

Asociación de los niveles séricos de homocisteína y preeclampsia*

Tte. Cor. M.C. Francisco de Jesús **Martínez-Herrera**,** Mayor M.C. Salvador **Polo-Soto**,***
 Cap. 1/o. Pas. Med. Aideé E. **Chacón-Calderón**,**** Cap. 1/o. Pas. Med. José E. **Ibarra-Herrera**,****
 Cap. 1/o. Pas. Med. Olivia **Pérez-García**,****

Clínica de Especialidades de la Mujer. Hospital Central Militar e Instituto Nacional de Perinatología. Ciudad de México

RESUMEN

Antecedentes. Estudios previos señalan que el nivel de homocisteína sérica se encuentra elevado en mujeres con preeclampsia.

Objetivo. Determinar si los niveles séricos de homocisteína se encuentran elevados en mujeres preeclámplicas en relación con mujeres normotensas a partir de la semana 30 de gestación.

Material y métodos. Se incluyeron 64 pacientes, 32 con diagnóstico de preeclampsia y 32 con embarazo sin complicaciones; la edad gestacional mínima fue de 30 semanas. La determinación de homocisteína se realizó con la técnica de inmunoensayo por polarización de fluorescencia.

Resultados. La edad gestacional promedio fue de 36.2 sem (30-39 sem). Los valores de las medianas de homocisteína sérica fue de 8.02 $\mu\text{mol/L}$ preeclámplicas y 6.045 $\mu\text{mol/L}$ en normotensas ($p = 0.002$).

Conclusiones. Se encontraron niveles de homocisteína significativamente más altos en mujeres preeclámplicas en comparación con grupo control (8.05 vs. 6.045 $\mu\text{mol/L}$).

Palabras clave: preeclampsia, homocisteína,

Antecedentes

El Dr. Stein Emil Vollset halló que los valores de homocisteína plasmática por arriba del cuartil, comparados con los de homocisteína plasmática por debajo del cuartil, incrementaban 32% el riesgo de preeclampsia, 38% el riesgo para

Association between seric homocysteine levels and preeclampsia

SUMMARY

Background. Previous studies have pointed out that seric homocysteine levels are found elevated in preeclamptic women.⁴⁻⁸

Objective. To determine whether homocysteine is elevated in preeclamptic women compared with normotensive pregnant women since the 30th week's gestation.

Material and methods. To comprise whole 64 patients, 32 pregnant women with preeclampsia and 32 pregnant women without complications, on the 30th week's gestation. The seric homocysteine levels were measured by immunoassay fluorescent detection.

Results. The mean weeks' gestation were 36.2 week (30-39 week). The median value seric homocysteine levels were 8.02 $\mu\text{mol/L}$ to preeclamptic and 6.72 $\mu\text{mol/L}$ to normotensive pregnant women.

Conclusion. In this study was found that seric homocysteine levels were significantly increased in preeclamptic women correlated with control group (8.02 vs. 6.045 $\mu\text{mol/L}$).

Key words: Preeclampsia, homocysteine.

nacimientos pretérmino y 100% el riesgo de recién nacidos con bajo peso al nacer.¹

Los niveles elevados de homocisteína plasmática han sido asociados con riesgo de enfermedad cardiovascular. Las vitaminas B12, B6, al igual que el folato, son cofactores en el metabolismo de la homocisteína. La suplementación de ellas

* Trabajo de Investigación, Mención Honorífica, Escuela Médico Militar. ** Jefe Médico del Departamento de Tococirugía. Clínica de Especialidades de la Mujer. *** Jefe de Laboratorio de Histología, Escuela Médico Militar. **** Capitanes Primeros Pasantes de Medicina, Escuela Médico Militar.

Correspondencia: Dr. Francisco de Jesús Martínez Herrera
 Calle Coronel Alfredo Lizondo No. 28. Col. El Huizachal. C.P. 53840. Naucalpan, Edo. de México. E-mail:Fcomt@hotmail.com

Recibido: Junio 21, 2002.

