

La hipermocisteinemia un factor de riesgo de enfermedad cardiovascular, fácil de modificar

ALFONSO CÓRDOBA PORRAS, MSc, MDc, PhD. ¹, BEATRIZ E. MENESES LONDOÑO, M ².

LA HOMOCISTEÍNA (Hcy), ES UN METABOLITO INTERMEDIARIO en la conversión de metionina a cisteína. La eliminación metabólica de esta sustancia es dependiente de las vitaminas B₆, B₁₂ y ácido fólico y de enzimas tales como la cistationina β-sintasa, metionina sintasa y metilnotetrahidrofolato reductasa. Los denominadores comunes en las deficiencias hereditarias de una de estas enzimas o de las que intervienen en metabolismo del folato o de la vitamina B₁₂ son el aumento severo de Hcy en sangre y las enfermedades cardiovasculares. A partir de estas observaciones, se empezó a relacionar Hcy en sangre y las enfermedades cardiovasculares. A partir de estas observaciones, se empezó a relacionar Hcy con enfermedad vascular. Los estudios de las dos últimas décadas también señalan al aumento moderado de Hcy como un factor de riesgo de alteraciones vasculares. Este metabolito por mecanismo que incluyen activación de algunos factores de la coagulación e inactivación de los anticoagulantes naturales favorece la formación de trombos y el daño del endotelio vascular. El aumento de esta sustancia es fácil de modificar mediante intervención dietética o farmacológica. Por este motivo la Hcy constituye un parámetro analítico de utilización creciente en la práctica clínica, en

.....
¹ Departamento de Fisiología y Bioquímica. Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia y Fundación Universitaria San Martín. Medellín, Colombia.

² Residente de ginecología y Obstetricia, Ministerio de Sanidad de España.

pacientes con enfermedades cardiovasculares, en el diagnóstico y monitorización de la respuesta al tratamiento de anemias por déficit de vitaminas B₁₂ y/o ácido fólico, en la valoración del riesgo de padecer defectos del tubo neural o aborto espontáneo, sobre todo en aquellos casos en que éstos son repetitivos.

PALABRAS CLAVE

HOMOCISTEÍNA

ÁCIDO FÓLICO

VITAMINA B₆ Y B₁₂

ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR

LA HOMOCISTEÍNA (Hcy) SE ORIGINA a partir del aminoácido esencial, metionina. Esta última se encuentra en todas las proteínas. La Hcy y su metabolismo han sido objeto de especial interés a partir de los años sesenta, cuando se describió un grupo de pacientes con un defecto genético en la enzima cistationina b-sintasa y un aumento en la excreción urinaria de homocistina (dimer de Hcy), por lo que se denominó homocistinuria (1-3). Estos pacientes presentaban frecuentemente luxación del cristalino, compromiso óseo y neurológico, así como trombosis arterial y venosa. Las oclusiones vasculares en esta enfermedad son graves y frecuentes, y causan la muerte aproximadamente al 50% de los individuos antes de los 30 años de edad (4).

La observación inicial que relacionó la concentración de Hcy plasmática y la enfermedad cardiovascular la realizó McCully (5,6), a partir del estudio postmortem de un paciente con homocistinuria ocasionada por un defecto enzimático en el metabolismo de la vitamina B₁₂. En dicho estudio

se observó alteraciones vasculares similares a las observadas en la homocistinuria clásica. En ambos defectos enzimáticos, el aumento de la concentración de Hcy en sangre fue la anormalidad común. A partir de estas observaciones, McCully, propuso que la elevación de Hcy en sangre estaba relacionada con aterosclerosis y trombosis (5,6).

A partir de estas observaciones un número creciente de estudios clínicos y epidemiológicos demuestran que la elevación moderada de la concentración de Hcy plasmática constituye un factor de riesgo de enfermedad cardiovascular independiente de los factores convencionales (tabaquismo, obesidad, hipertensión, diabetes, etc) (7-13). En general, estos estudios indican que estos pacientes presentan con frecuencia hiperhomocisteinemia moderada (HHM) hasta en un 42% de los casos (14). En algunos pacientes esta alteración se presenta en ayunas y/o después de una sobrecarga oral de metionina. Siendo esta última la más frecuente (15). La HHM basal y tras una sobrecarga oral de metionina indican por tanto, defectos diferentes aunque relacionados. La omisión de una u otra determinación reduce de manera significativamente la probabilidad de detectar los individuos con HHM. Cuando ambas determinaciones se encuentran alteradas el riesgo de padecer una enfermedad vascular aumenta considerablemente (16) o cuando coexiste con un defecto en la coagulación o fibrinólisis el riesgo puede aumentar hasta 20 veces (17,18) y predisponen a las arterias y a las venas a eventos aterotrombóticos.

