

Homocisteína como factor de riesgo cardiovascular

M. Sánchez Bayle

Unidad de Epidemiología. Hospital del Niño Jesús. Madrid.

(*An Esp Pediatr* 2002; 56: 399-401)

Sólo el 50% de los episodios de enfermedad cardiovascular en países desarrollados pueden atribuirse a factores genéticos y ambientales conocidos¹. Por ello, desde hace tiempo se buscan nuevos factores que permitan comprender la etiopatogenia de la enfermedad cardiovascular y su mejor prevención.

En este orden de cosas se han señalado hasta 248 factores de riesgo cardiovascular (FRC)². En 1992, Stamler³ señala los FRC mayores por considerarlos suficientemente establecidos. Posteriormente, la Conferencia de Bethesda⁴ fijó cuatro categorías de FRC, según el grado de asociación establecido, la utilidad de identificarlos y su respuesta ante la intervención. Además, Grundy et al, en 1999⁵ establecen una clasificación entre factores de riesgo causales, condicionales y predisponentes en relación al nivel de evidencia existente.

En todos ellos aparece la homocisteína como FRC, aunque como un factor de la categoría III en la Conferencia de Bethesda (FRC asociados a un elevado riesgo de enfermedad cardiovascular y que si se modifica puede disminuirse el riesgo) o en el grupo de los condicionales de Grundy (FRC asociados a un aumento de enfermedad cardiovascular en los que todavía no se ha documentado de manera inequívoca su relación causal con la enfermedad)^{4,5}. En cualquier caso, y con la prudencia que debe abordarse todo lo relacionado con el tema, parece que nos encontramos ante un nuevo FRC que tiene un interés especial por la capacidad de intervención sobre el mismo.

Desde hace 20 años se postula que niveles moderadamente altos de la concentración total de homocisteína en plasma pueden estar asociados a un aumento de riesgo de enfermedad cardiovascular. La elevada concentración de homocisteína en tejidos y fluidos biológicos que se observa en los defectos de sulfuración o remetilación de este aminoácido, causa accidentes vasculares prematuros que constituyen la principal causa de morbimortalidad en pacientes afectados de homocistinurias no tratadas.

La homocisteína es un aminoácido sulfurado derivado de la metionina ingerida en la dieta a través de las proteínas de origen animal. El 1% circula como fracción libre en el plasma, el 70-80% se encuentra unido a proteínas plasmáticas (albúmina fundamentalmente) y el restante 20-30% en compuestos intermedios de su metabolismo combinándose con cisteína formando el disulfuro mixto cisteína-homocisteína, o con ella misma produciendo homocistina^{6,7}. Se metaboliza por remetilación o transulfuración a nivel hepático. En la primera, la homocisteína, va a producir cistationina y cisteína con la intervención de la cistationina- β -sintetasa (CBS), utilizando a la piridoxina como cofactor. En la remetilación interviene la 5-metilte-trahidrofolato-homocisteína S-metiltransferasa que es activada por la cobalamina⁸. Hay además otra vía hepática que transforma la homocisteína en metionina activada por la glicina-betaína⁹. Las vitaminas B₆, B₁₂ y el folato se comportan como precursores o metabolitos intermedios^{6,8}. La homocisteína es eliminada por excreción renal fundamentalmente. Las concentraciones normales de homocisteína se encuentran entre 5-15 $\mu\text{mol/l}$. Se considera hiperhomocistinemia moderada niveles de 16-30 $\mu\text{mol/l}$, intermedia entre 30 y 100 $\mu\text{mol/l}$ y grave de más de 100 $\mu\text{mol/l}$ ^{9,10}.

Existen diversos factores implicados en una elevación de las concentraciones de homocisteína en el plasma. Pueden ser genéticos, como el déficit de CBS, que es la causa más frecuente de hiperhomocistinemia y de homocistinuria clásica¹²; el déficit de 5,10-metilenotetrahidrofolato reductasa (MTHFR), donde se han identificado por el momento nueve mutaciones en los pacientes con deficiencia grave causante de homocistinuria y 3 genotipos del polimorfismo de la 5-MTHFR que producen una actividad enzimática residual del 50% y una hiperhomocistinemia moderada. La mutación causante de esta variante es considerada por sí misma un factor de riesgo genético de enfermedad cardiovascular, habiéndose de-

Correspondencia: Dr. M. Sánchez Bayle.
Avda. Menéndez Pelayo, 65. 28009 Madrid.
Correo electrónico: msanchez@hnjs.insalud.es

Recibido en enero de 2002.

Aceptado para su publicación en febrero de 2002.

mostrado en el 15% de pacientes cardiovasculares en relación con el 5% de controles¹²⁻¹⁵. Hay que tener en cuenta que la hiperhomocistinemia en este caso está mediada por los niveles de folato¹⁶. En este número de ANALES ESPAÑOLES DE PEDIATRÍA se publican dos interesantes artículos sobre el polimorfismo 677C → T de la MTHFR. Así mismo están los déficit en el metabolismo de cobalamina que interfieren con la síntesis de metilcobalamina y con ello se impide la remetilación de homocisteína a metionina.

