una disminución de las concentraciones de folatos<sup>62</sup>. Hay pocos estudios sobre el polimorfismo 1298A > C del gen *MTHFR* como factor de riesgo de preeclampsia<sup>59,63</sup>. En con-

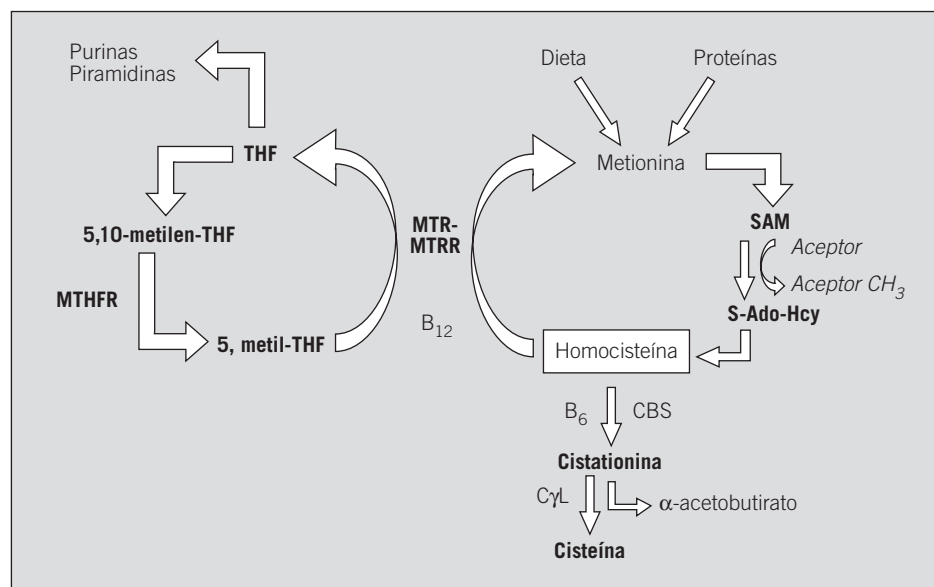


Fig. 1. Metabolismo de la homocisteína. THF: tetrahidrofolato; MTHFR: 5,10-metilen-tetrahidrofolato reductasa; MTR: metionina sintasa; MTRR: metionina sintasa reductasa; SAM: S-adenosil metionina; S-Ado-Hcy: S-adenosil homocisteína; CBS: cistationina β sintasa; CysL: Cistationina γ liasa.

cordancia con estos estudios, en nuestra población no encontramos asociación entre este polimorfismo o la heterocigosidad combinada de los dos polimorfismos (677C > T y 1298A > C) y la hiperhomocisteinemia o la preeclampsia. Si hemos encontrado en las gestantes sin complicaciones obstétricas con el genotipo 1298CC cocientes significativamente superiores de Met/Hct, en comparación con las heterocigotas o con el genotipo «salvaje». Este cociente puede ser un indicador de la función de remetilación<sup>64</sup> y, de hecho, las gestantes 1298CC podrían verse favorecidas con concentraciones de Hct inferiores.

El 844ins68 es un polimorfismo del gen *CBS* descrito por Sebastio et al<sup>65</sup> que consiste en una inserción de 68 hp en el nucleótido 844, en la región codificante del exón 8 del gen. La presencia de esta inserción se ha asociado con una disminución de las concentraciones de Hct<sup>66,67</sup>, y es el único polimorfismo del gen *CBS* estudiado con respecto al riesgo de preeclampsia. Kim et al<sup>60</sup> no encontraron diferencias en la incidencia de preeclampsia en las gestantes portadoras de la inserción. Estos autores observaron que la inserción era un polimorfismo altamente prevalente en la población control estudiada (18%). En concordancia con este estudio, nosotros no hemos hallado asociación entre la inserción y la preeclampsia.

