

REVISION BIBLIOGRAFICA

La homocisteína y la enfermedad cardiovascular

PERSPECTIVAS EN NUTRICIÓN HUMANA
ISSN 0124-4108 Número 16. Julio-Diciembre de 2006
Universidad de Antioquia. Medellín. Colombia págs. 53-66

Artículo recibido: 26 de septiembre de 2006
Aceptado: 13 de diciembre de 2006

Adriana Marcela Ruiz P.
marceruizpi@hotmail.com

Diana Patricia Laverde G.
Nutricionistas Dietistas
Estudiantes Especialización en Nutrición Humana
Universidad de Antioquia

Resumen

La homocisteína es un aminoácido sulfurado no esencial, que contiene un grupo tiol y se genera en casi todos los tejidos humanos, como producto del metabolismo de la metionina. Desde el año 1990, el estudio de Framingham reconoció la homocisteína (Hcy) como un posible factor de riesgo para enfermedad cardiovascular (ECV) y en el año 2003 lo declaró como factor de riesgo “emergente”.

La hiperhomocisteinemia se define como el aumento de los niveles plasmáticos de Hcy total (unida a proteínas más fracción libre), por encima de 15 $\mu\text{mol/L}$ y se clasifica en tres niveles de severidad, moderado de 15-30 $\mu\text{mol/L}$, intermedio de 31-100 $\mu\text{mol/L}$ y severo mayor de 100 $\mu\text{mol/L}$. La hiperhomocisteinemia puede producirse por una deficiencia enzimática en alguno de los pasos de su metabolismo, también se puede presentar por bajos niveles plasmáticos del ácido fólico y las vitaminas B₆ y/o B12. La insuficiencia renal puede ser otra causa, debido

a que el riñón es la ruta para eliminar la Hcy del plasma. La suplementación dietaria con ácido fólico reduce las concentraciones de Hcy en sangre en un 25%, la suplementación con vitamina B₁₂ en un 7%, mientras que la suplementación con vitamina B₆ no tiene efecto en esta disminución.

Un estilo de vida saludable, una dieta balanceada con un moderado consumo de café y alcohol y dejar de fumar, contribuye en la reducción de los niveles plasmáticos de Hcy.

Palabras clave: homocisteína, hiperhomocisteinemia, factores de riesgo, enfermedad cardiovascular

Homocysteine and cardiovascular disease

Abstract

Homocysteine is a non essential sulfur amino acid, that contains a thiol group in its structure. The homocysteine is produced in almost all human tissues for the methionine metabolism. In 1990, The Framingham study, demonstrated that homocysteine (Hcy) could be a possible risk factor for cardiovascular disease. Since 2003 Hcy has been considered an "emergent" risk factor.

The hyperhomocysteinemia is defined when plasmatic levels of total Hcy is above of 15 µmol/L. It's classified according to three severity stages, moderate 15-30 µmol/L, intermediate 31-100 µmol/L and severe, higher than 100 µmol/L. hyperhomocysteinemia can be produced by enzymatic deficiency in any of its metabolic routes, and also due to low plasmatic levels of folic acid, vitamins B₆ or B₁₂ and renal failure, because kidney is the main organ to eliminate the Hcy from plasma. Folic acid diet supplementation could reduce Hcy blood concentration about 25%, and supplementation with vitamin B₁₂ about 7%, however the supplementation with vitamin B₆ has not shown any effect.

Healthy life style, quit smoking, and balanced diet with a moderate consumption of coffee and alcohol may reduce Hcy plasmatic levels.

Key words: homocysteine, hyperhomocysteinemia, risk factor, cardiovascular disease.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad cardiovascular (ECV), es una de las principales causas de muerte en los países industrializados y cada vez es mayor su incidencia en los países en vía de desarrollo. Según el DANE, desde el año 1995 las enfermedades cardio cerebrovasculares y del aparato circulatorio, son la primera causa de muerte en Colombia y presentan un comportamiento muy especial, según la clasificación socioeconómica (1).

En el estrato 1, la mortalidad por esta causa es de 17,4% y en el estrato 5 es de 31,7%, lo que da un promedio para toda la población de 28,7%. Esta situación se puede explicar por varias razones, entre ellas, el hecho de que otras causas como las enfermedades transmisibles, se presentan con mayor frecuencia en los estratos bajos y de otro lado, los estratos altos tienen mayor poder adquisitivo, lo que se puede asociar con alto consumo de calorías y de grasa saturada acompañado de un bajo gasto calórico, debido a la actividad laboral y a los medios de transporte que facilitan el sedentarismo (1).

Los datos del Departamento Nacional de Planeación (DNP), para el año 1997, presentan una tasa nacional de muerte por enfermedad cardiovascular de 1,13 por 100.000 habitantes y para Antioquia es de 1,38 (1).

Numerosos estudios han demostrado la importancia de factores de riesgo como la edad avanzada, la diabetes mellitus, el tabaquismo, la historia familiar de enfermedad coronaria precoz, la hipertensión arterial y la dislipidemia, en la predicción de la enfermedad cardiovascular; sin embargo, es necesaria la identificación de nuevos factores de riesgo, ya que entre el 25 y el 40% de los pacientes con enfermedad cardiovascular incipiente no presentan alteraciones de los factores de riesgo clásicos (1).

En un intento por mejorar la predicción del riesgo cardiovascular, se ha enfocado el interés en los niveles plasmáticos de homocisteína (Hcy); en 1969,

Mc Cully describió la asociación entre los niveles elevados de Homocisteína y el daño vascular, esto lo hizo al reportar severas trombosis arteriales y aterosclerosis en niños con altos niveles plasmáticos de Hcy y homocisteinuria (2). La hiperhomocisteinemia (HHcy), se ha considerado como un factor de riesgo independiente para la enfermedad cardiovascular, al menos en pacientes de alto riesgo. Además la HHcy es un factor de riesgo modificable, pues se ha demostrado que la suplementación con vitaminas disminuye efectivamente los niveles plasmáticos de Hcy total (3,4).

Este artículo tiene como objetivo describir la relación entre la Hcy y la enfermedad cardiovascular, a través de una revisión bibliográfica.

