



PROGRESOS de OBSTETRICIA Y GINECOLOGÍA

www.elsevier.es/pog



ORIGINAL

Homocisteína plasmática en la preeclampsia y eclampsia durante el pre y posparto



Eduardo Reyna-Villasmil*, Jorly Mejia-Montilla, Duly Torres-Cepeda,
Joel Santos-Bolívar, Jhoan Aragon-Charrys, Nadia Reyna-Villasmil
y Alfonso Bravo-Henríquez

Servicio de Obstetricia y Ginecología-Maternidad «Dr. Nerio Belloso», Hospital Central «Dr. Urquinaona», Maracaibo, Estado Zulia, Venezuela

Recibido el 3 de junio de 2011; aceptado el 15 de junio de 2014
Disponible en Internet el 28 de julio de 2014

PALABRAS CLAVE

Homocisteína;
Preeclampsia;
Eclampsia

Resumen

Objetivo: Comparar las concentraciones plasmáticas de homocisteína en preeclámpticas, eclámpticas y normotensas en el pre y posparto.

Métodos: Se incluyó a 30 pacientes con preeclampsia leve (grupo A), 30 pacientes con preeclampsia severa (grupo B) y 30 pacientes con eclampsia (grupo C). El grupo control fue seleccionado por tener edad e índice de masa corporal similares con los grupos en estudio y consistió en 35 embarazadas normotensas (grupo D). Las muestras de sangre se recolectaron en todas las pacientes antes del parto y las muestras de seguimiento posparto se recolectaron a los 7 días y a las 6 semanas en todos los grupos.

Resultados: Se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los controles y los 3 grupos de estudio con respecto al peso de los recién nacidos ($p < 0,05$). Las concentraciones plasmáticas más altas en el preparto se observaron en el grupo de pacientes eclámpticas seguido por las preeclámpticas severas. Los 3 grupos en estudio presentaron valores significativamente más altos que los controles ($p < 0,05$). A los 7 días y 6 semanas del posparto, los grupos de estudio (A, B y C) presentaron concentraciones plasmáticas promedio de homocisteína más altas y estadísticamente significativas al compararlas con el grupo de embarazadas controles ($p < 0,05$).

Conclusiones: Las preeclámpticas y las eclámpticas presentan concentraciones plasmáticas más elevadas de homocisteína y esta elevación se mantiene hasta las 6 semanas del posparto, comparado con embarazadas normotensas sanas.

© 2011 SEGO. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: sippenbauch@gmail.com (E. Reyna-Villasmil).

KEYWORDS

Homocysteine;
Preeclampsia;
Eclampsia

Plasma homocysteine in pre-eclampsia and eclampsia before and after delivery**Abstract**

Objective: To compare plasma homocysteine concentrations in preeclamptic, eclamptic and normotensive pregnant patients before and after delivery.

Methods: We included 30 patients with mild preeclampsia (group A), 30 patients with severe pre-eclampsia (group B), and 30 patients with eclampsia (group C). A control group of 35 normotensive women (group D) was selected with a similar age and body mass index as the study groups. In all groups, blood samples were collected in all patients before delivery, and post-partum follow-up samples were collected at 7 days and 6 weeks.

Results: Statistically significant differences were found between controls and the three study groups in birthweight ($P<0.05$). Before delivery, the highest concentrations were seen in eclamptic patients followed by those with severe preeclampsia. Concentrations were significantly higher in the three study groups than in controls ($P<0.05$). At 7 days and 6 weeks, mean homocysteine concentrations were significantly higher in groups A, B and C than in group D ($P<0.05$).

Conclusions: Homocysteine concentrations were significantly higher in pre-eclamptic and eclamptic patients than in normotensive pregnant women and remained higher at 6 weeks after delivery.

