

# Homocisteína, ácido fólico y vitaminas del grupo B en Ginecología y Obstetricia

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

Departamento de Obstetricia y Ginecología. Hospital Universitario "La Paz". Madrid

## RESUMEN

*La homocisteína es un aminoácido que está despertando mucho interés en los últimos años por haberse demostrado su implicación en la etiopatogenia de enfermedades cardiovasculares, debido a que la hiperhomocisteinemia produce alteraciones trombóticas y arterioscleróticas. Así también, este aminoácido se ha relacionado con complicaciones obstétricas y ginecológicas donde pueda existir una alteración vascular de base. Numerosos artículos han puesto de manifiesto la existencia de una relación directa entre los niveles de homocisteína y la aparición de complicaciones obstétricas como los defectos del tubo neural y otros defectos congénitos, los abortos espontáneos de repetición, el crecimiento intrauterino retardado, la preeclampsia y la muerte fetal. De igual forma, en el campo de la ginecología, la homocisteína se ha relacionado con complicaciones cardiovasculares durante la menopausia, el consumo de anticonceptivos hormonales orales y la displasia cervical. La homocisteína está íntimamente ligada al ácido fólico y las vitaminas del grupo B (B6 y B12), que contribuyen a su metabolismo y a una disminución de sus niveles plasmáticos. La ingestión de ácido fólico y vitamina B12 de forma preventiva, ayuda a disminuir la aparición de muchas de las complicaciones tocoginecológicas donde la etiopatogenia pueda deberse a un exceso de homocisteína.*

**Palabras clave:** Homocisteína. Ácido fólico. Vitaminas del grupo B.

## SUMMARY

*Homocysteine is an aminoacid which is engaging a huge interest in the last years because it is involving in the etiopathogeny of cardiovascular diseases. It is demonstrated that hyperhomocysteinemia is a factor of vascular damage that acts by favouring thrombogenesis and arteriosclerosis. Moreover, this aminoacid has been relationated with obstetric and gynecologic complications where there is a vascular damage. Numerous studies have demonstrated the association between the increased levels of homocysteine and neural tube defects and other congenital defects, spontaneous miscarriages, intrauterine growth retardation, preeclampsia and intrauterine fetal death. Besides, homocysteine has been relationated with menopause, oral hormonal contraceptives and cervical dysplasia. Folic acid and B group vitamins (B6 and B12) take part in the metabolism of homocysteine, decreasing its levels. The preventive administration of folic acid and B12 vitamin, help to diminish those tocogynecolic complicaetions where the increased levels of homocysteine can be associated with their etiopathogeny.*

**Key words:** Homocysteine. Folic acid. B group vitamins.

---

**Correspondencia:** Dra. María de la Calle Fernández-Miranda  
Servicio de Ginecología y Obstetricia.  
Hospital La Paz  
Pº de la Castellana, 261  
28046 MADRID

La homocisteína es un aminoácido esencial que se requiere para el crecimiento de células y tejidos del cuerpo humano. La única fuente de homocisteína en el organismo humano proviene de la metionina de las proteínas dietéticas, que en su mayoría son de origen animal.

La metionina es transformada en homocisteína mediante dos reacciones sucesivas en las que interviene la S-adenosilmetionina (SAM) y la S-adenosilhomocisteína (SAH). La homocisteína, a su vez, utiliza dos vías para su metabolización: la *transulfuración* y la *remetilación*. En la ruta de la *transulfuración*, la homocisteína se transforma en cisteína mediante dos reacciones en las que participa la cistationin  $\beta$ -sintetasa (CBS) y la vitamina B6 (piridoxina) como cofactor. En la ruta de la *remetilación* participan la enzima metionina sintasa (MS) que utiliza la vitamina B12 (cobalamina) como cofactor y el metilentetrahidrofolato como sustrato. La formación de metilentetrahidrofolato está catalizada por la metilentetrahidrofolato reductasa (MTHFR), enzima que tiene una influencia indirecta, pero importante sobre la remetilación de la homocisteína a metionina, y que utiliza como cofactor el ácido fólico.

En el metabolismo de la homocisteína, la vitamina B6 (piridoxina) participa en la ruta de la *transulfuración*; mientras que el ácido fólico junto con la vitamina B12 (cobalamina) participan en la ruta más importante y utilizada en el metabolismo de la homocisteína: la de la *remetilación*.

## OBSTETRICIA

### Homocisteína y gestación

En nuestra población, la concentración normal de homocisteína en mujeres sanas, en edad fértil y fuera de la gestación, se encuentra entre un 5,8 y un 12,8  $\mu\text{mol/l}$  (1).

En términos generales, durante la gestación disminuyen los niveles de homocisteína. Esto puede deberse a una respuesta fisiológica al embarazo: la hemodilución por el aumento del volumen plasmático, la disminución de la concentración de la mayoría de aminoácidos, el aumento de los estrógenos y el aumento de la demanda tanto materna como fetal de la metionina (2).

Aunque existen pocos estudios que hayan calculado los valores de normalidad durante la gestación, Khong y Hague, tras realizar determinaciones de homocisteína en gestantes australianas a las 28 semanas, concluyeron que valores superiores a 10,9  $\mu\text{mol/l}$  eran sugestivos de hiperhomocisteinemia (3). Bonette et al., encontraron concentraciones de un 60% inferiores en gestantes del segundo trimestre respecto a los controles no gestantes, independientemente de la

ingesta de folatos (4). Según Andersson et al., las concentraciones de homocisteína en el tercer trimestre de gestación eran de 6,1  $\mu\text{mol/l}$ , en comparación con 9,5  $\mu\text{mol/l}$  en el periodo postparto (5). Recientemente, Walker et al. estudiaron los niveles de homocisteína a la largo de toda la gestación, concluyendo que las concentraciones séricas de homocisteína eran significativamente menores en los tres trimestres de gestación en comparación con mujeres no gestantes, siendo los niveles más bajos en el segundo trimestre. Asimismo, encontraron una correlación directa entre los niveles de homocisteína y los de albúmina, que también disminuyen durante la gestación (6).

Las concentraciones de homocisteína se miden generalmente en el suero materno, pero también pueden determinarse en el líquido amniótico. Aunque los aminoácidos y proteínas del líquido amniótico son fundamentalmente de origen materno, el feto también contribuye a la metabolización de algunos de sus componentes (7). Por otra parte, el buen desarrollo fetal precisa de altos niveles de metionina, aminoácido precursor del SAM, principal donador de grupos metilo en las reacciones de transmetilación involucradas en la biotransformación de, entre otros, el ácido ribonucleico (ARN) y el ácido desoxirribonucleico (ADN) (8, 9). Por tanto, la concentración de homocisteína en líquido amniótico depende de las concentraciones maternas y de la cantidad de homocisteína metabolizada y excretada por el feto (7).

La homocisteína, y más concretamente los niveles aumentados de la misma, se han relacionado en los últimos años con diversas complicaciones durante el embarazo, tanto con defectos del tubo neural y abortos de repetición en el primer trimestre de gestación, como con crecimiento intrauterino retardado, preeclampsia, desprendimiento de placenta y muerte fetal en el segundo y tercer trimestre de gestación.

### Defectos del tubo neural

El mielomeningocele, el encefalocele y la anencefalia son enfermedades en las que existe un fallo en el cierre del canal neural, por lo que se ha designado al conjunto de todas ellas como "defectos del tubo neural" (DTN). Son las malformaciones congénitas severas más frecuentes, con una prevalencia variable dependiendo del área geográfica, el grupo étnico y el nivel socioeconómico (10, 11). En Europa 11,2/ 10000 recién nacidos presentan DTN, mientras que en Estados Unidos se elevan estos defectos a un 13-20/ 10000 recién nacidos (10, 11). Estas alteraciones tienen lugar entre la tercera y la cuarta semana postconcepcional (entre los días 15 y 28 posteriores a la fecundación), y están condicionadas por la interacción entre una susceptibilidad fetal poligénica

y factores extraembrionarios, tanto maternos como ambientales (12).