Aceptado: Julio 5, 2002.

en la dieta reduce los niveles elevados de homocisteína plasmática. Muchos estudios han demostrado que la ingesta de folato y vitamina B6 se asocia con niveles bajos de homocisteína. El Dr. Robert Clarke demostró que el ácido fólico es el que posee efectos dominantes para disminuir la homocisteína plasmática y este efecto es mayor entre sujetos con concentraciones elevadas de homocisteína plasmática o bajas de folato plasmático antes del tratamiento. Después de estandarizar las diferencias de homocisteína plasmática y ácido fólico, el efecto del ácido fólico fue similar para las dosis diarias en un rango de 0.5 a 5 mg por día; vitamina B12 producía un pequeño efecto adicional. La suplementación con vitamina B12 no pareció tener algún efecto en la concentración de homocisteína plasmática.²

Material y métodos

Este estudio de casos y controles se llevó a cabo en la Clínica de Especialidades de la Mujer en el periodo comprendido de agosto del 2001 a enero del 2002, la evaluación de las pacientes antes de ser aceptadas en el estudio incluyó: antecedentes obstétricos, historia de enfermedades crónicas, estudios auxiliares para el diagnóstico de preeclampsia, valoración de signos vitales al momento de la toma de muestra sanguínea.

El material utilizado incluyó muestras sanguíneas de las pacientes, las cuales se obtuvieron con tubos al vacío del sistema Vacutainer sin anticoagulante; fueron centrifugadas, separando el suero y colocándolo en alícuotas que se congelaron a -20°C hasta su posterior análisis, la determinación de homocisteína se realizó utilizando el sistema Abbott (Imx). Para la determinación de niveles de ácido fólico se utilizó técnica de radioinmunoensayo con fluoresceína. Durante todo el proceso las muestras, diluciones y soluciones empleadas fueron protegidas de la luz. Se utilizaron controles liofilizados CON6, de niveles bajo, medio y alto para dichas mediciones. Los valores de ácido fólico fueron tomados directamente de la curva estándar.

Análisis estadístico: El análisis estadístico para la comparación de los niveles de homocisteína en ambos grupos se realizó utilizando la prueba estadística U de Mann-Whitney, para la comparación de niveles de ácido fólico se utilizó prueba paramétrica *t* de Student, la correlación entre niveles de ácido fólico y homocisteína se llevó a cabo mediante coeficiente de correlación de Pearson.

Resultados

Se incluyeron 64 pacientes, 32 tenían diagnóstico de preeclampsia, de acuerdo con criterios establecidos por AGO, 18 (56%) nulíparas, y 14 (44%) multíparas. Las otras 32 fueron pacientes que cursaron su embarazo sin complicaciones, 10 (31%) eran nulíparas y 22 (69%) multíparas.

La edad gestacional mínima al momento de la toma de muestra en el grupo de casos fue de 30 semanas y la máxima de 39 4/7 semanas (promedio 36.2 ± 2.8 semanas). En el

grupo control, la edad gestacional mínima fue de 30 2/7 semanas y la máxima de 40 1/7 semanas (promedio 37.5 ± 1.5 semanas).

El promedio de edad materna en el grupo de casos fue de 24.6 ± 2.8 años, que fluctuaron entre 19 y 32 años. En el grupo control el promedio fue de 23.5 ± 1.3 años, mínima de 17 y máxima de 29 años.

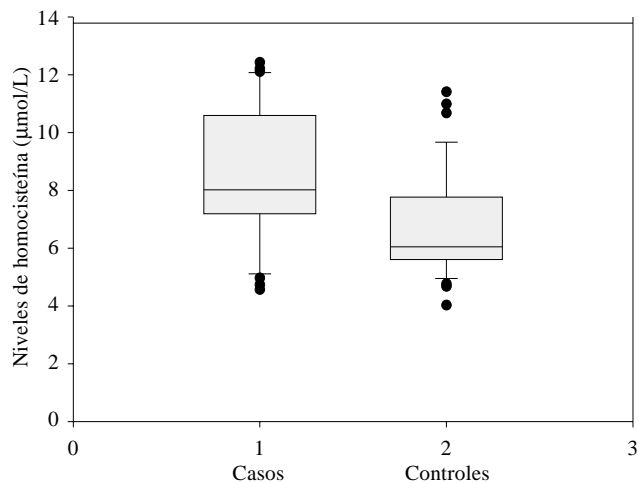
En el grupo de pacientes que presentaron preeclampsia el valor mínimo de homocisteína sérica obtenido fue $4.57 \mu\text{mol/L}$ y el máximo de $12.43 \mu\text{mol/L}$ (promedio $8.57 \pm 2.36 \mu\text{mol/L}$). En las mujeres gestantes normotensas el valor mínimo obtenido fue $4.03 \mu\text{mol/L}$ y máximo de $11.4 \mu\text{mol/L}$ (promedio $6.72 \pm 1.86 \mu\text{mol/L}$).

