

La hiperhomocisteinemia como factor de riesgo en la enfermedad vascular aterosclerótica

José Illnait Ferrer.

Centro de Productos Naturales, Centro Nacional de Investigaciones Científicas, Avenida 25 y 158, Playa, Apartado Postal 6414, Ciudad de La Habana, Cuba.

Recibido: 26 de agosto de 2002. Aceptado: 29 de noviembre de 2002.

Palabras clave: hiperhomocisteinemia, aterosclerosis, factor de riesgo, homocisteína.
Key words: hyperhomocysteinemia, atherosclerosis, risk factor, homocysteine.

RESUMEN. La hiperhomocisteinemia es una condición de causa variable cuyo valor como factor de riesgo vascular se ha hecho más evidente en los últimos años gracias a un número de estudios que en el presente informe se pretenden exponer de manera condensada y sistematizada, a fin de que se pueda disponer de una información útil para aquellos vinculados al tema de la aterosclerosis y de las enfermedades vasculares que se derivan de esta condición. Finalmente, a manera de recomendaciones se reflexiona acerca de la posible utilización práctica de estos conocimientos.

ABSTRACT. The hyperhomocysteinemia is a condition of variable cause whose value as factor of vascular risk has become more evident in the last years thanks to a number of studies which in the current report we intend to expose in a condensed and systematized way, so that it can have a useful information for those linked to the topic of the atherosclerosis and vascular illnesses that are derived from this condition. Finally, as a recommendation we think about the possible practical use of this knowledge.

INTRODUCCION

Durante largo tiempo las diferentes fracciones de lípidos séricos acapararon prácticamente toda la atención como factores de riesgo aterogénicos. Sin embargo, en los últimos años se han ido acumulando evidencias acerca de la existencia de otros factores de riesgo no tomados en consideración hasta entonces, tales como la Apo (a), el fibrinógeno, la proteína C reactiva, todos los cuales tienen relación con el proceso de coagulación y en particular con la agregación plaquetaria. Desde finales de la década del sesenta se describió la asociación entre las concentraciones elevadas de homocisteína en sangre y el daño vascular.

Actualmente ya se ha demostrado que la hiperhomocisteinemia es un factor de riesgo independiente para la enfermedad vascular aterosclerótica coronaria, cerebrovascu-

lar, o vascular periférica, Sin embargo, algunos autores más reservados consideran la hiperhomocisteinemia solo como un marcador de la enfermedad vascular.

Se define como hiperhomocisteinemia la elevación en sangre de este metabolito por encima de 15 $\mu\text{mol/L}$, considerándose moderada entre 15 y 30 $\mu\text{mol/L}$; intermedio entre 30 y 100 $\mu\text{mol/L}$ y severa >100 $\mu\text{mol/L}$.

Los datos disponibles indican una asociación entre las concentraciones elevadas de homocisteína y la enfermedad aterosclerótica. La homocisteína induce efectos vasculares adversos tales como daño endotelial, proliferación de las células musculares lisas y oxidación de las LDL-C. Existe además, una correlación positiva entre la concentración de homocisteína y la de LDL-C.¹ Esta situación pudiera contribuir a la amplificación del daño

vascular en los pacientes diabéticos hiperhomocisteinémicos ya que en ellos no es bien conocido el mecanismo mediante el cual existe una morbilidad cardiovascular prematura.²

La homocisteinemia también se correlaciona positivamente con el aumento de peso corporal, la hipertensión arterial, la hiperlipemia, con los cambios del ritmo circadiano y otras anormalidades del electrocardiograma (períodos de isquemia silente) e hipertrofia del ventrículo izquierdo. Estas asociaciones de la hiperhomocisteinemia hacen que se considere por la mayoría de los expertos como un factor acelerador de la aterogénesis, la enfermedad coronaria y las complicaciones cardiovasculares.³

Sin embargo, no todos los expertos coinciden en que la homocisteína sea un factor acelerador de la aterogénesis, pero sí un predictor de eventos cardiovasculares. Esta afirmación está basada en que se ha encontrado elevadas concentraciones de homocisteína en los pacientes que habían experimentado eventos vasculares respecto a sus controles sanos, pero no así en pacientes que teniendo enfermedad coronaria no habían presentado aún eventos vasculares.⁴

Ante la interrogante de cuál es la posición de la homocisteína con relación a otros factores de riesgo, se ha comparado la frecuencia de hiperhomocisteinemia (14,6 %), en los individuos con historia familiar de enfermedad coronaria con la frecuencia de aumento de Apo(a) (31 %),⁵ que es otro marcador gené-

tico de riesgo vascular. Como se aprecia, la frecuencia de Apo(a) resultó mayor, lo que da una idea de su importancia relativa a otro de estos factores emergentes de riesgo.

