

HOMOCISTEINA Y ENFERMEDAD VASCULAR OCLUSIVA

María Luz Rivara

Dr. Gustavo Di Genaro, Dr. Dante Julián González Romero

RESUMEN

Existen numerosos trabajos que han establecido que los valores moderadamente elevados de homocisteína circulante constituyen un importante factor de riesgo independiente para el desarrollo y progreso de afecciones vasculares oclusivas. Son varios los factores que causan aumento de la homocisteína plasmática; éstos incluyen afecciones metabólicas hereditarias, estado nutricional y tratamiento con ciertos fármacos. Los posibles mecanismos por los cuales los niveles elevados de homocisteína causan afecciones vasculares incluyen efectos sobre el endotelio, las plaquetas y los factores de coagulación. Niveles séricos bajos de vitaminas B6, B12 y folato se encuentran frecuentemente asociados con altas concentraciones de homocisteína plasmática, que pueden ser reducidas con suplemento vitamínico. Aunque estudios retrospectivos de cohortes han señalado relación entre hiperhomocisteinemia y riesgo coronario, esto no ha sido encontrado en estudios prospectivos. Por otra parte, la mayoría de los estudios de casos y controles y de cohorte prospectiva muestran una asociación negativa y dependiente de la dosis entre el nivel sérico o ingesta diaria de folato y vitaminas B6 y B12 y riesgo cardiovascular. Actualmente se están llevando a cabo estudios para determinar si el tratamiento multivitamínico reduce el riesgo cardiovascular. De confirmarse, podría ser un tratamiento preventivo eficaz, barato, inocuo, fácil de administrar y de gran impacto en la salud. Palabras clave: homocisteína, hiperhomocisteinemia, nuevos factores de riesgo cardiovascular.

SUMMARY

“Homocysteine and occlusive vascular disease “

Numerous studies established that moderate hyperhomocysteinemia is a major independent risk factor for the development and progression of occlusive vascular disease. Several conditions are known to elevate homocysteine in plasma above normal levels, including inborn errors of metabolism, nutritional status and treatment with drugs. Possible mechanisms by which elevated homocysteine levels lead to vascular disease include effects on endothelium, platelets and clotting factors. Low serum vitamins B6, B12 and folate levels are often associated with high homocysteine in plasma concentration and can be reduced by vitamin supplementation. Although retrospective cohort studies have demonstrated a close relationship between hyperhomocysteinemia and coronary risk, this has not been reproduced in prospective studies. On the other hand, most case control and cohort prospective studies show that there is a negative and dose-dependent correlation between serum homocysteine level and daily intake of folate or B6 and B12 vitamins and global cardiovascular risk factor. Today, several studies are being carried out to determine whether multivitamin treatment reduces cardiovascular risk. If this is confirmed, vitamin treatment may be an efficacious, non expensive, easy-to-use, preventive treatment with a high degree of impact on public health.

Key words: homocysteine, hyperhomocysteinemia, new cardiovascular risk factors

INTRODUCCION

Actualmente se considera que los factores de riesgo clásicos permiten explicar del 50 al 66 por ciento de los eventos cardiovasculares. Por ello se han ampliado las investigaciones sobre los denominados “nuevos factores de riesgo” o “factores emergentes” En este campo se han identificado una gran variedad de ellos que podrían estar vinculados al desarrollo de aterosclerosis.^(1, 2)

Muchos ataques cardíacos ocurren a personas con bajo riesgo de enfermedad cardiovascular aterosclerótica; casi el 80 % de los pacientes coronarios tienen niveles de colesterol similares a los de la población aparentemente sana. Buscando una explicación a este fenómeno se han hallado otros factores asociados a la enfermedad vascular aterosclerótica y se los ha denominado nuevos factores de riesgo cardiovascular. Algunos pueden considerarse predictores independientes. Homocis-

teína plasmática, factores trombogénicos (fibrinógeno, inhibidor del activador tisular del plasminógeno [PAI- 1]), subclases de LDL (lipoproteínas de baja densidad), Lipoproteína (a), marcadores de inflamación (proteína C reactiva), infecciones (Chlamydia pneumoniae, citomegalovirus, Helicobacter pylori) y otros han sido asociados con enfermedad coronaria y/o con eventos agudos.^(3,4)

La homocisteína es uno de los factores más destacados. Recientes estudios confirman que un moderado aumento de su concentración en plasma está relacionado en forma lineal con un aumento del riesgo de aterosclerosis y trombosis, relacionándose niveles aumentados de homocisteína plasmática con mayor riesgo de enfermedad coronaria, accidente cerebrovascular y arteriopatía periférica.^(1, 5-8)

