

Homocisteína, fólico y patología vascular

J. M. Díaz Cremades*

Servicio de Hematología. Hospital Insular de Las Palmas de Gran Canaria.

En los últimos años la probable implicación de la homocistina en la génesis de patología vascular ha despertado un creciente interés. La homocistinuria, en su forma homocigota, es una rara enfermedad hereditaria que se caracteriza por retraso mental, ectopia lentis y anomalías esqueléticas, pero también por la aparición de patología arteriosclerótica y trombosis venosa en edades tempranas, que en estos pacientes constituye el 75% de las causas de muerte. Las formas heterocigotas, sin embargo, no presentan más anomalías que la presencia de niveles moderadamente elevados de homocistina en sangre, pero su prevalencia en la población general puede ser de hasta el 1 por 70.

La primera relación entre homocistina y arteriosclerosis fue establecida por McCully en 1969¹, quien observó en necropsias de individuos con homocistinuria la presencia de una importante y precoz arteriosclerosis y unos años más tarde, en un pequeño estudio, Wilcken describió una asociación entre el aumento de homocistina y coronariopatía, señalando que la homocistina podía ser un factor de riesgo independiente de otros conocidos².

Durante años no surgieron nuevas aportaciones de interés, pero a mediados de los 80 se produjeron diversos cambios, tanto metodológicos como conceptuales, acuñándose el término *homocisteína*, que sería de gran importancia en el futuro.

Una de las dificultades que ha presentado el estudio del papel de la homocistina, es el que en condiciones basales, los niveles circulantes de homocistina libre sean extremadamente bajos, originando que un gran número de individuos tenga cifras indetectables. Sin embargo, más del 70% de la homocistina, circula ligada a proteínas, y la cuantificación de la suma de todas las formas de homocistina, tanto libres como ligadas a proteínas permite medir unos nive-

les aceptables, en condiciones basales. El término *homocisteína* se creó para denominar a este nuevo parámetro³.

Esta concepción facilitó la posibilidad de investigar en clínica y propició que a finales de la década de los 80 se emprendieran una serie de nuevos trabajos, que coinciden en señalar la relación entre hiperhomocisteinemia y enfermedad arterial, así como la posibilidad de que la homocisteína pudiera ser un factor de riesgo independiente⁴.

Dado que estos primeros estudios fueron realizados sobre un número reducido de pacientes, en el año 1994 aparecen algunos trabajos recopilatorios en los que se expone que en lo publicado hasta la fecha se detecta hiperhomocisteinemia en el 20 al 24% de los pacientes coronarios, en el 23 al 43% de los pacientes con patología vascular cerebral y en el 32 al 43% de los pacientes con enfermedad arterial periférica, frente a un 2-7% en controles sanos⁵.

A finales de ese mismo año, Boushey realiza un metaanálisis⁶, en el que se incluyen 2.500 pacientes y comprueba que entre aquellos que tienen hiperhomocisteinemia, el riesgo relativo para enfermedad coronaria es del 1,7 (IC 1,5-1,9), para enfermedad cerebrovascular del 2,5 (IC 2-3) y para enfermedad arterial periférica del 6,8 (2,9-15,8).

Finalmente en el año 97 un grupo denominado «Acción Concertada de la Comunidad Económica Europea para el estudio de la Hiperhomocisteinemia y la Enfermedad Vascular»⁷, establece que la hiperhomocisteinemia es un factor de riesgo independiente de la HTA, de la hipercolesterolemia y del tabaco, equivalente en fuerza al tabaquismo y a la hipercolesterolemia, aunque algo inferior a la hipertensión. El conjunto de estos estudios, por tanto, parece establecer de forma clara la relación entre hiperhomocisteinemia y enfermedad arterial.

* Colaborador en diferentes proyectos de investigación sobre riesgo vascular: FIS 96/0662 con el Dr. José Carlos Rodríguez Pérez, jefe de sección de Nefrología y responsable de la Unidad de Investigación. Hospital Ntra. Sra. del Pino de Las Palmas de Gran Canaria.

