

## M E D I C I N A I N T E R N A

**HOMOCISTEINA:  
NUEVO FACTOR DE RIESGO  
CARDIOVASCULAR**

Alejandro J. Moya A. \*

Osvaldo Ibarzabal Fernández \*\*

**S U M M A R Y**

The accumulating evidence for the role of homocysteine as a risk factor for atherosclerosis is persuasive. A high plasma homocysteine concentration induces pathologic changes in the arterial wall and thus is strongly associated with an increased risk of atherosclerosis, manifested as cardiovascular, cerebrovascular and peripheral vascular events. Studies are being conducted to determine whether lowering homocysteine levels prevents occlusive events. At present, testing for elevated homocysteine concentrations should be considered in patients with premature atherosclerosis or a strong family history of ath-

erosclerosis, since hyperhomocysteinemia is a common risk factor in these patients. Treatment of hyperhomocysteinemia is straightforward and associated with minimal risk. This disorder is usually correctable with vitamin supplements containing folic acid. Correspondencia: Dr. Alejandro Moya A. Servicio de Emergencias, Hospital San Vito, Coto Brus, Puntarenas o al correo electrónico [alejandromd@latinmail.com](mailto:alejandromd@latinmail.com)

**DESCRITORES;** Homocisteína, Ácido Fólico, Vitamina B6, Vitamina B12

**I N T R O D U C C I Ó N**

Durante las últimas décadas, la enfermedad cardiovascular, se ha convertido en una de las causas de mayor morbimortalidad en los países desarrollados, así como en muchos países que se encuentran en vías de desarrollo. Además, debido a que únicamente dos tercios de todos los eventos cardiovasculares a nivel mundial tienen adecuados fundamentos basados en los ya bien establecidos factores de riesgo ambientales y genéticos, ha sido de importancia la búsqueda de nuevos marcadores de riesgo cardiovascular. Sin embargo, en los últimos diez años los esfuerzos dirigidos a la prevención de la enfermedad arterial

\* Médico-Cirujano. Servicio de Emergencias. Hospital San Vito.

\*\* Servicio de Emergencias. Hospital San Vito.

coronaria se han enfocado en la reducción de los niveles de lipoproteínas plasmáticas, pero a pesar de estos esfuerzos, niveles elevados de colesterol, así como otros reconocidos factores de riesgo no han podido ser hallados en algunos casos de enfermedad arterial coronaria, sobre todo en pacientes jóvenes. Muchos pacientes con enfermedad arterial coronaria prematura no presentan alteraciones de las lipoproteínas plasmáticas y los mismos no han demostrado una clara mejoría clínica luego de una intensa terapia de disminución del colesterol. Es por esto, que aparte de los factores de riesgo cardiovasculares convencionales (fumado, hipertensión, diabetes, elevación de la LDL colesterol, disminución de la HDL colesterol, edad avanzada, obesidad, inactividad física e historia familiar de EAC), se han mencionado otros factores tales como aumento de la LPA, aumento del fibrinógeno, de la proteína C reactiva y quizá uno de los más importantes es, el aumento de la homocisteína plasmática.(1,2) El objetivo de este artículo es el de realizar una revisión sobre la literatura publicada hasta la fecha acerca de este tema tan importante.

Se estima que alrededor del 5% de la población total a nivel mundial mantiene niveles elevados de homocisteína y que entre un 13% y un 47% de los pacientes que presentan enfermedad vascular tienen

elevados los niveles plasmáticos de esta sustancia. De allí, que el término hiperhomocisteinemia haya acaparado últimamente la atención de gran cantidad de investigadores quienes lo consideran un factor de riesgo cardiovascular considerable e independiente de otras interacciones, tal y como lo han demostrado diversos estudios en pacientes de alto riesgo, los cuales consideraremos más adelante.(2,3,4) Es importante mencionar, que elevados niveles de este aminoácido han sido identificados como un factor de riesgo independiente para la formación acelerada de arteriosclerosis, incluyendo enfermedad arterial coronaria, enfermedad cerebrovascular, enfermedad vascular periférica e incluso tromboembolismos venosos. Estudios recientes indican que entre un IS y un 30 % de los pacientes con enfermedad vascular oclusiva tienen niveles elevados de la homocisteína plasmática (mayores a 15 μmol por L). Entonces partiendo de esta estimación, llamaremos hiperhomocisteinemia a las concentraciones plasmáticas de homocisteína circulante que excede estos niveles. (4) El posible rol de la hiperhomocisteinemia como un factor aterogénico independiente ha sido reconocido recientemente. El auge en los estudios dedicados al completo entendimiento del ciclo de vida de esta sustancia ha logrado determinar algunos de los efectos de la homocisteína en el cuer-

po humano, entre los cuales se incluyen como de mayor importancia: La disfunción endotelial, las lesiones de la íntima arterial, el endurecimiento de la pared del vaso sanguíneo y cierta actividad procoagulante. Otras condiciones, tales como drogas y vitaminas pueden afectar los niveles de homocisteína en sangre simulando estos efectos a corto plazo. (5,6)