Los mecanismos por los cuales la Hcy promueve la aterosclerosis y trombosis en arterias y venas de todos los calibres incluye: un efecto citotóxico sobre el endotelio (19) y mitogénico sobre las fibras lisas de la arteria (20), aumenta la afinidad de la lipoproteína (a) por la fibrina (21) y la síntesis del inhibidor del activador tisular del plasminógeno-1

(22), activa el factor V de la coagulación (23), disminuye la producción de óxido nítrico (NO) (24) y la actividad de la antitrombina III (25, 26), inhibe el complejo trombomodulina-trombina (27), la proteína C (27, 28) y selectivamente la unión del activador tisular del plasminógeno a las células endoteliales, así como la actividad del que se encuentra ligado a ellas (29) entre otros.

Las concentraciones de Hcy plasmática en ayuno que se consideran «normales» en términos estadísticos varía entre los países y también entre los laboratorios. Debido al método analítico empleado, a las características de los controles seleccionados. Así como también, por el tipo de dieta, la edad, el sexo, la ingesta de medicamentos, las concentraciones séricas y tisulares de folato y vitamina B₁₂. En general, estas concentraciones oscilan entre 5,0 y 16,0 µmol/L. Las personas con concentraciones plasmáticas de Hcy superiores al promedio más dos desviaciones estándar de los valores de la población control se consideran hiperhomocisteinémicas.

Las causas por las cuales se produce un aumento moderado de la concentración de Hcy en sangre incluye la disminución de la actividad de la enzima cistationina â-sintasa, metilnotetrahidofolato reductasa o metionina sintasa (4), la utilización de algunos medicamentos (metotrexate, anticonvulsivantes, anticonceptivos orales) (30-32) o un déficit de ácido fólico, vitamina B₁₂ o B₆ (33, 34) o ciertas enfermedades (35, 36). El tratamiento con estas vitaminas es inocuo, seguro y modifica fácilmente la concentración de Hcy en sangre (37-39).

Por tanto, la HHM es un nuevo factor de riesgo de enfermedad vascular, que es posible modificar mediante intervención dietética o farmacológica. Por este motivo la Hcy constituye un parámetro analítico de utilización creciente en la práctica clínica, en

pacientes con enfermedades cardiovasculares. La determinación de la concentración de Hcy en sangres es de interés en otros casos, tales como en el diagnóstico y monitorización de la respuesta al tratamiento de anemias por déficit de vitaminas B₁₂ y/o ácido fólico o en la valoración del riesgo de padecer defectos del tubo neural o aborto espontáneo, sobre todo en aquellos casos en que éstos son repetitivos.

SUMMARY

THE HOMICYSSTEINE (Hcy), IS AN INTERMEDIA METABOLITY in the transformation of metionine to cysteine. Metabolic elimination of these substance depends on vitamins B₆, B₁₂ and folic acid and enzymes such like cistationine B-sintase, and metilentetrahidofolate reductase.

The common denominators in heredity deficiency of one fo these enzymes or the ones taking part of the metabolism of the folate or the vitamin B12 are a significant raise of Hcy in blood and cardiovascular diseases. Since these observations, they began to relate the Hcy vith vascular disease.

Researches in the last two decades point a moderate raise of Hcy as a risk factor in vascular alterations. This metaboly for mechanisms including activation of some ciagulation factors and inactivation of natural anticoagulants helps the thrombi forming and vascular endothelium damage. The raise of this substance is easy to midify through drug and diet media. Due to this, the Hcy takes part of an analytic parameter of growing use in clinical practice, in cardiovascular diseases patients, in the diagnosis and motitorizing of the response to anemia treatment caused by lack of vitamins B12 and/or folic acid, the value of the risk of having defects of the neural tube or espontaneous abortion, specially in cases where they are repetitive.

