



# Interacción entre los marcadores de daño endotelial (homocisteína y dimetilarginina asimétrica) con las vitaminas antioxidantes y del grupo B en pacientes con preeclampsia

Mardia López-Alarcón<sup>1</sup>  
Victor Saúl Vital-Reyes<sup>2</sup>  
Irene Montalvo-Velarde<sup>3</sup>  
Juan Carlos Hinojosa-Cruz<sup>4</sup>  
Edgardo Puello Tamara<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Jefa de la Unidad de Investigación Médica en Nutrición, Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS.

<sup>2</sup>Jefe del Departamento de Medicina de la Reproducción, Hospital de Gineco-Obstetricia, Centro Médico Nacional La Raza, IMSS.

<sup>3</sup>Investigadora de la Unidad de Investigación Médica en Nutrición, Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS.

<sup>4</sup>Director de Investigación y Educación, Hospital de Gineco-Obstetricia, Centro Médico Nacional La Raza, IMSS.

<sup>5</sup>Jefe de la División de Ginecología, Hospital de Gineco-Obstetricia, Centro Médico Nacional La Raza, Instituto Mexicano del Seguro Social.

## RESUMEN

La preeclampsia es una complicación inducida por el embarazo que se inicia con una placentación anormal y desencadena disfunción endotelial. La preeclampsia se asocia con aumento de las concentraciones de homocisteína y dimetilarginina asimétrica, pero estas moléculas también se elevan con la deficiencia de alguna de las vitaminas del grupo B. No queda claro si la elevación de homocisteína y dimetilarginina asimétrica durante la preeclampsia resulta de la disfunción endotelial o de la deficiencia de vitaminas.

**Objetivo:** evaluar la asociación entre las concentraciones de homocisteína, dimetilarginina asimétrica, ácido fólico, vitaminas B<sub>6</sub> y B<sub>12</sub> en pacientes con preeclampsia.

**Métodos:** estudio transversal efectuado en 19 pacientes con preeclampsia y 57 con embarazo de evolución normal (sin preeclampsia), pareadas por edad gestacional e índice de masa corporal. Se determinaron las concentraciones de: homocisteína, dimetilarginina asimétrica, ácido fólico y vitaminas B<sub>6</sub> y B<sub>12</sub> circulantes. Para la comparación entre grupos y modelos de regresión para evaluar posibles interacciones se utilizó estadística no-paramétrica.

**Resultados:** 72% de las mujeres tuvieron deficiencias de B<sub>6</sub>, 40% de B<sub>12</sub> y 4% de ácido fólico. El grupo de preeclampsia tuvo concentraciones de homocisteína y dimetilarginina asimétrica mayores que las pacientes control. El análisis múltiple mostró que la homocisteína y dimetilarginina asimétrica están elevadas en pacientes con preeclampsia, independientemente de las concentraciones de vitaminas; el riesgo de preeclampsia se asocia con elevación de la homocisteína pero no con la deficiencia de vitaminas; y la relación L-arginina-dimetilarginina asimétrica disminuye el riesgo de preeclampsia.

**Conclusión:** en pacientes con preeclampsia, la elevación de las concentraciones de homocisteína y dimetilarginina asimétrica se asocia con disfunción endotelial, pero no con deficiencia de las vitaminas implicadas en su metabolismo.

**Palabras clave:** homocisteína, dimetilarginina asimétrica, preeclampsia, vitaminas B.

Recibido: enero 2015

Aceptado: abril 2015

## Correspondencia

Dra. Mardia López Alarcón  
marsau2@prodigy.net.mx; mardyal0@hotmail.com

## Este artículo debe citarse como:

López-Alarcón M, Vital-Reyes VS, Montalvo-Velarde I, Hinojosa-Cruz JC, Puello-Tamara E. Interacción entre los marcadores de daño endotelial (homocisteína y dimetilarginina asimétrica) con las vitaminas antioxidantes y del grupo B en pacientes con preeclampsia. Ginecol Obstet Mex 2015;83:329-339.

# Interactions between markers of endothelial damage (homocysteine and asymmetric dimethylarginine) and antioxidants and B-vitamins in preeclamptic women

## ABSTRACT

**Background:** Preeclampsia is a pregnancy-related pathological condition triggered by an abnormal placentation which produces endothelial dysfunction (ED). ED, in turn, is associated with an increase in homocysteine (hcy) and asymmetric dimethylarginine (ADMA); these molecules are also increased when some of the B-vitamins are deficient. It is unclear whether increases in hcy and ADMA during preeclampsia are the result of ED, or the consequence of a B-vitamin deficiency.

**Objective:** To evaluate hcy, ADMA, folic acid (FA), vitamin B<sub>6</sub> and B<sub>12</sub> concentrations in patients with preeclampsia.

**Methods:** In a cross-sectional design 19 patients with severe preeclampsia (preeclampsia) and 57 with normal pregnancy (no-preeclampsia), paired by gestational age and body mass index, were studied. Plasma hcy, ADMA, FA and vitamins B<sub>6</sub> and B<sub>12</sub> were determined. Non-parametric statistics was used for between-groups comparisons and regression analyses to evaluate interactions among molecules.

**Results:** 72% of women were vitamin B<sub>6</sub> deficient, 40% were deficient of B<sub>12</sub> and 4% of FA. Preeclamptic patients presented hcy and ADMA concentrations higher than no-preeclamptic ones. Inferential analyses demonstrated that: hcy and ADMA are increased during preeclampsia independently from vitamins blood concentration; that the risk for preeclampsia is associated with high hcy but not with vitamins deficiency; and that the ratio L-arginine:ADMA decreases the preeclampsia risk.

