

M. Villar Fidalgo
L. San Frutos Llorente
J.M. del Rey Sánchez*

Homocisteína y patología del embarazo

149

Servicio de Ginecología y Obstetricia.
Hospital Universitario Santa Cristina. Madrid.
*Servicio de Bioquímica Clínica.
Hospital Ramón y Cajal. Madrid.

Homocysteine and abnormal pregnancy

Correspondencia:

Dr. Luis San Frutos Llorente.
C/ O'Donnell, 59.
28009 Madrid.
Correo electrónico: lsanfrutos@sego.es

Fecha de recepción: 6/2/01
Aceptado para su publicación:

M. Villar Fidalgo, L. San Frutos Llorente, J.M. del Rey Sánchez.
Homocisteína y patología del embarazo. Prog Obstet Ginecol
2001;44:149-158.

RESUMEN

La homocisteína es un aminoácido no esencial que ha resultado ser un nuevo factor de riesgo cardiovascular independiente y un posible marcador biológico de las complicaciones ocurridas durante la gestación. Su tratamiento es fácil e inocuo, la prevalencia parece ser alta y su determinación mediante nuevas técnicas automatizadas hará posible que se realice en cualquier laboratorio. Esto nos hace pensar en la homocisteína como un posible factor de cribado poblacional, especialmente en aquellos pacientes con un mayor riesgo cardiovascular y en mujeres gestantes con antecedentes de embarazo complicado. Pero, por ahora, es una prueba que sólo se realiza en la investigación clínica.

PALABRAS CLAVE

Homocisteína. Factor de riesgo. Gestación.
Enfermedad cardiovascular. Ácido fólico.

ABSTRACT

Homocysteine is a non-essential amino acid that has been identified as a new independent cardiovascular risk factor and a possible biological marker of complications during pregnancy. Treatment is easy and effective. Homocysteine seems to be highly prevalent and its determination through new automatized techniques will mean that it can be identified in all laboratories. Therefore, this amino acid may become a factor in population streaming, especially in patients at high risk for cardiovascular disease and in gestating women with a history of complications in pregnancy. However, at present, these possibilities are still at the stage of clinical research.

KEY WORDS

Homocysteine. Risk factor. Gestation.
Cardiovascular disease. Folic acid.

150 INTRODUCCIÓN

La homocisteína (Hcy) ha sido objeto de interés desde los años sesenta, y fue identificada inicialmente en 1962 a partir de la orina de ciertos niños con retraso mental¹. Estos niños presentaban una extraordinaria elevación de la Hcy en sangre y en orina, motivo por el cual se pasó a denominar homocistinuria a dicho retraso mental. Dos años más tarde se descubrió la deficiencia congénita causante de esta enfermedad, la deficiencia enzimática de cistationina- β -sintetasa². Estos pacientes sufrían alteraciones oculares, neurológicas, óseas y frecuentes episodios tromboembólicos. Más del 25% de ellos fallecían de forma temprana (antes de los 30 años) por causa cardiovascular.

En 1969, McCully, tras realizar la autopsia de 2 niños con homocistinuria, descubrió una trombosis arterial extensa en estos pacientes, describiendo las alteraciones patológicas asociadas (proliferación de músculo liso, estenosis arterial progresiva y cambios hemostáticos)³. Años después se han ido identificando otras alteraciones enzimáticas relacionadas con el metabolismo de la Hcy⁴.

En posteriores investigaciones epidemiológicas se ha podido demostrar la hipótesis postulada por McCully sobre la relación existente entre la homocisteína y la aterosclerosis y, recientemente, se ha comprobado que la elevación moderada de Hcy es un factor relacionado con la enfermedad vascular⁵⁻⁸. También se ha podido demostrar la asociación existente entre los valores plasmáticos de Hcy y los casos de complicaciones durante la gestación, los defectos del tubo neural, otras malformaciones congénitas, varias alteraciones neuropsiquiátricas y el empeoramiento cognitivo en la edad avanzada⁹⁻¹¹. En un reciente estudio prospectivo incluso se ha llegado a constatar correlación entre los valores de Hcy total y la mortalidad general, de forma independiente de los factores de riesgo clásicos¹².

Aunque la hiperhomocisteinemia grave (homocistinuria) es rara, la hiperhomocisteinemia moderada ocurre en el 5-7% de la población general. Estos pacientes permanecen asintomáticos hasta la tercera o cuarta década de la vida, que es cuando aparece la enfermedad coronaria o la trombosis vascular periférica^{13,14}. Del mismo modo se sabe que la Hcy desciende durante la gestación normal, algo que parece no ocurrir en determinados casos en los que se produce alguna complicación.

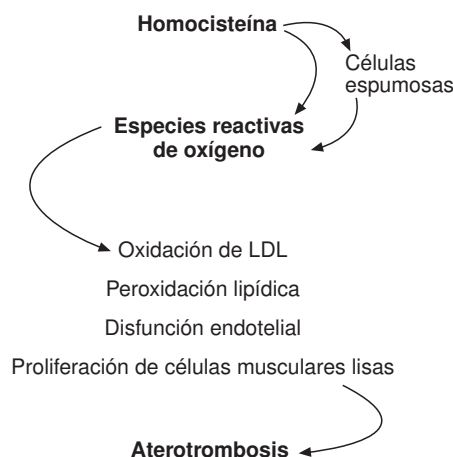


Figura 1. Mecanismos patogénicos de la homocisteína en la aterosclerosis. La homocisteína produce especies reactivas de oxígeno tras metabolismo oxidativo de su molécula a homocistina y homocisteína-tiolactona. La posterior conjugación con lipoproteínas de baja densidad produce la formación de agregados de lipoproteínas de baja densidad-homocisteína-tiolactona, que promueve la formación de células espumosas. (Tomada de Welch y Loscalzo¹³.)