BIBLIOGRAFÍA

1. FINKELSTEIN JD, MUDD HS, LASTER FIK. Homocystinuria due to cystathionine synthase deficiency: the mode of inheritance. *Science* 1964; 146: 785-787.
2. GERRITSEN T, VAUGHN JG, WEISMAN HA. The identification of homocysteine in the urine. *Biochem Biophys Res Commun* 1962; 9: 493-496.
3. CARSON NAJ, NEILL DW. Metabolic abnormalities detected in a survey of mentally backward individuals in Northern Ireland. *Arch Dis Child* 1962; 37: 505-513.
4. MUDD SH, LEVY HL, SKOVY F. Disorders of transsulfuration. In: Scriver CR, Beadet AL, Sly WS, Valle D, eds. *The metabolic Molecular Bases of inherited diseases*. New York, NY: McGraw-Hill Inc, 1995: 1.279-1.327.
5. MCCULLY KS. Homocysteine theory of arteriosclerosis. Development and current status. In: Gotto, Jr A.M. and paoletti R. (eds), *Atherosclerosis reviews*, vol. 11 Raven press, New York, 1983: 157-246.
6. MCCULLY KS, WILSON RB. Homocystinuria theory of arteriosclerosis. *Atherosclerosis* 1975; 22: 215-227.
7. STAMPFER MJ, MALINOW MR, WILLETT WC, NEWCOMER LM, UPSON B, ULLMANN D, et al. A prospective study of plasma homocyst(e)ine and risk of miocardial infarction in US physicians. *JAMA* 1992; 268: 877-881.
8. UELAND PM, REFSUM H, BRATTSTROM L. Plasma homocysteine and cardiovascular disease. In: Francis RBF, ed. *Atherosclerotic Cardiovascular Disease, Hemostasis, and Endothelial function*. New York: Marcel Dekker, 1992: 183-236.
9. COULL BM, MALINOW MR, BEAMER N, SEXTON G, NORDT F, GARMO P. Elevated plasma homocyst(e)ine concentration as a possible independent risk factor for stroke. *Stroke* 1990; 21: 572-576.
10. BRATTSTRÖM LE, ISRAELSSON B, HULTBERG B. Plasma homocysteine and metionine tolerance in early-onset vascular disease. *Haemostasis* 1989; 19(suppl 1): 35-44.
11. 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: 1.049-1.057.
12. SELHUB J, JACQUES PF, BOSTOM AG, D'AGOSTINO RB, WILSON PWF, BELANGER AJ. Association between plasma homocysteine concentrations and extracranial carotid-artery stenosis. *New Engl J Med* 1995; 332: 286-291.
13. BRATTSTRÖM L, LINDGREN A, ISRAELSSON B, MALINOW MR, NORRVING B, UPSON B, et al. Hyperhomocysteinemia in stroke: prevalence, cause, and relationships to type of stroke and stroke risk factors. *Eur J Clin Invest* 1992; 22: 214-221.
14. CLARKE R, DALY L, ROBINSON K, NAUGHTEN E, CAHALANE S, FOWLER B. Hyperhomocysteinemia: an independent risk factor for vascular disease. *N Engl J Med* 1991; 324: 1.149-1.155.
15. BOSTOM AG, JACQUES PF, NADAEAU MR, WILLIAMS RR, ELLISON RC, SELHUB J. Post-methionine load hyperhomocysteinemia in persons with normal fasting total plasma homocysteine: initial results from the NHLBI family heart study. *Atherosclerosis* 1995; 116: 147-151.
16. GRAHAM-IM; DALY-LE; REFSUM-HM; ROBINSON-K; BRATTSTROM-LE; UELAND-PM; et al. Plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease. The European Concerted Action Project. *JAMA*. 1997;277(22):1775-1781.
17. MANDEL H, BRENNER B, BERANT M, ROSENBERG N, LANIR N, JAKOBS C, FOWLER B, SELIGSOHN U. Coexistence of hereditary homocystinuria and factor V Leiden-effect on thrombosis. *N Engl J Med* 1996; 334: 763-768.
18. FRANKEN DG, VREUGDENHIL A, BOERS GHJ, VERRIPS A, BLOOM HJ, NOVAKOVA IRO. Familial cerebrovascular accidents due to concomitant hyperhomocysteinemia

