A top-down view of a woven wicker basket overflowing with fresh vegetables. The basket is filled with a variety of produce, including several green artichokes, bright orange carrots, clusters of red radishes with white roots, and several yellow onions. Some green leafy vegetables, possibly lettuce or spinach, are visible at the top and bottom of the basket. The basket sits on a wooden surface, and the overall scene is vibrant and fresh.

Homocisteína, ácido fólico y enfermedad cardiovascular

— Emilio Ros y Xavier Pintó —



HOMOCISTEÍNA, ÁCIDO FÓLICO Y ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR

Emilio Ros^a, Xavier Pintó^b

^aUnidad de Lípidos. Servicio de Nutrición y Dietética. Hospital Clínic. Barcelona.

^bUnidad de Lípidos y Arteriosclerosis. Servicio de Medicina Interna. Hospital de Bellvitge. L'Hospitalet de Llobregat (Barcelona)

A pesar de la abundancia de alimentos característica de la sociedad occidental, un alto porcentaje de la población presenta carencias de determinados micronutrientes. Ello puede ser debido a que el contenido de estos micronutrientes en los alimentos es escaso o a que su compleja absorción intestinal determina una biodisponibilidad marginal. El déficit de ácido fólico es un ejemplo frecuente de estas carencias; cuando es moderado o subclínico, predispone a la vez a la aparición de defectos del tubo neural en las primeras semanas del desarrollo embrionario y al aumento de las concentraciones plasmáticas de *homocisteína*, un factor de riesgo cardiovascular. En este trabajo se revisa la relación que existe entre el ácido fólico, la homocisteína y las enfermedades cardiovasculares.

El exceso de homocisteína es un factor de riesgo cardiovascular nuevo o no convencional, cuya trascendencia clínica se basa en dos aspectos principales. En primer lugar, en su potencia e independencia como predictor del riesgo. La capacidad de predecir el riesgo cardiovascular de los factores de riesgo convencionales o clásicos (aumento del colesterol, hipertensión arterial, diabetes y tabaquismo) es limitada. Por ello, se han buscado nuevos factores que permitan una mejor valoración del riesgo. Los estudios anatomopatológicos y epidemiológicos sugieren que sólo entre la mitad y los dos tercios de la extensión anatómica de la arteriosclerosis pueden explicarse



por los factores de riesgo cardiovascular considerados clásicos¹. Tampoco se sabe por qué algunos pacientes presentan enfermedad coronaria en ausencia de los factores de riesgo habituales. En segundo lugar, la trascendencia de la homocisteína se debe a que es un factor de riesgo modificable, ya que su exceso puede tratarse mediante el aumento del consumo de vitaminas del grupo B, en particular ácido fólico. Por tanto, además de su valor como predictor de riesgo, la homocisteína es importante porque constituye una nueva diana terapéutica que puede

permitir mejorar la prevención de las enfermedades cardiovasculares.

El término «homocisteína» fue acuñado por Du Vigneaud y cols. en 1933, cuando descubrieron este compuesto y demostraron que se trataba de un aminoácido sulfurado²; pero no fue hasta el final de la década de los sesenta cuando McKully³ propuso que la homocisteína podía ser una molécula aterogénica. Para ello se basó en sus estudios de pacientes con homocistinuria, un error congénito del metabolismo que cursa con concentraciones muy altas de homocisteína y aparición de

Homocisteína, ácido fólico y enfermedad cardiovascular

isquemia arterial o trombosis venosas en las primeras décadas de la vida. Desde entonces, numerosos estudios han demostrado que la homocisteína es un predictor potente e independiente de enfermedad coronaria, vascular cerebral y de las extremidades inferiores, y también de trombosis venosa. El riesgo cardiovascular es gradual y proporcional a la concentración de homocisteína⁴, de forma similar a la relación que existe entre el colesterol plasmático y la enfermedad coronaria. Así, las personas con concentraciones de homocisteína en el límite superior de lo que podría considerarse normal tienen un aumento apreciable del riesgo cardiovascular con respecto a las que presentan concentraciones más bajas.