A pesar de haberse demostrado la relación causal entre la Hcy elevada y la alteración vascular, aún se desconoce, en parte, el mecanismo molecular a partir del cual se produce la aterosclerosis, si bien parece producirse una disfunción endotelial basada en un efecto tóxico directo, una alteración de la vasodilatación y de la coagulación (fig. 1).

METABOLISMO Y FORMAS MOLECULARES DE HOMOCISTEÍNA

La Hcy es un aminoácido no constituyente de proteínas, procedente del metabolismo de otro aminoácido sulfurado (la metionina). Este último proviene del metabolismo de las proteínas, bien sean procedentes de la dieta o de las endógenas. La metionina es transformada en Hcy mediante un proceso de desmetilación y constituye la única fuente de Hcy en vertebrados¹⁵.

El metabolismo de la Hcy se produce a través de dos vías fundamentales: la remetilación y la transulfuración (fig. 2). En condiciones normales, un 50% de la Hcy es catabolizada en la transulfuración hacia cisteína, el otro aminoácido sulfurado formador de

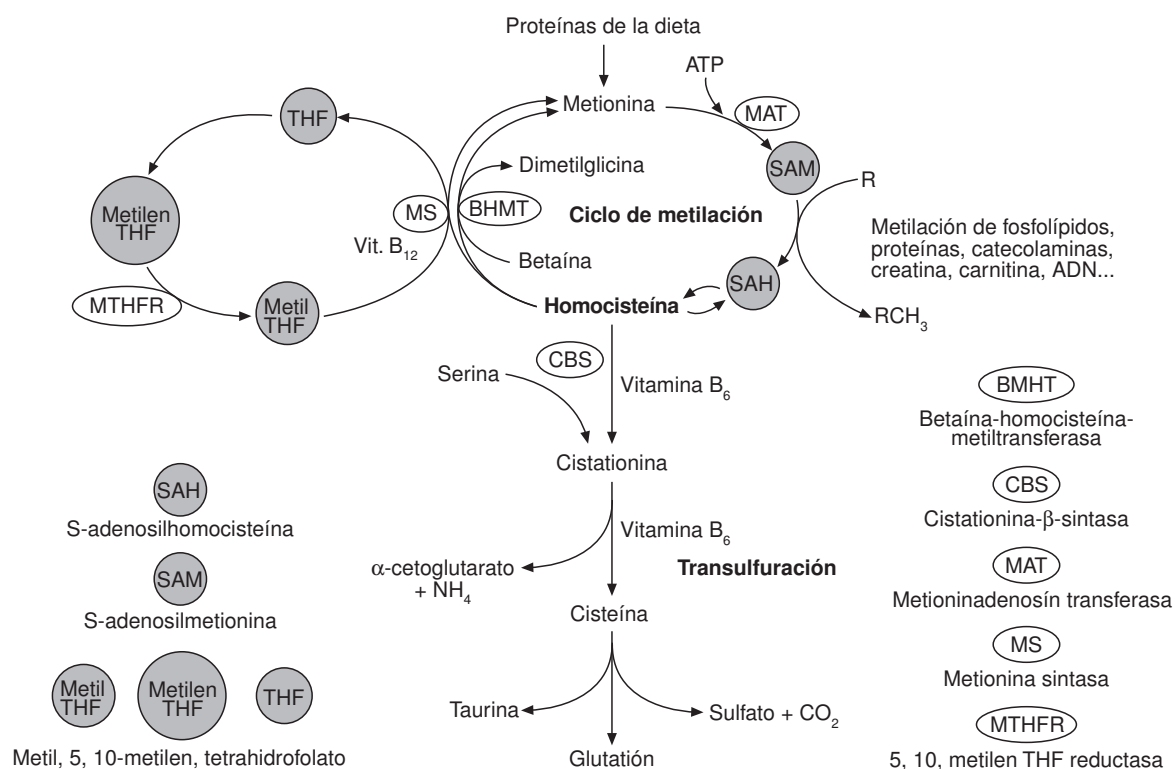


Figura 2. Metabolismo de la homocisteína. La homocisteína se genera por desmetilación de la metionina y posteriormente es eliminada bien por remetilación a metionina (rutas en las que intervienen la vitamina B₁₂ y el ácido fólico como cofactores), bien a cisteína por transulfuración (mediante la cistationina-β-sintasa que utiliza la vitamina B₆). (Adaptada de Bolander-Gouaille, C. The homocysteine metabolism. En: Bolander C, editor. Determination of homocysteine: Why, when and how. Helsinborg; Bolander, 1999; 13-17.)

proteínas, mientras que el 50% restante entra en el ciclo de la metilación, regenerándose metionina.

Durante la transulfuración interviene la vitamina B₆ como cofactor enzimático, y durante la remetilación intervienen el ácido fólico (vitamina B₉) y la vitamina B₁₂. Por tanto, es evidente la importancia de estas vitaminas, tanto en la etiología como en el tratamiento de la hiperhomocisteinemia, como veremos posteriormente.

La eliminación de la Hcy se produce principalmente por vía renal, aunque sólo un 1% de la Hcy filtrada aparece en la orina, lo que nos indica que el resto es reabsorbida. Por ello, el riñón desempeña un papel fundamental y la insuficiencia renal es una de las causas más importantes de la hiperhomocisteinemia¹⁴.

El 70% de la Hcy plasmática está ligada a las proteínas (principalmente a la albúmina), mientras que el 30% restante es libre; esta última está formada por

dos tipos de dímeros y monómeros de Hcy (fig. 3). La suma total de todas las especies plasmáticas de Hcy se denomina *homocisteína total*, y su determinación es la que tiene interés diagnóstico¹⁵⁻¹⁷.