Desde hace tiempo, se ha venido especulando sobre la influencia de la dieta como causante de DTN. Y fue en 1964 cuando se empezó a relacionar el ácido fólico con los DTN (13, 14). En 1980 y 1981 se publicaron dos estudios en los que se demostraba que la administración de suplementos de ácido fólico y otras vitaminas en el momento de la concepción a pacientes que tenían antecedentes de gestaciones previas con DTN, reducía la recurrencia de estos defectos (15, 16). En 1991, el MRC Vitamin Study Research Group publicó los resultados de un estudio internacional sobre la suplementación de ácido fólico en 1817 mujeres con antecedentes de embarazos con defectos del tubo neural, concluyendo que el ácido fólico, y no otras vitaminas, era el que ejercía un efecto protector frente a la recurrencia de DTN (17). Otros estudios posteriores también evidenciaron una disminución de los niveles plasmáticos de ácido fólico en recién nacidos con DTN (18-21). Recientemente, ha sido demostrada una relación entre la disminución de los niveles de vitamina B12 y la aparición de DTN (18-23).

A raíz de estas demostraciones, algunos autores presentan la teoría, cada vez más aceptada, de que el agente teratógeno que causa los DTN en las situaciones carenciales de folatos es la homocisteína (18, 21, 23-30). La hiperhomocisteinemia podría ocasionar una toxicidad embrionaria actuando a nivel del ácido desoxirribonucleico (ADN) produciendo una hipometilación o una síntesis insuficiente del mismo, o bien causando alteraciones estructurales de genes implicados en la síntesis del DNA (27, 29-32). López-Quesada et al. afirman que la hiperhomocisteinemia induce defectos congénitos alterando la función del receptor N-metil-d-aspartato (2).

Otras teorías relacionan los DTN con defectos de determinadas enzimas como la MS o la MTHFR. La mutación C667T en el gen de la MTHFR se ha asociado a una disminución de la actividad enzimática, niveles bajos de folatos y elevados de homocisteína (24). También se han detectado niveles aumentados de homocisteína en el líquido amniótico de pacientes portadoras de la mutación C667T y defectos concomitantes del tubo neural a nivel cervical, lumbosacro y encefalocele occipital (33, 34).

La asociación entre la existencia de homocigotidad para la mutación C667T y la aparición de DTN explicaría entre el 40 y el 50% de los DTN que se pueden prevenir con ácido fólico (2, 33). No obstante, es necesario buscar otras mutaciones del gen de la MTHFR, como la 1298AC descrita recientemente u otras, que puedan justificar la efectividad del ácido fólico en la prevención de los DTN que no están relacionados con la mutación C667T (33-35). La pre-

sencia de un polimorfismo de la enzima MS también se ha visto implicado en la génesis de DTN, en los que los niveles inadecuados de vitamina B12 favorecerían su aparición (36).

Hoy en día, está ampliamente aceptada la ingesta de ácido fólico para la prevención de DTN desde al menos cuatro semanas antes de que la mujer decida quedarse embarazada, y continuar con la suplementación hasta la semana 12 de gestación ya que el tubo neural se cierra entre los días 23 y 28 postconcepción, normalmente antes de que la gestante conozca su gestación (18-20, 37). Las dosis empleadas de ácido fólico varían según las publicaciones entre 350 microgramos/día hasta 5 miligramos/día (38-43). Estudios actuales han demostrado que dosis bajas de ácido fólico (entre 250-500 µg/día) disminuyen los niveles de homocisteína y son suficientes para la prevención de los DTN (42-49). Tanto es así, que en la actualidad, autoridades sanitarias y organismos internacionales (UK-COMA, FDA, M<sup>o</sup> Sanidad y Consumo entre otros), han aceptado un consenso internacional en el que se recomiendan 400 microgramos/día de ácido fólico para la prevención primaria de los DTN. En los casos de gestaciones previas con DTN se recomienda la administración de 4-5 mg/día de ácido fólico desde un mes antes de la gestación hasta la semana 12 de embarazo (19, 20, 26, 28, 50-56).

Además del ácido fólico, el déficit de vitamina B6 y fundamentalmente de vitamina B12, como ya se ha expuesto, está asociado a hiperhomocisteinemia (19, 20, 26, 28, 29, 53-56). Por tanto, en el programa de prevención de los DTN, debería incluirse, según múltiples autores, no solamente la administración de ácido fólico, sino también de vitamina B12 (19, 20, 29, 38, 39). La vitamina B12 ayuda a la captación celular de ácido fólico, por lo que ante concentraciones normales de ácido fólico, un déficit de vitamina B12 también podría aumentar el riesgo de DTN (19, 20, 26, 28, 29, 54-56).

### Otros defectos congénitos

Al igual que en los DTN, la hiperhomocisteinemia parece estar implicada en la aparición de otras malformaciones congénitas, a través de una acción directa de la homocisteína sobre el DNA celular que interferiría a distintos niveles en la organogénesis.

Wong et al. encontraron niveles estadísticamente superiores de homocisteína en madres de hijos con malformaciones orofaciales en comparación con el grupo control. No encontraron diferencias significativas en los niveles de vitamina B12, pero sí en los de vitamina B6, que eran significativamente menores en el grupo de madres de hijos con labio leporino (57).

En un estudio realizado en madres de hijos con defectos cardíacos, se encontró que el 46% tenían hi-

perhomocisteinemia en comparación con el 14,3% del grupo control. Este hallazgo apoya la hipótesis de que la hiperhomocisteinemia pueda estar implicada en la malformación de la cresta neural, que además de ser precursora del tubo neural contribuye a la formación del septo conotruncal (58). Sin embargo, hasta el momento, no se han descrito defectos cardíacos y DTN concomitantes, probablemente porque los fetos son abortados precozmente antes de su diagnóstico.

Diversos autores relacionan la suplementación de ácido fólico durante los periodos pre y postconcepcional con la prevención de defectos en la organogénesis (58, 59). Itikala et al. señalan que la ingesta de suplementos vitamínicos se ha relacionado con una reducción del 48% del riesgo de malformaciones orofaciales (labio leporino y/o paladar hendido) (58), mientras que Hall et al. sugieren que una suplementación adecuada de ácido fólico reduce la incidencia no sólo de DTN, sino también de otras malformaciones congénitas orofaciales, cardíacas, pilóricas o del tracto urinario (59).

### **Abortos espontáneos de repetición**

Se consideran abortos de repetición o recurrentes cuando se producen tres abortos espontáneos consecutivos, o más de dos alternados con alguna gestación normal (60).

Los niveles aumentados de homocisteína se han relacionado con abortos de repetición. La hiperhomocisteinemia es un factor de daño vascular que actúa favoreciendo la trombogénesis a nivel de los vasos placentarios (tanto arteriales como venosos), lo que disminuiría el aporte sanguíneo fetal e interrumpiría la evolución normal de la gestación.

Los abortos precoces pueden explicarse por el daño que el exceso de homocisteína puede causar sobre los vasos coriónicos y deciduales favoreciendo una implantación defectuosa del embrión. Meegdes et al. evidenciaron mediante estudios histológicos un alto número de vellosidades avasculares y una disminución de la densidad vascular de los vasos placentarios en mujeres con abortos espontáneos precoces respecto a controles (61). Por otra parte, Nelen et al. encontraron en mujeres con abortos de repetición una relación directa entre niveles elevados de homocisteína y alteraciones en la vascularización de las vellosidades coriónicas, que presentaban áreas, perímetros y diámetros vasculares menores (62). Por tanto, parece evidente que los mecanismos por los que la hiperhomocisteinemia produce alteración o toxicidad vascular, podrían ser los mismos mediante los que también causa trombosis e infartos en adultos.

Por otro lado, también se ha postulado que la hiperhomocisteinemia materna puede producir efectos

tóxicos directos sobre el feto, habiéndose descrito en experimentaciones *in vitro* una embriotoxicidad específica de la L-homocisteína que cuando se produce precozmente conlleva al aborto (31).

