

HIPERHOMOCISTEINEMIA MODERADA Y ATERTROMBOSIS

CRISTINA R. FALCON

Instituto Universitario de Ciencias Biomédicas, Fundación Favaloro, Buenos Aires

Resumen Numerosos estudios han demostrado que la hiperhomocisteinemia moderada es un factor de riesgo independiente para el desarrollo de enfermedad aterotrombótica tanto en el sector arterial como en el venoso. Hay factores genéticos, nutricionales y ambientales que pueden contribuir a elevar los niveles plasmáticos de homocisteína. La hiperhomocisteinemia induciría el desarrollo de enfermedad cardiovascular al crear un estado protrombótico, ya que provocaría un desbalance entre las propiedades anticoagulantes y procoagulantes del endotelio y estimularía la proliferación de las células musculares lisas. Los niveles elevados de homocisteína pueden reducirse en la mayoría de los pacientes mediante el aporte de folatos, piridoxina y/o vitamina B₁₂, dado que intervienen en el metabolismo de la misma. Por otra parte, se necesitan ensayos clínicos prospectivos para demostrar que la disminución de los niveles moderadamente elevados de homocisteína se asocia a una reducción de la morbimortalidad por enfermedad aterosclerótica antes de sugerir una suplementación vitamínica.

Abstract *Moderate hyperhomocysteinemia and atherothrombosis.* Elevated levels of plasma total homocysteine are now accepted as an independent risk factor for premature atherosclerosis. Nutritional, environmental and genetic factors may contribute to increase the levels of homocysteine. The exact pathogenesis of vascular damage induced by homocysteine is still not completely understood. Various mechanisms have been proposed, including a significant prooxidative activity, a stimulation of smooth muscle cells proliferation and an endothelial dysfunction. Folate, pyridoxine and cyanocobalamin are important cofactors for homocysteine metabolism. In most cases, elevated homocysteine can be reduced by administration of vitamin supplements. It has not yet been demonstrated that reduction in mortality and morbidity can be achieved with these regimens. However, food supplementation with folic acid has been recommended for treatment or prevention of homocysteine-related disorders in the North American population. Appropriate clinical trials are needed to evaluate the effect of lowering moderate homocysteine levels on atherosclerosis.

Key words: homocystinuria, hyperhomocysteinemia, atherosclerosis, vascular disease, thromboembolism

El tabaquismo, las dislipemias, la hipertensión arterial y la diabetes son factores de riesgo que se asocian clásicamente con la aparición prematura de enfermedad cardiovascular. Sin embargo, muchos pacientes con manifestaciones clínicas de aterosclerosis precoz no presentan ninguno de estos factores. Por otra parte, cuando se logra identificar un nuevo marcador de riesgo aterosclerótico no sólo se progresa en la comprensión de la fisiopatología de esta enfermedad, sino que se pueden desarrollar nuevas medidas de prevención. Tal es el caso de la presencia de hiperhomocisteinemia moderada, que ha surgido como un factor independiente de riesgo cardiovascular en los últimos años¹.

La homocisteína es un producto intermedio del metabolismo de la metionina, aminoácido esencial que es

aportado por las proteínas de la dieta. La homocisteína puede degradarse en forma irreversible a través de la vía de transulfuración en la que interviene la enzima cistationina β-sintetasa y su cofactor, la vitamina B₆, o puede regenerar metionina a través de la vía de remetilación. La metionina sintetasa es una de las enzimas que remetilán la homocisteína, y requiere la presencia de metilcobalamina y metiltetrahidrofolato, cofactor y cosustrato respectivamente².

El metabolismo de la homocisteína depende entonces de la actividad de las distintas enzimas y de las concentraciones de piridoxina, folatos y cobalamina. Los niveles de homocisteína plasmática reflejan la concentración intracelular de la misma y por lo tanto la integridad de las diversas vías implicadas en su metabolismo.

La hiperhomocisteinemia puede tener un origen multifactorial y ser tanto congénita como adquirida². La homocistinuria se produce cuando el nivel plasmático de homocisteína es lo suficientemente elevado como para ser eliminado en la orina en forma de homocistina, disulfuro de la homocisteína.