Véanse págs. 402-408 y 409-415

Otra causa de hiperhomocistinemia son los déficit nutricionales, entre ellos el de folato, que como ya se ha señalado interactúa con los déficit genéticos de la MTHFR^{16,17}, y los déficit de vitamina B₁₂ y B₆¹⁷.

Se ha encontrado hiperhomocistinemia en enfermedades como anemia perniciosa, insuficiencia renal, hipotiroidismo, psoriasis y diversos tumores (leucemia linfoblástica aguda, cáncer de pulmón, ovario o páncreas)^{18,19}, así como en la utilización de fármacos como metotrexato, carbamacepina y fenitoína (antagonistas del folato), teofilina y anticonceptivos estrogénicos (antagonistas de la vitamina B₆)¹⁸.

Otros factores implicados en la elevación de homocisteína son la edad avanzada, el género, la menopausia, el consumo de tabaco, el consumo elevado de alcohol (el consumo moderado parece ser que disminuiría los niveles de homocisteína), la ingesta de té y café y la obesidad^{20,21}.

Se han propuesto diversos mecanismos fisiopatológicos para explicar la relación entre hiperhomocistinemia y aterosclerosis. Todas las hipótesis apuntan hacia tres campos de acción:

1. *Efecto tóxico sobre las células endoteliales.* A través de la formación de radicales libres (peróxido de hidrógeno catalizado por cobre), generado por la autooxidación de los grupos disulfuro. Esta citotoxicidad puede ser moderada por la presencia de óxido nítrico (ON), reaccionando con la homocisteína en condiciones fisiológicas formando un complejo 5-nitrosohomocisteína, que junto con la 5-nitrosocisteína poseen una fuerte actividad antiplaquetaria y vasodilatadora.

2. *Aumento de la adherencia plaquetaria.* Impidiendo la liberación de ON por las células endoteliales y produce en consecuencia daño celular y descamación.

3. *Modificación de los factores de coagulación.* Alterando el equilibrio entre los factores procoagulantes y anticoagulantes, inhibiendo la síntesis y secreción de trombomodulina, reduciendo la actividad de proteína C, induciendo la activación de factor V, disminuyendo la an-

titrombina III, aumentando la afinidad de la lipoproteína a por la fibrina lo que inhibe la plasmina y disminuyen la fijación del plasminógeno a su receptor, inhibiendo la actividad proteolítica²²⁻²⁴.

En adultos se suele considerar la cifra de 10 μmol/l como la máxima deseable⁶, aunque debe tenerse en cuenta la presencia de otros factores de riesgo. En la población infantil no hay valores claramente establecidos, soliendo usarse el percentil 95 como límite deseable. La prevalencia de la hiperhomocistinemia se ha estimado en torno al 5% en la población general y del 13-47% entre pacientes con enfermedad aterosclerótica sintomática^{24,25}.

El interés de estudiar la hiperhomocistinemia radica no sólo en su condición de factor de riesgo cardiovascular, sino también en su carácter reversible al aumentar el aporte dietético o mediante suplementos farmacológicos de vitaminas B₆, B₁₂ y folato. El tratamiento con ácido fólico solo o combinado con vitamina B₆ y B₁₂ disminuye la homocisteína incluso en personas que no presenten déficit vitamínico^{27,28}. Esta situación ha hecho que se preconice el enriquecimiento con folato de alimentos de uso común, en la idea de que podrían prevenirse no sólo las enfermedades cardiovasculares, sino también algunas complicaciones del embarazo y la enfermedad de Alzheimer, procesos éstos relacionados con niveles elevados de homocisteína^{29,30}.

BIBLIOGRAFÍA

- Whisnant JP. Modeling of risk factors for ischemia stroke: The Willis lecture. *Stroke* 1997; 28: 1839-1843.
- Hopkins PN, Williams RR. Identification and relative weight of cardiovascular risk factors. *Cardiol Clin* 1986; 4: 3-31.
- Stamler J. Established major coronary risk factors. En: Marmot M, Elliot P, eds. *Coronary heart disease: From aetiology to public health*. Oxford: Oxford University Press, 1992.
- Pearson TA, Fuster V. Executive summary. 27th Bethesda Conference. Matching the intensity of risk factors management with the hazard for coronary disease events. *J Am Coll Cardiol* 1996; 961-963.
- Grundy SM, Pasternak R, Greenland P, Smith S Jr, Fuster V. Assessment of cardiovascular risk by use of multiple-risk-factor assessment equations. A statement for healthcare professionals from the American Heart Association and the American College of Cardiology. *Circulation* 1999; 100: 1481-1292.
- X Pinto. Hiperhomocisteinemia. Diagnóstico y tratamiento. *Clin Invest Arterioscler* 2001; 13: 50-58.
- Veland PM. Homocysteine species as components of plasma redox thiol status. *Clin Chem* 1995; 41: 340-342.
- Finkelstein JD. The metabolism of homocysteine: Pathways and regulation. *Eur J Pediatr* 1998; 157 (Suppl 2): 40-44.
- Finkelstein JD, Martin JJ, Harry BK, Kyle WE. Regulation of hepatic betaine-homocysteine methyltransferase by dietary betaine. *J Nutr* 1983; 113: 519-521.
- Still RA, Mc Dowell IF. Clinical implications of plasma homocysteine measurement in cardiovascular disease. *J Clin Pathol* 1998; 51: 183-188.