© 2011 SEGO. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

La homocisteína es un aminoácido azufrado originado metabólicamente de la metionina, aminoácido esencial, que desempeña una importante función metabólica al participar en un sistema de transferencia de grupos metilos¹⁻³. La homocisteína es un producto normal del metabolismo de la metionina que no circula en grandes cantidades y puede ser reciclada a través de la vía de recuperación de la metionina o de la vía de formación de cisteína. Este metabolito en la circulación general y en los tejidos por su grupo tiol tiende a formar puentes disulfuro³.

La hiperhomocisteinemia ha sido reconocida como un factor de riesgo independiente de la enfermedad cardiovascular en sujetos no embarazados². El aumento de las concentraciones de homocisteína produce daño celular endotelial por varios mecanismos (generación de peróxidos de hidrógeno y agotamiento del óxido nítrico mediado por la destoxificación de la homocisteína, aumento de la actividad del factor V de Leiden, aumento de la actividad de la protrombina y alteración de la expresión de la trombomodulina). Los cristales de homocisteína en las células endoteliales pueden actuar como una superficie patológica para la activación de la vía de contacto para la coagulación intrínseca³.

La preeclampsia complica del 5 al 10% de los embarazos alrededor del mundo; sin embargo, no todas las embarazadas tienen el mismo riesgo y la mayoría de los casos (aproximadamente del 75 al 80%), por ejemplo, ocurren durante el primer embarazo. Otros factores de riesgo incluyen hipertensión crónica, enfermedad renal subyacente, diabetes mellitus e historia de preeclampsia previa⁴.

La disfunción de las células endoteliales se ha identificado como la vía común final en la patogénesis de la preeclampsia. La causa de esta disfunción endotelial es desconocida, pero en años recientes el posible papel de los factores genéticos y los mecanismos inmunitarios han producido un gran interés^{5,6}. Durante el embarazo, ocurren cambios en la fisiología materna para acomodar al nuevo ser en crecimiento y son más evidentes en el sistema cardiovascular. El volumen

sanguíneo y el gasto cardíaco se duplican. Estos incrementos ocurren en el segundo trimestre y permanecen elevados hasta después del parto. La presión sanguínea durante todo el embarazo permanece baja, secundaria a una reducción de la resistencia periférica². Sin embargo, en la preeclampsia, la resistencia periférica total se incrementa, ocasionando que la presión sanguínea se eleve. Se ha postulado que los cambios en la reactividad vascular observados, tanto en embarazos normales como en la preeclampsia, son causados por alteraciones en el endotelio vascular^{6,7}.

Los cambios vasculares mediados por la homocisteína son similares a los asociados con la preeclampsia, por lo que se ha propuesto una hipótesis en la cual se asociaría la hiperhomocisteinemia a esta condición⁴. Varios estudios han indicado que las concentraciones de homocisteína aumentan en las pacientes con preeclampsia^{8,9}. Pero existen pocos informes con relación a la hiperhomocisteinemia en pacientes con eclampsia.

El objetivo de la investigación fue comparar las concentraciones plasmáticas de homocisteína en preeclámpticas, eclámpticas y normotensas en el pre y posparto.

Materiales y métodos

Se seleccionó a un total de 125 pacientes; se incluyó a 30 pacientes con preeclampsia leve (grupo A), 30 pacientes con preeclampsia severa (grupo B) y 30 pacientes con eclampsia (grupo C). El grupo control fue seleccionado por tener edad e índice de masa corporal similares con los grupos en estudio y consistió en 35 embarazadas sanas (grupo D). La investigación fue aprobada por el Comité de Ética e Investigación del hospital y se obtuvo consentimiento por escrito de todas las pacientes.

