



## PROGRESOS de OBSTETRICIA Y GINECOLOGÍA

www.elsevier.es/pog



### ORIGINAL

## La homocisteinemia materna como factor asociado al aborto espontáneo

María Castilla Marchena<sup>a</sup>, Jesús Joaquín Hijona Elósegui<sup>a,\*</sup>, Antonio Carballo García<sup>a</sup>,  
Carla Donado Stefani<sup>a</sup>, Juan Antonio López López<sup>b</sup> y Juan Manuel Torres Martí<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Servicio de Ginecología y Obstetricia, Hospital Universitario Materno-Infantil, Jaén, España

<sup>b</sup> Servicio de Hematología, Hospital Universitario Materno-Infantil, Jaén, España

Recibido el 18 de marzo de 2012; aceptado el 24 de marzo de 2012

Disponible en Internet el 29 de enero de 2013

### PALABRAS CLAVE

Homocisteína;  
Aborto espontáneo;  
Hiperhomocisteinemia;  
Folatos;  
Vitamina B<sub>12</sub>

### KEYWORDS

Homocysteine;  
Spontaneous abortion;  
Hyperhomocysteinemia;  
Folates;  
Vitamin B<sub>12</sub>

### Resumen

**Introducción:** Dentro del concepto de «trombofilia» se agrupan una serie de trastornos hereditarios y/o genéticos del sistema coagulativo capaces de aumentar el riesgo de aborto de repetición. La hiperhomocisteinemia, incluida en este grupo, constituye una de las entidades mejor conocidas.

**Objetivos:** Los objetivos del presente estudio son explorar la asociación de la homocisteinemia materna con el aborto espontáneo (repetido o no), establecer la prevalencia de hiperhomocisteinemia entre las pacientes abortadoras y determinar el efecto que la suplementación preconcepcional y prenatal con folatos y vitamina B<sub>12</sub> ejerce sobre la homocisteinemia.

**Material y métodos:** Estudio de casos y controles con apareamiento 1:1 por edad y antecedentes de aborto. Se determinó en todas ellas la homocisteinemia en ayunas, así como aquellas variables que podrían modificarla.

**Resultados y conclusión:** La homocisteinemia es significativamente mayor en abortadoras que en controles, aunque la tasa de pacientes hiperhomocisteinémicas en la serie es muy baja. Los datos sugieren un escaso papel terapéutico para los folatos y la vitamina B<sub>12</sub>.

© 2012 SEGO. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

### Maternal homocysteinemia as a factor associated with spontaneous abortion

### Abstract

**Introduction:** The concept of “thrombophilia” encompasses a group of genetic and/or inherited disorders of the coagulative system able to increase the risk of recurrent spontaneous abortion. Hyperhomocysteinemia, an entity included in this group, is one of the best known.

**Objectives:** Our objectives were to explore the association between maternal homocysteinemia and spontaneous (recurrent or isolated) abortion, establish the prevalence of

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [jesushijona@gmail.com](mailto:jesushijona@gmail.com) (J.J. Hijona Elósegui).

hyperhomocysteinemia among patients with abortion, and determine the effect of pre-conceptional and prenatal supplementation with folate and vitamin B12 on homocysteinemia.

**Material and methods:** We performed a case-control study with 1:1 matching based on maternal age and previous abortions. In all participants, fasting homocysteine levels, as well as the factors that could modify them, were determined.

**Results and conclusions:** Homocysteine concentrations were significantly higher in women with abortion than in controls, although the rate of hyperhomocysteinemia in the series was very low. The data do not suggest an important therapeutic role for folates or vitamin B12 in these patients.

© 2012 SEGO. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

## Introducción

El proceso reproductivo implica una fina coordinación de gran número de procesos biológicos en los cuales pueden producirse alteraciones que conduzcan a errores irreparables manifestados en forma de aborto. En su origen participan muchas causas, destacando las anomalías intrínsecas del producto y algunos factores ambientales.

Con cierta frecuencia el aborto se produce repetidamente. Aislado o recurrente, resulta difícil, cuando no inexacto, hablar de una etiología para el aborto espontáneo. En realidad, más que de factores de riesgo o etiológicos debiéramos hablar de factores *asociados* a un proceso del cual desconoceremos el agente causal en un gran porcentaje de casos.

Se han descrito múltiples factores como posibles «etiologías» sin que haya habido confirmación en la mayoría de ellos. Hasta el momento todos los estudios coinciden en relacionar la edad materna avanzada y los antecedentes de abortos previos como «factores de riesgo» de aborto espontáneo. En los últimos años, la hipótesis de una posible implicación de las trombofilias en la aparición de abortos espontáneos ha ido adquiriendo un interés creciente entre la comunidad científica.

Las trombofilias constituyen un grupo heterogéneo de trastornos relacionados con la coagulación que están asociados con una predisposición a eventos trombóticos<sup>1</sup>. La hiperhomocisteinemia<sup>2</sup>, definida como la elevación de la homocisteína plasmática en ayunas sobre 15  $\mu\text{mol/L}$ , pertenece a este grupo de trastornos de la coagulación y puede ser heredada o adquirida.

Las trombofilias han sido estrechamente asociadas con el padecimiento de tromboembolismos venosos. Sin embargo, un importante número de publicaciones recientes ha relacionado estos trastornos con eventos obstétricos adversos tales como el aborto de repetición, la restricción del crecimiento intrauterino, el nacimiento de mortinatos, la preeclampsia grave de inicio temprano y el desprendimiento de placenta<sup>3-5</sup>.

