

Réplica

Sr. Editor:

La concentración de homocisteína se encuentra influida por factores bioquímicos, genéticos y medioambientales. Dentro de estos factores se encuentran el ácido fólico, folato intraeritrocitario, vitamina B₁₂, insulina, polimorfismo C677T y A1298C, edad, sexo, situación geográfica, etc.¹. Son muchos los factores que se han relacionado o se intentan asociar con las concentraciones de homocisteína, de ahí que los resultados puedan llegar a ser dispares o incluso contradictorios. Lo que sí parece claro es que la concentración alta de homocisteína aumenta el riesgo de padecer cierto tipo de enfermedades vasculares, hematológicas o de presentar una descendencia afectada de defecto del tubo neural²⁻⁵.

Según lo expuesto en nuestro artículo, se sigue sugiriendo que la concentración de homocisteína en niños sanos depende más de factores bioquímicos como el ácido fólico y éste, a su vez, se encuentra condicionado por las concentraciones de folato intraeritrocitario. En el artículo publicado se ha querido hacer hincapié en esta última determinación, ya que es la que creemos que aporta mayor información. A este respecto se presentan unos valores de referencia en el grupo de población sobre el que existen pocos datos publicados; por ello, parece importante que cada centro establezca sus propios valores de referencia sobre los que establecer sus diagnósticos⁶.

Se ha descrito que existe una asociación entre la hiperhomocisteinemia y el genotipo TT de la mutación C677T del gen *MTHFR* en situaciones en las que la concentración plasmática de ácido fólico es baja^{7,8}. Estos resultados deben tomarse con cierta precaución, debido a que están realizados en países donde participan una serie de factores demográficos, étnicos, etc., distintos a los existentes en nuestro entorno. Además, las concentraciones de ácido fólico y la prevalencia de la mutación T677T en países mediterráneos es superior a la del resto de países.

Asumiendo la relación entre la hiperhomocisteinemia y el genotipo T677T, en nuestra población tendría una importancia muy relativa, puesto que las concentraciones de ácido fólico se encuentran dentro de los valores normales y por encima de las presentadas en otros estudios⁹. Por ello, ajustándonos al grupo de edad estudiado, la valoración de la concentración de homocisteína vendría dada principalmente por la edad y las concentraciones de ácido fólico y folato intraeritrocitario. Si nos centramos en algunos estudios realizados en pacientes con distintas enfermedades hematológicas², gastrointestinales¹⁰, trasplantados renales¹¹, etc., los resultados son similares, ausencia de asociación con el genotipo C677T y correlación inversa con las concentraciones de ácido fólico.

No estamos de acuerdo con la consideración de que la edad se considere un factor confundidor, ya que si al aumentar la edad la concentración de homocisteína aumenta y la concentración de ácido fólico disminuye, parece que debe existir otro factor que interactúe, puesto que el efecto del genotipo T677T es constante durante toda la vida y su acción quedaría limitada al momento en que las concentraciones de ácido fólico fuesen bajas. El incremento en la concentración de homocisteína con la edad se ha relacionado con el estilo de vida (tabaco, café, alcohol, vida sedentaria), que es mínimo en la infancia, pero se incrementa en la adolescencia y está más acentuado en la edad adulta, en la que se pueden sumar otros determinantes (función renal, estrógenos, etc.)¹².

Puesto que en niños sanos no se ha encontrado relación entre el genotipo T677T y las concentraciones de homocisteína, creemos que la concentración plasmática de ácido fólico es el principal determinante de la homocisteína. Unas concentraciones óptimas de ácido fólico o folato intraeritrocitario permiten mantener las concentraciones de homocisteína por debajo de las consideradas patológicas, con independencia del genotipo C677T presente. En el caso de presentarse patologías relacionadas con un aumento de la concentración de homocisteína, el proceso debería ser determinar los valores de la misma y, en caso de ser patológicos, realizar una intervención de tipo dietético (aumento de la ingesta de alimentos ricos en folato) o farmacológico (especialidades farmacéuticas con ácido fólico).

