

Primera versión: 17 de septiembre de 2002

Versión definitiva: 28 de noviembre de 2002

Aceptado: 3 de diciembre de 2002

Nuevos factores de riesgo cardiovascular: **hiperhomocisteinemia**

**Cuauhtémoc
Matadamas Zárate,¹**
**Eduardo
Pérez Campos,²**
**Julia
Hernández Jerónimo,³**
Abraham Majluf Cruz⁴

¹Hospital General
de Zona 1,

Instituto Mexicano
del Seguro Social,
Oaxaca, Oaxaca

²Unidad de Bioquímica
e Inmunología
ITO-UNAM,
Oaxaca, Oaxaca

³Hospital Regional
del ISSSTE,
Facultad de Medicina,
Universidad Autónoma
Benito Juárez

de Oaxaca,
Oaxaca, Oaxaca

⁴Unidad
de Investigación en
Epidemiología Clínica,
Hospital General
Regional
“Gabriel Mancera”,
Instituto Mexicano
del Seguro Social,
Distrito Federal

Comunicación con:
Abraham Majluf Cruz.
Tel. y fax:
(01 55) 5639 4688.
Correo electrónico:
amajlufc@prodigy.net.mx

RESUMEN

La enfermedad cardiovascular es una de las principales causas de morbilidad y el infarto agudo al miocardio uno de los diagnósticos más frecuentes en países industrializados. Los factores de riesgo cardiovascular tradicionales (hiperlipidemia, tabaquismo, diabetes mellitus, hipertensión arterial) no explican totalmente la prevalencia de la enfermedad coronaria, ya que hasta 25 % de los pacientes no tiene ninguno de estos factores. Entre las nuevas causas propuestas destaca la hiperhomocisteinemia (HHC), factor independiente para aterosclerosis y tromboembolismo. La homocisteína, aminoácido azufrado sintetizado a partir de metionina, se mide por diferentes métodos, en ayuno y después de una carga oral de metionina. La concentración normal varía de 0 a 15 µmol/L. La HHC resulta de factores genéticos, dietéticos, hormonales y de la presencia de ciertas enfermedades o uso de medicamentos. Hasta 42 % de los pacientes con enfermedad vascular cerebral isquémica, 28 % con enfermedad arterial periférica y 30 % con enfermedad coronaria tienen HHC. Además, los sujetos con aterotrombosis tienen concentraciones más altas que los sanos. Se ha sugerido que 10 % de los pacientes coronarios podrían tener HHC. Finalmente, existe mayor mortalidad en personas con coronariopatía demostrada angiográficamente e HHC. Aunque estudios retrospectivos de cohortes han señalado relación entre HHC y riesgo coronario, esto no ha sido encontrado en estudios prospectivos. Es posible que esta falta de correlación se deba a criterios de selección, comparación y tiempo de seguimiento. 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 B₁₂ y B₆ y el riesgo cardiovascular. Actualmente se llevan 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.

SUMMARY

Cardiovascular disease is a main cause of morbidity worldwide, acute myocardial infarction being one of the most frequent diagnoses in developed countries. Classical cardiovascular risk factors (hyperlipidemia, smoking, diabetes mellitus, arterial hypertension) do not completely explain prevalence of coronary disease because up to 25 % of these patients have none of these risk factors. Among new cardiovascular risk factors, hyperhomocysteinemia (HHC) is an independent risk factor for atherosclerosis and thromboembolism. Homocysteine is produced through two metabolic pathways requiring specific enzymes, folate, and B₁₂ and B₆ vitamins. Homocysteine concentration is evaluated both in fasting and after methionine oral load by several methods. Normal concentration of homocysteine varies from 5 to 15 µmol/L. HHC is the result of genetic, dietary and hormonal factors, or certain diseases or drug intake. Up to 42 % of patients with ischemic stroke, 28 % with peripheral artery disease, and 30 % with coronary disease have HHC. Furthermore, patients with atherothrombosis have higher concentrations of homocysteine than healthy individuals. Furthermore, it has been suggested that 10 % of coronary patients may have HHC. Finally, there is a higher mortality rate in patients with coronary disease and HHC. Although prospective cohort studies have demonstrated a close relationship between HHC and coronary risk, this has not been reproduced in prospective studies. It may be possible that this lack of correlation is due to more strict selection criteria or comparison criteria in addition to longer follow-up periods. 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 B₁₂ and B₆ 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.

Palabras clave

- ✓ homocisteína
- ✓ hiperhomocisteinemia

Key words

- ✓ homocysteine
- ✓ hyperhomocysteinemia

Introducción

Las enfermedades cardiovasculares, particularmente la enfermedad coronaria, constituyen una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en la mayor parte del mundo. México no es la excepción: representan la primera causa de muerte, aun por arriba de las enfermedades infecciosas.

El infarto agudo al miocardio (IAM), la expresión más grave de la enfermedad coronaria, es uno de los diagnósticos más frecuentes en los países industrializados. En Estados Unidos de Norteamérica ocurren aproximadamente 1.5 millones

de IAM cada año. El índice de mortalidad es aproximadamente de 30 %; más de la mitad de estas muertes ocurre antes de la llegada del paciente al hospital. Aproximadamente uno de cada 25 pacientes que sobreviven a la hospitalización inicial fallece antes de un año.¹ En 1990, en América Latina casi 800 mil defunciones fueron secundarias a IAM, es decir, 25 % del total de defunciones.^{2,3}

En los últimos años se han realizado avances en el conocimiento y prevención de los factores de riesgo cardiovascular tradicionales (hiperlipidemia, tabaquismo, diabetes mellitus, hipertensión arterial), sin embargo, estos factores no explican por sí solos la alta prevalencia de la enfermedad coronaria. Estudios epidemiológicos y patológicos sugieren que hasta 25 % de los pacientes con enfermedad cardiovascular prematura no tiene factores de riesgo tradicionales.⁴ Actualmente es posible considerar a las enfermedades cardiovasculares como de etiología múltiple. En consecuencia, en 1996 la Vigésima Séptima Conferencia de Bethesda enlistó los nuevos factores de riesgo cardiovascular:

- Hipertrofia ventricular izquierda
- Aumento de lipoproteína
- Hipertrigliceridemia
- Hiperfibrinogenemia
- Estrés oxidativo
- Hiperhomocisteinemia (HHC)^{4,5}

La última constituye uno de los factores de riesgo cardiovascular que han recibido mayor interés en años recientes. Estudios epidemiológicos han demostrado que la HHC moderada es un factor de riesgo independiente para el desarrollo de aterosclerosis y tromboembolismo recurrente.^{6,7} Se ha descrito que una elevación moderada de la homocisteína (Hcy) en plasma puede ocurrir en 5 a 7 % de la población general.⁸ A la HHC se le ha relacionado con incremento de riesgo para IAM en 20 de 271 pacientes infartados prematuramente.⁹ En otro estudio se encontró que de 21 pacientes con IAM antes de los 55 años, cinco tuvieron concentraciones elevadas de Hcy plasmática en ayuno, y que tres de esos cinco presentaron HHC posterior a una carga oral con metionina (COM).¹⁰ Se ha descrito que varones con concentraciones de Hcy por arriba de la percentila 95 tienen tres veces más

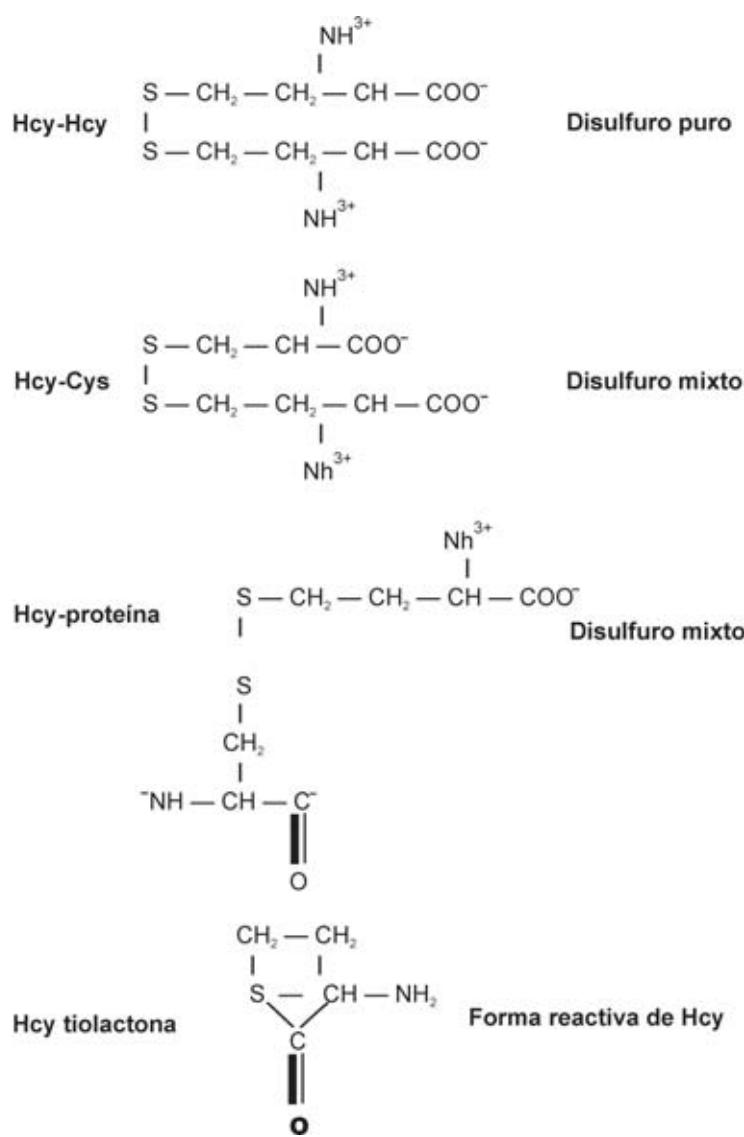


Figura 1. Metabolismo de la homocisteína. Hcy = homocisteína, Cys = cistina.

