

FORMACION CONTINUADA

Homocisteína y disfunción endotelial en pacientes con diabetes mellitus, insuficiencia renal crónica, diálisis y trasplante

I. Millán y F. De Alvaro

Servicio de Nefrología. Hospital Universitario La Paz. Madrid.

INTRODUCCION

Las complicaciones cardiovasculares son la principal causa de mortalidad y morbilidad en los pacientes con insuficiencia renal crónica en tratamiento renal sustitutivo¹. La mortalidad de causa cardiovascular de los pacientes en diálisis es 3,5 veces más elevada que en el resto de la población². La enfermedad cardíaca representa el 40% de las muertes de los pacientes en diálisis³. La probabilidad de padecer un infarto de miocardio o angina que precise hospitalización en pacientes en hemodiálisis es del 10% por año⁴. La prevalencia de insuficiencia cardíaca congestiva recurrente o persistente en pacientes en diálisis es del 10%⁵ y la cardiopatía isquémica es del 17-34%⁶. La prevalencia de estas complicaciones en pacientes diabéticos es significativamente más alta⁷.

Los factores de riesgo más importantes para la enfermedad aterosclerótica en pacientes en diálisis, son la edad, la hipertensión⁸ y la diabetes mellitus⁷. A su vez, los pacientes en diálisis están expuestos a múltiples factores proaterogénicos como son el hábito de fumar, la dislipoproteinemia con elevación de la Lp(a), presencia de lipoproteínas oxidadas, apolipoproteínas modificadas por glicosilación, hiperinsulinemia, acumulación de AGEs, inhibición de la NO (óxido nítrico) sintetasa y acumulación del factor D del sistema del complemento.

El paciente trasplantado renal tiene una alta incidencia de morbi-mortalidad cardiovascular y muchos de los factores de riesgo cardiovasculares iden-

tificados para pacientes con insuficiencia renal crónica en diálisis le son comunes. Según datos del registro de la EDTA (European Dialysis and Transplant Association), la enfermedad cardiovascular es la causa más frecuente de mortalidad en pacientes en diálisis y trasplantados⁹.

Actualmente, se está prestando mucha atención a la homocisteína (Hcys) como un factor de riesgo cardiovascular independiente a los factores de riesgo tradicionales¹⁰. La alta incidencia de accidentes tromboembólicos y complicaciones cardiovasculares en los pacientes con homocisteinuria sugirió el papel patogénico de la Hcys en el daño vascular.

Los pacientes con insuficiencia renal crónica tienen niveles de Hcys más elevados que la población general^{11,12}. La Hcys es un factor de riesgo cardiovascular independiente de pacientes con insuficiencia renal crónica, diálisis y trasplante^{11,12}.

A continuación revisaremos el conocimiento actual sobre el metabolismo de la Hcys, y sus implicaciones patogénicas como causa de daño endotelial en la diabetes mellitus, la insuficiencia renal crónica, en diálisis y en el trasplante renal.

METABOLISMO DE LA HOMOCISTEINA Y SU REGULACION

Metabolismo de la homocisteína

La Hcys es un aminoácido sulfurado resultante de la demetilación de la metionina (fig. 1). La Hcys se encuentra en la unión de dos rutas metabólicas, la remetilación y la transulfuración.

Cuando los niveles de metionina son normales, el 50% de la Hcys entra en la ruta metabólica de la transulfuración, que es regulada por la cistationina β -sintetasa que precisa vitamina B6 como cofactor. En dicha ruta la Hcys se condensa con serina para formar cistationina. La cistationina es hidrolizada a

Correspondencia: Dr. Fernando de Alvaro Moreno
Servicio de Nefrología
Hospital Universitario La Paz
P.º Castellana, 261
28046 Madrid