**Conclusion:** In patients with preeclampsia, increases of hcy and ADMA are associated with ED, but not with deficiency of the vitamins involved in their metabolism.

**Key words:** homocysteine, ADMA, preeclampsia, B-vitamins.

## ANTECEDENTES

La preeclampsia es una complicación inducida por el embarazo y una de las principales causas de morbilidad y mortalidad materno-fetal. La incidencia en México se reporta entre 5-8%,

pero en hospitales obstétricos de concentración la incidencia puede alcanzar 15%.<sup>1,2</sup>

La causa de la preeclampsia se desconoce, aunque existen teorías que describen la interacción de factores genéticos, vasculares, autoinmunitarios y



nutricios que explican algunos eventos etiopatogénicos característicos de la enfermedad. Desde un punto de vista fisiopatológico, la preeclampsia está condicionada por alteraciones en la placentación que resultan en disfunción endotelial y se manifiesta con hipertensión arterial, edema y proteinuria.<sup>3,4</sup> Así, antes de que aparezca el cuadro clínico de preeclampsia ocurre una serie de eventos desencadenados por la placentación anormal que se caracterizan por hipoperfusión e inhibición de la proliferación y vasodilatación del endotelio, normalmente promovidas por el óxido nítrico que favorecen un estado de vasoconstricción y producción de radicales libres de oxígeno, aniones superóxido, y peróxidos lipídicos que causan disfunción endotelial adicional.<sup>3</sup>

El óxido nítrico se sintetiza a partir de L-arginina por acción de la óxido nítrico sintasa endotelial, pero si la disponibilidad de L-arginina disminuye, en lugar de sintetizarse óxido nítrico se producen, alternativamente, radicales superóxido.<sup>5,6</sup> Además, las concentraciones elevadas de dimetilarginina asimétrica generan mayor disfunción endotelial porque es un inhibidor endógeno de la vía arginina-óxido nítrico al competir con la L-arginina por la óxido nítrico sintasa endotelial.<sup>6,7</sup> Normalmente, la dimetilarginina asimétrica se produce como resultado de la utilización proteica y se excreta por el riñón, y se ha observado que en la preeclampsia aumentan las concentraciones de dimetilarginina asimétrica debido a glomerulosis renal o por inhibición de la dimetil arginina dimetil amino hidrolasa (DDAH), enzima responsable de su catabolismo.<sup>8</sup> La dimetil arginina dimetil amino hidrolasa es inhibida, a su vez, por las especies reactivas de oxígeno y por incremento de las concentraciones de homocisteína.<sup>9,10</sup> La homocisteína, por su parte, es un aminoácido azufrado que se sintetiza en el organismo a partir de la metionina y que tiene efectos negativos directos en el endotelio vascular,<sup>11,12</sup> e indirectos al incrementar las concentraciones de dimetilarginina

asimétrica por inhibición de la síntesis de la dimetil arginina dimetil amino hidrolasa.<sup>10</sup>

Las vitaminas juegan un papel importante en el equilibrio de la función endotelial. Mientras que las vitaminas antioxidantes favorecen la actividad de la óxido nítrico sintasa endotelial, la síntesis de óxido nítrico disminuye las especies reactivas de oxígeno; las vitaminas del grupo B participan directamente en el metabolismo de la homocisteína y dimetilarginina asimétrica.<sup>13</sup> Las concentraciones plasmáticas de homocisteína dependen de las concentraciones de estas vitaminas, porque forman parte del reciclamiento de la metionina al actuar como donadores de grupos metilo (ácido fólico o B<sub>9</sub>) y cofactores (B<sub>6</sub> y B<sub>12</sub>).<sup>13</sup> Además, afectan indirectamente las concentraciones de dimetilarginina asimétrica porque por cada dos moléculas de homocisteína existe una de dimetilarginina asimétrica. De esta manera, las vías metabólicas de estas moléculas están estrechamente relacionadas.<sup>14</sup>

Durante el embarazo de evolución normal las concentraciones de homocisteína y dimetilarginina asimétrica disminuyen,<sup>15,16</sup> pero en pacientes con preeclampsia se ha reportado un incremento importante de estas moléculas.<sup>8,16-18</sup> Sin embargo, los resultados no son consistentes porque mientras algunos estudios transversales han encontrado concentraciones de homocisteína y dimetilarginina asimétrica comparativamente mayores en pacientes con preeclampsia, los estudios longitudinales han reportado diferencias menores. Resulta relevante que la participación de las vitaminas involucradas en su metabolismo no se haya analizado en relación con la preeclampsia. En este contexto, el objetivo de este trabajo es evaluar la asociación entre las concentraciones de homocisteína, dimetilarginina asimétrica, ácido fólico, vitaminas B<sub>6</sub> y B<sub>12</sub> en y la preeclampsia, y de esta manera contribuir al conocimiento del evento fisiopatológico básico, que es la disfunción endotelial.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio clínico transversal, prospectivo y comparativo al que se incluyeron pacientes atendidas en el servicio de Perinatología del Hospital de Gineco-Obstetricia del Centro Médico Nacional La Raza del Instituto Mexicano del Seguro Social en la Ciudad de México, con diagnóstico de preeclampsia grave de acuerdo con los criterios actuales de diagnóstico de la *Guía de práctica clínica, diagnóstico y tratamiento de preeclampsia-eclampsia* publicada por el Colegio Mexicano de Especialistas en Ginecología y Obstetricia en el 2010. El grupo control incluyó pacientes con embarazo de evolución normal, se seleccionaron tres controles por cada caso, pareadas por edad gestacional, índice de masa corporal y edad materna. Se excluyeron mujeres con enfermedades sistémicas crónicas, y pacientes con tabaquismo positivo.