En 1985 se describió por primera vez que alrededor del 50% de las pacientes homocigotas con homocistinuria clásica tenían abortos de repetición (63). Posteriormente se objetivó la existencia de un alto índice de mortalidad perinatal en pacientes heterocigotas para la homocisteinuria clásica (64). En la actualidad se ha demostrado en múltiples publicaciones la existencia de niveles aumentados de homocisteína en pacientes con abortos espontáneos de repetición (38, 39, 65-71).

Hibbard fue el primero en describir en 1964 la asociación entre aborto espontáneo y déficits en el metabolismo del ácido fólico (72). Nelen et al. han asociado los abortos de repetición con concentraciones elevadas de homocisteína y con valores bajos de folatos, encontrando que la mutación C677T está asociada a un riesgo 2 ó 3 veces mayor de abortos de repetición (40). Quere et al. hallaron en 100 casos de abortos de repetición, un 20% de homocigotas para la variante termolábil C677T, un 15% de mujeres con déficit de folatos y un 12% de hiperhomocisteinémicas. Detectaron los valores más altos de homocisteína en los pacientes que asociaban la variante termolábil C677T con déficits de folatos (66). Así pues, parece que también en este grupo de pacientes con abortos de repetición, los dos factores principales que condicionan la hiperhomocisteinemia son el déficit nutricional de folatos y el defecto enzimático parcial de la MTHFR.

Tras lo expuesto, parece razonable admitir que unos niveles adecuados de ácido fólico podrían prevenir determinados abortos de repetición en los que la homocisteína estuviera implicada. Por ello, múltiples autores recomiendan administrar suplementos de ácido fólico, no sólo en el primer trimestre de la gestación, sino unos meses antes de la misma en un intento de prevenir los abortos espontáneos precoces (2, 38-40, 47, 48). Las dosis recomendadas varían según las publicaciones entre 360 a 4000 microgramos al día (38-43). Nelen et al. recomiendan la administración de 500 microgramos al día durante ocho semanas en mujeres con historia de abortos de repetición de causa desconocida (40).

### **Crecimiento intrauterino retardado/fetos de bajo peso**

El crecimiento intrauterino retardado (CIR) forma parte de un síndrome de etiología multifactorial que puede definirse como "la disminución patológica del ritmo de crecimiento fetal", y su resultado es un feto que no alcanza su potencial de crecimiento y está en

peligro de sufrir con mayor probabilidad complicaciones y muerte perinatal. Por el contrario, los fetos de bajo peso, son aquéllos que pesan menos de 2500 gramos y que suelen corresponder a partos prematuros, en comparación con los CIR que frecuentemente son fetos a término (73).

Numerosas teorías sobre la etiopatogenia del CIR, apuntan hacia una lesión del lecho placentario, que llega a hacerse insuficiente para suplir las necesidades alimentarias del feto. Es frecuente encontrar tras el parto de fetos con CIR placentas de bajo peso con múltiples áreas infartadas (74).

Se han tratado de determinar los factores metabólicos que parecen determinantes en la génesis de los mecanismos aterotrombóticos que intervienen en las gestantes con CIR (75, 76). Entre éstos se han propuesto los déficits de proteínas C y S y antitrombina III, la resistencia a la proteína C, el anticoagulante lúpico, las mutaciones de los genes del factor V de Leiden, los anticuerpos anticardiolipina y la presencia de hiperhomocisteinemia (75-77). También se ha señalado que en el 50% de las gestantes con CIR se encontrará alguna de dichas alteraciones metabólicas (75, 76, 78).

Dekker et al. encontraron una prevalencia del 17,7% de hiperhomocisteinemia en gestantes con CIR (75), mientras que de Vries et al. hallaron un 24% (77). Leeda et al. describieron que la incidencia de hiperhomocisteinemia en pacientes con CIR era siete veces mayor que en la población normal (56). Otros estudios similares llegaron a la misma conclusión encontrando niveles elevados de homocisteína en gestantes con CIR (75, 79). Por el contrario, en un estudio posterior realizado por Hogg et al., se demostró que las concentraciones plasmáticas de homocisteína en el segundo trimestre de gestación no predecían el posterior desarrollo de un CIR durante el tercer trimestre (80). Tampoco Burke et al. encontraron diferencias entre los niveles de homocisteína de las gestantes con CIR y las gestantes normales (81).

La identificación de la predisposición a trombosis podría mejorar el pronóstico en el siguiente embarazo, por lo que muchos autores aconsejan realizar a toda gestante con antecedentes de CIR, despistaje de los factores predisponentes a la trombofilia (75-78). De esta forma, podría tratarse profilácticamente a estas pacientes con aspirina a baja dosis en las deficiencias de proteína S, mutaciones del factor V o anticuerpos anticardiolipina; o con ácido fólico en las pacientes con hiperhomocisteinemia.

Del mismo modo, se ha relacionado el nacimiento de fetos de bajo peso con unos niveles aumentados de homocisteína (76, 77). Asimismo, Goldenberg et al. correlacionaron el bajo peso al nacer con el déficit de folatos (82), y Scholl et al. encontraron en gestantes

de 28 semanas con una ingesta de ácido fólico inferior a 240 microgramos/día, el doble de riesgo de amenaza de parto prematuro y fetos de bajo peso (83).

### Preeclampsia

La preeclampsia se define como la asociación de hipertensión arterial, proteinuria y edemas durante el embarazo. En su etiopatogenia se ha demostrado la existencia de daño vascular, siendo la toxicidad endotelial la que se ha relacionado más directamente con la patogénesis de la misma (84). Hoy en día ya se ha podido demostrar que uno de los factores implicados en el daño vascular de las gestantes con preeclampsia es la hiperhomocisteinemia, que causa una disfunción endotelial como consecuencia de un aumento del estrés oxidativo ocasionado por el aumento de la concentración de fibronectina, peróxidos lipídicos y triglicéridos plasmáticos. Estos cambios convierten el fenotipo anticoagulante del endotelio en procoagulante, lo que favorece la génesis trombótica (85).

Numerosos estudios han puesto de manifiesto la existencia de una relación directa entre la hiperhomocisteinemia y la preeclampsia (56, 70, 75, 76, 80, 85-89). Leeda et al. encuentran la misma incidencia de hiperhomocisteinemia en sus pacientes preeclámpicas que Dekker et al. (17,7%) (56, 75). De Vries et al. describen un 24% de pacientes con hiperhomocisteinemia en gestantes con preeclampsia (77). Kang et al. encontraron concentraciones similares de homocisteína en embarazadas con preeclampsia y mujeres fuera del embarazo (90). Todo esto podría explicarse por una mayor sensibilidad del endotelio durante el embarazo a concentraciones menores de homocisteína (84).

Al igual que con el CIR, los niveles de homocisteína en el segundo trimestre de gestación no parecen predecir el desarrollo de una preeclampsia en el tercer trimestre (80). La persistencia de la hiperhomocisteinemia tras el parto en pacientes con preeclampsia, parece indicar que es ésta la encargada de promover la disfunción vascular asociada a esta complicación obstétrica (91).

La presencia de hiperhomocisteinemia en pacientes con preeclampsia se ha relacionado con niveles disminuidos de ácido fólico con respecto al grupo control (56, 89). Las pacientes tratadas con ácido fólico durante el segundo y tercer trimestre del embarazo desarrollan menos frecuentemente preeclampsia que las no tratadas (89). Sería conveniente administrar ácido fólico durante el segundo y tercer trimestre de gestación (no sólo en el primero) con el objetivo de disminuir la incidencia de preeclampsia, fundamentalmente las que puedan deberse a un aumento de homocisteína (89). Como la determinación de los niveles de homocisteína en gestantes no está proto-

colizada ni se hace de forma rutinaria, la administración de ácido fólico, podría evitar la aparición de las preeclampsias causadas por una hiperhomocisteinemia (89). Debido a que un 30% de la preeclampsias recurren en siguientes embarazos, sería recomendable la identificación de una hiperhomocisteinemia en las gestantes con preeclampsia con el fin de poder administrar tratamiento con ácido fólico en gestaciones posteriores (78, 79, 89). Sin embargo, Leeda et al. encontraron en embarazos posteriores de pacientes que habían desarrollado preeclampsia previamente, un 50% de recurrencias a pesar del tratamiento con folatos, lo que puede indicar la persistencia de un daño vascular antiguo e irreversible y la implicación de otros factores, aún sin determinar, en el desarrollo de la preeclampsia (56).

