

# Gaceta Médica de México

Volumen  
*Volume* 137

Número  
*Number* 4

Julio-Agosto  
*July-August* 2001

*Artículo:*

## Hiperhomocisteinemia. Un nuevo factor de riesgo coronario

Derechos reservados, Copyright © 2001:  
Academia Nacional de Medicina de México, A.C.

### Otras secciones de este sitio:

- ☞ Índice de este número
- ☞ Más revistas
- ☞ Búsqueda

### *Others sections in this web site:*

- ☞ *Contents of this number*
- ☞ *More journals*
- ☞ *Search*



**Medigraphic.com**

# **Hiperhomocisteinemia. Un nuevo factor de riesgo coronario**

Rogelio Zacarías-Castillo,\* Alain Eduardo Hernández-Rebollar,\*\* Alan Zajarias-Rabchinskey,\*\*  
David González-Bárcena\*\*\*

Recepción: 25 de mayo 2000      aceptación: 22 Noviembre de 2000

## **Resumen**

*Las enfermedades cardiovasculares son la principal causa de mortalidad tanto en México como en otros países occidentales. Los factores de riesgo ateroscleróticos convencionales tales como: el tabaquismo, la hipertensión arterial sistémica, diabetes mellitus e hipercolesterolemia no explican totalmente esta asociación. Recientemente se ha reconocido que la hiperhomocisteinemia contribuye al proceso aterosclerótico de manera directa o en asociación a estos factores de riesgo al promover una lesión endotelial e inducir estrés oxidativo en la pared vascular. La homocisteína es un aminoácido generado en condiciones fisiológicas tras la ingestión de alimentos proteicos, utilizada en diversas vías metabólicas. Niveles elevados de este aminoácido en plasma (mayores de 15 mmol/L o menores en presencia de otros factores de riesgo coronario), promueven el desarrollo de aterosclerosis. El uso de suplementos de ácido fólico, vitamina B<sub>6</sub> y B<sub>12</sub> disminuyen de manera efectiva los niveles de homocisteína en plasma, por lo que es posible que tengan un papel importante en la prevención y manejo de la enfermedad vascular aterosclerótica.*

**Palabras clave:** Aterosclerosis, homocisteína, enfermedad cardiovascular

## **Summary**

*Cardiovascular disease is the leading cause of mortality in Mexico, as well as in other Western countries. Conventional risk factors for atherosclerosis, such as cigarette smoking, systemic hypertension, diabetes mellitus, and hypercholesterolemia, do not explain this association completely. Recently, it has been recognized that hyperhomocysteinemia contributes to the atherosclerotic process, promoting endothelial damage and oxidative stress in the vascular wall. Homocysteine, an amino acid generated under physiologic conditions after ingestion of protein-rich foods, is used in a variety of metabolic pathways. Elevated plasma levels of this amino acid (higher than 15 mmol/L or lower in the presence of other cardiovascular risk factors) promote the development of atherosclerosis. Folic acid and vitamin B<sub>6</sub> and B<sub>12</sub> supplements decrease plasma levels of homocysteine effectively and may play an important role in the prevention and treatment of atherosclerotic vascular disease.*

**Keywords:** Homocysteine, atherosclerosis, cardiovascular disease

\*Jefe del Departamento de Medicina Interna. Hospital General "Dr. Manuel Gea González", Calzada de Tlalpan 4800, CP 14000, México, DF. Tel 665-35-11 Ext 109, Fax 528-17-47 e-mail: rzac99@hotmail.com

\*\* Pasante en Servicio Social, Facultad de Medicina, UNAM.

\*\*\*Jefe de Endocrinología, Centro Médico Nacional La Raza, Instituto Mexicano del Seguro Social, México, DF.

## Introducción

La principal causa de defunción en la sociedad moderna es el infarto del miocardio. Este fenómeno se desarrolla como consecuencia de una intrincada y compleja red de eventos metabólicos, hematológicos y endoteliales que dan como resultado la formación de una placa de ateroma que al fisurarse a menudo lleva a la formación de un trombo oclusivo coronario.<sup>1,2</sup>

### Factores de riesgo coronario clásicos

Se conocen diversas condiciones que epidemiológicamente han demostrado una gran asociación y una muy probable relación causa-efecto en la patogenia de la enfermedad coronaria, lo que ha llevado a elaborar varias clasificaciones que intentan sistematizar lo que se han denominado factores de riesgo coronario. En la segunda versión del programa de educación en colesterol (NCEP-II) de los Estados Unidos de América<sup>3</sup> se hace énfasis en el papel del colesterol sérico y sus fracciones como puntales del efecto nocivo sobre las arterias coronarias y su ulterior manifestación en isquemia-necrosis. El cuadro I muestra los principales factores de riesgo coronario.

**Cuadro I. Factores de riesgo coronario**

Sexo	Varón Mujer posmenopáusica
Hábitos personales	Sedentarismo Tabaquismo
Enfermedades asociadas	Diabetes mellitus Hipertensión arterial Insuficiencia renal crónica Hipotiroidismo
Elementos sanguíneos	Colesterol total >240 mg* Colesterol LDL > 160 mg* Colesterol HDL <3.5 mg Lipoproteína "a" elevada Fibrinógeno elevado Homocisteína elevada

\*Los valores son menores en caso de daño coronario establecido.

### Estudios epidemiológicos y clínicos

Por décadas ha sido estudiado el papel que tienen sexo, edad, tabaquismo, hipertensión arterial, obesidad, diabetes y fracciones de lípidos en sangre, así como factores hemostáticos. Estudios clásicos como el de Framigham,<sup>4</sup> el estudio denominado MRFIT<sup>5</sup> (el estudio de intervención sobre múltiples factores de riesgo), el estudio del corazón en Minnesota<sup>6</sup> el *San Antonio Heart Study*<sup>7</sup> por sólo mencionar algunos de ellos, que han sido contundentes para determinar que los factores de riesgo aislados o en su conjunto pueden explicar el riesgo que cualitativa o cuantitativamente les pueda ser adjudicado a grupos que expresen un factor común.