Metabolismo de la homocisteína

La homocisteína es un producto del metabolismo de la metionina, un aminoácido sulfurado esencial que es aportado por las proteínas de los alimentos. Los requerimientos nutri-

cionales diarios de metionina son de 0,9 g/día, mientras que el consumo medio en la población es de unos 2 g/día. El exceso de metionina se transforma en homocisteína mediante reacciones enzimáticas de transmetilación (figura 1).

La homocisteína constituye una nueva diana terapéutica que puede permitir mejorar la prevención de las enfermedades cardiovasculares

Las concentraciones plasmáticas de homocisteína se mantienen dentro de unos estrechos límites gracias a dos vías principales de eliminación. Un 50% de la homocisteína sigue la vía de la transulfuración, en la cual se combina de forma irreversible con serina para formar cistationina, a través de una enzima que depende de la vitamina B₆: la cista-

tionina β-sintasa (CBS). La cistationina se transformará en cisteína y finalmente en sulfato, que será excretado por la orina. La segunda vía de eliminación de la homocisteína es su remetilación y reciclaje a metionina, a través de un mecanismo íntimamente asociado a los folatos en el que participa la enzima 5-metil-tetrahidrofolato-homocisteína-S-metiltransferasa (MTHFR), que es activada por la cobalamina⁵. La homocisteína también es remetilada mediante la enzima betaina-homocisteína metiltransferasa. En situaciones de exceso de metionina se activa la CBS y se reprime la vía de la remetilación. Por el contrario, en situaciones de déficit de metionina se activa la remetilación y aumenta la proporción de homocisteína que es reciclada a metionina. Por tanto, las concentraciones plasmáticas de homocisteína están influidas por las concentraciones de folato, cobalamina y vitamina B₆ y por la actividad de las enzimas que intervienen en las vías de la remetilación y de la transulfuración⁶.

Valores de referencia de las concentraciones plasmáticas de homocisteína

Un 80% de la homocisteína presente en el plasma está unida a proteínas. El resto se encuentra en forma oxidada y se combina con otra molécula de homocisteína para formar el dímero homocisteína o con cisteína para dar lugar a la forma disulfuro mixta cisteína-homocisteína (figura 2). Únicamente el 1% de la concentración plasmática total de homocisteína se encuentra en forma reducida no unida a proteínas. Cuando se habla de la concentración plasmática de homocisteína se hace referencia al conjunto de todas las moléculas mencionadas⁷.

Las concentraciones plasmáticas de homocisteína en ayunas que se consideran dentro del intervalo de referencia en adultos oscilan entre 5 y 15 μmol/L. Sin embargo, de forma más reciente, y dada la intensidad de la relación entre la homocisteína y el riesgo cardiovascular y su carácter gradual y continuo, se ha sugerido que las concentraciones deseables no han de

