

Valores plasmáticos de homocisteína total en el recién nacido normal y en el pretérmino. Factores condicionantes

S. Martínez Laborda¹, M.I. Salazar García-Blanco², V. Rebage Moisés³, A. Baldellou Vázquez¹

¹Unidad de Enfermedades Metabólicas. ²Servicio de Bioquímica. ³Servicio de Neonatología. Hospital Infantil «Miguel Servet». Zaragoza

Resumen

La hiperhomocisteinemia se ha involucrado en las enfermedades propias del embarazo y el parto, así como en alteraciones fetales y del recién nacido. Para conocer el alcance real de este hecho y prevenir estas alteraciones, debemos conocer los valores normales de homocisteína total (tHcy) en los recién nacidos, tanto pretérmino como nacidos a término, y su relación con diversas variables que podrían influir en sus concentraciones. En este artículo mostramos que los niveles de tHcy están relacionados directamente con la edad gestacional y el peso de los recién nacidos.

Palabras clave

Homocisteína total, recién nacidos, pretérmino

Abstract

Title: Serum total homocysteine levels in normal and preterm newborn infants: conditioning factors

Hyperhomocysteinemia has been involved in health concerns associated with pregnancy and delivery and in fetal and neonatal anomalies. In order to determine the real implications of this fact and be able to prevent these alterations, we should know the normal values of serum total homocysteine (tHcy) in preterm and term newborns and their relationship to different variables that could influence their concentrations. In this article, we show how tHcy levels are directly related to the gestational age and birthweight of infants.

Keywords

Total homocysteine, newborn, preterm infants

Introducción

La homocisteína (Hcy) es un aminoácido sulfurado que se origina a partir de la metionina, un aminoácido esencial que procede de las proteínas de la dieta. La metionina y sus derivados están involucrados en múltiples y fundamentales procesos metabólicos.

La Hcy se encuentra en el plasma en diversas formas moleculares: en forma libre (1%); unida a proteínas plasmáticas (albúmina) por un puente disulfuro, que constituye aproximadamente el 70% de la Hcy total; formando dímeros gracias a su reactividad con los grupos sulfhidrilo, que es lo que se denomina homocistina, y estableciendo puentes disulfuro con la molécula de cisteína. La suma de todas estas formas es lo que denominamos homocisteína total (tHcy).

Con independencia de las hiperhomocisteinemias de origen genético, los niveles de tHcy varían en la población según diversos factores condicionantes: edad, sexo, raza, estatus vitamínico, hábitos dietéticos, estilos de vida (tabaco, alcohol, actividad física, etc.), índice de masa corporal (IMC), ingesta de algunos fármacos, enfermedades renales, y otros de menor

importancia, como la presión arterial o el nivel de lípidos plasmáticos. En la práctica, los principales determinantes de la homocisteinemia entre la población general sana son el nivel de ácido fólico plasmático y el de la vitamina B₁₂, por este orden¹. Unos niveles superiores a 15 $\mu\text{mol/L}$ se califican como hiperhomocisteinemia.

Está comprobado que la hiperhomocisteinemia es un factor de riesgo independiente para el desarrollo de aterosclerosis, y se ha relacionado con diversas patologías, como las enfermedades cerebrovasculares y renales y la demencia senil. En el embarazo se ha demostrado su relación con los defectos del tubo neural, y podría influir en la aparición de otras alteraciones del embarazo (*abruptio placentae*, abortos, partos pretérmino), de anomalías fetales y del recién nacido (trisomía 21 y diversas cardiopatías).

Para comprender mejor la posible relación entre las alteraciones de los niveles de Hcy y la aparición de una enfermedad fetal o neonatal, nos ha parecido que era necesario conocer los valores de Hcy normales en el recién nacido y en los niños pretérmino, así como los factores que condicionan su variabilidad.

Material y métodos

Se estudió a un total de 114 individuos: 50 recién nacidos a término, con peso medio de 3.140 g y edad gestacional media de 38,68 semanas, y 64 recién nacidos pretérmino, con un peso medio de 1.540 g (rango: 490-2.800) y una edad gestacional media de 31,06 semanas (rango: 24-36). Todos ellos con una edad inferior a 1 mes y sin enfermedades asociadas.

