

M. de la Calle
R. Usandizaga
M. Sancha
F. Magdaleno
E. Cabrillo
A. González

Servicio de Ginecología y Obstetricia. Hospital La Paz.
Madrid. España.

Correspondencia:

Dra. M. de la Calle Fernández-Miranda.
Servicio de Ginecología y Obstetricia.
Hospital La Paz. P.º de la Castellana, 261.
28046 Madrid. España.
Correo electrónico: mdlacalle55@hotmail.com

Fecha de recepción: 11/7/02
Aceptado para su publicación: 14/1/03

Hiperhomocisteinemia y preeclampsia

201

Hyperhomocystinemia and preeclampsia

M. de la Calle, R. Usandizaga, M. Sancha, F. Magdaleno,
E. Cabrillo, A. González. *Hiperhomocisteinemia y preeclampsia.*

RESUMEN

Objetivo: Comparar las concentraciones plasmáticas de homocisteína en gestantes con preeclampsia con respecto a un grupo control de gestantes sanas durante el tercer trimestre de gestación, así como determinar la prevalencia de hiperhomocisteinemia entre ambos grupos.

Sujetos y métodos: Estudio transversal de 100 gestantes durante el tercer trimestre de gestación (50 con preeclampsia y 50 gestantes sanas) en el Servicio de Obstetricia del Hospital La Paz entre enero y diciembre de 1999.

Resultados: Las concentraciones de homocisteína plasmática están significativamente elevadas en las pacientes con preeclampsia con respecto a las gestantes normales (media \pm desviación estándar [DE], $12,1 \pm 4,2$; intervalo de confianza [IC] del

95%, 11,7-12,9 frente a $5,9 \pm 2,4$; IC del 95%, 5,1-7,4 $\mu\text{mol/l}$; $p = 0,01$). La prevalencia de hiperhomocisteinemia (homocisteína $> 8,3 \mu\text{mol/l}$) es mayor en gestantes con preeclampsia respecto al grupo control (el 78 frente al 18%; $p = 0,03$).

Conclusiones: Las concentraciones plasmáticas de homocisteína están elevadas significativamente en gestantes con preeclampsia en comparación con gestantes sanas durante el tercer trimestre de gestación. La prevalencia de hiperhomocisteinemia es significativamente mayor en pacientes con preeclampsia respecto al grupo control.

PALABRAS CLAVE

Homocisteína. Hiperhomocisteinemia. Preeclampsia. Gestación.

202 SUMMARY

Objective: To compare plasma concentrations of homocysteine in pregnant women with preeclampsia with those in a group of healthy pregnant women during the third trimester of pregnancy and to determine the prevalence of hyperhomocystinemia in both groups.

Subjects and methods: Cross sectional study of 100 pregnant women during the third trimester of pregnancy (50 with preeclampsia and 50 with normal pregnancy) in the Department of Obstetrics of Hospital La Paz between January and December 1999.

Results: Plasma concentrations of homocysteine were significantly higher in patients with preeclampsia than in non-preeclamptic women (mean \pm SD: 12.1 ± 4.2 ; 95% CI: $11.7-12.9$ vs 5.9 ± 2.4 ; 95% CI: $5.1-7.4$ $\mu\text{mol/l}$; $p = 0.01$). The prevalence of hyperhomocystinemia (homocysteine > 8.3 $\mu\text{mol/l}$) was also higher in preeclamptic women than in non-preeclamptic women (78% vs 18%; $p = 0.03$).

Conclusions: Plasma concentrations of homocysteine were significantly higher in pregnant women with preeclampsia than in non-preeclamptic pregnant women in the third trimester of pregnancy. The prevalence of hyperhomocystinemia was significantly higher in preeclamptic pregnant women than in non-preeclamptic women.

KEY WORDS

Homocysteine. Hyperhomocystinemia.
Preeclampsia. Pregnancy.

INTRODUCCIÓN

La preeclampsia continúa siendo un problema de primera magnitud en el embarazo. Aunque la incidencia de preeclampsia es muy variable, se estima que en España se encuentra entre un 2 y un 3%, siendo una de las principales causas de morbilidad materno-fetal¹. En la etiopatogenia de la preeclampsia están implicados múltiples factores intrínsecos y extrínsecos que alteran la perfusión de la placenta, el endotelio y el plasma materno, ocasionando un esta-

do de vasospasmo generalizado, produciendo la sintomatología típica de la preeclampsia.