La preeclampsia leve se definió como la presión arterial sistólica de 140 mmHg o más o presión arterial diastólica de 90 mmHg o más confirmada por 6 o más horas de diferencia, mientras que la proteinuria se definió como 300 mg o más de proteína en una muestra de 24 h o 1-2 cruces de proteinuria

Tabla 1 Características generales

	Grupo A Preeclámpticas leves (n = 30)	Grupo B Preeclámpticas severas (n = 30)	Grupo C Eclámpticas (n = 30)	Grupo D Controles (n = 35)
Edad materna, años	20,40 ± 2,23	20,17 ± 2,56	21,67 ± 3,24	21,71 ± 2,69
Edad gestacional, semanas	37,03 ± 1,78	34,17 ± 1,39*	34,73 ± 1,98*	38,46 ± 1,17
Índice de masa corporal, kg/m ²	27,93 ± 1,18	27,41 ± 1,22	27,17 ± 0,87	27,65 ± 0,82
Peso del recién nacido, kg	2,84 ± 0,29*	2,31 ± 0,35*	2,04 ± 0,30*	3,25 ± 0,46
Presión arterial sistólica, mmHg	136,01 ± 6,78*	152,37 ± 7,77*	142,30 ± 13,31*	111,94 ± 2,90
Presión arterial diastólica, mmHg	97,65 ± 5,06*	110,34 ± 6,07*	112,34 ± 6,97*	73,14 ± 5,15

Media ± DE.

* p < 0,05 comparado con los controles.

en un examen cualitativo después de las 20 semanas de gestación. La preeclampsia severa se definió si la presión arterial diastólica por encima de 110 mmHg o presión arterial sistólica de 160 mmHg o más, junto con 3 cruces de proteinuria en un examen cualitativo, o por lo menos 3 g en una muestra de orina de 24 h, presencia de cefalea, alteraciones visuales, dolor abdominal, oliguria (menos de 500 ml/24 horas), hiperbilirrubinemia, elevación de las concentraciones séricas de creatinina (mayor de 1,0 mg/dl), trombocitopenia (menos de 150.000 mm³) y elevación de las concentraciones de las transaminasas después de las 20 semanas de gestación. La eclampsia se definió como la aparición de convulsiones o coma en pacientes con signos y síntomas de preeclampsia. La presión sanguínea se midió en posición sentada después de 15 min de descanso.

Los criterios de exclusión fueron antecedentes de enfermedad hipertensiva preexistente, enfermedad cardíaca o renal, diabetes mellitus y embarazo múltiple, tratamiento con medicamentos que alteren el metabolismo del folato (p. ej., antiepilépticos).

Las muestras de sangre se recolectaron en todas las pacientes antes del parto y en los grupos en estudio inmediatamente después del diagnóstico. Las muestras de seguimiento posparto se recolectaron a los 7 días y a las 6 semanas en todos los grupos. Todas fueron centrifugadas por 10 min a 2.500 rpm y el plasma fue separado y almacenado a -70° C hasta el momento de la medición. Las concentraciones plasmáticas de homocisteína se midieron por el método de quimioluminiscencia. La sensibilidad analítica del ensayo fue de 0,5 μmol/l y los coeficientes de variación intra e interensayo fueron del 3,9 y el 5,8%, respectivamente.

Los datos se presentan como valores promedios ± desviación estándar. Los análisis estadísticos entre los

grupos se realizaron con la prueba de ANOVA con posttest de Dunnett para comparar las características demográficas, el promedio de presión arterial y las concentraciones plasmáticas de homocisteína entre los grupos. Los coeficientes de correlación entre las concentraciones de homocisteína preparto en las preeclámpticas leves, preeclámpticas severas y eclámpticas con los valores promedio de presión arterial sistólica y diastólica se evaluaron usando la prueba de Pearson. Se consideró p < 0,05 como estadísticamente significativo.

Resultados

Las características generales de las pacientes de los 4 grupos se muestran en la [tabla 1](#). No se encontraron diferencias significativas con relación a la edad materna y el índice de masa corporal entre los controles y los grupos en estudio (p = ns). Se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la edad gestacional entre los grupos B y C comparado con el grupo control (p < 0,05). También se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los controles y los 3 grupos de estudio con respecto al peso de los recién nacidos (p < 0,05). Se observaron diferencias estadísticamente en los valores de los valores promedio de presión arterial sistólica y diastólica de los 3 grupos en estudio comparado con los controles (p < 0,05).