Las variables analizadas fueron las siguientes: sexo, edad gestacional, peso al nacimiento, antecedentes familiares de enfermedad cardiovascular o cerebrovascular, abortos espontáneos o malformaciones congénitas anteriores, tipo de parto (eutócico o distócico), test de Apgar (bajo, con puntuación <8 al cabo de 1, 5 o 10 minutos) y homocisteinemia en $\mu\text{mol/L}$.

Con la población total se crearon los siguientes subgrupos: recién nacidos a término (edad gestacional ≥ 37 semanas) y recién nacidos pretérmino (edad gestacional <37 semanas). Estos últimos se subdividieron, a su vez, en 2 grupos: pretérmino con edad gestacional de 32-36 semanas y pretérmino con edad gestacional <32 semanas.

La toma de muestras de sangre se realizó en todos los casos coincidiendo con la extracción necesaria para otras pruebas complementarias y de acuerdo con el comité de ética del hospital. Se extrajeron 2 mL de sangre venosa recogida en tubos con anticoagulante EDTA, previamente enfriados y protegidos de la luz ambiental. Se trasladaron al laboratorio a una temperatura de 0-4 °C (sobre hielo), y posteriormente se procedió al centrifugado de la muestra, separando el plasma en tiempo inferior a 1 hora. Si el ensayo se realizaba durante las 72 horas siguientes a la recogida de la muestra, se almacenaban a una temperatura entre 2 y 8 °C. Si se retrasaba más, las muestras se congelaban a una temperatura de -40 °C hasta el momento del análisis.

Para la determinación de tHcy se utilizó inmunoanálisis de polarización de la fluorescencia (FPIA) con el analizador Imx de la casa Abbott Científica S.A. El fundamento de la técnica se basa en la reducción de todas las formas de Hcy presentes en el plasma y su conversión enzimática en S-adenosil-homocisteína (SAH).

Para el análisis estadístico de las variables cualitativas, se han utilizado tablas de frecuencias y gráficos de sectores y barras. Para las variables cuantitativas se han calculado medidas como el mínimo, el máximo, la media, la desviación estándar (DE) y el intervalo de confianza (IC) del 95%.

Se ha realizado un estudio bivariante para observar la posible relación entre las variables analizadas y la Hcy, y se ha analizado, además, la posible correlación entre dichas variables. Para las variables cualitativas se ha aplicado el test de la χ^2 de Pearson, con la corrección de Yates o la prueba exacta de Fisher (en tablas 2×2), cuando no se cumplen las hipótesis para la χ^2 . Si una variable tenía valores cualitativos y otra cuantitativos, se aplicaba el test de la t de Student (2 categorías de variable cualitativa) o el análisis de la varianza (más de 2 categorías de variable cualitativa), si se cumplen las hipótesis necesarias (normalidad de los datos, igualdad de varianzas

y de escala intervalo). Para las variables cuya distribución no se ajusta a la normal, se han utilizado las técnicas no paramétricas de la U de Mann-Whitney (2 categorías de variable cualitativa) o el test de Kruskal-Wallis (más de 2 categorías de variable cualitativa) según el número de categorías de la variable en estudio. En los casos donde el análisis de la varianza o el test de Kruskal-Wallis son significativos, se han realizado las comparaciones múltiples entre los grupos para distinguir los que son significativamente diferentes entre sí. Si ambas variables tenían valores cuantitativos, se aplicó el coeficiente de correlación; si ambas eran de escala de intervalo, se aplicó el coeficiente de correlación de Pearson; en caso contrario, se usó el coeficiente de rangos de Spearman.

El IC escogido para los diferentes test es del 95%.

Resultados

La homocisteinemia media de todos los recién nacidos estudiados fue de $4,81 \pm 1,71 \mu\text{mol/L}$ (rango: 1,15-9,86).

Comparada con la Hcy media de un grupo control de niños sanos de la misma población de 1-14 años, previamente estudiado por nosotros, los valores de los recién nacidos son significativamente más bajos (figura 1).