Los otros dos polimorfismos del gen *CBS* descritos (600C > T y 1080C > T) no comportan ningún cambio en la secuencia de aminoácidos (polimorfismos silenciosos). Estos polimorfismos se han asociado con concentraciones moderadamente elevadas de homocisteína, y se ha propuesto que podrían estar en desequilibrio de ligamento con elementos reguladores del gen *CBS*<sup>68</sup>. No hemos encontrado otros estudios que investiguen el papel que pueden tener estos polimorfismos en la preeclampsia. En nuestro grupo de gestantes sin complicaciones obstétricas, las concentraciones relativas de Hct han sido significativamente superiores en las gestantes con el genotipo 699TT. No obstante, no hemos encontrado asociación entre ninguno de los dos polimorfismos (699C > T y 1080C > T) y la preeclampsia.

El polimorfismo 2756 > G del gen *MTR* se ha evaluado en los defectos del tubo neural<sup>69,70</sup>, pero no en la preeclampsia. En nuestro estudio hemos encontrado asociación entre este polimorfismo y las concentraciones de Hct sólo en las ges-

tantes sin complicaciones obstétricas, no en la preeclampsia. No obstante, este resultado ha de interpretarse con precaución, ya que está basado en un número limitado de gestantes portadoras del polimorfismo. El cambio 66G > A del gen *MTRR* también ha sido evaluado con respecto a los defectos del tubo neural<sup>70,71</sup>, pero tampoco en la preeclampsia. La prevalencia que hemos observado en nuestra serie es alta (20%), similar a la encontrada en otras áreas geográficas<sup>71</sup>. Según nuestros resultados, este polimorfismo no parece influir en las concentraciones de Hct, y tampoco hemos encontrado asociación entre este polimorfismo y la preeclampsia o los parámetros bioquímicos estudiados.

Leclerc et al<sup>72</sup> describieron el promotor del gen *MTRR* y la importancia del intrón 1 en la función transcritora del promotor, aumentando su actividad unas 30 veces. Nosotros hemos encontrado, en la base de datos Celera, dos nuevos polimorfismos en este intrón (IVS1 + 766G > A y IVS1 + 754A > C), cuya asociación con las concentraciones de Hct no se han estudiado hasta el momento. Nuestros resultados apuntan a una sobrerepresentación del genotipo IVS1 + 766 AA en el grupo de los controles con hiperhomocisteinemia, pero no hemos observado asociación entre ninguno de los dos polimorfismos y los parámetros bioquímicos estudiados.

En resumen, en el grupo de gestantes con preeclampsia no hemos encontrado ningún polimorfismo asociado a hiperhomocisteinemia, por lo que podemos concluir que los polimorfismos estudiados no pueden considerarse determinantes de la hiperhomocisteinemia observada en este grupo.

## Conclusiones

Las concentraciones de homocisteína plasmática, así como las de la mayoría de los aminoácidos, disminuyen significativamente durante el embarazo. Las pacientes con preeclampsia presentan concentraciones de homocisteína plasmática significativamente superiores a las de las gestantes sin complicaciones obstétricas. En la preeclampsia se observa también un aumento generalizado de las concentraciones del resto de los aminoácidos, con concentraciones similares a las de fuera del embarazo. A pesar de que las diferencias en los valores plasmáticos de homocisteína en-



tre preeclampsias y controles desaparecen al corregir los valores por el total de aminoácidos, las concentraciones reales de homocisteína son superiores en la preeclampsia, y la hiperhomocisteinemia podría estar involucrada en una cierta disfunción endotelial mediada por el estrés oxidativo que provocaría un daño importante en la microvasculación placentaria y en todo el sistema vascular materno.

Aun cuando se observan diferencias significativas en la incidencia de preeclampsia en relación con la intolerancia a la glucosa, no se ha podido establecer una asociación entre ésta y la concentración plasmática de homocisteína.

La determinación de homocisteína plasmática en combinación con el estudio Doppler de las arterias uterinas en el segundo trimestre del embarazo aumenta la sensibilidad de aquél en la predicción de complicaciones obstétricas, pero la especificidad, el valor predictivo positivo y el valor predictivo negativo no varían.

No hemos encontrado asociación entre los polimorfismos de los genes implicados en la vía metabólica de la homocisteína estudiados y la preeclampsia, por lo que podemos concluir que los polimorfismos estudiados no pueden considerarse determinantes de la hiperhomocisteinemia observada en esta complicación obstétrica.