riesgo de IAM en comparación con aquellos por debajo de la percentila 90, estimándose además que 7 % de los IAM observados en la población abierta puede ser atribuido a HHC.^{11,12} Es bien conocido que un incremento de 5 $\mu\text{mol/L}$ de Hcy plasmática podría aumentar el riesgo coronario en un grado semejante al que produce el aumento de 20 mg/dL de colesterol sérico, es decir, 25 a 30 %.¹³

Esta revisión aborda el metabolismo de la Hcy, su fisiopatología como factor aterotrombótico, su relación con factores nutricionales y el impacto que tiene como factor de riesgo independiente para la enfermedad cardiovascular, particularmente para IAM.

Metabolismo de la homocisteína

La Hcy es un aminoácido con un grupo sulfhidrilo libre (aminoácido azufrado), que se sintetiza en el organismo a partir de la metionina, única fuente en el humano. La metionina es un aminoácido indispensable involucrado en la síntesis de proteínas, la formación de adenosilmotionina y la síntesis de Hcy; el producto final de su catabolismo es la formación de cisteína. Metabólicamente la Hcy es importante en el reciclamiento del folato intracelular, en el catabolismo de colina y betaina y en la formación de cistationina y cisteína.^{14,15} Bajo condiciones experimentales la Hcy puede reemplazar a la metionina, a la cisteína o a la colina, debido al intercambio que ocurre entre la metionina y la Hcy (cuadro I).

Aproximadamente 70 % de la Hcy plasmática circula unida a residuos de cisteína de las proteínas, principalmente albúmina. La fracción no unida (30 %) es susceptible de oxidación a pH fisiológico y puede formar un dímero consigo misma: *disulfuro puro* (Hcy-Hcy), conocido como homocistina; o bien, reaccionar con otros thioles, principalmente cisteína, para formar así cisteína-homocisteína, un *disulfuro mixto* (Hcy-Cys). Una pequeña cantidad circula como disulfuro con proteína (Hcy-proteína). Menos de 3 $\mu\text{mol/L}$ de homocisteína (una concentración realmente baja) existe en forma reducida libre en el plasma (figura 1). La abreviatura Hcy se utiliza para referirse a todas las especies, y la suma de la forma libre y de la unida a proteínas se refiere como *Hcy total* (tHcy).^{2,12}

La Hcy se forma a partir de la metionina y tiene como intermediarios a la S-adenosilmetionina y a la S-adenosilhomocisteína, que se forman ante metionina adenosiltransferasa y varias homocisteína-metiltransferasas, respectivamente. La hidrólisis de S-adenosilhomocisteína catalizada por la S-adenosilhomocistinahidrolasa libera adenosina y da como producto final la formación de Hcy (figura 2).^{16,17} Generalmente la Hcy no está presente en la dieta y sólo pequeñas cantidades se liberan de los tejidos al plasma. La excreción urinaria de metionina, cisteína e Hcy es de aproximadamente 22 a 41 $\mu\text{mol/día}$, 63 a 285 $\mu\text{mol/día}$ y 3.5 a 9.8 $\mu\text{mol/día}$, respectivamente. La excreción de Hcy está limitada debido a la unión de ésta a proteínas plasmáticas y a su alta reabsorción renal.¹⁸

La generación de Hcy acontece mediante dos rutas metabólicas: la *remetilación* y la *transulfuración*. La primera da lugar a la regeneración de metionina y la segunda a la formación de cisteína.

**Cuauhtémoc
Matadamas Zárate et al.
Hiperhomocisteinemia:
factores de riesgo
cardiovascular**

Cuadro I Importancia metabólica de la homocisteína. Funciones metabólicas

- Reciclamiento del folato intracelular
- Catabolismo de colina
- Catabolismo de betaina
- Formación de cistationina
- Formación de cisteína

Remetilación

En situaciones de balance negativo de metionina, la homocisteína es primariamente metabolizada a través de esta vía para conservar metionina. En la mayoría de los tejidos, la Hcy es remetilada en un proceso que requiere la enzima metioninasintetasa, dependiente de vitamina B₁₂ (cobalamina) como cofactor, y N-5-metilentetrahidrofolato (MTHF) como cosustrato y donador de grupos metilo. Esta vía requiere un aporte adecuado de ácido fólico y de la enzima metilentetrahidrofolato reductasa (MTHFR). La enzima metioninasintetasa tiene un ADN complementario (ADNc) con un marco de lectura abierto de 3798 nucleótidos

que codifican para una proteína de 1265 aminoácidos y una masa molecular de 140 kDa. En el humano se ha encontrado que esta enzima se expresa en corazón, cerebro, placenta, músculos, esqueleto y páncreas.¹⁹

Alternativamente el grupo metilo puede ser donado por betaina, la cual deriva de la colina obtenida a su vez de la dieta o de síntesis en el organismo. Esta reacción está confinada al hígado y es independiente de la vitamina B₁₂; la enzima que cataliza la reacción es la betaina-homocisteína metiltransferasa. Se sabe que su ADNc codifica para una proteína de 406 aminoácidos y una masa molecular de 45 kDa. Esta

enzima se encuentra en el hígado y riñón humanos (figura 2).²⁰

Una porción considerable de metionina es activada por ATP para formar S-adenosilmetionina (SAM o AdoMet). La SAM sirve como donadora universal de grupos metilo para una variedad de aceptores incluyendo guanidinoacetato, ácidos nucleicos, neurotransmisores, fosfolípidos y hormonas. La SAM es convertida a S-adenosilhomocisteína (SAH o AdoHcy), que después es hidrolizada a homocisteína y adenosina, la cual está nuevamente disponible para iniciar otro ciclo de transferencia de grupos metilo.¹⁵