### Coronariopatía sin factores de riesgo

Existe un grupo de pacientes en los que los denominados factores de riesgo coronario ya citados no son prevalentes<sup>8</sup> y en los que enfermedades vasculares poco comunes llevan a algunos individuos a presentar un cuadro de infarto del miocardio. Además se encuentra otra proporción no cuantificada de pacientes en quienes no se identifica ningún factor de riesgo coronario,<sup>9</sup> ni tampoco alguna anomalía vascular primaria o secundaria que pueda explicar en forma clara el desarrollo del infarto del miocardio. Con los avances en la investigación de la etiopatogenia de las enfermedades cardiovasculares enfocadas al daño coronario ahora se conocen nuevos mecanismos de daño vascular<sup>10,11</sup> a nivel molecular que trascienden las acciones clásicas de los efectos del colesterol y sus fracciones. Uno de estos avances es el descubrimiento de la homocisteína (Hcy).

### Papel de la homocisteína en la enfermedad coronaria

McCully<sup>12</sup> en 1969 describió la relación entre hiperhomocisteinemia y su implicación en el desarrollo de la arteriosclerosis. En fechas recientes aquella ha sido aceptada como un factor de riesgo coronario independiente<sup>13-19</sup> que contribuye al aumento en el riesgo de la mortalidad general y por eventos cardiovasculares.<sup>20</sup>

En esta revisión se anotarán los principales rasgos bioquímicos, epidemiológicos, clínicos y terapéuticos de los efectos de este aminoácido en el organismo humano.

## ¿Qué es la homocisteína ?

### Naturaleza química

La Hcy es un aminoácido sulfurado generado en casi todos los tejidos humanos.<sup>21</sup> Es producto del metabolismo intermedio de la metionina, un aminoácido esencial encontrado en proteínas de origen vegetal y animal. Aproximadamente 80% de la Hcy en sangre se encuentra unida a proteínas. El 20% restante se encuentra en tres formas: la forma oxidada o dímero de Hcy, la homocisteína disulfurada mixta y la homocisteína libre.<sup>21</sup> Todas estas formas son colectivamente llamadas *homocisteína total* (tHcy).

### Metabolismo

La Hcy se obtiene a partir de la metionina por el ciclo de los metilos activados. En este ciclo, la metionina se transforma en S-adenosil-metionina. Este último compuesto dona su grupo metilo a otros (v.gr: norepinefrina, fosfatidiletanolamina, acetilserotonin, entre otros) lo que genera S-adenosil-homocisteína, misma que al hidrolizarse forma Hcy.

A partir de este punto la Hcy es capaz de seguir diversos caminos<sup>22-24</sup> dependiendo del estado metabólico del organismo (Figura 1):

- 1) En la vía de transulfuración la Hcy puede formar cistationina al interactuar con la cistationina  $\beta$  sintetasa (CBS), enzima dependiente de vitamina  $B_6$ , lo que genera cisteína para la síntesis protéica.
- 2) En la vía de remetilación la Hcy puede formar nuevamente metionina de dos maneras distintas:

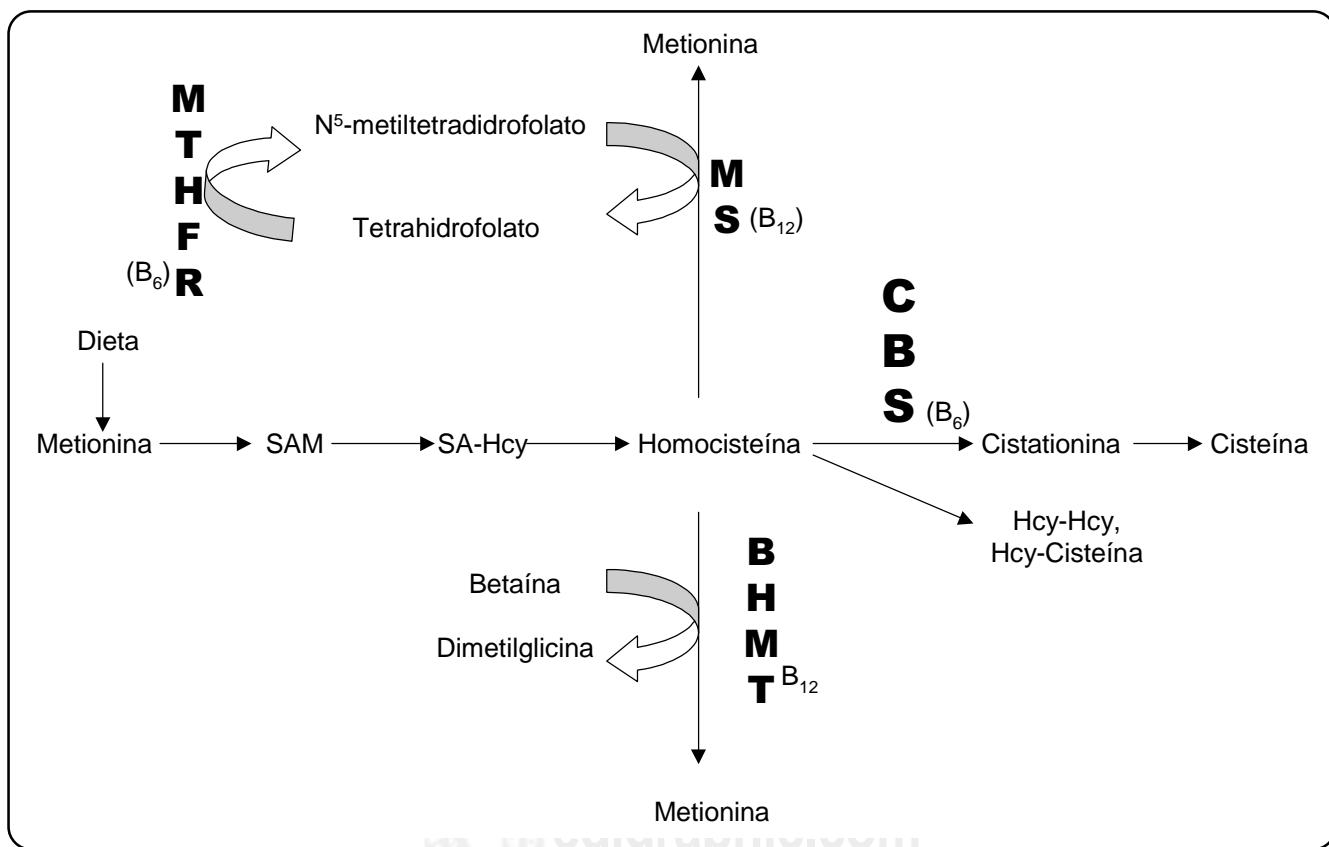


Figura 1. Metabolismo de la homocisteína.