Recibido: 25-III-1998

Aceptado: 24-VI-1998

Dirección postal: Dra. Cristina R. Falcón, Instituto Universitario de Ciencias Biomédicas, Fundación Favaloro, Solís 453, 1078 Buenos Aires, Argentina
Fax: 541-381-0323; E-mail: falcon@favaloro.edu.ar

La causa más frecuente de homocistinuria congénita es la deficiencia de la enzima cistationina β -sintetasa, cuyo gen se halla codificado en el cromosoma 21. Se han descrito varias mutaciones que afectan su actividad y el defecto se transmite en forma autosómica recesiva. La incidencia del defecto homocigota es de 1/200 000 recién nacidos vivos. La deficiencia heterocigota de esta enzima es más frecuente y se la halla entre 1/70 y 1/200 recién nacidos. Las deficiencias homocigotas de la enzima metilentetrahidrofolato reductasa (MTHFR) y las alteraciones en el metabolismo de la cobalamina pueden causar más raramente homocistinuria. McCully postuló en 1969 la teoría de la aterosclerosis inducida por homocisteína al observar que estas alteraciones congénitas tenían como características en común la elevación de la concentración plasmática de la homocisteína y el desarrollo de enfermedad vascular precoz³. Recientemente se ha descrito otra anomalía congénita de la enzima MTHFR que puede causar hiperhomocisteinemia moderada⁴. Este defecto se caracteriza por la presencia de una variante termolábil de esta enzima y su expresión homocigota tiene una prevalencia en la población general que varía entre el 5 y el 10%. Los sujetos homocigotas de esta variante tienen un requerimiento mayor de folatos para poder mantener niveles de homocisteína dentro del rango normal.

Por otro lado, la causa más frecuente de hiperhomocisteinemia adquirida es la carencia nutricional de folatos, piridoxina y/o vitamina B₁₂⁵. Los fármacos que alteran el metabolismo de estas vitaminas también pueden causar hiperhomocisteinemia.

La insuficiencia renal crónica es una patología en la que se ha detectado frecuentemente hiperhomocisteinemia, debido a que disminuye el metabolismo y la excreción renal de la homocisteína.

Diversos estudios realizados en modelos animales e "in vitro" sugieren que los niveles elevados de homocisteína son aterogénicos^{6,7}. La hiperhomocisteinemia induciría el desarrollo de enfermedad cardiovascular al crear un estado protrombótico.

Las propiedades vasodilatadoras de la célula endotelial normal se ven afectadas por la homocisteína, debido principalmente a una disminución en la producción de óxido nítrico. Otra importante vía fisiológica anticoagulante que inhibe la homocisteína es la activación de la proteína C y la expresión de la trombomodulina en la superficie endotelial.

Se han encontrado además alteraciones en la unión de antitrombina III, reducción de la unión del activador tisular del plasminógeno a su receptor endotelial, anomalías en la secreción del factor von Willebrand, y un aumento de la expresión de sustancias procoagulantes, como por ejemplo el factor tisular y el factor V, por parte del endotelio expuesto a la homocisteína. La homocisteína provocaría de esta forma un desbalance entre

las propiedades anticoagulantes y procoagulantes del endotelio. La homocisteína induce también la proliferación de las células musculares lisas, disminuye la síntesis del ADN endotelial, promueve la oxidación de las LDL y modifica la estructura de la lipoproteína (a). Asimismo se ha descrito una mayor síntesis plaquetaria de tromboxano A₂ "in vivo"⁸. Esta alteración del metabolismo del ácido araquidónico podría reflejar una activación plaquetaria que contribuiría a la aparición de episodios tromboembólicos en estos pacientes. Cabe señalar que los resultados de algunos de estos experimentos necesitan ser confirmados, ya que han sido realizados con formas de homocisteína no prevalentes "in vivo" y en concentraciones sumamente elevadas. Desde ya, el desarrollo de nuevos modelos animales experimentales permitirá ahondar el conocimiento acerca del efecto de la homocisteína sobre la pared vascular.

Los sujetos homocigotas para el defecto de la enzima cistationina β -sintetasa se caracterizan por presentar retardo mental, anomalías esqueléticas, ectopia lentis, aterosclerosis precoz y fenómenos tromboembólicos. Mudd y col destacaron que la causa principal de morbimortalidad en estos pacientes son los eventos tromboembólicos, tanto arteriales como venosos². El 25% de los pacientes que no eran tratados fallecían antes de los 30 años de edad como consecuencia de la patología vascular. Fue en base a los hallazgos clínicos en los pacientes con homocistinuria y a las conclusiones de los trabajos realizados en modelos animales e "in vitro" que se comenzó a investigar si los niveles de homocisteína moderadamente elevados, como los que se encuentran en sujetos heterocigotas para esta deficiencia, constituían un factor de riesgo independiente de patología cardiovascular. Numerosos investigadores estudiaron esta relación en estudios tanto retrospectivos como prospectivos⁹⁻¹¹.

Un metanálisis que evaluó 27 trabajos que correlacionaban el hallazgo de hiperhomocisteinemia moderada con la presencia de enfermedad cardiovascular concluyó que el riesgo relativo de presentar cardiopatía isquémica, accidente cerebrovascular o arteriopatía periférica en los pacientes con hiperhomocisteinemia fue de 1.7, 2.5 y 6.8 veces mayor respectivamente¹¹. Un incremento de la concentración plasmática de homocisteína de 5 μ mol/l aumentaría el riesgo de cardiopatía isquémica tanto en los hombres (riesgo relativo 1.6; intervalo de confianza [IC] 95%: 1.4-1.7) como en las mujeres (riesgo relativo 1.8; IC 95%: 1.3-1.9).