### Agradecimientos

Agradecemos la supervisión de los estudios realizados a los Profs. J.M. Lailla (Servicio de Obstetricia y Ginecología, Hospital Sant Joan de Déu), S. Balcells y D. Grinberg (Departamento de Genética de la Universitat de Barcelona).

### REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- López-Quesada E, Vilaseca MA, González S. Homocisteína y gestación. *Med Clin (Barc)* 2000;115:352-6.
- Mills JL, McPartlin JM, Lirke PN, Lee YJ, Conley MR, Weir DG, et al. Homocysteine metabolism in pregnancies complicated by neural-tube defects. *Lancet* 1995;345:149-51.
- Van der Put NM, Blom HJ. Neural tube defects and a disturbed folate dependent homocysteine metabolism. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2000;92:57-61.
- Wong WY, Eskes TK, Kuijpers-Jagtman AM, Spauwen PH, Steegers EA, Thomas CM, et al. Nonsyndromic orofacial clefts: association with maternal hyperhomocysteinemia. *Teratology* 1999;60:253-7.
- Kapusta L, Haagmans ML, Steegers EA, Cuypers MH, Blom HJ, Eskes TK. Congenital heart defects and maternal derangement of homocysteine metabolism. *J Pediatr* 1999;135:773-4.
- Nelen WL, Steegers EA, Eskes TK, Blom HJ. Genetic risk factor for unexplained recurrent early pregnancy loss. *Lancet* 1997;350:861.
- Quere I, Bellet H, Hiffet M, Janbon C, Mared P, Gris JC. A woman with five consecutive fetal deaths: case report and retrospective analysis of hyperhomocysteinemia prevalence in 100 consecutive women with recurrent miscarriages. *Fertil Steril* 1998;69:152-4.
- Rajkovic A, Catalano PM, Malinow MR. Elevated homocysteine levels with preeclampsia. *Obstet Gynecol* 1997;90:168-71.
- Leeda M, Riyazi N, De Vries J, Jakobs C, Van Geilijn H, Dekker G. Effects of folic acid and vitamin B<sub>12</sub> supplementation on women with hyperhomocysteinemia and a history of preeclampsia or fetal growth restriction. *Am J Obstet Gynecol* 1998;179:135-9.
- Sorensen T, Malinow MR, Williams MA, King IB, Luthy DA. Elevated second trimester serum homocysteine levels and subsequent risk of preeclampsia. *Gynecol Obstet Invest* 1999;48:98-103.
- López-Quesada E, Vilaseca MA, Lailla JM. Total homocysteine levels during normal pregnancy in comparison with homocysteine concentrations in preeclampsia. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2003;108:43-5.
- 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.
- Khong TY, Hague WM. The placenta in maternal hyperhomocysteinemia. *Br J Obstet Gynecol* 1999;106:273-8.
- Rajmakers M, Zusterzeel P, Steegers E, Hectors M, Demacker P, Peters W. Plasma thiol status in preeclampsia. *Obstet Gynecol* 2000;95:180-4.
- Walker M, Smith G, Perkins S, Keely E, Garner P. Changes in homocysteine levels during normal pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1999;180:660-4.
- Hogg BB, Tamura T, Johnston KE, Dubard MB, Goldenberg RL. Second-trimester plasma homocysteine levels and pregnancy-induced hypertension, preeclampsia, and intrauterine growth restriction. *Am J Obstet Gynecol* 2000;183:805-9.
- López Quesada E, Vilaseca MA, Artuch R, Gómez E, Lailla JM. Homocysteine and other plasma amino acids in preeclampsia and uncomplicated pregnancies. *Clin Biochem* 2003;36:185-92.
- Andersson A, Hultberg B, Brattstrom L. Decreased serum homocysteine in pregnancy. *Eur J Clin Chem Clin Biochem* 1992;30:377-9.
- Bonnette RE, Caudill MA, Boddie AM, Hutson A, Kauwell G, Bailey L. Plasma homocyst(e)ine concentrations in pregnant and women with controlled folate intake. *Obstet Gynecol* 1998;92:167-70.
- Malinow MR, Rajkovic A, Duell PB, Hess DL, Upson BM. The relationship between maternal and neonatal umbilical cord plasma homocysteine suggests a potential role for maternal homocysteine in fetal metabolism. *Obstet Gynecol* 1998;178:228-33.
- Dekker GA, De Vries JI, Doelitzsch PM, Huijgens PC, Von Blomberg BM, Jakobs C, et al. Underlying disorders associated with severe early-onset preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1995;173:1041-8.
- Powers R, Evans R, Majors A, Ojima J, Grombleholme W, et al. Plasma homocysteine concentration is increased in preeclampsia and is associated with evidence of endothelial activation. *Am J Obstet Gynecol* 1998;179:1606-11.