Las concentraciones plasmáticas de homocisteína antes y después del parto en cada uno de los grupos se muestran en la [tabla 2](#). Los valores más altos en el preparto se observaron en el grupo de pacientes eclámpticas (16,74 ± 6,03 μmol/l) junto con las preeclámpticas severas (16,42 ± 5,89 μmol/l). Se encontraron valores más

Tabla 2 Concentraciones de homocisteína en el pre y posparto

μmol/l	Grupo A Preeclámpticas leves (n = 30)	Grupo B Preeclámpticas severas (n = 30)	Grupo C Eclámpticas (n = 30)	Grupo D Controles (n = 35)
Preparto	7,36 ± 1,32*	16,42 ± 5,89*	16,74 ± 6,03*	4,54 ± 0,57
Posparto (7 días)	6,91 ± 2,01*	12,54 ± 4,32*	11,01 ± 5,76*	4,84 ± 0,59
Posparto (6 semanas)	6,07 ± 1,95*	8,93 ± 3,51*	9,02 ± 4,06*	4,05 ± 0,47

Media ± DE.

* p < 0,05 comparado con los controles.

bajos en las preeclámpticas leves ($7,36 \pm 1,32 \mu\text{mol/l}$). Los grupos en estudio presentaron valores significativamente más altos que los controles ($4,54 \pm 0,57 \mu\text{mol/l}$; $p < 0,05$). No se encontraron correlaciones significativas entre los valores de homocisteína preparto y los valores promedio de presión arterial sistólica y diastólica en las preeclámpticas leves, preeclámpticas severas y eclámpticas ($p = \text{ns}$).

A los 7 días del posparto, los grupos de estudio presentaron aumentos de las concentraciones plasmáticas promedio de homocisteína ($6,91 \pm 2,01 \mu\text{mol/l}$ para el grupo A, $12,54 \pm 4,32 \mu\text{mol/l}$ para el grupo B y $11,01 \pm 5,76 \mu\text{mol/l}$ para el grupo C); estos mostraron tener diferencias estadísticamente significativas al compararlas con el grupo de embarazadas controles ($4,84 \pm 0,59 \mu\text{mol/l}$; $p < 0,05$).

Luego de 6 semanas del posparto, las concentraciones plasmáticas de homocisteína en el grupo A ($6,07 \pm 1,95 \mu\text{mol/l}$), grupo B ($8,93 \pm 3,51 \mu\text{mol/l}$) y grupo C ($9,02 \pm 4,06 \mu\text{mol/l}$) permanecían aún significativamente elevadas al compararlas con el grupo D ($4,05 \pm 0,47 \mu\text{mol/l}$; $p < 0,05$).

Discusión

La presente investigación demuestra que las concentraciones plasmáticas de homocisteína durante el preparto y en el posparto mediano y tardío son significativamente más altas en las pacientes preeclámpticas y eclámpticas que en las normotensas.

Todos los vasos del cuerpo están tapizados por una monocapa de células planas y de forma romboidal conocidas como endotelio. Por muchos años, estas células fueron consideradas como una barrera pasiva entre la sangre y la vasculatura subyacente. Sin embargo, Kang et al.¹⁰ demostraron que si los vasos sanguíneos se liberan de su endotelio serían incapaces de relajarse. Estas observaciones y el desarrollo de técnicas para el cultivo de células han llevado a una mayor investigación en el campo de la biología celular del endotelio. Las células endoteliales ofrecen una interfase única entre el ambiente intra y extravascular, y tienen diversas funciones en la fisiología normal y la patología, incluyendo la regulación de la angiogénesis, la respuesta inmunitaria e inflamatoria, al igual que el mantenimiento del tono vascular⁵.