Otros autores evaluaron la asociación entre hiperhomocisteinemia y la presencia de aterosclerosis asintomática mediante la medición del espesor de las capas íntima y media de la arteria carótida^{12, 13}. Los estudios realizados en pacientes con hiperhomocisteinemia moderada constataron que los niveles elevados de homocisteína se asociaban a la presencia de engrosa-

miento carotídeo. En uno de estos estudios, el Framingham Heart Study, se evaluaron 1041 individuos de ambos sexos¹³. Los sujetos con niveles de homocisteína superiores a 14.4 $\mu\text{mol/l}$ tenían un riesgo de presentar una estenosis carotídea de más del 25% dos veces mayor si se los comparaba con aquellos que tenían valores inferiores a 9.1 $\mu\text{mol/l}$.

Hasta hace algunos años los estudios existentes sobre hiperhomocisteinemia moderada enfatizaban sólo la relación con la patología arterial.

Recientemente, varias publicaciones que evaluaron la prevalencia de hiperhomocisteinemia moderada tanto en pacientes jóvenes sin otras causas de trombofilia congénita como en población general, comprobaron que también se hallaba asociada a un mayor riesgo de tromboembolismo venoso¹⁴⁻¹⁶.

En síntesis, aún cuando los mecanismos fisiopatológicos que intervendrían en el daño vascular causado por la homocisteína deban ser determinados con exactitud, las manifestaciones clínicas de los pacientes con homocistinuria demuestran que los niveles elevados de homocisteína son un factor de riesgo para la aparición de fenómenos tromboembólicos. Además, otro argumento a favor de la inducción de lesión vascular por la homocisteína está dado por los modelos animales que reproducen los efectos patológicos de la hiperhomocisteinemia. Cabe destacar también que la hiperhomocisteinemia moderada se ha convertido en una alteración que se encuentra frecuentemente en los pacientes ateroscleróticos. De todas formas, estos hallazgos no tendrían mucho valor si no fuese posible reducir los niveles de homocisteína y como consecuencia de ello mejorar la enfermedad vascular. Las concentraciones elevadas de homocisteína pueden ser disminuidas mediante el aporte de folatos, piridoxina, cobalamina y/o betaína^{2, 17}. Los pacientes homocistinúricos que responden al tratamiento presentan un número significativamente menor de complicaciones clínicas con respecto a aquellos que no responden al mismo². Por otra parte, varios estudios han demostrado que la hiperhomocisteinemia moderada es reversible incrementando la ingesta de ácido fólico. Una metanálisis que incluyó 11 estudios sobre el efecto del ácido fólico en los niveles de homocisteína concluyó que el aporte de 200 $\mu\text{g/d}$ de fólico reduciría el nivel de homocisteína en aproximadamente 4 $\mu\text{mol/l}$ ¹¹.

En este metanálisis, los investigadores evaluaron la mortalidad debida a cardiopatía isquémica en Estados Unidos, la incidencia de la hiperhomocisteinemia moderada publicada por distintos investigadores y calcularon cual sería la disminución de los valores de homocisteína si a los alimentos se los fortificase con folatos. Estos autores estimaron que si se obtuviese dicha reducción se evitarían hasta 50 000 muertes por año debidas a cardiopatía isquémica. Existe entonces la tentación de

administrar vitaminas a estos pacientes, dado que los efectos colaterales son poco probables, pero se debe tener en cuenta que antes de embarcarse en una polifarmacia, se necesitan aclarar numerosos interrogantes. La hipótesis de un beneficio terapéutico es factible pero no ha sido demostrado aún que la reducción de los niveles moderadamente elevados de homocisteína disminuya la morbimortalidad en enfermedad aterosclerótica. Hasta el momento no se ha comprobado que su corrección se acompañe de una disminución del número de episodios trombóticos y/o de una mejoría del proceso aterosclerótico. Se debería también evaluar si la normalización de los niveles de homocisteína conlleva una reducción del riesgo primario y/o del riesgo de recidivas de fenómenos tromboembólicos. No se ha establecido la dosis de vitaminas a utilizarse ni las posibles combinaciones a administrar de las mismas. Es de interés destacar que algunos investigadores han señalado el riesgo potencial de dar ácido fólico indiscriminadamente, dado que se podría enmascarar en algunos pacientes una carencia de vitamina B₁₂ y por lo tanto sugieren que se administren folatos y B₁₂ en forma simultánea. Por otra parte, se desconoce la dosis óptima de vitaminas necesaria para reducir la homocisteína basal o luego de una sobrecarga oral de metionina y cuál sería la importancia de la normalización de uno u otro parámetro para lograr una eventual disminución del riesgo de eventos cardiovasculares. No existe tampoco información sobre cuál debería ser la duración del tratamiento.