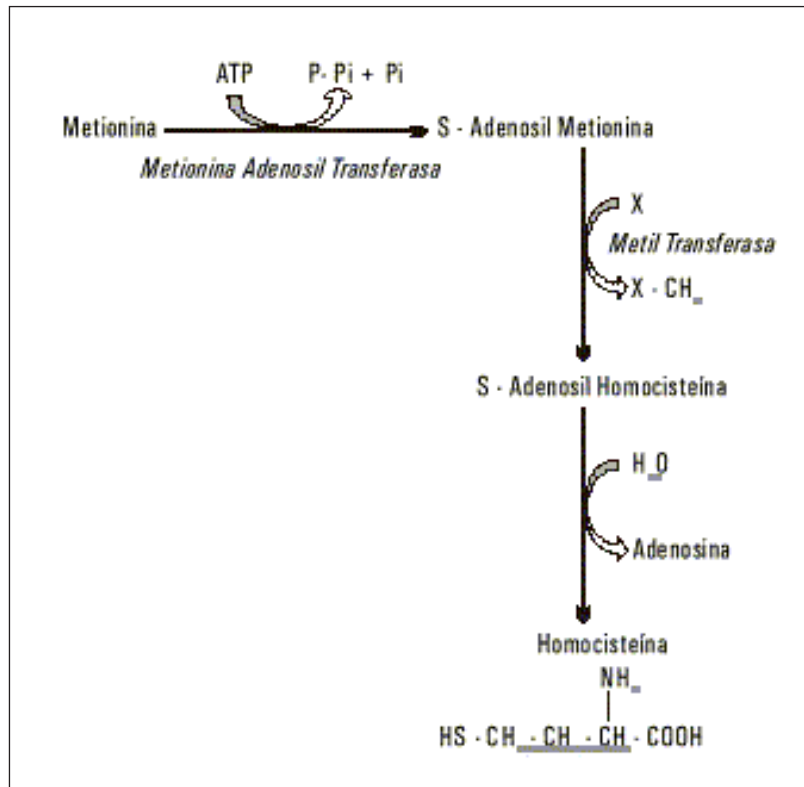
HOMOCISTEÍNA

La Hcy es un aminoácido sulfurado no esencial, que contiene un grupo tiol (SH) y se genera en casi todos los tejidos humanos, como producto del metabolismo de la metionina. En la dieta la metionina se encuentra en carnes y pescado y en menor proporción en verduras, nueces, frutas y cereales (5). La concentración normal de Hcy en plasma, es alrededor de 10 $\mu\text{mol/ml}$, pero puede alcanzar niveles tan altos como 200 $\mu\text{mol/ml}$ en casos de homocistinuria (6,7).

La Hcy se origina a partir de la desmetilación sucesiva de la metionina, a través de dos pasos metabólicos. Inicialmente la metionina es desmetilada a S-adenosilmetionina (SAM), donador de grupos metilo, para reacciones generales intracelulares. Luego de la transferencia de un grupo metilo, se transforma en S-adenosilhomocisteína, para finalmente transformarse en Hcy (2,8). Ver figura 1.

La Hcy es metabolizada por una de dos vías: cuando las reservas de metionina son suficientes, la Hcy entra a la vía de la transulfuración, para eventualmente ser excretada como sulfato en la orina; cuando se requiere conservar la metionina, la Hcy entra a la vía de la remetilación (9). Bajo condiciones normales,

Figura 1. Formación de homocisteína a partir de metionina



Fuente: Hankey

cerca del 50% de la Hcy, irreversiblemente entra en la vía de la transulfuración (10). Ver figura 2.

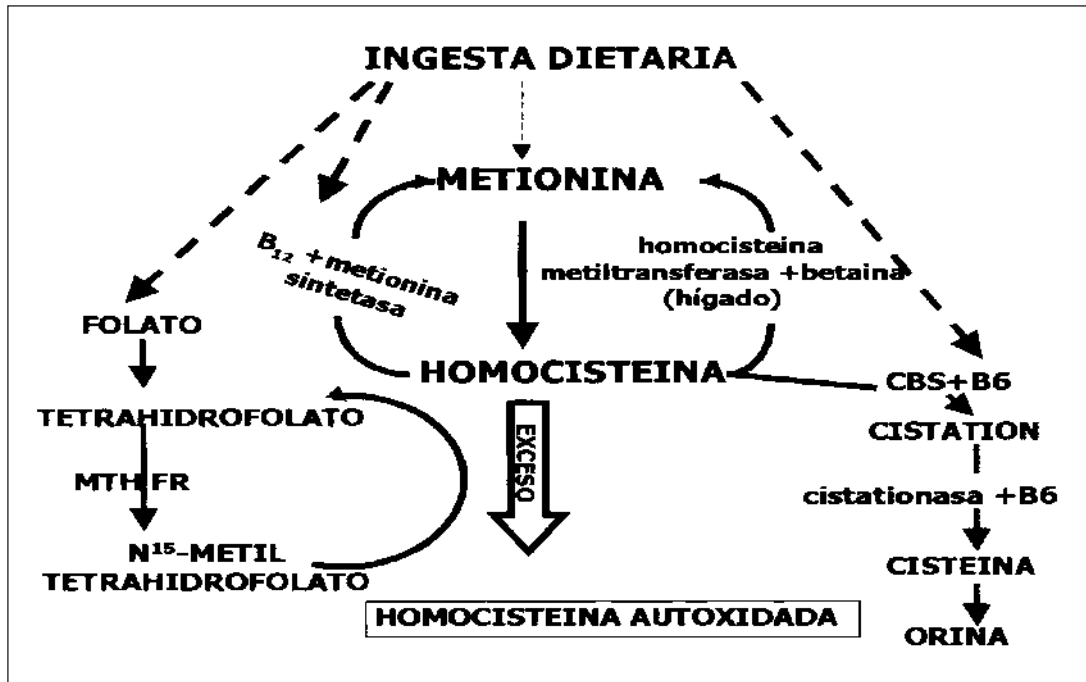
- Primera vía remetilación: en los tejidos, la remetilación es catalizada por la metionina sintetasa, enzima que requiere de vitamina B12 como cofactor y con el 5 - metil tetrahydrofolato, como donante del grupo metilo; la formación de éste depende del ácido fólico y de la enzima metilene tetrahydrofolato reductasa (MTHFR). En el hígado, una parte considerable de la Hcy es remetilada, a través de la enzima betaína homocisteína metiltransferasa, con la betaína como donante del grupo metilo (11).
- Segunda vía transulfuración o desmetilación: cuando la vía de la remetilación está saturada, o cuando se requiere cisteína, la Hcy es convertida

a cistationa y de allí a cisteína por la acción de la enzima cistationa β sintetasa (CBS o cistationasa), que requiere vitamina B6 como cofactor. La cisteína puede ser luego metabolizada hasta sulfato y ser excretada en la orina (5,11).