De los 114 recién nacidos estudiados, 70 (61,40%) eran varones y 44 (38,60%) mujeres. Los varones mostraron valores medios de Hcy de $4,81 \pm 1,67 \mu\text{mol/L}$ (rango: 1,15-8,74) y las mujeres de $4,82 \pm 1,80 \mu\text{mol/L}$ (rango: 1,41-9,86), sin diferencias significativas entre ambos (figura 2).

La edad gestacional media de toda la población de recién nacidos fue de 34,40 semanas (rango: 24-41). Hay una diferencia significativa en la homocisteinemia entre los distintos grupos, y los neonatos mayores de 37 semanas eran los que presentan niveles mayores de tHcy. Entre los niños pretérmino, los que tenían una edad gestacional <32 semanas presentaban valores de tHcy menores que los comprendidos entre 32 y 37 semanas, aunque las diferencias no eran significativas (tabla 1).

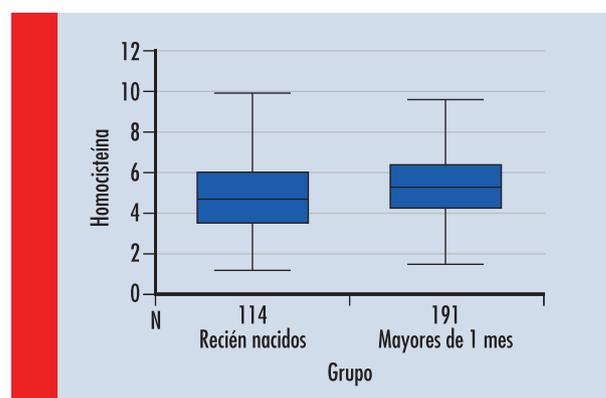


Figura 1. Comparación entre los recién nacidos y un grupo control

TABLA 1

Homocisteína total según la edad gestacional

Edad gestacional	Homocisteína media ($\mu\text{mol/L}$)	Rango ($\mu\text{mol/L}$)	Comparaciones múltiples (significación) p		
			<32	32-36	>37
<32 semanas (n= 34)	4,076 \pm 1,440	1,15-6,79		0,657	0
32-36 semanas (n= 30)	4,237 \pm 1,441	1,65-7,05	0,657		0
>37 semanas (n= 50)	5,658 \pm 1,685	2,28-9,86	0	0	

TABLA 2

Homocisteinemia de los recién nacidos según el peso

Peso	Homocisteína media ($\mu\text{mol/L}$)	Rango ($\mu\text{mol/L}$)	Comparaciones múltiples (significación) p		
			<1,5	1,5-2,2	>2,2
<1,5 kg (n= 28)	3,952 \pm 1,514	1,15-6,79		0,215	0
1,5-2,2 kg (n= 32)	4,444 \pm 1,517	1,65-9,12	0,215		0
>2,2 kg (n= 54)	5,476 \pm 1,682	2,28-9,86	0	0	

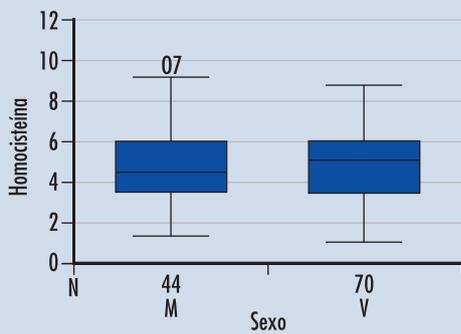


Figura 2. Homocisteinemia según el sexo

En las comparaciones múltiples se analizaron las relaciones de un grupo respecto a los otros 2, y se consideraron diferencias significativas si el valor de p era $\leq 0,05$.

El peso medio de todos los recién nacidos fue de 2,25 kg (rango: 0,49-4,5). En función de esta variable, se clasificaron en recién nacidos con un peso <1,5 kg (n= 28 [24,56%]), de 1,5-2,2 kg (n= 32 [28,07%]) y >2,2 kg (n= 54 [47,37%]). Los resultados de la tHcy muestran diferencias significativas entre los 3 grupos (tabla 2). Tras realizar comparaciones múltiples se observa que la tHcy en los neonatos con un peso $\geq 2,2$ kg es mayor que en los otros 2 grupos. La homocisteinemia de los niños con un peso <1,5 kg es menor que en los niños con un peso de 1,5-2,2 kg, aunque la diferencia no es significativa. Además, existe una correlación positiva entre el peso y la homocisteinemia. En las figuras 3 y 4 se muestran los percentiles de tHcy según la edad gestacional y el peso.