Diversas investigaciones<sup>3-6</sup> muestran un importante grado de asociación entre hiperhomocisteinemia y daño vascular. El infarto placentario, el desprendimiento prematuro de la placenta normoinsera, la pérdida gestacional recurrente y la preeclampsia son trastornos específicos del embarazo cuyo sustrato etiológico asienta en distorsiones del lecho vascular placentario.

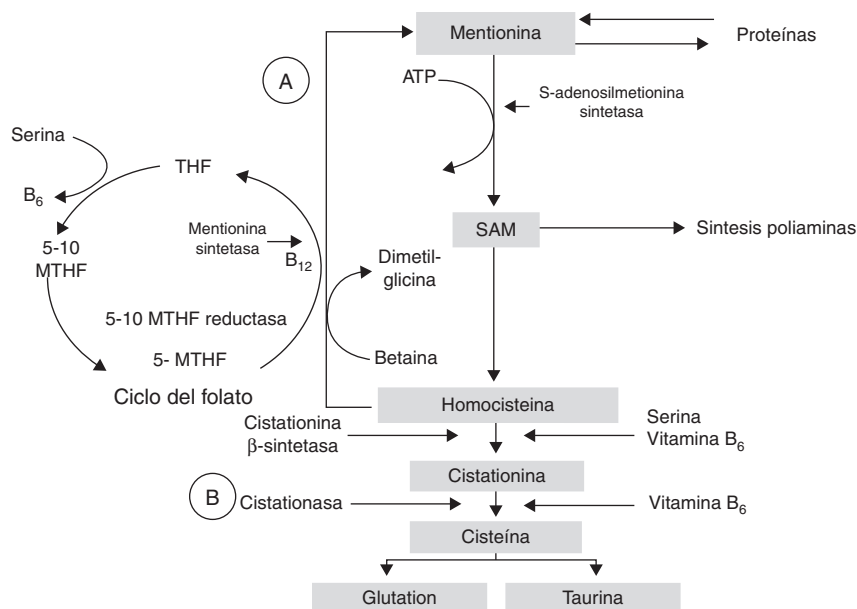
Existe un acuerdo general, derivado de diversos estudios observacionales, para considerar la hiperhomocisteinemia,

el déficit en folatos y la homocigosidad para la variante termolábil de la enzima metilentetrahidrofolato reductasa (MTHFR), una enzima implicada en la metabolización de la homocisteína, como factores de riesgo para el desarrollo de enfermedades mediadas por la placenta<sup>5</sup>.

La placenta humana, por tanto, es a la vez fuente de salud y enfermedad para la madre y su embrión en desarrollo. Su vascularización, y por ende su función, puede alterarse como resultado de diversos factores genéticos y adquiridos. Y aunque es poco factible considerar la enfermedad vascular placentaria como un proceso unicausal, existen indicios que sugieren que algunos eventos placentarios «directos» como el infarto o el abruptio y otros «indirectos» como la preeclampsia o la pérdida gestacional repetida podrían derivar de estados deficitarios de vitamina B y/o folatos o de otros defectos dentro de la vía metabólica de la metionina-homocisteína<sup>4,5</sup> (fig. 1):

En una revisión sistemática sobre aborto recurrente, Ray y Laskin<sup>4</sup> encontraron un riesgo moderado de pérdida gestacional en presencia de déficit de folatos y un evidente aumento de riesgo para aborto recurrente en los homocigotos para la variante termolábil de la MTHFR. Posteriormente, un metaanálisis<sup>6</sup> encontró una clara asociación entre hiperhomocisteinemia y pérdida gestacional precoz repetida, considerando aquella como un claro factor de riesgo para el efecto final de pérdida gestacional temprana recurrente.

Existen, por tanto, argumentos suficientes para considerar el estudio de la homocisteinemia como un elemento emergente en la patología obstétrica<sup>7-10</sup>. Sin embargo, son amplias las lagunas en nuestro conocimiento actual sobre el papel de la homocisteína en la patología gestacional dependiente de la placenta. Al deficiente diseño metodológico de buena parte de los estudios realizados hasta el momento sobre este particular debemos añadir la ausencia de un nivel de referencia a partir del cual interpretar como patológicos los valores obtenidos tras una determinación materna de homocisteína. Tampoco existe un claro conocimiento de la evolución que la homocisteína presenta a lo largo del embarazo, ni se ha alcanzado un consenso sobre el procedimiento más apropiado para valorar el estado materno de homocisteína. Incluso existen dudas acerca de si la asociación homocisteína-aborto asienta en una posible interferencia de aquella sobre este o si por el contrario la homocisteinemia sufre una elevación en las pacientes abortadoras como consecuencia del daño tisular y vascular propio del proceso lítico que toda gestación detenida experimenta en su sincitiotrofoblasto.



**Figura 1** Vía metabólica de la metionina-homocisteína. Tomada de: Millán I, de Álvaro F. Homocisteína y disfunción endotelial en pacientes con diabetes mellitus, insuficiencia renal crónica, diálisis y trasplante. Nefrología. 1998;18:186-195.

El presente trabajo pretende clarificar el posible papel que la homocisteinemia desempeña en relación con el aborto espontáneo. Los objetivos planteados son los siguientes:

#### 1. Principales.

1. Explorar la asociación de la homocisteinemia materna con el aborto espontáneo, sea este recurrente o no.
2. Establecer si la posible asociación existente entre aborto espontáneo y homocisteinemia depende del grado de destrucción tisular/vascular del tejido sincitiotrofoblástico.