### **METABOLISMO DE LA HOMOCISTEÍNA**

La homocisteína es considerada un intermediario del metabolismo proteico y esta involucrado en la conversión del aminoácido metionina a cisteína y su remetilización a la forma única metionina. Los niveles aumentados de homocisteína son producto de la deficiencia o inactividad de ciertas enzimas claves involucradas en estas vías metabólicas. (3,5,6) La homocisteína es un aminoácido altamente reactivo, es a su vez un producto intermedio del metabolismo de la metionina. La metionina es convertida a S-Adenosil-Metionina, un grupo metilo cuya función se ha relacionado con una amplia variedad de reacciones intracelulares. Seguidamente este grupo metilo es retransformado en S-Adenosil-homocisteína quien es el precursor inmediato de la homocisteína. Esta homocisteína, por sí misma puede ya sea, ser retransformada a metionina o degradada a Cisteína. Esta resíntesis a Metionina requiere del aporte de

una reacción de metalización la cual es catalizada por la metionina sintetasa, quien requiere de un aporte de vitamina B12 como un cofactor y de 5- metiltetrahidrofolato como un donador metilo. (3, 5,6) El 5- metiltetrahidrofolato es sintetizado por una enzima dependiente de vitamina B 12 conocida con el nombre de 5,10 metiltetrahidrofolato reductasa. La homocisteína también puede ser transformada a metionina por otra vía que involucra a la B- homocisteína-metil-transferasa quien utiliza a la Botaina como donador metilo, esta reacción es llevada a cabo en los tejidos hepáticos. Por ultimo, la degradación de la homocisteína se lleva a cabo mediante la utilización de dos enzimas las cuales son vitamina B6 dependientes: la cistatina B sintetasa y la cistatina gamma-liasa. (5,7,8) El rol primordial de la vitamina B como cofactor y sustrato en el metabolismo de la homocisteína explica la relación inversa entre los niveles plasmáticos de homocisteína y el ácido fólico, la vitamina B6 y la vitamina B12.(8)

### ETIOLOGÍA DE LA HIPERHOMOCISTEINEMIA

La etiología de la hiperhomocisteinemia pueden ser identificadas clínicamente en muchos pacientes, sin embargo, si la causa definitiva no puede ser determinada, se pueden realizar ciertos estudios los cuales son altamente costosos como también especializados

(entre estos tenemos la determinación plasmática de los niveles de metil- tetrahidrofolato sintetasa o de la cistatina B- sintetasa los cuales nos ayudarán a realizar el diagnóstico de hiperhomocisteinemia por deficiencia de estas enzimas). Es importante mencionar que se debe refererir al médico genetista cualquier caso en el cual se considere que varios miembros de una misma familia presentan severa hiperhomocisteinemia (niveles plasmáticos de homocisteína mayores a 100  $\mu\text{mol}$  por L). (9, 10, 11,12) La forma inherente mas común de hiperhomocisteinemia resulta de la alteración de un gen productor de la enzima Metileno-tetrahidrofolato reductasa. Una hiperhomocisteinemia sostenida producto de una mutación en este gen ha sido hallada en un 15 % de los pacientes con enfermedad cerebrovascular prematura. (8, 10, 12) La hiperhomocisteinemia puede también ser adquirida producto de una dieta deficiente de folatos, vitamina B12 y/o vitamina B6. Estos nutrientes son cofactores necesarios para la función optima ya sea del metileno tetrahidrofolato reductasa o de la cistatina B- sintetasa. Deficiencias en la absorción o en el transporte de estas vitaminas pueden también causar hiperhomocisteinemia. (8) Ciertas drogas, antagonistas vitamínicos, tales como el metrotexate y los anticonvulsivantes pueden causar hiperhomocisteinemia. Elevaciones notables de la homo-

cisteína plasmática pueden ocurrir en enfermedades como insuficiencia renal crónica o el hipotiroidismo .Otra causa menos frecuente de hiperhomocisteinemia es una deficiencia heterocigota de la enzima cistatina B- sintetasa. (12)