El 85,09% de los recién nacidos (n= 97) no tenía antecedentes familiares positivos (historia familiar de accidentes vascu-

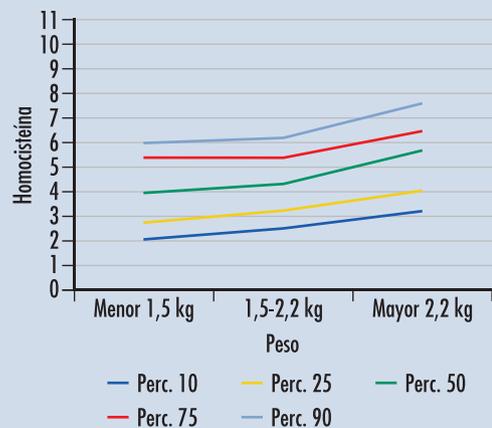


Figura 3. Percentiles de homocisteína según el peso

lares precoces, abortos de repetición maternos o malformaciones fetales en embarazos anteriores) y su Hcy media fue de 4,787 \pm 1,73 $\mu\text{mol/L}$ (rango: 1,15-9,86). El 14,91% (n= 17) de los niños sí tenía antecedentes positivos y su homocisteinemia era de 4,955 \pm 1,64 $\mu\text{mol/L}$ (rango: 2,33-7,67), sin diferencias significativas entre los 2 grupos.

Los neonatos nacidos de parto eutócico (64,04%) mostraron una Hcy de 5,068 \pm 1,70 $\mu\text{mol/L}$ (rango: 1,15-9,86), mientras que los nacidos de parto distócico (35,96%) tenían valores medios de Hcy significativamente menores de 4,358 \pm 1,66 $\mu\text{mol/L}$ (rango: 1,41-8,74). Los neonatos con test de Apgar bajo (n= 37 [32,46%]) tenían una homocisteinemia de 4,306 $\mu\text{mol/L}$ (rango: 1,41-8,74), y los nacidos con Apgar normal (n= 77 [67,54%]), de 5,055 $\mu\text{mol/L}$ (rango: 1,15-9,86), con diferencias estadísticamente significativas.