En 1969 Mc Cully describió alteraciones anatomopatológicas en sujetos con hiperhomocisteinemia que incluían la proliferación

del músculo liso, estenosis arterial progresiva y trastornos hemostáticos. Propuso que el incremento moderado y sostenido en el tiempo podría contribuir al desarrollo de aterosclerosis^(1,7)

La asociación entre la concentración de homocisteína plasmática y aterosclerosis volvió a ser recientemente objeto de numerosos estudios que relacionaron la hiperhomocisteinemia moderada con vasculopatía periférica, enfermedad cerebrovascular y arteriopatía coronaria.⁽²⁾

Por lo general, en los pacientes con elevaciones moderadas de homocisteína la aterosclerosis comienza a manifestarse en la tercera o cuarta década de la vida con la presencia de enfermedad coronaria prematura y episodios de trombosis venosa o arterial recurrente (1).

Un nivel plasmático elevado de homocisteína es un factor de riesgo para enfermedad arterial oclusiva que está presente en alrededor del 13 por ciento de los pacientes con arteriopatía coronaria, 35 por ciento de los pacientes con enfermedad cerebrovascular y 47 por ciento de los pacientes con arteriopatía periférica⁽³⁾

En este trabajo se expone el metabolismo de la homocisteína, los factores que influyen en su concentración plasmática y las pruebas de su participación en la patogenia de la enfermedad vascular. Se describe también el tratamiento de la hiperhomocisteinemia y su posible trascendencia en la prevención y progresión de la enfermedad vascular.

OBJETIVOS

La presente revisión tiene por objetivo analizar la relación causa efecto entre homocisteína y enfermedad vascular oclusiva, así como su posible implicancia en la prevención de eventos vasculares oclusivos en la población.

MATERIALES Y METODOS

Para la realización de la presente revisión bibliográfica se utilizó la base de datos MEDLINE, a través del buscador PUBMED, utilizando las palabras clave: homocysteine, hyperhomocysteinemia, new cardiovascular risk factors. La búsqueda de la información se extendió también a la Hemeroteca de la Facultad de Medicina de la UNNE y a la Biblioteca del Centro Biomédico de Chaco (Hospital Perrando, Resistencia). Se ha restringido la búsqueda a artículos publicados en el periodo comprendido entre Febrero de 1995 y Diciembre de 2005.

DESARROLLO

1. Bioquímica y metabolismo

La homocisteína, un aminoácido azufrado, se forma como paso intermedio en el metabolismo de la metionina, un aminoácido esencial.

La primera etapa en su síntesis es la formación de S-adenosilmetionina (AdoMet), que es luego convertida a S-adenosihomocisteína (AdoHcy), siendo ésta luego hidrolizada para dar lugar a homocisteína y adenosina. Cuando los depósitos de metionina son adecuados, la homocisteína entra en la vía de transulfuración, donde es convertida a cisteína en una serie de reacciones catalizadas por las enzimas dependientes de vitamina B6, cistationina beta-sintetasa y gamma-cistationasa. Cuando la conservación de la metionina es necesaria, la homocisteína entra en una vía de remetilación, al que puede suceder de dos formas: la homocisteína es nuevamente convertida a metionina por transferencia de un grupo metil, desde 5'-metiltetrahidrofolato en una reacción catalizada por sintetasa de metionina dependiente de vitamina B12. La formación de 5'-metiltetrahidrofolato es catalizada por metileno-tetrahidrofolato reductasa (MTHFR), que requiere de vitamina B2 como cofactor. La otra vía de remetilación usa a la betaína como dador de metilo utilizando la betaína-homocisteína metiltransferasa (BHMT).^(5,7, 9) Las anomalías de estas vías metabólicas como resultado de deficiencias de nutrientes o de inactividad enzimática pueden dar como resultado la acumulación de homocisteína.⁽⁵⁾ Una falla de la vía de remetilación debida a hipovitaminosis conduciría a hiperhomocisteinemia en ayuno, mientras que una falla en la vía de transulfuración sería responsable de la hiperhomocisteinemia secundaria a una carga dietética de metionina.

2. Valores de referencia

El límite común de referencia para homocisteína plasmática total en ayunas o sin ayunas es de 5 a 15 micromoles por litro, aunque muchos autores consideran que el límite superior de la variación normal debe ser de 10 a 12 micromoles por litro.⁽⁷⁾

La hiperhomocisteinemia se define como el aumento de los niveles plasmáticos de la misma por encima de 15 micromol/l.