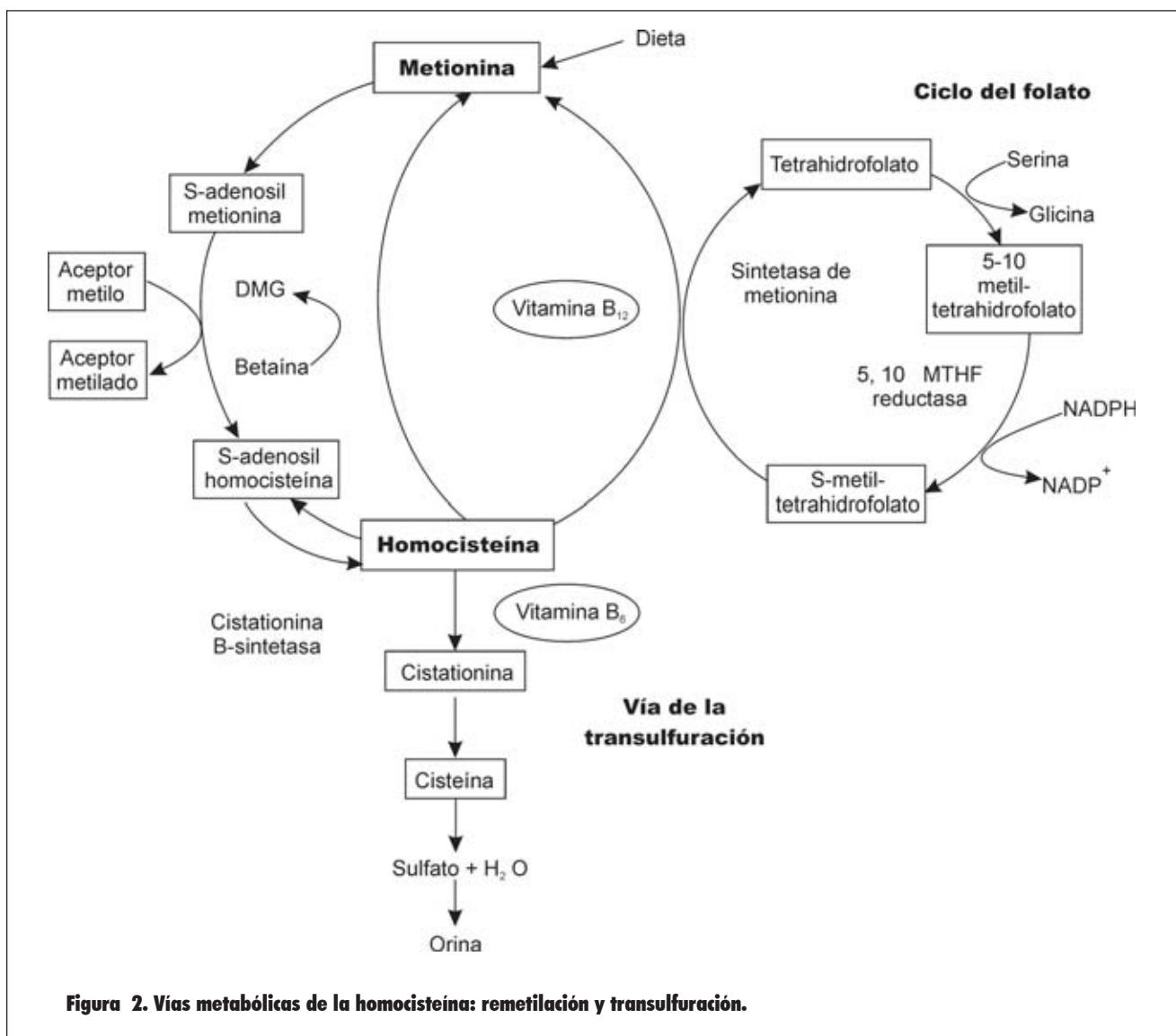


Figura 2. Vías metabólicas de la homocisteína: remetilación y transulfuración.

Transulfuración

Esta vía se activa en situaciones de exceso de metionina o cuando sus reservas son adecuadas (figura 2). La Hcy se condensa con serina para formar cistationina, en una reacción irreversible catalizada por la enzima cistationina-B-sintetasa (CBS), proceso que requiere fosfato de piridoxal (vitamina B₆) como cofactor. La cistationina es hidrolizada por la enzima γ-cistationasa, igualmente dependiente de vitamina B₆, para formar cisteína y α-cetobutarato. El exceso de cisteína es oxidado a taurina y sulfatos inorgánicos o excretado en la orina. Las enzimas de esta vía están distribuidas en hígado, riñón, intestino delgado y páncreas, siendo los únicos sitios donde se encuentra completa la vía de la transulfuración.¹⁵ Además de la síntesis de cisteína, la vía de la transulfuración es útil porque cataboliza eficazmente el exceso de Hcy que no se requiere para la transferencia de grupos de metilo y libera sulfatos para la síntesis de heparina, heparán sulfato, dermatán sulfato y condritín sulfato.

Las alteraciones genéticas o adquiridas en la función de estas enzimas y las deficiencias nutricionales de sus cofactores (ácido fólico, vitamina B₆ y vitamina B₁₂) pueden provocar HHC.

Regulación del metabolismo

Se ha demostrado que la ingestión de dietas bajas en proteínas incrementa la remetilación y disminuyen la transulfuración con el objeto de conservar metionina. También se ha descrito que la concentración de SAM regula la remetilación de Hcy para conservar grupos metilo en forma de metionina, y que incrementa la transulfuración de Hcy para la formación de cisteína cuando no se necesitan grupos metilo. Por otra parte, el consumo continuo de betaina produce disminución en los niveles plasmáticos de Hcy, ya que incrementa la remetilación de Hcy y la transulfuración subsecuente de la misma.^{21,22}

En el plasma normalmente existen concentraciones muy pequeñas de Hcy (en promedio, < 10 μmol/L) debido a la existencia de un mecanismo excretor celular de este aminoácido. Con este mecanismo se complementa el catabolismo de Hcy por la vía de transulfuración, lo que

mantiene baja la concentración intracelular de Hcy, un aminoácido potencialmente citotóxico. En la HHC, la concentración plasmática de Hcy está elevada y, excepto en la insuficiencia renal, su presencia indica que el metabolismo de la Hcy ha sido alterado en alguna de sus vías. El mecanismo excretor mantiene el exceso de Hcy en la sangre de tal forma que evita la toxicidad intracelular pero aumenta la posibilidad de daño vascular por el efecto deletéreo de la HHC.²³

**Cuauhtémoc
Matadamas Zárate et al.
Hiperhomocisteinemia:
factores de riesgo
cardiovascular**

Cuantificación de la homocisteína plasmática

La concentración plasmática o sérica de Hcy se expresa en μmol/L. Los valores varían según grupo étnico, edad y sexo. La concentración de Hcy puede ser medida en plasma o suero por diferentes métodos: polarización de fluorescencia,

Cuadro II
Causas de hiperhomocisteinemia

	Referencias
■ Deficiencias enzimáticas y mutaciones	
Cistationina B-sintetasa	24
Metilentetrahidrofolato reductasa	35,39
Metionina sintetasa	40
■ Mutaciones de la Vitamina B ₁₂	19
■ Deficiencias nutricionales	
Ácido fólico, vitamina B ₁₂ , vitamina B ₆	42-44
■ Enfermedades crónicas	
Insuficiencia renal crónica	87,88
Lupus eritematoso sistémico	89
Hipotiroidismo	90
Diabetes mellitus	91
Enfermedad intestinal inflamatoria	92
Neoplasias	30,93
Psoriasis	17
■ Fármacos	
Anticonvulsivantes (hidantoína, carbamazepina)	94
Hipolipemiantes (colestiramina, colestipol, ácido nicotínico)	71
Metotrexate	17
Teofilina	95
Ciclosporina	96
■ Dieta hiperproteica (aumento en consumo de metionina)	5
■ Reactante de fase aguda	5

radioinmunoensayo, cromatografía de gas con espectrometría de masas, cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) y analizador de aminoácidos.²⁴⁻²⁶ La cromatografía con espectrometría de masas es la técnica más sensible y específica, con capacidad para determinar los niveles de los metabolitos. Existen disponibles en el mercado equipos comerciales para cuantificar la Hcy por métodos automatizados, con imprecisión de menos de 3 %.

La concentración plasmática de Hcy usualmente se mide en estado de ayuno y después de una COM. Esta última es un método sensible para determinar alteraciones en la vía de la transulfuración que pueden ser causadas por deficiencia de vitamina B₆ o deficiencia parcial de la enzima CBS. El procedimiento consiste en medir la Hcy plasmática después de una noche de ayuno y dos a ocho horas posteriores a la administración de una dosis estándar de metionina (100 mg/kg de peso corporal). En sujetos sanos, la COM induce un aumento transitorio de la concentración plasmática de Hcy libre y unida a proteínas, con un pico máximo entre cuatro y ocho horas. Una prueba con COM se considera anormal cuando la Hcy plasmática se encuentra más arriba de dos desviaciones estándar del valor basal.^{24,27-29} Aun cuando su valor práctico es cuestionable y no se han determinado claramente los límites de referencia para concentraciones poscarga, esta prueba puede ayudar a discriminar alteraciones de la vía de transulfuración o remetilación. También puede ser útil para identificar pacientes en quienes el metabolismo de la Hcy está alterado a pesar de tener una determinación basal en ayuno normal. Estos últimos pacientes tienen, por lo tanto, un riesgo mayor para enfermedades vasculares.^{3,30}

La HHC es usualmente definida utilizando dos desviaciones estándar por arriba de los valores promedios de la población normal. En estado de ayuno las concentraciones normales de Hcy están en el rango de 0 a 15 µmol/L. La definición de HHC no está estandarizada y existen diferencias sustanciales para los valores de referencia utilizados en la literatura.⁵ La mayoría de los estudios clínicos emplean como punto de corte los valores arriba de 14 µmol/L. Según los valores obtenidos en ayuno, la HHC ha sido clasificada de la siguiente forma:^{25,31,32}

- Leve: 15 a 30 µmol/L
- Moderada: 31 a 100 µmol/L
- Grave: > 100 µmol/L

Sin embargo, la prevalencia de HHC depende del criterio utilizado para definirla. Con los criterios señalados en líneas precedentes es posible que hasta 5 % de la población sana necesariamente tenga que ser definida como portadora de HHC.

Causas de hiperhomocisteinemia

La HHC es el resultado metabólico de la interacción entre factores genéticos, dietéticos y hormonales. Además, existen otros factores como enfermedades sistémicas y fármacos que igualmente contribuyen a su aparición (cuadro II).