#### 2. Secundarios.

1. Determinar la prevalencia de hiperhomocisteinemia entre las mujeres de la población de estudio que padecen aborto espontáneo.
2. Establecer el efecto que la suplementación preconcepcional y prenatal con folatos y vitamina B<sub>12</sub> puede ejercer en la homocisteinemia materna.

## Material y métodos

### Diseño del estudio

Casos y controles, con selección de controles mediante muestreo por cuotas de participación de los casos en las variables: edad materna, antecedentes de aborto espontáneo y edad gestacional.

### Características principales de los grupos de estudio

- **Casos:** pacientes de nuestro Distrito Sanitario (Jaén- Alcalá la Real-Martos), que padecieron aborto espontáneo a lo largo de un periodo de tiempo predefinido de 6 meses, y que fueron atendidas en nuestro Centro por dicho motivo.

- **Controles:** gestantes concurrentes en el tiempo a los casos de aborto y cuyo embarazo cursó libre de tal complicación hasta las 22 semanas.

### Criterios de inclusión y exclusión

Cumplían los criterios de inclusión aquellas mujeres que aceptaron participar voluntariamente en el estudio y que se caracterizaban por:

- **Casos:** haber sido atendida en nuestro hospital por la expulsión o extracción uterina de un embrión o feto de menos de 22 semanas gestacionales y con un peso  $\leq 500$  g, de acuerdo a la definición de la OMS, aceptada por la SEGO.
- **Controles:** embarazadas de menos de 22 semanas cuyo embarazo discurría libre de aborto o sintomatología compatible con formas iniciales de presentación del mismo.

Fueron seleccionados de entre las embarazadas que acudieron a consulta para revisión protocolizada de embarazo.

Para permitir una adecuada comparación entre grupos se realizó un emparejamiento de al menos 1:1 entre casos y controles, no finalizando la recogida de datos hasta que se alcanzó este mínimo para todos los casos recogidos de aborto y habiéndose considerado como imprescindible la posible reconversión de controles a casos cuando se produjo el aborto en un periodo ulterior al de la recogida de datos inicial.

Como criterios de exclusión se establecieron:

1. Aquellos casos catalogados de aborto en los que el estudio anatomopatológico de los restos reveló el diagnóstico de gestación molar o ectópica.
2. Embarazos bioquímicos sin confirmación ecográfica.
3. Gestaciones dobles o múltiples en las que no se produjo el aborto de todos los fetos/embriones.

4. Pacientes sometidas a técnicas de transferencia embrionaria en las que no se confirmó por ecografía la implantación previa a un eventual aborto.
5. Embarazos cuya finalización no ocurrió espontáneamente.
6. Casos o controles cuya participación en el estudio resultó incompleta, por no disponerse de los datos acerca de todas las variables observadas o porque no fue posible conocer la evolución de su gestación hasta las 22 semanas.
7. Casos o controles derivados de mujeres adscritas a un Distrito Sanitario distinto al que atiende nuestro Centro.

### Variables observadas

Fueron recogidas en todas las participantes (casos y controles). Se determinó la homocisteinemia así como aquellas variables que podían modificar su concentración plasmática. Su recogida se realizó a través de 3 elementos: exploración obstétrica, analítica sanguínea y hoja-cuestionario para la recogida de datos.

La exploración obstétrica estuvo orientada a valorar el carácter evolutivo o frustrado de la gestación, datar la edad gestacional y determinar el tipo de aborto en aquellas pacientes que lo padecieron (según edad gestacional y forma clínica). En este mismo acto y bajo unas condiciones estandarizadas se pesó y talló a las participantes.

La analítica sanguínea fue realizada con un procedimiento estandarizado en cuanto a las condiciones, recogida y procesamiento de la muestra, y siempre de acuerdo a las recomendaciones del Servicio de Análisis Clínicos. Se determinaron los niveles (en ayunas) de homocisteína, hormona estimulante del tiroides (TSH), triyodotironina (T3) y tetrayodotironina (T4).

En el cuestionario para la recogida de datos, uno de los investigadores, mediante entrevista personal dirigida y revisión de la historia clínica recopiló información sobre la edad de la mujer en el momento de la entrevista, sus antecedentes obstétricos, la patología materna concurrente al embarazo estudiado, el consumo preconcepcional y prenatal de fármacos y los hábitos tóxicos.

### Procedimiento para la recogida de datos

En una primera fase se recogieron los datos correspondientes a los casos. Las variables fueron determinadas en el momento del diagnóstico, con la única excepción de las variables analíticas, las cuales fueron diferidas en ocasiones unas horas para asegurar la homogeneidad entre sujetos en relación con las condiciones de ayuno.

La recogida de datos de los controles fue simultánea aunque discretamente diferida respecto de la de los casos, al seguirse una razón de emparejamiento entre casos y controles.

La variable principal de estudio (homocisteinemia) fue determinada cuantitativamente mediante un inmunoanálisis de polarización de la fluorescencia, comercializado con la marca AxSYM<sup>®</sup>. Las condiciones estándar exigidas para la determinación fueron ayuno y abstinencia tabáquica de 6 h en todas las participantes.