Kang la clasifica en tres niveles de severidad: (cuadro 1)⁽⁸⁾

Cuadro 1

Moderado 15-30 micromol/l

Intermedio >30-100 micromol/l

Severo >100 micromol/l

Selhub y col. informaron un incremento importante del riesgo de estenosis carotídea mayor al 25 por ciento (considerada un elemento predictivo de enfermedad coronaria y cerebrovascular) con concentraciones plasmáticas de homocisteína entre 11,4 y 14,3 micromol/l. Por esta razón proponen reconsiderar los límites

normales ya que en su trabajo el riesgo se incrementó a partir de los 11,4 micromol/l. ⁽¹⁰⁾

3. Prueba de la carga de metionina

La prueba consiste en la medición de la homocisteína antes y después de la ingesta de 100 mg/kg. peso corporal de metionina disuelta en jugo de naranja. La cuantificación a las 2 horas ha sido extensamente validada. Esta prueba permite desenmascarar a un 39 por ciento de los sujetos con riesgo de enfermedad cardiovascular y niveles normales de homocisteína basal. La diferencia entre los valores basales y post-carga con metionina puede ser reducida en un 22 por ciento con 50 mg./d. de vitamina B6 y no con ácido fólico. Sin embargo, el valor clínico de esta prueba resulta incierto, y se debe restringir su aplicación sólo a fines de investigación. ^(6,7)

4. Determinantes de homocisteína en plasma

Los valores de homocisteína pueden ser modificados por factores hereditarios y adquiridos. (Tabla 1)

La elevación moderada de homocisteína en la sangre puede ser a consecuencia de uno o más factores modificables en el estilo de vida, como el hábito de fumar, una ingesta alimenticia de vitaminas baja, un consumo de alcohol o de café y una actividad física escasa. Otras patologías también se vincularon con niveles elevados.

Varios estudios hallaron una asociación positiva entre homocisteinemia y la edad. Se demostró también que los niveles de homocisteína aumentan luego de la menopausia y existe

una fuerte correlación negativa entre los niveles de estradiol y de homocisteína. No sólo la terapia sustitutiva con estrógenos o estrógenos/progesterona puede reducir significativamente los niveles de homocisteína, sino que ese efecto también puede observarse con la administración de tamoxifeno, un agonista estrogénico parcial. La baja ingesta de cofactores esenciales para el metabolismo de la homocisteína es frecuente. Una dieta pobre en frutas frescas y vegetales puede conducir a una deficiencia de folatos, mientras que una dieta vegetariana estricta puede generar déficit de vitamina B12, ya que sólo los alimentos de origen animal contienen esta sustancia. Se demostró que los niños alimentados con una dieta vegetariana duplican el nivel de homocisteína en sangre respecto de los controles. ^(1, 4,5)

Un infrecuente defecto homocigoto de la enzima clave (cistationina beta sintetasa) que regula su transformación en cistationina, causa la homocistinuria, que cursa con niveles muy elevados de homocisteína en sangre, aterotrombosis precoz y recurrente en arterias coronarias, cerebrales y periféricas, como así también trombosis venosa. Las formas heterocigotas de dicha enfermedad producen hiperhomocisteinemias leves que son también infrecuentes. En cambio es más común la existencia de una variante termolábil de otra enzima, la metilen-tetra-hidro-folato-reductasa (MTHFR), dicha variedad, es más común y estaría presente aproximadamente en el 10 por ciento de los individuos de raza caucásica y entre el 20 y el 30 por ciento de los pacientes con patología vascular. ^(11, 12)

Tabla 1

FACTORES DETERMINANTES DE LOS NIVELES DE HOMOCISTEINA PLASMÁTICA ⁽⁴⁾

Hereditarios Defectos enzimáticos en el metabolismo de la homocisteína - Cistationina β sintetasa - Metilentetrahidrofolato reductasa (MTHFR) - Metionina sintetasa Aumento de la edad Sexo masculino Menopausia Consumo de cigarrillos Deficiencias nutricionales - Ácido fólico - Vitamina B6 (piridoxina) - Vitamina B12 (cobalamina) Enfermedades diversas - Anemia Perniciosa - Insuficiencia renal - Hipotiroidismo - Cáncer - Psoriasis severa - Artritis reumatoidea - Lupus eritematoso sistémico - Diabetes	Medicamentos <i>Aumentan los niveles</i> - Colestiramina, colestipol, metformina (afectan la absorción de folatos y cobalamina) - Metotrexate (inhibe la dihidrofolato reductasa) - Anticonvulsivantes: fenitoína, carbamazepina (antagonistas del folato) - L-Dopa (aumenta la transmetilación) - Niacina y teofilinas (inducen la deficiencia de vitamina B6) - Andrógenos (incrementan la síntesis de creatina-creatinina) - Ciclosporina (reducción de la función renal) - Derivados del ácido fibrótico (posible alteración en la función renal) <i>Reducen los niveles</i> - Penicilamina y N-acetilcisteína - Betaína (favorece la remetilación) - Tamoxifeno
---	--