Las determinaciones bioquímicas se realizaron en el laboratorio de la Unidad de Investigación Médica en Nutrición de la Coordinación de Investigación en Salud del IMSS. Todas las participantes firmaron una carta de consentimiento informado. El protocolo fue autorizado por la Comisión Nacional de Investigación Científica del IMSS con número de registro 2007-785-050.

*Tamaño de la muestra.* Se calculó considerando un nivel alfa menor de 0.05, dos colas de distribución, un poder de 0.80, y con la fórmula para detectar diferencia de medias:

$$n = \frac{4(Z_{\alpha} + Z_{\beta})^2 * S_2}{d^2}$$

se obtuvo una n=30 pacientes, 15 por cada grupo.

*Determinaciones sanguíneas.* Bajo luz dorada para evitar la degradación de los compuestos a analizar, en condiciones basales y después de

10 horas de ayuno, y por venopunción periférica, se tomó una muestra sanguínea de 10 mL. La muestra se colocó en tubos con EDTA como anticoagulante y en papel filtro. Los plasmas separados en alícuotas se guardaron a -70 °C hasta su análisis. La homocisteína, dimetilarginina asimétrica y L-arginina, y las vitaminas antioxidantes (A y E) y el piridoxal fosfato ( $B_6$ ) se determinaron por cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) (Waters 600, Milford, MA) con detector de fluorescencia modelo 474 y columnas de 4.6 × 250-mm (ODS Hypersil, Keystone Scientific, Bellafonte, PA, y Nova-Pak C18 4 μm). La cianocobalamina ( $B_{12}$ ) se midió por quimioluminiscencia utilizando estuches comerciales (Immuno1000 Systems), y los folatos en plasma y en sangre completa con el método microbiológico.<sup>19</sup> Los análisis de laboratorio se corrieron con luz dorada para proteger las vitaminas B y la homocisteína de la luz ultravioleta. Los coeficientes de variación de los ensayos estuvieron entre 2.8 y 5% para homocisteína, dimetilarginina asimétrica, L-arginina y vitaminas A y E, menos de 7% para piridoxal fosfato y cianocobalamina y menos de 10% para los folatos.

*Análisis estadístico.* Para este propósito se utilizó el programa de cómputo Minitab (versión 14.2, State College, PA). Se consideró un valor alfa ≤ 0.05 para la significación estadística. Para el análisis inferencial se utilizaron pruebas no paramétricas debido a que la mayoría de las variables no siguió una distribución normal: U de Mann-Whitney para la comparación entre grupos y correlación de Spearman para el análisis de asociación entre variables. Por último, para el análisis multivariado se utilizaron modelos de regresión lineal múltiple para evaluar la asociación entre homocisteína y dimetilarginina asimétrica con las vitaminas estudiadas, incluido en el modelo como covariable la preeclampsia. Y análisis de regresión logística para evaluar el riesgo de preeclampsia en relación con la elevación o deficiencia de las moléculas estudiadas.



Se consideraron variables dependientes: las concentraciones plasmáticas en ayuno de homocisteína, dimetilarginina asimétrica, L-arginina, y la relación L-arginina-dimetilarginina asimétrica. Todas las variables son continuas de intervalo o razón, y se expresan como sigue: homocisteína, en nmol/mL, dimetilarginina asimétrica y L-arginina en  $\mu$ mol/mL. Se analizaron como variables de confusión las concentraciones plasmáticas en ayuno de las vitaminas antioxidantes A y E y las del grupo B asociadas con el metabolismo de la homocisteína y dimetilarginina asimétrica ( $B_6$ ,  $B_{12}$  y ácido fólico). Todas las vitaminas se consideraron variables continuas de intervalo o razón, y se expresan como sigue: el retinol y tocoferol en  $\mu$ g/mL, piridoxal fosfato en pmol/mL, cianocobalamina en pg/mL y los folatos en ng/mL. Además, se analizó la deficiencia de cada una de estas vitaminas como variable dicotómica identificando el punto de corte para deficiencia y categorizando a las pacientes como no deficiente = 0 y deficientes = 1. Se consideraron los siguientes puntos de corte: para las vitaminas del grupo B piridoxal fosfato  $\geq$  20 pmol/mL, cianocobalamina  $\geq$  250 pg/mL, folatos en plasma  $\geq$  3 ng/mL, y folatos en sangre  $\geq$  140 ng/mL;<sup>20</sup> para las vitaminas antioxidantes: retinol  $\geq$  20  $\mu$ g/mL y tocoferol  $\geq$  500  $\mu$ g/mL.<sup>21</sup>

También se analizaron las variables de confusión: edad cronológica, variable discreta expresada en años, edad gestacional, variable discreta expresada en semanas y el índice de masa corporal, variable continua expresada en kg/m<sup>2</sup>.