Defectos genéticos en el metabolismo de la homocisteína

Deficiencia de cistationina β-sintetasa. Ésta es una alteración de la vía de la transulfuración. El gen CBS ha sido identificado en el cromosoma 21 (21q22.3) y se han descrito más de 60 mutaciones del gen. Las modificaciones más frecuentes son isoleucina por triptófano en la posición 278, y glicina por serina en la posición 307. El patrón de herencia es autosómico-recesivo con una frecuencia de uno a 200 mil para homocigotos, y entre uno a 70 y uno a 200 en heterocigotos.^{24,33,34} Ésta es la causa más frecuente de HHC grave. La forma homocigota de la enfermedad (homocistinuria congénita) puede asociarse con concentraciones de Hcy en ayuno mayores de 400 µmol/L. Las manifestaciones clínicas incluyen ectopia lentis, alteraciones esqueléticas, retardo mental, tromboembolismo y aterosclerosis prematura grave. Los heterocigotos para esta deficiencia enzimática tienen concentraciones mucho más bajas de Hcy plasmática, entre 20 a 40 µmol/L.^{31,34}

Deficiencia de metilentetrahidrofolato reductasa (MTHFR). Éste es un defecto de la vía de la remetilación. Si bien la HHC provocada por la deficiencia de MTHFR es menos grave que la debida a la deficiencia homocigota de CBS, el pronóstico es peor por la falta de respuesta al

tratamiento. La mayoría de los pacientes con deficiencia de MTHFR tiene además disminuida la concentración sérica de metionina, pero sin llegar a desarrollar anemia megaloblástica. Se han descrito dos variantes enzimáticas de la MTHFR (proteína de 40 kDa): *termoestable* y *termolábil*. En la primera, heredada con carácter autosómico recesivo, el gen se localiza en el cromosoma 1 (1p36.3) y se han descrito nueve mutaciones puntuales. De mucho mayor importancia es la variante termolábil, considerada la forma genética más común de HHC y resultante de una mutación puntual (C677T) que conduce a la sustitución de alanina por valina.³⁵ La frecuencia de la mutación varía dependiendo de la población estudiada: de 1.4 % en población negra a 12 y 15 % en Europa y Medio Oriente. En varios estados de la República Mexicana se ha descrito una prevalencia de 35 % de homocigotos para la mutación de la enzima MTHFR en mujeres sanas.³⁶ Se ha postulado que la deficiencia de la variante termolábil es un factor de riesgo para enfermedad coronaria, principalmente en pacientes con deficiencia de ácido fólico, sin embargo, estudios recientes no han confirmado esta relación.^{31,37-40}

Deficiencias nutricionales

Es de particular interés revisar la relación entre deficiencias nutricionales e HHC, debido a la alta prevalencia de desnutrición en México. Desde este punto de vista, es factible que exista gran cantidad de casos con HHC leve o moderada en los que la sustitución preventiva adecuada evitaría a muy bajo costo la aparición de enfermedad vascular. Ya que los cofactores requeridos en el metabolismo de la Hcy son ácido fólico, vitamina B₆ (piridoxina) y vitamina B₁₂ (cobalamina), está bien demostrado que existe una asociación no lineal e inversa entre la concentración de Hcy y la de folato plasmático, así como con la ingesta de dicha vitamina; es decir, a menor concentración de ácido fólico, mayor concentración de Hcy y viceversa. Además, se han observado asociaciones inversas más débiles con la concentración plasmática de vitamina B₁₂ y fosfato de piridoxal y con la ingesta de vitamina B₆, pero no con la B₁₂.⁴¹ En ayuno la Hcy está elevada en más de 95 % de los pacientes con deficiencia de ácido fólico y vitamina B₁₂.⁴¹⁻⁴³ La deficiencia de vitamina B₆ se asocia primariamente con HHC posterior a una COM. Se ha descrito que las concentraciones plasmáticas bajas de ácido fólico y vitamina B₁₂ se presentan en 60 % de los pacientes con HHC, ya que 40 a 50 % de los ancianos de una muestra en Estados Unidos de América del Norte consumía cantidades insuficientes de ácido fólico y vitamina B₆.⁴¹ La mayoría de los casos de HHC son atribuibles a concentraciones séricas bajas de ácido fólico, puesto que esta deficiencia ocurre con mayor frecuencia que la deficiencia de vitamina B₁₂.⁴⁴

Cuauhtémoc Matadamas Zárate et al.
Hiperhomocisteinemia: factores de riesgo cardiovascular

Cuadro III Implicaciones clínicas de la hiperhomocisteinemia¹³
Aterotrombosis
Infarto agudo del miocardio
Progresión de enfermedad coronaria conocida
Estenosis carotídea
Enfermedad vascular cerebral isquémica
Enfermedad arterial periférica
Enfermedad tromboembólica venosa
Trombosis venosa profunda
Trombosis venosa cerebral
Tromboembolismo pulmonar
Isquemia mesentérica
Síndrome de Budd-Chiari
Enfermedad vascular cerebral
Complicaciones obstétricas
Preeclampsia grave
Desprendimiento prematuro de placenta
Retardo en el crecimiento fetal
Parto pretérmino
Defectos del tubo neural

Hiperhomocisteinemia como factor de riesgo cardiovascular

Las implicaciones clínicas de la HHC son variadas, y de particular interés son los eventos asociados a hipercoagulabilidad expresada clínicamente como trombosis arterial y venosa, así como ciertas complicaciones obstétricas (cuadro III).

En 1969 fue descrita la relación entre HHC grave y enfermedad arterial en muestras de autopsias de pacientes con homocistinuria en los que se encontró trombosis arterial extensa y

aterosclerosis.⁴⁵ Posteriormente se demostró que la concentración de Hcy después de una COM fue ligeramente más alta en pacientes con enfermedad coronaria que en controles, lo cual evidenció una relación biológica entre HHC y enfermedad vascular.⁴⁶ Estos estudios apoyaron la teoría de la homocisteína en la aterosclerosis propuesta por McCully.⁴⁵

El aumento en la concentración de Hcy se ha encontrado en diversos estudios y en diferentes situaciones clínicas. Por ejemplo, relacionado a trombosis arterial o venosa como causa de enfermedad coronaria prematura y de trombosis cerebral en jóvenes, o bien, relacionado a otras causas de trombofilia.⁴⁷⁻⁶⁰

La relación epidemiológica entre HHC y enfermedad vascular ha sido validada en estudios de casos y controles (más de 20 estudios publicados), en los que se han incluido más de 2000 pacientes. De 75 pacientes con trombosis —34 con trombosis arterial, 22 con trombosis venosa y 19 con trombosis mixta— se encontró HHC en 67 (89 %), y el promedio de Hcy total fue de 21.6 µmol/L.⁶¹ En otro estudio se midió la Hcy plasmática posterior a una COM en una cohorte de hombres con enfermedad vascular y controles normales: tenían HHC 42 % de los pacientes con enfermedad vascular cerebral isquémica (EVCI), 28 % de los individuos con enferme-

dad arterial periférica y 30 % de aquellos con enfermedad coronaria.⁶² Dos grandes estudios prospectivos han evaluado el riesgo de enfermedad coronaria en pacientes con HHC.^{11,63} En ayuno se midió la Hcy en 750 pacientes con aterotrombosis y en 800 sujetos sanos, encontrándose diferencias significativas: 11.2 µmol/L versus 9.7 µmol/L, $p < 0.001$. Adicionalmente, con la COM se identificó hiperhomocisteinemia en 27 % de los pacientes inicialmente no identificados en la medición en estado de ayuno.²⁸ Se concluye que la HHC es un factor de riesgo independiente para enfermedad vascular.

Estudios retrospectivos y de casos y controles

Diversos estudios han examinado la asociación de la concentración elevada de Hcy y riesgo cardiovascular. En un metaanálisis de 27 estudios observacionales (4000 participantes), se encontró que la HHC se asocia con un aumento en el riesgo para desarrollar coronariopatía fatal y no fatal (OR = 1.7), EVCI (OR = 2.5) y enfermedad arterial periférica (OR = 6.8).¹³ Un aumento de 5 µmol/L en el nivel plasmático basal de Hcy se asocia con aumento de 60 % (IC = 40 a 70 %) en el riesgo de desarrollar enfermedad corona-

Cuadro IV
Estudios prospectivos acerca de la relación entre hiperhomocisteinemia y enfermedad cardiovascular¹⁷