Sin embargo el aporte total en la dieta de proteína y metionina no se ha correlacionado significativamente con las concentraciones plasmáticas de homocisteína. Una dosis alta de metionina oral induce un marcado incremento en los niveles de homocisteína. Los niveles normales de homocisteína en plasma se encuentran en un rango que va de 5 a 15  $\mu\text{mol/L}$ . Consecuentemente, la hiperhomocisteinemia puede ser clasificada como leve (16 a 30  $\mu\text{mol/L}$ ), moderada (31 a 100  $\mu\text{mol/L}$ ) y severa (mayor a 100  $\mu\text{mol/L}$ ). (10, 12, 13, 14,15) De todas formas, a pesar de la bien establecida relación entre los niveles aumentados de homocisteína y la enfermedad cardiovascular, así como la efectividad de los suplementos vitamínicos en la reducción de estos niveles aun no es bien conocida como la disminución de estos niveles reducen proporcionalmente la mortalidad y morbilidad del sistema cardiovascular. (8) Existen, además de las ya mencionadas causas de aumento de la homocisteina, otras las cuales son de carácter congénito, la más representativa de este grupo se conoce con el nombre de homocisteinuria. La

homocisteinuria es un desorden autosómico recesivo, sumamente raro, se estima que se presenta en aproximadamente 1: 200000 nacimientos, se caracteriza por un aumento de la homocisteína urinaria y sanguínea, se da debido a una alteración de la Cistatina Beta Sintetasa (CBS). Se caracteriza principalmente por retardo mental, anomalías esqueléticas y en el 50% de los pacientes menores de 29 años se presentan eventos tromboembólicos ya sean arteriales o venosos además de aterosclerosis prematura. La homocisteinuria es una rara pero severa forma heterocigota de déficit de esta enzima en la cual, las concentraciones de homocisteína plasmática generalmente exceden los 100  $\mu\text{mol}$  por L, pudiendo llegar a alcanzar niveles de hasta incluso 500  $\mu\text{mol}$  por L cuando este desorden no recibe tratamiento. Los pacientes conocidos portadores de esta enfermedad presentan una bien conocida enfermedad arterial prematura. De hecho, que la primera relación entre los niveles elevados de homocisteína y la enfermedad vascular oclusiva fue reportada por primera vez a finales de los años 1960s en pacientes con diferentes formas inherentes de homocisteinuria. (16,17,18)

### MEDICIÓN E INTERPRETACIÓN DE LOS NIVELES DE HOMOCISTEÍNA

La gran mayoría de los laboratorios utilizan ensayos para reportar

los niveles totales de homocisteína plasmática. La sangre puede ser recolectada en tubos conteniendo sustancias anticoagulantes tales como Ácido tetracético Etilendiamino (EDTA), heparina o citrato de sodio. La muestra puede y debe ser mezclada o batida al menos 30 minutos para evitar una falsa elevación causada por la liberación de homocisteína por parte de los glóbulos rojos. Una vez que el plasma es separado de las células, puede ser almacenado bajo refrigeración por algunas semanas o congelado por meses. (13) La homocisteína total también puede ser medida en muestras de suero. Sin embargo, los intervalos de referencia son un poco altos que los obtenidos en plasma, en parte debido a la continua liberación de homocisteína proveniente de los glóbulos rojos y al retraso necesario para lograr la coagulación de la muestra antes de poder ser centrifugada. (16) Los estudios aún no han establecido niveles de referencia están dar para la homocisteína según edad y sexo, aunque, si bien estas variables afectan los niveles de homocisteína, ya que por ejemplo los hombres poseen niveles más elevados de homocisteína que las mujeres y que estos niveles tienden a incrementarse con la edad. (13) Las concentraciones de homocisteína que exceden los valores superiores a 12  $\mu\text{mol/L}$  pueden hacer sospechar al médico la existencia de algún desorden enzimático así como la deficiencia en

la ingesta ya sea de folatos o de vitamina B12. Por ejemplo en los Estados Unidos una proporción significativa de las personas adultas consumen una cantidad mínima de ácido fólico en la dieta por lo cual se han diagnosticado gran cantidad de deficiencias de folato en la población. Este problema se vuelve más común y especial en la vejez. (3,11) El riesgo de desarrollar una enfermedad vascular oclusiva se incrementa proporcionalmente conforme también se incrementan las cifras plasmáticas de homocisteína. Por lo tanto, cualquier reducción en los niveles de homocisteína puede resultar beneficiosa. Debido a el riesgo asociado con la hiperhomocisteinemia y a lo relativamente fácil que resulta su tratamiento es recomendable la medición de los niveles plasmáticos totales de homocisteína, sobre todo en pacientes con enfermedad vascular prematura o una estrecha historia familiar de enfermedad arterial coronaria, especialmente si no se logra identificar la presencia de otros factores de riesgo de los llamados tradicionales. (3)