## RESULTADOS

Se estudiaron 76 pacientes: 19 mujeres con preeclampsia y 57 con embarazo de evolución normal (sin preeclampsia). En general, los grupos fueron comparables en edad gestacional, índice de masa corporal y edad cronológica, excepto en la tensión arterial sistólica y diastólica, que fue un criterio operacional diagnóstico en el grupo de preeclampsia (Cuadro 1). Las con-

centraciones de homocisteína y dimetilarginina asimétrica fueron significativamente mayores en las pacientes con preeclampsia comparadas con las de las mujeres del grupo sin ésta. En cambio, la L-arginina y la relación L-arginina-dimetilarginina asimétrica fueron menores en las pacientes con preeclampsia (Cuadro 2). En relación con las vitaminas, las concentraciones de piridoxal fosfato, folatos, retinol y tocoferol fueron menores en las pacientes con preeclampsia versus el grupo control, aunque solo el valor de piridoxal fosfato se encontró por debajo del punto de corte de normalidad para mujeres no embarazadas (normal  $\geq$  20 pmol/mL). (Cuadro 2) Un análisis más detallado mostró que 55 mujeres tuvieron deficiencia de esta vitamina, 67% del grupo sin preeclampsia y 33% de las con preeclampsia ( $\chi^2 = 6.34$ ,  $p = 0.012$ ). En relación con las otras vitaminas, 30 pacientes tuvieron deficiencia de cianocobalamina y no se encontraron diferencias entre los grupos ( $\chi^2 = 0.073$ ,  $p = 0.786$ ); sólo tres pacientes (grupo preeclampsia) tuvieron concentraciones de folatos en sangre en el límite de deficiencia (Fisher,  $p = 0.013$ ), y una paciente tuvo deficiencia de retinol (grupo con preeclampsia). Ninguna mujer resultó con deficiencia de tocoferol.

*Análisis de asociación.* La correlación bivariada entre homocisteína y dimetilarginina asimétrica con las concentraciones de vitaminas muestra que las dos moléculas se correlacionan negativamente con las concentraciones de vitaminas, mientras que L-arginina-dimetilarginina asimétrica se asoció en forma positiva. (Cuadro 3) Sin embargo, los diagramas de dispersión permitieron observar la separación de los dos grupos. Las pacientes con preeclampsia tuvieron mayores concentraciones de homocisteína y dimetilarginina asimétrica y las del grupo control las más bajas. Sólo en el grupo sin preeclampsia el ácido fólico se asoció negativamente con las concentraciones de homocisteína, y ningún grupo se asoció con el piridoxal fosfato. (Figuras 1 y 2)

**Cuadro 1.** Variables demográficas y clínicas estratificadas por grupo de estudio\*

	Preeclampsia n = 19	No-preeclampsia n = 57	P <sup>1</sup>
Edad cronológica, años	26 (19, 39)	30 (18, 40)	0.085
Edad gestacional, semanas	34.1 (22.3, 40.5)	34.5 (22, 41)	1.000
IMC, kg/m <sup>2</sup>	25.56 (20.00, 33.73)	24.27 (21.04, 34.89)	0.655
Presión arterial sistólica, mmHg	135 (110, 150)	100 (80, 120)	<0.001
Presión arterial diastólica, mmHg	90 (70, 100)	60 (60, 90)	<0.001

\* Los valores se expresan como mediana (mínimo, máximo)

<sup>1</sup>U de Mann-Whitney**Cuadro 2.** Concentraciones de parámetros bioquímicos, estratificados por grupo de estudio\*

	Preeclampsia n = 19	No-preeclampsia n = 57	P <sup>1</sup>
Homocisteína, nmol/mL	7.96 (6.33, 16.87)	5.09 (2.50, 7.26)	<0.001
ADMA, µmol/L	1.88 (1.23, 3.05)	0.38 (0.24, 0.75)	<0.001
L-arginina, µmol/L	38.27 (16.73, 79.59)	30.97 (13.01, 168.1)	0.066
Arginina/ADMA	23.16 (5.49, 59.66)	61.50 (24.60, 495.8)	<0.001
Piridoxal fosfato, pmol/mL	5.80 (1.15, 16.53)	25.97 (2.05, 164.01)	<0.001
Cianocobalamina, pg/mL	330.6 (106, 1174)	318.2 (111, 655)	0.521
Folatos, ng/mL <sup>2</sup>	33.75 (10.13, 57.44)	48.19 (13.72, 85.79)	0.004
Folatos, ng/mL <sup>3</sup>	234 (88.9, 399.9)	374 (226, 528.3)	<0.001
Retinol, µg/mL	25.76 (12.54, 39.97)	36.92 (24.54, 61.06)	<0.001
Tocoferol, µg/mL	981 (224, 1426)	1610 (825, 3229)	<0.001