Los paréntesis indican el cofactor de la enzima involucrada.

$B_6$  = Vitamina  $B_6$ ,  $B_{12}$  = Vitamina  $B_{12}$ , BHMT = Betaína-homocisteína metiltransferasa, CBS = Cistationina sintetasa, MS = Metionina sintetasa, MTEFR = Metilentetrahidrofolato reductasa, SAHcy = S-adenosil-homocisteína, SAM = S-adenosil-metionina.

- a) La primera y más importante, requiere de la actividad de las enzimas metilentetrahidrofolato reductasa (MTHFR) y metionina sintetasa (MS), dependientes de vitamina B<sub>6</sub> y B<sub>12</sub> respectivamente.
- b) La segunda, al interactuar con la enzima betaina-homocisteína metiltransferasa (BHMT), dependiente de vitamina B<sub>12</sub>, la Hcy recibe un grupo metilo de la betaina para formar metionina.
- 3) En caso de haber exceso de Hcy, ésta forma dímeros de Hcy-Hcy o de Hcy-cisteína.

En resumen, el metabolismo de la Hcy depende de las concentraciones de metionina, de las enzimas involucradas en cada vía metabólica, de sus cofactores (vitaminas B<sub>6</sub> y B<sub>12</sub>) y el folato (para la producción de tetrahidrofolato). Una deficiencia en la actividad enzimática o en sus cofactores podría causar el acúmulo de este aminoácido en el organismo lo que se traduciría en la elevación de la Hcy en plasma.

#### *Medición en plasma*

La Hcy puede ser medida en plasma mediante varios métodos:<sup>22</sup> ensayos radioenzimáticos, por cromatografía de gas-espectrometría de masa, por analizadores de aminoácidos y por cromatografía líquida de alta resolución. Este último es uno de los métodos más comunes.

La mayoría de los estudios clínicos se han basado en la medición de la tHcy en plasma,<sup>23</sup> la cual incluye la homocisteína unida a proteínas, la forma disulfurada mixta, la homocisteína tiolactona y la forma libre. La medición de la Hcy libre no es clínicamente útil.

La medición se realiza en estado de ayuno. La muestra sanguínea se colecta en tubos con EDTA como anticoagulante y es centrifugada dentro de los primeros 30 minutos para evitar elevaciones falsas que provienen de los eritrocitos. Deben ser refrigeradas o congeladas si se van a medir durante las siguientes semanas.

Han sido reconocidos algunos grupos de pacientes que tienen valores normales en ayuno y elevaciones anormales en condiciones postprandiales por lo que para evidenciar estos casos se ha propuesto la medición de Hcy posterior a una carga de metionina oral (100 mg x Kg de peso).

#### **Relación entre hiperhomocisteinemia y aterotrombosis**

##### *Modelo clínico*

En 1968, Carey<sup>25</sup> describió que los pacientes con homocistinuria congénita, una enfermedad congénita rara, desarrollaban enfermedad aterotrombótica antes de los 30 años de edad con elevada tasa de mortalidad. La forma homocigota de este trastorno se presenta en una de cada 200 mil nacimientos y las manifestaciones clínicas incluyen luxación del cristalino, deformidades esqueléticas, retraso mental, tromboembolismo y atherosclerosis prematura. En la forma homocigota los niveles de Hcy en plasma suelen ser mayores de 400 µmol/L en estado de ayuno, cifras casi 40 veces por arriba de lo que ahora se considera como valor normal. Los enfermos heterocigotos tienen valores que oscilan entre 20 a 40 µmol/L, es decir de dos a cuatro veces aumentados sobre lo normal.

##### *Estudios clínicos*

Existe una gran diversidad de trabajos de investigación que muestran el grado de asociación entre la hiperhomocisteína y el daño vascular.

En un estudio comparativo entre pacientes con enfermedad vascular oclusiva y sujetos normales<sup>15</sup> se, encontró hiperhomocisteinemia en 42% de pacientes con enfermedad cerebrovascular, 28% de pacientes con enfermedad arterial periférico y en 30% de pacientes con enfermedad coronaria. No hubo elevación de Hcy en ningún sujeto normal.

En un estudio prospectivo con 587 pacientes con enfermedad coronaria demostrada por coronariografía<sup>13</sup> que se siguieron por 4.6 años, se encontró una fuerte relación entre los niveles séricos de Hcy (15 µmol/L o mayores) y la mortalidad.

En un estudio de 500 pacientes de más de 60 años de edad<sup>26</sup> se encontró elevación de Hcy (más de 17 µmol/L) en 43% de los pacientes con enfermedad coronaria contra 18% en el grupo sin coronariopatía.

En otro estudio de 482 pacientes con hiperlipidemia 16 se buscó elevación de Hcy sobre 16 µmol/L encontrando 18 pacientes con este problema, de ellos 13 (72%) tenían enfermedad vascular aterosclerótica.

En el estudio ARIC,<sup>27</sup> estudio prospectivo de seguimiento por tres años de más de 15 mil pacientes se encontró una mayor prevalencia de enfermedad coronaria en mujeres con valores elevados de homocisteína, los resultados no fueron tan claros en varones.

#### *Factores asociados a hiperhomocisteinemia*

Existen varios factores que influyen en los niveles plasmáticos de Hcy (Cuadro II). Entre ellos, lo siguientes juegan un papel esencial.