Correspondencia: Dr. José Carlos Rodríguez Pérez
Unidad de Investigación - Servicio de Nefrología
Hospital Ntra. Sra. del Pino
35005 Las Palmas de Gran Canaria

Sin embargo, y aunque desde los primeros trabajos se conocía la enorme frecuencia de los problemas tromboembólicos en la homocistinuria congénita, la relación entre homocisteína y trombosis venosa ha sido un tema que ha atraído menos a los investigadores y hasta finales de los 80, los estudios que existían eran escasos y utilizaban una metodología cuestionable. A partir de los 90 se abordó el problema de una forma más organizada y han surgido diversos trabajos bien estructurados⁸⁻¹⁰, que tomados en conjunto, parecen indicar algún grado de implicación de la homocisteína en la enfermedad tromboembólica venosa. Es probable que una asociación de hiperhomocisteinemia con otros factores de riesgo conocidos con déficit de proteína C, proteína S, AT III, la resistencia a la proteína C activada o la recientemente descrita protrombina 20210 A incrementa el riesgo de trombosis venosa.

Desde 1994 hemos tenido la oportunidad de intervenir, junto a otros grupos españoles, en estudios destinados a evaluar técnicamente los métodos de medida de la homocisteína y su papel en patología arterial y trombosis venosa¹¹. La participación en estos trabajos nos ha permitido acercarnos a algunos de los puntos críticos comunes a todas las investigaciones sobre homocisteína, que están a nuestro juicio muy relacionados con las peculiaridades de su metabolismo. La homocisteína es un aminoácido sulfurado que aparece en el organismo como consecuencia de la ingesta de metionina, la cual es por otra parte su única fuente de producción. La metionina se comporta como un donante de radicales metilo y sigue un camino metabólico (Fig. 1) por el que pasa a convertirse en desoximetionina y posteriormente en desoxihomocisteína, hasta que finalmente se convierte en homocisteína. Este producto, en

vez de ser eliminado, va a seguir un camino de remetilación y reconversión a metionina. Los niveles intracelulares y plasmáticos de homocisteína son el resultado de dos vías metabólicas, una regida por la enzima metilen tetrahidrofolato reductasa, dependiente de los niveles de ácido fólico y vitamina B₁₂, que la reconvierte en metionina y otra regida por la enzima cistation beta sintetasa, dependiente de los niveles de vitamina B₆, que la transforma en cisteína y cetobutirato. La primera de estas dos vías es responsable de los niveles de homocisteína que podemos medir en situación basal, mientras que la vía de la cistation-beta-sintetasa sólo interviene en circunstancias extremas, cuando los niveles de metionina son muy elevados y es responsable de la homocisteína que se genera tras una sobrecarga oral con L-metionina. El papel de estas dos vías metabólicas plantea incógnitas sobre qué niveles de homocisteína debemos medir. Hay cuestiones no resueltas tales como ¿son los niveles basales altos y sostenidos de homocisteína, realmente capaces de hacer daño a la pared vascular o activar la coagulación?, o por el contrario ¿son lesivos los picos de homocisteína que se producen tras una sobrecarga con metionina? Los primeros serían consecuencia de un mal funcionamiento de la metilen-tetrahidrofolato-reductasa o de niveles bajos de vitamina B₁₂ y fólico, mientras que los picos serían el resultado de un fracaso en la vía de la cistation-beta-sintetasa o de la carencia de vitamina B₆. Con respecto a estos últimos, que son coyunturales, ¿se producen tan frecuentemente que puedan constituir una agresión al endotelio o un estímulo suficiente para generar hipercoagulabilidad?

Metodológicamente, uno de los principales problemas estriba en que haya estudios realizados sobre la medida de homocisteína basal, estudios en los que se han valorado las cifras de homocisteína tras la administración de una sobrecarga de L-metionina y estudios en los que se han valorado ambas cifras. Lo que obviamente cambia el valor de cada uno de ellos. Estas son cuestiones importantes, pero está también por resolver cuáles son los mecanismos tóxicos de la homocisteína. En principio, se ha considerado la homocisteína como un elemento lesivo para el endotelio por su riqueza en grupos tiol de gran contenido en azufre. Sin embargo, cuando se han hecho pruebas con otros productos como la cisteína, conteniendo la misma cantidad de compuestos sulfurados, no se ha comprobado una agresión a la pared vascular. Por otra parte, la cesión de azufre a este nivel, contribuye a la formación de moléculas que, como el heparán sulfato o el dermatán sulfato, son importantes inhibidores de la coagulación, lo cual sería un contrasentido. A nivel experimental en cualquier caso, parece que la homocis-

