

Homocisteína en Enfermedad y Riesgo Vascular

* Sosa Medellín Miguel Ángel

Introducción

Las enfermedades cardiovasculares constituyen la causa más frecuente de morbilidad y mortalidad en los países desarrollados. La prevención primaria y el tratamiento consumen una importante proporción de recursos. El proceso de estas enfermedades es común (ateroesclerosis) pero sus factores desencadenantes son múltiples y sus manifestaciones clínicas pueden ser diferentes, dependiendo del territorio vascular afectado.

La aterosclerosis juega un papel central en tres de las primeras cinco causas de mortalidad en México. Se trata de un proceso multifactorial causado por condiciones que dañan el endotelio vascular en forma crónica y existen factores de riesgos cardiovasculares reconocidos en múltiples estudios *in vitro*, epidemiológicos y clínicos que contribuyen de manera sustancial a su desarrollo; la dislipidemia son los que tradicionalmente se han identificado como la principal causa de la aterosclerosis. Sin embargo el proceso va más allá de las alteraciones de los ácidos grasos. Entre esta variabilidad de factores la homocisteína se ha asociado con las enfermedades cardiovasculares, proponiéndose para este aminoácido un papel en la causa de las lesiones ateroscleróticas.⁽¹⁾ Tomado en cuenta como un factor de riesgo no tradicional según F. Boudi y cols.⁽²⁾

En 1969 el Dr. Kilmer McCully patólogo de la Universidad de Harvard, propuso por primera vez un vínculo entre niveles elevados de homocisteína y daño vascular después de tomar notas de 2 pacientes con niveles elevados de homocisteína, a partir de ese momento se dilucidaron varios mecanismos en la patogenia de la aterosclerosis.⁽³⁾

Metabolismo

La homocisteína es un aminoácido sulfurado originado a partir de la demetilación de la metionina.⁽⁴⁻⁶⁾ Su metabolismo depende de las vitaminas del complejo B, B12 (cobalamina), B6 (piridoxina), ácido fólico y B2 (riboflavina).⁽⁷⁾

La homocisteína es metabolizada por demetilación o Transulfuración.

Demetilación

Bajo condiciones de poca ingesta de proteínas, la homocisteína es metabolizada principalmente a través de una de las dos vías de la metionina. En el hígado una cantidad importante de homocisteína es demetilada por betaina-homocisteína metiltransferasa. En otros tejidos la metilación es catalizada por metionina sintetasa con N5 – methyltetrahidrofolato (derivada de la ingesta de folatos). La vitamina B 12 es el principal cofactor de metionina sintasa.

Transulfuración

Cuando la vía de la demetilación está saturada o se requiera cisteína, la homocisteína se convierte en cistationina y cisteína por la enzima cistationina beta sintasa, siendo la vitamina B6 cofactor esencial. La cisteína puede ser metabolizada a sulfato y excretada en la orina.

Dentro de los factores que incrementan los niveles de homocisteína en el plasma son defectos genéticos, deficiencias nutricionales como la carencia de ácido fólico, vitaminas del complejo B. enfermedades como anemia perniciosa, deterioro renal, hipotiroidismo, neoplasias, psoriasis, fármacos antagonistas de folatos como metotrexate, fenitoína, carbamazepina, antagonistas de vitamina B 6 (teofilina, azarabina, tabaquismo), sexo masculino, la edad y menopausia.⁽⁸⁾

Mecanismo de Daño Vascular

La hiperhomocisteinemia es una entidad que se define como los valores altos en la sangre de homocisteína (niveles normales séricos de homocisteína en ayuno son de 5 – 15 $\mu\text{mol/L}$, se consideran valores moderadamente elevados entre 16 y 30 $\mu\text{mol/L}$).⁽⁵⁾ La acumulación de homocisteína y sus metabolitos es resultado de la alteración de sus vías metabólicas, cistationina B sintasa, defectos en la síntesis de metilcobalamina o anomalía en la tetrahidrofolato reductasa, tres cofactores/vitaminas son necesarios para los 3 caminos metabólicos, piridoxal 5 fosfato, metilcobalamina y folato.⁽⁹⁾

* Residente 3er año Medicina de Urgencias.
IMSS, HGZ 33, Monterrey, N.L.