Autor/año	n	Tipo de población	Objetivo	Seguimiento (años)	Relación
Stampfer/1992	14916	Médicos estadounidenses	IAM/muerte	5	+
Alfthan/1994	7424	Comunidad	IAM/ECV	9	-
Arnesen/1995	21826	Comunidad	IAM	3-4	+
Evans/1997	712	Comunidad	IAM/muerte	20	-
Folsom/1998	15792	Comunidad	EC/muerte	3.3	-
Bostom/1999	1933	Grupo Framingham	ECV/muerte	10	+
Nahlawi/1999	160	Pacientes con trasplante cardíaco	ECV/muerte	2.4	-
Taylor/ 1999	351	Pacientes con TVP	ECV/muerte	3	+
Bots/1999	7893	Comunidad	IAM/EVC	4	+

n = sujetos estudiados

ECV = enfermedad cardiovascular

TVP = trombosis venosa profunda

IAM = infarto agudo del miocardio

EC = enfermedad coronaria

ria en hombres y aumento de 80 % ($IC = 30$ a 90 %) en mujeres. También se asoció con aumento de 50 % ($IC = 30$ a 90 %) en el riesgo para desarrollar EVCI. Con base en esa investigación, se estimó que la reducción de 5 $\mu\text{mol/L}$ en la concentración de Hcy plasmática podría disminuir en un tercio el riesgo vascular, mientras que un incremento de 5 $\mu\text{mol/L}$ de Hcy plasmática aumenta el riesgo de coronariopatía, similar al aumento de 20 mg/dL de colesterol, es decir, 25 a 30 % de incremento. Este metaanálisis igualmente estimó que 10 % de los casos con enfermedad coronaria en la población general podría ser atribuido a HHC.¹³

Estudios de cohorte prospectivos

En general, los estudios de casos y controles han demostrado la relación de HHC y riesgo coronario. Sin embargo, esto no ha sucedido en los estudios prospectivos, los cuales han tenido resultados controversiales. Como se muestra en el cuadro IV, se han publicado varios estudios de cohorte que demuestran una asociación significativa entre HHC y enfermedad cardiovascular.⁵ Arnesen describió un riesgo relativo (RR) para enfermedad coronaria de 1.4 por cada incremento de 4 $\mu\text{mol/L}$ de Hcy sérica.⁶³ En un estudio de cinco años de seguimiento en médicos norteamericanos se demostró un RR para IAM fatal y no fatal de 3.4 para personas con Hcy sérica más alta, sin embargo, el seguimiento luego de cinco años fue negativo.¹¹ Existe una mayor mortalidad en personas con coronariopatía demostrada angiográficamente e HHC; el riesgo de mortalidad fue de 4.5 ($IC = 1.22$ a 16.6).⁶⁴

Otros estudios prospectivos en cohortes tampoco confirmaron la relación de HHC y riesgo cardiovascular.^{5,65,66} Es posible que esta ausencia de correlación se deba a criterios de selección y comparación más estrictos además de mayor tiempo de seguimiento. Por otra parte, son diversos los problemas para establecer una correlación entre HHC leve a moderada y enfermedad vascular coronaria, ya que ambos problemas clínicos tienen múltiples etiologías y pueden ser afectados por diversos factores, lo cual dificulta la realización de estudios clínicos prospectivos aleatorizados.⁶⁷

Ingesta de vitamínicos y riesgo cardiovascular

La mayoría de los estudios de casos y controles y prospectivos de cohorte muestran una asociación negativa y dependiente de la dosis entre los niveles séricos o ingesta diaria de folato, vitamina B₁₂ y vitamina B₆ y riesgo de enfermedad cardiovascular. Por otra parte, aunque los datos epidemiológicos no son enteramente consistentes, la asociación es fuerte y valida de alguna manera la teoría de la homocisteína y aterosclerosis.⁵

Cuauhtémoc Matadamas Zárate et al.
Hiperhomocisteinemia:
factores de riesgo cardiovascular

Mecanismos de daño vascular en la hiperhomocisteinemia

El mecanismo que provoca la lesión vascular en la HHC es todavía tema de investigación. El endotelio ha recibido considerable atención como el blanco común final de la lesión provocada por la Hcy. Diversos estudios experimentales sugieren que la trombogenicidad de la HHC reside en su capacidad para modificar la resistencia endotelial a la trombosis por diversos mecanismos a lo que sigue la activación plaquetaria y formación de trombos. Entre los varios mecanismos sugeridos están la inducción de un estrés oxidativo, el cual aumenta la expresión de factor tisular en la célula endotelial, el aumento en la producción de tromboxano por las plaquetas, y una promoción del efecto antifibrinolítico de la lipoproteína.⁶⁸

Otros mecanismos fisiopatológicos descritos en la HHC son:

- Degeneración de derivados del oxígeno potentes (especies reactivas de oxígeno).⁶⁹
- Disfunción endotelial con disminución de la producción de óxido nítrico.^{70,71}
- Liberación de factores mitogénicos con la consiguiente proliferación de músculo liso, lo que resulta de la expresión del gen ciclina A por aumento transitorio de DNA.^{12,72}
- Laceración de la lámina elástica y engrosamiento de la íntima.⁷³
- Concentraciones elevadas de triglicéridos y aumento en la susceptibilidad de oxidación de lipoproteínas de baja densidad.³¹
- Incremento en la adhesión plaquetaria y liberación de factor de crecimiento derivado

- de las plaquetas, ambos fenómenos secundarios al daño endotelial.⁵
- Activación de los factores de la coagulación V, X y XII.³¹
- Inhibición de la activación de proteína C.⁵⁰
- Inhibición de la expresión de trombomodulina.⁶
- Disminución de la actividad del activador tisular del plasminógeno.⁷⁴

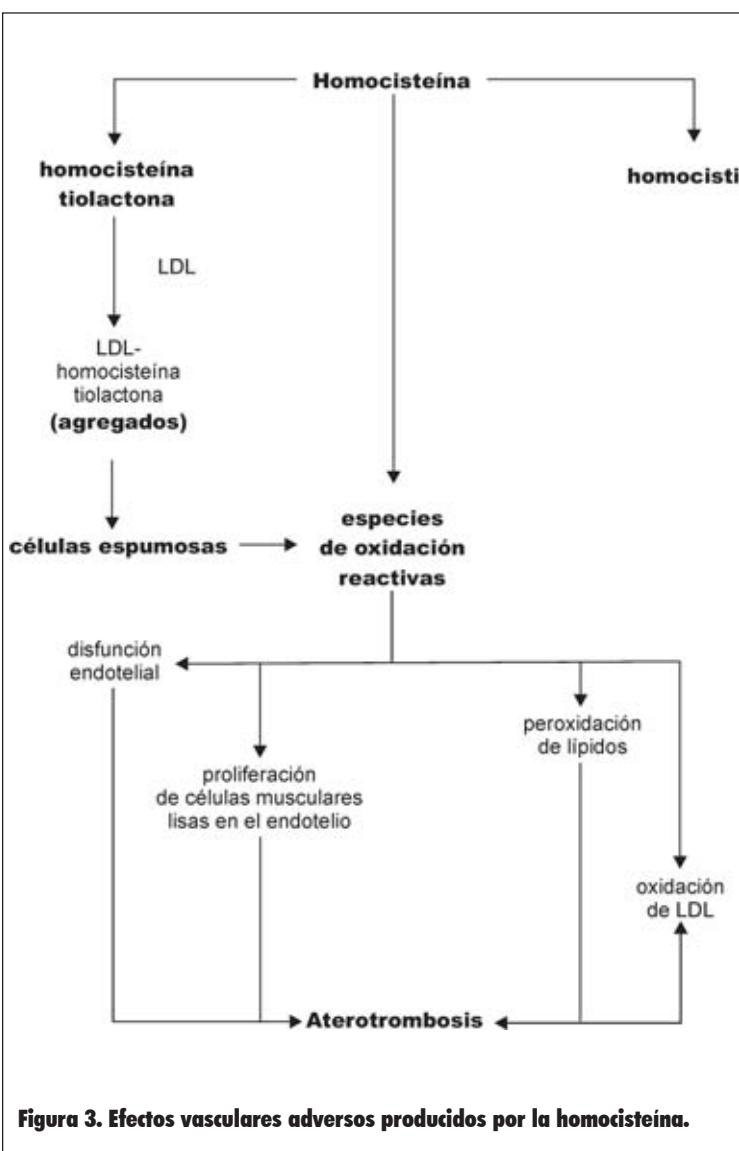
Por otra parte, se ha descrito que el daño endotelial tiene que ver con el deterioro de la matriz extracelular por activación directa de la metaloproteinasa-2 mediante el grupo tilo de la Hcy.⁷⁵ Otro mecanismo propuesto es que la Hcy acele-

ra la aterosclerosis por su capacidad de incrementar los niveles de S-adenosilhomocisteína, un potente inhibidor de la metiltransferasa en células endoteliales y vasculares, inhibiendo la síntesis de DNA en células del endotelio y deteniendo su crecimiento en fase G1 del ciclo celular; la explicación es que la Hcy disminuye la carboximetilación de p21-ras, un regulador de la fase G1 cuya actividad es mediada por metilación.

Ha sido propuesta una teoría que englobaría los factores previamente mencionados del daño vascular asociado con HHC: el problema iniciaría con la formación de radicales libres de oxígeno, los cuales producen daño vascular oxidativo, proliferación del músculo liso, alteración en la estructura y función endotelial y aumento de la trombogenicidad, que finalmente conducirán a aterotrombosis (figuras 3 y 4).