Para determinar la relación de valores de homocisteína entre grupo de casos y grupo control se efectuó prueba estadística U de Mann-Whitney, obteniéndose para el grupo de casos mediana de 8.020, percentil 25 de 7.190 y percentil 75 de 10.59, y para el grupo control mediana de 6.045, percentil 25 de 5.605 y percentil 75 de 7.765, diferencia estadísticamente significativa ($p = 0.002$) (Figura 1).

Mediante técnica de radioinmunoanálisis por fluorescencia se determinaron niveles séricos de ácido fólico en 28 muestras, 14 del grupo de casos y 14 del grupo control. En el grupo de casos el valor mínimo obtenido fue 0.90 ng/dL y el máximo 8.00 ng/dL (promedio 4.3 ± 2.55); en el grupo control el mínimo fue 1.8 ng/dL y máximo 12 ng/dL (promedio $6.95 \pm 3.61 \text{ ng/dL}$). Se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el nivel de ácido fólico.

Se correlacionaron los niveles de ácido fólico y homocisteína, en el grupo de casos el coeficiente de correlación de Pearson fue $r = -0.547$ ($p = 0.043$). Obteniéndose una correlación inversa moderada entre niveles de ácido fólico y homocisteína.

En el grupo control no se encontró correlación entre niveles séricos de ácido fólico y homocisteína, $r = 0.397$.



Grupo de casos, mediana 8.020, percentil 25 de 7.190 y percentil 75 de 10.59; grupo control mediana 6.045, percentil 25 de 5.605 y percentil 75 de 7.765, con diferencia estadísticamente significativa ($p = 0.002$).

Figura 1. Comparación de niveles de homocisteína entre grupo de casos y grupo control.

Se hizo una correlación total de niveles de ácido fólico y homocisteína encontrándose coeficiente de Pearson de $r = -0.273$ ($p = 0.160$) (Figura 2).

Discusión

La preeclampsia sigue siendo en México una de las causas más importantes de morbimortalidad materno-fetal observando que su prevalencia ha ido en incremento en los últimos años. Esta patología permanece aún sin una etiología conocida, pero debido a su gran mortalidad ha cobrado un nuevo giro en las investigaciones actuales realizadas hasta el momento.

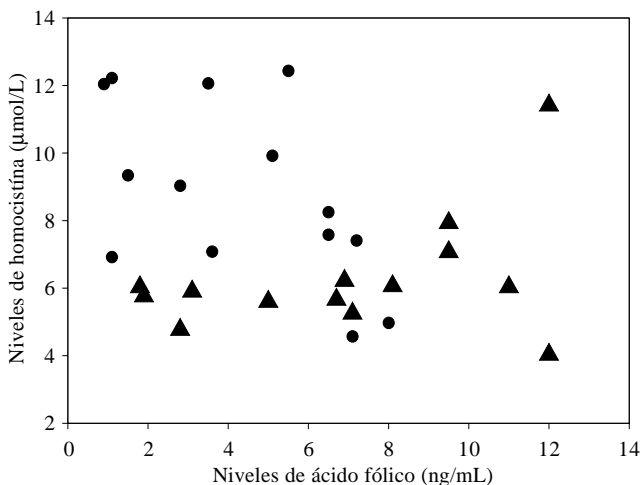
En este estudio, el porcentaje de pacientes nulíparas con diagnóstico de preeclampsia fue de 56 y 31% en pacientes que cursaron con embarazo normoevolutivo, lo que coincide con los datos de Sorensen y col., quienes encontraron en Estados Unidos de Norteamérica un porcentaje mayor de nulíparas en pacientes con preeclampsia que en los controles (73 vs. 43%). Wang y col., en Australia, observaron un porcentaje de 42% de nulíparas preeclámpticas y 15% en normotensas; Rajkovic y col., en África, tuvieron un porcentaje de 49% de nulíparas preeclámpticas y 38% en su grupo control. Todos estos estudios coinciden con el actual demostrando que se encuentra mayor porcentaje de nulíparas en el grupo de pacientes con preeclampsia comparado con pacientes normotensas.^{3,4}