Fecha de recepción: 20 de septiembre de 2011
Fecha de aceptación: 5 de marzo de 2012

Durante los últimos 30 años la evidencia apoya a la asociación de disfunción vascular con niveles elevados de homocisteína según múltiples estudios in vivo e in vitro. Un mecanismo clave que predispone a la enfermedad cardiovascular es la disfunción endotelial. La homocisteína induce la disfunción endotelial en parte por la promoción de estrés oxidativo mediante la inhibición de la traducción de glutatión peroxidasa-1 la cual es un antioxidante importante de las células vasculares, mayor expresión de óxido nítrico sintasa, con lo que modifica el equilibrio redox de las células endoteliales hacia el estrés oxidante. La hiperhomocisteinemia produce un estado protrombótico, ocasionado por una mayor activación plaquetaria y atenuación de la fibrinólisis.⁽¹⁰⁾

Los pacientes con homocisteinemia grave presentan enfermedad aterotrombótica prematura en todos los territorios vasculares (coronario, cerebral, vascular periférico). Probablemente la toxicidad endotelial, la modificación oxidativa de las lipoproteínas de baja densidad y los efectos protrombóticos de la homocisteína son algunos de los mecanismos implicados en esta relación.

En algunos de los estudios epidemiológicos realizados en la población general se ha observado que la hiperhomocisteinemia moderada se asocia con un mayor riesgo de enfermedades cardiovasculares, si bien otros estudios no han podido confirmar esta relación. Recientemente se han publicado dos meta análisis de estudios poblacionales en los que se ha constatado que una concentración de homocisteína un 25 % inferior se asociaba a una reducción del 11- 16 % en el riesgo de enfermedad coronaria. La American Heart Association no recomienda generalizar la determinación de homocisteína en la población general, aun que ha sugerido que en determinados grupos de pacientes por ejemplo, en los afectados de insuficiencia renal o en los que presentan aterotrombosis prematura sin otros factores de riesgo asociado podrían determinarse la concentración de homocisteína e indicarse un tratamiento con ácido fólico, vitamina B 6 y vitamina B 12 en caso de encontrarse elevada. En varios estudios epidemiológicos realizados en pacientes que habían sufrido un síndrome coronario agudo, la elevación moderada de homocisteína se asocia con un mayor riesgo de nuevos episodios cardiovasculares. La hiperhomocisteinemia también se ha relacionado con el desarrollo de insuficiencia cardíaca en un estudio realizado en la población de Framingham.

Concentraciones elevadas de homocisteína se asociaron a un incremento de entre dos y cuatro veces en el riesgo de padecer insuficiencia cardíaca en relación con los pacientes con cifras inferiores. Probablemente el aumento en el estrés oxidativo causado por la homocisteína podría contribuir a la disfunción y fibrosis miocárdica.⁽¹¹⁾

La homocisteína ha ido cobrando un gran interés en los últimos años al comprobarse que el aumento de sus valores plasmáticos está implicado en el desarrollo de diversas enfermedades destacando especialmente su asociación con la aterosclerosis.⁽¹²⁾

Tratamiento simple y barato en forma de vitaminas del complejo B pueden disminuir sustancialmente los niveles de homocisteína en la mayoría de las personas. Un reciente meta análisis de 25 ensayos controlados aleatorios en 2595 pacientes encontraron que dosis diarias de al menos 0.8 mg de ácido fólico reduce los niveles de homocisteína en alrededor del 23 %.⁽⁶⁾

Literatura relacionada con riesgo vascular y homocisteína.