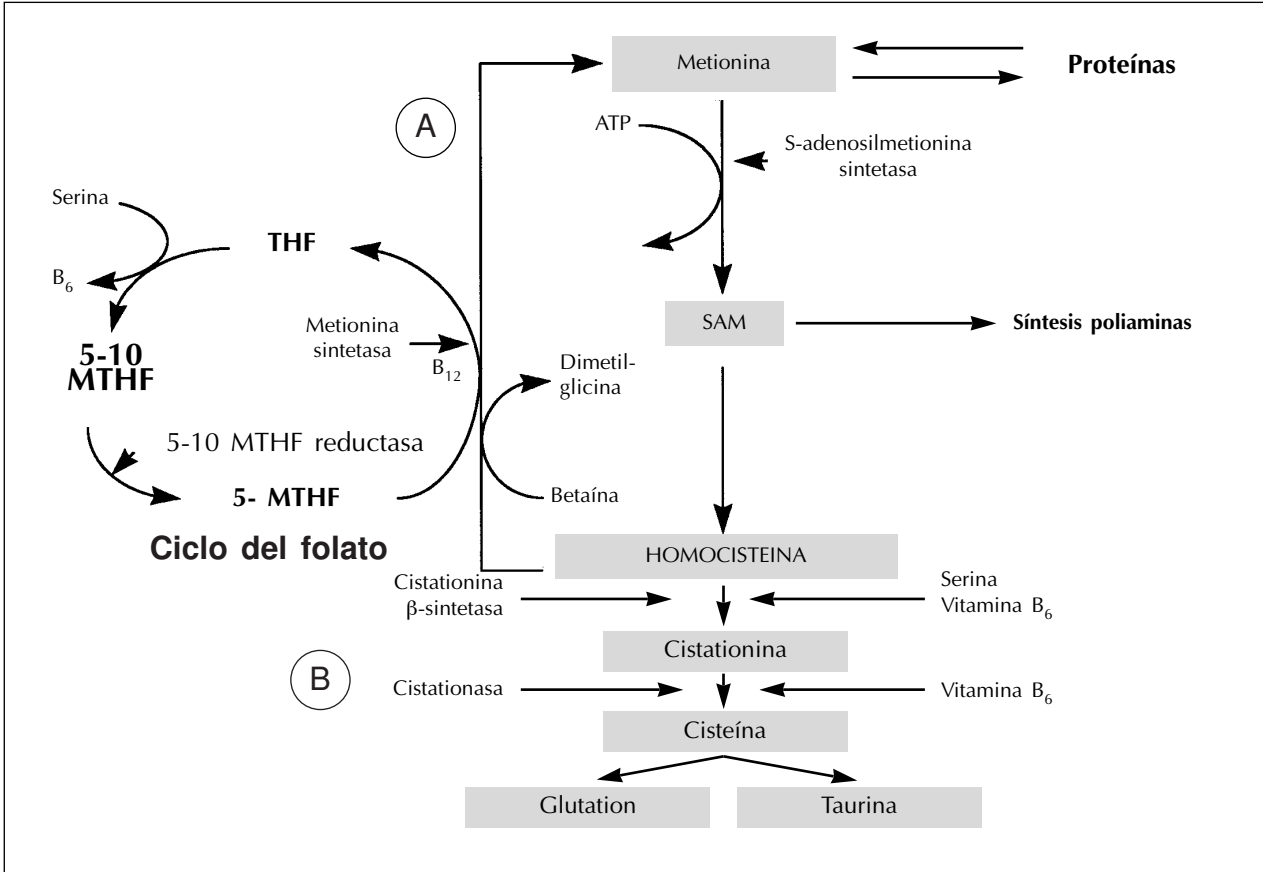


Fig. 1.—Metabolismo de la homocisteína. A: vía de la remetilación; b: vía de la transulfuración; THF: tetrahidrofolato; MTHF: Metiltetrahidrofolato. SAM: S-adenosil-metionina.

cisteína por una cistionasa que requiere también vitamina B₆. Eventualmente la cisteína puede convertirse a glutatión, taurina y otros metabolitos sulfurados. Cuando es necesaria la conservación de metionina en el organismo, la Hcys es remetilada a metionina, requiriéndose 5-metiltetrahidrofolato-homocisteína-metiltransferasa (metionina sintetasa) y 5-10-metiltetrahidrofolato-reductasa. Para estas reacciones son necesarias aportes suficientes de vitamina B₁₂ y ácido fólico. La metionina se convierte por acción de la S-adenosilmetionina sintetasa y la adición de ATP en S-adenosilmetionina (SAM). El SAM es el principal regulador metabólico (donante de grupos metilos) que dirige la entrada de Hcys en la vía de la remetilación o transulfuración. El aumento en los niveles de SAM —que reflejan un exceso de metionina—, inhiben la metiltetrahidrofolato reductasa en favor de la vía de la transulfuración.

Un déficit enzimático (incluso ligero) en la vía de remetilación conducirá a un incremento sustancial en la concentración de Hcys plasmática. En con-

traste, un déficit ligero en la vía de transulfuración llevará como máximo a un ligero aumento en los niveles de Hcys plasmática.

Homocisteína plasmática

La Hcys plasmática puede encontrarse en forma oxidada (98%) y reducida (2%)¹³. El 80% de la Hcys del plasma está ligada a proteínas principalmente a albúmina por un puente disulfuro. La Hcys libre existe como homocisteína-cisteína, homocisteína-homocisteína o como verdadera homocisteína libre (1%)¹⁴. (En la insuficiencia renal aumenta tanto la homocisteína libre como la ligada a proteínas).

Los niveles de Hcys plasmática en individuos controles sanos son aproximadamente de 10 μmol/litro (5-15,9 μmol/l)¹⁵. En función de los niveles plasmáticos de Hcys se considera hiperhomocisteinemia moderada valores de 16 a 20

μmol/litro, intermedia de 31 a 100 μmol/litro y severa mayor de 100 μmol/litro¹⁴. Los niveles de Hcys son habitualmente más elevados en hombres que en mujeres y aumentan progresivamente con la edad en ambos sexos¹⁶. El 75% de la producción de Hcys ocurre paralelamente a la formación de creatinina, por lo que los hombres (con mayor masa muscular) producen más Hcys que las mujeres¹⁷. La Hcys aumenta progresivamente en la insuficiencia renal en paralelo al deterioro de la función renal¹¹.

Trastornos hereditarios del metabolismo de la homocisteína

La homocisteinuria, es un trastorno congénito autosómico recesivo que cursa con niveles de homocisteína en plasma elevados pudiendo alcanzar niveles de hasta 500 μmol/l (*hiperhomocisteinemia severa*). La homocisteinuria resulta del déficit de la cistationina β-sintetasa (CBS), una enzima necesaria para la transulfuración (paso de homocisteína a cistationina). Los individuos homocigotos presentan de forma característica complicaciones oculares, esqueléticas, neurológicas y alto riesgo de enfermedad arteriosclerótica vascular y trombosis venosas. En enfermos no tratados, el 50% tiene accidentes tromboembólicos y la mortalidad es del 20% antes de los 30 años de edad¹⁸. Los mecanismos patogénicos de las complicaciones trombóticas no son bien conocidos. Se han descrito anomalías en la adhesión y agregación plaquetaria en pacientes homocistinúricos¹⁹. Otros mecanismos que pueden contribuir a las trombosis en la homocisteinuria incluyen, citotoxicidad endotelial, activación por la Hcys del factor V y XII de la coagulación²⁰.

Otras causas genéticas de hiperhomocisteinemia severa son el déficit de la enzima metiltetrahidrofolato reductasa (vía de la remetilación). Los individuos homocigotos presentan niveles elevados de Hcys en plasma similares a los encontrados en pacientes con déficit de CBS. Alteraciones genéticas de los enzimas que participan en la síntesis de cobalamina también se asocian con hiperhomocisteinemia severa.

Recientemente se han descrito hiperhomocisteinemia moderadas como consecuencia de mutaciones puntuales en los genes que codifican la metiltetrahidrofolato reductasa (MTHFR)^{21,22} y por déficits de las vitaminas involucradas en dicho metabolismo. La prevalencia en la población general de individuos homocigóticos para el gen de la variante termolábil de la MTHFR (resultado de la mutación Ala677-Val), es del 5-15%. Estos individuos presentan unos niveles de Hcys más elevados que en el

resto de la población siendo materia de debate su significado clínico como riesgo de enfermedad cardiovascular²¹⁻²³.

Causas adquiridas de hiperhomocisteinemia

Las causas adquiridas más frecuentes de hiperhomocisteinemia independiente de la edad son la insuficiencia renal crónica y el déficit absoluto o relativo de folato, vitamina B12, o vitamina B6, involucradas las tres últimas en el metabolismo de la metionina. La nefropatía diabética pero no la diabetes mellitus *per se* está asociada con hiperhomocisteinemia²⁴. También se han objetivado niveles elevados en enfermedades malignas, psoriasis e hipotiroidismo¹⁶.

Se ha descrito hiperhomocisteinemia en el 15% de pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES). La Hcys es un factor de riesgo independiente para el desarrollo de accidentes cerebrovasculares y complicaciones trombóticas en estos pacientes²⁵.