### Tratamiento estadístico

Tras la recogida y depuración de los datos se aplicaron las técnicas estadísticas apropiadas en cada caso por parte de un

especialista en la materia, desvinculado del grupo de trabajo (comparación de medias, ANOVA, análisis de regresión...).

## Resultados

Fueron obtenidos a partir del estudio de 132 pacientes con aborto y 133 controles que aceptaron participar en la investigación, una vez propuesta su colaboración en función de los criterios de selección establecidos.

La tasa de participación obtenida en la investigación alcanzó el 92,02%.

La edad media de las pacientes abortadoras fue 31,34 años, con una mediana de 31 años y una desviación típica de 5,882 años. El 47% contaban entre sus antecedentes con al menos un parto previo y casi la cuarta parte (el 23,5%) habían padecido al menos un aborto espontáneo previamente. El 1,6% eran abortadoras de repetición.

Como muestra la [tabla 1](#), el tipo de aborto más frecuente fue el «retenido sintomático».

Atendiendo a la clasificación de los abortos según su edad gestacional, la mayoría de los casos correspondieron a abortos precoces, como se señala en la [tabla 2](#).

No debe pasar inadvertido que un 23,5% de los abortos fueron diagnosticados de un modo incidental tras someter a gestantes asintomáticas a una ecografía (abortos retenidos asintomáticos).

Los niveles plasmáticos de homocisteína en ayunas en las participantes se reflejan en la [tabla 3](#) y fueron medidos en  $\mu\text{mol/L}$ .

Solo una participante presentó hiperhomocisteinemia. Esta observación correspondió a una paciente abortadora que padeció la complicación en su primer embarazo.

Realizada la comparación entre muestras independientes, pudo encontrarse que existían diferencias entre ambos grupos respecto de las concentraciones sanguíneas de homocisteína ( $p = 0,018$ ), siendo estas mayores en abortadoras que en controles. Los resultados mantuvieron igual signo aun cuando se excluyó del análisis a aquellas pacientes que eran abortadoras de repetición.

El análisis de regresión logística realizado para la homocisteinemia en relación con el aborto espontáneo encontró significación para dicha asociación ( $p = 0,021$ ), con una odds ratio de 1,160 (IC del 95%: 1,023–1,314).

Estas diferencias en la homocisteinemia eran independientes del tipo de aborto padecido:

**Tabla 1** Tipos de aborto en la serie estudiada

Tipo de aborto <sup>a</sup>	Frecuencia	Porcentaje
<b>Válidos</b>		
Retenido asintomático	31	23,5
Retenido sintomático	62	47,0
En curso	10	7,6
Completo	2	1,5
Incompleto	26	19,7
Inevitable	1	0,8
Total	132	100

<sup>a</sup> Grupo de estudio abortadoras.

**Tabla 2** Edad gestacional de los casos de aborto estudiados

Edad gestacional a la que se produjo el aborto				
	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
<i>Válidos</i>				
4	1	0,4	0,8	0,8
5	3	1,1	2,3	3,0
6	17	6,4	12,9	15,9
7	11	4,2	8,3	24,2
8	18	6,8	13,6	37,9
9	26	9,8	19,7	57,6
10	21	7,9	15,9	73,5
11	9	3,4	6,8	80,3
12	12	4,5	9,1	89,4
13	4	1,5	3,0	92,4
14	3	1,1	2,3	94,7
15	2	0,8	1,5	96,2
16	2	0,8	1,5	97,7
17	1	0,4	0,8	98,5
19	2	0,8	1,5	100,0
<i>Total</i>	132	49,8	100	
<i>Perdidos sistema</i>	133	50,2		
<i>Total</i>	265	100,0		

1. Considerando los grupos de aborto clínico (retenido asintomático, retenido sintomático, en curso. ...) al aplicar el ANOVA el valor de la «p» en el contraste intergrupos fue 0,253.
2. Tampoco se encontró significación en el análisis de correlación entre homocisteinemia y edad gestacional a la que ocurrieron los abortos ( $p = 0,399$ ).

Sin embargo, las diferencias encontradas entre abortadoras y controles en cuanto a la homocisteinemia podrían estar condicionadas por algún/os factor/es de confusión. El aumento de masa corporal, por ejemplo, lleva apareado un

aumento en el volumen de distribución plasmático que podría suponer una falsa disminución en la concentración plasmática de homocisteína. La función tiroidea podría igualmente modificar los niveles plasmáticos de dicha variable, dada su estrecha relación con múltiples vías metabólicas involucradas en el metabolismo.

El análisis de regresión no encontró influencia de TSH, T3, T4 ni índice de masa corporal en las concentraciones sanguíneas de homocisteína en abortadoras (tabla 4). Sin embargo, para los controles sí pudo apreciarse significación estadística en la interacción T4-homocisteína (tabla 5).

**Tabla 3** Estadísticos descriptivos de la homocisteinemia plasmática en ayunas en ambos grupos

Grupo de estudio	Media	Mediana	Desviación típica	Mínimo	Máximo
Abortadoras	7,0992	6,5200	2,44086	2,81	20,00
Controles	6,4850	6,4000	1,66723	0,70	10,40
Total	6,7909	6,5000	2,10733	0,70	20,00

**Tabla 4** Resultados del análisis de regresión para índice de masa corporal, hormona estimulante del tiroides, triyodotironina y tetrayodotironina (grupo de estudio: abortadoras)

Coeficientes <sup>a</sup>					
Modelo	Coeficientes no estandarizados		Coeficientes estandarizados	t	Sig.
	B	Error típico			
1 (constante)	1,800	2,356		0,764	0,446
Índice de masa corporal	0,76	0,50	0,137	1,533	0,128
Nivel de TSH ( $\mu\text{U/ml}$ )	-0,061	0,124	-0,043	-0,495	0,621
Nivel de T3 ( $\text{pg/ml}$ )	0,897	0,582	0,138	1,543	0,125
Nivel de T4 ( $\text{ng/ml}$ )	1,207	1,215	0,090	0,993	0,323

<sup>a</sup> Variable dependiente: nivel de homocisteína ( $\mu\text{mol/ml}$ ).