Renzhe Cui y cols. en su estudio llamado DIETARY FOLATE AND VITAMIN B 6 AND B 12 INTAKE IN RELATION TO MORTALITY FROM CARDIOVASCULAR DISEASES, en un total de 23119 hombres y 35611 mujeres en edad de 40–79 años. En sus resultados encontraron que la dieta con folato y vitamina B 6 se asocio inversamente con la mortalidad por insuficiencia cardíaca en hombres y con la mortalidad por accidente cerebrovascular, cardiopatía isquémica y enfermedad cardiovascular total en mujeres, y concluyen que el alto consumo dietético de folatos y vitamina B 6 se asociaron con un menor riesgo de mortalidad por accidente cerebrovascular, enfermedad coronaria e insuficiencia cardíaca entre los japoneses.⁽¹³⁾

Ribo M. y cols. en su estudio PAPEL DE LA HOMOCISTEINA EN LA FASE HIPERAGUDA DEL ICTUS, tras determinar la homocisteína plasmática en 136 pacientes con ictus, determinaron valores de homocisteína plasmáticos superiores a los normales tanto en pacientes con ictus isquémico, como en aquellos con hemorragia intracraneal. Concluyendo que todos los tipos etiológicos de ictus isquémico y hemorragias intracraneales presentan niveles elevados de homocisteína plasmática.⁽⁴⁾

Castro S. y cols. en un estudio transversal, prospectivo, de tipo casos y controles llamado, PREVALENCIA DE HIPERHOMOCISTEINEMIA EN UN GRUPO DE PACIENTES CON DIAGNOSTICO DE DIABETES MELLITUS TIPO 2 EN EL ESTADO DE YUCATAN, MEXICO,

en donde a cada paciente se le determinaron los valores de perfil de lípidos, glucosa, creatinina y homocisteína, se estudiaron a 98 sujetos, 50 pacientes con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2 y 48 controles sanos pareados de acuerdo con edad y género. Sus resultados fueron que los valores de homocisteína fueron mayores en el grupo control que en el grupo de diabéticos y se relaciono los valores de homocisteína con las concentraciones de creatinina.⁽¹⁾

Escóbales N. y cols. en su estudio, **CONCENTRACIONES TOTALES DE HOMOCISTEINA PLASMÁTICA EN PACIENTES PUERTORRIQUEÑOS CON CARDIOPATÍA ISQUEMICA**, tras medir aleatoriamente los niveles séricos de homocisteína a 70 pacientes hospitalizados en el centro cardiovascular de puerto rico y el Caribe, obtuvo como resultados que la concentración promedio de homocisteína en plasma fue similar a la encontrada en el estudio de Framingham cuando es ajustada por la edad, y concluyeron que la concentración de homocisteína plasmática no predice fiablemente la gravedad de las lesiones de cardiopatía isquémica en la población puertorriqueña.⁽¹⁴⁾

Vázquez C. y cols. en su estudio **HIPERHOMOCISTEINEMIA EN INFARTO CEREBRAL AGUDO**, realizaron un estudio descriptivo en enfermos con diagnóstico de infarto cerebral agudo y se estudiaron 22 pacientes de ambos sexos entre 40 y 85 años de edad. Sus resultados fueron que en 13 de 22 pacientes se encontraron niveles elevados de homocisteína sérica. Concluyen un aumento de homocisteína fue encontrada en 59 % de los pacientes con infarto cerebral.⁽¹⁵⁾

George C. y cols. en su estudio **ASSOCIATION OF DIABETES, HOMOCYSTEINE, AND HDL WITH COGNITION AND DISABILITY AFTER STROKE**. Encontraron como resultados tras ser evaluados a los pacientes con el examen mini mental y la escala modificada de rankin tras un seguimiento de 2 años, que la raza no blanca, el incremento de la edad, evento vascular cerebral recurrentes, diabetes mellitus y la homocisteína fueron predictores independientes de menos éxito en la recuperación cognitiva.⁽¹⁶⁾

En el estudio **EFFECTS OF HOMOCYSTEINE – LOWERING WITH FOLIC ACID PLUS VITAMIN B 12 VS PLACEBO ON MORTALITY AND MAJOR MORBIDITY IN MYOCARDIAL INFARCTION SURVIVORS** se realizó un ensayo doble ciego controlado aleatorizado de 12064 pacientes que sobrevivieron a un infarto agudo al miocardio en los hospitales de

atención médica en el reino unido entre 1998 y 2008 se administró 2 mg de ácido fólico y 1 mg de vitamina b 12 vs placebo. Donde se concluyó que reducciones sustanciales a largo plazo de los niveles de homocisteína en la sangre con ácido fólico y vitamina B 12 no tenía efectos beneficiosos sobre resultados vasculares, pero tampoco se asocia con efectos adversos sobre incidencia de cáncer.⁽¹⁷⁾