- Laivuori H, Kaaja R, Turpeinen UM, Viinikka L, Ylikorkala O. Plasma homocysteine levels elevated and inversely related to insulin sensitivity in preeclampsia. *Obstet Gynecol* 1999;93:489-93.
- Rajkovic A, Mahomed K, Malinow R, Sorensen T, Woelk G, Williams M. Plasma homocysteine concentrations in eclamptic and preeclamptic African women postpartum. *Obstet Gynecol* 1999;94:355-60.
- Wang J, Trudinger B, Duarte N, Wilcken D, Wang X. Elevated circulating homocysteine levels in placental vascular disease and associated preeclampsia. *Br J Obstet Gynecol* 2000;107:935-8.
- Kalhan SC. Protein metabolism in pregnancy. *Am J Clin Nutr* 2000;71:1249S-55S.
- Schoengold DM, DeFiore RH, Parlett RC. Free amino acids in plasma throughout pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1978;131:490-9.
- Parvy P, Bardet J, Rabier D, Kamoun P. A scheme for the interpretation of primary and secondary disturbances of plasma and urinary amino acid profiles. A possible way to an expert system. *Clin Chim Acta* 1995;235:1-10.
- Cox BD, Calame DP. Changes in plasma amino acid levels during the human menstrual cycle and in early pregnancy. A preliminary report. *Horm Metab Res* 1978;10:428-33.
- Cetin I, Ronzoni S, Marconi AM, Perugini J, Corbetta C, Battaglia FC, et al. Maternal concentrations and fetal-maternal concentration differences of plasma amino acids in normal and intrauterine growth-restricted pregnancies. *Am J Obstet Gynecol* 1996;174:1575-83.
- Rajmakers MT, Zusterzeel PL, Steegers EA, Peters WH. Hyperhomocysteinemia: a risk factor for preeclampsia? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2001;95:226-8.
- Catalano PM, Tyzbit ED, Wolfe RR, Callea J, Roman NM, Amini SB. Carbohydrate metabolism during pregnancy in control subjects and women with gestational diabetes. *Am J Physiol* 1993;264:E60-7.
- Kalhan SC, Devapatla S. Pregnancy, insulin resistance and nitrogen accretion. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 1999;2:359-63.
- Kalhan SC, Giffillan CA, Tsarng KY, Savin SM. Glucose-alanine relationship in normal human pregnancy. *Metabolism* 1988;37:152-8.
- Vambergue A, Nuttens MC, Goeusse P, Biaisque S, Lepeut M, Fontaine P. Pregnancy induced hypertension in women with gestational carbohydrate intolerance: the diagest study. *Eur J Obstet Gynecol* 2002;102:31-5.
- Lindsay MK, Graves W, Klein L. The relationship of one abnormal glucose tolerance test value and pregnancy complications. *Obstet Gynecol* 1989;73:103-6.
- Suhonen L, Teramo K. Hypertension and pre-eclampsia in women with gestational glucose intolerance. *Acta Obstet Scan* 1993;72:269-72.
- Khan KS, Daya S. Plasma glucose and pre-eclampsia. *Int J Gynaecol Obstet* 1996;53:111-6.
- Vilaseca MA, López-Quesada E, Artuch R, Lailla JM, Ramon F. Total homocysteine, B vitamins, amino acids and glucose intolerance in preeclampsia and uncomplicated pregnancies [abstract]. *Clin Chem Lab Med* 2003;41:S266.
- Campbell S, Diaz-Recasens J, Griffin DR, Cohen-Overbeek TE, Pearce JM, Willson K, et al. New Doppler technique for assessing uteroplacental blood flow. *Lancet* 1983;1:675-7.
- Olofsson P, Laurini RN, Marsál K. A high uterine artery pulsatility index reflects a defective development of placental bed spiral arteries in pregnancies complicated by hypertension and fetal growth retardation. *Eur J Obstet Gynecol* 1993;49:161-8.
- Hofstaetter C, Dubiel M, Gudmundsson S, Marsál D. Uterine artery color Doppler assisted velocimetry and perinatal outcome. *Acta Obstet Gynecol Scan* 1996;75:612-9.
- Chiaie L, Gramellini D, Piantelli G, Manotti C, Fieni S, Vadira E. Doppler velocimetry and thrombophilic screening at middle trimester of gestation: preliminary data. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2001;99:38-46.
- Lin S, Shimizu I, Suehara N, Nakayama M, Aono T. Uterine artery Doppler velocimetry in relation to trophoblast migration into the myometrium of the placental bed. *Obstet Gynecol* 1995;85:760-5.
- Irion O, Massé J, Forest JC, Moutquin JM. Prediction of pre-eclampsia, low birthweight for gestation and prematurity by uterine artery blood flow velocity waveforms analysis in low risk nulliparous women. *Br J Obstet Gynaecol* 1998;105:422-9.