Una falla de la vía de remetilación debido a hipovitaminosis, conduciría a una hiperhomocisteinemia de ayuno, mientras que una falla de la vía de transulfuración sería responsable de la hiperhomocisteinemia secundaria a una carga dietética de metionina (5).

Aproximadamente del 70 al 80 % de la Hcy circulante lo hace unida a proteínas (albúmina), constituyendo el resto su fracción libre. La hiperhomocisteinemia se define como el aumento de los niveles plasmáticos de Hcy total, es decir la fracción libre, más la que se encuentra unida a proteínas por encima de 15 $\mu\text{mol/L}$.

Figura 2. Metabolismo de la homocisteína



Fuente: Hankey

Kang, la clasifica en tres niveles de severidad así, moderado de 15-30 $\mu\text{mol/L}$, intermedio de 31-100 $\mu\text{mol/L}$ y severo mayor de 100 $\mu\text{mol/L}$ (5,10).

El aumento de 5 $\mu\text{mol/L}$ de Hcy en ayuno por encima de su rango normal, equivale en riesgo vascular a un aumento de 20 mg/dL por encima de la colesterolemia normal (2,12). Un incremento de 4 $\mu\text{mol/L}$ de Hcy en plasma, eleva el riesgo de enfermedad vascular en un 40% (13).

La homocisteína y la enfermedad cardiovascular

Desde el año 1990, el estudio de Framingham reconoció la homocisteína (Hcy) como un posible factor de riesgo para enfermedad cardiovascular (ECV) y en el año 2003 determinó algunos factores de riesgo emergentes para enfermedad cardiovascular, entre los cuales están la Hcy, la proteína C reactiva, la lipoproteína (a) y el fibrinógeno (10,14,15).

El Colegio Americano de Cardiología, por su parte, basándose en la evidencia, en la utilidad clínica y en la respuesta a la terapia, ha propuesto cuatro categorías para los factores de riesgo, según la relevancia que tienen para producir enfermedad cardiovascular:

- Categoría 1: son los factores para los cuales se ha demostrado que su intervención disminuye el riesgo; como fumar, colesterol LDL, hipertensión, hipertrofia ventricular izquierda y factores trombogénicos.
- Categoría 2: son los factores para los cuales su intervención parece reducir el riesgo; como la Diabetes, el sedentarismo, el colesterol HDL, los triglicéridos, la obesidad y el estado posmenopáutico en las mujeres.
- Categoría 3: son los factores asociados con elevar el riesgo de enfermedad cardiovascular, que al ser modificados pueden bajarlo; como los factores

psicosociales, la lipoproteína (a), la Hcy, el estrés oxidativo y el consumo de alcohol.

- Categoría 4: son los factores de riesgo que no pueden ser modificados; como la edad, el género, la historia familiar de enfermedad cardiovascular y el bajo estrato socioeconómico (16).

La evidencia sugiere que cuando la Hcy celular sale a la circulación, así sea en mínimas cantidades, se eleva significativamente el riesgo de enfermedad coronaria, apoplejía, enfermedad vascular periférica, trombosis venosa y embolia pulmonar. El mecanismo por el cual la Hcy desarrolla la aterosclerosis, no está claro aún, sin embargo existe evidencia de que la Hcy daña el endotelio y de esa manera contribuye a la formación de placa aterosclerótica o se inicia la reacción de factores procoagulantes, que pueden desencadenar eventos agudos como infartos y trombosis (12,17).

La información disponible sugiere que los elevados niveles de Hcy, pueden considerarse como un factor de riesgo menor para ECV, pero que interactúan con otros factores de riesgo desencadenando nuevos eventos en pacientes con enfermedad coronaria diagnosticada (18,19).

Se ha encontrado asociación entre ECV y Hcy, tanto en estudios retrospectivos, como de corte transversal. En un metanálisis de 27 estudios (20), en donde se involucraron más de 4.000 personas, se demostró cómo la hiperhomocisteinemia estaba asociada con un incremento en el riesgo de enfermedad coronaria fatal y no fatal, enfermedad cerebro vascular y enfermedad vascular periférica; en estudios más recientes, se relaciona con aterosclerosis. Sin embargo, hay estudios que no encontraron relación significativa entre Hcy y riesgo cardiovascular y aterotrombótico, pero sí mostraron tendencias a encontrar incremento en el riesgo de niveles altos de Hcy; estos estudios han generado discrepancia debido al reducido tamaño de sus muestras y a sus diferentes diseños metodológicos.

La toxicidad de la Hcy se atribuye a la reactividad del grupo tiol (SH) de la molécula, sus efectos tóxicos pueden dividirse en dos: los atribuibles a la Hcy en sí misma y los daños causados por los metabolitos producidos por la elevación de ésta. Los efectos fisiopatológicos de la Hcy no han sido comprendidos completamente. Uno de los mecanismos propuestos es que la oxidación de la Hcy genera los aniones superóxido y peróxido de hidrógeno y se desencadena el estrés oxidativo; el otro mecanismo es el aumento en la adhesión de los leucocitos, el incremento de la actividad de los factores de coagulación, de la agregación plaquetaria y se reduce la fibrinólisis (12,21,22).

Nygaard y colaboradores (21), plantean la posibilidad de que la Hcy sea un agente aterotrombótico, esto se deriva del hecho clínico que el 50% de los pacientes que presentan homocisteinuria sufrieron por lo menos un evento aterotrombótico y el 20% de ellos fallecieron antes de los 30 años de edad. En las autopsias se encontraron daños que incluyen lesiones ateroscleróticas en arterias grandes y medianas, trombos arteriales y venosos y múltiples infartos en diferentes órganos. Los hallazgos microscópicos incluyen pérdida y fragmentación de la lámina media interna, hiperplasia de la íntima y estrechamiento del lumen arterial (12,22).

Acciones de la homocisteína sobre el endotelio vascular

Elevados niveles de Hcy han sido asociados con daño endotelial en muchos estudios *in vivo* e *in vitro*, los datos sugieren que la Hcy tiene un efecto citotóxico en las células endoteliales (21).