CAUSAS DE LA HIPERHOMOCISTEINEMIA

Genética. Parece existir una predeterminación familiar a las concentraciones relativamente elevadas de homocisteína. Así, la hiperhomocisteinemia de padres que han padecido ictus, se correlaciona con la presencia de esta condición en sus hijos, tal como sucede con otros factores de riesgo.⁶

Se supone que la conocida mutación 677 → T en el gene de la enzima metilentetrahidrofolato reductasa (MTHFR) sea la causante de la hiperhomocisteinemia moderada. En los ancianos heterocigóticos se observa elevación de la homocisteína cuando la concentración de folato es inferior a 6 µg/L, igualmente sucede en individuos jóvenes o en pacientes nefróticos.⁷ Es decir, que en estos casos el fenotipo se expresa en condiciones de deficiencia de folato de manera independiente de la edad y la función renal.

Nutricional Aún cuando la condición genética puede subyacer en los pacientes que presentan una gran concentración de homocisteína en suero (> 16 µmol/L), se plantea la existencia de otras causas. Una de ellas es la deficiencia de ácido fólico y vitamina B₆ en la dieta, lo que se correlaciona con elevadas concentraciones de LDL-C en sangre.⁸

La hiperhomocisteinemia se puede inducir experimentalmente por sobrecarga de metionina.⁹ Ello podría explicar porque en los pacientes con indicación de *bypass* debido al daño vascular producido por malos hábitos dietéticos, la incrementada incidencia de niveles moderadamente elevados de homocisteína y su correlación con la LDL-C pudiera estar asociado a un elevado consumo de grasa animal y proteínas ricas en metionina.⁸ El hecho de que en niños obesos se haya encontrado también una mayor frecuencia de hiperhomocisteinemia proporciona otro elemento en apoyo de la importancia de la dieta.¹⁰

Contradictoriamente, al investigar la relación de la homocisteína con la frecuencia de la enfermedad cardiovascular en Creta, donde las personas consumen habitualmente

dieta mediterránea, se encontró que a pesar de ello los pacientes que habían experimentado infarto cardíaco tenían elevadas concentraciones de homocisteína y bajas concentraciones de HDL-C.¹¹

Renal. En los estados finales de enfermedad renal se presenta también hiperhomocisteinemia que responde al tratamiento multivitamínico enriquecido con ácido fólico y vitamina B₁₂.¹²

En los pacientes dializados también se observan indicadores de grandes deficiencias de B₆ probablemente debido a la restricción dietética a la que se ven sometidos por el tratamiento que se asocia con el incremento de los requerimientos del paciente con insuficiencia renal.¹³

En el diabético tipo I la concentración de homocisteína está baja al inicio de la enfermedad y su elevación en estos casos está asociada a la nefropatía diabética.¹⁴

Infeciosa. No existe una explicación de la relación que se observa entre inflamación e hiperhomocisteinemia. Sin embargo, se reporta que la infección crónica con *Clamidia neumoniae* no solo afecta los marcadores inflamatorios, sino que también, se relaciona con la hiperhomocisteinemia entre otros factores de riesgo de enfermedad isquémica.¹⁶ De confirmarse una relación causal entre ambos factores ello potenciaría su importancia como predictor de un posible evento vascular

Medicamentos. Las drogas antiepilépticas incrementan la concentración de homocisteína en la sangre.¹⁶ Aún no se cuenta con suficientes estudios que permitan determinar el efecto que podrían tener otros medicamentos sobre la concentración de homocisteína en suero.

