



La mutación 677 C>T en la 5,10 metilentetrahidrofolato reductasa y el aumento de homocisteína en pacientes mexicanos con un estado de trombofilia

Israel Parra Ortega,* Roberto A. Estrada Gómez,* María Olga Guzmán García*

RESUMEN

Antecedente: la hiperhomocisteinemia es un factor de riesgo independiente de aterosclerosis y aterotrombosis. Los individuos con la mutación 677 C>T en la 5,10 metilentetrahidrofolato reductasa (677 MTHFR) tienen mayor predisposición a padecer esas enfermedades.

Objetivo: determinar la relación entre la mutación 677 MTHFR y el aumento de la concentración de homocisteína plasmática.

Pacientes y métodos: en el estudio se incluyeron 70 pacientes mexicanos con trombofilia que se dividieron en tres grupos: 1) portadores homocigotos (11) de la mutación 677 MTHFR, 2) heterocigotos (33) de la mutación 677 MTHFR y 3) homocigotos normales (26). Se cuantificó la concentración plasmática de homocisteína de todos los pacientes y se buscó la relación de ésta con los genotipos.

Resultados: sólo se encontraron dos (2.85%) pacientes con aumento en la concentración plasmática de homocisteína, uno con 45.73 $\mu\text{mol/L}$, de genotipo heterocigoto, y otro con 25.9 $\mu\text{mol/L}$, homocigoto para la mutación 677 MTHFR. La cifra plasmática promedio de homocisteína en los tres grupos fue: 10.33 $\mu\text{mol/L}$ en homocigotos para la mutación, 10.15 $\mu\text{mol/L}$ para heterocigotos y 9.3 $\mu\text{mol/L}$ para los homocigotos normales. En la comparación de homocigotos normales con heterocigotos se halló una $p = 0.55$, en la de los homocigotos normales con homocigotos una $p = 0.31$ y en la de heterocigotos con homocigotos una $p = 0.46$. No se observó una diferencia estadísticamente significativa entre los diferentes genotipos y la concentración de homocisteína.

Conclusiones: en este estudio se demuestra que la mutación 677 MTHFR no aumenta la concentración plasmática de homocisteína en pacientes mexicanos. El mecanismo implicado en el incremento de la misma puede ser inducido por otros defectos en las diferentes proteínas que intervienen en su metabolismo.

Palabras clave: hiperhomocisteinemia, homocisteína, metilentetrahidrofolato reductasa.

ABSTRACT

Background: The hyperhomocystinemia has been considered an independent risk factor for atherosclerosis and atherotrombosis. The individuals with the 677 C>T mutation in the gene for 5,10 methyltetrahydrofolate reductase (677 MTHFR) are at highest risk.

Objective: To determine the relationship between 677 mutation MTHFR and the increased plasmatic homocysteine levels.

Patients and methods: 70 Mexican patients with a thrombophilia state were classified in three groups: 1) homozygote (11) 677 mutation MTHFR, 2) heterozygote 677 mutation MTHFR (33) and 3) normal homozygote (26). The homocysteine plasmatic levels were calculated and then, we searched the relation of the genotypes with the plasmatic homocysteine levels.

Results: We only found two (2.85%) patients with high homocysteine plasmatic levels, one with 45.73 $\mu\text{mol/L}$ and heterozygote genotype, and other with 25.9 $\mu\text{mol/L}$ and homozygote genotype. The median plasmatic homocysteine levels in the three groups were: homozygote mutation 10.33 $\mu\text{mol/L}$; heterozygote mutation 10.15 $\mu\text{mol/L}$ and 9.3 for the normal homozygote. There was not a statistically significant difference among the genotypes and the homocysteine plasmatic levels.

Conclusions: In this study it has been demonstrated that 677 mutation MTHFR was not associated with high plasmatic homocysteine levels in Mexican patients. The mechanism implied can be caused by other defects in the different proteins present in the homocysteine metabolism.