La Hcy inhibe la enzima dimetilarginina dimetilaminohidrolasa, que se encarga de degradar la arginina dimetil asimétrica (ADMA), un potente inhibidor del óxido nítrico, por lo tanto, los niveles de ADMA son elevados en pacientes con hiperhomocisteinemia y a su vez, deterioran la salud del endotelio porque

inhiben el funcionamiento del óxido nítrico (22,23,24). Lo anterior sugiere que el daño endotelial es una consecuencia de la incapacidad de la célula para sostener la producción de óxido nítrico en presencia de elevadas concentraciones de Hcy (12, 24).

Ha sido documentado que la vasodilatación mediada por el endotelio está reducida en sujetos con elevaciones moderadas y/o altas de Hcy y se ha estudiado cómo el tratamiento con folato puede recuperar esta función (22,24,25).

Acciones de la homocisteína sobre la íntima arterial

Los altos niveles de Hcy son predictores del grosor de la íntima arterial, que es un factor determinante de la enfermedad cardiovascular preclínica. Esta relación sugiere que los elevados valores de Hcy en sangre, preceden los eventos cardiovasculares agudos y están presentes en las etapas tempranas de la aterosclerosis (19,22,25,26).

Tyagi en 1998, demostró que el disulfuro de Hcy induce la expresión de colágeno en las células de músculo liso vascular de humano (VSMC) (27), y dicho efecto fue bloqueado por el glutatión y la N-acetilcisteína. Al parecer la Hcy interactúa con VSMC a través de un receptor de membrana (12,23,30). La Hcy puede tener un papel en las señales de transducción actuando como segundo mensajero (12).

Las células del músculo liso remodelan la matriz intracelular y se ha comprobado cómo la Hcy induce la remodelación del colágeno, volviéndolo constrictivo y estimulando su acumulación. De la misma forma se ha sugerido que los elevados niveles de Hcy reducen la capacidad de dilatación vascular, a través de la disminución de la relación elastina/colágeno y de la activación de la enzima gelatinasa elastinolítica. Consecuentemente se da un daño en la estructura vascular y un incremento en su resistencia, lo que desencadena hipertensión (21,22,28).

Acciones de la homocisteína sobre la coagulación

El endotelio vascular tiene una función vital en el balance entre factores pro-coagulantes y anticoagulantes, muchos de esos factores son tomados como marcadores de la función endotelial. Estudios *in vitro* de células endoteliales, demuestran como los altos niveles de Hcy pueden activar el factor V de coagulación y el factor procoagulante tisular, suprime la expresión de factores anticoagulantes como el heparán sulfato y de factores vasodilatadores y antiagregatorios como el óxido nítrico y las prostaciclina. Esos resultados indican que los niveles elevados de Hcy pueden modular el endotelio para promover la trombosis. En estudios *in vivo* los niveles altos de Hcy se han asociado con niveles alterados de marcadores de funcionamiento endotelial en animales. Experimentos *in vitro* señalan que los altos niveles de Hcy, aumentan la agregación plaquetaria. En pacientes con homocistinuria se incrementa la síntesis de tromboxano A₂ y la activación del factor XII de la coagulación (21, 22,25).

Existe una considerable evidencia epidemiológica, que señala los elevados niveles de Hcy en plasma como factores de riesgo para la trombosis venosa y ésta a su vez, es la responsable del 50% de los eventos vasculares en los pacientes con deficiencia de la enzima cistationa β sintetasa (22, 24, 25).

Causas y factores de riesgo para hiperhomocisteinemia

La hiperhomocisteinemia puede producirse a partir de tres mecanismos fisiopatológicos:

- Por una deficiencia enzimática en alguno de los pasos de su metabolismo; el más prevalente es la presencia de una variante termolábil de la enzima MTHFR (29,30,31).
- También se puede presentar por bajos niveles plasmáticos de las vitaminas ácido fólico, B₆ y/o B₁₂ (29,30,31), estos se pueden presentar por una baja ingesta o por el consumo de medicamentos que interfieran con su absorción.

- Otro mecanismo es la insuficiencia renal; debido a que el riñón es uno de los órganos más involucrados en el metabolismo de la Hcy, pues es la ruta para eliminarla del plasma (11).

Factores de riesgo no modificables, para elevación de la homocisteína

En el estudio realizado por Ganji y colaboradores (32), encontraron que aunque las concentraciones de Hcy en sangre, fueron mas altas en los hombres que en las mujeres; esta diferencia se reduce casi totalmente en la menopausia, posiblemente sea una de las razones por las cuales se da mas enfermedad aterosclerótica en los hombres y el ascenso de esta en las mujeres posmenopáusicas. Las concentraciones sanguíneas de Hcy en hombres son 25% más altas, que en las mujeres premenopáusicas y disminuyen en mujeres posmenopáusicas con la terapia estrogénica (18).

Mennen y colaboradores (33), llegaron a la conclusión que los determinantes de los niveles plasmáticos de Hcy no son iguales para hombres y para mujeres. Para prevenir la ECV disminuir el consumo de café y alcohol parece ser efectivo en las mujeres, mientras que incrementar la actividad física, el consumo de fibra y de folato y disminuir el consumo total de energía, puede ser efectivo en los hombres.

La edad ha sido asociada positivamente con la concentración de Hcy. Esta elevación en las personas mayores se debe probablemente a la reducción de la acción de la enzima cistationa β sintetasa, también se puede deber a la disminución en la función renal, asociada con la edad, o por la disminución en las concentraciones sanguíneas de ácido fólico y de vitamina B₁₂, ésta ultima reducida en sangre, posiblemente por un deterioro en el sistema de absorción, derivado del envejecimiento (32,34).

El componente genético también ha sido evaluado. Se han detectado mutaciones y polimorfismos en los genes que codifican las enzimas comprometidas en el metabolismo de la Hcy ;en el gen que codifica la

enzima cistationa β sintetasa (CBS) se han detectado mutaciones, que ocurren entre el 0,5 y 1,5% del total de la población mundial. También se han encontrado mutaciones en el gen que codifica la enzima MTHFR que sintetiza el 5-MTHF, esta situación es común en la población y puede generar aumentos del 20 al 25% de los niveles de Hcy en sangre (10,18,33,35,36,37).