**Tabla 5** Resultados del análisis de regresión para índice de masa corporal, hormona estimulante del tiroides, triyodotironina y tetrayodotironina (grupo de estudio: controles)

Coeficientes <sup>a</sup>					
Modelo	Coeficientes no estandarizados		Coeficientes estandarizados	t	Sig.
	B	Error típico	Beta		
1 (constante)	5,195	1,553		3,345	0,001
Índice de masa corporal	0,46	0,46	0,087	0,985	0,326
Nivel de TSH ( $\mu$ U/ml)	0,006	0,015	0,033	0,379	0,705
Nivel de T3 (pg/ml)	0,262	0,409	0,057	0,641	0,523
Nivel de T4 (ng/ml)	-0,821	0,385	-0,186	-2,131	0,035

<sup>a</sup> Variable dependiente: Nivel de homocisteína ( $\mu$ mol/ml).

En cualquier caso, no hubo diferencia significativa entre abortadoras y controles en cuanto a las determinaciones de T4 ( $p = 0,123$ ), lo cual minimiza el posible efecto que dicho factor pudo inducir como confusor.

Aparte del índice de masa corporal y la función tiroidea, la utilización de suplementos de folatos en la embarazada resulta otro posible factor de confusión en la evaluación de los resultados obtenidos.

A la pregunta de si existen diferencias en la homocisteinemia entre aquellas participantes que tomaban suplementos pregestacionales de folatos y las que no los tomaron, el contraste de hipótesis para muestras independientes obtuvo que aunque la concentración media de homocisteína en mujeres tratadas fue menor que en las no tratadas en ambos grupos (6,844 frente a 7,214  $\mu$ mol/l en abortadoras y 6,095 vs 6,684  $\mu$ mol/l en controles), no existía significación en ninguno de los casos ( $p = 0,422$ ). El valor de la «p» mostró tendencia a la significación para el grupo de controles ( $p = 0,056$ ).

Sin embargo, algunas embarazadas comenzaron a consumir folatos una vez que conocieron su estado de gravedad, siéndoles prescrito el suplemento en el contexto de la profilaxis prenatal de defectos congénitos. Por dicho motivo se propuso determinar si existen diferencias en la homocisteinemia entre aquellas participantes que tomaban suplemento prenatal de folatos y las que no lo tomaron.

Nuevamente la concentración media de homocisteína en mujeres tratadas fue menor que en las no tratadas en ambos grupos (7,824 frente a 6,912  $\mu$ mol/l en abortadoras y 7,532 frente a 6,258  $\mu$ mol/l en controles), pero el contraste de hipótesis no encontró significación en el grupo de los casos ( $p = 0,083$ ), aunque sí en los controles ( $p = 0,000$ ).

Además de los suplementos de folatos, otros factores como el consumo de vitaminas del grupo B y el hábito tabáquico pueden modificar la homocisteinemia. Para determinar si hay diferencias entre expuestas y no expuestas a dichas sustancias se planteó un nuevo contraste de hipótesis.

Ni en abortadoras ( $p = 0,972$ ) ni en controles ( $p = 0,520$ ) se encontraron diferencias en las concentraciones plasmáticas de homocisteína, en función del hábito tabáquico. En cuanto al consumo de vitamina B, fue escaso el número de casos y controles expuestos ( $n = 7$ ), lo que hace poco valorable la inferencia extraída del análisis de los datos de este grupo; por ello se prescindió del mismo.

Finalmente, también los procesos infecciosos e inflamatorios, el consumo de alcohol, el hipotiroidismo, los

suplementos de hierro y vitamina C y los tratamientos hipolipemiantes y diuréticos pueden modificar la homocisteinemia. Para tratar de determinar si tales circunstancias influenciaron los resultados obtenidos se plantearon nuevos contrastes de hipótesis entre expuestos y no expuestos, equiparables a los previos. Los resultados obtenidos se exponen en la [tabla 6](#).

## Discusión

Existe una gran diversidad de trabajos de investigación que muestran asociación entre la hiperhomocisteinemia y el daño vascular. El infarto placentario, el desprendimiento prematuro de la placenta normoinsera, la pérdida gestacional recurrente y la preeclampsia son trastornos específicos del embarazo cuyo sustrato etiológico asienta en distorsiones del lecho vascular placentario. En el desarrollo de estas «enfermedades placentarias» se han implicado diversos procesos carenciales (como son el déficit de folatos y vitamina B<sub>12</sub>) y algunas alteraciones enzimáticas en la vía metabólica de la metionina-homocisteína.