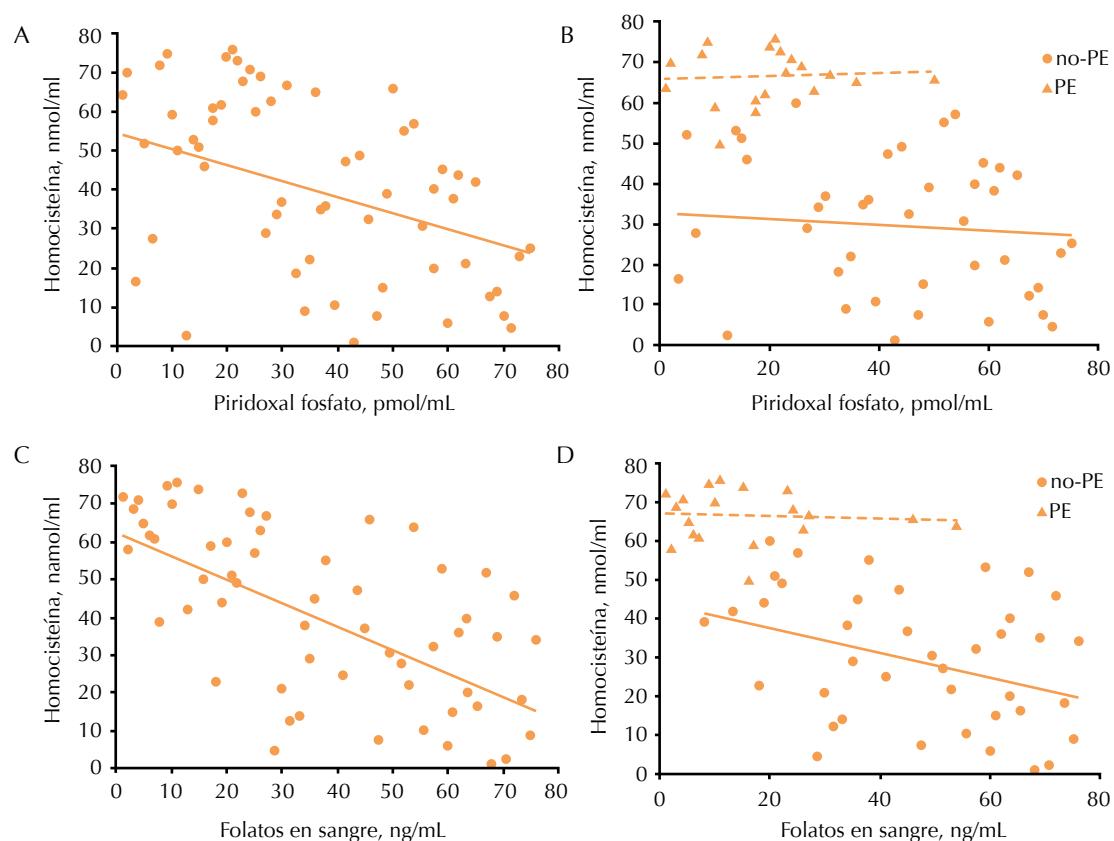
\* Los valores se expresan como mediana (mínimo, máximo). <sup>1</sup>U de Mann-Whitney, <sup>2</sup>folatos en plasma, <sup>3</sup>folatos en sangre completa.**Cuadro 3.** Asociación bivariada de homocisteína, dimetilarginina asimétrica y la relación L-arginina:dimetil arginina asimétrica con las concentraciones de vitaminas\*<sup>1</sup>

	Hcy	ADMA	L-arginina:ADMA
Piridoxal fosfato	-0.413 <0.001	-0.435 <0.001	0.392 <0.001
Cianocobalamina	0.045 0.701	-0.158 0.174	0.017 0.884
Folatos en plasma	-0.186 0.107	-0.353 0.002	0.212 0.066
Folatos en sangre	-0.614 <0.001	-0.378 0.001	0.356 0.002
Retinol	-0.560 <0.001	-0.456 <0.001	0.492 <0.001
Tocoferol	-0.265 0.021	-0.346 0.002	0.322 0.005

\*Correlación de Spearman. <sup>1</sup>Los valores son: coeficiente de correlación (r) y significación estadística (p). Hcy = homocisteína; ADMA = dimetilarginina asimétrica; L-arginina:ADMA = relación L-arginina y dimetilarginina asimétrica

El análisis de regresión múltiple demostró que mientras las concentraciones de piridoxal fosfato y folatos se asociaron negativamente con las de homocisteína, la preeclampsia se asoció en forma positiva ( $R^2 = 0.60$ ). De la misma manera, las concentraciones de dimetilarginina asimétrica se asociaron negativamente con las concentraciones de cianocobalamina, pero en forma positiva con la preeclampsia, (Cuadro 4). En cambio, la correlación de L-arginina-dimetilarginina asimétrica con la preeclampsia fue negativa (coeficiente =  $-90.97 \pm 29$ ,  $p = 0.003$ ) pero dejó de ser significativa al ajustar por las variables de confusión.

El análisis de regresión logística mostró un efecto protector de la relación L-arginina-dimetilarginina asimétrica del riesgo de preeclampsia,