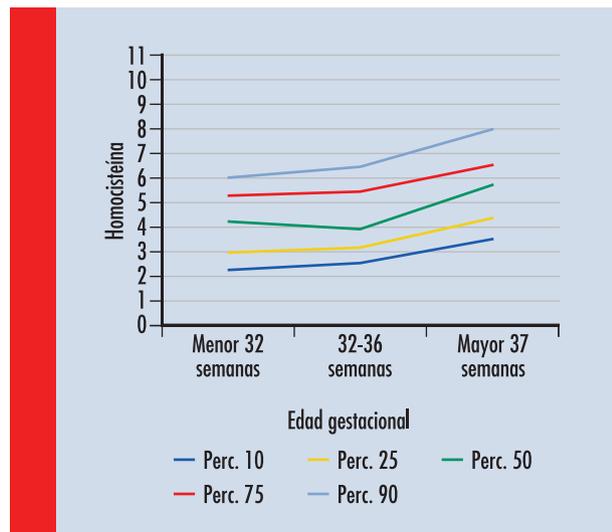


Figura 4. Percentiles de homocisteína según la edad gestacional

Discusión

La homocisteinemia media de todo el grupo fue de $4,81 \pm 1,71 \mu\text{mol/L}$, sin diferencias en función del sexo. Comparando los resultados de nuestra muestra con otros estudios, encontramos discrepancias según el país de procedencia. Así, en Irlanda, la media de tHcy en recién nacidos a término es de $7,87 \mu\text{mol/L}^2$, en Canadá de $5,06 \mu\text{mol/L}^3$, en Holanda de $7,4 \mu\text{mol/L}^4$, en Suiza de $7,8 \mu\text{mol/L}^5$ y en Italia de $4,9 \mu\text{mol/L}^6$. Observamos que en Canadá, donde existe una estrategia de fortificación de los alimentos con ácido fólico y otras vitaminas desde 1998, o en Italia, donde la dieta se asemeja a la española, los resultados son similares a los nuestros. Sin embargo, en el resto de países europeos las medias de homocisteinemia son mayores. La mayoría de estudios coincide en que, además de la influencia de la dotación génica de cada individuo, los diversos estilos de vida y los factores nutricionales maternos tienen gran repercusión en las concentraciones de tHcy en neonatos.

Parece comprobada la influencia de los niveles maternos de tHcy y B_{12} sobre la tHcy fetal y neonatal y, asimismo, que la B_{12} fetal depende de la concentración de ésta en la madre^{2,7}. Por el contrario, es más difícil establecer una relación entre el estatus de folato materno y la variante termolábil MTHFR con los niveles de tHcy de los neonatos, probablemente porque los suplementos de ácido fólico que se administran a las mujeres gestantes sesgan los resultados^{2,3}. En la mujer adulta, el principal determinante no genético de la homocisteinemia es el ácido fólico. Sin embargo, en el neonato el ácido fólico desempeña un papel menor. De cualquier manera, es razonable pensar que asegurando un adecuado aporte dietético y vitamínico en las mujeres embarazadas, es posible obtener niveles adecuados de tHcy en el feto y en el recién nacido y, de este modo, evitar un número significativo de complicaciones del embarazo, malformaciones fetales, anomalías neurológicas en el recién nacido o complicaciones en la etapa neonatal, como los accidentes cerebrovasculares.

En el recién nacido hay una asociación positiva entre la edad gestacional y el nivel de tHcy. Comparando los recién nacidos pretérmino y los nacidos a término, encontramos diferencias significativas entre los niveles de tHcy. Si consideramos sólo los recién nacidos pretérmino, se observa que la tHcy aumenta también por grupos de edad gestacional, aunque de manera no significativa.

Son muy escasas las referencias acerca de la tHcy en recién nacidos pretérmino. Un estudio canadiense demuestra que en los recién nacidos pretérmino (23-31 semanas), al igual que en nuestro estudio, la tHcy es menor que en los niños nacidos a término ($3,8 \pm 0,3$ frente a $6,1 \pm 1 \mu\text{mol/L}$)⁸. Este hecho apoya la teoría de la existencia de un paso transplacentario activo de tHcy que ocurre principalmente al final de la gestación (tercer trimestre) y que estaría limitado en recién nacidos de partos pretérmino.

Hay una diferencia significativa de la tHcy plasmática entre los recién nacidos y los niños de entre 1 mes y 14 años de vida, y las cifras de los neonatos son menores. Diversos estudios muestran que la tHcy aumenta con la edad^{1,9,10}, al igual que ocurre con nuestra población de niños sanos. En este estudio se comprueba que este aumento se produce incluso desde el periodo neonatal.

Hemos comprobado que el peso del recién nacido también se correlaciona con los niveles de tHcy, de tal modo que al aumentar el peso lo hace también la homocisteína. Este hecho lo atribuimos a que el aumento de peso se corresponde, por lo general, con una mayor edad gestacional. En el grupo de bajo peso (<2,2 kg) la homocisteinemia es menor en los niños con un peso <1,5 kg que en los niños con un peso de 1,5-2,2 kg, aunque de forma no significativa. Sí hay diferencias significativas entre los niños con un peso <2,2 kg y los niños con un peso normal.

De los 114 recién nacidos, 37 (32,46%) presentaron un test de Apgar bajo al nacer y la media de tHcy fue menor que los recién nacidos con Apgar normal, probablemente porque, en general, los niños más prematuros son los que presentan un test de Apgar más bajo. El 35,96% de los niños que nacieron mediante parto distócico y el 29,82% de los que precisaron ventilación asistida presentaron medias de tHcy más bajas que los niños nacidos de partos eutócicos y que los que no precisaron soporte ventilatorio, probablemente debido también a que la frecuencia de partos distócicos y de maniobras de reanimación asistida es mayor entre los recién nacidos pretérmino que en los recién nacidos con una edad gestacional normal.