DETERMINACIÓN BASAL Y TRAS SOBRECARGA DE METIONINA

Para hablar de hiperhomocisteinemia ha de existir una alteración en la concentración de Hcy basal (en estado de ayuno), o bien tras sobrecarga de metionina^{15,17}.

La Hcy basal, en condiciones normales, oscila entre 5 y 15 µmol/l, aunque se ha podido comprobar cómo la Hcy varía según el sexo, la edad y la situación hormonal en el caso de las mujeres. Así, la Hcy es mayor en los varones, en los ancianos y en las

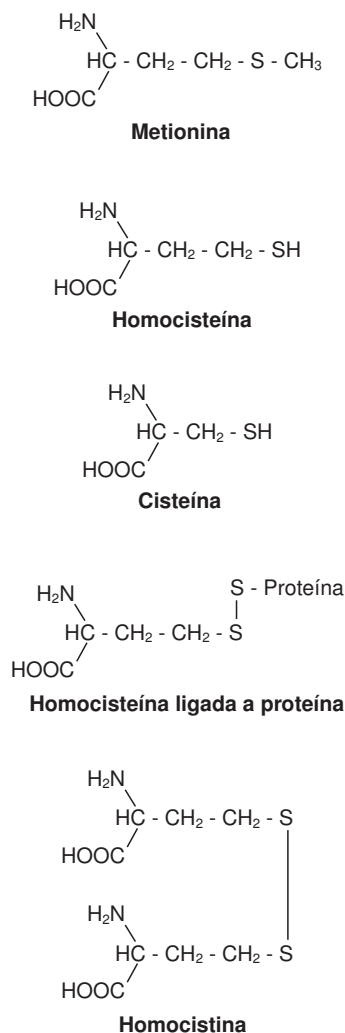


Figura 3. Formas moleculares de la homocisteína y otros aminoácidos azufrados.

mujeres posmenopáusicas, mientras que durante el embarazo se alcanzan los valores más bajos (3,3-7,5 $\mu\text{mol/l}$)¹⁶⁻¹⁹. Este descenso de la Hcy durante la gestación parece deberse a un descenso paralelo de albúmina, al consumo de suplementos de ácido fólico y a un posible consumo fetal de Hcy^{19,20}.

Según la clasificación de Kang et al²¹, la hiperhomocisteinemia se puede clasificar como:

- Moderada, si oscila entre 15 y 30 $\mu\text{mol/l}$.
- Intermedia, si se encuentra entre 30 y 100 $\mu\text{mol/l}$.
- Grave, cuando es mayor de 100 $\mu\text{mol/l}$.

En el caso de las mujeres gestantes habría que hablar de hiperhomocisteinemia cuando la Hcy es mayor de 10,9 $\mu\text{mol/l}$, según Khong y Hague²².

La Hcy, determinada tras una sobrecarga oral de 100 mg de metionina/kg de peso, se considera normal cuando el aumento de su concentración plasmática tras 6 h oscila entre 15,1 y 50,1 $\mu\text{mol/l}$, según los diversos estudios¹⁷. Esta prueba sirve para detectar hiperhomocisteinemia en los heterocigotos para la deficiencia de la cistationina- β -sintetasa ya que, en algunos casos, presentan concentraciones de homocisteína basal similar a los controles¹⁵. Para algunos investigadores, como Bostom et al, dicha prueba es muy importante, y hasta un 60% de los casos de hiperhomocisteinemia moderada pueden no ser diagnosticados si no se realiza esta sobrecarga²³.

CAUSAS DE HIPERHOMOCISTEINEMIA

Existen diversos factores capaces de producir hiperhomocisteinemia^{13,15,24,25} (tabla 1):

Factores hereditarios

La homocistinuria, producida por la deficiencia genética de cistationina- β -sintetasa en su forma homocigota, es la causa más grave de hiperhomocisteinemia, y se pueden alcanzar concentraciones plasmáticas de homocisteína basal mayores de 400 $\mu\text{mol/l}$; en las formas heterocigotas se presentan concentraciones entre 20 y 40 $\mu\text{mol/l}$, que es aproximadamente de dos a cuatro veces el valor normal.

Otra deficiencia enzimática menos frecuente es la de la metilenotetrahidrofolato reductasa, en la cual se produce una hiperhomocisteinemia menos grave, pero con mal pronóstico neurológico en las formas homocigotas de dicha deficiencia. En el caso de los heterocigotos, la actividad enzimática puede oscilar entre el 35 y 50% del promedio de los controles, debido a la gran variedad de mutaciones en el gen que codifica esta enzima. Además, existe una variante termolábil de esta enzima, cuya homocigosidad es muy frecuente en la población general, y supone un incremento de la susceptibilidad de sufrir hiperhomocisteinemia cuando el folato sérico ha disminuido.

Otras alteraciones genéticas asociadas a la hiperhomocisteinemia son la deficiencia de la metionina-

Tabla 1. Determinantes de concentración de homocisteína total

	Efecto
Factores genéticos	
Homocigosis para mutaciones en CBS	↑↑↑
Homocigosis para defectos en MTHFR	↑↑↑
Mutaciones en cobalamina (C, D, E, F, G)	↑↑↑
Síndrome de Down	↓
MTHFR termolábil	↑
Heterocigosis para defectos en CBS*	↑
Heterocigosis para defectos en MTHFR	↑
Determinantes fisiológicos	
Edad (a medida que incrementa)	(↑)
Sexo masculino	(↑)
Función renal (tasa de filtración glomerular disminuida)	(↑)
Masa muscular (a medida que incrementa)	(↑)
Hábitos de vida	
Ingesta de vitaminas	↓
Fumar	(↑)
Consumo de café	(↑)
Consumo de alcohol	↑↓
Actividad física	↓
Condiciones clínicas	
Deficiencia de ácido fólico	↑↑
Deficiencia de vitamina B ₁₂	↑↑↑
Deficiencia de vitamina B ₆	↑
Insuficiencia renal	↑↑
Desórdenes hiperproliferativos	↑
Hipotiroidismo	↑
Fármacos	
Antagonista de folatos (metotrexato)	↑
Antagonista de vitamina B ₁₂ (óxido nítrico)	↑↑
Antagonista de vitamina B ₆ *	↑
Inhibición de ado homocisteína hidrolasa	↓
Antiepilépticos	↑
Anticonceptivos orales, terapia hormonal sustitutiva	↓
Amiontios (acetilcisteína, penicilamina)	↓
Otros (L-dopa, colestiramina, niacina)	↑