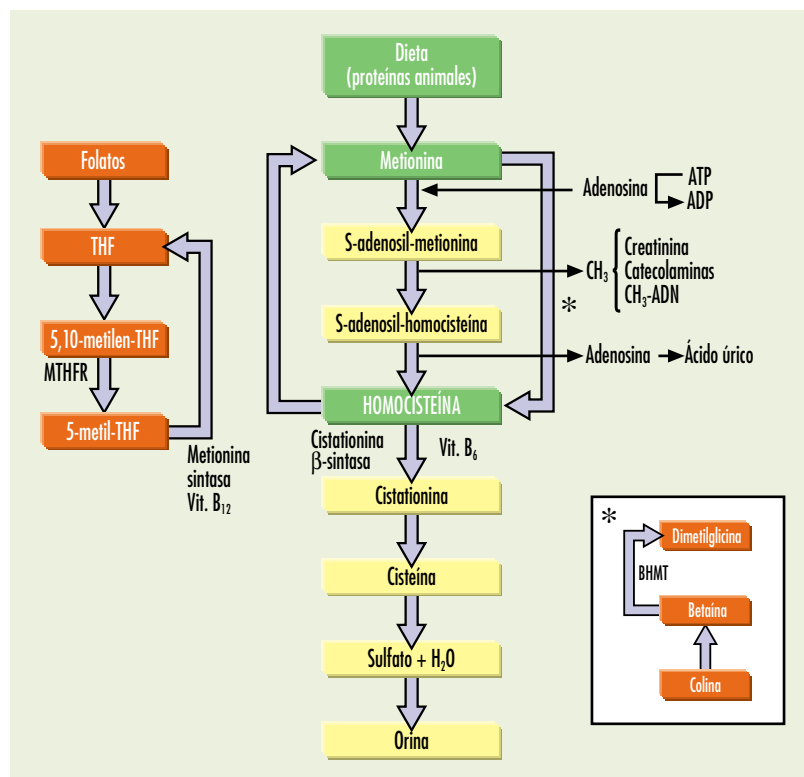


Fig. 1. MTHFR: metilentetrahidrofolato reductasa. BHMT: betaina homocisteína metiltransferasa

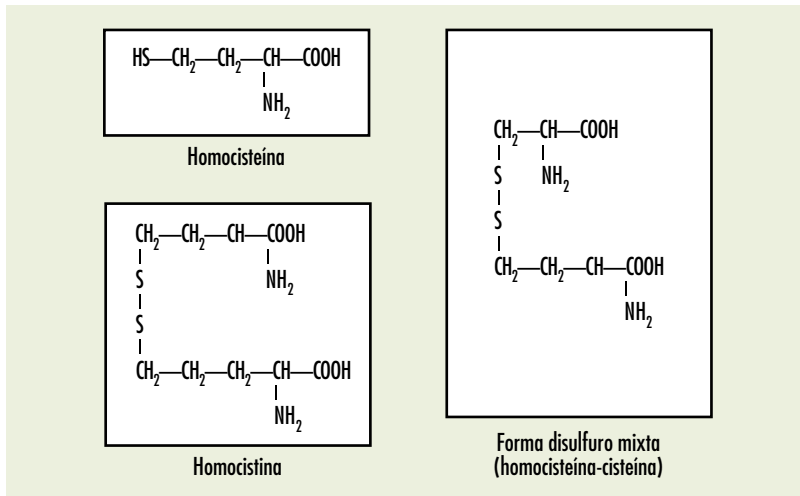


Fig. 2. Moléculas que contienen homocisteína en el plasma

superar los 10 $\mu\text{mol/L}$ ^{8,9}. Esto es especialmente importante en los individuos que ya han presentado manifestaciones clínicas de la arteriosclerosis o trombosis venosas.

Para la determinación de la homocisteína, los tubos con las muestras de sangre extraída deben colocarse en hielo y separar cuanto antes las células del plasma, para evitar que la homocisteína pase del interior de los hematíes al plasma y las concentraciones medidas sean superiores a las reales. La homocisteína también puede determinarse en las horas siguientes a una sobrecarga oral de metionina (0,1 g/kg de peso corporal). Esta prueba diagnóstica podría detectar hasta un 39% de casos de alteraciones del metabolismo de la homocisteína que cursarían con concentraciones normales en ayunas¹⁰. Sin embargo, no está claro que esta prueba, que es compleja tanto para el paciente como para el personal sanitario, sea más efectiva en la predicción del riesgo cardiovascular que la simple determinación en ayunas.

Por otra parte, se ha propuesto que las concentraciones de homocisteína se utilicen como un marcador de déficit subclínico, tanto de folatos como de cobalaminas, en particular en aquellos individuos que presenten unas concentraciones de vitaminas próximas al límite inferior de la normalidad¹¹. Ello es de gran interés, ya que la gravedad clínica del déficit de estas vitaminas

no se correlaciona con sus concentraciones plasmáticas, y la detección de un exceso de homocisteína (>15 $\mu\text{mol/L}$) puede indicar esta deficiencia antes de la aparición de manifestaciones clínicas graves, incluyendo la anemia y la afectación neurológica.