HOMOCISTEÍNA Y DISFUNCION ENDOTELIAL

El conocimiento del endotelio vascular ha evolucionado hasta ser considerado un órgano multifuncional²⁶. En 1980 fue reconocido su papel en el control del tono vascular. Posteriormente se identifica el EDRF/NO (factor relajante derivado del endotelio/óxido nítrico), sus vías de síntesis y sus mecanismos de acción para producir relajación vascular²⁷. Se han identificado otras sustancias endoteliales con actividad relajante (prostaciclina, factor hiperpolarizante) así como factores vasoconstrictores (endotelina-1, angiotensina II, prostaglandina H2, tromboxano A2, radicales libres de oxígeno). El endotelio es capaz de modular el mecanismo de la hemostasia y sistema fibrinolítico. Por un lado sustancias como el EDRF/NO y la prostaciclina son capaces de inhibir la adhesión y agregación plaquetaria²⁸. Por otra parte el endotelio participa activamente en los mecanismos naturales anticoagulantes²⁹. El endotelio libera cantidades pequeñas pero constantes de NO, manteniendo así una vasodilatación basal mediada por el GMPc³⁰. En etapas tempranas de enfermedades como la hipertensión arterial, aterosclerosis y diabetes se producen alteraciones en la síntesis y liberación del EDRF que preceden a los cambios histopatológicos irreversibles de la pared vascular.

La disfunción endotelial se puede definir como las alteraciones que afectan a la síntesis, la liberación, la disfunción o la degradación de los diversos fac-

tores derivados del endotelio, desestabilizando el equilibrio entre sustancias vasodilatadoras y vasoconstrictoras³¹. La disfunción endotelial permite que los lípidos afecten negativamente la producción de NO y también favorezcan la liberación de endotelina, factores de crecimiento y trombina, creando un ambiente favorable para la formación de placas de aterosclerosis³¹.

McCully³² propuso en 1975 que la hiperhomocisteinemia influía en la enfermedad vascular y en la aterosclerosis. Datos más recientes apoyan el papel de la homocisteína como un factor de riesgo independiente para el desarrollo de enfermedad cardiovascular³³⁻³⁶. La hiperhomocisteinemia se asocia con incremento de las complicaciones de aterosclerosis y trombosis de forma independiente a otros factores de riesgo como la edad, sexo, hipertensión, diabetes, tabaco e hipercolesterolemia¹¹. Múltiples estudios muestran niveles elevados de Hcys (*hiperhomocisteinemia moderada*) en pacientes con enfermedad coronaria, vascular periférica, estenosis carotídea, trombosis venosas y ACVA³⁷⁻⁴⁰. Los mecanismos responsables no están bien aclarados todavía.

El estado proagregante y trombótico asociado a la hiperhomocisteinemia tiene su fundamento en su capacidad para inducir daño endotelial. Varios grupos han descrito que la Hcys y la homocisteína-thiolactona son tóxicos endoteliales en las células en cultivos^{41,42} y en infusión en modelos animales⁴³.

La Hcys induce lesión endotelial en células en cultivo por formación de superóxidos (O_2^-), peróxidos de hidrógeno (H_2O_2) y radicales libres por el grupo sulfhidrilo (SH) (citotoxicidad endotelial)⁴¹. Además se postula que la Hcys induce daño endotelial por activación de factores procoagulantes (V y XII). El factor XII se activa probablemente a través de quininas. La activación del factor V es indirectamente mediada por una proteasa activadora del factor V. La proteína C es uno de los mayores anticoagulantes naturales. La Hcys inactiva la proteína C encargada de la inactivación de los factores procoagulantes V y XII⁴⁴. Por tanto, la Hcys actúa como un inhibidor competitivo para trombina ligándose a trombomodulina⁴⁵. Datos más recientes sugieren que la Hcys reduce directamente la expresión en la célula endotelial de trombomodulina con la consecuente inhibición de la actividad de la proteína C⁴⁵. Además produce proliferación de células musculares lisas, autooxidación de LDL-colesterol⁴⁶ y aumenta la unión de la Lp(a) a fibrina lo que explicaría el efecto proaterogénico y protrombótico⁴⁷. Algunos autores describen que la Hcys altera el transporte intracelular del factor Von Willebrand lo que favorecería la adhesión plaquetaria⁴⁸.

El NO producido en la célula endotelial reacciona con grupos tioles (Hcys, cisteína y glutatión) para formar S-nitrosotioles (nitrosohomocisteína) con propiedades vasodilatadoras y antiplaquetarias⁴⁹. La hiperhomocisteinemia puede ser por tanto causa y efecto de una deficiencia y/o inactivación del NO a nivel de su punto de acción a través del GMPc como resultado del daño endotelial (fig. 2).

La nitrosilación de la Hcys inhibe la acción del grupo sulfhidrilo generadora de H_2O_2 . El concepto de que el NO puede modular la patogenicidad de la Hcys aumenta la posibilidad de que las manifestaciones tóxicas de la Hcys reflejan un desbalance entre el NO disponible y los niveles de Hcys⁵⁰.

HOMOCISTEÍNA Y DIABETES

Los pacientes con diabetes mellitus están predispuestos al desarrollo de aterosclerosis. A su vez, los pacientes diabéticos con niveles elevados de Hcys podrían identificar a un subgrupo de pacientes con riesgo elevado de padecer complicaciones cardiovasculares. En 1988, Dyer describía niveles de Hcys ligeramente disminuidos en ratas diabéticas⁵¹. Posteriormente, Hultberg en pacientes diabéticos tipo I con retinopatía íntima y función renal normal sin proteinuria, describe concentraciones normales de Hcys. Cuando los pacientes presentaban alteración de la función renal y proteinuria los niveles de Hcys estaban moderadamente elevados, siendo estos pacientes los que presentaban retinopatía proliferativa severa²⁴. Robillon, en 41 pacientes diabéticos tipo I con función renal normal (nueve con microalbuminuria) encuentra niveles de Hcys disminuidos comparado con controles ($6,8 \pm 2,2 \mu\text{mol/l}$ y $9,5 \pm 2,9 \mu\text{mol/l}$ respectivamente)⁵². Por tanto en los diabéticos tipo I, ni la diabetes ni la retinopatía parecen estar asociados con hiperhomocisteinemia, hecho corroborado posteriormente por el mismo grupo⁵³. Sin embargo, los pacientes con nefropatía diabética (proteinuria e insuficiencia renal) presentan un incremento en los niveles de Hcys plasmática, desconociéndose en la actualidad si los pacientes con proteinuria clínica ($> 300 \text{ mg/24 horas}$) pero con función renal conservada presentan alteraciones en la Hcys plasmática. La hiperhomocisteinemia en los pacientes diabéticos puede ser de importancia patogénica relevante en el desarrollo de la macroangiopatía diabética²⁴.