### **Abruptio placentae**

El desprendimiento placentario o *abruptio placentae* es un accidente agudo de la gestación en el que la placenta se desprende total o parcialmente de su lugar de implantación antes del alumbramiento, provocando un síndrome hemorrágico. Este cuadro varía desde la formación de un simple coágulo retroplacentario descubierto tras el alumbramiento, hasta una urgencia obstétrica que puede causar sufrimiento fetal agudo e incluso la muerte fetal (73). Esta alteración placentaria se ha relacionado, entre otras teorías fisiopatológicas, con mecanismos aterotrombóticos de los vasos de la placenta (75), ya que se suelen identificar arteriopatías diversas, infartos de distintos grados e infiltraciones leucocitarias perivasculares después de un desprendimiento (73).

Recientemente, diversos estudios han encontrado un aumento en los niveles de homocisteína en gestantes que sufren desprendimiento de placenta, lo que ha sugerido que pudiera estar implicada la hiperhomocisteinemia en el daño vascular placentario (46, 70, 72, 75-78, 88).

Hibbard et al. fueron los primeros en publicar en 1964 la asociación entre *abruptio placentae*, alteraciones en el metabolismo del ácido fólico y deficiencias de folatos (72). Posteriormente, otros autores también han encontrado unos niveles bajos de folatos maternos en gestantes que han padecido un desprendimiento de placenta (75, 78, 88). Por tanto, cabe pensar que unos niveles adecuados de ácido fólico en las gestantes durante el segundo y tercer trimestre, podrían prevenir en algunos casos la aparición de un *abruptio placentae* y la muerte fetal anteparto.

### **Muerte fetal intrauterina**

La muerte fetal anteparto suele ser de causa multifactorial, aunque en la mayoría de los casos existe una alteración placentaria y de la vascularización.

Algunos casos de muerte fetal anteparto son consecuencia de un CIR extremo, una preeclampsia o un desprendimiento de placenta. En todos estos casos hay un daño vasculo-placentario y se han descrito niveles aumentados de homocisteína relacionados con su aparición.

Diversos estudios hacen mención a la relación existente entre la muerte fetal anteparto y la hiperhomocisteinemia (70, 75-77). Los mecanismos aterotrombóticos serían determinantes en la fisiopatología de estas muertes fetales intrauterinas, pudiendo ser la hiperhomocisteinemia uno de los factores causantes de dicho daño vascular.

Sabiendo que numerosos estudios realizados en gestantes describen niveles aumentados de homocisteína en relación con todos aquellos cuadros clínicos donde parece estar implicada una patología vasculo-placentaria como son el CIR, la preeclampsia, el *abruptio placentae* y la muerte fetal anteparto, sería recomendable la administración de ácido fólico durante el segundo y el tercer trimestre de gestación con el fin de prevenir la hiperhomocisteinemia que en algunos casos puede ser la causante parcial o totalmente del daño vascular.

## **GINECOLOGÍA**

Los niveles de homocisteína varían a lo largo del ciclo menstrual conforme van modificándose los valores hormonales de estrógeno, progesterona, hormona luteinizante (LH) y hormona folículoestimulante (FSH). Tallova et al. encontraron concentraciones medias de homocisteína de 7,8 micromoles/litro en la fase lútea y 8,9 micromoles/litro en la fase folicular, no demostrando correlación entre los niveles de homocisteína y de estradiol o progesterona (92).

Por tanto, ante cualquier determinación de homocisteína, es importante señalar la fase del ciclo en la que se encuentra una mujer en el momento de la determinación, pues sus niveles pueden verse modificados por el ciclo menstrual.

### **Menopausia**

La menopausia es la época de la vida de la mujer en que se produce un cese de la función ovárica, con lo que la producción hormonal es insuficiente causando cambios psíquicos y físicos en el organismo femenino. Hormonalmente se caracteriza por un aumento de las gonadotropinas hipofisarias, fundamentalmente la FSH, y por una disminución de los estrógenos, principalmente el estradiol.

Se ha demostrado que los niveles plasmáticos de homocisteína, tanto basales como posteriores a una sobrecarga de metionina, están disminuidos en las mujeres gestantes y premenopáusicas en comparación con las mujeres postmenopáusicas (92-97). En

las mujeres premenopáusicas, las altas concentraciones de 17 beta-estradiol pueden contribuir a la disminución de los niveles de homocisteína (92-94).

El efecto beneficioso de la terapia hormonal sustitutiva (THS) sobre las enfermedades cardiovasculares ha sido hoy en día ampliamente demostrado, basándose, sobre todo, en las modificaciones del perfil lipídico que produce la THS. Recientemente, también se ha observado que la disminución del riesgo de infarto en pacientes postmenopáusicas tratadas con THS puede deberse a una reducción en los niveles de homocisteína, factor de riesgo demostrado de enfermedades tromboembólicas vasculares (98-102).

Numerosos estudios han confirmado la disminución de los niveles de homocisteína tras la THS (92, 103-108). Se ha sugerido que una terapia combinada de estrógenos y progestágenos, es capaz de reducir en mayor medida los niveles de homocisteína que la administración aislada de estrógenos, tal y como demuestran Van Baal et al. al poner de manifiesto una disminución de un 9,4% en la terapia combinada, en comparación con una disminución del 5,1% con la administración única de estrógenos (103). Mijatovic et al. señalan una reducción significativa de los niveles de homocisteína respecto al grupo control pasados quince meses de tratamiento (106). Algunos autores destacan en sus estudios que la disminución de los niveles de homocisteína tras un tratamiento hormonal sustitutivo es tanto mayor cuanto más elevados son los niveles basales de la paciente (103, 105, 107).

Sin embargo, Barnabei et al. han evidenciado únicamente una disminución transitoria de los niveles de homocisteína cuando se administra THS durante treinta y seis meses a mujeres postmenopáusicas con valores previos normales (108). Otros estudios no han encontrado diferencias significativas entre los niveles de homocisteína de pacientes tratadas con THS y las que recibieron placebo (109-111).

Respecto al tratamiento con raloxifeno, un nuevo modulador selectivo de los receptores de estrógenos empleado fundamentalmente para la prevención de la osteoporosis, se ha demostrado también su efecto sobre la disminución de los niveles plasmáticos de homocisteína (112, 113). Mijatovic et al. encontraron una disminución significativa de las concentraciones de homocisteína tras la administración de 150 miligramos de raloxifeno durante 24 meses, no encontrando diferencias cuando se administraban 60 miligramos de raloxifeno (112). Walsh et al. observaron una disminución similar de los niveles de homocisteína tras el tratamiento con THS (0,625 mg/día de estrógenos equinos conjugados y 2,5 mg/día de acetato de medroxiprogesterona) y tras la administración de raloxifeno (113).

La disminución de los niveles de homocisteína en mujeres postmenopáusicas puede conseguirse, al igual que en otros grupos de la población, con la ad-

ministración de ácido fólico (100-102). Dos estudios realizados en mujeres menopáusicas describen una correlación inversa estadísticamente significativa entre las concentraciones de homocisteína y ácido fólico en mujeres postmenopáusicas, no encontrando ninguno de los dos correlación con las concentraciones de vitamina B12 (94-95). Estos datos están en consonancia con los de los estudios de muestras poblacionales representativas en que las concentraciones de homocisteína tuvieron una fuerte asociación inversa con las de los folatos, siendo mucho más débil con las de vitamina B12 (114). Tras una dieta rica en folato o la administración de ácido fólico a la dosis de 0,4-5 mg/día se consigue una disminución de las concentraciones de homocisteína en mujeres menopáusicas, incluso cuando sus concentraciones séricas son normales (115-117). Dosis bajas de 400-500 microgramos/día han resultado ser suficientes para disminuir los niveles de homocisteína en mujeres pre y postmenopáusicas (49, 96).