46. Caforio L, Testa AC, Mastromarino C, Carducci B, Ciampelli M, Mansueti D, et al. Predictive value of uterine artery velocimetry at midgestation in low- and high-risk populations: a new perspective. *Fetal Diagn Ther* 1999;14:201-5.
47. Lindqvist P, Gudmundsson S. Maternal carriership of factor V Leiden associated with pathological uterine artery Doppler measurements during pregnancy. *Br J Obstet Gynecol* 2001;108:1103-5.
48. Frosst P, Blom HJ, Milos R. A candidate genetic risk factor for vascular disease: a common mutation in methylenetetrahydrofolate reductase. *Nature Genet* 1995;10:111-3.
49. Kang SS, Zhou J, Wong PW, Kowalyn J, Strokosch G. Intermediate homocysteinemia: a thermolabile variant of methylenetetrahydrofolate reductase. *Am J Hum Genet* 1988;43:414-21.
50. Murakami S, Matsubara N, Saitoh M, Miyakawa S, Shoji M, Kubo T. The relation between plasma homocysteine concentration and methylenetetrahydrofolate reductase gene polymorphism in pregnant women. *J Obstet Gynaecol Res* 2001;27:349-52.
51. Van der Molen EF, Arends GE, Nelen WL, Van der Put NJ, Heil SG, Eskes TK, et al. A common mutation in the 5,10-methylenetetrahydrofolate reductase gene as a new risk factor for placental vasculopathy. *Am J Obstet Gynecol* 2000;182:1258-63.
52. Grandone E, Margaglione M, Colaizzo D, Cappucci G, Paladini D, Martinelli P, et al. Factor V Leiden, C > T MTHFR polymorphism and genetic susceptibility to preeclampsia. *Thromb Haemost* 1997;77:1052-4.
53. Sohda S, Arinami T, Hamada H, Yamada N, Hamaguchi H, Kubo T. Methylenetetrahydrofolate reductase polymorphism and pre-eclampsia. *J Med Genet* 1997;34:525-6.
54. Powers RW, Minich LA, Lykins DL, Ness RB, Crombleholme WR, Roberts JM. Methylenetetrahydrofolate reductase polymorphism, folate, and susceptibility to preeclampsia. *J Soc Gynecol Investig* 1999;6:74-9.
55. O'Shaughnessy KM, Fu B, Ferraro F, Lewis I, Downing S, Morris NH. Factor V Leiden and thermolabile methylenetetrahydrofolate reductase gene variants in a East Anglian preeclampsia cohort. *Hypertension* 1999;33:1338-41.
56. Murphy RP, Donoghue C, Nallen RJ, D'Mello M, Regan C, Whitehead AS, et al. Prospective evaluation of the risk conferred by factor V Leiden and thermolabile methylenetetrahydrofolate reductase polymorphisms in pregnancy. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000;20:266-70.
57. Kobashi G, Yamada H, Asano T, Nagano S, Hata A, Kishi R, et al. Absence of association between a common mutation in the methylenetetrahydrofolate reductase gene and preeclampsia in Japanese women. *Am J Med Genet* 2000;93:122-5.
58. Laiuori H, Kaaja R, Ylikorkala O, Hiltunen T, Kontula K. 677 C->T polymorphism of the methylenetetrahydrofolate reductase gene and preeclampsia. *Obstet Gynecol* 2000;96:277-80.
59. Kaiser T, Brennecke SP, Moses EK. C677T methylenetetrahydrofolate reductase polymorphism is not a risk factor for pre-eclampsia/eclampsia among Australian women. *Hum Hered* 2001;51:20-2.