Por otra parte, los diabéticos tipo II tienen una alta incidencia de complicaciones cardiovasculares. En estos pacientes se ha detectado una alta prevalencia de hiperhomocisteinemia (41%) describiendo una asociación significativa de enfermedad macrovascu-

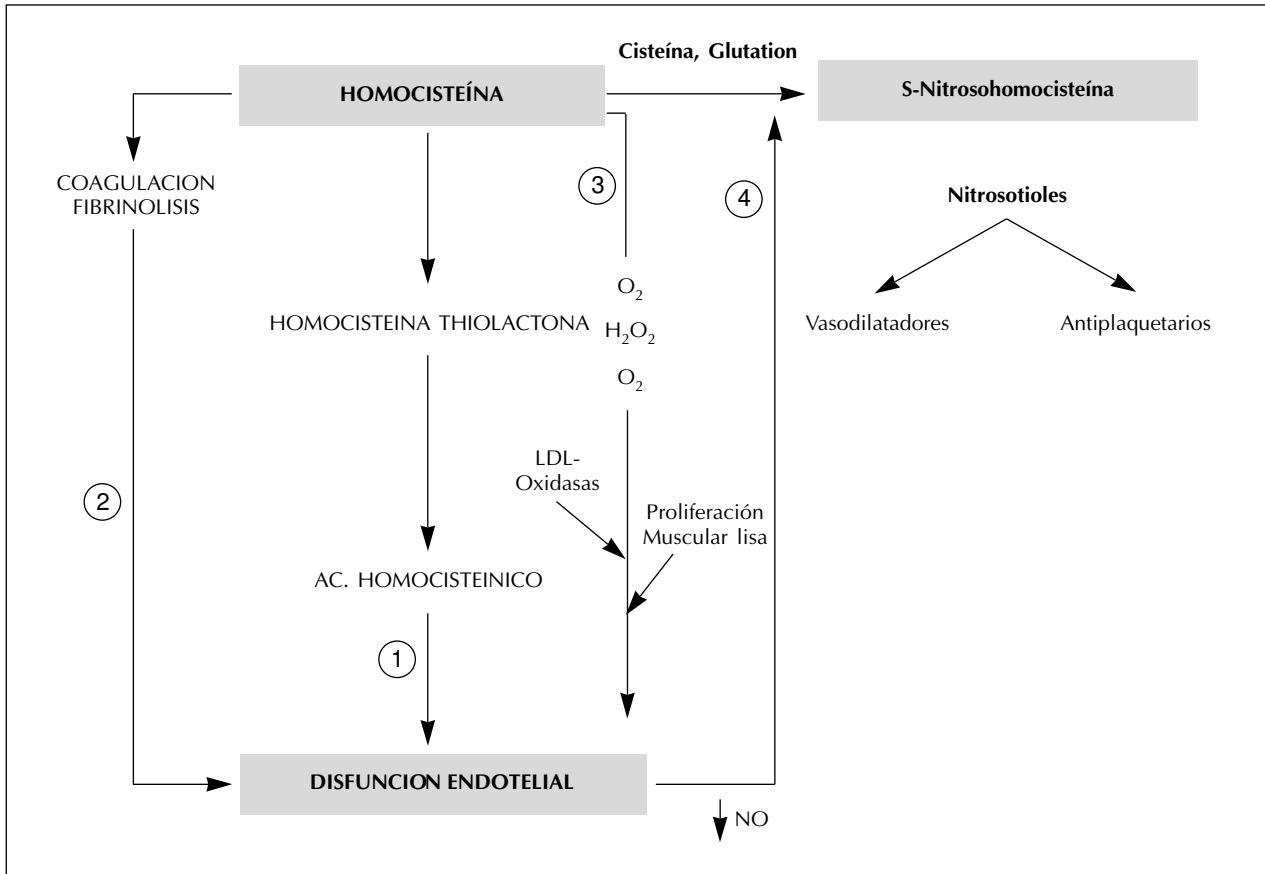


Fig. 2.—Modulación de la homocisteína por el NO. 1. Metabolismo oxidativo de la homocisteína; 2. Activación de factores del sistema de la coagulación; 3. Generación de radicales libres, superóxidos y peróxidos de hidrógeno; 4. Nitrosilación de la homocisteína y otros tioles.

lar e hiperhomocisteinemia⁵⁴. Los mismos autores no encuentran una asociación entre los niveles de homocisteína y proteinuria, si bien el número de pacientes estudiados es reducido. Es posible que en pacientes diabéticos con enfermedad cardiovascular las alteraciones de la hemostasia, agregación plaquetaria, fibrinólisis y disfunción endotelial sean mediados parcial o totalmente por la Hcys.

La vasodilatación endotelio-dependiente es menor en la población con diabetes insulínica que en los no diabéticos, lo que constituye un índice de que el endotelio reacciona en forma anormal en estos pacientes⁵⁵. El NO es neutralizado por interacción con aniones superóxido, con peróxidos de lípidos, con lipoproteínas oxidadas y con AGEs (productos finales de glicosilación avanzada)⁵⁶. Recientemente se postula que la hiperglucemia provoca depleción de L-arginina comprometiendo la síntesis del NO, factor que influye en el desarrollo de la nefropatía diabética⁵⁷. Suponemos que la alteración en la síntesis y actividad del NO condi-

ciona la toxicidad de la Hcys. La nitrosilación de la Hcys se ve comprometida con el NO inactivado (fig. 2).

El conocimiento del metabolismo de la Hcys en diabéticos y la presencia de hiperhomocisteinemia es importante al ser la hiperhomocisteinemia potencialmente reversible con suplementos vitamínicos, lo que supondría beneficios terapéuticos en la prevención del daño vascular. El tratamiento con antioxidantes mejoraría a su vez la estabilidad y el mecanismo de acción del NO.

HOMOCISTEINA E INSUFICIENCIA RENAL

Numerosos estudios han descrito una alta prevalencia de enfermedad cardiovascular aterosclerótica en pacientes con insuficiencia renal crónica^{11,12,58} lo que conlleva una alta mortalidad cardiovascular en población en hemodiálisis crónica.