5. Arteriopatía coronaria

La hiperhomocisteinemia es un factor de riesgo independiente para el síndrome coronario agudo. El riesgo se incrementa en forma gradual a medida que aumentan sus niveles.⁽¹³⁾

En una amplia investigación europea multicéntrica de varios cientos de pacientes y testigos, el estudio COMAC (Estudio Multicéntrico Europeo de Cardiopatía Isquémica), las concentraciones altas de homocisteína se relacionaron de manera independiente con riesgo de enfermedad vascular aterosclerótica prematura, como la arteriopatía coronaria. El estudio Europeo, encontró 2,2 veces mayor riesgo en los pacientes con niveles de homocisteína en el quintil superior del rango normal (hasta 15 micromol/l) comparados con aquellos de los restantes quintiles.⁽¹¹⁾

En un meta análisis, Boushey y colaboradores atribuyeron el 10 por ciento del riesgo de arteriopatía coronaria a la hiperhomocisteinemia en la población general. También indicaron que el incremento de la homocisteína plasmática de 5 micromol/l podría incrementar el riesgo coronario en un grado semejante al incremento de 20 mg/dl de colesterol en suero.^(6,7)

En general, los estudios de casos testigo han sido firmes para confirmar la relación entre hiperhomocisteinemia y arteriopatía coronaria, en contraste con algunos estudios prospectivos. En el U.S. Physicians Health Study, que incluyó mas de 14000 médicos varones saludables, seguidos en el transcurso del tiempo, la hiperhomocisteinemia fue un factor de riesgo independiente para infarto

miocárdico subsiguiente. Se observó una relación positiva entre la homocisteína y el riesgo de infarto de miocardio en una investigación amplia prospectiva de la comunidad de Noruega. El estudio Noruego encontró en 600 pacientes coronarios un riesgo de muerte a 5 años proporcional al nivel de homocisteína; 3,8 por ciento para los niveles más bajos, hasta 24,7 por ciento para los más altos^(1,7) (Cuadro 2)

6. Enfermedad cerebrovascular

Se ha notado también una relación positiva entre homocisteína y enfermedad cerebrovascular según estudios de observación y de casos testigos.^(6,10) De los 11 trabajos en el meta análisis realizado por Boushey y col., nueve de ellos, de casos testigos, demostraron que la homocisteína fue un factor de riesgo independiente de apoplejía, aunque dos más, prospectivos, resultaron negativos. Este meta análisis incluyó al COMAC, que demostró aumento al doble del riesgo de apoplejía en individuos con valores de homocisteína que estaban en el quinto superior⁽¹¹⁾. Además, la hiperhomocisteinemia confirió un riesgo de enfermedad vascular semejante, e independiente de los factores de riesgo convencionales y tuvo un efecto multiplicador en el peligro relacionado con el tabaquismo, hipertensión e hipercolesterolemia. En la investigación prospectiva British Regional Heart se observó una coexistencia lineal en grados entre homocisteína y riesgo de apoplejía. Igual resultado se observó en otro estudio prospectivo en Holanda⁽⁷⁾ (Cuadro 2)

Cuadro 2. Estudios prospectivos sobre la relación entre homocisteína y la incidencia de arteriopatía coronaria, enfermedad vascular periférica y apoplejía.⁽⁷⁾

Autor, año	n	Población	Objetivo	Seguimiento (años)	Relación
Stampfer et al, 1992	14916	Médicos estadounidenses	MI/muerte	5	Positiva
Alfthan et al, 1994	7424	Comunidad	MI/CVD	9	Negativa
Verhoef et al, 1994	14916	Médicos estadounidenses	Apoplejía	5	Negativa
Arnesen et al, 1995	21826	Comunidad	MI	3-4	Positiva
Perry et al, 1995	5661	Comunidad	Apoplejía	13	Positiva
Chasan-Taber et al, 1996	14916	Médicos estadounidenses	MI/muerte	7.5	Negativa
Petri et al, 1996	337	Pacientes con SLE	Apoplejía/CVD	4.8	Positiva
Evans et al, 1997	712	Comunidad	MI/muerte	20	Negativa
Verhoef et al, 1997	14916	Médicos estadounidenses	Angina/CABG	9	Negativa
Ridker et al, 1997	14916	Médicos estadounidenses	DVT	10	Positiva
Folsom et al, 1998	15792	Comunidad	CAD/muerte	3.3	Negativa
Moustapha et al, 1998	167	ESRD	CAD/muerte	1.5	Positiva
Bostom et al, 1999	1933	Grupo Framingham	CAD/muerte	10	Positiva
Nahlawi et al, 1999	160	Pacientes trasplante cardíaco	CAD/muerte	2.4	Negativa
Taylor et al, 1999	351	Pacientes con PVD	CAD/muerte	3	Positiva
Bots et al, 1999	7983	Comunidad	Apoplejía	4	Positiva

MI: infarto miocárdico; CVD: enfermedad cardiovascular; CABG: injerto de derivación de arterias coronarias; DVT: trombosis venosa profunda; CAD: arteriopatía coronaria; SLE: lupus eritematoso sistémico; ESRD: nefropatía en estadio terminal; PVD: enfermedad vascular periférica.