↓: descenso de concentración plasmática de homocisteína;
 (↑): incremento dentro del rango de normalidad;
 ↑: hiperhomocisteinemia (HHcy) moderada (15-30 μmol/l);
 ↑↑: HHcy intermedia (30-100 μmol/l); ↑↑↑: HHcy grave
 (> 100 μmol/l); CBS: cistationina-β-sintetasa; MTHFR: 5, 10
 metilen tetrahidrofato reductasa. *Hcy basal normal, sobrecarga
 de metionina elevada. (Adaptada de Refsum et al. Homocysteine
 and cardiovascular disease. Ann Rev Med 1998; 49: 286-294.)

Factores nutricionales

La deficiencia nutricional de las vitaminas del grupo B implicadas en el metabolismo de la homocisteína (ácido fólico, vitamina B₁₂ y vitamina B₆) puede causar hiperhomocisteinemia en más del 90% de los casos. Incluso la deficiencia de vitamina B₆ se considera por sí sola un factor de riesgo para la enfermedad arteriosclerótica, según un reciente estudio prospectivo, el estudio ARIC²⁶.

Enfermedades

Enfermedades como la insuficiencia renal crónica, el hipotiroidismo, la anemia perniciosa, la diabetes o algunos tumores se han relacionado con valores elevados de Hcy.

Fármacos

Diversos fármacos pueden elevar los niveles de Hcy, como son los antagonistas del ácido fólico, que incluyen el metotrexato y los anticonvulsivos. Aunque también podrían incluir otros medicamentos que pueden actuar por mecanismos similares, como las fenotiazinas, los antidepresivos tricíclicos, los tuberculostáticos y el trimetopim. Entre los antagonistas de la vitamina B₆ podemos encontrar la isoniacida, la cicloserina, la hidralacina, la carbamacepina y la teofilina.

Mención especial merecen los antidiabéticos orales (biguanidas), ya que en varios estudios se ha observado una Hcy más elevada entre los diabéticos tratados con dichos fármacos²⁷.

Otros factores

También hay que tener en cuenta la influencia de ciertos hábitos de vida y de otros factores de riesgo conocidos. Así, es sabido que el consumo de tabaco, alcohol y café tiene relación directa con los valores de homocisteína (a mayor consumo mayor valor de Hcy plasmática). La alimentación también es muy importante, ya que el pobre consumo de frutas, verduras frescas y pescado o el calentamiento excesivo de los alimentos conlleva una disminución en la

sintetasa o las alteraciones en el metabolismo de la vitamina B₁₂.

154 ingesta vitamínica y, por tanto, mayores valores de Hcy en sangre. Por otra parte, es conocida la relación inversamente proporcional entre la cantidad de ejercicio físico realizado habitualmente y la Hcy plasmática.

En relación con otros factores de riesgo clásicos, se ha podido observar la asociación lineal existente entre los valores de colesterol, de triglicéridos, de la presión arterial y la concentración de Hcy^{7,17}.

HIPERHOMOCISTEINEMIA Y EMBARAZO PATOLÓGICO

En los últimos años se han realizado diversos estudios que han demostrado la relación existente entre la hiperhomocisteinemia y la enfermedad cardiovascular. Incluso se habla de un nuevo factor de riesgo, cuyo mecanismo patogénico parece ser la aterotrombosis. Este proceso trombótico vascular parece ser, también, la base de la disfunción endotelial que se produce en la placenta en determinados casos de gestación patológica (preeclampsia, eclampsia, desprendimiento de placenta, etc.). Esto ha supuesto, últimamente, un importante aumento de estudios que se están realizando sobre Hcy y gestación.

Pero el interés sobre la homocisteína como posible factor predisponente de afección maternofetal comenzó especialmente a partir del momento en el que se demostró la eficacia del ácido fólico en la prevención de las recurrencias de defectos del tubo neural (DTN), a principios de la década de los noventa²⁸. Fue en 1994 cuando Steegers-Theunissen et al publicaron uno de los primeros estudios sobre Hcy y DTN. En este estudio de casos y controles se observó cómo la Hcy (en ayunas y tras una sobrecarga con metionina) era significativamente más elevada ($p < 0,05$) en las mujeres cuyos hijos sufrían DTN, y no se encontraron diferencias en la situación vitamínica de ambos grupos²⁹. Un año más tarde, Mills et al encontraron también una Hcy significativamente más elevada ($p = 0,03$) entre las mujeres con hijos afectados de DTN frente a mujeres con hijos sanos (Hcy = 8,6 frente a 7,96 $\mu\text{mol/l}$)³⁰. Posteriores estudios, como el realizado con muestras de sangre y líquido amniótico por Steegers-Theunissen et al en 1995, también encuentran concentraciones de Hcy significativamente más elevadas ($p < 0,01$)

en líquido amniótico de mujeres con fetos portadores de dicho defecto, en comparación con los controles (Hcy = 2,6 frente a 1,5 $\mu\text{mol/l}$). En cambio, las diferencias encontradas en plasma no eran significativas³¹. Estos resultados, y la demostración directa del efecto teratogénico de la Hcy sobre embriones de pollo³², han provocado que determinados autores hablen de la Hcy como el posible agente teratogénico causante de los DTN, por su relación con el ciclo de la metilación.