La hiperhomocisteína está asociada a una variedad de desórdenes, pero no está claro si la asociación es causal o un efecto del proceso de la enfermedad. Un metaanálisis demostró una relación entre la homocisteína y la enfermedad cardíaca coronaria, enfermedad cerebrovascular y enfermedad vascular periférica¹¹. El riesgo de enfermedad cardíaca coronaria parece aumentar en forma proporcional con las concentraciones de homocisteína. Tanne et al.¹² indicaron que existe una asociación positiva entre la homocisteína y la enfermedad cardíaca isquémica. Para un incremento de homocisteína de $5 \mu\text{mol/l}$, la tasa de riesgo de enfermedad isquémica cardíaca aumenta en un 84%. De forma similar, esta investigación demostró una relación entre el aumento de la homocisteína y la severidad de la preeclampsia. Debido a que las concentraciones plasmáticas de homocisteína mostraron diferencias entre las embarazadas normotensas y las preeclámpticas leves, severas y las eclámpticas, se puede considerar que el aumento de

las concentraciones plasmáticas de homocisteína se debe a la severidad de la preeclampsia. La homocisteína puede producir estrés oxidativo y disfunción de las células endoteliales¹³.

La activación o disfunción de las células endoteliales es la hipótesis más comúnmente aceptada para la preeclampsia. Por lo tanto, la hiperhomocisteinemia durante el embarazo puede contribuir a esta condición¹⁴. Las concentraciones plasmáticas de homocisteína están disminuidas en el embarazo normal, probablemente debido a un incremento del volumen plasmático y la hemodilución por aumento de la tasa de filtración glomerular, cambios hormonales asociados al embarazo y un aumento de la captación de homocisteína por el feto¹³.

La asociación entre la preeclampsia y la hiperhomocisteinemia es fuerte, y se ha reportado una asociación similar a la preeclampsia y otros factores, como la hipertensión crónica, el síndrome antifosfolípidos, la obesidad previa al embarazo, la diabetes mellitus y la nuliparidad¹⁵. La homocisteína es metabolizada en aminoácidos neurotransmisores excitadores, como el ácido homocisteico y el ácido cisteinsulfínico, los cuales causan convulsiones y muerte neuronal excitotóxica en ratas¹⁶. El aumento de las concentraciones de homocisteína en embarazadas susceptibles puede contribuir a las convulsiones eclámpticas.

Además, se piensa que el grupo sulfidrilo de la homocisteína actúa en forma catalítica con los iones del hierro y del cobre en un sistema de oxidación mixta para generar peróxido de hidrógeno, radicales de oxígeno y radicales de homocisteína¹⁷. El peróxido de hidrógeno, el cual pasa libremente a través de la membrana de la célula, es reducido y detoxificado por la glutatión peroxidasa, la cual es una enzima antioxidante importante en el sistema biológico. La homocisteína suprime la producción de glutatión peroxidasa celular en las células endoteliales¹⁸. Altas concentraciones de homocisteína intracelular alteran la vía de trans-sulfuración y puede reemplazar la cisteína en la síntesis de glutatión. La homocisteína disminuye el glutatión intracelular y el NAD⁺, y la relación entre la concentración intracelular de glutatión oxidado y reducido. La acumulación de peróxido de hidrógeno, debido a la ineficiencia de la glutatión peroxidasa, es tóxica para los organismos vivos y puede promover la peroxidación lipídica por los radicales libres generados por la homocisteína¹⁹.