### Estudios epidemiológicos:

En 1969 Mc Cully asocio por primera vez el aumento de la homocisteína con la aterosclerosis. Desde entonces, diversos estudios controlados, rdbdomizados y multi céntricos se han dedicado a la investigación de este problema planteado años atrás; es así que estudios tales como el NORVIT (Nor-

wegian Vitamin Intervention), **WENBIT** (Western Norway B-Vitamin Intervention Trial), **VISP** (Vitamin Intervention for Stroke Prevention), **PACIFIC** (Prevention with a combined Inhibitor and Folate in Coronary Heart Disease) y el **SEARCH** (Study of the Effectiveness of Adicional Reduction in Colesterol and Homocysteine), han encontrado en los suplementos vitamínicos (Folatos y Vitamina B 12) un arma de gran alcance para combatir los niveles elevados de Homocisteína. (9) El rol de los factores familiares en la determinación de los niveles de homocisteína plasmática ha sido demostrado mediante estudios en gemelos, investigaciones en familias enteras y en miembros con enfermedad arterial coronaria temprana. En niños, un modesto incremento en los niveles de homocisteína ha sido asociado con la muerte de origen cardiovascular en adultos jóvenes. (9) En 1991 Clarke comparo pacientes con enfermedad vascular. prematura, menores de 55 años contra controles sanos determinando que el riesgo de presentar enfermedad cardiovascular al tener niveles elevados de homocisteína alcanza niveles de hasta 3.3: 1 contra sujetos cuyo nivel de homocisteína es normal. (9, 11,12) Una investigación realizada por científicos de la Universidad de ciencias médicas en Pittsburg, publicado en la revista Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology, consistente en

un estudio experimental en conejos de laboratorio, a los cuales se les inyectó de manera artificial grandes dosis de homocisteína para luego realizar cortes histológico En los mismos, gran cantidad de colágena se encontró en las placas que incluso llegaban a obstruir las arterias. Los investigadores encontraron que la colágena se incrementaba luego de que se aumentaban de forma artificial, los niveles plasmáticos de homocisteína en los conejos sometidos al estudio.

(12)

Estos científicos, también encontraron que al adicionar vitamina B 12 en grandes cantidades a la dieta de los conejos este proceso se inhibía, dándole así mayor credibilidad a la teoría que sugiere que tanto la vitamina B6, B12, así como el ácido fólico tienen capacidad de disminuir la homocisteína plasmática. (12) Por otro lado, investigadores de la Clínica Cleveland en los Estados Unidos estudiaron el uso de L- Tiroxina en pacientes con hipotiroidismo los cuales normalizaron sus niveles de homocisteína que previamente se encontraban altos. Todos los cuatro hombres y cuatro de las diez mujeres sujetas a investigación presentaban al inicio del estudio niveles elevados de homocisteína. Los niveles promedio de homocisteína en hombres eran de 15.1 Y para mujeres de 11.7, comparado con los 8.72 y 7.52 micromoles por litro en voluntarios sanos,

hombres y mujeres respectivamente. Una vez, que los niveles normales de hormonas tiroideas se restablecieron con la terapia aplicada, los niveles de homocisteína cayeron en todos los pacientes regresando a niveles normales en 7 de los 8 pacientes que como mencionamos previamente tenían niveles elevados al iniciar la investigación. Se concluye entonces, que el hipotiroidismo puede ser una causa tratable de hiperhomocitemia y que estos niveles elevados constituyen un factor de riesgo independiente en la aterosclerosis acelerada, vista en los hipotiroideos primarios. (17) The European Concertad Action Project realizó un estudio de casos y controles en 19 centros de salud europeos involucrando un total de 750 pacientes con enfermedad vascular (EAC, ECV, EVP) junto con 800 controles. El fin del mismo era determinar la relación existente entre los niveles de homocisteína plasmática y la enfermedad vascular, así como también la interacción entre la homocisteína y los factores de riesgo convencionales. Este estudio determinó que un 48.3% de los pacientes con ECV presentaban niveles de homocisteína elevados y que estos niveles se constituían en un factor de riesgo mayor que algunos de los factores de riesgo convencionales. (18)