Posteriormente, también se ha relacionado la Hcy con otras malformaciones congénitas. Así, en un reciente estudio de casos y controles se encontró que las mujeres con hijos que tenían una malformación orofacial presentaban mayores concentraciones de Hcy que los controles (el 23% de ellas presentaban hiperhomocisteinemia, frente a sólo un 9% de los controles); tampoco se encontró relación alguna con el estatus vitamínico de las mujeres³³. Además, en un estudio retrospectivo publicado recientemente, el Hordaland Homocysteine Study, también se ha encontrado una correlación entre malformaciones y valores de Hcy, sobre todo con los DTN (*odds ratio* [OR] = 3,57; intervalo de confianza [IC] del 95%: 0,78-16,96) y con malformaciones en los pies (OR = 2,53; IC del 95%: 1,19-5,37)³⁴.

Los abortos de repetición también han sido objeto de diversos estudios, encontrando una clara asociación entre valores elevados de Hcy y el riesgo de aborto. En el estudio de Steegers-Theunissen et al³⁵, un 25% de los casos presentaba hiperhomocisteinemia tras una sobrecarga con metionina; en el de Quere et al³⁶ lo hacía en un 12%, y en el estudio de Nelen et al³⁷ un 27% (en ayunas y tras sobrecarga con metionina). En este último estudio, realizado con 123 mujeres que al menos habían tenido dos abortos seguidos, se encuentra una clara asociación entre las altas concentraciones de Hcy, las concentraciones séricas bajas de folato y un mayor riesgo de sufrir abortos de repetición, especialmente entre las mujeres que nunca han tenido una gestación más allá de las 16 semanas. Por ello, los autores opinan que estas mujeres probablemente se beneficiarían de un tratamiento preventivo con ácido fólico, aunque para poder afirmar esto hacen falta estudios aleatorizados que demuestren tal beneficio.

En cuanto a la preeclampsia, en el estudio americano de Powers et al³⁸ los valores medios de Hcy eran significativamente más elevados ($p < 0,04$) entre

Tabla 2. Riesgo relativo de complicaciones durante el embarazo*

	Odds ratio (IC del 95%)	
	Odds ratio 1967-1996	Odds ratio 1980-1996
Hcy > 10,7		
Preeclampsia	1,32 (0,98-1,77)	1,50 (0,92-2,44)
Preeclampsia (< semana 37)	1,87 (0,78-4,46)	4,74 (1,34-16,83)
Prematuro (< semana 32)	1,48 (0,93-2,36)	1,94 (0,96-3,93)
Prematuro (< semana 37)	1,38 (1,09-1,75)	1,45 (0,99-2,14)
Bajo peso (< 2.500 g)	1,48 (1,15-1,91)	1,69 (1,12-2,55)
Bajo peso (< 1.500 g)	2,01 (1,23-3,27)	2,07 (1,02-4,22)
Crecimiento intrauterino retrasado	1,21 (1,02-1,43)	1,54 (1,14-2,08)
Muerte intraútero	1,34 (0,82-2,19)	2,03 (0,98-4,21)
Hcy > 15		
<i>Abruptio placentae</i>	3,13 (1,63-6,03)	3,12 (0,91-10,75)

*The Hordaland Homocysteine Study. (Adaptada de Vollset et al. Plasma total homocysteine, pregnancy complications and pregnancy outcomes: the Hordaland Homocysteine Study. Am J Clin Nutr 2000; 71: 962-968.)
IC: intervalo de confianza.

los casos que entre los controles (9,7 frente a 7,0 $\mu\text{mol/l}$), al igual que en el estudio finlandés³⁹ de Lai-vuori et al (6,7 frente a 3,8 $\mu\text{mol/l}$; $p < 0,01$). Ambos estudios fueron muy similares, realizados con unas 50 gestantes nulíparas, aunque en el primero la extracción de la muestra fue antes del parto y con unas 6 h de ayuno, mientras que en el segundo dicha extracción se hizo durante el tercer trimestre y transcurridas al menos 12 h de ayuno. Por tanto, probablemente esta diferencia de valores de media de Hcy se deba, en parte, a dicha diferencia en el momento de la extracción. En el estudio con mujeres africanas realizado por Rajkovic et al⁴⁰ se encontró un riesgo 4,57 veces mayor (OR = 4,57; IC del 95%: 2,11-9,88) de sufrir preeclampsia entre las mujeres con mayores niveles de Hcy, mientras que en el de Sorensen et al⁴¹ dicho riesgo era 3,2 veces mayor (OR = 3,2; IC del 95%: 1,1-9,2). En ambos estudios observaron cómo el riesgo aumentaba considerablemente en el ca-

so de mujeres nulíparas, en comparación con multíparas con Hcy similar, siendo 12,9 veces mayor (OR = 12,9; IC del 95%: 5,28-31,53) en el caso de mujeres africanas nulíparas y de 9,7 veces en el de las mujeres americanas nulíparas (OR = 9,7; IC del 95%: 2,1-14). También en ambos se objetivó un mayor riesgo de preeclampsia entre las mujeres con un mayor índice de masa corporal y que a su vez tenían valores elevados de Hcy (OR = 7,9; IC del 95%: 3,65-17,15; y OR = 6,9; IC del 95%: 1,4-32,1). En ambos estudios se han realizado ajustes teniendo en cuenta los diversos factores de confusión, mediante un análisis multivariante. Las diferencias entre ambos trabajos se deben fundamentalmente al tamaño muestral (más del doble de casos en el estudio de Rajkovic) y en el momento de la obtención de la muestra, ya que en el estudio con mujeres africanas la muestra se obtuvo en el posparto, mientras que en el estudio americano se obtuvo durante el segundo trimestre de la gestación.