Key words: hyperhomocystinemia, homocysteine, methylenetetrahydrofolate reductase.

* Laboratorios Clínicos de Puebla.

Correspondencia: Dr. Israel Parra Ortega. Laboratorios Clínicos de Puebla. Boulevard Díaz Ordaz 808, colonia Anzures, Puebla, Puebla. Tel.: (01-222) 2438100. E-mail: i_parra29@hotmail.com
Recibido: agosto, 2006. Aceptado: octubre, 2006.

La versión completa de este artículo también está disponible en internet: www.revistasmedicasmexicanas.com.mx

La hiperhomocisteinemia es un factor de riesgo independiente de aterosclerosis y aterotrombosis.¹ La homocisteína se forma a partir del metabolismo de la metionina² por medio de reacciones de transmetilación.³ Las principales enzimas implicadas en este sistema metabólico son la cistationina β sintetasa,⁴ la metionina

sintetasa y la metilentetrahidrofolato reductasa;⁵⁻⁸ las vitaminas B₆ y B₁₂ participan en forma de coenzimas y el ácido fólico como sustrato.⁹ Se han descrito varias mutaciones que afectan a las enzimas mencionadas anteriormente,⁶⁻⁸ ya sea en su funcionalidad, cantidad o en ambas, lo que da como consecuencia un aumento de la concentración de homocisteína en el plasma y los tejidos. La mutación más frecuente es la 677 C>T en la 5,10 metilentetrahidrofolato reductasa (677 MTHFR),¹⁰ que produce una disminución en la actividad enzimática.¹¹ En la población caucásica, su incidencia es de aproximadamente 40% para los estados heterocigotos y de 10% para los homocigotos. Los pacientes afectados suelen experimentar una elevación de las concentraciones plasmáticas de homocisteína. Una dieta deficiente en vitaminas B₆ y B₁₂ o en los folatos incrementa la probabilidad de tener altas concentraciones de homocisteína, en particular si se es portador homocigoto para la mutación 677 MTHFR.¹²

PACIENTES Y MÉTODOS

En la investigación de la mutación 677 MTHFR se incluyeron 70 pacientes mexicanos con estado de trombofilia, que se dividieron en tres grupos de acuerdo con su genotipo: 1) portadores homocigotos (11) de la mutación 677 MTHFR, 2) heterocigotos (33) de la mutación 677 MTHFR y 3) homocigotos normales (26). Se cuantificó la concentración plasmática de homocisteína de todos los pacientes y se buscó la relación de los genotipos con el aumento de esta cifra.

La mutación 677 C>T en la 5,10 metilentetrahidrofolato reductasa se detectó según el método de Kluijtmans, et al.¹⁰ Para determinar el genotipo, la ampliación se sometió a una digestión con la enzima *HinfI*.

La cuantificación plasmática de homocisteína se hizo por medio de inmunoanálisis de polarización de la fluorescencia (FPIA). El punto de corte para la concentración de homocisteína plasmática se estableció en 20 $\mu\text{mol/L}$.

RESULTADOS

De los 70 pacientes con un estado de trombofilia estudiados en los distintos grupos (figuras 1, 2 y 3) sólo

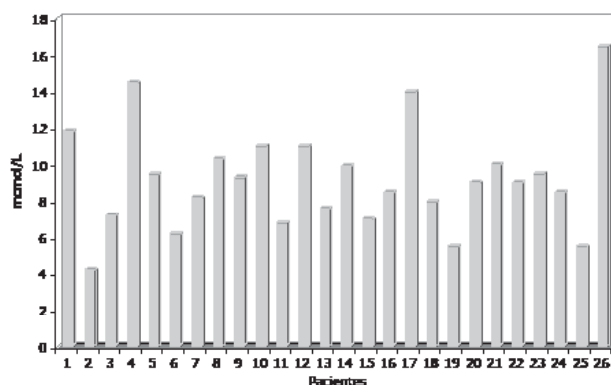


Figura 1. Concentraciones plasmáticas de homocisteína en 26 pacientes trombofílicos con genotipo normal para 677 MTHFR.