Diversos autores han demostrado la presencia de

hiperhomocisteinemia ligera o moderada desde estadios iniciales de la insuficiencia renal, describiendo un incremento de los niveles de Hcys paralelo al deterioro de la función renal¹² debido fundamentalmente al incremento de la Hcys oxidada⁵⁸. Algunos autores describen descensos relativos de la Hcys reducida en pacientes con alteración de la función renal sugiriendo un aumento de la peroxidación de la Hcys en la insuficiencia renal^{59,60}.

Los pacientes en hemodiálisis y diálisis peritoneal presentan hiperhomocisteinemia moderada e intermedia, existiendo una correlación entre los niveles de Hcys y la severidad de la enfermedad vascular⁶¹⁻⁶³. Dennis y Robinson¹¹ describen niveles de homocisteína de $26,6 \pm 1,5$ $\mu\text{mol/litro}$ en pacientes en hemodiálisis y diálisis peritoneal y de $10,1 \pm 1,7$ $\mu\text{mol/litro}$ en la población control. La prevalencia de hiperhomocisteinemia en diálisis es del 85%¹¹. No hay evidencia de que la etiología de la insuficiencia renal, el tiempo en diálisis, el tipo de diálisis (hemodiálisis/diálisis peritoneal), la adecuación en diálisis y la función renal residual influyan de forma independiente en el mantenimiento de la hiperhomocisteinemia moderada de la población en diálisis¹².

Wilcken y cols. describen en pacientes en hemodiálisis, niveles de homocisteína-cisteína disulfido elevados con una reducción del 40% post-hemodiálisis⁶¹. Smolin y cols. encuentran resultados similares refiriendo niveles de homocisteína total 2,5 veces más elevados en los pacientes en hemodiálisis que en los controles, con una reducción post-diálisis más ligera (11%)⁶⁴. Este hallazgo es compatible con la hipótesis de que la mayor parte de la Hcys se encuentra ligada a proteínas y es pobremente dializada.

Mecanismos patogénicos de la hiperhomocisteinemia en la insuficiencia renal

Los mecanismos por los que las Hcys se encuentra elevada en pacientes con insuficiencia renal son complejos. La disminución en la eliminación urinaria de Hcys no es la causa principal. De hecho la cantidad de Hcys excretada en orina en sujetos normales es escasa. El mecanismo patogénico básico de la hiperhomocisteinemia en pacientes con insuficiencia renal crónica se debe a una alteración del metabolismo de la Hcys más que a la reducción de su excreción⁵⁸.

Los factores potenciales más importantes que se han señalado como causantes de la hiperhomocisteinemia en la insuficiencia renal son la pérdida de parénquima renal, los efectos tóxicos debidos a la uremia, la dieta (la restricción de proteínas), déficits

vitamínicos, drogas (ciclosporina), factores relacionados con la diálisis (como el tipo de dializador) y la posible potenciación por la uremia de déficits enzimáticos no diagnosticados¹².

Algunos estudios sugieren que la uremia puede favorecer la hidrólisis en el plasma de la vitamina B6, reduciendo el soporte de esta coenzima a los tejidos periféricos¹².

La serina es necesaria para la transulfuración y remetilación de la Hcys. Su concentración plasmática está disminuida en la insuficiencia renal^{11,12}. Sin embargo, la administración de suplementos de serina (3 a 4 g) no modifican los niveles de Hcys a pesar de inducir incremento en los niveles plasmáticos de serina⁶⁵.

El ácido fólico, la vitamina B6 y B12 son necesarias para el metabolismo de la Hcys. Estudios en poblaciones normales demuestran una correlación inversa entre la ingesta de folato (determinado como folato sérico) y los niveles de Hcys plasmáticos⁶⁶. La deficiencia de folato y vitamina B12 es frecuente especialmente en población mayor de 65 años, asociándose a hiperhomocisteinemia⁶⁷. En pacientes con hiperhomocisteinemia moderada, con o sin enfermedad cardiovascular y sin insuficiencia renal ni déficit de vitamina B12, los suplementos de folato (0,65 a 5,0 mg por día), son generalmente suficientes para reducir la hiperhomocisteinemia¹².

En la población con insuficiencia renal crónica (habitualmente tratados con suplementos vitamínicos), se objetivan niveles plasmáticos normales o por encima de lo normal de estas vitaminas. La alteración en la capacidad metabólica renal (aproximadamente el 70% de la Hcys plasmática) puede ser un determinante de la hiperhomocisteinemia refractaria de la insuficiencia renal crónica¹².

Los mecanismos intrínsecos de la hiperhomocisteinemia se desconocen. Se ha aconsejado como tratamiento dosis elevadas de folato (5 a 15 mg por día) pero con resultados parciales (reducción aproximadamente de un 30% a un 50% de la Hcys plasmática) desconociendo su evolución a largo plazo^{65,68,69}.

HOMOCISTEINA Y TRASPLANTE RENAL

La enfermedad coronaria y otras complicaciones ateroscleróticas son la mayor causa de mortalidad y morbilidad en pacientes trasplantados renales⁷⁰. Según algunos estudios, los pacientes con trasplante renal presentan una reducción en los niveles de Hcys del 33% respecto a los niveles pretrasplante¹². Este descenso en los niveles de Hcys se debe a la recuperación de la función renal que sigue al trasplante renal.

En 1981, Wilcken y cols.⁷¹ describieron una elevación de Hcys y cisteína en pacientes trasplantados renales guardando su concentración una correlación positiva con los valores de creatinina plasmática. Posteriormente, Massy y cols.⁷⁰ demostraron un aparente aumento de la frecuencia de complicaciones cardiovasculares en pacientes trasplantados renales con hiperhomocisteinemia. Recientemente Arnadottir y cols.⁷² presentan resultados similares describiendo además niveles de Hcys más altos en pacientes en tratamiento con ciclosporina. Los niveles de Hcys en pacientes trasplantados sin ciclosporina fueron similares a los de pacientes no trasplantados con función renal equivalente. En pacientes trasplantados renales con deterioro de la función renal la ciclosporina puede interferir con la remetilación dependiente de folato contribuyendo a aumentar los niveles de Hcys.

TRATAMIENTO

En la revisión bibliográfica realizada en el tratamiento de la hiperhomocisteinemia no encontramos trabajos con metodología, número de pacientes y seguimiento que apoyen una normalización de la Hcys plasmática a largo plazo. A continuación se describen las pautas de tratamiento más aceptadas en pacientes con hiperhomocisteinemia según la etiología y su gravedad.