#### Anticonceptivos hormonales orales

Según un estudio de la Third National Health and Nutrition Examination, los niveles aumentados de estrógenos están asociados a una disminución de las concentraciones de homocisteína, independientemente del estatus nutricional y la masa muscular (93). Los estrógenos pueden explicar la diferencia entre los niveles de homocisteína entre los hombres y las mujeres (92, 93). De hecho, diversos estudios han puesto de manifiesto la disminución de los niveles de homocisteína tras las administración de estrógenos en varones (118-120).

Uno de los primeros estudios realizados en mujeres en tratamiento con contraceptivos orales (CO) comprobó la existencia de periodos de hiperhomocisteinemia en mujeres que tomaban CO monofásicos de 50 microgramos de estradiol coincidiendo con la segunda fase del ciclo menstrual. De igual manera, los niveles de homocisteína disminuían significativamente durante la primera fase del ciclo menstrual en mujeres tratadas con CO. Sin embargo, los niveles de ácido fólico y vitamina B12 no se modificaban en relación con los niveles hormonales de estrógenos ni con las distintas fases menstruales (121).

En otro estudio realizado por Brattstrom et al. se encontró una disminución significativa de los niveles de vitamina B12 y ácido fólico en mujeres tratadas con CO en comparación con el grupo control no tratado. Estos mismos autores también observaron una disminución significativa de los niveles de homocisteína en pacientes tratadas con CO en comparación con las que recibieron placebo, lo que sugieren acabaría con la hipótesis de que la hiperhomocisteinemia sea una causa de riesgo cardiovascular en pa-

cientes tratadas con CO, siendo los niveles de homocisteína variables independientes de riesgo de oclusión vacular en usuarias de CO (120).

Green et al, en un estudio realizado en 229 adolescentes de edades comprendidas entre los 14 y 20 años, no encontraron variación en los niveles de homocisteína ni de ácido fólico en las pacientes tratadas con CO, pero sí encontraron una disminución del 33% de los niveles de vitamina B12 en estas pacientes, por lo que recomiendan la ingesta adicional de vitamina B12 en mujeres en tratamiento con CO (122).

### Displasia y carcinoma de cérvix uterino

El cáncer de cérvix uterino tiene una incidencia en España del 4,5% (123). La etiología es multifactorial, pero en los últimos años se ha relacionado con el virus del papiloma humano, fundamentalmente los subtipos 16 y 18 dotados de mayor poder oncogénico.

La displasia cervical y la neoplasia intraepitelial de cérvix han sido relacionadas recientemente con niveles aumentados de homocisteína (124-127). Thomson et al., evidencian niveles más elevados de homocisteína respecto al grupo control en un estudio realizado a 294 mujeres con displasia epitelial, y sugieren que la homocisteína actúa como un factor aditivo, junto con la infección por el VPH, el tabaco y la paridad, en el desarrollo de lesiones precancerosas (126).

Diversos estudios concluyen que la severidad de la displasia está directamente relacionada con los niveles de homocisteína (124-126).

Para algunos autores, los niveles de ácido fólico intraeritrocitario y de vitamina B12 plasmáticos están inversamente relacionados con los niveles de homocisteína en pacientes con displasia cervical (124). Sin embargo, otros autores no llegan a concluir que la homocisteína, el ácido fólico y la vitamina B12 sean marcadores de riesgo de la displasia cervical (125-127).

Thomson et al. proponen que la administración de un suplemento de ácido fólico disminuye significativamente los niveles de homocisteína en mujeres con displasia cervical, incluso en aquellas con niveles plasmáticos normales de ácido fólico intraeritrocitario (124).

En conclusión, parece razonable pensar que tanto la vitamina B12 como, sobre todo, el ácido fólico pueden tener efectos beneficiosos al disminuir los niveles de homocisteína en aquellas situaciones de la vida de la mujer en las que se ha demostrado que puede existir una relación con la hiperhomocisteinemia, como la menopausia, la ingesta de anticonceptivos orales y la displasia cervical.

### BIBLIOGRAFÍA

1. **Vilaseca MA, Moyano D, Ferrer I, Artuch R:** Total homocysteine in pediatric patients. *Clin Chem* 1997; 43: 690-692.

2. **López-Quesada EL, Vilaseca MA, González S:** Homocisteína y gestación. *Med Clin (Barc)* 2000; 115: 352-356.
3. **Khong TY, Hague WM:** The placenta in maternal hyperhomocysteinemia. *Br J Obstet Gynecol* 1999; 106: 273-278.
4. **Bonnette RE, Caudill MA, Boddie AM, Hutson A, Kauwell G, Bailey L:** Plasma homocysteine concentrations in pregnant and nonpregnant women with controlled folate intake. *Obstet Gynecol* 1998; 92: 167-170.
5. **Andersson A, Hultberg B, Brattstrom L:** Decreased serum homocysteine in pregnancy. *Eur J Clin Chem Clin Biochem* 1992; 30: 377-379.
6. **Walker MC, Smith GN, Perkins SL, Keely EJ, Garner PR:** Changes in homocysteine levels during normal pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 180: 660-664.
7. **Kang S, Wong P, Zhon J, Cook H:** Total homocysteine in plasma and amniotic fluid of pregnant women. *Metabolism* 1986; 35: 889-891.
8. **Stegers-Theunissen RP, Wathen NC, Eskes TK, Van Raaj-Selten B, Chard T:** Maternal and fetal levels of methionine and homocysteine in early human pregnancy. *Br J Obstet Gynecol* 1997; 104: 10-14.
9. **Picciano MF:** Is homocysteine a biomarker for identifying women at risk of complications and adverse pregnancy outcomes? *Am J Clin Nutr* 2000; 71: 857-858.
10. **Laurence KM, Carter CO, David PA:** The central nervous system malformations in South Wales. I. Pregnancy factors, seasonal variations and social class effects. *Br J Prev Soc Med* 1968; 21: 146-160.
11. **Smithells RW, Sheppard S, Schorah CJ:** Vitamin deficiencies and neural-tube defects. *Arch Dis Child* 1976; 51: 944-950.
12. **Carter CO:** Clues to the aetiology of neural tube malformations. *Dev Med Child Neurol* 1974; 16: 3-15 (suppl 32).
13. **Hibbard BM:** The role of folic acid in pregnancy with particular reference to anaemia, abortion and abortion. *J Obstet Gynecol Br Commonw* 1964; 71: 529-542.
14. **Hibbard ED, Smithells RW:** Folic acid metabolism and human embryopathy. *Lancet* 1965; 1254.
15. **Smithells RW, Sheppard S, Schorah CJ:** Possible prevention of neural-tube defects by periconceptional vitamin supplementation. *Lancet* 1980; 339-340.
16. **Laurence KM, James N, Miller MH, Tennant GB, Campbell H:** Double-blind randomised controlled trial of folate treatment before conception to prevent recurrence of neural-tube defects. *Br Med J* 1981; 282: 1509-1511.
17. **MRC:** Vitamin Study Research Group. Prevention of neural tube defects: results of Medical Research Council Vitamin Study. *Lancet* 1981; 338: 131-137.
18. **Mills JL, Mc Partlin JM, Kirke PN, Lee YJ, Conley MR, Weir DG, Scott JM:** Homocysteine metabolism in pregnancies complicated by neural-tube defects. *Lancet* 1995; 345:149-151.
19. **Czeizel AE, Dudas I:** Prevention of first occurrence