PAPEL DE LA HOMOCISTEINA EN LA ENFERMEDAD VASCULAR ATEROSCLEROTICA

Efecto sobre el sistema monocito-macrófago. La homocisteína estimula la expresión de la proteína quimiotáctica de los monocitos (MCP-1) y por consiguiente, la migración de estos hacia las células endoteliales. El incremento de la expresión de MCP-1 está mediado por la activación del factor nuclear kappa B (NF-kB). Esta activación resulta a su vez de la inhibición que ejerce la homocisteína sobre la expresión de la proteína inhibidora (IkB-a). Esto pudiera explicar, al menos en parte, los mecanismos sobre los cuales se basa la relación

entre homocisteinemia y aterosclerosis.¹⁷

Se ha demostrado que los monocitos incubados con homocisteína incrementan la expresión de la lipoproteína lipasa. Esta, que es segregada en los monocitos en la pared vascular, tiene efectos proaterogénicos y por tanto, esta observación sugiere un nuevo mecanismo mediante el cual la homocisteína es capaz de promover la aterosclerosis.¹⁸

Efecto sobre la agregación plaquetaria

Estudios recientes indican que la homocisteína en concentraciones moderadamente elevadas (> 30 µm/L, una concentración similar a moderadamente elevadas *in vivo*), potencia los agonistas inductores de la agregación plaquetaria. Este podría ser uno de los mecanismos por medio del cual la hiperhomocisteinemia puede contribuir a la aparición de la "crisis aterosclerótica" (infarto cardíaco, ictus, claudicación intermitente...), pero paradójicamente, concentraciones muy elevadas del aminoácido parecen disminuir la agregación plaquetaria.¹⁹

La hiperhomocisteinemia inducida por sobrecarga de metionina altera las concentraciones plasmáticas de los factores de la coagulación y pudiera contribuir al desbalance homeostático de la vitamina B₆ y folato.⁹

En un grupo de ancianos centenarios se encontró que la homocisteinemia se correlaciona muy significativamente con los factores de von Willebrand y el VIII, lo que sugiere que la hiperhomocisteinemia pudiera ser la causa de disfunción endotelial e hipercoagulabilidad en este grupo etáreo.²⁰

Sin embargo, a pesar de que se ha demostrado que la homocisteína tiene un papel importante en los eventos trombóticos y aterogénicos, en un estudio en sobrevivientes jóvenes de infarto cardíaco no se encontraron diferencias significativas en las concentraciones de homocisteína en estos pacientes respecto a los controles sanos. Los autores consideran que los factores de riesgo más importantes en estos casos de infarto prematuro fueron probablemente los lípidos séricos y el hábito de fumar.²¹

Efecto sobre la peroxidación. La homocisteína incrementa la generación de superóxido en el tejido vascular de los animales diabéticos. Este superóxido reacciona con el NO con la consiguiente formación

de peroxinitrito, disminuyendo así su disponibilidad con respecto a la relajación muscular. La mayor frecuencia de angiopatía en el diabético podría estar relacionada con este efecto de la homocisteína sobre la formación de superóxido.²²

Una de las causas del fallo de los injertos coronarios es el proceso oxidativo en el que están implicados el Cu, la proteína transportadora de Cu, la ceruloplasmina y el aumento de superóxido generado por la homocisteína. Estas alteraciones son potencialmente importantes en la patofisiología del fallo tanto en el injerto vascular reciente como en el viejo, debido al peligro de trombosis y al engrosamiento de la neointima y de la capa media.²³

AGENTES QUE DISMINUYEN LA HIPERHOMOCISTEINEMIA

Nutricionales. El suplemento de ácido fólico reduce la concentración de homocisteína en el plasma. Por otro lado, la concentración de folato en la dieta está inversamente asociado con la mortalidad por enfermedad coronaria.²⁴ Esta afirmación es válida en los pacientes diabéticos⁴ y en pacientes con trasplante renal.⁷

La administración de ácido fólico no solo permite disminuir la concentración de homocisteína sino que además, incrementa el glutatión. Una combinación de folato y antioxidante permite que la concentración de folato se mantenga durante más tiempo así como sus efectos positivos.²⁵

El efecto del folato sobre la disminución de homocisteína y malondialdehído (MDA), así como el incremento de SOD y glutatión es independiente del polimorfismo de MTHFR.²⁶

Las vitaminas del complejo B, en particular, las vitaminas B₁₂ y B₆ han sido propuestas como suplementos nutricionales que contribuyen a la disminución de la homocisteína en sangre.