Manohara P. y cols. realizaron la medición de niveles de homocisteína en 48 a 72 horas de ingreso y a las 6 semanas después del alta de cuidados coronarios, en un segundo grupo de 15 pacientes se midió en los días 1 y 3 de hospitalización. Los resultados arrojaron nivel medio de homocisteína durante el infarto agudo al miocardio fue significativamente más alto que a las 6 semanas. En el grupo de 15 pacientes el nivel de homocisteína medido en el día 3 fue mayor que en el día 1. Basados en las determinaciones de las 48 a las 72 hrs y a las 6 semanas 31 y 22 pacientes respectivamente presentaron niveles anormales de homocisteína.⁽¹⁸⁾

En el estudio **HOMOCYSTEINE LOWERING WITH FOLIC ACID AND B VITAMINS IN VASCULAR DISEASE**, asignaron aleatoriamente a 5522 pacientes de 55 años o más que tenían enfermedad vascular o diabetes a tratamiento diario ya sea con ácido fólico 2.5 mg, 50 mg vitamina B 6 y 1 mg de vitamina B 12 o con placebo durante 5 años. Los resultados arrojaron una disminución plasmática de homocisteína en 2.4 mmol/l en el grupo de tratamiento activo y un aumento de un 0.8 mmol / l en el grupo placebo. En comparación con el placebo, el tratamiento activo no disminuyó significativamente el riesgo de muerte por causas cardiovasculares, además menos pacientes presentaron eventos cerebrales al estar en el grupo de tratamiento activo.⁽¹⁹⁾

En el estudio de Saposnik G y cols. llamado **HOMOCYSTEINE LOWERING THERAPY AND STROKE RISK, SEVERITY, AND DISABILITY. ADDITIONAL FINDINGS FROM THE HOPE 2 TRIAL**. Analizaron los resultados de accidente cerebrovascular entre los participantes en el Heart Outcomes Prevention Evaluation 2 (HOPE 2) . Se tomaron 5522 adultos con enfermedad cardiovascular conocida con un aporte diario de 2.5 mg de ácido fólico, 50 mg de vitamina B 6 y 1 mg de vitamina B 12 o placebo durante 5 años de seguimiento. Encontraron que la concentración de homocisteína disminuyó 2.2mmol/l en el grupo de terapia con vitaminas y aumento en 0.80mmol/l en el grupo placebo.

La tasa de incidencia de accidentes cerebro vasculares fue de 0.88 x 100 personas por año en el grupo de vitaminas y de 1.15 x 100 personas por año en el grupo placebo. Además redujo el índice de accidente cerebrovascular no fatal, sin repercutir sobre el déficit neurológico a las 24 horas. Por lo tanto concluyen que la reducción de homocisteína con ácido fólico y vitaminas B6 y B12 redujo el riesgo de apoplejía en general pero no gravedad del accidente cerebrovascular o discapacidad.⁽²⁰⁾

Conclusiones

Los niveles séricos de homocisteína en sangre están tomando mucha importancia actualmente ya que está relacionada con problemas cardiovasculares cuando esta se encuentra en niveles elevados. Si tomamos en cuenta que uno de los factores de riesgo para presentar niveles alterados de esta es la falta de aporte de complejo B así como ácido fólico y en nuestro país (México) una parte importante de la población cuenta con diabetes mellitus tipo 2, hipertensión arterial, obesidad, sedentarismo, así como una mala alimentación se podría emplear medidas para comenzar a cubrir este factor de riesgo cardiovascular, además de que la terapéutica es barata y cualquier centro de salud privado o de gobierno podría sustentar tales fármacos sin problemas. Aunque hay evidencia en estudios importantes de no tener efecto sobre la ingesta de complejo B y ácido fólico habría que tomarse en cuenta la dosis diaria manejada ya que encontramos un parámetro de solo 2 mg diarios de ácido fólico el cual se podría implementar hasta los 5 mg, además de las características genéticas y del tipo de población en el cual fueron realizados y la forma de administración de este fármaco su estado de nutrición y por qué no sus mediciones séricas de ácido fólico y complejo B ya que los efectos negativos podrían deberse a otros factores de riesgo presentes en esos pacientes.