60. Kim YJ, Williamson RA, Murray JC, Andrews J, Pietscher JJ, Peraud PJ, et al. Genetic susceptibility to preeclampsia: roles of cytosine-thymine substitution at nucleotide 677 of the gene for methylenetetrahydrofolate reductase, 68-base pair insertion at nucleotide 844 of the gene for cystathionine beta-synthase, and factor V Leiden mutation. *Am J Obstet Gynecol* 2001;184:1211-7.
61. Prasmusinto D, Skrablin S, Hofstaetter C, Fimmers R, Van der Ven K. The methylenetetrahydrofolate reductase 677 C->T polymorphism and preeclampsia in two populations. *Obstet Gynecol* 2001;99:1085-92.
62. Van der Put NM, Gabreels F, Stevens EMB. A second common mutation in the methylenetetrahydrofolate reductase gene: an additional risk factor for neural-tube defects? *Am J Hum Genet* 1998;62:1044-51.
63. Lachmeijer AM, Argrimsson R, Bastians EJ, Pals G, Ten Kate LP, De Vries JI, et al. Mutations in the gene for methylenetetrahydrofolate reductase, homocysteine levels, and vitamin status in women with a history of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2001;184:394-402.
64. Vilaseca MA, Sierra C, Colomé C, Artuch R, Valls C, Muñoz-Almagro C, et al. Hyperhomocysteinemia and folate deficiency virus-infected children. *Eur J Clin Invest* 2001;31:992-8.
65. Sebastio G, Sperandio MP, Panico M, Gtsnvid T, Kraus JP, Andria G. The molecular basis of homocystinuria due to cystathionine beta-synthase deficiency in Italian families, and report of four novel mutations. *Am J Hum Genet* 1995;56:1324-33.
66. Tsai MY, Bignell M, Yang F, Welge BG, Graham KJ, Hanson NQ. Polygenic influence on plasma homocysteine: association of two prevalent mutations, the 844ins68 of cystathionine beta-synthase and A(2756)G of methionine synthase, with lowered plasma homocysteine levels. *Atherosclerosis* 2000;149:131-7.
67. Kruger WE, Evans AA, Wang L, Malinow MR, Duell PB, Anderson PH. Polymorphism in the CBS gene associated with decreased risk or coronary artery disease and increased responsiveness to total homocysteine lowering by folic acid. *Mol Genet Metab* 2000;70:53-60.
68. Aras O, Hanson NQ, Yang F, Tsai MY. Influence of 699C>T and 1080C>T polymorphisms of the cystathionine beta synthase gene on plasma homocysteine levels. *Clin Genet* 2000;58:179-85.
69. Christensen B, Arbour L, Tran P, Leclerc D, Sabbaghian N, Platt R, et al. Genetic polymorphisms in methylenetetrahydrofolate reductase and methionine synthase, folate levels in red blood cells, and risk of neural tube defects. *Am J Med Genet* 1999;84:151-7.
70. Doolin MT, Barbaux S, McDonnell M, Hoess K, Whitehead AS, Mitchell LE. Maternal genetic effects, exerted by genes involved in homocysteine remethylation, influence the risk of spina bifida. *Am J Hum Genet* 2002;71:1222-6.
71. Wilson A, Platt R, Wu Q, Leclerc C, Christensen B, Yang H, et al. A common variant in methionine synthase reductase combined with low cobalamin increases risk for spina bifida. *Mol Genet Metab* 1999;67:317-23.
72. Leclerc D, Odievre M, Wu Q, Wilson A, Huizenga JJ, Rozen R, et al. Molecular cloning, expression and physical mapping of the human methionine synthase reductase gene. *Gene* 1999;240:75-88.