Es por esto que hasta tanto no se realicen ensayos clínicos prospectivos terapéuticos no se podrá hacer una recomendación concerniente al interés de una suplementación vitamínica.

Bibliografía

1. Rosenberg IH. Homocysteine, vitamins and arterial occlusive disease: an overview. *J Nutr* 1996; 126 (Suppl 4): 1235S-7S.
2. Mudd SH, Levy HL. Disorders of transsulfuration. In: Stanbury JB, et al. (eds). *The metabolic basis of inherited disease*. New York McGraw-Hill 1983; 522-59.
3. McCully KS. Vascular pathology of homocysteinemia: implications for the development of arteriosclerosis. *Am J Pathol* 1969; 56: 111-28.
4. Engbersen AMT, Franken DG, Boers GHJ, Stevens EMB, Trijbels FJM, Blom HJ. Thermolabil 5, 10-methylene-tetrahydrofolate reductase as a cause of mild hyperhomocysteinemia. *Am J Hum Genet* 1995; 56: 142-50.
5. Stampfer MJ, Willett WC. Homocysteine and marginal vitamin deficiency. The importance of adequate vitamin intake. *JAMA* 1993; 270: 2726-7.
6. Harpel CP, Zhang X, Borth W. Homocysteine and hemostasis: pathogenetic mechanisms predisposing to thrombosis. *J Nutr* 1996; 126: 1285S-9S.
7. Falcón CR, Carreras LO. Hyperhomocisteinemia moderada: fisiopatología de la lesión endotelial e implicación clí-

- nica. *Sangre* 1998; 43: 47-54.
8. Di Minno G, Davi G, Margaglione M, Cirillo F, Grandone E, Ciabattini G, et al. Abnormally high thromboxane biosynthesis in homozygous homocystinuria. *J Clin Invest* 1993; 92: 1400-6.
 9. Alftan G, Aro A, Gey KF. Plasma homocysteine and cardiovascular disease mortality. *Lancet* 1997; 349: 397.
 10. Nygård O, Nordrehaug JE, Refsum H, Ueland PM, Farstad M, Vollset SE. Plasma homocysteine levels and mortality in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med* 1997; 337: 230-6.
 11. Boushey CJ, Beresford SAA, Omenn GS, Motulsky AG. A quantitative assessment of plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease. Probable benefits of increasing folic acid intakes. *JAMA* 1995; 274: 1049-57.
 12. Malinow MR, Nieto FJ, Szklo M, Chambless LE, Bond G. Carotid artery intimal-medial wall thickening and plasma homocysteine in asymptomatic adults. The atherosclerosis risk in communities study. *Circulation* 1993; 87: 1107-13.
 13. Selhub J, Jacques PF, Bostom AG, D'Agostino RB, Wilson PWF, Belanger AJ, et al. Association between plasma homocysteine concentrations and extracranial carotid-artery stenosis. *N Engl J Med* 1995; 332: 286-91.
 14. Falcón CR, Cattaneo M, Panzeri D, Martinelli I, Mannucci PM. High prevalence of hyperhomocysteinemia in patients with juvenile venous thrombosis. *Arterioscler Thromb* 1994; 14: 1080-3.
 15. den Heijer M, Blom HJ, Gerrits WBJ, Rosendaal FR, Wijkman PW, Bos GM. Is hyperhomocysteinemia a risk factor for recurrent venous thrombosis? *Lancet* 1995; 345: 882-5.
 16. den Heijer M, Koster T, Blom HJ, Bos GMJ, Briët E, Reitsma PH, et al. Hyperhomocysteinemia as a risk factor for deep-vein thrombosis. *N Engl J Med* 1996; 334: 759-62.
 17. Brattström L. Vitamins as homocysteine-lowering agents. *J Nutr* 1996; 126: 1276S-80S.

El bisturí de Charles François Félix se encuentra expuesto en el Museo de Historia de la Medicina, Universidad René Descartes, París, con la siguiente nota:

Le 18 Novembre 1686, le chirurgien Félix opère Louis XIV de sa fistule anale. Il reçoit 150 000 livres de récompense et les terres de Moulinaux. La fistule devint a la mode: "plusieurs de ceux qui la cachaient avec soin, dit Dionis, n'eurent point honte de la rendre publique".

El 18 de noviembre de 1686, el cirujano Félix opera a Luis XIV de su fístula anal. Recibe 150 000 libras de recompensa y también los terrenos de Moulinaux. La fístula se pone de moda: "algunos de aquéllos que la ocultaban con cuidado, dice Dionis, no sintieron ya vergüenza de hacerla pública".

Renate T. J. Laennec (1781-1826)

Traité de l'Auscultation Médicale, Paris, 1819