En este último año, Vollset et al³⁴ han publicado un estudio retrospectivo realizado en 5.883 mujeres noruegas (Hordaland Homocysteine Study), en el cual compararon la concentración de Hcy a la edad de 40-42 años con sus antecedentes obstétricos ocurridos durante los períodos comprendidos entre los últimos 30 (1967-1996) y 15 años (1980-1996, los años más cercanos a la determinación de Hcy). Comparando los cuartiles de Hcy más altos con los más bajos, observaron una asociación entre los valores de Hcy y la aparición de preeclampsia, parto prematuro, bajo peso al nacer, crecimiento intrauterino retardado (CIR), nacimiento de niño muerto, malformaciones congénitas y *abruptio placentae* (tabla 2).

¿ES POSIBLE LA PREVENCIÓN?

Como es conocido, los suplementos dietéticos con las vitaminas del grupo B (que intervienen en el metabolismo de la Hcy) son capaces de descender los valores de Hcy cuando son elevados. Esto ocurre especialmente en el caso del ácido fólico, que ya es ampliamente utilizado en la prevención de los DTN y cuya protección podría tener relación con dicho descenso en la Hcy.

Existen diversos estudios, realizados en gestantes, con suplementos de ácido fólico, aunque siempre en combinación con otras vitaminas y/o hierro⁴²⁻⁴⁹. Los

156 resultados no son siempre positivos, y ponen en evidencia que la suplementación no beneficia a todas las mujeres, sino más bien a aquellas con una peor alimentación⁴⁵.

Pero lo que no sabemos es si aquellas mujeres con antecedentes de afección obstétrica y Hcy elevada se pueden beneficiar de la administración de ácido fólico. Esto lo dirán los próximos estudios de prevención secundaria ya en marcha.

De todas formas, ya que la Hcy no es una prueba accesible en estos momentos, y que especialmente se está realizando en investigación clínica, lo que sí se debería valorar en toda gestante es su alimentación y sus antecedentes personales y familiares. Es decir, tener en cuenta antecedentes de enfermedad cardiovascular (cardiopatía isquémica, vasculopatía periférica y enfermedad cerebrovascular) y de afección obstétrica, ya que en ambos casos se ha encontrado una clara asociación con la concentración de Hcy. En estos casos es donde estaría recomendado determinar la Hcy y, de hecho, la American Heart Association aconseja realizar la determinación de Hcy en pacientes de alto riesgo (pacientes con antecedentes familiares de aterosclerosis prematura o pacientes con enfermedad arterial oclusiva sin otros factores de riesgo)⁵⁰.

El tratamiento en estos pacientes de riesgo debería conseguir descender los valores de Hcy a la normalidad, es decir, alrededor de 10 $\mu\text{mol/l}$ (en el caso de varones o mujeres no gestantes, ya que en las mujeres embarazadas probablemente debería ser alrededor de 5,5 $\mu\text{mol/l}$). Para ello, sería aconsejable una dieta rica en vitaminas del grupo B, especialmente ácido fólico. Si con la dieta no se pudiera conseguir dicho descenso, entonces sería recomendable añadir suplementos vitamínicos que al menos contengan 400 μg de ácido fólico⁵⁰. De todas formas, en el caso de las gestantes es recomendable dicha cantidad de ácido fólico como prevención primaria de los DTN, exceptuando los casos con antecedente de hijos con DTN, en los que se recomienda tomar 4 mg de ácido fólico.

Aunque la dosis idónea de tratamiento para producir un descenso de Hcy no se conoce todavía, se está observando la eficacia de pequeñas cantidades de ácido fólico, como demuestran los estudios americanos realizados con cereales enriquecidos con dicha vitamina⁵¹⁻⁵³. Éstos parecen indicar que probablemente sería suficiente con un enriquecimiento de

algunos alimentos de consumo habitual con ácido fólico, algo que ya se está realizando en EE.UU. desde 1998 para prevenir los DTN. Pero parece ser que la cantidad actual utilizada para fortificar el grano (140 μg de ácido fólico/100 g) reduce el riesgo de DTN en un 20%, ya que se consigue un suplemento medio adicional de 100 μg de ácido fólico, mientras que con un suplemento de 400 μg se consigue en un 47% y con 200 μg en un 42%. Entonces, se podría decir que con un suplemento en la alimentación de unos 200 μg de ácido fólico se podría conseguir, al menos, una reducción similar del riesgo de DTN que con 400 μg y, al mismo tiempo, obtendríamos una protección cardiovascular debido al descenso de la Hcy⁵⁴. Estos datos supondrían un gran beneficio en cuanto a salud pública, ya que muchas mujeres se enteran de que están embarazadas cuando ya se ha cerrado el tubo neural, y el beneficio de tomar ácido fólico ya no existe. De igual forma, con el enriquecimiento de determinados alimentos, también conseguiríamos descender el riesgo cardiovascular. Pero la implementación de alimentos enriquecidos es algo que, por ahora, sólo se ha llevado a cabo en EE.UU., mientras que en Europa sigue siendo un tema de debate. Sin embargo, en la mayoría de los países europeos se permite la venta de ciertos alimentos enriquecidos con vitaminas para consumo libre. En nuestro país, recientemente, algunas empresas alimentarias ya han introducido determinados productos de desayuno (leche, cereales y galletas) enriquecidos con ácido fólico a dosis adecuadas.