La homocisteína es un aminoácido proveniente de la metionina y actualmente es un factor de riesgo causal de enfermedad vascular demostrado, gradual (por cada incremento de 5 $\mu\text{mol/l}$ se calcula un incremento de riesgo de 1,9) e independiente de la hipertensión, el tabaquismo, la hiperlipemia o la diabetes mellitus²⁻⁵. En el mecanismo de acción de la homocisteína en la lesión vascular están implicados un efecto aterogénico y trombogénico.

Debido a que la homocisteína es un factor de riesgo de lesión vascular, y que en la preeclampsia existe daño endotelial, el aumento de homocisteína podría ser uno de los factores directamente involucrados en el desarrollo de la preeclampsia.

Los objetivos de este estudio son comparar las concentraciones de homocisteína plasmática de pacientes con preeclampsia durante el tercer trimestre de gestación con los de un grupo control con gestación normal, y determinar la prevalencia de hiperhomocisteinemia entre el grupo de mujeres gestantes con preeclampsia y el grupo control.

Posteriormente se relacionan las concentraciones de homocisteína plasmática en pacientes y controles con los de ácido fólico intraeritrocitario y de vitamina B₁₂.

PACIENTES Y MÉTODOS

Pacientes y ámbito del estudio

Estudio transversal de 100 gestantes en el tercer trimestre de embarazo (50 con preeclampsia y 50 con gestación normal, que sirvieron como controles).

Este estudio se ha realizado en el Departamento de Obstetricia y Ginecología del Hospital Universitario La Paz de Madrid, entre enero y diciembre de 1999.

Variables estudiadas

Edad materna, índice de masa corporal (IMC = peso en kg/altura en m²), semanas de gestación en el momento del parto, tipo de parto, peso fetal, pH fetal, concentraciones plasmáticas de homocisteína y de hematocrito, y valores séricos de ácido fólico intraeritrocitario, vitamina B₁₂ y creatinina.

Para la recogida de muestras, se utilizaron tubos vacutainer con tetracetato de etilendiamina (EDTA) como anticoagulante. Se colocó inmediatamente el plasma en hielo, procediendo a su separación antes de 4 horas, utilizando para ello una centrifugación refrigerada a 2.500 rpm durante 10 min. De no ser así, se sesgarían los resultados ya que a temperatura ambiente los eritrocitos exportan homocisteína al plasma. Posteriormente el plasma fue recogido cuidadosamente con una pipeta para no mezclarlo con el coágulo sanguíneo ni los eritrocitos depositados en el fondo del tubo. El plasma se congeló a -20°C y posteriormente se cuantificó la homocisteína plasmática mediante cromatografía líquida de alta resolución (HPLC), un sistema de cromatografía de gases acoplado a espectrometría de masas con detección de fluorescencia. La vitamina B_{12} y el ácido fólico se determinaron por radioinmunoensayo (SimulTRAC-SNB, ICN Pharmaceuticals, Diagnostics Division, Orangeburg, Nueva York) y la creatinina por el método Jaffé (Boehringer Mannheim, Alemania). El hematocrito se halló mediante un CELL-DYN 4000 (Abbott Laboratorios Ltd, Chicago, EE.UU.).

Definición de las variables dependientes

Hiperhomocisteinemia

Tras analizar los valores de homocisteína plasmática en 30 mujeres sanas no gestantes, que acudieron al servicio de medicina preventiva para un examen de salud y con edades similares a las gestantes del estudio (30 ± 4 años; rango, 21-40), se obtuvieron unos resultados de $6,3 \pm 1,0 \mu\text{mol/l}$. Como la distribución era normal, se consideró hiperhomocisteinemia cuando dichos valores eran superiores a la media más dos desviaciones estándar ($> 8,3 \mu\text{mol/l}$).

Criterios de inclusión

Mujeres gestantes en el tercer trimestre de gestación (> 28 semanas) con criterios de preeclampsia. Se definió preeclampsia como la asociación de hipertensión arterial (HTA) (presión arterial diastólica [PAD] $> 90 \text{ mmHg}$ en 2 determinaciones), proteinuria ($\geq 300 \text{ mg/l}$ en 24 h) y edema.