La edad promedio de las pacientes preeclámpticas en este estudio fue de 24.6 ± 1.8 años, asimismo, el de las normotensas fue de 23.5 ± 1.3 años. Wang y col. no encontraron diferencias significativas en el promedio de edad del grupo de casos y del grupo control (32.4 ± 1.4 vs. 31.6 ± 0.9 años). Power y col. observaron que el promedio de edad materna del grupo control de 21.3 ± 3.1 años, mientras que en el grupo de casos fue 27.8 ± 6.9 años, con diferencia significativa

entre ambos grupos.⁵ Torres y cols. encontraron que el promedio de edad en Monterrey en el grupo de casos fue 23.6 ± 7.5 años y en los controles de 20.6 ± 4.2 años.

En este estudio los niveles séricos de homocisteína fueron significativamente más altos en mujeres preeclámpticas (8.57 ± 2.36 $\mu\text{mol/L}$) en comparación con el grupo control (6.72 ± 1.86 $\mu\text{mol/L}$). Hogg y col. determinaron que los niveles de homocisteína plasmáticos a las 37 semanas de gestación fueron significativamente más altos en el grupo de pacientes con hipertensión inducida por el embarazo y preeclampsia que en pacientes normotensas (6.6 ± 2.1 vs. 5.3 ± 1.7 $\mu\text{mol/L}$, $p = 0.003$).⁵ Wang y col. encontraron que los niveles maternos de homocisteína en un embarazo normal eran de 5.9 $\mu\text{mol/L}$ y en pacientes con preeclampsia ascenden muy por encima de los niveles de referencias alcanzando 9.4 $\mu\text{mol/L}$. Rajkovic y col. encontraron que las mujeres con eclampsia o preeclampsia tenían niveles de homocisteína promedio significativamente más altos que las pacientes normotensas 12.64 o 12.77 $\mu\text{mol/L}$ vs. 9.93 $\mu\text{mol/L}$, respectivamente ($p \leq 0.001$). Además detectaron que el riesgo de eclampsia aumenta significativamente a través de los cuartiles de concentración de homocisteína. Power y col., en un estudio llevado a cabo entre mujeres con preeclampsia versus grupo control, al analizar la información obtenida determinaron que los niveles plasmáticos de homocisteína de las pacientes en el grupo control fueron de 7.0 ± 2.3 $\mu\text{mol/L}$ y en pacientes preeclámpticas de 9.7 ± 5.2 $\mu\text{mol/L}$ ($p \leq 0.04$). Sorensen y col. encontraron que la elevación de homocisteína en el segundo trimestre se asocia con riesgo incrementado para desarrollar preeclampsia. La asociación entre niveles elevados de homocisteína en el segundo trimestre y riesgo de preeclampsia es más pronunciado entre mujeres nulíparas. Perales y cols. reportaron en un estudio realizado en el Hospital Dr. Eleuterio González, que los niveles de homocisteína en colecciones de muestras recolectadas en pacientes en el grupo de casos fue 9.85 ± 2.88 $\mu\text{mol/L}$, mayores que los niveles plasmáticos promedio de pacientes con una gesta normoevolutiva que fueron de 7.61 ± 1.32 $\mu\text{mol/L}$ ($p \leq 0.04$).