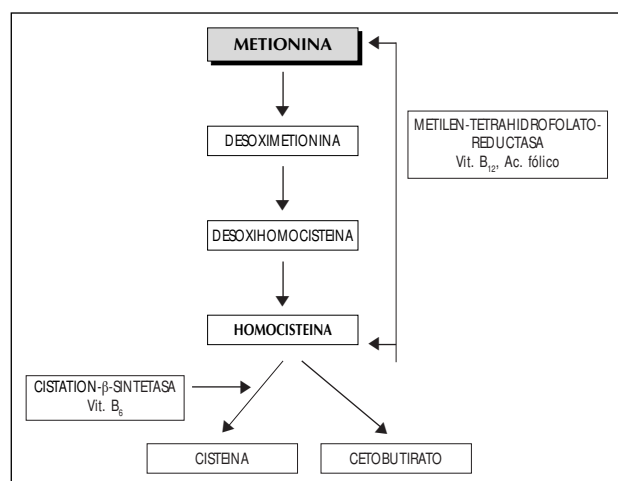


Fig. 1.—Metabolismo de la homocisteína.

teína en altas cantidades y en seres vivos, sí que llega a producir arteriosclerosis. El problema está en si estos niveles tóxicos se alcanzan *in vivo* en algún momento.

Afortunadamente el estado actual de conocimientos es superior en cuanto a las causas implicadas en la génesis de hiperhomocisteinemia. De ellas hay dos que parecen tener un mayor interés, por su elevada prevalencia. A nivel congénito la presencia de una variante enzimática denominada metileno tetrahidrofolato reductasa labil y entre las adquiridas el déficit de ácido fólico. En el primer caso se trata de una variante extremadamente común, con una menor capacidad para la reconversión de la homocisteína en metionina, que se manifiesta cuando las reservas de fólico son bajas o están en límites bajos de la normalidad. Esta variante, en su forma homocigota en la que su capacidad está seriamente disminuida, tiene una prevalencia del 12%. Sin embargo, un estudio realizado con la finalidad de averiguar si la presencia de esta variante pudiera ser un factor de riesgo¹², no ha podido demostrarlo, pero en él no se tuvieron en cuenta los niveles de ácido fólico, y es precisamente esta asociación la que produciría hiperhomocisteinemia.

Entre las causas adquiridas, las más interesantes serían los niveles bajos de ácido fólico, vitamina B₁₂ y quizás de vitamina B₆. Se producen cantidades elevadas de homocisteína, no sólo con niveles claramente disminuidos de fólico o vitamina B₁₂, sino con niveles considerados tradicionalmente en zonas bajas de la normalidad y estas deficiencias vitamínicas son muy comunes, sobre todo en edades avanzadas. En general parece que en Occidente los déficits de vitamina B₁₂ y fólico sérico ocurren en cifras que oscilan entre un 11% en ancianos considerados sanos y en un 24% en ancianos residentes en instituciones hospitalarias. La medida de los niveles intracelulares de estas vitaminas puede ofrecer resultados aún más llamativos que la medida de niveles séricos. Un estudio realizado en la Comunidad Autónoma de Madrid, en ancianos residentes en instituciones sanitarias, ha mostrado que el 80% de ellos tienen cifras de fólico eritrocitario bajas o en los límites bajos de la normalidad¹³. Un concepto a tener en cuenta y desgraciadamente poco difundido sobre la dosificación de fólico sérico es que, por ser la expresión de una situación momentánea y porque la ingesta reciente de mínimas cantidades de fólico en la alimentación falsea los resultados, constituye en cierto modo una falacia. Por el contrario, la medida de fólico eritrocitario, además de ser mucho más sensible, no se altera por cambios circunstanciales de la dieta. Lamentablemente la mayor parte de los estudios han sido realizados determinando

fólico sérico, lo que les resta valor. Por su elevada prevalencia, obviamente sería de gran interés el determinar si existe una relación directa entre bajos niveles de fólico y enfermedad vascular y una primera evidencia al respecto ha aparecido en junio de 1996 en la revista *JAMA* en un trabajo canadiense¹⁴, donde parece demostrarse la relación entre deficiencia de fólico y coronariopatía. La implicación del fólico en esta enfermedad, por otra parte, puede tener un valor añadido de enorme importancia, dado que probablemente con un mínimo complemento de ácido fólico en la dieta, pueda revertirse la hiperhomocisteinemia, independientemente de la causa que la produzca, lo que la convertiría en el factor de riesgo conocido más fácil de controlar.