- and protein C deficiency type 1. *Stroke* 1993; 24: 1.599-1.600.
19. HARKER LA, HARLAN JM, ROSS R. Effect of sulfinpyrazone on homocysteine-induced endothelial injury and atherosclerosis in baboons. *Circ Res.* 1983; 53: 731-739.
 20. TSAI JCH, PERRELLA MA, YOSHIZUMI M, HSIEH CH-M, HABER E, SCHLEGEL R AND LEE M-E. Promotion of vascular smooth muscle cell growth by homocysteine. A link to atherosclerosis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994; 91: 6.369-6.373.
 21. HARPEL PC, CHANG VT, BORTH W. Homocysteine and other sulfhydryl compounds enhance the binding of lipoprotein (a) to fibrin: A potential biochemical link between thrombosis, atherogenesis, and sulfhydryl compound metabolism. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1992; 89: 10.193-10.197.
 22. MIDORIKAWA S, SANADA H, HASHIMOTO S, WATANABE T. Enhancement by homocysteine of plasminogen activator inhibitor-1 gene expression and secretion from vascular endothelial and smooth muscle cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2000 May 27; 272: 182-185.
 23. RODGERS GM AND KANE WH. Activation of endogenous factor V by a homocysteine-induced vascular endothelial cell activator. *J Clin Invest* 1986; 77: 1.909-1.916.
 24. STAMLER JS, OSBORNE JA, JARAKI O, RABBANI LE, MULLINS M, SINGEL D, AND LOSCALZO J. Adverse vascular effects of homocysteine are modulated by endothelium-derived relaxing factor and related oxides of nitrogen. *J Clin Invest* 1993; 91: 308-318.
 25. GIANNINI MJ, COLEMAN M, INERFIELD I. Antithrombin activity in homocystinuria. *Lancet* 1975; 1: 1.094-1.094.
 26. PALARETI G, SALARDI S, PIAZZI S, PIAZZI S, LEGGNANI C, POGGI M, GRAUSO F, CANIATO A, COCEHERI S, CACCIARI E. Blood coagulation changes in homocystinuria: Effects of pyridoxine and other specific therapy. *J Pediatr* 1986;109: 1.001-1.006.
 27. RODGERS GM, CONN MT. Homocysteine, an atherogenic stimulus, reduces protein C activation by arterial and venous endothelial cells. *Blood* 1990; 75: 895-901.
 28. LENTZ SR, SADLER JE. Inhibition of thrombomodulin surface expression and protein C activation by the thrombogenic agent homocysteine. *J Clin Invest* 1991; 88: 1.906-1.914.
 29. HAJJAR KA. Homocysteine-induced modulation of tissue plasminogen activator binding to its endothelial cell membrane receptor. *J Clin Invest* 1993; 91: 2.873-2.879.
 30. JUKES TH. Searchin for magic bullets: early approaches to chemotherapy-antifolates, methotrexate-The Bruce F. Cain memorial award lecture. *Cancer Res* 1987; 47: 5.528-5.536.
 31. LAMBIE DG, JOHNSON RH. Drugs and folate metabolism. *Drugs* 1985; 30: 145-155.
 32. NUNN JF. Clinical aspects of the interation between nitrous oxide and vitamin B₁₂. *Br J Anaesth* 1987; 59: 3-13.
 33. BRATTSTROM L, ISRAELSSON B, LINDGARDE F, HULTBERG B. Higher total plasma homocysteine in vitamine B-12 deficiency than in heterozygosity for homocystinuria due to cystathionine B-synthase deficiency. *Metabolism* 1988; 37: 175-178.
 34. LINDENBAUM J, HEALTON EB, SAVAGE DC, BRUST JC, GARRETT TJ, PODELL ER. Neuropsychiatric disorders caused by cobalamin deficiency in the absence of anemia or macrocytosis. *N Engl J Med* 1988; 318: 1.720-1.728.
 35. HULTEMBERG B, AGARDH E, ANDERSON A, BRATTSTROM L, ISAKSSON A, ISRAELSON B. Increased levels of plasma homocysteine are associated with nephropathy, but not with severe retinopathy in tipe 1 diabetes mellitus. *Scan J Clin Lab Invest* 1991; 51: 277-282.
 36. CHAUVEAU P, CHADEFaux B, COUDE M, AUPETIT J, HANNEDOUche T, KAMON P. Hyperhomocysteinemia, a risk factor for atherosclerosis in chronic uremic patients. *Kidney Int.* 1993; 41 (suppl):S72-S7.

37. SELHUB J, JACQUES PF, WILSON PWF, RUSH D, ROSEMBERG IH. Vitamin status and intake as primary determinants of homocysteinemia in an elderly population. JAMA 1993; 270: 2.693-2.698.

38. BRATTSTRÖM LE, ISRAELSSON B, JEPPSSON JO, HULTBERG B. Folic acid - an innocuous means to reduce

plasma homocysteine. Scand J Clin Lab Invest. 1988; 48: 215-221.

39. UBBINK JB, VERMAAK WJH, VAN DER MERWE A, BECKER PJ, DELPORT R, Potgieter HC. Vitamin requirements for the treatment of hyperhomocysteinemia in humans. J Nutr. 1994; 124: 1.927-1.933.