Criterios de exclusión

Pacientes con gestaciones múltiples, HTA crónica, diabetes gestacional, alteraciones renales, enfermedad cardiovascular, serología positiva para el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), hepatitis B (VHB) o hepatitis C (VHC) y síndrome antifosfolípido. Gestantes sin control de embarazo. Gestantes con eclampsia. Gestantes mayores de 40 años. Gestaciones conseguidas mediante técnicas artificiales.

Análisis estadístico

Las diferencias entre las variables cuantitativas se determinaron mediante la *t* de Student o el test de Wilcoxon, y entre las cualitativas se utilizó el test de la χ^2 o el test exacto de Fisher. El coeficiente de correlación de Pearson se utilizó para verificar la asociación estadística entre variables cuantitativas. Los resultados se consideraron significativos cuando $p < 0,05$. Se realizó un análisis de regresión logística para determinar de manera multivariante la fuerza de la asociación entre la hiperhomocisteinemia y las siguientes variables independientes: edad, IMC, edad gestacional, creatinina, hematocrito, vitamina B_{12} y ácido fólico intraeritrocitario. El método de selección de variables fue por pasos (*stepwise*). La magnitud de la asociación se expresa en forma de *odds ratio* (OR) con intervalos de confianza (IC) del 95%.

Aspectos éticos

A la hora de la extracción de las muestras de sangre, todas las pacientes fueron informadas del propósito del procedimiento, consintiendo y aprobando participar en el estudio.

RESULTADOS

Características clínicas

El resumen de las características clínicas de las pacientes se expone en la tabla 1.

Sólo se encontraron diferencias estadísticamente significativas ($p = 0,002$) en las semanas de parto de las pacientes con preeclampsia (media, 35 ± 4 ; rango,

Tabla 1 Características clínicas de las pacientes

Variable	Preeclampsia (n = 50)	Control (n = 50)	p
Edad materna (años)	34 ± 6	32 ± 4	0,30
IMC (kg/m ²)	29,3 ± 4,2	27,1 ± 5,4	0,15
Edad gestacional (semanas)	35 ± 4	40 ± 2	0,002
Peso fetal (g)	2.140 ± 82	3.345 ± 47	0,0001
Tipo de parto			
Parto vaginal	41	44	0,61
Cesárea	9	6	0,26
pH fetal			
pH arterial	7,23 ± 0,06	7,31 ± 0,02	0,07
pH venoso	7,26 ± 0,05	7,34 ± 0,03	0,08

Tabla 2 Características bioquímicas de las pacientes

Variable	Preeclampsia (n = 50)	Control (n = 50)	p
Hematocrito (%)	37,5 ± 4,2	36,7 ± 2,4	0,17
Creatinina (mg/dl)	0,9 ± 0,2	0,8 ± 0,4	0,34
Homocisteína (μmol/l)	12,1 ± 4,2	5,9 ± 2,4	0,001
Ácido fólico intraeritrocitario (ng/ml)	814 ± 36	1.832 ± 70	0,03
Vitamina B ₁₂ (pg/ml)	542 ± 106	494 ± 128	0,82

29-40; mediana, 34), respecto a las gestantes sanas, (media, 40 ± 2 semanas; rango, 37-41; mediana, 40).

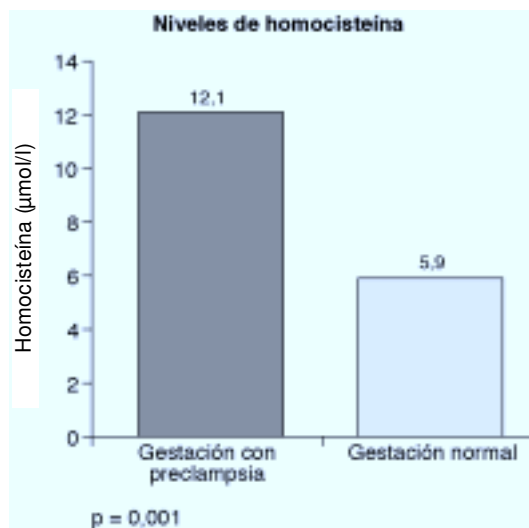
Características bioquímicas

Las características bioquímicas están expuestas en la tabla 2.