**Cuadro II. Factores asociados a hiperhomocisteinemia**

Edad	Madurez, senilidad
Sexo	Varón
Tabaquismo	Grado de exposición
Nutrición	Deficiencias vitamínicas
Medicamentos	Interacción con metabolismo de folatos
Enfermedades	Crónico-degenerativas, neoplasias malignas
Genética	Deficiencias enzimáticas

#### *Edad*

Los niveles de Hcy se incrementan con la edad.<sup>28-31</sup> La disminución en la producción o actividad enzimática para el metabolismo de Hcy, disfunción renal, la disminución en la biodisponibilidad de vitaminas como la B<sub>6</sub>, B<sub>12</sub> o folatos, o bien la disminución hormonal en mujeres postmenopáusicas pueden explicar este fenómeno. Los niveles altos de Hcy en población de edad avanzada correlacionan con mayor mortalidad cardiovascular.<sup>27</sup> Por otro lado, en niños y adolescentes de ciertas subpoblaciones se pueden encontrar elevaciones en niveles de Hcy con repercusiones aún desconocidas.<sup>32,33</sup>

#### *Sexo*

Los niveles de Hcy generalmente son más altos en hombres que en mujeres. Los niveles más bajos de Hcy en mujeres premenopáusicas están mediados probablemente por los niveles altos de estrógenos.

Las mujeres embarazadas<sup>34</sup> y las mujeres con terapia hormonal de reemplazo con estrógenos<sup>35</sup> también muestran niveles bajos de Hcy. En contraste, los niveles de ésta última se incrementan en mujeres postmenopáusicas. Los niveles más bajos en folato, cobalamina y vitamina B<sub>6</sub> en varones pueden también explicar las diferencias dependientes del sexo en los niveles de Hcy.

#### *Tabaquismo*

Se encuentra una relación directa entre los niveles de Hcy y el número de cigarrillos fumados.<sup>36</sup> Se ha reportado que el tabaquismo está asociado con cambios en el estado redox, lo que puede influir en el metabolismo de la Hcy. Los fumadores tienen niveles de folato, vitamina B<sub>6</sub> y B<sub>12</sub> menores que los no fumadores.

#### *Nutrición*

Los niveles bajos de folato y vitamina B<sub>6</sub> han sido mencionados como factores de riesgo de enfermedad vascular.<sup>38,38</sup> La vitamina B<sub>6</sub>, vitamina B<sub>12</sub> y los folatos son cofactores esenciales en el metabolismo de la Hcy y sus niveles bajos pueden provocar hiperhomocisteinemia. La administración de estas vitaminas reduce los niveles de Hcy en la mayoría de los individuos con hiperhomocisteinemia.

#### *Medicamentos*

Los medicamentos que interactúan con el metabolismo del folato (metotrexate, carbamazepina, fenitoína o de la vitamina B<sub>6</sub> (azaribina) pueden incrementar los niveles de Hcy.<sup>21,23,36</sup> La administración de isoniazida o de triacetato de 6-azauridina puede comprometer la actividad de la CBS, resultando en hiperhomocisteinemia. La administración

de agentes hipolipemiantes como el colestipol, niacina y fenofibrato<sup>39</sup> llevan a hiperhomocisteinemia, posiblemente por interferencia en la absorción del folato.

### Enfermedades

La insuficiencia renal, la psoriasis, el hipotiroidismo, la leucemia linfoblástica aguda y el cáncer de mama son algunas de las condiciones que se asocian con hiperhomocisteinemia.<sup>21,40</sup>

Aproximadamente 35% de los pacientes con diabetes mellitus tipo 1 tienen niveles plasmáticos, elevados de tHcy.<sup>41,42</sup> Este grupo de pacientes tiene mayores complicaciones macro y microvasculares. En los individuos con diabetes mellitus tipo 2 la elevación de niveles de Hcy se correlaciona con enfermedad macrovascular<sup>43</sup> y puede ser un predictor de mortalidad.<sup>44,45</sup>

### Genética

Las mutaciones en diversos genes explican algunos de los incrementos de Hcy en ciertos individuos<sup>23,46,47</sup> Los pacientes homocigotos para homocistinuria tienen un marcado incremento en los niveles de Hcy en plasma debido a la baja actividad de la CBS. Diversas mutaciones de este gen, localizado en el cromosoma 21 están asocia-

das a variaciones en los niveles de Hcy en individuos afectados. La mutación del gen que codifica para la MTHFR en homocigotos y la disminución consecuente de su actividad es una causa frecuente de incremento en los niveles de Hcy en plasma y parece heredarse de manera autosómica recesiva. Formas leves de deficiencia de MTHFR caracterizadas por el polimorfismo termolábil de la enzima ocurren con mayor frecuencia en individuos con enfermedad arterial coronaria que en individuos control y se relacionan con un nivel sérico bajo de folato.

### Patogenia homocisteína/daño vascular

Como se ha mencionado anteriormente existe una relación entre la enfermedad vascular y la hiperhomocisteinemia. Un nivel plasmático alto de Hcy es un factor de riesgo independiente para enfermedad carebrovascular debido a sus efectos aterogénicos.<sup>15,48</sup> Aunque el proceso exacto de la aparición y desarrollo de la aterosclerosis se desconoce, existen evidencias que apoyan la hipótesis de la respuesta a la lesión, la cual establece que la aterosclerosis se inicia como consecuencia a una forma de daño causado sobre el endotelio.<sup>49,50</sup> El endotelio es capaz de responder a estímulos nocivos que ocasionan su lesión y disminución.<sup>51</sup> En estudios experimentales, se demostró que el grado de lesión endotelial es proporcional a la dosis de Hcy administrada.<sup>52</sup>