En una revisión reciente se propone que el daño endotelial es secundario a las características químicas del grupo thiol (R-SH) de la Hcy, el cual se oxida para formar disulfuros (RSSR). En este proceso, el grupo thiol reacciona con el ion superóxido (O_2^-) en presencia de iones cobre. Esta reacción produce peróxido de hidrógeno (EOR), que promueve la peroxidación de los lípidos. Además, el grupo thiol reacciona con su propio grupo carbonilo del carboxilo terminal para formar la homocisteína-tiolactona, forma ciclizada altamente reactiva de la Hcy. La tiolactona homocisteínaiza diversas proteínas en condiciones fisiológicas y una de estas proteínas es la apoproteína B de las lipoproteínas de baja densidad (LDL), la cual tiene un papel fundamental en la aterogénesis ya que forma agregados que son captados por los macrófagos vasculares de la íntima arterial. Al ingerir a estos agregados de lípidos, los macrófagos vasculares se convierten en células espumosas (patognomónicas de la aterosclerosis). Estas células liberan también lípidos y colesterol aumentando el tamaño de la placa aterosclerótica, favoreciendo la trombogénesis y alterando aún más el tejido conectivo subendotelial. El resultado final es el desarrollo de placas ateroscleróticas (figuras 3 y 4).^{76,77}

En reportes recientes se demuestra que incluso las concentraciones plasmáticas elevadas de cisteína total (Cyt) pueden ser un factor de riesgo para IAM y trombosis venosa, independientemente del nivel plasmático de Hcy total



(Hcy). Por lo tanto, se sugiere estudiar ambas variables simultáneamente en el protocolo de diagnóstico de trombofilia y aterosclerosis.⁷⁸

Tratamiento de la hiperhomocisteinemia

La administración de suplementos vitamínicos (ácido fólico, vitamina B₁₂, vitamina B₆), generalmente es efectiva en reducir la concentración de Hcy en la mayoría de las personas. Los pacientes responden al suplemento multivitamínico entre dos y seis semanas de iniciado el tratamiento, a excepción de los pacientes con insuficiencia renal crónica en quienes el tratamiento es parcialmente exitoso, además de requerir dosis y tiempo de administración mayores.⁷⁹

La dosis diaria mínima de ácido fólico que disminuye la Hcy plasmática es aproximadamente 0.4 mg; dosis más altas (5 a 10 mg/día) no son más efectivas excepto en pacientes con insuficiencia renal crónica. Por el contrario, las dosis bajas (0.1 mg/día) son insuficientes.⁸⁰

En la HHC que se diagnostica después de una COM se debe administrar tanto vitamina B₁₂ en una dosis diaria de 400 a 1000 µg/día como vitamina B₆ en dosis de 25 a 50 mg/día.⁸¹

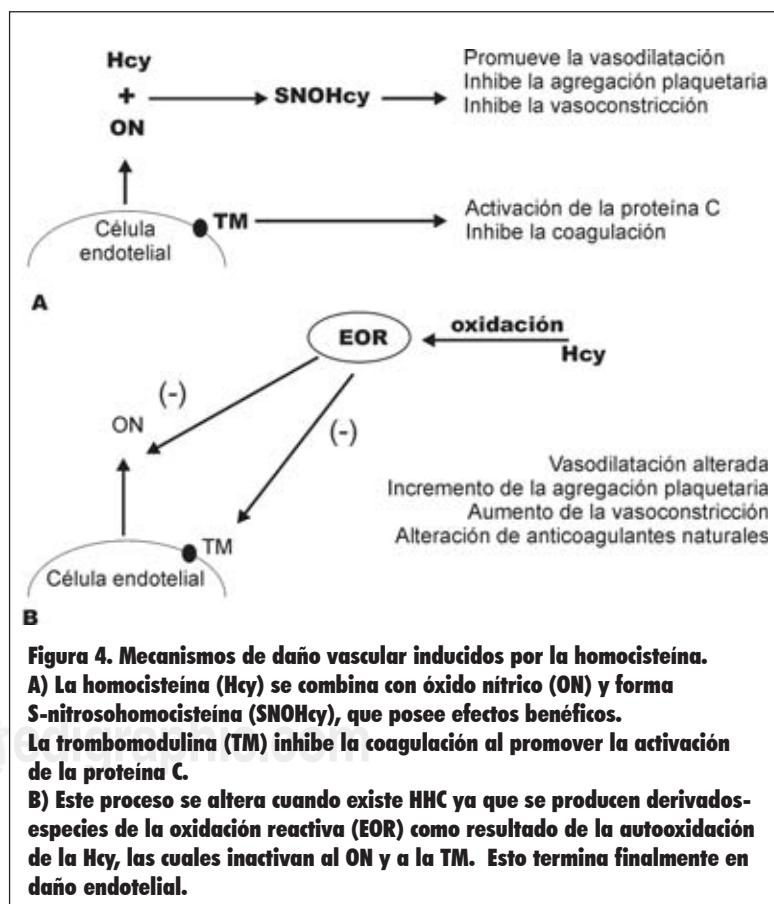
Se calcula que la suplementación con 400 µg de ácido fólico diario o la fortificación de cereales con 350 µg de folato/100 g de cereal reduce la concentración de Hcy en 6 µmol/L.⁸² Desde enero de 1988, la *Food and Drugs Administration* ordenó que todos los cereales producidos en Estados Unidos de Norteamérica fueran fortificados con 140 µg de ácido fólico/100 g de flúor para prevenir la formación de defectos del tubo neural.⁸³ Con esta fortificación se logró incrementar el folato sérico y un descenso en la concentración de Hcy de 10.1 a 9.4 µmol/L, y de la prevalencia de HHC de 18.7 a 9.8 %.⁸⁴

Un metaanálisis encontró que la disminución de 1 µmol/L en la concentración plasmática de Hcy se asocia con disminución de 10 % en el riesgo de enfermedad coronaria.¹³ Incluso la *American Heart Association* señala la conveniencia de que las personas con antecedentes de enfermedad cardiovascular reciban una suplementación diaria con ácido fólico (0.4 mg), vitamina B₆ (2 mg) y vitamina B₁₂ (6 mg).⁸⁵

Conclusión

Con los datos referidos anteriormente es posible establecer que la HHC es un marcador independiente de trombosis y de riesgo cardiovascular. Actualmente se están llevando a cabo estudios prospectivos, controlados y aleatorizados para determinar si el tratamiento multivitamínico para disminuir los niveles de Hcy puede reducir el riesgo de enfermedad cardiovascular. El primer estudio de este tipo es el publicado por Vermeulen y colaboradores,⁸⁶ en el que se demuestra reducción de Hcy plasmática y del riesgo de enfermedad coronaria a dos años de seguimiento en pacientes comparados con controles y pacientes tratados con placebo. De confirmarse este efecto en más estudios, podría disponerse de un tratamiento preventivo eficaz contra la enfermedad cardiovascular y que además es barato, inocuo y fácil de administrar, con un impacto importante en la salud pública.

Cuauhtémoc Matadamas Zárate et al.
Hiperhomocisteinemia:
factores de riesgo cardiovascular