Ganji y colaboradores en su estudio relacionaron los niveles de Hcy con la raza y encontraron que los blancos no Hispánicos, presentaban los niveles mas altos de Hcy, esto se puede atribuir a defectos genéticos en la expresión de enzimas y encontraron que las mutaciones en el gen que expresa la enzima MTHFR, son más comunes en blancos no Hispánicos, que en raza negra (32). En los blancos caucásicos, la deficiencia de la enzima Cistationa β sintetasa tiene una prevalencia de 1 por cada 6.000 personas (38).

Factores de riesgo modificables, para elevación de homocisteína

La influencia de varios aspectos del estilo de vida, en los niveles plasmáticos de Hcy fueron evaluados por Hordaland, en un estudio poblacional prospectivo, que se desarrolló en la ciudad noruega de Hordaland; con 7.031 personas de dos grupos de edad 41-42 años y de 65-67 años, que se evaluaron inicialmente en los años 1992 y 1993 y posteriormente se reevaluaron en los años 1997 y 1999 (13,39). Este estudio mostró que fumar, al igual que consumir café están asociados con altos niveles plasmáticos de Hcy, mientras que la actividad física se relaciona con bajos niveles de la misma. El consumo moderado de alcohol, puede estar asociado con niveles reducidos de Hcy, mientras que el alto consumo crónico de alcohol se asocia con elevada Hcy, posiblemente debido al deterioro de la función del folato y de la vitamina B₆ (21). Estos hallazgos fueron confirmados para la población mediterránea en el estudio ATTICA, desarrollado en Grecia, durante los años 2001 y 2002 (40).

Las deficiencias en el consumo de ácido fólico, vitaminas B₆ y / o B₁₂, están asociadas con elevaciones de

la Hcy en sangre, ya que estas son cofactores en el metabolismo de la misma. Alto consumo de carne roja se han relacionado con la aparición de aterosclerosis y esto parece deberse al alto contenido de metionina que presentan las proteínas animales. El incremento en la ingesta de café, tanto el descafeinado, como el regular y especialmente el no filtrado, alteran los niveles de Hcy (10).

Una de las conclusiones generales a las que se llegó inicialmente con el estudio de Hordaland, fue que la suplementación con ácido fólico disminuye las concentraciones de Hcy entre un 10 y un 30% dependiendo de la dosis y de la concentración inicial de ésta y que dejar de tomar café y posiblemente dejar de fumar, podrían reducir las concentraciones de Hcy tanto como tomar suplementos de vitaminas del complejo B (39,41).

En un análisis posterior de dicho estudio, realizado por Nurk y colaboradores (27), evaluaron si cambiar el estilo de vida, generaba reducciones en los niveles de Hcy y encontraron que de los diferentes aspectos analizados, el que más relación tiene con reducir los niveles de Hcy, es el aumento en los niveles plasmáticos de ácido fólico (40) y vitamina B₁₂ y estos se obtienen a su vez, por el consumo de suplementos de vitaminas del complejo B o de multivitamínicos. Cambios en el peso corporal y en otros aspectos del estilo de vida como fumar y consumir café, tienen asociaciones más débiles con los niveles de Hcy. Este análisis concluye que modificar el estilo de vida, consumir vitaminas y dejar de fumar, conducen a reducciones significativas en las concentraciones de Hcy en un periodo de seis años.

Deficiencias nutricionales de vitaminas B₆, B₁₂ y ácido fólico, pueden desencadenar disturbios en el metabolismo de la Hcy (42), los bajos niveles sanguíneos de estas dos últimas, pueden elevar las concentraciones de Hcy hasta 185 y 476 µmol/L, respectivamente (43). Rousseau y colaboradores, en su estudio con deportistas, encontraron que los niveles plasmáticos de Hcy

están más relacionados con el consumo de ácido fólico, que con el entrenamiento deportivo (44).

La deficiencia de vitamina B₁₂ siempre se ha relacionado con anemia megaloblástica y trastornos neurológicos, aunque los síntomas hematológicos son fáciles de detectar, se presentan en un estado avanzado de la deficiencia y en algunos casos pueden estar ausentes. En los pasados 15 años, diversos investigadores han establecido que los marcadores de la función de la vitamina B₁₂, particularmente los niveles de Hcy y de ácido metilmalónico, son un buen indicador de los niveles de la vitamina, pues se elevan en sangre antes de que aparezcan los síntomas clásicos de la deficiencia (43).

Verhoef y Katan en una publicación del 2004 (41), plantean que hasta ese momento las altas concentraciones de Hcy se deberían utilizar como un marcador de las bajas concentraciones de las vitaminas relacionadas con su metabolismo, o de la función renal alterada o de un estilo de vida poco saludable, más que como un verdadero factor de riesgo causal. De la misma forma Bunout y Hirsch plantean que en el futuro las altas concentraciones de Hcy, más que una condición patológica en sí misma, sería un buen marcador de la deficiencia de vitaminas involucradas en la transferencia de un grupo metilo y que esta deficiencia puede tener efectos negativos en muchos niveles (45). Interpretar los valores de Hcy, como un marcador de los niveles en sangre de la vitamina B₁₂, más que un factor de riesgo en sí mismo; es una posibilidad que debe ser estudiada y debatida, pues hasta ahora son pocos los investigadores que plantean esta opción.

Urgeri y colaboradores, en el año 2000, encontraron que el consumo de un litro al día de café fuerte filtrado (con 1.100 mg de cafeína por litro) durante seis semanas, incrementa los niveles de Hcy en un 20% en personas sanas; también definieron que existía una sustancia, la cual no nombraron, presente en todos los tipos de café, que puede elevar las concentraciones

sanguíneas de Hcy (41,46). En un estudio posterior, Christensen y colaboradores encontraron que abstenerse de tomar café, es decir, reducir cuatro tazas de café al día, esta asociado con disminuciones en las concentraciones de Hcy y colesterol total (41,47).

El ácido clorogénico, el principal polifenol del café y del té negro, eleva las concentraciones de Hcy en plasma, este hallazgo se determinó a través de un estudio en el que las personas recibieron 1,5 Litros al día de café fuerte, o dos Litros al día de té negro, que aportan 2 g de ácido clorogénico, este polifenol puede ser parcialmente responsable de las elevaciones de Hcy en el plasma de los tomadores habituales de café. El mecanismo por el cual los polifenoles, como el ácido clorogénico elevan las concentraciones de Hcy en el plasma, aún no está claro (41,48).