El riesgo cardiovascular es gradual y proporcional a la concentración de homocisteína

Fisiopatología de la hiperhomocisteinemia

En el cuadro clínico de la homocistinuria, una enfermedad autosómica recesiva que cursa con un aumento de las concentraciones plasmáticas de homocisteína de hasta 30 veces los límites máximos de referencia, hay aterosclerosis y trombosis venosas prematuras, además de retraso mental, luxación del cristalino y alteraciones esqueléticas. Si no se detecta y trata precozmente, el riesgo de trombosis arteriales y venosas es mayor del 50% antes de los 30 años de edad. En el estudio histológico de las arterias se observa un engrosamiento de la íntima, afectación de las células musculares lisas y del colágeno intersticial, alte-

ración de la lámina elástica interna y proliferación del tejido conjuntivo perivascular¹¹. Los estudios clínicos y experimentales sugieren que la homocisteína es la responsable de la predisposición a la arteriosclerosis y trombosis que se observa en los pacientes con concentraciones excesivas de este aminoácido.

Mecanismos patogénicos

Se ha sugerido que la agresión a las células endoteliales provocada por las especies reactivas de oxígeno durante la autooxidación de la homocisteína en el plasma, o bien un efecto citotóxico directo, puede ser el mecanismo inicial por el cual la hiperhomocisteinemia causa arteriosclerosis y trombosis¹². La lesión endotelial da lugar a una disminución de la producción de óxido nítrico y ésta, a su vez, provoca una tendencia al espasmo arterial¹³. Los individuos con hiperhomocisteinemia tienen una menor capacidad de vasodilatación arterial ante estímulos que activan la producción de óxido nítrico endotelial, pero mejora al disminuir la concentración de homocisteína con la administración de ácido fólico¹⁴. Otros mecanismos que se han implicado son la oxidación de las LDL por los productos de autooxidación de la homocisteína, la inducción de la multiplicación de las células musculares lisas, la disminución de la síntesis de ADN en las células endoteliales, la alteración de la función de distintos factores de la coagulación y el aumento de la agregación plaquetaria^{3,12}.

La homocisteína como factor de riesgo cardiovascular

Más de 80 estudios, de los cuales una cuarta parte son prospectivos y algunos con más de 10 años de seguimiento, apoyan la hipótesis de que el exceso de homocisteína plasmática se asocia a un riesgo aumentado de enfermedad coronaria, vascular cerebral y periférica^{1,15-18}. La relación entre la concentración de homocisteína y el riesgo cardiovascular es gradual, continua, y no existe un valor umbral a partir del cual empieza o desaparece el riesgo. Los estudios de base poblacional, de casos y controles anidados han

mostrado que por cada 5 $\mu\text{mol/L}$ de aumento en la concentración de homocisteína el riesgo cardiovascular se incrementa un 20-30%¹⁵. La prevalencia de hiperhomocisteinemia, definida como una concentra-

Las concentraciones plasmáticas de homocisteína varían debido a la dieta, los factores genéticos, la edad, el sexo, la menopausia y otras variables fisiológicas y relacionadas con los hábitos de vida

ción de homocisteína superior al percentil 90 de la población sana, en los pacientes con enfermedad coronaria prematura de nuestro medio es del 22%¹⁹.

En un reciente estudio prospectivo de base poblacional en el que se incluyeron más de 4.000 individuos de ambos sexos de más de 65 años, que fueron seguidos durante 4 años, un incremento de 5 $\mu\text{mol/L}$ en la concentración de homocisteína se asoció a un aumento del 50% en la mortalidad cardiovascular²⁰. De modo notable, también la deficiencia de ingesta dietética de folato se asocia con un aumento de la incidencia de episodios clínicos de enfermedad cardíaca coronaria²¹.