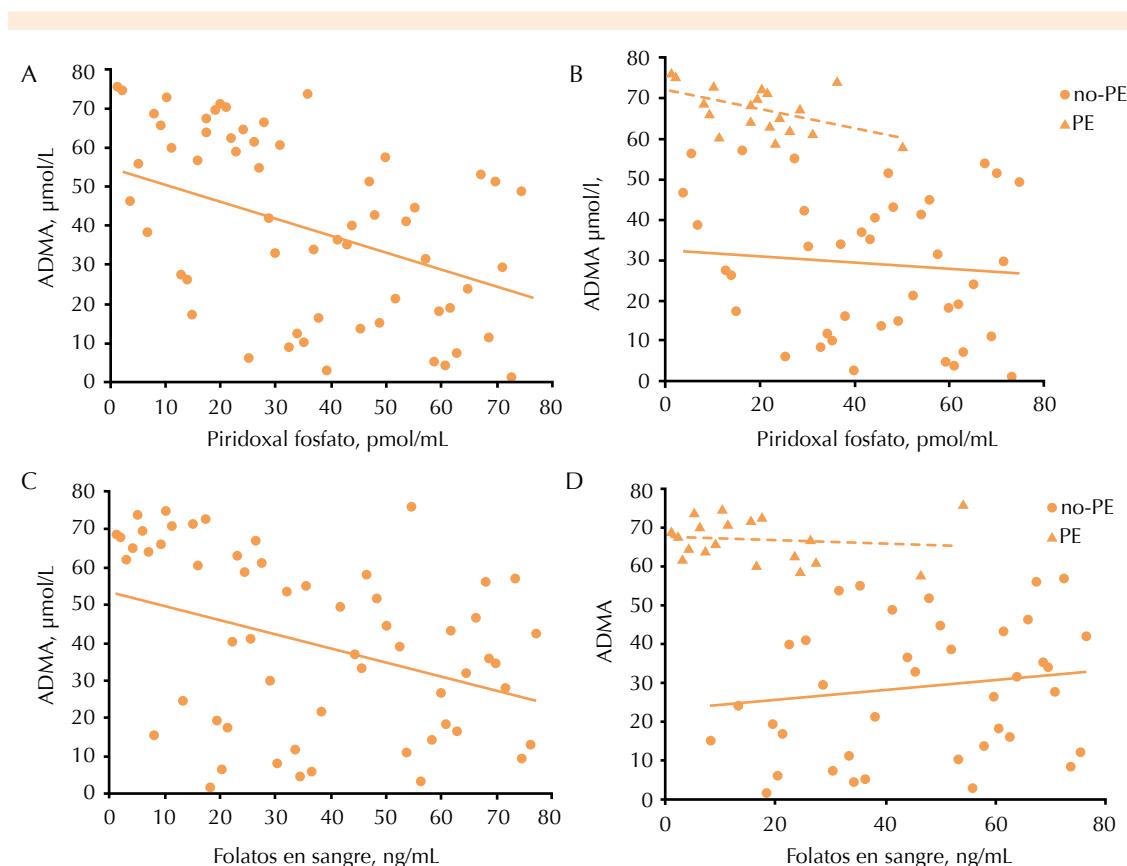
**Figura 1.** Diagrama de dispersión de la concentración de homocisteína con la de piridoxal fosfato: en el total de la muestra (A) y estratificado por grupos de estudio, no-preeclampsia = 0, preeclampsia = 1 (B); así como el diagrama de dispersión de la concentración de homocisteína con la de folatos en sangre en la muestra total (C) y estratificado por grupos de estudio (D).

al igual que las concentraciones de piridoxal fosfato y folatos (Cuadro 5). La obesidad y la deficiencia de cualquiera de las vitaminas estudiadas no influyeron en las concentraciones de homocisteína, dimetilarginina asimétrica y L-arginina-dimetilarginina asimétrica, ni en el riesgo de preeclampsia.

## DISCUSIÓN

Los resultados resaltan la interacción entre la homocisteína y la dimetilarginina asimétrica,

moléculas indicadoras de disfunción endotelial, y las vitaminas implicadas en su metabolismo y en la protección del endotelio en pacientes con preeclampsia. Uno de los hallazgos relevantes de nuestro estudio es que la homocisteína y la dimetilarginina asimétrica se encontraron elevadas en las pacientes con preeclampsia de manera independiente de las concentraciones de las vitaminas que regulan su metabolismo. Otro hallazgo fue que la relación L-arginina-dimetilarginina asimétrica tiene un efecto protector del riesgo de preeclampsia.



**Figura 2.** Diagrama de dispersión de la concentración de ADMA con la de piridoxal fosfato: en el total de la muestra (A) y estratificado por grupos de estudio, no-preeclampsia = 0, preeclampsia = 1 (B); diagrama de dispersión de la concentración de ADMA con la de folatos en sangre en la muestra total (C) y estratificado por grupos de estudio (D).

Por lo que se refiere a la asociación con las vitaminas se reporta que las concentraciones de homocisteína y dimetilarginina asimétrica muestran dos patrones de comportamiento diferentes en pacientes con preeclampsia y con embarazo normal. Mientras que el ácido fólico se asoció negativamente con la concentración de homocisteína en el grupo de embarazo normal, como sucede fuera del embarazo, las pacientes con preeclampsia no mostraron correlación alguna. (Figura 1) Nuestra interpretación de estos resultados es que la homocisteína y la

dimetilarginina asimétrica se elevan durante la preeclampsia como resultado de la disfunción endotelial, aunque las mujeres no sean deficientes de ácido fólico. Esta interpretación se confirma en el análisis múltiple en el que se demuestra que las pacientes con preeclampsia tuvieron 2.67 nmol/mL de homocisteína y 1.63 ng/mL de dimetilarginina asimétrica, más que las mujeres con embarazo de evolución normal, incluso después de tomar en cuenta la influencia de las vitaminas implicadas en el metabolismo de estas moléculas.



**Cuadro 4.** Determinantes de las concentraciones plasmáticas de homocisteína y dimetilarginina asimétrica en mujeres con preeclampsia\*

Variables independientes	Variables dependientes		P	Coeficiente ± error estándar	P
	Homocisteína, nmol/ml	Dimetilarginina asimétrica, µmol/L			
Intercepto	8.15 ± 2.56	0.34 ± 0.52	0.002	0.518	
Edad	-0.02 ± 0.03	0.001 ± 0.01	0.565	0.776	
Edad gestacional	-0.02 ± 0.04	0.004 ± 0.008	0.690	0.616	
IMC <sup>1</sup>	-0.015 ± 0.05	-0.006 ± 0.01	0.750	0.535	
Piridoxal fosfato	-0.013 ± 0.006	0.001 ± 0.001	0.059	0.470	
Cianocobalamina	0.001 ± 0.001	-0.001 ± 0.000	0.427	0.006	
Folatos	-0.004 ± 0.002	0.0002 ± 0.0001	0.085	0.483	
Retinol	-0.031 ± 0.023	0.003 ± 0.005	0.187	0.549	
Tocoferol	0.0006 ± 0.0004	-0.0001 ± 0.0001	0.185	0.802	
Preeclampsia <sup>2</sup>	2.628 ± 0.599	1.607 ± 0.121	<0.001	<0.001	