Las concentraciones de homocisteína plasmática estaban significativamente elevadas en las pacientes con preeclampsia respecto a las gestantes normales (12,1 ± 4,2; IC del 95%, 11,7-12,9 frente a 5,9 ± 2,4; IC del 95%, 5,1-7,4 μmol/l; p = 0,01) (tabla 2 y fig. 1).

La prevalencia de hiperhomocisteinemia (homocisteína > 8,3 μmol/l) en las gestantes con preeclampsia era del 78% frente a un 18% de las gestantes sanas (p = 0,03) (tabla 3).

No se encontraron diferencias significativas entre las concentraciones de homocisteína y la gravedad de la preeclampsia, comparando el grupo de preeclampsia leve frente al grupo de preeclampsia grave (11,6 ± 3,7; IC del 95%, 11,3-12,2 frente a 12,2 ± 4,1; IC del 95%, 11,7-12,9 μmol/l; p = 0,08) (tabla 4).

**Figura 1.** Concentraciones de homocisteína y preeclampsia.**Tabla 3** Hiperhomocisteinemia en preeclampsia y grupo control

	Preeclampsia (n = 50)	Grupo control (n = 50)
Hiperhomocisteinemia ^a	39 (78%) ^b	9 (18%)
Homocisteína normal	11 (22%)	41 (82%)

^aConcentración de homocisteína plasmática > 8,3 μmol/l.

^bp = 0,03 comparado con grupo control.

Tabla 4 Hiperhomocisteinemia en preeclampsia leve y preeclampsia grave

	Preeclampsia leve (n = 39)	Preeclampsia grave (n = 11)
Hiperhomocisteinemia ^a	30 (77%) ^b	9 (82%)
Homocisteína normal	9 (23%)	2 (18%)

^aComparación de homocisteína plasmática > 8,3 μmol/l.

^bp = 0,6 comparado con pacientes con hiperhomocisteinemia y preeclampsia grave.

Las concentraciones de ácido fólico intraeritrocitario fueron significativamente menores en las pacientes con preeclampsia respecto al grupo control (814 ± 36 frente a 1.832 ± 70; IC del 95%, 1.467-1.912 ng/ml; p = 0,03) (tabla 2).

La OR de la hiperhomocisteinemia en las mujeres con preeclampsia era de 12,6 (IC del 95%, 1,5-102,4;

$p = 0,008$) en comparación con las gestantes sanas. La OR de las pacientes con preeclampsia grave era de 13,4 (IC del 95%, 1,5-98,3; $p = 0,006$) y la de las pacientes con preeclampsia leve de 12,4 (IC del 95%, 1,3-102,6; $p = 0,007$), comparando en ambos casos con gestantes sanas.

Se encontró una correlación inversa entre las concentraciones de homocisteína y las de ácido fólico intraeritrocitario tanto en las gestantes con preeclampsia ($r = -0,15$; $p = 0,01$) como en las gestantes sanas ($r = -0,18$; $p = 0,02$). Sin embargo, no existía correlación entre las concentraciones de vitamina B₁₂ ($r = -0,05$; $p = 0,1$) en las mujeres preeclámpsicas. Tampoco en el grupo control se encontró correlación entre dichas variables.

En el análisis multivariante, el ácido fólico fue la única variable independiente asociada a los valores de homocisteína en las gestantes con preeclampsia (OR = 0,41; IC del 95%, 0,156-0,912).

DISCUSIÓN

El aumento de las concentraciones plasmáticas de homocisteína causa daño endotelial, y puede contribuir en la patogenia de la preeclampsia. El endotelio vascular de las gestantes es más sensible a las agresiones externas, con lo que una moderada elevación de las concentraciones de homocisteína puede producir daño endotelial, con la subsiguiente activación de varios factores aterogénicos y trombogénicos⁶. Así, se ha puesto de manifiesto en el presente estudio, donde se encontraron concentraciones de homocisteína significativamente más elevadas en pacientes con preeclampsia respecto al grupo control de embarazadas. Asimismo, en nuestra serie se objetivó una mayor prevalencia de hiperhomocisteinemia en pacientes con preeclampsia en comparación con el grupo control. Rajkovic et al⁶ fueron los primeros en encontrar un aumento significativo de las concentraciones de homocisteína en las embarazadas con preeclampsia. Otros estudios posteriores también confirman nuestros hallazgos, al encontrar tanto una mayor prevalencia de hiperhomocisteinemia en gestantes con preeclampsia⁷⁻⁹ como concentraciones significativamente superiores de homocisteína en gestantes con preeclampsia respecto a un grupo control¹⁰⁻¹⁵. Las concentraciones aumentadas de homocisteína en