CONCLUSIONES

La asociación entre la Hcy y la enfermedad cardiovascular es más que evidente en casi todos los estudios retrospectivos hechos hasta la fecha, igual que en el caso de la enfermedad obstétrica (aunque en este caso el número de estudios es menor). Pero en los estudios prospectivos realizados hasta ahora, en relación con la enfermedad cardiovascular, es donde parecen encontrarse resultados contradictorios. Y, fundamentalmente, hacen falta estudios de intervención, administrando ácido fólico, para poder comprobar la disminución de la morbilidad y mortalidad al descender los valores de Hcy en sangre. Estos estudios están ya en marcha, así que sólo nos falta esperar sus resultados.

En cuanto a la enfermedad obstétrica, no existen todavía estudios prospectivos publicados al respecto y, por tanto, sería importante poder disponer de re-

sultados de este tipo. Igualmente, hacen falta estudios de intervención para poder clarificar la utilidad de la Hcy en la práctica clínica habitual.

157

BIBLIOGRAFÍA

1. Carson NAJ, Neill DW. Metabolic abnormalities detected in a survey of mentally backward individuals in Northern Ireland. *Arch Dis Child* 1962; 37: 505-513.
2. Mudd SH, Finkelstein JD, Irreverre F. Homocystinuria: an enzymatic defect. *Science* 1964; 143: 1443-1445.
3. McCully KS. Vascular pathology of homocysteinemia: implications for the pathogenesis of atherosclerosis. *Am J Pathol* 1969; 56: 111-128.
4. Mudd SH, Unlendorf BW, Freeman JM, Finkelstein JD, Shid VE. Homocystinuria associated with decreased MTHFR activity. *Biochem Biophys Res Commun* 1972; 46: 905-912.
5. Stampfer MJ, Malinow MR, Willet WC, Newcomer LM, Upson B, Ullmann D et al. A prospective study of plasma homocysteine and risk of myocardial infarction in US physicians. *JAMA* 1992; 268: 877-881.
6. Perry IJ, Refsum H, Morris RW, Ebrahim SB, Ueland PM, Shaper AG et al. Prospective study of serum total homocysteine concentration and risk of stroke in middle-aged British men. *Lancet* 1995; 346: 1395-1398.
7. Nygard O, Nordrehaug JE, Refsum H, Ueland PM, Farstad M, Vollset SE. Plasma homocysteine levels and mortality in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med* 1997; 337: 230-236.
8. Graham IM, Daly LE, Refsum HM, Robinson K, Brattstrom LE, Ueland PM et al. Plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease: the European Concerted Action Project. *JAMA* 1997; 277: 1775-1781.
9. Steegers-Theunissen RP, Boers GH, Trijbels FJ, Finkelstein JD, Blom HJ, Thomas CM et al. Maternal hyperhomocysteinemia: A risk factor for neural tube defects. *Metabolism. Clin and Exp* 1994; 43: 1475-1480.
10. Vollset FJ. Non-syndromic orofacial clefts: association with maternal hyper-homocysteinemia [resumen]. *NIJMAV* 1998; 52: S34.
11. Joosten E, Lesaffre E, Riezler R, Ghekiere V, Dereymaeker L, Pelemans W et al. Is metabolic evidence for vitamin B12 and folate deficiency more frequent in elderly patients with Alzheimer's disease? *J Gerontol* 1997; 52A: 76-79.
12. Hoogeveen EK. Hyperhomocysteinemia is a predictor of overall mortality: the Horn Study [resumen]. *NIJMAV* 1998; 52: S9.
13. Welch GN, Loscalzo L. Homocysteine and atherothrombosis. *N Engl J Med* 1998; 338: 1042-1050.
14. McCully KS. Homocysteine and vascular disease. *Nat Med* 1996; 2: 386-389.
15. Córdoba A, Blanco F, González F. Bases moleculares de la hiperhomocisteinemia. *Química Clínica* 1998; 17: 5-18.
16. Ueland PM, Refsum H, Stabler SP, Malinow MR, Anderson A, Allen RH. Total Homocysteine in plasma or serum: methods and clinical applications. *Clin Chem* 1993; 39: 1764-1779.
17. Bolander-Gouaille C. What is homocysteine? En: Bolander C, editor. *Determination of homocysteine. Why, when and how.* Helsingborg: Bolander, 1999; 11-13.
18. Jacobsen DW, Gatautis VJ, Green R, Robinson K, Savon SR, Secic M et al. Rapid HPLC determination of total homocysteine and other thiols in serum and plasma: sex differences and correlation with cobalamin and folate concentrations in healthy subjects. *Clin Chem* 1994; 40: 873-881.
19. Walker MC, Smith GN, Perkins SL, Keeley EJ, Garner PR. Changes in homocysteine levels during normal pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 180: 660-664.
20. 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: 228-233.
21. Kang SS, Wong PW, Malinow MR. Hyperhomocysteinemia as a risk factor for occlusive vascular disease. *Ann Rev Nutr* 1992; 12: 279-298.
22. Khong TY, Hague WM. The placenta in maternal hyperhomocysteinemia. *Br J Obstet Gynecol* 1999; 106: 273-278.
23. Bostom AG, Jacques PF, Nadeau MR, Williams RR, Ellison RC, Selhub J. Post-methionine load hyperhomocysteinemia in persons with normal fasting total plasma homocysteine: initial results from the NHLBI Family Heart Study. *Atherosclerosis* 1995; 116: 147-151.
24. Stein JH, McBride PE. Hyperhomocysteinemia and atherosclerotic vascular disease. *Arch Intern Med* 1998; 158: 1301-1306.
25. Bolander-Gouaille C. Why do homocysteine levels increase?