11. Refsum H, Fiskerstrand T, Guttormsen AB, Veland PM. Assessment of homocysteine status. *J Inher Metab Dis* 1997; 20: 286-294.
12. Mudd SH, Skovby F, Levy HL, Pettigrew KD, Wilcken B, Pyeritz RE et al. The natural history of homocystinuria due to cystathionine beta-synthetase deficiency. *Am J Hum Genet* 1985; 37: 1-31.
13. Kang SS, Wong PW, Susmano A, Sora J, Nouris M, Ruggie N et al. Thermolabile methylenetetrahydrofolate reductase: An inherited risk factor for coronary artery disease. *Am J Hum Genet* 1991; 48: 536-545.
14. Frosst P, Blom HJ, Milos R, Goyette P, Sheppard CA, Matthews RG et al. A candidate genetic risk factor for vascular disease: A common mutation in methylenetetrahydrofolate reductase. *Nat Genet* 1995; 10: 111-113.
15. Klijitmans LAJ, Van dan Heuvel LP, Boers GJH, Frosst P, Stevent EM, Van Osot BA et al. Molecular genetic analysis in mild hyperhomocysteinemia: A common mutation in the methylenetetrahydrofolate reductase gene is a genetic risk factor for cardiovascular disease. *Am J Hum Genet* 1996; 58: 35-41.
16. Jacques PF, Bostom AG, Williams RR, Ellison RC, Eckfeldt JH, Rosenberg IH et al. Relation between folate status, a common mutation in methylenetetrahydrofolate reductase, and plasma homocysteine concentrations. *Circulation* 1996; 93: 7-9.
17. Selhub J, Jacques PF, Wilson PW, Rush D, Rosenberg IH. Vitamin status and intake as primary determinants of homocysteinemia in an elderly population. *JAMA* 1993; 270: 2693-2698.
18. Kang SS, Wong PWK. Genetic and non genetic factors for moderate hyperhomocysteinemia. *Atherosclerosis* 1996; 119: 135-138.
19. Bostom AG, Lathrop L. Homocysteinemia in end-stage renal disease: Prevalence, etiology, and potential relation ship to arteriosclerotic outcomes. *Kidney Int* 1997; 52: 10-20.
20. Vollstedt SE, Refsum H, Ueland PM. Population determinants of homocysteine. *Am J Clin Nutr* 2001; 73: 499-500.
21. Halsted CHH. Lifestyle on homocysteine and alcohol paradox. *Am J Clin Nutr* 2001; 73: 501-502.
22. Kang SS, Won PWK, Malinow MR. Hyperhomocysteinemia as a risk factor for occlusive vascular disease. *Ann Rev Nutr* 1992; 12: 81-84.
23. Selhub J, Jacques PF, Bostom AG, D'Agostino RB, Wilson PW, Belanger AJ et al. Association between plasma homocysteine concentrations and extracranial carotid-artery stenosis. *N Engl J Med* 1995; 332: 286-291.
24. Mc Cully KS. Homocysteine and vascular disease. *Nat Med* 1996; 2: 386-389.
25. Omenn GS, Beresford SA, Motulsky AG. Preventing coronary heart disease: B vitamins and homocysteine. *Circulation* 1998; 97: 421-424.
26. Malinow MR, Duell PB, Hess DL, Anderson PH, Kruger WD, Phillipson BE et al. Reduction of plasma homocysteine levels by breakfast cereal fortified with folic acid in patients with coronary heart disease. *N Engl J Med* 1998; 338: 1009-1015.
27. Homocysteine Lowering Trialists' Collaboration. Lowering blood homocysteine with folic acid based supplements: Meta-analysis of randomized trials. *Br Med J* 1998; 316: 894-898.
28. Peterson JC, Spence JD. Vitamins and progression of atherosclerosis in hyperhomocysteinemia. *Lancet* 1998; 351: 263.
29. Ray JG, Laskin CA. Folic acid and homocyst(e)ine metabolic defects and the risk of placental abruption, pre-eclampsia and spontaneous pregnancy loss: A systematic review. *Placenta* 1999; 20: 519-529.
30. Selhub J, Bagley LC, Miller J, Rosenberg IH. B vitamin, homocysteine, and neurocognitive function in the elderly. *Am J Clin Nutr* 2000; 71 (Suppl 2): 614-620.