De los doce estudios de cohorte realizados en los últimos 10 años,

solo uno, no encontró riesgo relativo en la relación entre los niveles altos de homocisteína y la enfermedad cardiovascular; los demás estudios presentaron un riesgo relativo positivo (en rangos que van desde 1.0 hasta 16.6), siendo estos estadísticamente significativos y confirmando la fuerte relación existente entre la hiperhomocisteinemia y el aumento de la morbimortalidad asociada a la enfermedad cardiovascular. (13, 14, 16, 17, 18) Otros estudios han demostrado un efecto beneficioso al utilizar terapias de disminución de la Homocisteína (Van den Berg et al demostraron que al utilizar un tratamiento de doce semanas con vitamina B6 250 mg/d, y ácido fólico 5 mg/d se puede disminuir los niveles pos carga de metionina y se reduce el factor Von Willebrand así como las concentraciones de trombomodulina de forma significativa en pacientes con enfermedad vascular periférica). En pacientes con IAM previo a los cuales se les administró vitamina B 12 (1 mg/d) y ácido fólico (5 mg/d) durante ocho semanas se observó que las disminuciones de la homocisteína se relacionaban inversamente con el aumento de los niveles de óxido nítrico y por ende producía vasodilatación y aumento del flujo coronario. También es posible que la exposición crónica a niveles elevados de homocisteína cause daño endotelial irreversible, lo cual sugiere la potencial importancia de iniciar una

terapia temprana con vitamina B 12 Y ácido fólico en estos pacientes. (20)

### **Efectos de la hiperhomocisteinemia en la función arterial y la coagulación sanguínea:**

**Efectos sobre el endotelio:** La homocisteína puede causar disfunción endotelial aguda o crónica. Su mecanismo de acción involucra la síntesis de peróxido de hidrogeno, la generación de aniones radicales superóxido, la disminución del óxido nítrico (vasodilatador endotelial) y aumento de las células de adhesión que a su vez producen un incremento de la relación leucocito -endotelio. Diversos estudios en animales han demostrado que en sujetos sanos de mediana edad los niveles de homocisteína son un buen predictor de la disfunción endotelial. sin importar la edad. sexo, índice de masa corporal, presión sanguínea, ingesta de folatos y vitamina B 12 (20, 21, 22,23) Endurecimiento de la capa íntima y media del vaso sanguíneo: Es bien conocido que la homocisteína estimula la proliferación de células de músculo liso y la síntesis de colágena lo cual promueve el endurecimiento de las capas íntima y media del vaso sanguíneo. Se han propuesto varios posibles mecanismos los cuales se incluyen el incremento en la síntesis de ciclina A. (17, 18,19) Daño endotelial: Generación de especies oxigenadas, disminución

de la producción de óxido nítrico, aumento en la proliferación de células de músculo liso y aumento de la oxidación del LDL. (8,18, 19,20,21,22,23,24) Roland et al publicaron un estudio en la revista Circulation del año 1995 en la cual reportan los resultados de su experimento consistente en la administración de una dieta rica en metionina a 16 cerdos de crianza; en el mismo se observó que niveles elevados y sostenidos de homocisteína se empezaron a observar a partir de los cuatro meses de estudio. Es importante recalcar que dos de los dieciséis cerdos murieron producto de tromboembolismos durante este periodo de investigación

**Efecto sobre los factores de coagulación:** se ha logrado observar una disminución de la actividad de la antitrombina serica, disminución de los niveles de factor V VIII, X, XII, además de una inhibición de las proteínas C y S. La Homocisteína puede tener una actividad pro coagulante al inhibir ciertas vías metabólicas incluyendo la expresión de la actividad de la trombomodulina, el cofactor de trombina responsable de la activación de la proteína C; antitrombina III vinculante en la actividad del heparan sulfato endotelial, resultando esto en una supresión del efecto anticoagulante mediante la antitrombina III. La Homocisteína también interviene con las propiedades fibrinolíticas de la superfi-

cie endotelial mediante la estimulación de la expresión del gen inhibidor de la activación del plasminogeno, lo que es más, la homocisteína puede inducir aún a niveles bajos tales como 10  $\mu\text{mol/L}$  la expresión del factor tisular de monolitos, el principal activador de la cascada de coagulación y así potenciar la agregación plaquetaria. (24)

**Efecto sobre las plaquetas:** disminución de la vida media demostrada por Harker el cual inoculó homocisteína pura en monos durante cinco días y observó que estos presentaron descamación vascular endotelial y disminución subsiguiente de la vida media de las plaquetas, una infusión prolongada produjo daño endotelial permanente. Otros efectos son: incremento de la adhesividad plaquetaria, y aumento de la formación de tromboxano A<sub>2</sub>. (24, 25, 26, 27, 28)