7. Enfermedad vascular periférica

En varios estudios se han comprobado que los pacientes con hiperhomocisteinemia tuvieron un riesgo relativo aproximado más alto para desarrollar todos los tipos de enfermedad vascular, como la periférica ⁽¹⁴⁾. En el estudio COMAC las concentraciones altas de homocisteína se relacionaron de manera independiente con el riesgo de enfermedad vascular periférica prematura. ⁽¹¹⁾ En el estudio prospectivo Homocysteine and Progresión of Atherosclerosis Study, los valores altos de homocisteína coexistieron en forma independiente con muerte por enfermedades cardiovasculares y progresión no mortal de enfermedad cardiovascular en personas con vasculopatía periférica sintomática ⁽⁷⁾ (Cuadro 2)

8. Trombosis venosa profunda

Se ha relacionado a la hiperhomocisteinemia con mayor riesgo para desarrollar trombosis venosa primaria ⁽¹²⁾. Los pacientes que presentaron trombosis venosa tuvieron valores altos de homocisteína antes del suceso trombótico. Un meta análisis de nueve estudios de casos y testigos estableció también la presencia de relación entre la hiperhomocisteinemia y la trombosis venosa profunda. ⁽⁷⁾ (Cuadro 2)

9. Ácido fólico, vitamina B6 y arteriopatía coronaria

Dada la relación estrecha entre la homocisteína y la aterosclerosis y a la participación importante de las vitaminas B en el metabolismo de este aminoácido, varios estudios han valorado de manera directa la acción de las cifras bajas de dichas vitaminas en el incremento de riesgo vascular. Pancharuniti y colaboradores investigaron la relación de la vitamina B12, el folato y la homocisteína con el riesgo de arteriopatía coronaria. Encontraron un mayor riesgo de arteriopatía coronaria en personas con las concentraciones más bajas de folato ⁽⁷⁾ En el estudio COMAC, los valores bajos de folato y de vitamina B6 confirieron un aumento en el riesgo de enfermedad vascular aterosclerótica. En el Nurses Health Study que comprendió 80.000 mujeres, la ingestión regular de multivitaminas, como folato y vitamina B6, coexistió con menor riesgo de arteriopatía coronaria. Morrison y colaboradores siguieron a 5.056 varones y mujeres canadienses durante 15 años y hallaron una relación notable entre los valores de folato y la arteriopatía coronaria letal, y el peligro más alto fue en las personas con las concentraciones más bajas de folato en suero ^(4-7,11)

En un estudio de 84 pacientes con infarto agudo del miocardio y un número semejante de testigos, Kok y colaboradores demostraron que el estado de la vitamina B6 estaba alterado en pacientes con infarto agudo de miocardio. Otros estudios de casos y testigos y prospecti-

vos demostraron también valores más bajos de vitamina B6 y mayor riesgo vascular, como el coronario. Este riesgo es independiente de la hiperhomocisteinemia de precarga y de poscarga ⁽⁷⁾ Los niveles de homocisteína están muy influidos tanto por los factores genéticos como por la dieta. Los componentes dietarios son: ácido fólico, vitaminas B6 y B12 (permiten el normal metabolismo de la homocisteína). La homocisteína también se encuentra aumentada en fumadores, hiperuricémicos, postmenopáusicas, diabéticos e insuficiencia renales, así como en el uso crónico de diuréticos.

Existen evidencias de que los niveles séricos altos de ácido fólico y vitamina B6 y B12 se relacionan con bajos niveles séricos de homocisteína y niveles séricos bajos de dichas vitaminas se asocian con un incremento en las vasculopatías. Sin embargo no hay resultados disponibles de estudios controlados que demuestren que el suplemento de ácido fólico reduce el riesgo de aterosclerosis o de eventos cardiovasculares.

Si podemos recomendar una dieta saludable que incluya 5 raciones de verduras y frutas por día. Se recomienda una ingesta diaria de 400 microgramos de folato, siendo una buena fuente los cítricos, el tomate, las legumbres, el pescado, las verduras y los cereales, especialmente los fortificados ⁽¹⁵⁾.