Por último, debe pensarse en la posible existencia de otra serie de factores genéticos que puedan actuar en el aumento de la concentración de homocisteína en determinadas enfermedades, ya que la presencia del polimorfismo C677T no explicaría todos los casos².

**J.I. Gutiérrez Revilla^a, F. Pérez Hernández^b,
M. Tamarillas Salvador^a y M.^aT. Calvo Martín^a**

^aServicio de Bioquímica Clínica. Sección de Genética. Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza. España.

^bFarmacéutica. Servicio Cántabro de Salud. Cardenal Herrera Oria. Santander. España.

Correspondencia: Dr. J.I. Gutiérrez Revilla. Sección de Genética. Servicio de Bioquímica Clínica. Hospital Universitario Miguel Servet. P.^o Isabel La Católica, 1 y 3. 50009 Zaragoza. España. Correo electrónico: joseignaciogutierrez@redfarma.org

BIBLIOGRAFÍA

1. Wiemels JL, Smith RN, Taylor GM, Eden OB, Alexander FE, Greaves MF, et al. Methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) polymorphisms and risk of molecularly defined subtypes of childhood acute leukaemia. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002;98:4004-9.
2. Gallistl S, Sudi K, Mangge H, Erwa W, Borkenstein M. Insulin an independent correlate of plasma homocysteine levels in obese children and adolescents. *Diabetes Care* 2000;23:1348-52.
3. Folsom AR, Nieto FJ, McGovern PG, Tsai MY, Malinow MR, Eckfeldt JH, et al. Prospective study of coronary heart disease incidence in relation to fasting total homocysteine related genetic polymorphisms, and B vitamins: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Circulation* 1998;98:204-10.
4. Yoo JH, Chung CS, Kang SS. Relation of plasma homocysteine to cerebral infarction and cerebral atherosclerosis. *Stroke* 1998;29:2478-83.
5. Temple ME, Luzier AB, Kazierad DJ. Homocysteine as a risk factor for atherosclerosis. *Ann Pharmacother* 2000;34:57-65.
6. Hicks JM, Cook J, Godwin ID, Soldin SJ. Vitamin B₁₂ and folate. Pediatric reference ranges. *Arch Pathol Lab Med* 1993;117:704-6.
7. Delvin EE, Rozen R, Merouani A, Genest J, Lambert M. Influence of methylenetetrahydrofolate reductase genotype, age, vitamin B₁₂, and folate status on plasma homocysteine in children. *Am J Clin Nutr* 2000;72:1469-73.
8. Saw S-M, Yuan J-M, Ong Ch-N, Arakawa K, Lee H-P, Coetzee GA, et al. Genetic, dietary, and other lifestyle determinants of plasma homocysteine concentrations in middle-aged and older Chinese men and women in Singapore. *Am J Clin Nutr* 2001;73:232-9.

9. Bates CJ, Mansoor MA, Gregory J, Pentiev K, Prentice A. Correlates of plasma homocysteine, cysteine and cysteinyl-glycine in respondents in the British National Diet and Nutritional Survey of young people aged 4-18 years, and a comparison with survey of people aged 65 years and over. *Br J Nutr* 2002; 87:71-9.
10. Nakano E, Taylor CJ, Chada L, McGaw J, Powers HJ. Hyperhomocystinemia in children with inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2003;37:586-90.
11. Aldamiz-Echevarría L, Sanjurjo P, Vallo A, Aquino L, Pérez-Nanclares, Gimeno P, et al. Hyperhomocysteinemia in children with renal transplants. *Pediatr Nephrol* 2002;17:718-23.
12. Mainou C, García N, Vilaseca MA, Ferrer I, Meco JF, Mainou A, et al. Hiperhomocistinemia y polimorfismo 677C-T de la 5,10-metilenotetrahidrofolato reductasa en hijos de pacientes con enfermedad coronaria prematura. *An Esp Pediatr* 2002;56: 402-8.