- of neural-tube defects by periconceptional vitamin supplementation. *N Engl J Med* 1992; 327: 1832-1835.
20. **Brouwer IA:** Folic acid, folate and homocysteine: human intervention studies. *Eur J Obst Gynecol* 2000; 92: 183-184.
  21. **Stegers-Theunissen RPM, Boers GHJ, Trijbels FJM:** Maternal hyperhomocysteinemia: a risk factor for neural-tube defects? *Metabolism* 1994; 43: 1475-1480.
  22. **Dawson EB, Evans DR, Van Hook JW:** Amniotic fluid B12 and folate levels associated with neural tube defects. *Am J Perinatol* 1998; 15: 511-514.
  23. **Dawson EB, Evans DR, Harris WA, Van Hook JW:** Amniotic fluid B12, calcium, and lead levels associated with neural tube defects. *Am J Perinatol* 1999; 16: 373-378.
  24. **Kirke PN, Mollory AM, Daly LE, Burke H, Weir DG, Scott JM:** Maternal plasma folate and vitamin B 12 are independent risk factors for neural tube defects. *Q J Med* 1993; 86: 703-708.
  25. **Molloy AM, Weir DG, Scott JM:** Homocysteine, folate enzymes and neural tube defects. *Haematologica* 1999; 84: 53-56.
  26. **de Bree A, van Dusseldorp M, Brouwer IA, van het Hof KH, Steegers Theunissen RPM:** Folate intake in Europe: recommended actual and desired intake. *Eur J Clin Nutr* 1997; 51: 643-660.
  27. **Ubbink JB:** Is an elevated circulating maternal homocysteine concentration a risk factor for neural tube defects? *Nutr Rev* 1995; 53: 173-175.
  28. **Stegers-Theunissen RP, Boers GH, Blom HJ, Nijhuis JG, Thomas CM, Borm GF, Eskes TK:** Neural tube defects and elevated homocysteine levels in amniotic fluid. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 172: 1436-1441.
  29. **Mills JL, Scott JM, Kirke PN, McPartlin JM, Conley MR, Weir DG, Molloy AM, Lee YJ:** Homocysteine and neural tube defects. *J Nutr* 1996; 126: 756S-760S.
  30. **Kirke PN, Mills JL, Scott JM:** Homocysteine metabolism in pregnancies complicated by neural tube defects. *Nutrition* 1997; 13: 994-995.
  31. **Aerts LAGJM, van Klaasboer HH, Postma NS, Pertijs JCLM, Copius Peereboom JHJ, Eskes TKAB:** Stereospecific in vitro embryotoxicity of L-homocysteine in pre and post-implantation rodent embryos. *Toxicol In Vitro* 1994; 56: 154-157.
  32. **Vanaerts LA, Blom HJ, Deabreu RA, Trijbels FJ, Eskes TK, Copius JHet al:** Prevention of neural tube defects by and toxicity of L-homocysteine in cultured postimplantation rat embryos. *Teratology* 1994; 50: 348-360.
  33. **Westrom KD, Johanning GL, Owen J, Johnston KE, Acton S, Cliver S, Tamura T:** Amniotic fluid homocysteine levels, 5,10-methylenetetrahydrofolate reductase genotypes, and neural tube closure sites. *Am J Med Genet* 2000; 90: 6-11.
  34. **Westrom KD, Johanning GL, Owen J, Johnston KE, Acton S, Tamura T:** Role of amniotic fluid homocysteine level and fetal 5,10-methylenetetrahydrofolate reductase genotype in etiology of neural tube defects. *Am J Med Genet* 2000; 90: 12-16.
  35. **Martínez Frías ML, Rodríguez Pinilla E:** Folic acid supplementation and neural tube defects. *Lancet* 1992; 340: 620.
  36. **Wilson A, Platt R, Wu Qing, Leclerq D, Christensen B, Yang H, et al:** A Common Variant in Methionine Synthase Reductase Combined with Low Cobalamin (Vitamin B12) Increases Risk for Spina Bifida. *Mol Genet Metabol* 1999; 67: 317-323.
  37. **Laurence KM, James N, Miller MH, Tennat GB, Campbell H:** Double-blind randomised controlled trial of folate treatment before conception to prevent recurrence of neural-tube defects. *Br Med j* 1981; 282: 1509-1511.
  38. **Nelen WL, Blom HJ, Steegers EA, den Heijer M, Thomas CM, Eskes TK:** Homocysteine and folate levels as a risk factor for recurrent early pregnancy loss. *Obstet Gynecol* 2000; 95: 519-524.
  39. **Nelen WL, van der Molen EF, Blom HJ, Heil SG, Steegers EA, Eskes TK:** Recurrent early pregnancy loss and genetic-related disturbances in folate and homocysteine metabolism. *Br J Hosp Med* 1997; 58: 511-513.
  40. **Nelen WL, Blom HJ, Thomas CM, Steegers EA, Boers GH, Eskes TK:** Methylenetetrahydrofolate reductase polymorphism affects the change in homocysteine and folate concentrations resulting from low dose folic acid supplementation in women with unexplained recurrent miscarriages. *J Nutr* 1998; 128: 1336-1341.
  41. **Ubbink JB:** The role of vitamins in the pathogenesis and treatment of hyperhomocysteinemia. *J Inherit Metab Dis* 1997; 20: 316-325.
  42. **Jacob RA, Wu M, Henning SM, Swenseid ME:** Homocysteine increases as folate decreases in plasma of healthy men during short-term dietary folate and methyl group restriction. *J Nutr* 1994; 124: 1072-1080.
  43. **O'Keefe CA, Bailey LB, Thomas EA:** Controlled dietary folate affects folate status in nonpregnant women. *J Nutr* 1995; 125: 2717-2725.
  44. **Guttormsen AB, Ueland PM, Nesthus I:** Determinants and vitamin responsiveness of intermediate hyperhomocysteinemia (> or = 40 micromol/liter). The Hordaland Homocysteine Study. *J Clin Invest* 1996; 98: 2174-2183.
  45. **Ward M, McNulty H, McPartlin J, Strain JJ, Weir DG, Scott JM:** Plasma homocysteine, a risk factor for cardiovascular disease, is lowered by physiological doses of folic acid. *Q J Med* 1997; 90: 519-524.
  46. **Den Heijer M, Brouwer IA, Bos GMJ:** Vitamin supplementation reduces blood homocysteine levels. A controlled trial in patients with venous thrombosis and healthy volunteers. *Arteriosclr Thromb Vasc Biol* 1998; 18: 356-361.
  47. **Sutterlin M, Bussen S, Rupert D, Steck T:** Serum levels of folate and cobalamin in women with recurrent spontaneous abortion. *Hum Reprod* 1997; 12: 2292-2296.
  48. **Belle-Henry C, Lox C, Locke B, Owen M, Nall B,**