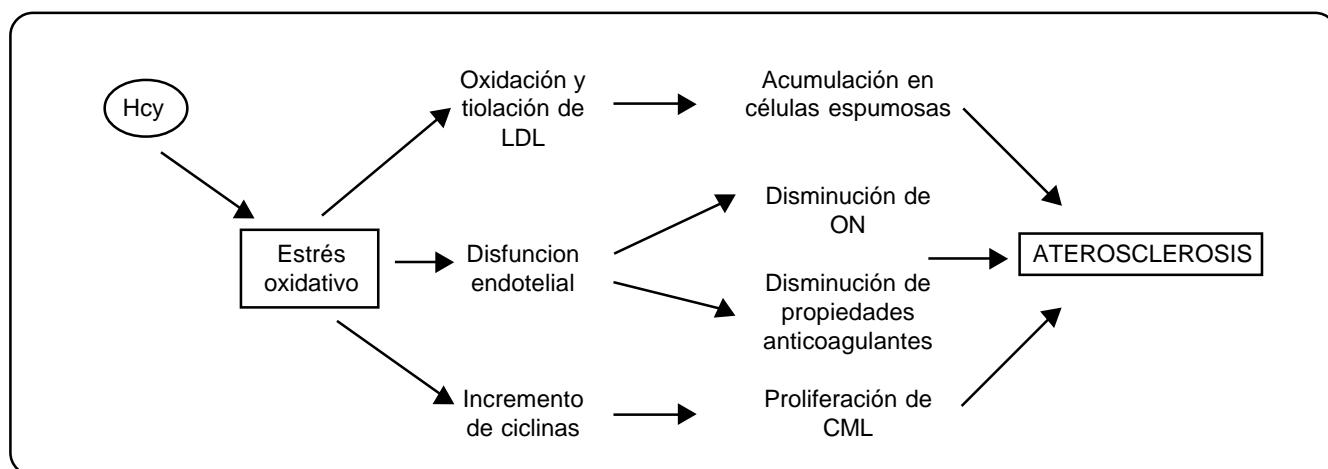


Figura 2. Fisiopatología postulada del daño vascular por homocisteína.

CML= Células musculares lisas, Hcy = Homocisteína, LDL = Lipoproteínas de baja densidad,

ON = Oxido nítrico.

La Hcy provoca lesión/disfunción endotelial y promueve el desarrollo de aterosclerosis mediante varios procesos que incluyen la inducción de estrés oxidativo, alteración en la producción de óxido nítrico (ON) derivado del endotelio, disminución de las propiedades anticoagulantes de la célula endotelial, aumento en la proliferación de células musculares lisas (CML) vasculares y la modificación oxidativa de lipoproteínas de baja densidad (LDL), (Figura 2).

### *Estrés oxidativo*

La disyunción endotelial ocurre a varios niveles y seguramente está mediada por mecanismos oxidativos ya que en pluma ocurre una auto-oxidación de la Hcy facilitada por su grupo sulfhidrilo lo que genera homocisteína tiolactona y radicales libres (superóxido peróxido de hidrógeno, radical hidroxilo, y radical anión superóxido). Este mecanismo está involucrado a su vez en la oxidación de LDL a nivel endotelial lo que aumenta su depósito en la íntima arterial.<sup>21,23,48</sup>

### *Alteración de la producción de óxido nítrico (ON)*

El ON derivado del endotelio normalmente es capaz de detoxificar a la Hcy por medio de nitrosación y formación de S-nitroso-homocisteína, lo que inhibe la formación de peróxido de hidrógeno. El ON también es un inhibidor plaquetario y vasodilatador. Estos efectos compensadores se ven comprometidos por la exposición de niveles altos de Hcy a largo plazo al dañarse el endotelio y disminuir la producción de ON. La Hcy también disminuye la biodisponibilidad de este compuesto al alterar su síntesis por inhibición de la óxido nítrico sintetasa endotelial.<sup>36,41</sup>

### *Disminución de propiedades anticoagulantes*

La Hcy altera las funciones antitrombóticas del endotelio al incrementar la expresión del factor tisular e inhibir la trombomodulina (TM) en la superficie celular. El daño endotelial mediado por Hcy libera TM al torrente sanguíneo. Las sustancias reactivas derivadas de oxígeno inhiben la forma-

ción de prostaciclina endotelial. La Hcy deprime la actividad de la proteína C e incrementa la actividad del factor de von Willebrand y de los factores de coagulación V, X y XII. A nivel plaquetario existe un aumento en la producción de tromboxano A2, tal vez por incremento en la actividad de la ciclooxigenasa plaquetaria. La suma de estas alteraciones genera un ambiente trombogénico vascular con la activación de la cascada de la coagulación y modificaciones del tono vascular.<sup>23,36,48</sup>

En individuos con DM-1 los productos terminales de glucosilación avanzada (AGE) parecen preparar al endotelio al daño por hiperhomocisteinemia, pues *in vitro* aumentan la TM (utilizada como marcador de lesión endotelial) en sobrenadantes de células endoteliales expuestas a Hcy previo tratamiento con AGE. Los niveles de Hcy correlacionan claramente con los de TM en suero de pacientes diabéticos.<sup>41</sup>

### *Aumento en la proliferación de CML vasculares*

La Hcy es un potente mitógeno para las CML, mediado en parte por un incremento en el ARNm de ciclina D1 y ciclina A. La Hcy también activa el factor de transcripción NF-KB necesario para la proliferación en la íntima.<sup>21</sup>

### *Interacción con LDL*

Otro mecanismo aterogénico de la Hcy es su interacción con las LDL lo que provoca una tiolación de los grupos libres amino de la apolipoproteína B. A nivel endotelial ésta modificación de las LDL incrementa su paso hacia la íntima acumulándose intracelularmente por los macrófagos, promoviendo a formación de células espumosas. La liberación de Hcy internalizada por procesos hidrolíticos en los macrófagos provoca la liberación de radicales libres con la subsecuente oxidación de lípidos.<sup>21,16,41</sup>

### *Diagnóstico*

Welch y Loscalzo<sup>23</sup> consideran que el valor normal de tHcy es de 5 a 15 µM/L, sin embargo, se ha sugerido que valores entre 11 a 14 µM/L en presencia de otros factores de riesgo coronario pudieran

ser aterogénicos.<sup>13,16</sup> Kang<sup>53</sup> ha propuesto una tabla de valores normales y elevados de tHcy en plasma de la que se presenta una versión modificada (cuadro III). Recientemente, Selhub<sup>30</sup> clasifica los valores normales de tHcy en base a la edad, de manera percentilar, en una población representativa de Estados Unidos (cuadro IV).