10. Patogenia de la enfermedad vascular

El mecanismo fisiopatológico a través de cual la homocisteína induce el daño vascular aún no se ha dilucidado. Diversas investigaciones involucraron a la lesión endotelial, al incremento de la agregación plaquetaria mediada por el tromboxano, a la proliferación en las células musculares lisas, al cúmulo de colágeno, al aumento de la unión entre la lipoproteína a-fibrina, a la inhibición en la expresión de la trombosmodulina en la superficie celular con reducción en la activación de la proteína C y al aumento en la oxidación de las LDL. ⁽⁵⁻⁷⁾

Existen evidencias que sugieren efectos tóxicos de la homocisteína sobre la pared arterial que promueven aterosclerosis y trombosis. El aumento de la homocisteína origina menor biodisponibilidad de óxido nítrico (NO) A menor producción de NO, mayor proliferación de células musculares lisas, aumento del estrés oxidativo y oxidación de LDL, activación de plaquetas, inhibición de t-PA, etc.; sin embargo, aún no ha sido establecida una relación causal directa. En dos estudios realizados en seres humanos se demostró que los valores altos de homocisteína coexistieron con trastornos en la vasodilatación dependiente del endotelio en individuos sanos, esto fue atribuido a la menor biodisponibilidad del NO en quienes tienen valores elevados de homocisteína. ⁽¹⁶⁾

11. Detección y manejo de la hiperhomocisteinemia

El costo del dosaje de la homocisteína, sumado a la falta de evidencias definitivas sobre los beneficios clínicos pasibles de obtener con la reducción en sus niveles de sangre, no permite recomendar en la actualidad su detección masiva en la comunidad ⁽¹⁷⁾. Por lo tanto, algunos investigadores consideran razonable la determinación de la homocisteinemia en ayunas en pacientes de "alto riesgo", por ejemplo aquellos con historia familiar de aterosclerosis prematura o enfermedad arterial oclusiva, particularmente en ausencia de otros factores de riesgo. ⁽⁶⁾

El complemento con ácido fólico es la principal intervención terapéutica para los valores altos de homocisteína. Varios investigadores han estudiado dosis de ácido fólico, que van desde 0.5 hasta 5 mg/día, solo o combinado con las vitaminas B6 o B12. El ácido fólico en estas dosis disminuye la homocisteína por un cuarto a un tercio en individuos normales y en los que tienen arteriopatía coronaria. En algunos individuos sanos, una dosis de 200 microgramos/día de ácido fólico es tan eficaz como una de 400 microgramos/día ^(4,7)

La disminución de la homocisteína puede mejorar la función endotelial. Woo y colaboradores demostraron mejoría de la vasodilatación dependiente del endotelio después de administrar complementos de ácido fólico en individuos hiperhomocisteinémicos ⁽¹⁶⁾

Existe cierta evidencia de que un nivel de homocisteína en plasma menor a 10 micromol/l parecería que es un objetivo terapéutico en los sujetos de "alto riesgo", más que el valor "normal" estimado a partir de la media (valor de referencia usual: 5 a 15 micromol/l).

Chait y colaboradores demostraron, en un grupo de pacientes con alto riesgo de desarrollar enfermedad cardiovascular, la reducción en los niveles de homocisteína con la dieta fortificada en ácido fólico. ^(6,7)

Consecuentemente, los pacientes deberían repetir el dosaje de la homocisteinemia luego de 1 mes de prescripción de dicha dieta. Si no se detecta reducción en los niveles, se sugiere la administración diaria de suplementos multivitamínicos conteniendo 400 microgramos de ácido fólico, 2 mg de vitamina B6 y 400 microgramos de vitamina B12, o la ingesta de cereales 100 por ciento fortificados con dichas cantidades de vitaminas repitiéndose el dosaje. Si fracasa dicha estrategia terapéutica puede prescribirse una combinación de 1 mg de ácido fólico, 25 mg de vitamina B6 y 0,5 mg de vitamina B12 en forma diaria. Si nuevamente no se consigue el objetivo al repetir el dosaje al mes, puede intentarse la administración de 3 g. de betaína (dos veces por día).

La betaína, un metabolito intermedio de la colina, interviene en la remetilación enzimática de la homocisteína a metionina. La misma ha demostrado ser efectiva en la reducción basal de la hiperhomocisteinemia en sujetos resistentes a la terapia con vitamina B. ⁽⁶⁾

Los pacientes con historia personal o familiar de enfermedad vascular prematura, malnutrición, hipotiroidismo, fallo renal, lupus eritematoso sistémico y quienes toman ciertos medicamentos, como ácido nicotínico, teofilina, resinas o L- Dopa, deben ser advertidos para incrementar el consumo de alimentos fortificados con las citadas vitaminas y/o el uso diario de 0,4 mg de ácido fólico, 2 mg de vitamina B6 y 0,6 mg de vitamina B12, con adecuado control médico. Siempre que el nivel de homocisteína supere los 30 micromol/l debería considerarse la utilización de dichos suplementos ⁽⁴⁾