El tratamiento de la hiperhomocisteinemia severa, secundaria a trastornos genéticos homocigotos, la restricción de metionina, dosis elevadas de vitamina B6, vitamina B12, ácido fólico y betaína reducen los niveles de Hcys y la incidencia de complicaciones cardiovasculares⁷³. Los resultados obtenidos en pacientes con hiperhomocisteinemia severa han servido de modelo para el tratamiento de la hiperhomocisteinemia moderada e intermedia. Existen diferencias importantes en los resultados publicados de un estudio a otro. En general, para poblaciones con función renal normal y sin déficit de vitamina B12, el tratamiento con dosis de ácido fólico (0,65 a 5,0 mg/día) han demostrado efectividad en la reducción de los niveles de Hcys^{12,66,67}. El tratamiento con dosis elevadas de vitamina B6 (240 a 250 mg/día) no reduce los niveles de Hcys determinados en ayunas, aunque la vitamina B6 en dosis (20 a 250 mg/día) a pesar de no reducir los niveles de Hcys en ayunas, si parece reducir la hiperhomocisteinemia (15-50%) inducida por sobrecarga oral de metionina¹².

En poblaciones con insuficiencia renal crónica, los estudios realizados sugieren que dosis suprafisiológicas de ácido fólico (5 a 15 mg/día), reducen la Hcys en un 30 a un 50%^{12,65}. No hay datos suficientes que

avalen el efecto independiente de la vitamina B12 ni del posible efecto de la vitamina B6 en la hiperhomocisteinemia tras sobrecarga oral de metionina en estos pacientes. Ni la serina (3 a 4 g/día) ni la betaína (6 g/día) parecen tampoco tener efecto significativo en los pacientes con insuficiencia renal. La N-acetilcisteína en dosis (1,2 g/día) reduce los niveles de Hcys prediálisis en un 16% aproximadamente⁷⁴.

Los IECAS (inhibidores de la enzima de conversión de angiotensina tienen una participación directa en la mejoría de la función endotelial según varios estudios de experimentación⁷⁵. Los mecanismos intrínsecos son multifactoriales.

Por otra parte, podemos destacar el papel de los agentes anti-oxidantes (vitamina E, ácido ascórbico y alfa-tocoferol) en la disfunción endotelial, como restauradores de la producción de NO, de vital importancia en el mantenimiento del estado redox⁷⁶.

RESUMEN

La hiperhomocisteinemia es un factor de riesgo independiente para el desarrollo de aterosclerosis y complicaciones cardiovasculares. La etiopatogenia de la hiperhomocisteinemia se fundamenta en alteraciones genéticas (homocigotas o heterocigotas) como son déficits o mutaciones puntuales en enzimas que intervienen en las rutas metabólicas de las Hcys y por otra parte en deficiencias vitamínicas (déficit de folato, B6 y/o B12). La Hcys es un aminoácido sulfurado que induce citotoxicidad en la célula endotelial directamente o por medio de metabolitos (Hcys-thiolactona), proliferación de las células del músculo liso, alteración del mecanismo hemostático (fibrinólisis) y aumento de la peroxidación lipídica. El NO reacciona con los grupos tioles para formar S-nitrosotioles compuestos con efectos vasodilatadores y antiplaquetarios.

Los pacientes con nefropatía diabética, insuficiencia renal crónica, la población en diálisis y trasplantada presentan hiperhomocisteinemia desde leve a moderada asociándose niveles más elevados con mayor patología cardio-vascular.

Son necesarios más estudios para establecer el papel de la Hcys como marcador precoz de daño endotelial así como el efecto de la intervención terapéutica en la modificación de la disfunción endotelial y en la nitrosilación de la Hcys.

En un futuro próximo es previsible la progresión en el conocimiento de la fisiopatología de la Hcys y las posibles terapéuticas desde las ya utilizadas como los aportes vitamínicos (ácido fólico, B6 y B12) a nuevas ofertas de tratamientos como la N-acetilcisteína y los agentes anti-oxidantes.