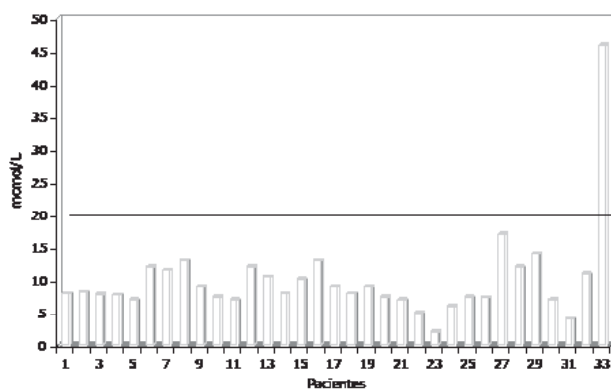


Figura 2. Concentraciones plasmáticas de homocisteína en 33 pacientes trombofílicos con genotipo heterocigoto para 677 MTHFR.

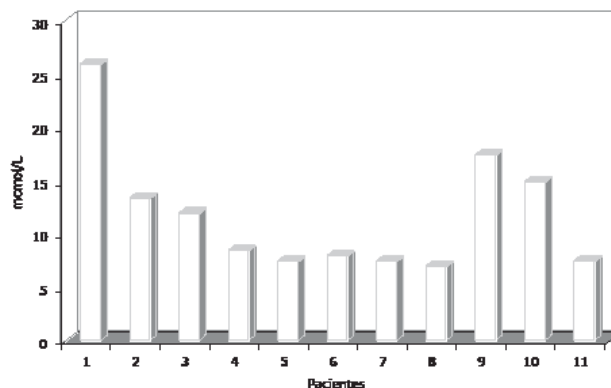


Figura 3. Concentraciones plasmáticas de homocisteína en 11 pacientes trombofílicos con genotipo homocigoto para 677 MTHFR.

dos (2.85%) tuvieron un aumento en la concentración plasmática de homocisteína, uno con 45.73 $\mu\text{mol/L}$

y genotipo heterocigoto, y otro con 25.9 $\mu\text{mol/L}$ y homocigoto para la mutación 677 MTHFR.

La concentración plasmática promedio de homocisteína en los tres grupos fue de: 10.33 $\mu\text{mol/L}$ para los pacientes homocigotos para la mutación, 10.15 $\mu\text{mol/L}$ para los heterocigotos y 9.3 $\mu\text{mol/L}$ para los homocigotos normales. En la comparación de homocigotos normales con heterocigotos se encontró una $p = 0.55$; en la de homocigotos normales con homocigotos, una $p = 0.31$ y en la de heterocigotos con homocigotos una $p = 0.46$. No hubo ninguna diferencia significativa estadísticamente entre los distintos genotipos y la concentración de homocisteína (figura 4).

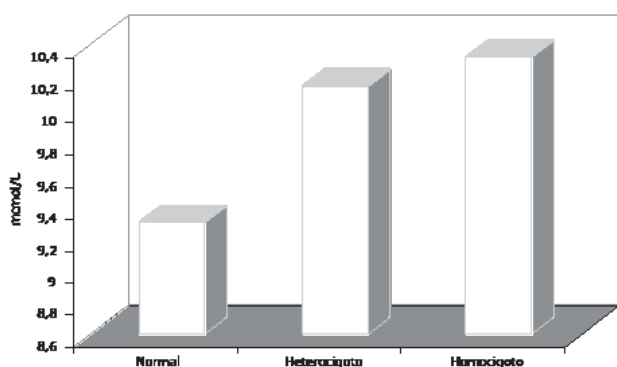


Figura 4. Genotipos y promedios de la concentración plasmática de homocisteína.