Existe un acuerdo general, derivado de diversos estudios observacionales, para considerar la hiperhomocisteinemia, el déficit en folatos y la homocigotidad para la variante termolábil de la enzima MTHFR como factores de riesgo para el desarrollo de enfermedades mediadas por la placenta. Para el déficit de vitamina B<sub>12</sub> esta relación no está tan bien establecida, si bien conviene no olvidar que estas asociaciones provienen de estudios no prospectivos, en los que en gran número de ocasiones no hay un adecuado apareamiento entre casos y controles además de existir la posibilidad de sesgos asociados a las modificaciones que el propio embarazo produce en las determinaciones analíticas<sup>4</sup>.

La placenta humana es a la vez fuente de salud y enfermedad para la madre y su embrión en desarrollo. Su vascularización (y por tanto su función) puede alterarse como resultado de diversos factores, genéticos y adquiridos. Entre ellos destacan los factores medioambientales, particularmente los químicos, infecciosos y nutricionales, si bien es poco factible considerar la enfermedad vascular placentaria como un proceso unicausal.

Algunos eventos placentarios «directos» como el infarto o el abruptio y otros «indirectos» como la preeclampsia o la pérdida gestacional repetida parecen derivar de estados deficitarios en vitamina B<sub>12</sub> y/o folatos o de otros defectos

**Tabla 6** Otros factores con posible influencia en la homocisteinemia materna

Exposición	Valor de «p» en abortadoras	Valor de «p» en controles	Significación estadística (Sí/No)
Procesos infecciosos	0,200	0,259	No
Procesos inflamatorios	0,463	0,123	No
Consumo de alcohol	0,714	0,365	No
Exposición a suplementos de hierro y vitamina C	El escaso número de participantes expuestos (n = 2) hace poco valorable la inferencia extraída desde los datos recogidos		
Tratamiento hipolipidemiante y/o diurético	Solo una paciente abortadora manifestó haber utilizado diuréticos durante el embarazo. Esta escasa muestra hace inviable cualquier análisis inferencial		

dentro de la vía metabólica de la metionina-homocisteína. En una revisión sistemática sobre aborto recurrente y espontáneo en relación con folatos, vitamina B<sub>12</sub>, homocisteína y genotipo de MTHFR, Ray y Laskin<sup>4</sup> encontraron un riesgo moderado de pérdida gestacional en presencia de déficit de folatos y un evidente aumento de riesgo para aborto recurrente en los homocigotos para la variante termolábil de MTHFR. El resto de asociaciones no mostraron significación estadística, al comprender la unidad el intervalo de confianza.

En el año 2000 en un metaanálisis de Nelen et al. se encontró una clara asociación entre hiperhomocisteinemia (niveles de homocisteína superiores a 15  $\mu$ moles/l) y pérdida gestacional precoz, considerando aquella como un factor de riesgo para el final efecto de la pérdida gestacional temprana. Esta circunstancia fue muy poco frecuente en nuestra serie<sup>6</sup>. El mecanismo último a través del cual la hiperhomocisteinemia materna induce patología placentaria no es del todo conocido. Existen datos que apoyan una evidente disfunción endotelial ante la existencia de niveles plasmáticos elevados de homocisteína<sup>7</sup>. También es conocido por estudios in vivo e in vitro que la homocisteína induce la agregación plaquetaria y activa los procesos de coagulación<sup>8</sup>.

La disfunción endotelial asociada a la hiperhomocisteinemia seguramente esté mediada por mecanismos oxidativos, ya que la autooxidación de la homocisteína, facilitada por su grupo sulfhidrilo, genera homocisteína tiolactona y radicales libres (superóxido, peróxido de hidrógeno, radical hidroxilo, y radical anión superóxido)<sup>11</sup>. Además, la exposición endotelial a altos niveles de homocisteína a largo plazo disminuye la producción de óxido nítrico, una sustancia capaz de detoxificar a la propia homocisteína por medio de nitrosación y formación de S-nitroso-homocisteína (lo que inhibe la formación de peróxido de hidrógeno)<sup>9</sup>.

Por otra parte, existen datos que confirman la capacidad de la homocisteína para alterar las funciones antitrombóticas del endotelio<sup>10,9</sup>.

Tampoco puede descartarse un efecto embriotóxico directo de la propia hiperhomocisteinemia<sup>12</sup>.

En relación con el embarazo en sus fases iniciales, existen datos que confirman una relación inversamente proporcional entre el diámetro de los vasos coriales y los niveles plasmáticos maternos de homocisteína en aquellas mujeres con aborto temprano recurrente inexplicado<sup>6</sup>. Además, es bien conocido que la microvasculopatía placentaria puede ser secundaria tanto a un defecto materno en el eje folato-homocisteína-MTHFR como a un trastorno propio placentario

de dicha vía metabólica, que puede incluso encontrarse enmascarado<sup>4</sup> con niveles maternos normales tanto de folato como de vitamina B<sub>12</sub>. Aun así, no debemos desechar la hipótesis que considera el nivel de homocisteinemia materna como medida de expresión del efecto tisular que ejercen otros factores de riesgo, como el tabaco, sobre la enfermedad placentaria<sup>13</sup>. De hecho, el consumo de tabaco eleva los niveles plasmáticos de homocisteína, como confirmaron los trabajos de Nygard et al.<sup>12,13</sup>.

Cabe también, finalmente, la posibilidad de que existan factores de confusión que condicionen las diferencias en las determinaciones de homocisteína entre grupos.