- En: Bolander C, editor. Determination of homocysteine. Why, when and how. Helsingborg: Bolander, 1999; 25-35.
26. Folsom AR, Nieto FJ, McGovern PG, Tsai MY, Malinow MR, Eckfeldt JH et al. Prospective study of coronary heart disease incidence in relation to fasting total homocysteine, related genetic polymorphisms, and B vitamins. ARIC Study. *Circulation* 1998; 98: 204-210.
27. Carlsen SM, Folling I, Grill V, Bjerve KS, Schneede J, Refsum H. Metformin increases total serum homocysteine levels in non-diabetic male patients with coronary heart disease. *Scand J Clin Lab Invest* 1997; 57: 521-527.
28. MRC Vitamin Study Research Group. Prevention of neural tube defects: Results of the Medical Research Council Vitamin study. *Lancet* 1991; 338: 131-136.
29. Steegers-Theunissen RPM, Boers GHJ, Trijbels FJM. Maternal hyperhomocysteinemia: a risk factor for neural tube defects? *Metabolism* 1994; 43: 1475-1480.
30. Mills JL, McPartlin JM, Kirke PN, Lee YJ, Conley MR, Weir DG. Homocysteine metabolism in pregnancies complicated by neural tube defects. *Lancet* 1995; 345: 149-151.
31. Steegers-Theunissen RPM, Boers GHJ, Blom HJ, Nijhuis JG, Thomas CM, Borm GF et al. Neural tube defects and elevated homocysteine levels in amniotic fluid. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 172: 1436-1441.
32. Rosenquist TH, Ratashak SA, Selhub J. Homocysteine induces congenital defects of the heart and neural tube: effect of folic acid. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1996; 93: 15227-15232.
33. 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: 253-257.
34. Vollset SE, Refsum H, Irgens LM, Emblem BM, Tverdal A, Gjessing HK. Plasma total homocysteine, pregnancy complications, and adverse pregnancy outcomes: the Hordaland Homocysteine Study. *Am J Nutr* 2000; 71: 962-968.
35. Steegers-Theunissen RPM, Boers GHJ, Blom HJ, Trijbels FJM, Eskers TKAB. Hyperhomocysteinemia and recurrent spontaneous abortion or abruptio placentae. *Lancet* 1992; 339: 112-113.
36. Quere I, Bellet H, Hoffer M, Janbon C, Mares P, Gris JC. A woman with five consecutive fetal deaths: case report and retrospective analysis of hyperhomocysteinemia prevalence en 100 consecutive women with recurrent miscarriages. *Fertil Steril* 1998; 69: 152-154.
37. Nelen WLD, Blom HJ, Steegers EAP, Den Heijer M, Thomas CMG, Eskers TKAB. Homocysteine and folate levels as risk factors for recurrent early pregnancy loss. *Obstet Gynecol* 2000; 95: 519-524.
38. Powers RW, Evans RW, Majors AK, Ojimba JJ. Plasma homocysteine concentration is increased in preeclampsia and is associated with evidence of endothelial activation. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 179: 1605-1611.
39. Laivuori H, Turpeinen U, Vinikka L, Ylikorkala O. Plasma homocysteine levels elevated and inversely related to insulin sensitivity in preeclampsia. *Obstet Gynecol* 1999; 93: 489-493.
40. Rajkovic A, Mahomed K, Malinow MR, Sorenson TK. Plasma homocysteine concentrations in eclamptic and preeclamptic african women postpartum. *Obstet Gynecol* 1999; 94: 355-360.
41. Sorenson TK, 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.
42. Fleming AF, Martin JD, Hahnel JR, Westlake AJ. Effects of iron and folic acid antenatal supplements on maternal haematology and fetal wellbeing. *Med J Aust* 1974; 2: 4294.
43. Fletcher J, Gurr A, Fellingham FR, Pranker TAJ, Brant HA, Menzies DN. The value of folic acid supplements in pregnancy. *J Obstet Gynecol Br Commw* 1971; 78: 781-785.
44. Giles PFH, Harcourt AG, Whiteside MG. The effect of prescribing acid during pregnancy on birth-weight and duration of pregnancy. *Med J Aust* 1971; 2: 17-21.
45. Baumslag N, Edelstein T, Metz J. Reduction of incidence of prematurity by folic acid supplementation in pregnancy. *Br Med J* 1970; 1: 16-7.
46. Iyengar L, Rajalakshmi K. Effect of folic acid supplement on birth weights of infants. *Am J Obstet Gynecol* 1975; 122: 332-336.
47. Rolschau J, Date J, Kristoffersen K. Folic acid supplement and intrauterine growth. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1979; 58: 343-344.
48. Blot I, Papiernik E, Kaltwasser JP, Werner E, Tchernia G. Influence of routine administration of folic acid and iron during pregnancy. *Gynecol Obstet Invest* 1981; 12: 294-304.
49. Czeizel AE, Dudas I, Metneki J. Pregnancy outcomes in a randomised controlled trial of periconceptional multivitamin supplementation. *Arch Gynecol Obstet* 1994; 255: 131-139.
50. Malinow MR, Bostom AG, Krauss RM. Homocyst(e)ine, diet and cardiovascular diseases. *Circulation* 1999; 99: 178-182.
51. Malinow MR, Duell PB, Hess DL, Anderson PH, Kruger WD, Phillipson BE et al. Reduction of plasma homocyst(e)ine levels by breakfast cereal fortified with folic acid in patients with coronary heart disease. *N Engl J Med* 1998; 338: 1009-1015.
52. Jacques PF, Selhub J, Bostom AG, Wilson PW, Rosenberg IH. The effect of folic acid fortification on plasma folate and total homocysteine concentrations. *N Engl J Med* 1999; 340: 1449-1454.
53. Rimm EB, Willet WC, Hu FB, Sampson L, Colditz GA, Manson JE et al. Folate and Vitamin B6 from diet and supplements in relation to risk of coronary heart disease among women. *JAMA* 1998; 279: 359-364.
54. McNulty H, Cuskelly GJ, Ward M. Response of red blood cell folate to intervention: implications for folate recommendations for the prevention of neural tube defects. *J Clin Nutr* 2000; 71 (Supl): S1308-S1311.