Se puede utilizar una prueba de tolerancia al administrar una carga de metionina oral de 100 mg/Kg de peso tomando mediciones de Hcy en plasma a las 0, 4 y 8 horas. Se considera que hay hiperhomocisteinemia si los valores medidos son mayores a dos desviaciones estándar arriba del valor promedio.<sup>23</sup> Esta prueba se considera útil en pacientes con alteraciones en la vía de transulfuración ya sea a nivel enzimático (CBS) o a nivel de sus cofactores.

**Cuadro III. Diagnóstico de hiperhomocisteinemia**

Clasificación	Niveles de tHcy en plasma ( $\mu\text{M/L}$ )
Niveles de bajo riesgo	< 10
Niveles límitrofes	10 - 15
Hiperhomocisteinemia moderada	15 - 30
Hiperhomocisteinemia intermedia	30 - 100
Hiperhomocisteinemia severa	>100
Postcarga de metionina	2 DE* arriba del promedio

\*Desviaciones estándar.

**Cuadro IV. Concentración total de homocisteína, en percentilas 5 y 95, en una población estadounidense con niveles normales de vitaminas. Datos distribuidos por edad y sexo.**

Población	Percentila 5 $\mu\text{mol/L}$	Percentila 95 $\mu\text{mol/L}$
<b>Hombres</b>		
12-19 años	4.3	9.9
20-39 años	5.2	11.4
40-59 años	5.7	12.9
$\geq 60$ años	5.9	15.3
<b>Mujeres</b>		
12-19 años	3.3	7.2
20-39 años	3.7	10.4
40-59 años	4.1	10.2
$\geq 60$ años	4.9	11.6

Modificado de Selhub, Ann Int Med 1999;131:331-339

## Tratamiento

El tratamiento de la hiperhomocisteinemia depende de su causa precipitante. Los suplementos de ácido fólico, sólos o en combinación con vitamina B<sub>6</sub> y B<sub>12</sub> disminuyen la concentración de Hcy en sangre y quizás sus efectos deletéreos.<sup>14,11</sup> Se estima que el riesgo relativo para desarrollar cardiopatía isquémica en pacientes con Hcy en plasma > 15  $\mu\text{M/L}$  al compararlos con aquellos con niveles < 10  $\mu\text{M/L}$  es de 1.4, riesgo similar al que presentan las personas con niveles de colesterol en plasma de 257 mg/dL al compararlas con aquellas que tienen un nivel de 189 mg/dL.<sup>56</sup>

No existe un consenso en los niveles de Hcy en plasma para iniciar tratamiento a base de suplementos con estos elementos. Stein<sup>57</sup> propone un esquema basado en la presencia o ausencia de factores de riesgo cardiovascular. Este autor sugiere que se inicie el tratamiento en personas sin riesgo cardiovascular cuando los niveles de Hcy en plasma sean de 14  $\mu\text{M/L}$  o mayores, o bien, cuando exista enfermedad coronaria comprobada, hipertensión arterial, tabaquismo o hiperlipidemia asociados con niveles de Hcy de 11  $\mu\text{M/L}$  o mayores.

Este esquema incluye la determinación de los niveles de Vitamina B<sub>12</sub> en plasma y en caso de estar reducidos se deberá iniciar su suplemento y el seguimiento de los niveles de Hcy. En caso de que los niveles de Vitamina B<sub>12</sub> sean normales, se deberá administrar por lo menos 400  $\mu\text{g/día}$  de ácido fólico<sup>58</sup> y un complejo multivitamínico que contenga las dosis recomendadas diarias de vitaminas B<sub>6</sub> y B<sub>12</sub>. Al término de seis a ocho semanas se realizará una nueva determinación de tHcy. Si ésta última continúa elevada se aumentará la dosis de ácido fólico a 2000  $\mu\text{g/día}$  realizándose nueva

determinación de tHcy en ocho semanas. Si al término de este período los niveles de tHcy en plasma continúan elevados, se ajustará la dosis de ácido fólico a 5000 µg/día con una nueva determinación de Hcy a las ocho semanas. En caso de que la tHcy persistiera elevada se deberá aumentar la dosis de vitamina B<sub>12</sub> a 400 µg/día o pensar que existe deficiencia específica de vitamina B<sub>6</sub>.

En otros estudios se ha comparado la utilización de ácido fólico en diferentes dosis (250, 400 µg, 1 mg y 5 mg) resultando en una reducción similar de los niveles de Hcy en plasma.<sup>59,60</sup>

Una manera eficaz de administrar ácido fólico es por medio de la ingesta de cereal de uso común fortificado con este compuesto, lo que ha demostrado reducción de los niveles plasmáticos de Hcy.<sup>61</sup>

Está en discusión si los suplementos con ácido fólico ofrecen seguridad en el tratamiento de la hiperhomocisteinemia. Se ha reportado que el tratamiento con ácido fólico en pacientes con deficiencia previa de cobalamina puede ocasionar daño neurológico<sup>62</sup> por lo que se recomienda agregar vitamina B<sub>12</sub> de 200 a 1000 µg cuando se utilice este tratamiento.

Se necesitan estudios clínicos apropiados que comprueben a largo plazo la verdadera utilidad de estos suplementos, su efecto en la aterosclerosis, su eficacia en la reducción de eventos y mortalidad cardiovascular. El inconveniente es que se requiere de varios años para mostrar resultados concluyentes. Mientras tanto el incremento en la ingestión de estos suplementos podría tener un efecto favorable en la prevención de la enfermedad cardiovascular.