gestantes preeclámpsicas sugieren que este aminoácido participa en la disfunción endotelial de la preeclampsia.

Sin embargo, en la bibliografía existen otros estudios donde no se demuestra una relación entre las concentraciones aumentadas de homocisteína y la aparición de preeclampsia¹⁶⁻¹⁸.

Las concentraciones elevadas de homocisteína en pacientes con preeclampsia no se explican por un fallo renal, puesto que en nuestro estudio no se observaron diferencias en las concentraciones de creatinina plasmática. Tampoco se justifica la hiperhomocisteinemia por una hemoconcentración sanguínea, ya que el hematocrito era similar en ambos grupos estudiados. En el grupo de pacientes con preeclampsia, las concentraciones de homocisteína normal pueden explicarse por el origen multifactorial de la preeclampsia y a otros factores plasmáticos maternos o una disfunción vascular en la que no esté implicada la homocisteína.

La prematuridad de los partos en las gestantes con preeclampsia con respecto a las gestantes sanas tampoco explica el aumento de homocisteína plasmática, ya que no se encontró correlación entre las concentraciones de homocisteína y la edad gestacional, tanto en las gestantes preeclámpsicas como en las sanas. En un estudio realizado por Anderson et al¹⁹, se concluye que las concentraciones de homocisteína disminuyen en el primer trimestre, alcanzan su máximo en el segundo, permanecen estables hasta el final de la gestación, y disminuyen entre 2 y 4 días después del parto¹⁹. Sin embargo, diversos estudios tratan de determinar si valores elevados de homocisteína en el primer y el segundo trimestres pueden predecir un desarrollo posterior de preeclampsia, no confirmándolo^{20,21}, a excepción de Sorensen et al, que sí encuentran asociación²².

Otro trabajo describe una disminución de las concentraciones de homocisteína durante todo el embarazo con respecto a mujeres no gestantes²³. Las posibles razones para explicar la disminución de la homocisteína durante la gestación podrían ser la hemodilución y el aumento de remetilación de la homocisteína debido a una mayor demanda de metionina por parte del feto²³. En nuestro estudio, sin embargo, las concentraciones de homocisteína en gestantes sanas fueron similares a las de las mujeres no gestantes de las que se obtuvieron los valores de referencia.

206

Las concentraciones de ácido fólico intraeritrocitario se encontraron significativamente más disminuidas en pacientes con preeclampsia; hubo una correlación inversa entre dichas concentraciones y las de homocisteína. Resultados similares encontraron Rajkovic et al⁶. La explicación a este hecho está en el propio ciclo de la homocisteína, ya que cuanto menor es la

cantidad de ácido fólico, menor síntesis de ácido tetrahidrofólico y menor remetilación de homocisteína a metionina, aumentando así las concentraciones plasmáticas de homocisteína. Fernández-Miranda et al²⁴ también encontraron una correlación inversa entre las concentraciones de ácido fólico y las de homocisteína en pacientes con enfermedad coronaria.