La hiperhomocisteinemia se asocia a un mayor riesgo de enfermedad coronaria, pero también de enfermedad vascular cerebral, arteriopatía de las extremidades inferiores y trombosis venosa. El poder predictivo del riesgo cardiovascular propio de la homocisteína es más acusado en los pacientes que ya han sufrido un episodio isquémico, independientemente del territorio afectado, y en los que tienen patologías preexistentes que predisponen a la trombosis, como la insuficiencia renal, la diabetes mellitus, el lupus eritematoso y el tromboembolismo venoso. En estudios recientes se ha observado que la homocisteína es un potente factor de riesgo de demencia y enfermedad de Alzheimer²², que guarda una relación inde-

pendiente y gradual con el nivel de deterioro cognitivo²³.

La relación entre la hiperhomocisteinemia y el riesgo cardiovascular es independiente de otros factores de riesgo convencionales²⁴; sin embargo, la homocisteína interactúa de forma muy acusada con otros factores aterogénicos, como la diabetes, el tabaco o la hipertensión, multiplicando sus efectos indeseables²⁵. La hiperhomocisteinemia también aumenta el riesgo asociado a la hipercolesterolemia y a otros factores genéticos que predisponen al tromboembolismo venoso, como el factor V Leiden²⁶.

Polimorfismos genéticos de la MTHFR

En distintos estudios se ha observado que el genotipo *TT* del gen de la MTHFR no se asociaba, o presentaba una asociación débil, con el riesgo de enfermedad cardiovascular, a pesar de ser una causa de hiperhomocisteinemia. Sin embargo, la mayoría de dichos estudios no tenía un tamaño muestral suficiente. En un metanálisis reciente de todos los estudios realizados, se calculó que los individuos *TT* tienen unas concentraciones de homocisteína 2,7 $\mu\text{mol/L}$ mayores que los individuos *CC* y un aumento del riesgo cardiovascular de un 21% (IC 95%, 6-39%)²⁷.

Causas de exceso de homocisteína

Las concentraciones plasmáticas de homocisteína varían debido a la dieta, los factores genéticos, la edad, el sexo, la menopausia y otras variables fisiológicas y relacionadas con los hábitos de vida. Entre todos los factores mencionados, el déficit de folatos en la dieta es la causa principal de esta alteración. En la tabla 1 se expresan los criterios para el diagnóstico

de dicho déficit. Alrededor de dos tercios de los casos de hiperhomocisteinemia registrados en un estudio de 8.000 individuos de la población general se relacionaban con concentraciones plasmáticas bajas de folatos¹⁵. Las concentraciones de homocisteína también pueden estar aumentadas si las concentraciones de ácido fólico se encuentran en los límites bajos de la normalidad²⁸. El déficit de vitaminas B₁₂ y B₆ es otra causa de exceso de homocisteína, ya que, como se ha mencionado, ambas vitaminas actúan como cosustratos en su metabolismo.

Los polimorfismos de los genes que codifican para las enzimas que participan en el metabolismo de la homocisteína son otra causa de hiperhomocisteinemia. El más frecuente es la mutación C677T (Ala 222Val) en el gen de la enzima MTHFR. Los individuos homocigotos para la mutación Ala222Val (Val/Val) tienen unas concentraciones séricas más bajas, unos mayo-

Una dieta rica en folatos y cobalamina es una medida eficaz para prevenir el exceso de homocisteína y las patologías relacionadas

res requerimientos nutricionales de folato y unas concentraciones de homocisteína que son un 25% más altas que aquellos que tienen un genotipo Ala/Val o Ala/Ala²⁹.

En individuos sanos de nuestro medio se ha observado una prevalencia de la mutación C677T con carácter homocigoto del 14%⁹. Esta prevalencia es superior a la de los países nórdicos y similar a la de otros países mediterráneos. Otro

Tabla 1. Valores de referencia para el diagnóstico de la deficiencia de folatos

Concentración de folato en plasma	<3 ng/mL
Concentración de homocisteína en plasma	>8 $\mu\text{mol/L}$
Concentración de folato eritrocitario	<140 ng/mL
Tasa de segmentación de neutrófilos	$\geq 3,5$

Tomada de González-Gross y cols³².