CONCLUSIONES

Sin duda, la homocisteína es un marcador independiente del riesgo trombótico, por lo que sus concentraciones deberían determinarse de manera rutinaria.¹ Ya se han descrito los mecanismos por medio de los cuales el aumento plasmático de la homocisteína induce un episodio trombótico; sin embargo, conviene destacar los más importantes: el daño endotelial y la activación plaquetaria.¹³⁻¹⁶

Los resultados de este estudio señalan que la mutación 677 MTHFR no aumenta la concentración plasmática de homocisteína en pacientes mexicanos. El mecanismo implicado en el incremento de la misma puede ser estimulado por defectos en las diferentes proteínas que intervienen en su metabolismo.

La mutación 677 MTHFR causa principalmente daño en la pared vascular.¹⁶ Las deficiencias de las vitaminas B₆ y B₁₂ y de ácido fólico tienen una estre-

cha relación con el aumento de las concentraciones de homocisteína¹⁵ y son el origen de casi dos terceras partes de las hiperhomocisteinemias. Los ancianos tienen mayor riesgo de sufrir esta enfermedad.¹² Los resultados de diversas investigaciones respaldan estos hallazgos.¹³⁻¹⁵ La complementación vitamínica ayuda a reducir las concentraciones de homocisteína y a minimizar el riesgo de experimentar episodios trombóticos.¹⁶

REFERENCIAS

- D'Angelo A, Selhub J. Homocysteine and thrombotic disease. *Blood* 1997;90:1-11.
- Wilson A, Leclere D, Rosenblatt DS, Gravel RA. Molecular basis for the methionine synthase reductase deficiency in patients belonging to the cblE complementation group of disorders in folate/cobalamin metabolism. *Hum Mol Genet* 1999;8:2009-16.
- Li YN, Gulati S, Baker PJ, et al. Cloning, mapping and RNA analysis of the human methionine synthase gene. *J Mol Genet* 1996;5:1851-8.
- Kraus JP, Miroslav J, Viktor K, et al. Cystathionine B-synthase mutations in homocystinuria. *Hum Mutat* 1999;13:362-75.
- Gallager P, Meleady R, Shields D, et al. Homocysteine and risk of coronary heart disease: evidence for a common gene mutation. *Circulation* 1996;94:2154-8.
- Sibani S, Christensen B, O'Ferrell E, et al. Characterization of six novel mutations in the methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) gene in patients with homocystinuria. *Hum Mutat* 2000;15:280-7.
- Goyette P, Frosst P, Rosenblatt DS, Rozen R. Seven novel mutations in the methylenetetrahydrofolate reductase gene and genotype/phenotype correlations in severe MTHFR deficiency. *Am J Hum Genet* 1995;1052-9.
- Morita H, Taguchi JI, Kurihara H, et al. Genetic polymorphism of 5,10 methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) as a risk factor for coronary artery disease. *Circulation* 1997;95:2032-6.
- Verhoef P, Stampfer M, Buring J, et al. Homocysteine metabolism and risk of myocardial infarction: relation with vitamins B₆, B₁₂ and folate. *Am J Epidemiol* 1996;143:845-59.
- Kluijtmans LAJ, Van den Heuvel LPWJ, Boers GHJ, Frosst P, Stevens EMB, Van Oost BA. Molecular genetic analysis in mild hyperhomocystinemia: a common mutation in the methyltetrahydrofolate reductase gene is a genetic risk factor for cardiovascular disease. *Am J Hum Genet* 1996;58:35-41.
- Ma J, Stampfer MJ, Hennekens CH, et al. Methylenetetrahydrofolate reductase polymorphism, plasma folate, homocysteine, and risk of myocardial infarction in U.S. physicians. *Circulation* 1996;94:2410-6.
- Malinow MR, Nieto FJ, Kruger WD, et al. The effects of folic acid supplementation on plasma total homocysteine are modulated by multivitamin use and methylenetetrahydrofolate reductase genotypes. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997;17:1157-62.
- Verhoef P, KoK F, Kruyssen D, et al. Plasma total homocysteine, B vitamins, and risk of coronary atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997;17:989-95.