Mursu y colaboradores, en su estudio encontraron que el consumo de café filtrado no ejerce efectos detectables sobre la peroxidación de lípidos y que las concentraciones de Hcy incrementaron entre un 6 y un 25% en los sujetos de su investigación, pero esos incrementos no tuvieron diferencia estadísticamente significativa, por este hallazgo y por las limitantes de su estudio, concluyen que el efecto del consumo de café sobre las concentraciones de Hcy necesita mas investigación (49). En todos los estudios revisados se encuentra que las investigaciones longitudinales se desarrollaron con consumos altos de café, que van desde los 450 mL hasta los dos litros al día; lo que también se puede asociar con una dieta poco balanceada, y como consecuencia bajos niveles sanguíneos de vitaminas del complejo B, que elevan los niveles de Hcy.

Fumar se ha asociado con elevadas concentraciones plasmáticas de Hcy, esta relación se establece con la concentración de cotinina sérica, que es un metabolito de la nicotina. La cotinina tiene una vida media de 20 horas y es un reflejo de la absorción de nicotina, tanto de fumadores activos como de pasivos. Ganji y colaboradores encontraron una asociación positiva

entre la cotinina sérica y los niveles de Hcy. Los sujetos con las concentraciones más altas de cotinina, tenían niveles significativamente más altos de Hcy que los que tenían los niveles más bajos de cotinina (32). Las concentraciones de Hcy son 20% mayores en fumadores que en no fumadores, pero aun no es claro si esto se debe a alguna sustancia en el tabaco o a los inadecuados hábitos alimentarios, que se han reportado tradicionalmente en los fumadores (41).

Saw y colaboradores en su estudio, encontraron una relación positiva entre fumar y los niveles plasmáticos de Hcy, pero esa asociación desapareció al correlacionarla con los niveles plasmáticos de ácido fólico (34).

En diversos estudios revisados plantean una situación similar en los fumadores y en los tomadores de café y es la asociación de estos hábitos con una dieta inadecuada, que genera bajos niveles plasmáticos de vitaminas del complejo B.

Ganji y colaboradores en su estudio (32), encontraron que el consumo de alcohol es un gran predictor de los niveles de Hcy en sangre y concluyeron que consumir menos de un trago al día de licor; es decir 12 oz de cerveza, 4 oz de vino, o 1 oz de licor destilado, no eleva las concentraciones de Hcy. También encontraron que la cerveza y el vino no elevaban las concentraciones de Hcy, mientras que los licores destilados como ron, coñac y whisky, si las elevaban (50).

En intoxicaciones agudas con alcohol, el acetaldehído, que es un metabolito del metabolismo del alcohol; ejerce un efecto inhibitorio sobre la enzima metionina sintetasa, lo que genera un incremento en las concentraciones de Hcy. En los alcohólicos crónicos, las elevadas concentraciones pueden explicarse por los bajos niveles de folato, vitamina B₆ y B₁₂ en sangre (32).

Patologías sistémicas como la insuficiencia renal, el Lúpus eritematoso sistémico, la artritis reumatoidea, la psoriasis, las neoplasias y el hipotiroidismo se han

visto asociadas con altos niveles plasmáticos de Hcy, lo que aumenta el riesgo de sufrir ECV (18).

Gori y colaboradores, en un estudio con ancianos encontraron que algunos marcadores de inflamación como la proteína C reactiva, las interleukinas 1B, 6, y 18 y el FNT α , son predictores de los niveles de Hcy, independientes de las concentraciones plasmáticas de las vitaminas involucradas en el metabolismo de esta (51).

La Diabetes Mellitus, tipo 1 y 2, se relaciona con niveles altos de Hcy en plasma, en la medida en que se deteriora la función renal. Otras enfermedades también se relacionan con el aumento en los niveles de Hcy en sangre, por ejemplo las enfermedades del aparato digestivo en las que se ve reducida la absorción de las vitaminas del complejo B, como la enfermedad de crohn, colitis ulcerativa, enfermedad celíaca, al igual que la infección por *Helicobacter pylori* (10).

Conclusiones

La Hcy es un aminoácido producto del metabolismo de la metionina, la elevación de sus niveles en sangre se ha relacionado con el riesgo de ECV. Aun no están claros los mecanismos por los cuales las altas concentraciones de Hcy producen riesgo cardiovascular; dentro de los mecanismos propuestos están el daño al endotelio, el engrosamiento de la íntima arterial y la alteración de los factores de coagulación. Mientras los estudios de casos y controles y los estudios de corte trasversal, han demostrado una relación entre la HHcy con la enfermedad cardiovascular, los estudios prospectivos han dado resultados conflictivos (3), estos últimos muestran asociaciones débiles entre la Hcy y la ECV (53).

TRATAMIENTO DE LA HIPERHOMOCISTEINEMIA

La cantidad mínima de ácido fólico para obtener la mayor reducción de los niveles plasmáticos de Hcy es de 400 μg al día, dosis más altas no son efectivas, excepto en el caso de falla renal. La respuesta al tratamiento no es uniforme en todos los pacientes, ya que depende de factores como el genotipo y el estado de todas las vitaminas involucradas en el metabolismo de la Hcy. Este tratamiento se debe acompañar de la revisión periódica de los niveles de vitamina B₁₂, debido a que el ácido fólico, puede ocultar las deficiencias de esta última (11,36,52,53,54).

La suplementación dietaria con ácido fólico reduce las concentraciones de Hcy en sangre en un 25%, la suplementación con vitamina B₁₂ en un 7%, mientras que la suplementación con vitamina B₆ no tiene efecto en esta disminución (34).

Existen varios factores relacionados con el incremento de los niveles de Hcy en sangre, entre los cuales solo los relacionados con la alimentación y el estilo de vida pueden ser modificados. Se ha comprobado como el ácido fólico y la B₁₂ pueden reducir el nivel plasmático de Hcy, en la actualidad se están realizando investigaciones de tipo prospectivo, controladas y al azar, para determinar el efecto benéfico potencial de la reducción de Hcy, con suplementos vitamínicos, sobre los demás riesgos cardiovasculares (54).