Tabla 2. Causas de hiperhomocisteinemia

<ul style="list-style-type: none"> • Déficit nutricionales: <ul style="list-style-type: none"> – Folato – Vitamina B₁₂ – Vitamina B₆ • Mutaciones de las enzimas esenciales: <ul style="list-style-type: none"> – MTHFR (C677T) – Cistationina β-sintasa – Metionina sintasa • Edad/Sexo • Menopausia • Tabaquismo • Inactividad física • Consumo abundante de café • Enfermedades: <ul style="list-style-type: none"> – Insuficiencia renal – Psoriasis grave – Cáncer, leucemia linfoblástica aguda – Lupus eritematoso sistémico – Diabetes mellitus – Hipotiroidismo – Trasplante de órganos – Respuesta de fase aguda • Fármacos: <ul style="list-style-type: none"> – Metotrexato – Teofilina – Tiacidas – Antirretrovirales – Fenitoína – Carbamazepina – Levodopa – Anticonceptivos orales con estrógenos – Resinas de intercambio aniónico – Ácido nicotínico – Ciclosporina – Azatioprina

polimorfismo de la MTHFR, el A1298C, también da lugar a una menor actividad de la enzima, pero sólo condiciona un aumento de la homocisteína cuando se asocia al polimorfismo C677T³⁰. Por último, el déficit de CBS causado por defectos heterocigotos se observa en una de cada 70-200 personas de la población general y da lugar a aumentos moderados de la homocisteína.

Debe destacarse que los factores genéticos tienen sobre la homocisteinemia una influencia muy inferior

que los factores nutricionales, y que una dieta rica en folatos y cobalamina es una medida eficaz para prevenir el exceso de homocisteína y las patologías relacionadas, independientemente de los factores genéticos³¹.

Entre otras causas de exceso de homocisteína plasmática se encuentran numerosas patologías y el consumo de una amplia variedad de fármacos que interfieren en su metabolismo (tabla 2).

Requerimientos diarios de ácido fólico

La ingesta recomendada de folato dietético en los adultos es de 400 µg/día.

En el embarazo y la lactancia se recomienda un aporte de 600 y 500 µg/día, respectivamente, y en la infancia entre 150 y 300 µg/día³². La mayoría de la población de los países desarrollados no alcanza dichas cantidades. En Europa el consumo medio en los adultos varones es de 291 µg (límites 197-326) y de 247 µg (límites 168-320) en las mujeres¹⁶. El modo más razonable de incrementar el aporte de folato es aumentar el consumo de alimentos vegetales ricos en ácido fólico (tabla 3): vegetales de hoja verde, frutas, legumbres, frutos secos y alimentos enriquecidos en ácido fólico¹. El hígado, los patés y las carnes son fuentes importantes de folatos (tabla 3), pero no se puede recomendar su consumo indiscriminado por su alto contenido en grasa saturada y colesterol. En nuestro país, hasta hace poco tiempo los cereales de desayuno eran los únicos alimentos enriquecidos, aportando un promedio de 100 µg de ácido fólico por 40 g de cereales, que es la cantidad consumida en un desayuno habitual. Recientemente se ha introducido en el mercado español un producto lácteo enriquecido en ácido fólico, vitamina B₆ y vitamina B₁₂; el consumo diario de dos vasos de este lácteo (500 mL) aporta casi el 100% de la cantidad diaria recomendada actualmente: 200 µg de ácido fólico sintético, 2 mg de vitamina B₆ y 1 µg de vitamina B₁₂.