### **Tratamiento de pacientes con niveles elevados de Homocisteína**

Según la FDA, la dosis total óptima de ácido fólico, que debe de contener la dieta ronda los 650 a 1000  $\mu\text{g}$  por día. En los estados Unidos el promedio de consumo diario de ácido fólico en la dieta es de 200  $\mu\text{g}$  por día. Con una cuidadosa selección de los alimentos (por ejemplo, vegetales verdes y amarillos, carne, aves de corral y granos enriquecidos), el promedio de consumo de ácido fólico puede

incrementarse a aproximadamente 400  $\mu\text{g}$  por día. La fortificación de granos y cereales con ácido fólico fue demandada por la U.S. Food and Drug Administration y comenzó a regir a partir de enero de 1998. (10,16) Actualmente es recomendado que un adulto Americano incluya en su dieta alimentos ricos en folatos (al menos 400Jg de ácido fólico). Esta recomendación es especialmente importante en mujeres embarazadas y en pacientes considerados de alto riesgo para desarrollar enfermedad cardiovascular. Los autores del estudio *A quantitative assessment of plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease. Probable benefits of increasing folic acid intakes* concluyen que con el incremento de aproximadamente 200  $\mu\text{g}$  de ácido fólico por día, los niveles de homocisteína pueden ser reducidos al menos 4  $\mu\text{mol/L}$  en la población promedio. A pesar de la causa de la hiperhomocisteinemia, muchos pacientes pueden encontrar algún beneficio con la aplicación de suplementos de ácido fólico ya que estos estimulan la conversión de homocisteína a Metionina. Los niveles de homocisteína decrecen a las pocas semanas de tratamiento y se normalizan alrededor de los dos meses. Al mismo tiempo de la evaluación inicial, es importante obtener la medición sérica de la vitamina B<sub>12</sub> para asegurarse que sus niveles son adecuados antes de iniciar los suplementos de ácido fólico. En

algunos casos, la adición de vitamina B<sub>12</sub> al régimen de ácido fólico pueden ayudar a disminuir las concentraciones de homocisteína de forma más efectiva. Sin embargo, la terapia única de vitamina B<sub>6</sub> y B<sub>12</sub> usualmente no es útil para lograr una disminución de los niveles de homocisteína a cifras normales en pacientes que presentan deficiencias enzimáticas claves o en pacientes con enfermedad renal. (25, 26, 27, 28, 29, 30, 31)

La evaluación dietética y el apoyo psicológico para pacientes con hiperhomocisteinemia se recomiendan para asegurar un adecuado consumo de ácido fólico. Las concentraciones de homocisteína plasmática pueden ser evaluadas en ocho semanas para así determinar la respuesta al tratamiento. Si los niveles de homocisteína retornan a niveles normales, el suplemento de ácido fólico puede ser discontinuado. En algunos casos, los suplementos vitamínicos pueden seguir siendo usados y se reevaluarán los niveles de homocisteína en otras ocho semanas para determinar si los mismos se han mantenido estables. Por otra parte, si los niveles de homocisteína se encuentran por debajo de 12  $\mu\text{mol}$  por L luego de ocho semanas de suplementos, el ácido fólico puede incrementarse a 2 mg por día por al menos otras ocho semanas, repitiendo los exámenes al final del tratamiento. Si aún así, los niveles de homocisteína continúan eleva-

dos se debe proseguir con un cuidadoso estudio del paciente con el fin de hallar otras causas más delicadas de hiperhomocisteinemia. (31,32) Los suplementos de ácido fólico son seguros, especialmente cuando la dosis es menor a 5 mg por día. La evidencia actual indica no debe existir preocupación alguna al utilizar ácido fólico u otros suplementos de vitamina B, excepto por la posibilidad de enmascarar una deficiencia de vitamina B 12. Los defectos neurológicos asociados a la deficiencia de vitamina B 12 persisten aún con la suplementación de ácido fólico. La deficiencia de vitamina B 12 puede ser detectada mediante la recolección de la historia del paciente así como, un minucioso examen físico. Otros estudios más complicados pueden ser llevados a cabo como por ejemplo la determinación del ácido metilmalónico o la medición de la vitamina B 12, factores los cuales no son alterados al proporcionar al paciente suplementos de ácido fólico. Reacciones de hipersensibilidad a los suplementos de ácido fólico resultan ser sumamente raras. (32-35)