Algunos autores plantean que hasta el momento, el nivel de Hcy en sangre no se puede reconocer como un marcador independiente de riesgo de ECV y que este indicador solo serviría en la actualidad, como un marcador de la disminución en el consumo de las vitaminas B₁₂, B₆ y ácido fólico.

RECOMENDACIONES DE APLICACIÓN

- Utilizar los niveles de Hcy en sangre, como un marcador de riesgo para ECV, especialmente en pacientes con alto riesgo de enfermedad coronaria como: pacientes con trombosis, diabetes, insuficiencia renal y con historia familiar de ECV.
- Recomendar el consumo de alimentos fuentes de vitaminas B₁₂ y ácido fólico, a toda la población, como medida de prevención contra la elevación plasmática de homocisteína.
- Promover un estilo de vida saludable, con un moderado consumo de café y alcohol y dejar de fumar, contribuye en la reducción de los niveles plasmáticos de Hcy. Estos cambios, por sí solos disminuyen la incidencia de ECV, independientes de los valores plasmáticos de Hcy.
- La educación nutricional a la población, debe desarrollarse desde la perspectiva de la prevención

de enfermedades, haciendo especial énfasis en la alimentación balanceada y el estilo de vida saludable.

Inicialmente la metionina es desmetilada a S-adenosilmetionina (SAM), por la enzima metionina adenosil transferasa, el compuesto SAM, es un donante de grupos metilo en diferentes reacciones celulares, luego de la transferencia de un grupo metilo, se transforma en S-adenosilhomocisteína, para finalmente transformarse en Hcy. La estructura química de este aminoácido se aprecia en la figura, se evidencian los grupos amino, carboxilo y tiol de la molécula.

Se observan las dos vías del metabolismo, la remetilación en la cual la Hcy se convierte de nuevo en Metionina y la vía de la transulfuración en la cual la Hcy se convierte en cisteína y se elimina por la orina. Se observa también las reacciones en las que intervienen el ácido fólico y las vitaminas B₆ y B₁₂

Referencias

1. Torres Y, Jaramillo N. Aspectos epidemiológicos: factores de riesgo a la luz de Framingham. En: factores de riesgo cardiovascular, mitos y realidades. Medellín; 2004; p. 15-50.
2. Guido C. Homocisteína en enfermedad vascular. Rev Nefrol Diál y Transp. 2000;51:37-9.
3. Cesari M, Rossi G, Pessina A. Homocysteine-lowering treatment in coronary heart disease. Curr Med Chem Cardiovasc Hematol Agents. 2005;3:289-95.
4. Funes G. Homocisteína en las enfermedades cardiovasculares, evidencia en la causalidad; un estudio meta-analítico. BMJ. 2002;323;1202-10.
5. Padrón M, Colina V, Quero Z. La homocisteína como factor de riesgo de la enfermedad cardiovascular. AVFT. 2005;24:253-70.
6. Jara A, Santamaría A. Homocysteine, a new factor of risk in the vascular disease. Arch Neurocién. 2002;7:43-50.
7. Aumento en niveles de homocisteína y riesgo cardiovascular. En: Iladiba.com. <http://www.iladiba.com.co/revista/1997/09/avcar.asp>. Fecha de acceso: agosto 2005.
8. Menéndez A, Fernández J. Metabolismo de la homocisteína y su relación con la aterosclerosis. Rev Cubana Invest Bioméd. 1999;18:1-3.
9. Acevedo M, Tagle R, Simpfendorfer C. Non traditional risk factors for atherosclerosis. Rev Med Chile. 2001;129:234-9.
10. Jaramillo N. Homocisteína como factor de riesgo cardiovascular emergente. En: factores de riesgo cardiovascular, mitos y realidades. Medellín; 2004; p. 253-81.

11. Hankey G, Eiklboom J. Homocysteine and vascular disease. *Lancet*. 1999;354:407-13.
12. Cortes F, Hirsch S, De la Maza M. Importancia del ácido fólico en la medicina actual. *Rev Med Chile*. 2000;18:213-20.
13. Blom H. Determinants of plasma homocysteine. *Am J Clin Nutr*. 1998;67:188-9.
14. Rasouli M, Nasir K, Blumenthal R, Park R, Aziz D, Budoff M. Plasma homocysteine predicts progression of atherosclerosis. *Atherosclerosis*. 2005;181:159-65.
15. Seddon J, Gensler G, Klein M, Milton R. C-reactive protein and homocysteine are associated with dietary and behavioral risk factors for age-related macular degeneration. *Nutrition*. 2006;22:441-3.
16. Krummel D. Nutrition in cardiovascular disease. En: Krause's food, nutrition and diet therapy. 10ª ed. Philadelphia: Saunders; 2000; p. 558-95.
17. Carlson T. Laboratory data in nutrition assessment. En: Krause's food, nutrition and diet therapy. 10ª ed. Philadelphia: Saunders; 2000; p. 380-414.
18. Cesari M, Rossi GP, Sticchi D, Pessina AC. Is homocysteine important as risk factor for coronary heart disease? *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2005;15: 140-7.
19. Ueland P, Refsum H, Beresford S, Vollset S. The controversy over homocysteine and cardiovascular risk. *Am J Clin Nutr*. 2000;72:324-32.
20. Jaramillo N. Homocisteina como factor de riesgo cardiovascular emergente. En: factores de riesgo cardiovascular, mitos y realidades. Medellín; 2004; p. 253-81.
21. Nygard O, Vollset S, Refsum H, Brattstrom L, Ueland P. Total homocysteine and cardiovascular disease. *J Intern Med*. 1999;246: 425-34.
22. Wang H, Tan H, Yang F. Mechanisms in homocysteine induced vascular disease. *Drug Discov Today*. 2005;2:25-30.
23. Brunner H, Cockcroft JR, Deanfield J, Donald A, Ferrannini E, Halcox J, et al. Endothelial function and dysfunction. Part II: association with cardiovascular risk factors and diseases. A statement by the Working Group on Endothelins and Endothelial Factors of the European Society of Hypertension. *J Hypertension*. 2005;23:233-46.
24. Bree A, Vershurem M, Kromhout D, Kluijtmans L, Blom H. Homocysteine determinants and the evidence to what extent homocysteine determines the risk of coronary heart disease. *Pharmacol Rev*. 2002;54:599-618.
25. Brattstrom L., Wilcken D. Homocysteine and cardiovascular disease: cause or effect?. *Am J Clin Nutr* 2000; 72: 315-323.
26. Fowler B. Homocysteine: overview of biochemistry, molecular biology, and role in disease processes. *Semin Vasc Med*. 2005;2:77-86.
27. Tyagi N, Sedoris KC, Steed M, Ovechkin AV, Moshal KS, Tyagi SC, et al. Mechanisms of homocysteine-induced oxidative stress. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2005;289:H2649-56.
28. Rodrigo R, Passalacqua W, Araya J, Orellana M, Rivera G. Implications of oxidative stress and homocysteine in the pathophysiology of essential hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2003;42:453-61.
29. Gropper S, Smith J, Groff J. *Advanced nutrition and human metabolism*. 4 ed. Belmont: Thomson Wadsworth Publishing; 2005; p. 314.
30. Rossi GP, Maiolino G, Seccia TM, Burlina A, Zavattiero S, Cesari M, et al. Hyperhomocysteinemia predicts total and cardiovascular mortality in high-risk women. *J Hypertens*. 2006;24:851-9.
31. Holst-Shumacher I, Monge-Rojas R, Cambronero-Gutiérrez P, Brenes G. Genetic, dietary and other lifestyle determinants of serum homocysteine levels in young adults in Costa Rica. *Rev Panam Salud Pública*. 2005;17:263-70.
32. Ganji V, Kafai M. Demographic, health, lifestyle, and blood vitamin determinants of serum total homocysteine concentrations in the third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Clin Nutr*. 2003;77:826-33.