En el presente estudio se observó que los niveles de ácido fólico se encontraron disminuidos en pacientes con preeclampsia en relación con mujeres normotensas (4.3 ± 2.5 vs. 6.9 ± 3.6 ng/mL , $p = 0.034$). Perales y col. reportaron en su estudio mencionado anteriormente, que los niveles de ácido fólico son de 3.5 a 17 ng/mL y el nivel encontrado dentro de los eritrocitos fue 160 a 700 ng/mL , sin diferencia significativa en los valores sanguíneos de ácido fólico, lo cual coincide con lo referido por otros autores. Powers y col. tampoco encontraron diferencias significativas entre niveles de ácido fólico del grupo de preeclampsia y grupo control (16.2 ± 6.7 vs. 16.5 ± 7.2 ng/mL). Hogg y col. determinaron que los valores de folato sérico a 37 semanas de gestación en el grupo control fueron 33 ± 21 nmol/L y en el grupo de casos 26 ± 22 nmol/L , sin diferencia significativa del nivel de ácido fólico entre ambos grupos ($p = 0.21$).⁶ Este estudio no coincide con las observaciones hechas por otros autores, esto podría explicarse en virtud de que las características étnicas,



Los puntos muestran la correlación en el grupo de casos. Los triángulos muestran la correlación entre el grupo control. La correlación total (casos y controles) entre niveles de ácido fólico y homocisteína no fue significativa.

Figura 2. Correlación total entre concentración de homocisteína y ácido fólico en ambos grupos.

así como los hábitos alimenticios varían entre los diversos grupos poblacionales. En este estudio se correlacionaron los niveles de ácido fólico y homocisteína en ambos grupos, encontrando una correlación negativa moderada para el grupo de casos, es decir, los niveles de homocisteína aumentan mientras que los niveles de ácido fólico disminuyen, $r = -0.537$ y $p = 0.043$. En el grupo control las concentraciones de homocisteína y ácido fólico no tuvieron ninguna correlación. La correlación total (casos y controles) entre niveles de ácido fólico y homocisteína no fue significativa. En el estudio realizado por Power y col. encontraron que aunque no había diferencia significativa entre las concentraciones de ácido fólico en mujeres preeclámplicas y grupo control, las concentraciones de folato estaban débiles y negativamente correlacionadas con las concentraciones totales en ambos grupos.⁵

Conclusiones

Se encontraron niveles de homocisteína significativamente más altos en mujeres preeclámplicas en comparación con grupo control.

Referencias

1. Emil SV, Picciano MF. Elevated homocysteine linked to pregnancy complications, adverse outcomes. *Am J Clin Nutr* 2000; 71: 857-8, 962-8.
2. Clarke R. Lowering blood homocysteine with folic acid based supplements: Meta-analysis or randomized trials. *Br Med J* 1998; 76: 654-7.
3. Raikovic A, Catalano PM, Malinow MR. Elevated homocyst(e)ine levels with preeclampsia. *AmJ Obst Gyn* 1997; 168-70.
4. Rajkovic A, Mahomed K, Malinow MR, Sorenson TK, Woelk GB, Williams MA. Plasma homocyst(e)ine concentrations in eclamptic and preeclamptic african women postpartum. *AmJ Obst Gyn* 1999; 355-360.
5. Powers RW, Evans RW, Majors AK, Ojimba JJ, Ness RB, Crombleholme WR, Roberts JM. Plasma homocysteine concentration is increased in preeclampsia and is associated with evidence of endothelial activation. *Am J Obst Gyn* 2000; 107(6): 1605-11.
6. Hogg BB, Tamura T, Johnston KE, DuBard MB, Goldenberg RL. Second trimester plasma homocysteine levels and pregnancy-induced hypertension, preeclampsia, and intrauterine growth restriction. *Am J Obst Gyn* 2000; 183: 4-8.
7. Bonnette RE, Caudill MA, Boddie AM, Hutson AD, Kauwell GPA, Bailey LB. Plasma homocyst(e)ine concentrations in pregnant and nonpregnant women with controlled folate intake. *Obst and Gyn* 1998; 167-70.
8. Bronswtrup A, Hages M, Prinz-Langenohl R, Pietrzik K. Effects of folic acid and combinations of folic acid and vitamina B12 on plasma homocysteine concentrations in healthy young women. *Am J Clin Nutr* 1998; 68: 1104-10.