Algunos estudios señalan los efectos beneficiosos del ajo (*Allium sativum*) sobre los factores de riesgo vascular. Estas propiedades antiateroscleróticas del ajo se atribuyen particularmente a la alicina (dietiltiosulfinato), que se produce durante el machacado de los dientes de ajo. Una de las acciones de la alicina es combinarse con la homocisteína, disminuyendo su concentración en sangre; pero además, ella inhibe la oxidación de las LDL inducida por cobre e inhibe la degra-

dación de las LDL y LDL oxidada en los macrófagos aislados de ratón. Así, esta puede inhibir la formación de células espumosas al inicio de la aterosclerosis.²⁷

Medicamentosa. Las concentraciones plasmáticas de homocisteína se reducen también durante la terapia de reemplazo con estrógeno o estrógeno + progesterona.²⁸

Se ha planteado que algunas estatinas (atorvastatina²⁹ y pravastatina³⁰), son capaces de disminuir la concentración de homocisteína. Según los propios autores, no se disponen de datos acerca del mecanismo mediante los cuales estos productos ejercen esta acción y los resultados requieren de ulterior confirmación.

En un ensayo comparativo entre fenofibrato y atorvastatina se encontró que como era de esperar el fibrato resultó más eficiente para disminuir los triglicéridos y la atorvastatina lo fue respecto al colesterol total y las LDL-C. Ambos disminuyeron el MDA y aumentaron el tamaño de la partícula de LDL-C en la misma medida. Sin embargo, el fenofibrato incrementó la homocisteína, pero no así la atorvastatina.³¹

CONCLUSIONES

Varios resultados señalan que la hiperhomocisteinemia afecta la coagulación sanguínea. Por otro lado, se conoce que en el desarrollo de una crisis aterosclerótica el evento que determina la oclusión del vaso es la formación del coágulo a partir de una placa inestable, finalmente rota. Ello explica porqué la hiperhomocisteinemia puede ser un indicador del evento vascular (más que de presencia de enfermedad aterosclerótica), en la medida en que su presencia contribuye a la formación del coágulo una vez creadas las condiciones.

Tomando en consideración el papel de la homocisteína sobre el sistema monocito-macrófago y sobre los procesos de oxidación, no se puede negar una participación en la aterogénesis. Sin embargo, algunos estudios no encuentran una relación clínica entre homocisteína y aterogénesis. Esta contradicción podría deberse a que, como se ha visto, la hiperhomocisteinemia no está presente en todos los pacientes que han tenido eventos vasculares o que al menos se les haya detectado enfermedad aterosclerótica, sino que parece estar limitada a

un número relativamente bajo de pacientes con determinados factores genéticos, afecciones renales predisponentes o regímenes dietéticos con un aporte elevado de metionina. Por otro lado, existen otros factores de riesgo más frecuentes y mejor relacionados con el proceso aterogénico, lo que dificulta discriminar claramente el papel de la homocisteína.

El aporte de folato y de vitaminas B₁₂ y B₆ contribuye convincentemente a disminuir la concentración de homocisteína en sangre y por tanto, se puede prescindir de otras alternativas que se plantean. De todos modos, medicamentos antiaterogénicos con efecto reductor de homocisteína son deseables mientras que aquellos como el fenofibrato que tienden a aumentarla no serían recomendables, sobre todo, en aquellos pacientes hiperhomocisteinémicos. En caso de ser necesaria la aplicación de estos medicamentos debe tenerse en cuenta la posibilidad de administrar como suplemento folato y vitaminas B₁₂ y B₆.

RECOMENDACIONES

Sospechar hiperhomocisteinemia en los nefrópatas con dislipidemia y en diabéticos con evidencias de afectación renal.

Indagar la presencia de malabsorción (en particular, de folato y vitaminas B₁₂ y B₆), causada por medicamentos como la neomicina, radiación, procedimientos quirúrgicos, infestaciones parasitarias (Giardia lamblia) hipotiroidismo y otras.

Investigar las anemias megaloblásticas macrocíticas (carencia de folato y vitaminas B₁₂) en pacientes con riesgo vascular.

Tomar en consideración la posibilidad de hiperhomocisteinemia en aquellos pacientes que hayan padecido de eventos clínicos vasculares sin que existan factores de riesgo que los justifiquen.