12. Estudios actuales y direcciones futuras

En la actualidad hay varios estudios de intervención, con testigos y amplios en pacientes con enfermedades vasculares. El estudio Vitamin Intervention for Stroke Prevention (VISP) valora el efecto de las vitaminas B sobre la recurrencia de apoplejía en pacientes con enfermedad cerebrovascular establecida. Los trabajos Norwegian Study of Homocysteine Lowering With B-vitamins in Myocardial Infarction (NORVIT) y el Western Norwegian Study on the Effect from Homocysteine Reduction with B-vitamins in Patients with Angiographically Verified Coronary Artery Disease (WENBIT) estudiarán el efecto de las vitaminas B sobre la sobrevivencia en pacientes con enfermedad coronaria. En el Reino Unido está en marcha el Study of the Effectiveness of Additional Reductions in Cholesterol and Homocysteine (SEARCH), mientras que en Australia está en curso el Prevention with a Combined Inhibitor and Folate in Coronary Disease (PACIFIC) ^(1,6,7)

Si los estudios mencionados indican que el complemento con ácido fólico es beneficioso para disminuir el riesgo de enfermedad aterosclerótica, un método práctico de mejorar el estado de folato de la población general sería la adición de ácido fólico, 140 microgramos por cada 100 g de granos de cereal; esto ya se realiza desde enero de 1998, ordenada por la U.S. Food and Drug Administration, hecho destinado principalmente a prevenir los defectos del tubo neural ⁽⁷⁾

Con el incremento de la ingestión de folato se calcula que el porcentaje de personas con homocisteína alta disminuirá de 26 a 21%. En un análisis del grupo del Framingham Offspring Study, realizado por Jacques y colaboradores se valoró el efecto de la adición a los cereales de ácido fólico, que coexistió con mejoría del estado de folato en las personas que no utilizaron complementos vitamínicos. Hubo una

disminución notable de los valores promedio de homocisteína desde 10.1 hasta 9.4 micromol/l, y en la prevalencia de hiperhomocisteinemia, desde 18.7 hasta 9.8 %, que pueden tener efectos beneficiosos sobre la morbilidad y mortalidad cardiovasculares.

Hasta que se cuente con los resultados de estos estudios, es razonable obtener valores de homocisteína en ayunas en individuos de alto riesgo, como los que padecen enfermedad arterial o venosa trombótica, o antecedentes familiares intensos de aterosclerosis o trombosis, según lo indicado por la American Heart Association. Estos individuos se pueden beneficiar del incremento en la ingestión de folato por medios dietéticos o con complementos de vitaminas. Es probable que este tratamiento tenga pocos efectos secundarios y sea de provecho para mejorar el pronóstico desde el punto de vista vascular ^(7,9)

CONCLUSIONES

Un porcentaje importante de personas que padecen de enfermedades vasculares oclusivas no tienen los clásicos factores de riesgo atribuidos a ellas; por esta razón hemos creído conveniente desarrollar en la presente revisión los aspectos más importantes de uno de los denominados "nuevos factores de riesgo" que actualmente está recibiendo más atención: la homocisteína; sumado a la poca difusión que todavía tiene esta temática en textos de medicina clásicos.

Los datos epidemiológicos sugieren que el aumento moderado de la homocisteína en el plasma es prevalente en la población general y está asociado con un incremento en el riesgo para enfermedad cardiovascular, independiente de los factores de riesgo clásicos. La terapia con ácido fólico, vitaminas B6 y B12 reducen los niveles plasmáticos de homocisteína, y con el fin de evaluar su efectividad preventiva, están en marcha importantes estudios. Los resultados de investigaciones de intervención secundaria actuales pueden ayudar a aclarar la participación en la causa, si es que existe, de la homocisteína en la patogenia y en la prevención de la aterosclerosis.

BIBLIOGRAFIA

1. Eikelboom JW, Lonn E, Genest J, Hankley G, Yusuf S. Homocysteine and cardiovascular disease: a critical review of the epidemiologic evidence. *Ann Intern Med* 1999; 131: 363-375
2. Garmendia F. Homocisteína y riesgo cardiovascular. Diagnóstico [en línea] 2002 [fecha de acceso 6 de enero de 2006]; 41 (1) URL. Disponible en: <http://www.fihu-diagnostico.org.pe/revista/numeros/2002/enefeb02/editorial.html>
3. Gurfinkel E P. Nuevos factores de riesgo cardiovascular. En: Mautner B ed. *Cardiología basada en la evidencia y ex-*