Para mejorar el estado nutricional en folatos de la población de Esta-

dos Unidos, la Food and Drug Administration estableció en enero de 1998 que las harinas y cereales

Tabla 3. Contenido en ácido fólico de los alimentos

Alimento	Ácido fólico (µg/100 g)
Hígado de pollo*	1.385
Hígado de ternera*	1.057
Hígado de cerdo*	540
Cereales enriquecidos	285
Hamburguesa*	200
Pollo*	200
Paté	147
Almendras	104
Germen de trigo	90
Espinacas**	84
Brócoli**	65
Fresas	65
Coles de Bruselas**	60
Espárragos**	56
Coliflor**	55
Endibias	50
Lechuga	43
Queso Brie	38
Huevo*	33
Pan blanco o integral	25
Kiwi	23
Judías verdes**	22
Arroz blanco**	21
Judías secas**	20
Naranja	18
Cacahuètes	17
Plátano	16
Pomelo	15
Zanahoria	13
Patatas*,**	12
Cebolla	9
Tomate	8
Cerveza	5
Leche	4
Pescado blanco*	4

*Alimentos fritos. **Alimentos cocidos. Datos tomados de Konings EJM y cols. Am J Clin Nutr 2001; 73: 765-776.

estuvieran enriquecidos en ácido fólico (140 µg/100 g) para prevenir los defectos del tubo neural. Desde la instauración de esta medida, la incidencia de dichos defectos ha disminuido un 19%³³, y también se ha producido un cambio favorable en la prevalencia de hiperhomocisteinemia. En un estudio de las concentraciones de homocisteína en una amplia población de pacientes coronarios evaluada antes y después de 1998, se observó que el porcentaje de pacientes con concentraciones de homocisteína >15 µmol/L se redujo en más de un tercio (del 43 al 28%)³⁴.

En nuestra población puede alcanzarse un aporte de 500 µg de folato al día con una dieta rica en frutas, verduras y legumbres a la que se había añadido una ración diaria de 100-120 g de cereales de desayuno enriquecidos en ácido fólico, que aportaba 100 µg/día adicionales de esta vitamina. La eficacia de este tratamiento dietético fue similar a la obtenida con la administración de la misma dosis de ácido fólico en forma de suplementos (cápsulas de 500 µg), lográndose una disminución de la homocisteína de un 11% con el primero y de un 8% con el segundo³⁵.

Existen importantes diferencias en la biodisponibilidad del folato natural de los alimentos y el ácido fólico de los alimentos enriquecidos. El folato de los alimentos tiene menor biodisponibilidad que el ácido fólico sintético debido a que posee una cadena de poliglutamato unida a la molécula de ácido fólico, la cual tiene que ser hidrolizada para que el ácido fólico pueda absorberse en forma de monoglutamato en el intestino (figura 3). El ácido fólico sintético carece de la cadena lateral de poliglutamato y su biodisponibilidad es, por tanto, mayor. Se ha establecido que 1 µg de folato dietético, denominado *equivalente dietético de folato*, corresponde a 0,5 µg de ácido fólico sintético tomado en forma de suplemento y a 0,6 µg de ácido fólico sintético adquirido a partir de alimentos enriquecidos¹⁷. Los requerimientos diarios de folato se expresan en forma de equivalentes dietéticos; es decir, los adultos requieren 400 µg/día de