El metabolismo de la homocisteína depende de las concentraciones de metionina, de las enzimas involucradas en cada vía metabólica, de sus cofactores (vitaminas B<sub>6</sub> y B<sub>12</sub>) y del folato (para la producción de tetrahidrofolato). Los suplementos de ácido fólico, por su parte, solos o en combinación con vitamina B<sub>6</sub> y B<sub>12</sub> disminuyen la concentración de homocisteína en sangre. En función de esto se ha planteado la hipótesis de que dicha terapia pueda paliar los efectos deletéreos de la hiperhomocisteinemia en la patología vascular, particularmente aterotrombótica, pero no existe un consenso acerca de la verdadera utilidad de estos suplementos, ni en los niveles mínimos de homocisteína necesarios para iniciar tratamiento.

En la serie estudiada no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en las concentraciones sanguíneas de homocisteína entre aquellas mujeres (controles y abortadoras) que toman suplementos pregestacionales de ácido fólico y las que no lo hacen, si bien la concentración media de homocisteína en mujeres tratadas fue menor que en las no tratadas en ambos grupos. No ocurrió igual con el subgrupo de mujeres que comenzaron la terapia con ácido fólico una vez conocido el embarazo. En ellas la concentración media de homocisteína fue igualmente menor, respecto de las mujeres que no recibieron suplementación, tanto en abortadoras como en controles. En cualquier caso, el contraste de hipótesis para muestras independientes no encontró significación en el grupo de los casos (p = 0,083), aunque sí en los controles (p = 0,000). Estos resultados podrían sugerir un escaso papel terapéutico para los suplementos de folatos en la hiperhomocisteinemia del aborto; o un posible defecto metabólico en los sujetos afectados de aborto que provocaría un menor aprovechamiento del suplemento. Aun así el diseño del estudio no permite asumir la plausibilidad de esta hipótesis sin objeciones: las mujeres no fueron seleccionadas según el criterio de suplementación con ácido fólico; comenzaron a

emplear la terapia a una edad gestacional variable (de modo que el nivel de homocisteína inicial que el folato haría decrecer era también diferente), como también era variable el tiempo de exposición al suplemento (en función del momento en el cual se comenzó la terapia y del momento en el cual se diagnosticó el aborto).

En relación con el posible efecto modificador que el consumo de vitamina B pudiera ejercer sobre la homocisteinemia, el escaso número de sujetos expuestos a tal en la muestra estudiada ( $n = 7$ ) hace poco valorable la inferencia estadística extraída del análisis de los datos, por lo que prescindimos de presentar el mismo.

Tampoco se encontraron diferencias intragrupos entre aquellas pacientes que padecieron fiebre y las que no, pero la interpretación de estos resultados debe ser cuidadosa, por cuanto solo una pequeña proporción de las mujeres estudiadas (6 abortadoras y 9 controles) padecieron fiebre durante el embarazo.

Se necesitan, por tanto, estudios clínicos apropiados que comprueben a largo plazo la verdadera utilidad de los suplementos pregestacionales y prenatales de folatos, su efecto en las diversas patologías asociadas y su eficacia en la reducción de eventos desfavorables. El inconveniente principal que supone este planteamiento es que se requieren varios años para mostrar resultados concluyentes. Mientras tanto, varios autores han respaldado el incremento en la ingestión de estos suplementos, dado que podría tener un efecto favorable en la prevención de la enfermedad cardiovascular<sup>14</sup>.

Otros factores cuya presencia en las mujeres estudiadas podría modificar las concentraciones sanguíneas de homocisteína son: el alcohol, el tabaco, el consumo de fármacos hipolipidémicos y diuréticos, el hipotiroidismo, y la suplementación con vitamina C y hierro. En la muestra estudiada no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a las concentraciones plasmáticas de homocisteína entre abstemias y consumidoras de alcohol ni entre fumadoras y mujeres sin dicho hábito.

En cuanto al papel del hipotiroidismo en la hiperhomocisteinemia, no se encontró diferencia en la concentración de homocisteína entre pacientes con determinaciones de TSH mayores o iguales a  $5 \mu\text{U/ml}$  y mujeres con determinaciones de TSH bajo dicho umbral, nivel de referencia establecido por nuestro laboratorio para el diagnóstico.

Las tasas de exposición a dichos suplementos vitamínicos y minerales fueron bajas, lo que hace poco valorable la inferencia extraída desde los datos recogidos. En los controles expuestos a hierro y vitaminas B y/o C la homocisteinemia fue significativamente menor que en las no expuestas ( $p = 0,032$ ), circunstancia que no se produjo en abortadoras. No hubo ninguna paciente expuesta a hipolipidémicos y solo una paciente abortadora manifestó haber utilizado diuréticos durante el embarazo. Esta escasa muestra hace inviable cualquier análisis inferencial.

Finalmente, y en relación con el papel pernicioso de la hiperhomocisteinemia en el embarazo, debemos recordar que existen estudios *in vivo* e *in vitro* que demuestran que la homocisteína induce la agregación plaquetaria y activa los procesos de coagulación. Este mecanismo trombótico podría ser la base de la disfunción corioplacentaria responsable del aborto.

Persisten, por tanto, amplias lagunas en nuestro conocimiento actual sobre el papel de la homocisteína en la patología

gestacional dependiente de la placenta. Al deficiente diseño metodológico de buena parte de los estudios realizados hasta el momento sobre el tema debemos añadir la ausencia de un nivel de referencia definido a partir del cual interpretar como patológicos los valores obtenidos tras una determinación materna de homocisteína. Tampoco existe un claro conocimiento de la evolución que la homocisteína presenta a lo largo del embarazo, del mismo modo que no se ha alcanzado un consenso acerca del procedimiento más apropiado para valorar el estado materno de homocisteína, si bien existe cierto acuerdo en considerar como técnica de referencia la determinación plasmática de homocisteína materna en ayunas<sup>4</sup>.