Insistir en el consumo de alimentos ricos en folato y vitamina B₆ en la dieta de pacientes con riesgo de enfermedad aterosclerótica y enriquecer la dieta en caso necesario con estas vitaminas, añadiendo además vitamina B₁₂.

En pacientes jóvenes dislipidémicos sospechar factores genéticos predisponentes y entre ellos, la hiperhomocisteinemia.

Precisar en el interrogatorio a los pacientes el uso de medicamentos que incrementan la homocisteí-

na en sangre (fenofibrato, anticonvulsivantes).

BIBLIOGRAFIA

- Löcsey B., Szlanka L., Asztalos Zs., Kincses A., Dán Gy., Sziki Cs., Berczi Gy., Miszti jr Gy. Paragh. Homocysteine, cystatin C, lipid levels and bioelectrical impedance analysis indialysed and transplanted patients. **Atherosclerosis**, **151**, 305, 2000.
- Sung F.Y., Siow K. O. Homocysteine stimulates monocyte chemotaxis towards endothelial cells. **Atherosclerosis**, **151**, 72, 2000.
- Iwama Y., Mokuno H., Watanabe Y., Shimada K., Daida H., Yamaguchi H. Elevated levels of plasma total homocysteine associated with coronary events, but not with coronary atherosclerosis. **Atherosclerosis**, **151**, 123, 2000.
- Levy Y., Yeremenko Y., Friedrich I., Laviel. Vitamins substantially reduce plasma homocysteine in patients with diabetes mellitus. **Atherosclerosis**, **151**, 17, 2000.
- Jendryczka-Mackiewicz E., Sypniewska G., Senterkiewicz L. Association between lipoprotein(a), homocysteine and other risk factors for atherosclerosis. **Atherosclerosis**, **151**, 304, 2000.
- Torbus-Lisiecka B., Bukowska H., Jastrzebska M., Honczarenko K., Naruszewicz M. Lp(a), homocysteine and hemostatic risk factors in children with a family history of early ischaemic cerebral stroke. **Atherosclerosis**, **151**, 160, 2000.
- Hermann W., Schon H., Geisel J., Riegel W. The effect of the 677-MTHFR mutation on homocysteine level in elderly subjects and renal patients. **Atherosclerosis**, **151**, 299, 2000.
- Bukowska H., Brykczynski M., Wiechowski S., Chelstowski K., Naruszewicz M. Elevated homocysteine levels in patients qualified for coronary bypass surgery. **Atherosclerosis**, **151**, 71, 2000.
- Fazendas P., Llobet S., Oliveira L.M., Carrageta M. Homocysteine levels in young myocardial infarction survivors. **Atherosclerosis**, **151**, 324, 2000.
- Economou E., Toutouza M., Pitsavos C., Stefanadis C., Magaziou-Elefanti J., Elefsiniotis J., Uranou D., Toutouzas P. Plasma levels of total homocysteine are elevated in overweight children and adolescents. **Atherosclerosis**, **151**, 276, 2000.
- Vrentzos G., Ganotakis E., Zacharis E., Delaveraki E., Vardakis K., Papadakis J., Gravanis A., Emmanouel D. Hyperhomocysteinemia in patients with ischaemic heart disease and mediterranean dietary pattern. **Atherosclerosis**, **151**, 104, 2000.
- Hyndman M.E., Manns B., Bridge P., Scott-Douglas N., Burgess E., Schaefer J., Parsons H. Oral vitamin B₁₂ lowers homocysteine in patients with ESRD more effectively in the homozygous T/T MTHFR 677 patients. **Atherosclerosis**, **151**, 58, 2000.
- Wasilewska A., Narkiewicz M., Lysiak-Szydłowska W. The levels of vitamins affecting homocysteine metabolism in different groups of patients. **Atherosclerosis**, **151**, 313, 2000
- Matteucci E., Rossi L., Lucchetti A., Quilici S., Cinapri V. Plasma homocysteine in families of type 1 diabetic patients. Giampietro. **Atherosclerosis**, **151**, 17, 2000.