No se han encontrado diferencias entre la cifra de tHcy en niños con o sin antecedentes familiares. De todos los niños, sólo 4 tenían madres con abortos de repetición. Dado el poco tamaño muestral, no podemos comparar estos datos con los de aquellos sin este antecedente, pero los valores de tHcy en estos niños no son superiores al resto para su edad gestacional ($5,67, 3,56, 2,97$ y $1,24 \mu\text{mol/L}$, este último valor registrado en un niño de 29 semanas de edad gestacional).

Conclusiones

Los recién nacidos tienen valores plasmáticos de tHcy significativamente menores que los niños de más de 1 mes de vida.

Los niveles de Hcy plasmática en los recién nacidos a término y pretérmino están en relación directa con la edad gestacional. Los niños pretérmino tienen homocisteinemias menores que los nacidos a término, lo que apoya la importancia del paso transplacentario de tHcy, especialmente durante las últimas semanas del embarazo.

Dado que los niveles de vitamina B₁₂ y de tHcy de la madre y el feto están estrechamente relacionados, un aporte dietético óptimo en las mujeres gestantes, tanto de vitamina B₁₂ como de ácido fólico, constituye el principal factor para asegurar un nivel adecuado de tHcy en el feto y en el recién nacido. ■

Bibliografía

1. Selhub J, Jacques PJ, Rosenberg IH, Rogers G, Bowman BA, Gunter EW, et al. Serum total homocysteine concentrations in the Third National Health and Nutrition Examination Survey (1991-1994): population reference ranges and contribution of vitamin status to high serum concentrations. *Ann Intern Med.* 1999; 131: 331-339.
2. Molloy AM, Mills JL, McPartlin J, Kirke PN, Scott JM, Daly S. Maternal and fetal plasma homocysteine concentrations at birth: the influence of folate, vitamin B₁₂, and the 5,10-methylenetetrahydrofolate reductase 677C-T variant. *Am J Obstet Gynecol.* 2002; 186(3): 499-503.
3. Infante-Rivard C, Rivard GE, Yofov WV, Theoret Y. Perinatal reference intervals for plasma homocysteine and factors influencing its concentration. *Clin Chem.* 2002; 48(7): 1.100-1.102.
4. Hogeveen M, Blom HJ, Van Amerongen M, Boogmans B, Van Beynum IM, Van de Bor M. Hyperhomocysteinemia as risk factor for ischemic and hemorrhagic stroke in newborn infants. *J Pediatr.* 2002; 141(3): 429-431.
5. Minet JC, Bissé E, Aebischer CP, Beil A, Wieland H, Lütschg J. Assessment of vitamin B₁₂, folate, and vitamin B₆ status and relation to sulfur amino acid metabolism in neonates. *Am J Clin Nutr.* 2000; 72: 751-757.
6. Bartesaghi S, Accinni R, De Leo G, Cursano CF, Campolo J, Galluzo C. A new HPLC method to measure total plasma homocysteine in newborn. *J Pharm Biomed Anal.* 2001; 24: 1.137-1.142.
7. Bjorke-Monsen AL, Ueland PM, Vollset SE. Determinants of cobalamin status in newborns. *Pediatrics.* 2001; 108: 624-630.
8. Hongsprabhas P, Saboohi F, Aranda JV, Bardin CL, Kovacs LB, Papageorgiou AN, et al. Plasma homocysteine concentrations of preterm infants. *Biol Neonate.* 1999; 76(2): 65-71.
9. De Laet C, Wautrecht JC, Brasseur D, Dramaix M, Boeynaems JM, Decuyper J, et al. Plasma homocysteine concentrations in a Belgian school-age population. *Am J Clin Nutr.* 1999; 69: 968-972.
10. Vilaseca MA, Moyano D, Ferrer I, Artuch R. Total homocysteine in pediatric patients. *Clin Chem.* 1997; 43: 690-691.