#### **Mensajes claves:**

Los niveles elevados de homocisteína están asociados con el incremento del riesgo de enfermedad vascular y niveles bajos de vitamina B6, B 12, Y Ácido fólico. La reducción de los niveles de homocisteína con suplementos de Ácido Fólico y vitamina B 12 son una op-

ción terapéutica considerable para tratar a estos pacientes 0.5 a 5 mg/d de ácido fólico puede reducir los niveles de Homocisteína desde un 25% a un 33%. Debido a su alto costo, los exámenes de determinación de homocisteína plasmática aún no se recomiendan para ser aplicados a la población general. Se constituyen en pacientes de alto riesgo a aquellos con historia personal o familiar de enfermedad cardiovascular prematura. Pacientes con insuficiencia renal crónica, hipotiroidismo, S. de malabsorción, pacientes bajo tratamiento con ácido nicotínico, L- Dopa, Teofilina, Metrotexate y ciclosporinas deben considerarse de alto riesgo y candidatos a desarrollar eventos cardiovasculares a corto o mediano plazo

#### **Comentario final**

Se ha encontrado, que la homocisteína es un factor de riesgo independiente para la aparición de la enfermedad vascular oclusiva. Las reducciones en los niveles de homocisteína se pueden lograr mediante un correcto aporte de folatos y vitaminas en los regímenes alimenticios. Los resultados de los estudios clínicos logran determinar si objeción el beneficio potencial que conlleva el reducir las concentraciones de homocisteína plasmática. Además, dado el riesgo sustancial asociado con la hiperhomocisteinemia y el hecho de que los niveles de esta sustancia

pueden ser reducidos mediante una terapia vitamínica no tóxica.

## **R E S U M E N**

**La gran cantidad de evidencia acumulada sobre el papel de la homocisteína como factor de riesgo cardiovascular es cada día más fuerte. Una concentración de homocisteína plasmática elevada induce cambios patológicos en la pared arterial asociándose a un incremento en el riesgo de desarrollar aterosclerosis, la cual se manifiesta comúnmente como accidentes cerebrovasculares, cardiovasculares y vasculares periféricos. Diferentes estudios realizados han sido dirigidos a determinar si la disminución de los niveles de homocisteína plasmáticos puede ser de utilidad para prevenir eventos oclusivos. En la actualidad, la realización de exámenes de laboratorio para cuantificar los niveles de homocisteína puede ser considerados en pacientes con aterosclerosis prematura o con una historia familiar de arterosclerosis, donde la hiperhomocisteinemia es un factor de riesgo común en estos pacientes. El tratamiento de la hiperhomocisteinemia es simple y con riesgo terapéutico mínimo. Este desorden es usualmente corregido con suplementos vitamínicos que contienen ácido fólico.**