- Chavez S:** The impact of homocysteine axis on first-trimester miscarriages. *Obstet Gyencol* 2000; 95(4 Suppl 1) S68.
49. **Brouwer IA, van Dusseldorp M, Thomas CMG, Durán M, Hautvast JGAJ, Eskes TKAB et al:** Low-dose folic acid supplementation decreases plasma homocysteine concentrations: a randomized trial. *Am J Clin Nutr* 1999; 69: 99-104.
  50. **Recomendaciones sobre la suplementación de ácido fólico para la prevención de defectos del tubo neural:** Información Terapéutica del Sistema Nacional de Salud. *Ministerio de Sanidad y Consumo* 2001; Vol 25-Nº 2.
  51. **Centers for Disease Control and Prevention:** Recommendations for the use of folic acid to reduce the number of cases of spina bifida and other neural tube defects. *MMWR* 1992; 41(no.RR-14):1-7.
  52. **Expert Advisory Group:** Folic Acid and the prevention of neural tube defects. *Department of Health, UK*, 1992.
  53. **Committee on Medical Aspects of Food and Nutrition Policy (COMA).** Folic acid and the prevention of disease .2000; (ISBN 0 11 322304 8). *UK*, January 13<sup>rd</sup>.
  54. **Smithells RW, Nevin NC, Sellers MJ:** Further experience of vitamin supplementation for neural tube defect recurrences. *Lancet* 1983; i: 1027-1031.
  55. **Eskes TK:** Open or closed? A world of difference: a history of homocysteine research. *Nutr Rev* 1998; 56: 313.
  56. **Leeda M, Riyazi N, De Vries J, Jakobs C, van Geijn H, Dekker G:** Effects of folic acid and vitamin B6 supplementation on women with hyperhomocysteinemia and a history of preeclampsia or fetal grow restriction. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 179: 135-139.
  57. **Wong WY, Eskes TK, Kuijpers-Jagtman AM, Spauuwen PH, Steegers EA, Thomas CM, et al:** Nonsyndromic orofacial clefts: association with maternal hyperhomocysteinemia. *Teratology* 1999; 60: 253-257.
  58. **Itikala PR, Watkins ML, Mulinare J, Moore CA, Liu Y:** Maternal multivitamin use and orofacial clefts in offspring. *Teratology* 2001; 63:79-86.
  59. **Hall J, Solehdin F:** Folic acid for the prevention of congenital anomalies. *Eur J Pediatr* 1998; 157:445-50.
  60. **Balash J, Ación P, Egozcue J, Viscasillas P, Comino R, Parrilla JJ:** Documentos de consenso SEGO. Abortos de repetición. *Ed SEGO* 1997; p:159-181.
  61. **Meegdes NHLM, Ingenhoes R, Peeters LLH, Exalto N:** Early pregnancy wastage: relationship between chorionic vascularization and embryonic development. *Fertil Steril* 1988; 49: 216-20.
  62. **Nelen WL, Bulten J, Steegers EA, Blom HJ, Hanselaar AG, Eskes TK:** Maternal homocysteine and chorionic vascularization in recurrent early pregnancy loss. *Hum Reprod* 2000; 15: 954-960.
  63. **Mudd SH, Skovby F, Levy HL:** The natural history of homocysteinuria due to cystathionine  $\beta$ -syntase deficiency. *Am J Hum Genet* 1985; 37: 1-31.
  64. **Burke G, Robinson K, Refsum H, Stuart B, Drumm J, Graham I:** Intrauterine growth retardation perinatal death and maternal homocysteine levels. *N Engl J Med* 1992; 326: 69-70.
  65. **Steegers-Theunissen RPM, Boers G, Blom HJ, Trijbels FJ, Eskes TK:** Hyperhomocysteinemia and recurrent spontaneous abortion or abruptio placentae. *Lancet* 1992; 339: 1122-1123.
  66. **Quere I, Bellet H, Hoffet M, Janbon C, Mares P, Gris JC:** A woman with five consecutive fetal deaths: case report and retrospective analysis of hyperhomocysteinemia prevalence in 100 consecutive women with recurrent miscarriages. *Fertil Steril* 1998; 69: 152-154.
  67. **Wouters MG AJ, Boers GHJ, Blom HJ, Trijbels FJM, Thomas CMG, Borm GF:** Hyperhomocysteinemia: a risk factor in women with unexplained recurrent early pregnancy loss. *Fertil Steril* 1993; 60: 820-824.
  68. **Preston FE, Rosendal FR, Walker ID, Briet E, Berntorp E, Conard J:** Increased fetal loss in women with heritable thrombophilia. *N Engl J Med* 1996; 348: 913-916.
  69. **Stirrat GM:** Recurrent miscarriage II: clinical associations, causes, and management. *Lancet* 1990; 336: 728-733.
  70. **Vollset SE, Refsum H, Irgens LM, Emblem BM, Tverdal A, Gjessing HK, Monsen AL, Ueland PM:** Plasma total homocysteine, pregnancy complications, and adverse pregnancy outcomes: the Hordaland Homocysteine study. *Am J Clin Nutr* 2000; 71: 962-968.
  71. **Obwegeser R, Hohlagschwandtner M, Sinzinger H:** Homocysteine: a pathophysiological cornerstone in obstetrical and gynaecological disorders? *Hum Reprod update* 1999; 5: 64-72.
  72. **Hibbard BM:** The role of folic acid in pregnancy: with particular reference to anemia, abruption and abortion. *J Obstet Gynaecol Br Commonw* 1964; 71: 529-542.
  73. **Usandizaga JA, De la Fuente P:** Tratado de Obstetricia y Ginecología. Vol I: Obstetricia. Desprendimiento prematuro de placenta. *Ed Mc Graw-Hill Interamericana*. p 287-297.
  74. **Usandizaga JA, De la Fuente P:** Tratado de Obstetricia y Ginecología. Vol I: Obstetricia. Crecimiento intrauterino retardado. 1997; *Mc Graw-Hill Interamericana*. p: 315-326.
  75. **Dekker Ga, De Vries JIP, Doelitzsch PM, Huijgens PC, Von Blomberg BU, Jakobs C et al:** Underlying disorders associated with severe early-onset preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 173: 1042-1048.
  76. **Kupfermic MJ, Eldor A, Steinman N, Many A, Bar-Am A, Jaffa A et al:** Increased frequency of genetic thrombophilias in women with complications of pregnancy. *N Engl J Med* 1999; 340: 9-13.
  77. **De Vries JIP, Dekker GA, Huijgens PC, Jakobs C, Blomberg BME, van Geijn HP:** Hyperhomocysteinemia and protein S deficiency in complicated pregnancies. *Brit J Obstet Gynecol* 1997; 104: 1248-1254.
  78. **Sibai BM:** Thrombophilias and adverse outcomes of

- pregnancy. What should a clinician do? *N Engl J Med* 1999; 340: 50-51.
79. **Rajkovic A, Catalano PM, Malinow MR:** Elevated homocysteine levels with preeclampsia. *Obstet Gynecol* 1997; 90: 168-171.
  80. **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 Obstet Gynecol* 2000; 183: 805-809.
  81. **Burke G, Robinson K, Refsum H, Stuart B, Graham I:** Intrauterine growth retardation, perinatal death, and maternal homocysteine levels. *N Engl J Med* 1992; 326: 69-70.
  82. **Goldenberg RL, Tamura T, Oliver SP:** Serum folate and fetal growth retardation: a matter of compliance? *Obstet Gynecol* 1992; 79: 719-722.
  83. **Scholl TO, Hediger ML, Schall JI, Khoo CS, Fischer RL:** Dietary and serum folate: their influence on the outcome of pregnancy. *Am J Clin Nutr* 1996; 63: 520-525.
  84. **Cararach V, Bellart J, Comino R, Gratacós E, Iglesias M, Perales A, Reque JA:** Documentos de Consenso SEGO. Grupo estados hipertensivos del embarazo. *Ed SEGO* 1998; p: 45-78.
  85. **Powers R, Evans R, Majors A, Ojimba J, Ness R, Grombleholme W et al:** Plasma homocysteine concentration is increased in preeclampsia and is associated with evidence of endothelial activation. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 179: 1605-1611.
  86. **Laivuori H, Risto KAAJA, Turpeinen U, Viinikka L, Ylikorkala O:** Plasma homocysteine levels elevated and inversely related to insulin sensitivity in preeclampsia. *Obstet Gynecol* 1999; 93: 489-493.
  87. **De la Calle M:** Hiperhomocisteinemia asociada a preeclampsia. *Actualidad Obstétrica Ginecológica* 2000; 5: 243-245.
  88. **Refsum H, Ueland PM, Nygard O, Vollset SE:** Homocysteine and cardiovascular disease. *Annu Rev Med* 1998; 49: 31-62.
  89. **De la Calle M:** Hiperhomocisteinemia y preeclampsia. *Tesis Doctoral*. Madrid 2000.
  90. **Kang SS, Wong PW, Malinow MR:** Homocysteinemia as a risk factor for occlusive vascular disease. *Ann Rev Nutr* 1992; 12: 279-298.
  91. **Nygard O, Refsum H, Ueland P, Vollset SE:** Major lifestyle determinants of plasma total homocysteine distribution: the Hordaland Homocysteine Study. *Am J Clin Nutr* 1998; 67: 262-270.
  92. **Talova J, Tomandl J, Bicikova M, Hill M:** Changes of plasma total homocysteine levels during the menstrual cycle. *Eur J Clin Invest* 1999; 29: 1041-1044.
  93. **Morris MS, Jacques PF, Selhub J, Rosenberg IH:** Total homocysteine and estrogen status indicators in the Third National and Nutrition Examination Survey. *Am J Epidemiol* 2000; 152: 140-148.
  94. **Wouters MG, Moores MT, van der Mooren MJ, Blom HJ, Boers GH, Schellekens LA, Thomas CM, Eskes TK:** Plasma homocysteine and menopausal status. *Eur J Invest* 1995; 25: 801-805.
  95. **Fernández-Miranda C, De la Calle M, Bris JM, Muelas M, Gómez P, Díaz-Rubio P:** Influencia de la menopausia en la concentración plasmática de homocisteína. *Med Clin (Barc)* 2001; 116: 206-208.
  96. **Ridker PM, Manson JE, Buring JE, Shih J, Matías M, Hennekens CH:** Homocysteine and risk of cardiovascular disease among postmenopausal women. *JAMA* 1999; 281: 1817-1821.
  97. **Hak AE, Polderman KH, Westendorp IC, Jakobs C, Hofman A, Witteman JCM et al:** Increased plasma homocysteine after menopause. *Atherosclerosis* 2000; 149: 163-168.
  98. **Mijatovic V, van der Mooren MJ, Stehouwer CD, Netelenbos JC, Kenemans P:** Postmenopausal hormone replacement, risk estimators for coronary artery disease and cardiovascular protection. *Gynecol Endocrinol* 1999; 13: 130-144.
  99. **Kardos A, Casadei B:** Hormone replacement therapy and ischaemic heart disease among postmenopausal women. *J Cardiovasc Risk* 1999; 6: 105-112.
  100. **Havranek EP:** Primary prevention of CHD: nine ways to reduce risk. *Am Fam Phys* 1999; 59: 1455-1463.
  101. **Van der Mooren MJ, Mijatovic V, van Baal WM, Stehouwer CD:** Hormone replacement therapy in postmenopausal women with specific risk factors for coronary artery disease. *Maturitas* 1998; 30: 27-36.
  102. **Van der Mooren MJ, Demacker PN, Blom HJ, de Rijke YB, Rolland R:** The effect of sequential three-monthly hormone replacement therapy on several cardiovascular risk estimators in postmenopausal women. *Fertil Steril* 1997; 67: 67-73.
  103. **Van Baal WM, Smolders RG, van der Mooren MJ, Teerlink T, Kenemans P:** Hormone replacement therapy and plasma homocysteine levels. *Obstet Gynecol* 1999; 94: 485-491.
  104. **Van Baal WM, Kooistra T, Stehouwer CD:** Cardiovascular disease risk and hormone replacement therapy (HRT): a review based on randomised, controlled studies in postmenopausal women. *Curr Med Chem* 2000; 7: 499-517.
  105. **Van der Mooren MJ, Wouters MG, Blom HJ, Schellekens LA, Eskes TK, Rolland R:** Hormone replacement therapy may reduce high serum homocysteine in postmenopausal women. *Eur J Clin Invest* 1994; 24: 733-736.
  106. **Mijatovic V, Kenemans P, Jakobs C, van Ball WM, Peters-Muller ER, van der Mooren MJ:** A randomized controlled study of the effects of 17beta-estradiol-dydrogesterone on plasma homocysteine in postmenopausal women. *Obstet Gynecol* 1998; 91: 432-436.
  107. **Mijatovic V, Kenemans P, Netelenbos C, Jakobs C, Popp-Snijders C, Peters-Muller ER, Van der Mooren MJ:** Postmenopausal oral 17beta-estradiol continuously combined with dydrogesterone reduces fasting serum homocysteine levels. *Fertil Steril* 1998; 69: 876-882.
  108. **Barnabei VM, Phillips TM, Hsia J:** Plasma homocysteine in women taking hormone replacement