Bibliografía

1. Raine AEG, Margreiter R, Brunner FP, Ehrich JHH, Geerlings W, Landais P, Loirat C, Mallick NP, Selwood NH, Tufveson G, Valderrábano F: Report on management of renal failure in Europe, XXII. *Nephrol Dial Transplant* 7 (Suppl. 2): 7, 1992.
2. Foley Robert N, Parfrey Patrick S, Harnett John D, Kent Gloria M, Murray David C, Barre Paul E: Impact of hypertension on cardiomyopathy, morbidity and mortality in end-stage renal disease. *Kidney Int* 49: 1379-1385, 1996.
3. U. S. Renal Data Systems, USRDS: Annual Report, Bethesda, Maryland. The National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Disease, 1991.
4. Churchill DN, Taylor DW, Cook RJ y cols.: Canadian hemodialysis morbidity study. *Am J Kidney Dis* 19: 214-234, 1991.
5. Parfrey PS, Harnett JD, Griffiths SM, Gault MH, Barre PE: Congestive heart failure in dialysis patients. *Arch Int Med* 148: 1519, 1988.
6. Harnett JD, Foley RN, Parfrey PS, Kent GM, Murray DC, Bare PE: Congestive heart failure in dialysis patients: Prevalence, incidence, risk factors and prognosis. *Kidney Int* 47: 884-890, 1995.
7. Braun WE, Phillips DF, Vidt DT y cols.: Coronary disease in 100 diabetics with end-stage renal failure. *Transplant Proc* 16: 603, 1984.
8. Vicenti F, Amend WJ, Abele J, Feduska NJ, Salvatierra O: The role of hypertension in hemodialysis-associated atherosclerosis. *Am J Med* 68: 363, 1980.
9. Brunner FP, Brynner H, Chantler C y cols.: Combined report on regular dialysis and transplantation in Europe IX. *Proc EDTA* 16: 4, 1978.
10. Alfthan G, Aro A, Gey KF: Plasma homocysteine and cardiovascular disease mortality. *Lancet* 349 (9049): 397, 1997.
11. Dennis V, Robinson K: Homocysteinemia and vascular disease in end-stage renal disease. *Kidney Int* 50 (Suppl. 57): 11-17, 1996.
12. Bostom GA, Lathrop L: Hyperhomocysteinemia in end-stage renal disease: Prevalence, etiology and potential relationship to arteriosclerotic outcomes. *Kidney Int* 52: 10-20, 1997.
13. Massy ZA: Hyperhomocysteinemia in renal failure-what are the implications? *Nephrol Dial Transplant* 11: 2392-2393, 1996.
14. Ueland PM, Refsum H, Brattstrom L: Plasma homocysteine and cardiovascular disease. *Atherosclerotic Cardiovascular disease, hemostasis and endothelial function* 183-236, 1992.
15. Bostom AG, Shemin D, Lapane KL, Miller JW, Sutherland P, Nadeau M, Seyoum E, Hartman W, Prior R, Wilson PWF, Selhub J: Hyperhomocysteinemia and traditional cardiovascular disease risk factors in end-stage renal disease patients on dialysis: A case-control study. *Atherosclerosis* 114: 93-103, 1995.
16. Mayer EM, Jacobsen DW, Robinson K: Homocysteine and coronary atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol* 27: 517-527, 1996.
17. Battstrom, Lindgren A, Israelsson B, Malinow MR, Norrving B, Upson B, Hamfelt A: Hyperhomocysteinemia in stroke: prevalence, cause and relationships to type of stroke and stroke risks thromboembolic and cardiovascular disease. *European Journal of Clinical Investigation* 22: 214-221, 1992.
18. Nygard O, Nordrehaug JE, Refsum H, Ueland M, Farstad M, Vollset E: Plasma homocysteine levels and mortality in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med* 24: 230-236, 1997.
19. Rodgers MG, Kane HW: Activation of Endogenous Factor V by a homocysteine induced vascular endothelial cell activator. *J Clin Invest* 77: 1909-1916, 1986.
20. Ratnoff OD: Activation of Hageman factor by L-homocysteine. *Science* 162: 10007-1009, 1968.
21. Arruda VR, von Zuben PM, Chiapparini Lc, Annichino-Bizzacchi JM, Costa FF: The mutation Ala677-Val in the methylene tetrahydrofolate reductase gene: a risk factor for arterial disease and venous thrombosis. *Thromb Haemost* 77 (5): 818-821, 1997.
22. Fodinger M, Mannhalter C, Wolf G, Pabinger I, Muller E, Schmid R, Horl WH, Sunder-Plassmann G: Mutation 9677 C to T) in the methylenetetrahydrofolate reductase gene aggravates hyperhomocysteinemia in hemodialysis patients. *Kidney Int* 52 (2): 517-523, 1997.
23. 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 (1): 107-112, 1997.
24. Hultberg B, Agardh E, Andersson A y cols.: Increased levels of plasma homocysteine are associated with nephropathy, but not severe retinopathy in type I diabetes mellitus. *Scand J Clin Lab Invest* 51: 277-82, 1991.
25. 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* 348 (9035): 1120-1124, 1996.
26. Ross R: The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990's. *Nature* 362: 801-809, 1993.
27. Furchgott RF, Zawadzky JV: The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of the arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature* 288: 373-376, 1980.
28. Loscalzo Joseph MD, PhD: Nitric oxide and vascular disease. *New Engl J Med* 27: 251-253, 1995.
29. Esmon CT: The regulation of natural anticoagulant pathways. *Science* 235: 1348-1352, 1987.
30. Ignarro LJ, Harbison RG, Wood KS, Kadowitz PJ: Activation of purified soluble guanylate cyclase by endothelium-derived relaxing factor from intrapulmonary artery and vein: stimulation by acetylcholine, bradykinin and aracetilcolinaidonic acid. *J Pharmacol Exp Ther* 237: 893-900, 1986.
31. Lahera V, Navarro-Cid, Cachofeiro V, García-Estañ J, Ruilope LM: Nitric oxide, the kidney and hypertension. *Am J Physiol* 1996.
32. McCully KS, Wilson RB: Homocysteine theory of arteriosclerosis. *Atherosclerosis* 22: 215-227, 1975.
33. Irvine C, Wilson YG, Currie IC, McGrath C, Scott J, Day A, Stansbie D, Baird RN, Lamont PM: Hyperhomocysteinemia is a risk factor for vein graft stenosis. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 12 (3): 304-209, 1996.
34. Piolot A, Nadler F, Parez N, Jacotot B: Homocysteine: relations to ischemic cardiovascular disease. *Rev Med Interne* 17 (1): 34-35, 1996.
35. Nygard O, Vollset SE, Refsum H, Stensvold Y, Tverdal A, Nordrehaug JE, Ueland M, Kvale G: Total plasma homocysteine and cardiovascular risk profile. The Hordaland Homocysteine Study. *JAMA* 274 (10): 1526-1533, 1995.
36. Verhoef P, Stampfer MJ: Prospective studies of homocysteine and cardiovascular disease. *Nutr Rev* 53 (10): 283-288, 1995.
37. Den Heijer M, Blom HJ, Gerrits WBJ y cols.: Is hiperhomocysteinemia a factor for recurrent venous thrombosis? *Lancet* 345: 882-5, 1995.
38. Selhub J, Jaques PF, Bostom AG y cols.: Association between plasma homocysteine concentrations and extracranial carotid-artery stenosis. *New Engl J Med* 332: 286-91, 1995.
39. Guba-SC, Fink-LM, Fonseca-V: Hyperhomocysteinemia: an emerging and important risk factor for thromboembolic and cardiovascular disease. *Am J Clin Pathol* 106 (6): 702-22, 1996.
40. Malinow MR: Homocysteine and arterial occlusive disease. *Journal of Internal Medicine* 236: 603-617, 1994.