En sujetos sanos no embarazados, las concentraciones elevadas de homocisteína están asociadas a alteración de la dilatación dependiente del endotelio, una manifestación temprana de la aterosclerosis. Por el contrario, la disminución de las concentraciones plasmáticas de homocisteína con el uso de vitaminas del complejo B está asociada a mejoría de la función endotelial de los vasos²⁰. Las concentraciones elevadas de homocisteína reducida pero no oxidada promueven el daño tisular y reaccionan con el óxido nítrico en presencia de oxígeno para formar s-nitrohomocisteína, la cual puede disminuir la bioactividad del óxido nítrico debido a la formación de nitrosotiol *de novo*. Esta forma reducida promueve la generación de derivados de los radicales libres de oxígeno mediante el incremento de la LDL oxidada²¹. En este estudio, las concentraciones plasmáticas de homocisteína en las preeclámpticas y eclámpticas fueron significativamente mayores que en los controles en todos los periodos de estudio y estos datos apoyarían la teoría previa.

Aunque la preeclampsia está caracterizada clínicamente por hipertensión arterial, proteinuria y edema, las mujeres con este síndrome también tienen más posibilidades de tener alteraciones metabólicas similares a mujeres no embarazadas con enfermedad cardíaca coronaria. Las alteraciones metabólicas incluyen hipertrigliceridemia, excesiva peroxidación lipídica o estrés oxidativo, insulinoresistencia, hiperactividad del sistema nervioso simpático, elevación de las citocinas proinflamatorias plasmáticas y alteración de la relación de tromboxano y prostaciclina, que favorece la vasoconstricción²²⁻²⁴. En las placentas de las preeclámpticas, los cambios patológicos son similares a los observados en la aterosclerosis²⁵. También existen considerables similitudes epidemiológicas entre la preeclampsia y la enfermedad cardíaca coronaria con relación a la obesidad, el estilo de vida sedentario y los antecedentes de diabetes e hipertensión crónica, los cuales son factores de riesgo para ambos desórdenes. La fuerte asociación entre las concentraciones de homocisteína y la preeclampsia-eclampsia son consistentes con este patrón.

Ya se habían reportado concentraciones plasmáticas de homocisteína más altas en preeclámpticas comparadas con embarazadas normales durante el pre y el posparto⁹, pero en esta investigación, con un número mayor de pacientes preeclámpticas y un grupo de eclámpticas, se pueden determinar específicamente las concentraciones plasmáticas del aminoácido en cada uno de los grados de severidad. Sin embargo, la información limitada sobre el uso de vitaminas y otros suplementos nutricionales por la madre puede limitar los resultados de esta investigación y modificar los efectos de las concentraciones de homocisteína con la severidad de la preeclampsia.

Las embarazadas seleccionadas para la investigación no tenían un tiempo de ayunas similar al momento de la toma de la muestra. Los resultados de estudios previos en sujetos no embarazados son contradictorios con relación a los efectos de la ingesta de alimentos sobre las concentraciones de homocisteína, demostrando ligeros aumentos, disminuciones o ningún cambio²⁶. Aunque las variaciones en el estado de ayuno pueden inducir incrementos en la variabilidad en las concentraciones de homocisteína plasmática materna, los valores en ayunas pueden ser en la clínica y en la práctica irrelevantes en embarazadas o mujeres lactantes.

En el presente estudio, las pacientes embarazadas normotensas presentaron concentraciones plasmáticas significativamente más bajas de homocisteína comparadas con los grupos de pacientes con diagnóstico de síndrome de hipertensión inducida por el embarazo. Muchos estudios han demostrado la relación entre la hiperhomocisteinemia y la preeclampsia²⁷, mientras que otros han refutado esta asociación²⁸. Esta relación se ha demostrado al principio del embarazo, en el segundo trimestre y en el tercer trimestre^{29,30}. Sin embargo, se ha indicado que la hiperhomocisteinemia en el segundo trimestre en embarazadas asintomáticas no son predictoras del desarrollo del síndrome hipertensivo^{20,28}.