Referencias

1. American Heart Association. Heart and stroke facts. AHA Statistical Suppl 1995.
2. D'Angelo A, Selhub J. Homocysteine and thrombotic disease. *Blood* 1997;90:1-11.
3. Eikelboom J, Lonn E, Genest J, Hankey G, Yusuf S. Homocysteine and cardiovascular disease: A critical review of the epidemiologic evidence. *Ann Intern Med* 1999;131:363-375.
4. Pasternak RC, Grundy SM, Levy D. 27th Bethesda Conference. *J Am Coll Cardiol* 1996;27: 978-990.
5. Harjai KJ. Potential new cardiovascular risk factors: Left ventricular hypertrophy, homocysteine, lipoprotein, triglycerides, oxidative stress, and fibrinogen. *Ann Intern Med* 1999;131:376-386.
6. Nygard 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.
7. Taylor LM Jr, Moneta GL, Sexton GJ. Prospective blinded study of the relationship between plasma homocysteine and progression of symptomatic peripheral arterial disease. *J Vasc Surg* 1999;48:1047-1051.
8. Ueland PM, Refsum H. Plasma homocysteine, as a risk factor for vascular disease: Plasma levels in health, disease, and drug therapy. *J Lab Clin Med* 1989;114:473-477.
9. Meir S. A prospective study of plasma homocysteine and risk of myocardial infarction in US physicians. *JAMA* 1992;268:877-881.
10. Landgren F, Israelsson B, Lindgren A. Plasma homocysteine in acute myocardial infarction: homocysteine-lowering effect of folic acid. *J Intern Med* 1995;237:381-388.
11. Stampfer MJ, Malinow R, Willet WC, Newcomer LM, Upson B, Ullman D, Tishler PV, Hennekens CH. A prospective study of plasma homocysteine and risk myocardial infarction in US physicians. *JAMA* 1992;268:877-881.
12. Moghadasi MH, McManus BM, Frohlich J. Homocysteine and coronary artery disease. *Arch Inter Med* 1997;157:2299-2308.
13. Boushey CJ, Beresford SA, Omenn GS. 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.
14. Stipanuk MH. Homocysteine, cysteine, and taurine. En: Shils M, editor. Modern nutrition in health and disease. Pennsylvania: McGraw-Hill; 1998: 543-558.
15. Finkelstein JD. The metabolism of homocysteine pathways and regulations. *Eur J Pediatr* 1998;157: S40-S44.
16. Selhub J, Miller JW. The pathogenesis of homocysteinemia. *Am J Clin Nutr* 1991;55:131.
17. Seshadri N, Robinson K. Coronary arteriosclerosis, hiperhomocysteinemia and myocardial infarction. *Med Clin N Am* 2000;84:215-237.
18. Refsum H, Helland S, Ueland PM. Radioenzymatic determination of homocysteine in plasma and urine. *Clin Chem* 1985;31:624-628.
19. Li YN, Gulati S, Baker PJ, Brody LC. Cloning, mapping and RNA analysis of the human methionine synthase gene. *Human Mol Gen* 1996;5:1851-1858.
20. Garrow TA. Purification, kinetic properties, and cDNA cloning of mammalian betaine-homocysteine methyltransferase. *J Biol Chem* 1984;271:22831-22838.
21. Finkelstein JD, Martin JJ. Methionine metabolism in mammals. Distribution of homocysteine between competing pathways. *J Biol Chem* 1984;259:9508-9513.
22. Dudman NPB, Guo XW, Gordon RB. Human homocysteine catabolism. Three major pathways and their relevance to development of arterial occlusive disease. *J Nutr* 1996;126:1295S-1300S.
23. Van-der-Berg M, Boers GHJ. Homocystinuria: What about mild hyperhomocysteinaemia? *Postgrad Med J* 1996;72:513-518.
24. Guba SC, Fink LM, Fonseca V. Hyperhomocysteinemia an emerging and important risk factor for thromboembolic and cardiovascular disease. *AJCP* 1996;106:709-722.
25. Ueland PM, Refsum H, Stabler SP. Total homocysteine in plasma or serum: Methods in clinical applications. *Clin Chem* 1992;39:1764-1779.
26. Fiskerstrand T, Refsum H, Kvalheim G, Ueland PM. Homocysteine and other thiols in plasma and urine: Automated determination and sample stability. *Clin Chem* 1993;39:263-274.
27. Bostom AG, Jacques PF, Nadeau MR, Williams RR, Ellison RC, Selhub J. Post-methionine load hyperhomocysteinemia in persons with normal fasting total homocysteine: Initial results from the NHLBI Family Heart Study. *Atherosclerosis* 1995;116:147-151.
28. Graham IM, Daly LE, Refsum HM, Robinson K, Brattstrom LE, Ueland PM. Plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease. *JAMA* 1997;277: 1775-1781.
29. Van-der-Griend R, Hass FJ, Duran M. Methionine loading test is necessary for detection of hyperhomocysteinemia. *J Lab Clin Med* 1998;132:67-72.
30. Mayer EL, Jacobsen DW, Robinson K. Homocysteine and coronary atherosclerosis. *Am Coll Cardiol* 1996;27:517-527.
31. Welch GN, Loscalzo J. Homocysteine and atherothrombosis. *N Engl J Med* 1998;338:1042-1051.
32. De Stefano V, Finazzi G, Mannucci PM. Inherited thrombophilia: Pathogenesis, clinical syndromes, and management. *Blood* 1996;87:3531-3542.
33. Van-der-Molen EF, Hiipkka MJ. Homocysteine metabolism in endothelial cells of patient homozy-

- gous for cystathione B-synthase (CS) deficiency. *Thromb Haemost* 1997;78:827-833.
34. Hankey GJ, Eikelboom JW. Homocysteine and vascular disease. *Lancet* 1999;354:407-413.
 35. Kang SS, Zhou J, Wong PWK, Kowalisyn J, Stroksch G. Intermediate homocystinemia: A thermolabile variant of methylenetetrahydrofolate reductase. *Am J Hum Genet* 1988;43:414-421.
 36. Mutchinick OM, López MA, Luna L. High prevalence of the thermolabile methylenetetrahydrofolate reductase variant in Mexico. *Mol Genet Metab* 1999; 68:461-467.
 37. Frost P, Blom HJ, Milos R. A candidate genetic risk factor for vascular disease: A common mutation in methylenetetrahydrofolate reductase. *Nat Genet* 1995;10:111-113.
 38. Arruda VR, von-Zuben PM, Chiaparini LC, Annichino-Bizzacchi JM, Costa FF. The mutation Ala677→Val. A risk factor for arterial disease and venous thrombosis. *Thromb Haemost* 1997;77:818-821.
 39. Ferrer A, Palmeiro A, Morais J, Lourenco M, Freitas M, Providencia L. The mutation C677T in the methylenetetrahydrofolate reductase gene. *Thromb Haemost* 1998;80:521-522.
 40. Rozen R. Genetic predisposition to hyperhomocysteinemia: Deficiency of methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR). *Thromb Haemost* 1997;78: 523-526.
 41. Selhub J, Jacques PF, Wilson PWF. Vitamin status and intake as primary determinants of homocysteinemia in an elderly population. *JAMA* 1993;270: 2693-2698.
 42. Brattstrom L, Israelsson B, Lindgarde F, Hultberg B. Higher total plasma homocysteine in vitamin B₁₂ deficiency than in heterozygosity for homocystinuria due to cystathione B-synthase deficiency. *Metabolism* 1998;37:175-178.
 43. Kang SS, Wong PWK, Norusis M. Homocystinemia due to folate deficiency. *Metabolism* 1987;36:458-462.
 44. Selhub J, Jacques PF, Rosenberg IH, et al. Serum total homocysteine concentrations in the Third National Health and Nutrition Examination Survey (1991-1994). *Ann Intern Med* 1999;131:331-339.
 45. McCully KS. Vascular pathology of homocystinemia: Implications for the pathogenesis of arteriosclerosis. *Am J Pathol* 1969;56:111-128.
 46. Wilcken DEL, Wilcken B. The pathogenesis of coronary artery disease. A possible role for methionine metabolism. *J Clin Invest* 1976;57:1079-1051.
 47. Gallagher PM, Meleady R, Shields DC, Soon-Tan K, McMaster D, Rozen R, Evans A, Graham IM, Whitehead AS. Homocysteine and risk of premature coronary heart disease. Evidence for a common gene mutation. *Circulation* 1996;94:2154-2158.
 48. Mandel H, Brenner B, Berant M, Rosenberg N, Lanir N, Jakobs C, Fowler B, Seligson U. Coexistence of hereditary homocystinuria and factor V Leiden-effect on thrombosis. *N Engl J Med* 1996;334:763-768.
 49. Bos G, Den-Heijer M. Hyperhomocysteinemia and venous thrombosis. *Sem Thromb Hemost* 1998;24: 387-391.
 50. Rodgers GM, Conn MT. Homocysteine, an atherogenic stimulus, reduces protein C activation by arterial and venous endothelial cell. *Blood* 1990;75:895-901.
 51. De-Jong SC, Stehouwer CD, van-der-Berg M, Mackay A, Bulteris EJ, Visser FC, Bax J, Rauwerda JA. High prevalence of hyperhomocysteinemia and asymptomatic vascular disease in siblings of young patients with vascular disease and hyperhomocysteinemia. *Arterios Thromb Vasc Biol* 1997;17: 2655-2662.
 52. Falcon CR, Cattaneo M, Panzeri D, Martinelli I, Mannucci PM. High prevalence of hyperhomocysteinemia in patients with juvenile venous thrombosis. *Arterioscler Thromb* 1994;14:1080-1083.
 53. Tonstad S, Refsum H, Ueland PM. Association between plasma total homocysteine and parenteral history of cardiovascular disease in children with familial hypercholesterolemia. *Circulation* 1997;96: 1803-1808.
 54. Bost ML, Launder LJ, Lindemans J. Homocysteine, atherosclerosis and prevalent cardiovascular disease in the elderly: The Rotterdam Study. *J Int Med* 1997;242:339-347.
 55. Hopkins PN, Wu L, Wu J, Hunt SC, James BC, Vincent GM, Williams RR. Higher plasma homocysteine and increased susceptibility to adverse effects of low folate in early familial coronary artery disease. *Arterios Thromb Vasc Biol* 1995;15: 1314-1320.
 56. Hoogeveen EK, Kostense PJ, Beks PJ, Mackay JC, Jakobs C, Bouter LM, Heine RJ, Stehouwer DA. Hyperhomocysteinemia is associated with an increased risk of cardiovascular disease, especially in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998;18:133-138.
 57. Ray JG, Harvey DT. Hyperhomocysteinemia as a cause of premature stroke in young patient. *Arch Phys Med Rehabil* 1998;79:343-345.
 58. Malinow MR, Kang SS, Taylor LM, Wong PWK, Coull B, Inahara T, Mukerjee D, Sexton G, Upson B. Prevalence of hyperhomocysteinemia in patients with peripheral arterial occlusive disease. *Circulation* 1989;79:1180-1188.
 59. Fermo I, Vigano S, Paroni R, Mazzola G, Calori, D'Angelo A. Prevalence of moderate hyperhomocysteinemia in patients with early-onset venous and arterial occlusive disease. *Ann Intern Med* 1995; 123:747-753.
 60. Wu LL, Wu J, Hunt SC. Plasma homocysteine as a risk factor for early familial coronary artery disease. *Clin Chem* 1994;40:552-561.
 61. Jacob N, Cacoub P, Hausfater P, Tazi Z, Hamidou S, Godeau P, Foglietti MJ, Piette JC. Hyperhomocysteinemia and factor V Leiden effect on thrombosis. *N Engl J Med* 1996;334:763-768.