\*Análisis de regresión lineal múltiple. <sup>1</sup>IMC = índice de masa corporal

<sup>2</sup>Grupo de mujeres con preeclampsia comparado con el grupo control

**Cuadro 5.** Parámetros bioquímicos asociados con el riesgo de preeclampsia\*

	Coeficiente	EE	RM	IC 95%	p
Intercepto	4.900	3.770			
Arginina:ADMA	-0.168	0.069	0.86	0.74, 0.97	<0.001
Piridoxal fosfato, pmol	-0.097	0.048	0.91	0.83, 0.99	0.011
Cianocobalamina, pg	-0.011	0.029	0.99	0.93, 1.05	0.687
Folato, ng	-0.090	0.041	0.91	0.84, 0.99	0.005
IMC <sup>1</sup> , kg/m <sup>2</sup>	0.198	0.178	1.22	0.86, 1.73	0.236

\*Análisis de regresión logística

<sup>1</sup>IMC = Índice de masa corporal

Estudios previos realizados en pacientes con aterosclerosis o con enfermedad cardiovascular han reportado que la homocisteína y la dimetilarginina asimétrica son marcadores de disfunción endotelial.<sup>7,11,13,14</sup> Hoy se acepta que la deficiencia de vitamina B<sub>6</sub>, B<sub>12</sub> o ácido fólico se asocia con concentraciones elevadas de homocisteína y dimetilarginina asimétrica, y que la elevación de éstas, a su vez, se asocia con menor concentración de vitaminas antioxidantes.<sup>12,13</sup> También está reportado que las pacientes con preeclampsia tienen concentraciones de homocisteína y dimetilarginina asimétrica superiores a las de mujeres que cursan con un embarazo normal.<sup>8,10,12,16-18</sup> Sin embargo, en la mayor parte

de esos estudios no se tomó en cuenta la influencia de las vitaminas antioxidantes y del grupo B. Esto es relevante porque el análisis simultáneo de todas estas variables da la oportunidad de diferenciar si la elevación de la homocisteína y dimetilarginina asimétrica es la consecuencia de la deficiencia de estas vitaminas o solo es una indicación de la disfunción endotelial que forma parte de la fisiopatogenia de la preeclampsia. La trascendencia de nuestra observación es que permite descartar la deficiencia de alguna de estas vitaminas como posible causa de preeclampsia.

En este estudio también se reporta que la relación L-arginina-dimetilarginina asimétrica ejerce un

efecto protector del riesgo de preeclampsia. Este resultado es congruente con los mecanismos fisiológicos que intervienen en la síntesis de óxido nítrico en los que la disponibilidad de L-arginina favorece la síntesis de óxido nítrico, mientras que la de dimetilarginina asimétrica la inhibe. Mientras no se identifique el efecto de la dimetilarginina asimétrica en el riesgo de preeclampsia, y conforme más alta sea la L-arginina en relación con la dimetilarginina asimétrica, menor será el riesgo de preeclampsia; esto sugiere que la mayor concentración de L-arginina puede contrarrestar el efecto negativo de la acumulación de dimetilarginina asimétrica. De hecho, ya hay evidencias recientes de que la complementación con citrulina (aminoácido que participa en el ciclo de la arginina) disminuye la presión arterial y mejora la función vascular durante el embarazo.<sup>22</sup>

Aunque los resultados mostraron que las concentraciones de homocisteína se asociaron con las de piridoxal fosfato y folatos, y las de dimetilarginina asimétrica con las de cianocobalamina, no se encontró efecto alguno de la deficiencia de estas vitaminas en el riesgo de preeclampsia. Solo hubo deficiencia de folatos en tres pacientes quizá debido a la complementación con esta vitamina durante el embarazo, posiblemente esta baja frecuencia de casos deficientes no permitió identificar algún efecto. En el caso de las vitaminas B<sub>6</sub> y B<sub>12</sub>, la frecuencia de deficientes fue mayor en el grupo de mujeres con embarazo normal. Con respecto a la deficiencia de ácido fólico nuestros resultados parecen opuestos a los reportados en un estudio que informa que la complementación con ácido fólico reduce 63% el riesgo de preeclampsia,<sup>23</sup> aunque coinciden con los encontrados en un estudio que analizó la eficacia de la complementación con ácido fólico para prevenir preeclampsia que no encontró efecto alguno;<sup>24</sup> la diferencia entre estos dos estudios es que en el primero<sup>23</sup> se administró el ácido

fólico conjuntamente con otras vitaminas, por lo que el efecto protector no puede vincularse, necesariamente, con esta vitamina. En resumen, nuestros resultados sugieren que aunque las concentraciones de estas vitaminas se asocian con las de homocisteína y dimetilarginina asimétrica, su deficiencia no tiene efecto en el riesgo de preeclampsia.

La relevancia clínica de esta información radica en el conocimiento de que las vitaminas antioxidantes y del grupo B, y la arginina, participan en la etiopatogenia del daño vascular subyacente de la preeclampsia, por lo que es decisivo tomar acciones para vigilar que la dieta cumpla con los requerimientos de estos nutrientes en la mujer embarazada, o mejor aún, con deseo de embarazo para ofrecerle un microambiente más adecuado al empezar el embarazo.

## CONCLUSIÓN

Los resultados de este estudio proponen que las concentraciones elevadas de homocisteína y dimetilarginina asimétrica reportadas en pacientes con preeclampsia son indicadoras del daño endotelial, que forma parte de los mecanismos patogénicos que tienen lugar durante la preeclampsia, y no el resultado de la deficiencia de vitaminas A, E, B<sub>6</sub>, B<sub>12</sub>, o ácido fólico que se asocian con el metabolismo de esas moléculas. Desde el escenario clínico, estos resultados tienen aplicabilidad práctica porque permiten tomar decisiones en la prescripción farmacológica de vitaminas antioxidantes y del grupo B con fines terapéuticos o preventivos de la preeclampsia.