## R E F E R E N C I A S

1. Malinow MR, Kang SS, Taylor LM, \Vong PW, Cou B, Inaham T, et al. Prevalence of hyperhomocysteinemia in patients with peripheral arterial occlusive disease. *Circulation* 1989;79: 1180-8.
2. Clarke R, Daly L, Robinson K, Naughten E, Cahalane S, Fowler B, et al. Hyperhomocysteinemia: an independent risk factor for vascular disease. *N Engl J Med* 1991;324:1149-55.
3. 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; 332:286-91.
4. den Heijer M, Koster T, Bloro HJ, Bos GM, Briet E, Reitsma PH, et al. Hyperhomocysteinemia as a risk factor for deep-vein thrombosis. *N Engl J Med* 1996;334:759-62.
5. Stampfer MJ, Malinow MR, Willett \VC, Neweomer LM, Uppson B, Ullmann D, et al. A prospective study of plasma homocysteine and risk of myocardial infarction in U.S. physicians. *JAMA* 1992; 268:877-81.
6. Kang SS, Passen EL, Ruggie N, Wong PW, Sora H. Thermolabile defect of methylenetetrahydrofolate reductase in coronary artery disease. *Circulation* 1993;88(4 Pt 1):1463-9.
7. Kluijtmans LA, van den Heuvel LP, Boers GH, Frosst P, Stevens EM, van Dost BA, et al.
8. 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.
9. Robinson K, Mayer E, Jacobsen DW. Homocysteine and coronary artery disease. *Cleve Clin J Med* 1994;61:438-50.
10. McCully KS. Vascular pathology of homocysteinemia: implications for the pathogenesis of arteriosclerosis. *Am J Pathol* 1996;56:111-28.
11. Miller JW, Ribaya-Mercado JD, Russell RM, Shepard De, Morrow FD, Cochary EF, et al. Effect of vitamin B-6 deficiency on fasting plasma homocysteine concentrations. *Am J Clin Nutr* 1992;55: 1154-60.
12. Ueland PM, Refsum H. Plasma homocysteine, a risk factor for vascular disease: plasma levels in health, disease, and drug therapy. *J Lab Clin Med* 1989;114:473-501.
13. Ueland PM, Refsum H, Stabler SP, Malinow MR, Andersson A, Allen RH. Total homocysteine in plasma or serum: methods and clinical applications. *Clin Chem* 1993;39:1764-79.
14. Rasmussen K, Moller I, Lyngbak M, Pedersen AM, Dybkjaer L. Age- and gender-specific reference intervals for total homocysteine and methylmalonic acid in plasma before and after vitamin supplementation. *Clin Chem* 1996;42:630-6.
15. Jacob RA, Wu MM, Henning SM, Swendseid ME. Homocysteine increases as folate decreases in plasma of healthy men during short-term dietary folate and methyl group restriction. *J Nutr* 1994;124: 1072-80.
16. Centers for Disease Control and Prevention. Recommendations for use of folic acid to reduce number of spina bifida cases and other neural tube defects. *JAMA* 1993;269: 1233.1 236-8.
17. Oakley OP Jr, Erickson JD, Adams MJ Jr. Urgent need to increase folic acid consumption [Editorial]. *JAMA* 1995; 274: 1717-8.
18. Campbell NR. How safe are folic acid supplements? *Arch Intem Med* 1996;156: 1638-44.
19. Food and Drug Administration. Food standards: amendment of standards of identity for enriched grain products to require addition of folic acid. *Federal Register* 1996;61(44):8781-97.
20. Boushey CJ, Beresford SA, Omenn GS, Motulsky AG. A quantitative assessment of plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease. Probable benefits of increasing folic acid intakes. *JAMA* 1995;274:1049-57.
21. Dickinson CJ. Does folic acid harm people with vitamin B 12 deficiency? *QJM* 1995;88:357-64.
22. Stampfer MJ, Malinow MR. Can lowering homocysteine levels reduce cardiovascular risk? *N Engl J Med* 1995;332:328-9.
23. Verhoef P and others. Plasma total homocysteine, B vitamins, and risk of coronary atherosclerosis. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* 17;989-995,1997.
24. Ridker PM and others. Homocysteine and risk of cardiovascular disease among postmenopausal women. *JAMA* 281:1817-1821,1999.
25. Loralie J and others. Hyperhomocysteinemia and the Increased Risk of Venous Thromboembolism. *Archives of Internal Medicine* 160:961-964,2000.
26. Kang SS and others. Hyperhomocysteinemia as a risk factor for occlusive vascular disease. *Annual Review of Nutrition* 12:279-298, 1992.
27. Rimm EB and others. Folate and Vitamin B6 from Diet and Supplements in Relation to Risk of Coronary Heart Disease among Women. *JAMA* 279:359-364, 1998.
28. Malinow MR and others. Homocysteine, diet, and cardiovascular diseases: A statement for healthcare professionals from the nutrition committee. American Heart Association. *Circulation* 99: 178-182, 1999.
29. Eikelboom JW and others. Homocysteine and cardiovascular disease: A critical review of the epidemiologic evidence. *Annals of Internal Medicine* 131 :363-375,1999.
30. Hackam DG and others. What level of plasma homocysteine should be treated? Effects of vitamin therapy on progression of carotid atherosclerosis in patients with homocysteine levels above and below 14 micromol/L. *American Journal of Hypertension* 13:105-100,2000.
31. Genest J Jr and others. Homocysteine: To screen and treat or wait and see? *Canadian Medical Association Journal* 163:37-38,2000.
32. Quinlivan EP and others. Importance of both folic acid and vitamin B 12 in reduction of risk of vascular disease. *Lancet* 359:227-228,2002.
33. Booth GL, Wang EL, with the Canadian Task Force on Preventive Health Care. Preventive health care, 2000 update: screening and management of hypohomocysteinemia for the prevention of coronary artery disease events. *Canadian Medical Association Journal* 163:21-29, 2000.
34. Schnyder G and others. Homocysteine-lowering therapy with folic acid, vitamin B 12, and vitamin B6 on clinical outcome after percutaneous coronary intervention. The Swiss Heart Study: A randomized controlled trial. *JAMA* 288:973-979, 2002.
35. Could BM, Malinow MR, Beamer N et al. Elevated plasma homocysteine concentration as a possible independent risk factor for stroke. *Stroke* 21 (4): 572-576, 1990.
36. Brattstrom LE et al. Moderate homocysteinemia- a possible risk factor for atherosclerotic cerebrovascular disease. *Stroke* 15:1012-1016, 1984.
37. Mudd SH et al. The natural history of homocystinuria due to cystathionine B-synthase deficiency. *Am J Hum Genetics* 37: 1-31, 1985.