En conclusión, de acuerdo con los hallazgos de esta investigación, las preeclámpticas y las eclámpticas presentan concentraciones plasmáticas más elevadas de homocisteína y esta elevación se mantiene hasta las 6 semanas del posparto, comparadas con embarazadas normotensas sanas.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que los procedimientos seguidos se conformaron a las normas éticas del comité de experimentación humana responsable y de acuerdo con la Asociación Médica Mundial y la Declaración de Helsinki.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Li Y, Zheng J, Bird IM, Magness RR. Effects of pulsatile shear stress on signaling mechanisms controlling nitric oxide production, endothelial nitric oxide synthase phosphorylation, and expression in ovine fetoplacental artery endothelial cells. *Endothelium*. 2005;12(1-2):21-39.
- Welch GN, Upchurch Jr GR, Farivar RS, Pigazzi A, Vu K, Brecher P, et al. Homocysteine-induced nitric oxide production in vascular smooth-muscle cells by NF-kappa B-dependent transcriptional activation of Nos2. *Proc Assoc Am Physicians*. 1998;110:22-31.
- Jamison RL, Hartigan P, Kaufman JS, Goldfarb DS, Warren SR, Guarino PD, et al. Effect of homocysteine lowering on mortality and vascular disease in advanced chronic kidney disease and end-stage renal disease: A randomized controlled trial. *JAMA*. 2007;298:1163-70.
- Conde-Agudelo A, Villar J, Lindheimer M. World Health Organization systematic review of screening tests for preeclampsia. *Obstet Gynecol*. 2004;104:1367-91.
- Rusterholz C, Hahn S, Holzgreve W. Role of placentally produced inflammatory and regulatory cytokines in pregnancy and the etiology of preeclampsia. *Semin Immunopathol*. 2007;29:151-62.
- Contreras F, Martínez J, Fouilloux C, Colmenares Y, Guevarra E, Torres D, et al. Endotelio y trastornos hipertensivos en el embarazo. *Rev Fac Med (Caracas)*. 2002;25:121-9.
- Reyna-Villasmil E, Prieto-Franchi M, Torres-Montilla M, Reyna-Villasmil N, Mejia-Montilla J. Metabolitos de óxido nítrico y niveles de peróxido lipídicos en pacientes preeclámpticas antes y después del parto. *Rev Obstet Ginecol Venez*. 2002;62:89-92.
- Heilmann L, von Tempelhoff GF, Pollow K. ProC Global assay in the evaluation of women with history of severe preeclampsia or HELLP syndrome. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2002;8:319-24.
- Reyna-Villasmil E, Torres-Cepeda D, Peña-Paredes E, Reyna-Villasmil N, Mejia-Montilla J. Homocisteína y óxido nítrico en preeclámpticas en pre y post-parto. *Rev Obstet Ginecol Venez*. 2007;67:167-73.
- Kang KB, van der Zyp A, Majewski H. Endogenous nitric oxide attenuates beta-adrenoceptor-mediated relaxation in rat aorta. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2007;34:95-101.
- Dionisio N, Jardín I, Salido GM, Rosado JA. Homocysteine, intracellular signaling and thrombotic disorders. *Curr Med Chem*. 2010;17:3109-19.