- Brykczynski M., Millo B., Bukowska H., Giedrys-Kalemba S., Borowik-Puchala M., Wiechowski S., Naruszewicz M. Changes in plasma levels of inflammation markers, lipid profile and homocysteine following treatment with antibiotic in patients with chronic Chlamydia pneumoniae infection operated for ischaemic heart disease. **Atherosclerosis**, **151**, 29, 2000.
- Dvorakova J., Kolinova M., Hyanek J., Taborsky L. Vitamin supplementation in epileptic patients with hyperhomocysteinemia. **Atherosclerosis**, **151**, 317, 2000.
- Beauchamp M.-C., Michaud S.-É., Renier G. Homocysteine upregulates macrophage lipoprotein lipase. **Atherosclerosis**, **151**, 195, 2000.
- Chang S.-J., C.Y. Liao, Y.-C. Li. Relationship between hemostasis and hyperhomocysteinemia induced by methionine loading in vitamin B₆ and folate deficiency. **Atherosclerosis**, **151**, 70, 2000.
- Fan B., Tomlinson B., Thomas N., Critchley J. Effects of homocysteine on platelet aggregation *in vitro*. **Atherosclerosis**, **151**, 310, 2000.
- Nakazawa S., Arai Y., Hirose N., Yamamura K., Hamamatsu M., Y. Hipercoagulability in centenarian association with hyperhomocysteinemia. **Atherosclerosis**, **151**, 312, 2000.
- Jeremy J.Y., Shukla N., Marshman N., Angelini G.D., Taberner P. Homocysteine augments impaired endothelium-dependent relaxation and cGMP formation in aortae of diabetic rats. **Atherosclerosis**, **151**, 15, 2000.
- Jeremy J.Y., Lotto A., Day A., Shukla N., Ascione R., Wan I., Stansbie D., Angelini G.D. Homocysteine, copper and caeruloplasmin in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery. **Atherosclerosis**, **151**, 108, 2000.
- Fernández-Miranda C., Gómez P., Díaz-Rubio P., Aranda J.L., Andrés A., Morales J.M. Plasma homocysteine levels in renal transplanted patients. Effect of treatment with folic acid. **Atherosclerosis**, **151**, 142, 2000.
- Chee D., Stamler J. Dietary folate and the risk of cardiovascular disease mortality: Results from the multiple risk factor intervention trial (MRFIT). **Atherosclerosis**, **151**, 116, 2000.
- Rusnáková H., Racek J., Trefil L., Pítrová H. Influence of supplementation with folate, antioxidants and their combination on homocysteine level and markers of oxidative stress. **Atherosclerosis**, **151**, 308, 2000.
- Hromádka M., Mayer O., Simon J., Rosolová H., Racek J., Reitmaierová I. The influence of folate supplementation and MTHFR polymorphism on oxidative stress markers in patient with mild hyperhomocysteinemia. **Atherosclerosis**, **151**, 258, 2000.
- Shaish A., Mirelman D., Abramovitz D., Miron T., Rabinkov A., Wilchek M., Eldar M., Vered Z., Levkovitz H., Harats D. Allicin reduces atherosclerosis in mice and inhibits LDL Degradation in isolated mouse macrophages. **Atherosclerosis**, **151**, 257, 2000.
- Yildirim A., Aybar F., Tokgözoğlu L., Yalali H., Kabakçı G., Bükülmez O., Sinici I., Ünsal I., Gürkan T., Oto' A. The effects of hormone replacement therapy on plasma homocysteine and C-Reactive Protein levels. **Atherosclerosis**, **151**, 243, 2000.
- Yamashita T., Nakamura H., Miyajima E., Homma M., Tada N., Satoh N. Clinical evaluations of pleiotropic effects of pravastatin. **Atherosclerosis**, **151**, 74, 2000.
- Bertolotto A., Pucci L., Bandinelli S., Lucchesi D., Navalesi R., Penno G. Atorvastatin and plasma homocysteine levels in subjects with familial hypercholesterolemia (FH). **Atherosclerosis**, **151**, 49, 2000.
- Melenovsky V., Malik J., Wichterle D., Simek J., Ceska R., Skrha J., Parizkova A., Poledne R. The effects of atorvastatin and fenofibrate on the levels of malonyldialdehyde, homocysteine and the size of LDL particles in combined hyperlipidaemia. **Atherosclerosis**, **151**, 47, 2000.