BIBLIOGRAFÍA

1. Gupo de Consenso sobre Estados Hipertensivos del Embarazo. Documentos de Consenso de la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia, 1998;3:45-78.
2. Boushey CJ, Boresford SAA, Omenn GS, Motulsky AG. A quantitative assesment of plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease. Probable benefits of increasing folic acid intakes. JAMA 1995;274:1049-57.
3. Refsum H, Veland PM, Nygard O, Vollset SE. Homocysteine and cardiovascular disease. Ann Rev Med 1998;49:31-61.
4. Ommen GS, Baresfold SAA, Motulsky AG. Preventing coronary heart disease: B vitamins and homocysteine. Circulation 1998;97:421-4.
5. Wald NJ, Watt HC, Law MR, Weir DG, McPartlin J, Scott JM. Homocysteine and ischemic heart disease. Arch Int Med 1998;158:862-7.
6. Rajkovic A, Catalano P, Malinow R. Elevated homocysteine levels with preeclampsia. Obstet Gynecol 1997;90:168-71.
7. Sánchez S, Zhang C, Rene-Malinow M, Ware-Jauregui S, Larrabure G, Williams MA. Plasma folate, vitamin B (12), and homocysteine concentrations in preeclampsic and normotensive Peruvian women. Am J Epidemiol 2001;153:474-80.
8. Lachmeijer AM, Agrimsson R, Bastiaans EJ, Pals G, ten Kate LP, de Vries JL, 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.
9. Ray JG, Laskin CA. Folic acid and homocysteine metabolic defects and the risk of placental abruption, preeclampsia and spontaneous pregnancy loss: A systematic review. Placenta 1999;20:519-29.
10. Rajmakers MT, Zusterzeel PL, Roes EM, Steegers EA, Mulder TP, Peters WH. Oxidized and free whole blood thiol in preeclampsia. Obstet Gynecol 2001;97:272-6.
11. Perales J, Martínez de Villarreal LE, Triana H, Saldivar D, Barrera H, Rojas A, et al. Niveles de ácido fólico, homocisteína y polimorfismo de la enzima metilentetrahidrofolatorreductasa (MTHFR) en pacientes con preeclampsia severa y eclampsia. Ginecol Obstet Mex 2001;1:696-711.
12. Rajmakers MT, Zusterzeel PL, Steegers EA, Hectors MP, Demacker PN, Peters WH. Plasma thiols status in preeclampsia. Obstet Gynecol 2000;95:180-4.
13. Wang J, Trudinger BJ, Duarte N, Wilcken DE, Wang XL. Elevated circulating homocysteine levels in placental vascular disease and associated preeclampsia. BJOG 2000;107:935-8.
14. Laivuori H, Kaaja R, Turpeinen U, Viinikka L, Ylikorkala O. Plasma homocysteine levels elevated and inversely related to insulin sensitivity in preeclampsia. Obstet Gynecol 1999;93:489-93.

15. Powers RW, Evans RW, Majors AK, Ojimba JI, Ness RB, Crombleholme WR, et al. Plasma homocysteine concentration is increased in preeclampsia and is associated with evidence of endothelial activation. *Am J Obstet Gynecol* 1998;179:1605-11.
16. Rajmakers MT, Zusterzeel PL, Steegers EA, Peters WH. Hyperhomocisteinaemia: a risk factor for preeclampsia? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2001;95:226-8.
17. Kaiser T, Brennecke SP, Moses EK. C677T methylenetetrahydrofolate reductase polymorphism is not a risk factor for preeclampsia/eclampsia among Australian women. *Hum Hered* 2001;51:20-2.
18. Mayerhofer K, Hefler L, Zeisler H, Tempfer C, Bodner K, Stokle-Ipsiroglu S, et al. Serum homocysteine levels in women with preeclampsia. *Wien Klin Wochenschr* 2000;112:271-5.
19. Anderson A, Hultberg B, Brattstrom L, Isaksson A. Decreased serum homocysteine in pregnancy. *Eur J Clin Chem Clin Biochem* 1992;30:377-9.
20. Hietala R, Turpeinen U, Laatikainen T. Serum homocysteine at 16 weeks and subsequent preeclampsia. *Obstet Gynecol* 2001;97:527-9.
21. Hogg BB, Tamura T, Johnson KE, Dubard MB, Goldenberg RL. Second-trimester plasma homocysteine levels and pregnancy induced hypertension. *Am J Obstet Gynecol* 2000;183:805-9.
22. Sorensen 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.
23. Kang S, Wong PWK, Zhou J, Cook H. Total homocysteine in plasma and amniotic fluid of pregnant woman. *Metabolism* 1986;35:889-91.
24. Fernández-Miranda C, Aranda JL, Gómez González P, Díaz-Rubio P, Estenoz J, Gómez A. La hiperhomocisteinemia es frecuente en pacientes con enfermedad coronaria. Estudio de 202 enfermos. *Med Clin* 1999;113:407-10.