14. Holmes ZR, Regan L, Chilcota I, Cohen H. The 677 MTHFR gene is not predictive of risk for recurrent fetal loss. *Br J Haematol* 1999;105:98.
15. Hopkins P, Wu L, Wu J, et al. Higher plasma homocysteine and increased susceptibility to adverse effects of low folate in early familial coronary artery disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1995;15:1314-20.
16. Coppola A, Davi G, De Stefano V, Mancini F, et al. Homocysteine, coagulation, platelet function, and thrombosis. *Semin Throm Hemost* 2000;26:243-54.

Medicina interna "on call" 4ª ed.

736 pág. 11.5 x 17.5 cm. Pasta suave. © McGraw Hill, 2006

ISBN 970-10-5874-7

AUTOR: HAIST, S. Professor of Medicine and Residency Program Director, Department of Internal Medicine, University of Kentucky Medical Center, Lexington, Kentucky.

Como parte de la serie "on call", cuyo propósito es conformar una colección de referencia rápida y a la mano para el tratamiento de las enfermedades más comunes en la medicina, esta edición realizada por el Dr. Haist, del Centro Médico de la Universidad de Kentucky, presenta una revisión completa de la evaluación inicial y tratamiento de más de 60 de los problemas más frecuentes que se ven a diario en las guardias de medicina interna.

Su formato de guardia único está organizado para tener acceso rápido a la información esencial que se requiere para tratar a los pacientes de manera eficiente, desde los problemas más comunes de la guardia con respecto a las pruebas diagnósticas, hasta las opciones terapéuticas más modernas. Incluye además una guía esencial para la interpretación de pruebas de laboratorio y procedimientos clínicos, así como una referencia rápida a los medicamentos más usuales, incluyendo fármacos genéricos, vitaminas, minerales y productos naturales, tanto para su uso como para su detección en casos de pacientes que toman varios medicamentos. Un libro esencial y de constante consulta que debe estar en cualquier momento de la guardia, en el consultorio y en su bata.

CONSULTA RÁPIDA: Medicina clínica

720 pág. 21 x 27.5 cm. Pasta suave. © McGraw Hill, 2005

ISBN 970-10-5480-6

AUTORES: PAPADAKIS, A. M. Professor of Clinical Medicine; Associate Dean for Students Affairs, School of Medicine, University of California, San Francisco. McPHEE, J. S. Professor of Medicine, Division of General Internal Medicine, Department of Medicine, University of California, San Francisco.

Obtener información fidedigna y rápida en el momento oportuno es un elemento indispensable en la práctica clínica, por lo que **CONSULTA RÁPIDA: Medicina clínica** brinda soluciones inmediatas al reto que representan los problemas del ejercicio clínico y hospitalario, proporcionando respuestas clínicas autorizadas extraídas de una de las fuentes de información médica más fiables: *CURRENT Medical Diagnosis & Treatment*.

Cuando se requiere información diagnóstica y opciones de tratamiento precisas de más de 850 trastornos en una publicación manejable en cualquier circunstancia, la elección es **CONSULTA RÁPIDA: Medicina clínica**.

Incluye además un índice diagnóstico único y de gran utilidad que relaciona el diagnóstico diferencial de más de 400 síntomas y signos, y consejos rápidos respecto a cuándo ingresar y remitir a los pacientes.

Los pasos clínicos, diagnósticos diferenciales y opciones terapéuticas, guía para seleccionar pruebas de laboratorio y estudios de imágenes forman parte de esas decisiones diarias que todo médico enfrenta en el momento de la consulta y con **CURRENT CONSULT: MEDICINE** el reto de la práctica clínica se vuelve una oportunidad para mejorar la salud de nuestros pacientes.