## Conclusiones

1. La homocisteinemia plasmática en ayunas está asociada con el padecimiento de aborto espontáneo, sea este recurrente o no. El aumento en sus concentraciones podría actuar, por tanto, como un factor de riesgo para el desencadenamiento de aborto espontáneo.
2. Las diferencias encontradas entre grupos en cuanto a la homocisteinemia no pueden explicarse por la degeneración tisulovascular secundaria al aborto. La mayor homocisteinemia en abortadoras no parece ser una consecuencia del aborto, sino una condición coincidente o previa al mismo.
3. Existe una baja tasa de pacientes hiperhomocisteinémicas en la serie estudiada. Puede que el valor clínico de la definición, derivado del riesgo cardiovascular, no sea aplicable al campo de la obstetricia. En este sentido, las futuras investigaciones deberían considerar la homocisteinemia en ayunas, no tanto como una variable cualitativa (hiper o normohomocisteinemia), sino como un parámetro cuantitativo.
4. Los resultados obtenidos sugieren un escaso papel terapéutico para los suplementos de folatos en la hiperhomocisteinemia absoluta o relativa asociada al aborto. Puede también especularse con la posibilidad de que exista un menor aprovechamiento del suplemento en pacientes abortadoras, respecto de los controles.
5. La existencia de asociación entre un determinado efecto y una variable no implica causalidad de esta sobre aquel. Es imprescindible, por tanto, continuar con la investigación iniciada para poder definir el papel de la homocisteinemia en la etiología del aborto espontáneo, así como el papel terapéutico que su corrección supone.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## Agradecimientos

Los autores quisieran mostrar su agradecimiento al Departamento de Estadística e Investigación Operativa de la Universidad de Granada, en particular al profesor Juan Antonio Maldonado Jurado, por su desinteresada colaboración en el diseño y análisis estadístico de la investigación realizada.



## Bibliografía

1. Walker MC, Ferguson SE, Allen VM. Heparina para las mujeres embarazadas con trombofilia adquirida o heredada (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2008 Número 1. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com> [consultado 1 Mar 2012].
2. Boushey CJ, Beresford SAA, Omenn GS, Motulsky AG. A quantitative assessment of plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease, Probable benefits of increasing folic acid intakes. *JAMA*. 1995;74:1049–57.
3. Preston FE, Rosendaal FR, Walker ID, Briet E, Berntorp E, Conard J, et al. Increased fetal loss in women with heritable thrombophilia. *Lancet*. 1996;348:913–6.
4. Ray GJ, Laskin CA. Folic acid and homocyst (e) ine metabolic defects and the risk of placental abruption, pre-eclampsia and spontaneous pregnancy: a systematic review. *Placenta*. 1999; 20:519–29.
5. de Vries JIP, Dekker GA, Huijgens PC, Jakobs C, Blomberg BME, van Geijn HP. Hyperhomocysteinemia and protein S deficiency in complicated pregnancies. *Br J Obstet Gynecol* 1998. 1997;104: 1248–54.
6. Nelen WL, Blom HJ, Steegers EA, den Heijer M, Eskes TK. Hyperhomocysteinemia and recurrent early pregnancy loss: a meta-analysis. *Fertil Steril*. 2000;74:1196–9.
7. Ashworth JR, Warren AY, Johnson IR, Baker PN. Plasma from pre-eclamptic women and functional change in myometrial resistance arteries. *Br J Obstet Gynecol*. 1998;105:459–61.
8. Fridman O, Déramo JL, Finkelstein AE. Homocisteina plasmática: factor de riesgo independiente de afecciones vasculares oclusivas. *Rev argent cardiol*. 1997;65:571–81.
9. Eikelboom JW, Lonn E, Genest J, Hankey G, Yusuf S. Homocyst(e)ine and cardiovascular disease: a critical review of the epidemiologic evidence. *Ann Intern Med*. 1999;131:363–75.
10. Welch GN, Loscalzo J. Homocysteineatherothrombosis. *Am J Obstet Gynecol*. 1998;338:1042–50.
11. Moghadasian MH, McManus BM, Frohlich JJ. Homocyst(e)ine and coronary disease, clinical evidence and genetic and metabolic background. *Arch Intern Med*. 1997;157:2299–308.
12. Nygard O, Vollset SE, Refsum H, Stensvold I, Tverdal A, Nordrehaug JE, et al. Total plasma homocysteine and cardiovascular risk profile, The Hordaland homocysteine study. *JAMA*. 1995;274: 1526–33.
13. Cnattingius S, Mills JL, Yuen J, Eriksson O, Salonen H. The paradoxical effects of smoking in preeclamptic pregnancies: smoking reduces the incidence but increases the rates of perinatal mortality, abruption placentae, and intrauterine growth restriction. *Am J Obstet Gynecol*. 1997;177:156–61.
14. Zacarías-Castillo R, Hernández-Rebollar AE, Zajarías-Rabchinsky A, González-Bárcena D. Hiperhomocisteinemia. Un nuevo factor de riesgo coronario. *Gac Méd Méx*. 2001;137:335–45.