## REFERENCIAS

1. Steegers EA, von Dadelszen P, Duvekot JJ, Pijnenborg R. Pre-eclampsia. Lancet 2010;376:631-44.
2. Estadísticas IMSS. Sistema de información de mortalidad 2006 (SISMOR). Comités de mortalidad materna. Datamart de estadísticas médicas. [www.imss.gob.mx](http://www.imss.gob.mx)



3. Toescu V, Nuttall SL, Martin U, Kendall MJ, Dunne F. Oxidative stress and normal pregnancy. *Clin Endocrinol* 2002; 57:609-613.
4. Widmer M, Villar J, Benigni A, Conde-Agudelo A, Karumanchi SA, Lindheimer M. Mapping the theories of preeclampsia and the role of angiogenic factors: a systematic review. *Obstet Gynecol* 2007;109:168-80
5. Martínez AO, Sánchez de Medina F. Arginina, óxido nítrico y función endotelial. *Arch Pharm* 2004; 45:303-317.
6. Böger RH. Asymmetric dimethylarginine (ADMA) modulates endothelial function – therapeutic implications. *Vasc Med* 2003; 8:149-151.
7. Siroen MPC, Teerlink T, Nijveldt RJ, Prins HA, Richir MC. The clinical significance of asymmetric dimethylarginine. *Annu Nutr Rev*, 2006; 26:203-228.
8. Noorbakhsh M, Kianpour M, Nematabkhsh M. Serum levels of asymmetric dimethylarginine, vascular endothelial growth factor, and nitric oxide metabolite levels in preeclampsia patients. *ISRN Obstet Gynecol* 2013; 2013:104213.
9. Tran CTL, Leiper JM, Vallance P. The DDAH/ADMA/NOS pathway. *Atheroscler Suppl*, 2003; 4:33-40.
10. Anderssohn M, Maass LM, Diemert A, Luneburg N, Atzler D, Hecher K, Boger RH: Severely decreased activity of placental dimethylarginine dimethylaminohydrolase in preeclampsia. *Eur J Gynecol Reprod Biol* 2012;161:152-156.
11. Boushey CJ, Beresford SA, Omenn GS, Motulsky AG. A quantitative assessment of plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease. *JAMA* 1995;274:1049-1057.
12. Herrmann W, Isber S, Obeid R, Herrmann M, Jouma M. Concentrations of homocysteine, related metabolites and asymmetric dimethylarginine in preeclamptic women with poor nutritional status. *Clin Chem Lab Med* 2005;43:1139-46
13. de la Calle M, Usandizaga R, Sancha M, Magdaleno F, Cabrillo E. Homocisteína, ácido fólico y vitaminas del grupo B en Ginecología y Obstetricia. *Act Obstet Ginecol* 2001;13:237-248
14. Böger RH, Lentz SR, Bode-Böger SM, Knapp HR, Haynes WG. Elevation of asymmetrical dimethylarginine may mediate endothelial dysfunction during experimental hyperhomocyst(e)inaemia in humans. *Clin Sci*, 2001; 100:161-167.
15. 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.
16. Holden DP, Fickling SA, Whitley GS, Nussey SS. Plasma concentrations of asymmetric dimethylarginine, a natural inhibitor of nitric oxide synthase, in normal pregnancy and preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*, 1998; 178:551-556.
17. Savvidou MD, Hingorani AD, Tsikas D, Frolich JC, Vallance P. Endothelial dysfunction and raised plasma concentrations of asymmetric dimethylarginine in pregnant women who subsequently developed pre-eclampsia. *Lancet*, 2003; 361:1511-1517.
18. Laskowska M, Laskowska K, Terbosh M, Oleszczuk JA. A comparison of maternal serum levels of endothelial nitric oxide synthase, asymmetric dimethylarginine, and homocysteine in normal and preeclamptic pregnancies. *Med Sd Monit* 2013;19:430-437.
19. O'Broin SD, Kelleger B. Microbiological assay on microtitre plates of folate in serum and red cells. *J Clin Pathol* 1992;45:344-7.
20. Dietary Reference Intake for thiamin, riboflavin, niacin, vitamin B6, folate, vitamin B12, pantothenic acid, biotin and choline. Institute of Medicine, Food and Nutrition Board. National Academy Press 1998 (USA).
21. Gibson RS. Principles of Nutritional Assessment. Oxford University Press 2005. (USA).
22. Powers R, Weissgerber TL, McGonigal S, Myerski A, Gallagher M, Speer PD, Roberts JM, Jeyabalan A, Hubel. [7-OR]: L-Citrulline administration increases the arginine/ADMA ratio, decreases blood pressure and improves vascular function in obese pregnant women. *Pregnancy Hypertens* 2015;5:4. doi: 10.1016/j.preghy.2014.10.011.
23. Wen SW, Chen XK, Rodger M, White RR, Yang Q, Smith GN, Sigal RJ, Perkins SL, Walker MC. Folic acid supplementation in early second trimester and the risk of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2008;198:45.e1-7
24. Zhiwen L, Rongwei Y, Le Z, Hongtian L, Jianmeng L, Aiguo R: Folic acid supplementation during early pregnancy and the risk of gestational hypertension and preeclampsia. *Hypertension* 2013;61:873-879.