## Referencia

1. Falk E, Shah P, Fuster V. Coronary plaque disruption. Circulation 1995;92:657-671.
2. Burke AP, Farb A, Malcolm GT, Liang Y, Smialek J, Virmani R. Coronary risk factors and plaque morphology in men with coronary disease who died suddenly. N Engl J Med 1997;336:1276-1282.
3. Expert Panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults: summary of the Second Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel 11). JAMA 1993;269:3015-3023.
4. Kannel WB. Contributions of the Framingham Study to the conquest of coronary artery disease. Am J Cardiol 1988;62:1109-1112.
5. Stamler J, Vacaro O, Neaton JD, Wentworth D, the Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group: Diabetes, other risk factors and 12 year cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. Diabetes Care 1993;16:434-444.
6. McGovern PG, Pankow JS, Shahar E, Doliszny KM, Folsom AR, Blackburn H, et al. Recent trends in acute coronary heart disease. Mortality, morbidity, medical care and risk factors. N Engl J Med 1996;334:884-890.
7. Stem M, Rosenthal M, Haffner SM, Hazuda HP, Franco LJ. Sex difference in the effects of sociocultural status on diabetes and cardiovascular risk factors in Mexican-Americans: the San Antonio Heart Study. Am J Epidemiol 1984;120:834-851.
8. Solberg LA, Strong JP. Risk factors and atherosclerotic lesions: a review of autopsy studies. Arteriosclerosis 1983;3:187-198.
9. Superko HR. Beyond LDL cholesterol reduction. Circulation 1996;94:2351-2354.
10. Parmley WW. Nonlipoprotein risk factors for coronary heart disease: evaluation and management. Am J Med 1997;102(2A):7-14.
11. Seman LJ, McNamara JR, Schaefer EJ. Lipoprotein(a), homocysteine and remnantlike particles: emerging risk factors. Curr Opin Cardiol 1999;14:186-191.
12. McCully KS. Vascular pathology of homocysteinemia: implications for the pathogenesis of arteriosclerosis. Am J Pathol 1969;56:111-128.
13. Nygård O, Nordrehaug JE, Refsum H, Ueland PM, Farstad M, Vollset SE. Plasma homocysteine levels and mortality in patients with coronary artery disease. N Engl J Med 1997;337:230-236.
14. Mayer EL, Jacobsen DW, Robinson K. Homocysteine and coronary atherosclerosis. J Am Coll Cardiol 1996;27:517-527.
15. Clarke R, Daly L, Robinson K. Hyperhomocysteinemia: an independent risk factor for vascular disease. N Engl J Med 1991;324:1149-1155.
16. Glueck CJ, Shaw P, Lang JE, Tracy T, Sieve-Smith L, Wang Y. Evidence that homocysteine is an independent risk factor for atherosclerosis in hyperlipidemic patients. Am J Cardiol 1995;75:132-136.
17. Egerton W, Silberberg J, Crooks R, Ray C, Wie L, Dudman N. Serial measures of plasma homocyst(e)ine after acute myocardial infarction. Am J Cardiol 1996;77:759-761.
18. Pancharuniti N, Lewis CA, Sauberlich HE. Plasma homocyt(e)ine, folate, and vitamin B-12 concentrations and risk for early-onset coronary artery disease. Am J Clin Nutr 1994; 59:940-948.
19. Taylor LM, Moneta GL, Sexton GJ, Schuff RA, Porter JM. Prospective blinded study of the relationship between plasma homocysteine and progression of symptomatic peripheral arterial disease. J Vasc Surg 1999;29:8-19.
20. Kark JD, Selhub J, Adler B, Gofin J, Abramson J, Fridman G, Rosenberg IH. Nonfasting plasma total homocysteine level and mortality in middle-aged and elderly men and women in Jerusalem. Ann Intern Med 1999;131:321-330.