- therapy: The Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) Trial. *J Womens Health Gend Based Med* 1999; 8: 1167-1172.
109. **Park JS, Jung HH, Yang WS, Kim SB, Min WK, Chi HS:** Effects of hormonal replacement therapy on lipid and haemostatic factors in post-menopausal ESRD patients. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15: 1835-40.
  110. **Evio S, Tiitinen A, Turpeinen U, Ylikorkala O:** Failure of the combination of sequential oral and transdermal estradiol plus norethisterone acetate to affect plasma homocysteine levels. *Fertil Steril* 2000; 74: 1080-1083.
  111. **Carmel R, Howard JM, Green R, Jacobsen DW, Azen C:** Hormone replacement therapy and cobalamin status in elderly women. *Am J Clin Nutr* 1996; 64: 856-859.
  112. **Mijatovic V, Netelenbos C, van der Mooren MJ, de Valk-de Roo GW, Jakobs C, Kenemans P:** Randomized, double-blind, placebo-controlled study of the effects of raloxifene and conjugated equine estrogen on plasma homocysteine levels in healthy postmenopausal women. *Fertil Steril* 1998; 70: 1085-1089.
  113. **Walsh BW, Paul S, Wild RA, Dean RA, Tracy RP, Cox DA, Anderson PW:** The effects of hormone replacement therapy and raloxifene on C-reactive protein and homocysteine in healthy postmenopausal women: a randomized, controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 214-218.
  114. **Selhub J, Jacques PF, Rosenberg IH, Rogers G, Bowman BA, Gunter EW et al:** Serum total homocysteine concentrations in The Third national Health and Nutrition Examinations Survey (1991-1994): population reference ranges and contribution of vitamin status to high serum concentrations. *Ann Intern Med* 1999, 131: 331-339.
  115. **Jacques PF, Selhub J, Bostom AG, Wilson PWF, Rosenberg IH:** The effect of folic acid fortification on plasma folate and total homocysteine concentrations. *N Engl J Med* 1999; 340:1449-1454.
  116. **Homocysteine Lowering Trialists Collaboration.** Lowering blood homocysteine with folic acid based supplements: meta-analysis of randomised trials: *Br Med J* 1998; 316. 894-898.
  117. **Hankey GJ, Eikelboom JW:** Homocysteine and vascular disease. *Lancet* 1999; 354: 407-413.
  118. **Giri S, Thompson PD, Taxel P, Contois JH, Otvos J, Allen R, Ens G, Wu AH, Waters DD:** Oral estrogen improves serum lipids, homocysteine and fibrinolysis in elderly men. *Atherosclerosis* 1998; 137 (2): 359-366.
  119. **Giltay EJ, Hoogeveen EK, elbers JM, Gooren LJ, Asscheman H, Stehouwer CD:** Effects of sex steroids on plasma total homocysteine levels: a study in transsexual males and females. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 550-553.
  120. **Brattstrom L, Israelsson B, Olsson A, Andersson A, Hultberg B:** Plasma homocysteine in women on oral oestrogen containing contraceptives and in men with oestrogen treated prostatic carcinoma. *Scand J Clin Lab Invest* 1992; 52: 283-287.
  121. **Steegers-Theunissen RP, Boers GH, Steegers EA, Trijbels FJ, Thomas CM, Eskes TK:** Effects of sub-50 oral contraceptives on homocysteine metabolism: a preliminary study. *Contraception* 1992; 45: 129-139.
  122. **Green TJ, Houghton LA, Donovan U, Gibson RS, O'Connor DL:** Oral contraceptives did not affect biochemical folate indexes and homocysteine concentrations in adolescent females. *J Am Diet Assoc* 1998; 98: 49-55.
  123. **González-Merlo J, Bosch José F, Abad L, Balagueró I, Biete A, López G et al:** Cancer de cuello uterino. Documentos de consenso de la SEGO. 1997; *Eds SEGO*. p 117-158.
  124. **Thomson SW, Heimburger DC, Cornwell PE, Turner ME, Sauberlich HE, Fox LM, Butterworth CE:** Correlates of total plasma homocysteine: folic acid, copper, and cervical dysplasia. *Nutrition* 2000; 16: 411-416.
  125. **Goodman MT, Mcduffie K, Hernández B, Wilkens LR, Selhub J:** Case-control study of plasma folate, homocysteine, vitamin B (12), and cysteine as markers of cervical dysplasia. *Cancer* 2000; 89: 376-82.
  126. **Thomson SW, Heimburger DC, Cornwell PE, Turner ME, Sauberlich HE, Fox LM, Butterworth CE:** Effect of total plasma homocysteine on cervical dysplasia risk. *Nutr Cancer* 2000; 37 (2): 128-133.
  127. **Alberg AJ, Selhub J, Shah KV, Viscidi RP, Comstock GW, Helzlsouer KJ:** The risk of cervical cancer in relation to serum concentrations of folate, vitamin B12, and homocysteine. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2000 Jul; 9 (7): 761-4.