41. Wall RT, Harlan JM, Harker LA, Striker GE: Homocysteine induced endothelial cell injury in vitro: a model for the study of vascular injury. *Thromb Res* 18: 113-121, 1980.
42. De Groot PG, Willems C, Bowers GHJ, Gonsalves MD, Van Aken WG, Van Mourik JA: Endothelial cell dysfunction in homocystinuria. *Eur J Clin Invest* 13: 405-410, 1993.
43. Harker LA, Slichter SJ, Scott CR, Ross R: Homocystinemia: vascular injury and arterial thrombosis. *New Engl J Med* 291: 537-543, 1974.
44. Stamler JS, Slivka A: Biological chemistry of thiols in the vasculature and in vascular-related disease. *Nutr Rev* 54: 1-30, 1996.
45. Boffa MC: Considering cellular thrombomodulin distribution and its modulating factor can facilitate the use of plasma thrombomodulin as reliable endothelial marker? *Haemostasis* 26 (Supl. 4): 233-243, 1996.
46. Heinecke JW, Rosen H, Suzuki LA, Chait A: The role of sulfur-containing amino acids in superoxide production and modification of low density lipoprotein by arterial smooth muscle cells. *J Biol Chem* 262: 10098-10103, 1987.
47. 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* 89: 10193-10197, 1992.
48. Lentz Sr, Sadler JE: Homocysteine inhibits von Willebrand factor processing and secretion by preventing transport from the endoplasmic reticulum. *Blood* 81: 683-689, 1993.
49. Stamler S, Osborne A, Jaraki O, Rabbani L, Mullins M, Singel D, Loscalzo J: Adverse vascular effects of homocysteine are modulated by endothelium derived relaxing factor and related oxides of nitrogen. *J Clin Invest* 91: 308-318, 1993.
50. Stamler J, Loscalzo J: Endothelium-derived relaxing factor modulates the atherothrombotic effects of homocysteine. *Journal of cardiovascular pharmacology* 20 (Supl. 12): 202-204, 1992.
51. Dyer JR, Greenwood CE: Evidence for altered methionine methyl-group utilization in the diabetic rat's brain. *Neurochemical Research* 13: 517-523, 1988.
52. Robillon JF, Canivet B, Candito M, Sadoul JL, Jullien D, Morand P, Chambon P, Freychet P: Type 1 diabetes mellitus and homocysteine 20: 494-496, 1994.
53. Agardh CD, Agardh E, Andersson A, Hultberg B: Lack of association between plasma homocysteine and microangiopathy in type 1 diabetes mellitus 54: 637-641, 1994.
54. Munshi MN, Stone A, Fink L, Fonseca V: Hyperhomocysteinemia following a methionine load in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus and microvascular disease. *Metabolism* 45: 133-135, 1996.
55. Johnstone MT, Creager SJ, Sacles KM, Cusco JA, Lee BK, Creager MA: Impaired endothelium-dependent vasodilation in patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *Circulation* 88: 2510-2516, 1993.
56. Warle EN: How does hyperglycaemia predispose to diabetic nephropathy? *QJM* 89: 943-951, 1996.
57. Trachtman Howard, Futterweit Stephen, Crimmins D: High glucose inhibits nitric oxide production cultured rat mesangial cells. *J Am Soc Nephrol* 8: 1276-1282, 1997.
58. Chauveau P, Chadeaux B, Coudè M, Aupetit J, Hannedouche T, Kamoun P, Jungers P: Hyperhomocysteinemia, a risk factor for atherosclerosis in chronic uremic patients. *Kidney Int* 43 (Supl. 1): S72-S77, 1993.
59. Hultberg B, Andersson A, Arnadottir M: Reduced, free and total fractions of homocysteine and other thiol compounds in plasma from patients with renal failure. *Nephrol* 70: 62-67, 1995.
60. Ueland PM, Mansoor MA, Guttormsen AB, Muller F, Aukrust P, Refsum H, Svardal AM: Reduced, oxidized and protein-bound forms of homocysteine and other aminothiols in plasma comprise the redox thiol status a possible element of the extracellular antioxidant defense system. *J Nutr* 126 (Suppl. 4): 1281-1284, 1996.
61. Wilcken DEL, Gupta VJ, Reddy SG: Accumulation of sulphur-containing amino acids including cysteine-homocysteine in patients on maintenance hemodialysis. *Clin Sci* 58: 427-430, 1980.
62. Kang SS, Wong PWK, Bidani A, Milanez S: Plasma protein-bound homocysteine in patients requiring chronic haemodialysis. *Clin Sci* 65: 335-336, 1983.
63. Hultberg B, Andersson A, Sterner G: Plasma homocysteine in renal failure. *Clin Nephrol* 40: 230-234, 1993.
64. Smolin LA, Ladlaw SA, Kopple JD: Altered plasma free and protein-bound sulfur amino acid levels in patients undergoing maintenance hemodialysis. *Am J Clin Nutr* 45: 737-743, 1987.
65. Bostom GA, Shemin D, Lapane LK, Hume LA, Yoburn D, Nadeau RM, Bendich A, Selhub J, Rosenberg HI: High dose B-vitamin treatment of hyperhomocysteinemia in dialysis patients. *Kidney Int* 49: 147-152, 1996.
66. Swain RA, St Clair L: The role of folic acid in deficiency states and prevention of disease. *J Fam Pract* 44 (2): 138-144, 1997.
67. Morrison IH, Shaubel D, Desmeules M, Wigle TD: Serum folate and risk of fatal coronary heart disease. *JAMA* 275 (4): 1893-1894, 1996.
68. Janssen MJFM, Van Guldener C, De Jong GMT, Van Den Berg M, Stehouwer CDA, Donker AJM: Folic acid treatment of hyperhomocysteinemia in dialysis patients. *Miner Electrol Metab* 22: 110-114, 1996.
69. Arnadottir M, Brattstrom L, Simonsen O, Thysel H, Hultberg B, Andersson A, Nilsson-Ehle P: The effect of high-doses pyridoxine and folic acid supplementation on serum lipid and plasma homocysteine concentrations in dialysis patients. *Clin Nephrology* 40: 697-701, 1993.
70. Massy AZ, Chadeaux-Vekemans B, Chevalier A, Bader CA, Druke TB, Legendre C, Lacour B, Kamoun P, Kreis H: Hyperhomocysteinemia: a significant risk factor for cardiovascular disease in renal transplant recipients. *Nephrol Dial Transplant* 9: 1103-1108, 1994.
71. Wilcken DEL, Gupta VJ, Betts AK: Homocysteine in the plasma of renal transplant recipients: Effects of cofactors for methionine metabolism. *Clin Sci* 61: 743-749, 1981.
72. Arnadottir M, Hultberg B, Vladov V, Nilsson-Ehle P, Thysel H: Hyperhomocysteinemia in cyclosporine-treated renal transplant recipients. *Transplantation* 61: 509-512, 1996.
73. Mudd SH, Skouby J, cols.: The natural history of homocystinuria due to cystathionine beta-synthase deficiency. *Am J Hum Genet* 37: 1-31, 1985.
74. Bostom AG, Shemin D, Yoburn D, Fisher DH, Nadeau Mr, Selhub J: Lack of effect of oral N-acetylcysteine on the acute dialysis-related lowering of total plasma homocysteine in hemodialysis patients. *Atherosclerosis* 120 (1-2): 241-244, 1996.
75. Becker RHA, Wiemer G, Linz W: Preservation of endothelial function by ramipril in rabbits on a long-term atherogenic diet. *J Cardiovasc Pharmacol* 18 (Supl. 2): 110-115, 1991.
76. Diaz Marco N, Frei B, Vita Joseph A, Keane John F: Antioxidants and atherosclerotic heart disease. *New Engl J Med* 7: 408-416, 1997.