33. Mennen LI, De Courcy GP, Guillard JC, Ducros V, Bertrais S, Nicolas JP, et al. Homocysteine, cardiovascular disease risk factors and habitual diet in the french supplementation with antioxidant vitamins and minerals study. *Am J Clin Nutr.* 2002;76:1279-89.
34. Saw SM, Yuan JM, Ong CN, Arakawa K, Lee HP, Coetzee GA. et al. Genetic, dietary, and other lifestyle determinants of plasma homocysteine concentrations in middle-aged and older Chinese men and women in Singapore. *Am J Clin Nutr.* 2001;73: 232-9.
35. Kaplan E. Association between homocysteine levels and risk of vascular events. *Drugs Today.* 2003;39:175-92.
36. Den Heijer M, Lewinton S, Clarke R. Homocysteine, MTHFR and risk of venous thrombosis: a meta-analysis of published epidemiological studies. *J Thromb Haemost.* 2004;2:1-8.
37. Bermúdez M, Briceño I, Gil F, Bernal J. Homocisteína y polimorfismos de cistationina β sintasa y metilentetrahidrofolato reductasa en población sana de Colombia. *Colombia Med.* 2006;37:46-52.
38. Bermúdez M, Frank N, Bernal J, Urreizti R, Briceño I, Merinero B, et al. High prevalence of CBS p.T191M mutation in homocystinuric patients from Colombia. *Hum Mutat* 2006 27:296-303
39. Nurk E, Tell GS, Vollset SE, Nygard O, Refsum H, Nilsen RM, et al. Changes in lifestyle and plasma total homocysteine: the Hordaland Homocysteine Study. *Am J Clin Nutr.* 2004;79:812-9.
40. Panagiotakos D, Pitsavos C, Zeimbekis A, Chrysohoou C, Stefanadis C. The association between lifestyle-related factors and plasma homocysteine levels in healthy individuals from the "ATTICA" Study. *Internat J Cardiol.* 2005;98:471-7.
41. Verhoef P, Katan M. A healthy lifestyle lowers homocysteine, but should we care? *Am J Clin Nutr.* 2004;79:713-4.
42. Iqbal MP, Ishaq M, Kazmi KA, Yousuf FA, Mehboobali N, Ali SA, et al. Role of vitamins B6, B12 and folic acid on hyperhomocysteinemia in a Pakistani population of patients with acute myocardial infarction. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2005;15:100-8.
43. Refsum H, Yajnik CS, Gadkari M, Schneede J, Vollset SE, Orning L, et al. Hyperhomocysteinemia and elevated methylmalonic acid indicate a high prevalence of cobalamin deficiency in Asian Indians. *Am J Clin Nutr.* 2001;74:233-41.
44. Rousseau A, Robin S, Roussel A, Ducros V, Margaritis I. Plasma homocysteine is related to folate intake but not training status. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2005;15:125-33.
45. Bunout D, Hirsch S. Are we losing homocysteine as cardiovascular risk factor? *Nutrition.* 2005;21: 1068-9.
46. Urgeri R, Vliet T, Zock P, Katan M. Heavy coffee consumption and plasma homocysteine: a randomized controlled trial in healthy volunteers. *Am J Clin Nutr.* 2000;72:1107-10.
47. Christensen B, Mosdol A, Retterstol L, Landaas S, Thelle D. Abstention from filtered coffee reduces the concentrations of plasma homocysteine and serum cholesterol-a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr.* 2001;74:302-7.
48. Olthof M, Hollman P, Zock P, Katan M. Consumption of high doses of chlorogenic acid, present in coffee, or of black tea increases plasma total homocysteine concentrations in humans. *Am J Clin Nutr.* 2001;73:532-8.
49. Mursu J, Voutilainen S, Nurmi T, Alfthan G, Virtanen JK, Rissanen TH, et al. The effects of coffee consumption on lipid peroxidation and plasma total homocysteine concentrations: a clinical trial. *Free Radic Biol Med.* 2005;38:527-34.
50. Sakuta H, Suzuki T. Alcohol consumption and plasma homocysteine. *Alcohol.* 2005; 37; 73 – 77
51. Gori AM, Corsi AM, Fedi S, Gazzini A, Sofi F, Bartali B, et al. A proinflammatory state is associated with hyperhomocystinemia in the elderly. *Am J Clin Nutr.* 2005;82:335-41.
52. Riddell L, Chisholm A, Williams S, Mann J. Dietary strategies for lowering homocysteine concentrations. *Am J Clin Nutr.* 2000;71: 1448-54.
53. Clarke R, Lewington S. Homocysteine and coronary heart disease. *Semin Vasc Med* 2002; 2:391-9
54. Van der Griend R, Biesma DH, Banga JD. Hyperhomocysteinemia as a cardiovascular risk factor: an update. *Neth J Med* 2000; 56:119-130.