Finalmente, es interesante reseñar el que en base a las diversas líneas de investigación sobre estas vitaminas, la administración norteamericana estima que si la relación entre folato y enfermedad coronaria resultara cierta, podrían evitarse, administrando unos suplementos adecuados, unas 50.000 muertes al año en Estados Unidos. Esta constituye sin duda una razón suficiente para el inicio de ensayos suministrando complementos de fólico o de fólico más vitamina B₆ en población de riesgo y a largo plazo en población general.

BIBLIOGRAFIA

1. McCully KS. Vascular pathology of homocysteinemia: implications for the pathogenesis of arteriosclerosis. *Am J Pathol* 56: 111-128, 1969.
2. Wilcken DEL, Wilcken B. The pathogenesis of coronary artery disease. A possible role for methionine metabolism. *J Clin Invest* 57: 211-215, 1976.
3. Ueland PM, Refsum H, Stabler SP, Malinow MR, Andersson A, Allen RH. Total homocysteine in plasma or serum: methods and clinical applications. *Clinical Chemistry* 39: 1764-1779, 1993.
4. Clarke R, Daly L, Robinson K, Naughten E, Cahalane S, Fowler B, Graham I. Hyperhomocysteinemia: an independent risk factor for vascular disease. *N Engl J Med* 324: 1149-1155, 1991.
5. Boers GHJ. Hyperhomocysteinemia as a risk factor for arterial and venous disease. A review of evidence and relevance. *Thrombosis and Haemostasis* 78: 520-522, 1997.
6. Boushey C, Beresford SAA, Omenn GS, Motulsky AG. A quantitative assessment of plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease. *JAMA* 274: 1049-1057, 1995.
7. Graham IM, Daly LE, Refsum HM, Robinson K, Brattström LE, Ueland PM, Palma-Reis RJ, Boers GHJ, Sheahan RG, Israelsson B, Uiterwaal CS, Meleady R. Plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease. The European Concerted Action Project. *JAMA* (in press), 1997.
8. Brattstrom L, Tengborn L, Lagerstedt C, Israelsson B, Hultberg B. Plasma homocysteine in venous thromboembolism. *Haemostasis* 21: 51-57, 1991.
9. Amundsen T, Ueland PM, Waage A. Plasma homocysteine levels in patients with deep venous thrombosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 15: 1321-1323, 1995.

HOMOCISTEINA, FOLICO Y PATOLOGIA VASCULAR

10. Den Heijer H, Blom HJ, Gerrits WBJ, Rosendaal FR, Haak HL, Wijermans PW, Bos GMJ. Hyperhomocysteinemia as a risk factor for deep vein thrombosis. *N England J Med* 334: 759-762, 1996.
11. Deulofeu R, Giralt M, Aibar C, Bauchet C, Varela-Moreiras C, Casals F, Chamorro A, Vila N, Díaz Cremades J, Ballesta JM. Determinación de homocisteína en plasma por cromatografía líquida de alta resolución. Aplicación al estudio de enfermos afectados de enfermedad vascular cerebral y periférica. *Química Clínica* 15: 77-84, 1996.
12. Brugada R, Marian AJ. A common mutation in methylenetetrahydrofolate reductase gene is not a major risk of coronary artery disease or myocardial infarction. *Atherosclerosis* 128: 107-112, 1997.
13. Ortega RM, Redondo R, Andres P, Eguileor I. Nutricional assessment of folate and cyanocobalamin status in a Spanish elderly group. *Int J Vitam Nutr Res* 63: 17-21, 1993.
14. Morrison HI, Schaubel D, Desmeules M, Wigle DT. Serum folate and risk of fatal coronary heart disease. *JAMA* 275: 1893-1896, 1996.