**Cuahtémoc
Matadamas Zárate et al.
Hiperhomocisteinemia:
factores de riesgo
cardiovascular**

- cysteinemia and arterial or venous thrombosis. Retrospective study of 75 cases. *Press Med* 2000;29: 287-293.
62. Clarke R, Daly L, Robinson K, Naughten E, Cahalane S, Fowler B, Graham I. Hyperhomocysteine an independent risk factor for vascular disease. *N Engl J Med* 1991;324:1149-1155.
 63. Arnesen E, Refsum H, Bonaa KH, Ueland PM, Forde OH, Nordrehaug JE. Serum total homocysteine and coronary heart disease. *Int J Epidemiol* 1995;24:704-709.
 64. Wald NJ, Whatt HC, Law MR, Weir DG. Homocysteine and ischemic heart disease: Results of a prospective study with implications regarding prevention. *Arch Intern Med* 1998;158:862-867.
 65. Perry IJ, Refsum H, Morris RW, Ebrahim SB, Ueland PM. Prospective study of serum total homocysteine concentration and risk of stroke in middle-aged British men. *Lancet* 1995;346:1395-1398.
 66. Bots ML, Launer LJ, Lindemans J, Hoes AW, Witteman JC. Homocysteine and short-term risk of myocardial infarction and stroke in the elderly: The Rotterdam Study. *Arch Intern Med* 1999;159: 38-44.
 67. Guba SC, Fonseca V, Find LM. Hyperhomocysteinemia and thrombosis. *Semin Thromb Hemost* 1999;25:291-309.
 68. Harpel P, Chang VT, Borth W. Homocysteine and other sulphydryl compounds enhance the binding of lipoprotein to fibrin. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994;91:550-552.
 69. Welch GN, Upchurch G, Loscalzo J. Hyperhomocysteinemia and atherothrombosis. *Ann New York Acad Sci* 1997;811:48-58.
 70. Stamler JS, Osborne JA, Jaraky O. Adverse vascular effects of homocysteine are modulated by endothelium derived relaxing factor and related oxides of nitrogen. *J Clin Invest* 1993;91:308-318.
 71. Chao CL, Kuo TL, Lee YT. Effects of methionine-induced hyperhomocysteinemia on endothelium-dependent vasodilatation and oxidative status in healthy adults. *Circulation* 2000;101:485-490.
 72. Tsai J, Perrella M, Yoshizumi M. Promotion of vascular smooth muscle cell growth by homocysteine: A link to atherosclerosis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994;91:553-555.
 73. Krumdieck CL, Prince CW. Mechanisms of homocysteine toxicity on connective tissues: Implications for morbidity of aging. *J Nutr* 2000;130(2 Suppl): 365S-368S.
 74. Malinow MR, Nieto J, Szklo M, Chambliss LE, Bond G. Carotid artery intimal-medial wall thickening and plasma homocyst(e)ine in asymptomatic adults. *Circulation* 1993;87:1107-1113.
 75. Bescond A, Augier T, Chareyre C, Garcon D, Hornebeck W. Influence of homocysteine on matrix metalloproteinase-2: Activation and activity. *Biochem Biophys Res Commun* 1999;263:498-503.
 76. McCully KS. Homocysteine, folate, vitamin B₆ and cardiovascular disease. *JAMA* 1998;279:392-396.
 77. Bland AD. Endothelial cell damage and homocysteine. *Atherosclerosis* 1994;94:89-91.
 78. Marcucci R, Brunelli T, Giusti B, Fedi S, Pepe G, Poli D, Prisco D, Abbate R, Gensini GF. The role of cysteine and homocysteine in venous and arterial thrombotic disease. *J ASCP* 2001;16:1-6.
 79. De-Vriese AS, De-Sutter JH, De-Buyzere M, Duprez D. Mild to moderate hyperhomocysteinaemia in cardiovascular disease. *Acta Cardiol* 1998;53:337-344.
 80. Brattstrom LE, Israelsson B, Jeppson JO. Folic acid-an innocuous means to reduce plasma homocysteine. *Scand J Clin Lab Invest* 1998;48:215-221.
 81. Temple ME, Luzier AB, Kazierd DJ. Homocysteine as a risk factor for atherosclerosis. *Ann Pharmacother* 2000;34:57-65.
 82. Ubbink JB, Becker PJ, Vermaak WJ. Will an increased dietary folate intake reduce the incidence of cardiovascular disease? *Nutr Rev* 1996;54:213-216.
 83. Malinow MR, Duell PB, Hess DL, Anderson PH, Kruger WD, Phillipson BE, Gluckman RA, Block PC, Upson BM. Reduction of plasma homocysteine levels by breakfast cereal fortified with folic acid in patients with coronary heart disease. *N Engl J Med* 1998;338:1009-1015.
 84. Jacques PF, Selhub J, Bostom AG, Wilson PW, Rosenberg IH. The effect of folic acid fortification on plasma folate and total homocysteine concentrations. *N Engl J Med* 1999;340:1449-1454.
 85. Malinow MR, Bostom AG, Krauss RM. Homocysteine, diet, and cardiovascular disease. A statement for health care professionals from the Nutrition Committee, American Heart Association. *Circulation* 1999;99:178-182.
 86. Vermeulen EGJ, Stehouwer CDA, Twisk JWR. Effect of homocysteine-lowering treatment with folic acid plus vitamin B₆ on progression of subclinical atherosclerosis: A randomized, placebo-controlled trial. *Lancet* 2000;355:517-522.
 87. Perna AF, Castaldo P, De Santo NG, Galletti P, Ingrosso D. Homocysteine and chronic renal failure. *Miner Electrolyte Metab* 1999;25:279-285.
 88. Moustapha A, Gupta A, Robinson K, Arheart K, Jacobsen DW, Schreiber MJ, Dennis VW. Prevalence and determinants of hyperhomocysteinemia in hemodialysis and peritoneal dialysis. *Kidney Inter* 1999;55:1470-1475.
 89. Petri M, Roubenoff R, Dallal GE, Nadeau MR, Selhub J, Rosenberg IH. Plasma homocysteine as a risk factor for atherothrombotic events in systemic lupus erythematosus. *Lancet* 1996;348:1120-1124.
 90. Hussein WL, Green R, Jacobsen DW, Faiman C. Normalization of hyperhomocysteinemia with L-thyroxine in hypothyroidism. *Ann Intern Med* 1999;131:348-351.
 91. Hoogeveen EK, Kostense PJ, Jacobs C, Dekker JM, Nijpels G. Hyperhomocysteinemia increase risk of

- death, especially in type 2 diabetes: 5-year follow-up of the Hoorn Study. *Circulation* 2000;101:1506-1511.
92. Cattateno M, Vecchi M, Zighetti ML, Saibeni S, Martinelli I, Omodei P, Mannucci PM, de-Franchis R. High prevalence of hyperhomocysteinemia in patients with inflammatory bowel disease: A pathogenic link with thromboembolic complications? *Thromb Haemost* 1998;80:542-545.
93. Refsum H, Ueland PM, Nygard O. Homocysteine and cardiovascular disease. *Annu Rev Med* 1998; 49:31-62.
94. Yoo JH, Hong SB. A common mutation in the methylenetetrahydrofolate reductase gene is a determinant of hyperhomocysteinemia in epileptic patients receiving anticonvulsants. *Metabolism* 1999;48:1047-1051.
95. Basu TK, Mann S. Vitamin B₆ normalizes the altered sulfur amino acid status of rats fed diets containing pharmacological levels of niacin without reducing niacin's hypolipemic effects. *J Nutr* 1997; 127:117-121.
96. Arnadottir M, Hultberg B, Vladow V. Hyperhomocysteinemia in cyclosporine treated renal transplant recipients. *Transplantation* 1996;509-512. 

**Cuauhémoc
Matadamas Zárate et al.
Hiperhomocisteinemia:
factores de riesgo
cardiovascular**