12. Tanne D, Haim M, Goldbourt U, Boyko V, Doolman R, Adler Y, et al. Prospective study of serum homocysteine and risk of ischemic stroke among patients with preexisting coronary heart disease. *Stroke*. 2003;34:632–6.
13. Makedos G, Papanicolaou A, Hitoglou A, Kalogiannidis I, Makedos A, Vrazioti V, et al. Homocysteine, folic acid and B12 serum levels in pregnancy complicated with preeclampsia. *Arch Gynecol Obstet*. 2007;275:121–4.
14. Jakubowski H. The role of paraoxonase 1 in the detoxification of homocysteine thiolactone. *Adv Exp Med Biol*. 2010;660:113–27.
15. Frishman WH, Veresh M, Schlocker SJ, Tejani N. Pathophysiology and medical management of systemic hypertension and preeclampsia in pregnancy. *Minerva Med*. 2006;97:347–64.
16. Kim JP, Koh JY, Choi DW. L-homocysteate is a potent neurotoxin on cultured cortical neurons. *Brain Res*. 1987;437:103–10.
17. Pérez-Sepúlveda A, España-Perrot PP, Fernández XB, Ahumada V, Bustos V, Arraztoa JA, et al. Levels of key enzymes of methionine-homocysteine metabolism in preeclampsia. *Biomed Res Int*. 2013;2013:731962.
18. Laskowska M, Laskowska K, Terbosh M, Oleszczuk J. A comparison of maternal serum levels of endothelial nitric oxide synthase, asymmetric dimethylarginine, and homocysteine in normal and preeclamptic pregnancies. *Med Sci Monit*. 2013;19:430–7.
19. Daly S, Cotter A, Molloy AE, Scott J. Homocysteine and folic acid: Implications for pregnancy. *Semin Vasc Med*. 2005;5:190–200.
20. Fernández M, Fernández G, Diez-Ewald M, Torres E, Vizcaino G, Fernández N, et al. Plasma homocysteine concentration and its relationship with the development of preeclampsia. Effect of prenatal administration of folic acid. *Invest Clin*. 2005;46:187–95.
21. Moens AL, Claeys MJ, Wuyts FL, Goovaerts I, Van Hertbruggen E, Wendelen LC, et al. Effect of folic acid on endothelial function following acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 2007;99:476–81.
22. Wang A, Rana S, Karumanchi SA. Preeclampsia: The role of angiogenic factors in its pathogenesis. *Physiology (Bethesda)*. 2009;24:147–58.
23. Jarvis SS, Shibata S, Bivens TB, Okada Y, Casey BM, Levine BD, et al. Sympathetic activation during early pregnancy in humans. *J Physiol*. 2012;590(Pt 15):3535–43.
24. Arnaud J, Bost M, Vitoux D, Labarère J, Galan P, Faure H, et al. Effect of low dose antioxidant vitamin and trace element supplementation on the urinary concentrations of thromboxane and prostacyclin metabolites. *J Am Coll Nutr*. 2007;26:405–11.
25. Laskowska M, Laskowska K, Oleszczuk J. Differences in the association between maternal serum homocysteine and ADMA levels in women with pregnancies complicated by preeclampsia and/or intrauterine growth restriction. *Hypertens Pregnancy*. 2013;32:83–93.
26. Hankey GJ, Ford AH, Yi Q, Eikelboom JW, Lees KR, Chen C, et al. Effect of B vitamins and lowering homocysteine on cognitive impairment in patients with previous stroke or transient ischemic attack: A prespecified secondary analysis of a randomized, placebo-controlled trial and meta-analysis. *Stroke*. 2013;44:2232–9.
27. Abdollahi Z, Elmadfa I, Djazayeri A, Sadeghian S, Freisling H, Mazandarani FS, et al. Folate, vitamin B12 and homocysteine status in women of childbearing age: baseline data of folic acid wheat flour fortification in Iran. *Ann Nutr Metab*. 2008;53:143–50.
28. Soares AL, Fernandes AP, Cardoso JE, Sousa MO, Lasmar MC, Novelli BA, et al. Plasma total homocysteine levels and methylenetetrahydrofolate reductase gene polymorphism in patients with type 2 diabetes mellitus. *Pathophysiol Haemost Thromb*. 2008;36:275–81.
29. Sorensen TK, Malinow MR, Williams MA, King IB, Luthy DA. Elevated second-trimester serum homocyst(e)ine levels and subsequent risk of preeclampsia. *Gynecol Obstet Invest*. 1999;48:98–103.
30. Guven MA, Coskun A, Ertas IE, Aral M, Zencirci B, Oksuz H. Association of maternal serum CRP, IL-6, TNF-alpha, homocysteine, folic acid and vitamin B12 levels with the severity of preeclampsia and fetal birth weight. *Hypertens Pregnancy*. 2009;28:190–200.