- periencia de la Fundación Favaloro. Buenos Aires: Editorial Guía, 2003:363.
4. Lorenzatti A, Guzmán LA, Cuneo CA. Nuevos factores de riesgo cardiovascular. *Rev Fed Arg Cardiol* [en línea] 1999 [fecha de acceso 5 de diciembre de 2005]; 28: 539-544. URL. Disponible en: <http://www.fac.org.ar/revista/99v28n4/lorenza/lorenza.htm>
 5. Fridman O, D'Eramo JL, Finkelstein AE. Homocisteína plasmática: factor de riesgo independiente de afecciones vasculares oclusivas. *Rev Argent Cardiol* [en línea] 1997 [fecha de acceso 16 de diciembre de 2005]; 65 (5): 571-581. URL. Disponible en: <http://www.sac.org.ar/rac/buscador/0396.pdf>
 6. Rey RH, Soifer S, Pombo G y col. Nuevos factores de riesgo. *Rev Argent Cardiol* [en línea] 2001 [fecha de acceso 24 de noviembre de 2005]; 69 (supl 1): 1-14. URL. Disponible en: http://www.sac.org.ar/rac/2001/suplemento_3/integrantes.pdf
http://www.sac.org.ar/rac/2001/suplemento_3/nuevosfactores.pdf
 7. Seshadri N, Robinson K. Homocisteína, vitaminas B, y arteriopatía coronaria. *Medical Clinics of North America* (ed español) 2000; 84:219-241
 8. Welch GN, Loscalzo J. Homocysteine and atherothrombosis. *N Engl J Med* 1998; 338: 1042-1050
 9. Zárate C M, Pérez Campos E, Hernández J, Majluf Cruz A. Nuevos factores de riesgo cardiovascular: hiperhomocisteinemia. *Rev Med IMSS* 2003;41 (3): 235-249
 10. Selhub J, Jacques PF, Bostom AG et al. Association between plasma homocysteine concentrations and extracranial carotid-artery stenosis. *N Engl J Med* 1995; 332: 286-291
 11. Robinson K, Aheart K, Refsum H et al. Low circulating folate and vitamin B6 concentrations: risk factors for stroke, peripheral vascular disease, and coronary artery disease. *European COMAC Group. Circulation* [serial online] 1998 [fecha de acceso 14 de diciembre de 2005]; 97: 437-443. URL. Disponible en: http://circ.ahajournals.org/cgi/content/full/97/5/437?maxtoshow=&HITS=10&hits=10&RESULTFORMAT=&fulltext=low+circula-tion+folate&searchid=1140585040465_1472&FIRSTINDEX=0&search_url=http%3A%2F%2Fcirc.ahajournals.org%2Fcgi%2Fsearch&journalcode=circulationaha
 12. Wald DS, Law M, Morris JK. Homocysteine and cardiovascular disease: evidence on causality from a meta-analysis. *BMJ* [serial on line] 2002 [fecha de acceso 20 de diciembre de 2005]; 325: 1202-1209. URL. Disponible en: <http://bmj.bmjjournals.com/cgi/content/full/325/7374/1202>
 13. Soifer S, Cercos HA, Torres HG y col. Homocisteína plasmática en el síndrome coronario agudo. *Rev Argent Cardiol* [en línea] 1998 [fecha de acceso 9 de diciembre de 2005]; 66 (2): 181-189. URL. Disponible en: <http://www.sac.org.ar/rac/buscador/0367.pdf>
 14. Huémos A, Jiménez J, Guijarro C y col. Enfermedad arterial periférica desconocida en pacientes con síndrome coronario agudo: prevalencia y patrón diferencial de los factores de riesgo cardiovascular tradicionales y emergentes. *Rev Esp Cardiol* [en línea] 2005 [fecha de acceso 3 de enero de 2006]; 58: 1403-1410. URL. Disponible en: http://www.revespcardiol.org/cgi-bin/wdbcqi.exe/cardio/mrevista_cardio.fulltext?piden=13082538
 15. Pintó X, Vilaseca MA, Balcells S et al. A folate-rich diet is as effective as folic acid from supplements in decreasing plasma homocysteine concentrations. *Int J Med Sci* [serial on line] 2005 [fecha de acceso 4 de enero de 2006]; 2 (2): 58-63. URL. Disponible en: <http://www.medsci.org/v02p0058.htm>
 16. Woo K, Chook P, Lolin Y, et al. Folic acid supplementation improves arterial endothelial function in hyperhomocysteinemic subjects. *Circulation* 1997; 96: 2542-2544
 17. Hankey GJ, Eikelboom JW, Ho WK, van Bockxmeer FM. Clinical usefulness of plasma homocysteine in vascular disease. *MJA* [serial on line] 2004 [fecha de acceso 21 de diciembre de 2005]; 181 (6): 314-318. URL. Disponible en: http://www.mja.com.au/public/issues/181_06_200904/han10269_fm.html