Bibliografía.

- 1.- Castro C, Lara D, Solís F. Prevalencia de hiperhomocisteinemia en un grupo de pacientes con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2 en el estado de Yucatán, México. *Med Int Mex* 2010; 26(3):207-212
- 2.- Boudi F, Chowdhury H. Risk factors for coronary artery disease. *Emedicine specialties – cardiology – atherosclerosis and risk factors*. (serial on line) 2010 aug. Review article. URL: <http://www.medscape.com>.
- 3.- Herbert A. homocysteine and cardiovascular disease. *Nutrition bytes* 4 (1) article 2, 1998. <http://escholarship.org/uc/item/8zz9j3hd>.

- 4.- Ribo M, Montaner J, Monasterio J, Molina C, Arenillas J, Chacón P, Álvarez-Sabin J. Papel de la homocisteína en la fase hiperaguda del ictus. *Neurología* 2004; 19(1).
- 5.- Gil Núñez A. Homocisteína: ¿factor de riesgo vascular?. *Neurología* 2004; 19(1).
- 6.- Lonn E. Homocysteine in the prevention of ischemic heart disease, stroke and venous thromboembolism: therapeutic target or just another distraction?. *Current opinion in hematology*. 2007 14:481-487.
- 7.- Llevadot J. Homocisteína y enfermedad coronaria aterotrombótica. *Med Clin (Barc)*. 2007; 129(8):295-6
- 8.- Graeme J. Homocysteine and vascular disease. *The Lancet* 1999; 354.
- 9.- Mandava P, Kent T. Metabolic disease and stroke – homocystinuria/homocysteinemia. *Emedicine specialties>neurology>neuro-vascular diseases*. (serial on line) 2009 may. Review article. URL <Http://www.medscape.com>.
- 10.- Loscalzo J. Homocysteine-mediated thrombosis and angiostasis in vascular pathobiology. *J. Clin. Invest*. 2009; 119:3203-3205.
- 11.- Llevadot J, Blanco F, González F. Determinación y utilización de la concentración plasmática de homocisteína en la práctica clínica. *Med Clin (Barc)* 2005; 124(14):544-53
- 12.- Fernández-Miranda C. Hiperhomocisteinemia, deficiencia de folato y aterosclerosis. *Clin Invest Arterioscl* 2004; 16(5):201-3
- 13.- Renzhe C, Hiroyasu I. Dietary folate and vitamin B6 and B12 intake in relation to mortality from cardiovascular diseases. *Stroke* 2010; 41:1285-1289
- 14.- Rodríguez J, Escobales N. Concentraciones totales de homocisteína plasmática en pacientes Puertorriqueños con cardiopatía isquémica. *Rev Esp Cardiol* 2001; 54: 1411-1416
- 15.- Millan-Guerrero R, Vázquez C. Hiperhomocisteinemia en infarto cerebral agudo. *Gac Med Méx* 2003; 139(4).
- 16.- Newman G, Bang H. Association of diabetes, homocysteine, and hdl with cognition and disability after stroke. *Neurology* 2007; 69
- 17.- Collaborative group (SEARCH). Effects of homocysteine-lowering with folic acid plus vitamin B12 VS placebo on mortality and major morbidity in myocardial infarction survivors. *JAMA*. 2010; 303(24):2486-2494
- 18.- Senaratne M, Griffiths J. Elevation of plasma homocysteine levels associated with acute myocardial infarction. *Clin Invest Med*. 2000; 23(4):220-6
- 19.- Lonn E. Homocysteine lowering with folic acid and B vitamins in vascular disease. *N Eng J Med* 2006; 354:15
- 20.- Saposnik G, Ray J, Sheridan P. Homocysteine-lowering therapy and stroke risk, severity, and disability, additional findings from the HOPE 2 trial. *Stroke*. 2009; 40:1365-1372