21. **Moghadasian MH, McManus BM, Frohlich JJ.** Homocyst(e)ine and coronary disease. Clinical evidence and genetic and metabolic background. *Arch Intern Med* 1997;157:2299-2308.
22. **Ubbink JB, Delpot R, Riezler R, Vermaak WJ.** Comparison of three different plasma homocysteine assays chromatography-mass spectrometry. *Clin Chem* 1999; 45:670-75.
23. **Welch GN, Loscalzo J.** Homocysteine and atherosclerosis. *N Engl J Med* 1998;338:1042-1050.
24. **Refsum H, Ueland P, Nygard O, Vollset SE.** Homocysteine and cardiovascular disease. *Annu Rev Med* 1998;49:31-62.
25. **Carey MC, Donovan DE, FitzGerald O, McAuley FD.** Homocystinuria. I. A clinical and pathological study of nine subjects in six families. *Am J Med* 1968;45:7-25.
26. **Bostom AG, Silbershatz H, Rosenberg IH, Selhub J, D'Agostino RB, Wolf PA, et al.** Nonfasting plasma total homocysteine levels and all-cause and cardiovascular disease mortality in elderly Framingham men and women. *Arch Intern Med* 1999;159:1077-1080.
27. **Folsom AR, Nieto J, 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;98:204-210.
28. **Aronow WS, Chul A.** Association between plasma homocysteine and coronary artery disease in older persons. *Am J Cardiol* 1997;80:1216-1218.
29. **Moustapha A, Robinson K.** Homocysteine: an emerging age-related cardiovascular risk factor. *Geriatrics* 1999;54:44-46.
30. **Selhub J, Jacques PF, Rosenberg IH, Rogers G, Bowman BA, Gunter EW, Wright JD, Johnson CL.** Serum total homocysteine concentrations in the Third National Health and Nutrition Examination Survey (1991-1994): population reference ranges and contribution of vitamin status to high serum concentrations. *Ann Intern Med* 1999;131:331-339.
31. **Bostom AG, Rosenberg IH, Silbershatz H, Jacques PF, Selhub J, D'Agostino RB, Wilson PWF, Wolf PA.** Nonfasting plasma total homocysteine levels and stroke incidence in elderly patients: The Framingham Study. *Ann Intern Med* 1999;131:352-355.
32. **Jacques PF, Rosenberg IH, Rogers G, Selhub J, Bowman J, Gunter EW, et al.** Serum total homocysteine concentrations in adolescent and adult Americans: results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Clin Nutr* 1999;69:482-9.
33. **Greenlund KJ, Srinivasan SR, Xu JH, Dalferes E Jr, Myers L, Pickoff A, et al.** Plasma homocysteine distribution and its association with parental history of coronary artery disease in black and white children: the Bogalusa Heart Study. *Circulation* 1999;99:2144-9.
34. **Walker MC, Smith GN, Perkins SL, Keely EJ, Gainer PR.** Changes in homocysteine levels during normal pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1999;180(3 Pt 1):660-4.
35. **Ridker PM, Manson JE, Buring JE, Shih J, Matias M, Hennekens CH.** Homocysteine and risk of cardiovascular disease among postmenopausal women. *JAMA* 1999;281:1817-21.
36. **Eikelboom JW, Lonn E, Genest J, Hankey G, Yusuf S.** Homocyst(e)ine and cardiovascular disease: a critical review of the epidemiologic evidence. *Ann Intern Med* 1999;131:363-375.
37. **Robinson K, Arheart K, Refsum H, Brattström L, Boers G, Ueland P, et al.** Low circulating folate and vitamin B<sub>6</sub> concentrations. Risk factors for stroke, peripheral vascular disease, and coronary artery disease. *Circulation* 1998;97:437-443.
38. **Robinson K, Mayer EL, Miller DP, Green R, van Lente F, Gupta A, et al.** Hyperhomocysteinemia and low pyridoxal phosphate. Common and independent reversible risk factors for coronary artery disease. *Circulation* 1995;92:2825-2830.
39. **de Lorgeril M, Salen P, Paillard F, Lacan P, Richard G.** Lipid-lowering drugs and homocysteine. *Lancet* 1999;353:209-10.
40. **Hussein W, Green R, Jacobsen D, Faiman C.** Normalization of hyperhomocysteinemia with L-thyroxine in hypothyroidism. *Ann Intern Med* 1999;131:348-351.
41. **Hofmann MA, Kohl B, Zumbach MS, Borcea V, Bierhaus A, Henkels M, et al.** Hyperhomocyst(e)inemia and endothelial dysfunction in IDDM. *Diabetes Care* 1998;21(5):841-848.
42. **Elevated plasma homocysteine and diabetic vascular disease (Editorial).** *Diabetes Care* 1997;20(12):1805-1806.
43. **Smulders YM, Rakic M, Slaats EH, Treskes M, Sijbrands EJG, Odekerken DAM, et al.** Fasting and post-methionine homocysteine levels in NIDDM. *Diabetes Care* 1999;22:125-132.
44. **Stehouwer CD, Gall MA, Hougaard P, Jakobs C, Parving HH.** Plasma homocysteine concentration predicts mortality in non-insulin dependent diabetic patients with and without albuminuria. *Kidney Int* 1999;55:308-314.
45. **Kark JD, Selhub J, Bostom A, Adler B, Rosenberg IH.** Plasma homocysteine and all-cause mortality in diabetes. *Lancet* 1999;353:1936-7.
46. **Gallagher PM, Meleady R, Shields DC, Tan KS, McMaster D, Rozen R, et al.** Homocysteine and risk of premature coronary heart disease. Evidence for a common gene mutation. *Circulation* 1996;94:2154-2158.
47. **Ma J, Stampfer MJ, Hennekens CH, Frosst P, Selhub J, Horsford J, et al.** Methylenetetrahydrofolate reductase polymorphism, plasma folate, homocysteine, and risk of myocardial infarction in U.S. physicians. *Circulation* 1996;94:2410-2416.
48. **Harjai K.** Potential new cardiovascular risk factors: left ventricular hypertrophy, homocysteine, lipoprotein(a), triglycerides, oxidative stress, and fibrinogen. *Ann Intern Med* 1999;131:376-386.
49. **Ross R.** Medical progress: the pathogenesis of atherosclerosis- an update. *N Engl J Med* 1986;314:488-500.
50. **Ross R.** The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990s. *Nature* 1993;362:801-809.
51. **Gimbrone MA, Resnick N, Nagel T, Khachigian LM, Collins T, Toper JN.** Hemodynamics, endothelial cell

- expression, and atherogenesis. Ann NY Acad Sci 1997;811:1-11.
52. **Starkebaum G, Harlan JM.** Endothelial cell injury due to copper catalyzed hydrogen peroxide generation of homocysteine. J Clin Invest 1986;77:1370-1376.
  53. **Kang SS, Wong PW, Malinow MR.** Hyperhomocyst(e)-inemia as a risk factor for occlusive vascular disease. Ann Rev Nutr 1992;12:279-298.
  54. **Boushey CJ, Beresford SAA, 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;274:1049-1057.
  55. **Jacques PF, Selhub J, Bostom AG, Wilson PWF, Rosenberg IH.** The effect of folic acid fortification on plasma folate and total homocysteine concentrations. N Engl J Med 1999;340:1449-1454.
  56. **Omenn GS, Beresford SAA, Motulsky A.** Preventing coronary heart disease, B vitamins and homocysteine. Circulation 1998;97:421-424.
  57. **Stein J, McBride P.** Hyperhomocysteinemia and atherosclerosis vascular disease. Pathophysiology, screening and treatment. Arch Intern Med 1998;158:1301-1306.
  58. Eat right and take a multivitamin (Editorial). N Engl J Med 1998;338:1060-1061.
  59. **Lobo A, Naso A, Arheart K, Kruger WD, Abou-Ghazala T, Alsous F, et al.** Reduction of homocysteine levels in coronary artery disease by low-dose folic acid combined with vitamins B6 and B12. Am J Cardiol 1999;83:821-825.
  60. **Brouwer IA, van Dusseldorp M, Thomas CM, Duran M, Hautvast J, Eskes TK, et al.** Low-dose folic acid supplementation decreases plasma homocysteine concentrations: a randomized trial. Am J Clin Nutr 1999;69:99-104.
  61. **Malinow MR, Duell PB, Hess DL, et al.** Reduction of plasma homocyst(e)ine levels by breakfast cereal fortified with folic acid in patients with coronary heart disease. N Engl J Med 1998;338:1009-1015.
  62. **Campbell NRC.** How safe are folic acid supplements? Arch Intern Med 1996;156:1638-1644.