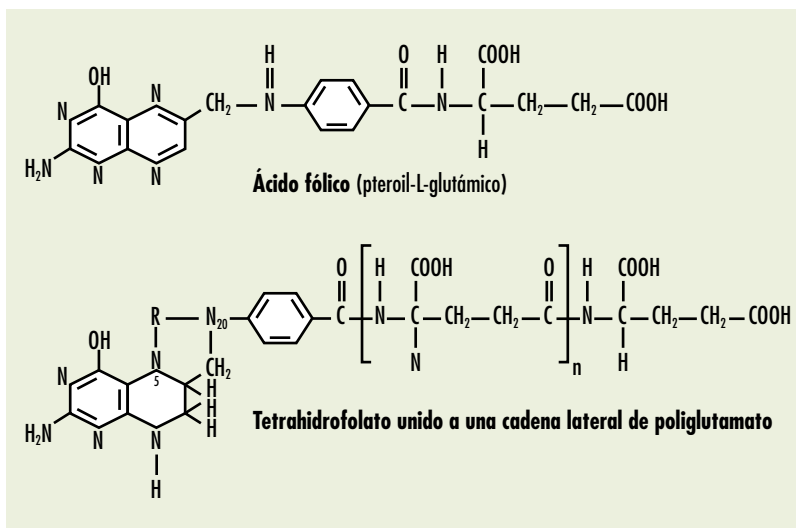


Fig. 3. Estructura química del ácido fólico y de los folatos naturales

folatos contenidos en los alimentos o 200 µg/día de ácido fólico sintético tomado en forma de suplementos, o 240 µg/día de ácido fólico sintético contenido en alimentos enriquecidos.

En el proceso de hidrólisis de la cadena de poliglutamato interviene la enzima glutamato carboxipeptidasa, y se han descrito polimorfismos del gen de esta enzima que influirían sobre la capacidad de absorción del folato de los alimentos, pero no del ácido fólico sintético³⁶. Por otra par-

El modo más razonable de incrementar el aporte de folato es aumentar el consumo de alimentos vegetales ricos en el mismo

te, el procesado de los alimentos es un factor de gran importancia en la biodisponibilidad del ácido fólico, ya que el calor y la ebullición la disminuyen en gran medida. Al ser el ácido fólico una molécula hidrosoluble, una parte importante pasa al agua de cocción al hervir las verduras, por lo que son recomendables las cocciones con poca agua (al vapor) y aprovechar el caldo restante para su consumo directo o para la elaboración de otros platos (sopas, salsas, guisos, etc.).

Cribado de la hiperhomocisteinemia

Ya que la hiperhomocisteinemia muestra una clara agregación familiar, propia de las alteraciones con herencia dominante, debería determinarse la homocisteína en los familiares de primer grado de los pacientes con este trastorno. En un estudio de familias con enfermedad coronaria prematura de nuestro medio, el 36% de los hijos presentaba una hiperhomocisteinemia, definida como una concentración superior al percentil 90 de la población sana de su grupo de edad y sexo². También estaría indicado estudiar la homocisteína en los pacientes con enfermedad isquémica prematura y en aquellos sin otros factores de riesgo aparentes o con alguna de las causas de hiperhomocisteinemia que constan en la tabla 2.

Además de determinar la homocisteína, hay que medir la concentración de ácido fólico y de cobalaminas. El ácido fólico es la vitamina que más fuertemente se correlaciona con las concentraciones de homocisteína en el plasma, y su relación con el riesgo cardiovascular parece deberse a este hecho³⁷. La necesidad de determinar la vitamina B₁₂ se basa en que su déficit es relativamente frecuente, sobre todo en la tercera edad, y si éste no se corrige es difícil disminuir la homocisteína. Por otra parte, la administración de ácido fólico a pacientes con déficit de

vitamina B₁₂ podría enmascarar las manifestaciones hematológicas de este último y favorecer la aparición de las complicaciones neurológicas propias del déficit de cobalaminas

Tratamiento de la hiperhomocisteinemia

Algunos estudios sugieren que el tratamiento de la hiperhomocisteinemia afecta de forma favorable la evolución de la arteriosclerosis. En un metanálisis reciente²⁷ se ha estimado que con una disminución de la concentración de homocisteína de 3 µmol/L, alcanzable con un aporte diario de 0,8 mg de ácido fólico, debería obtenerse una reducción del riesgo de enfermedad coronaria de un 16%, de trombosis venosa de un 25% y de ictus de un 24%.

Existen evidencias del efecto beneficioso del tratamiento de la hiperhomocisteinemia en la prevención de la aterosclerosis subclínica, valorada mediante prueba de

El consumo diario de dos vasos de leche enriquecida en ácido fólico y vitaminas B₆ y B₁₂ aporta casi el 100% de la cantidad diaria recomendada de uno y otras

esfuerzo³⁸. También se ha demostrado un efecto favorable del tratamiento de la hiperhomocisteinemia en la prevención de la reestenosis postangioplastia^{39, 40}. Por otra parte, en los pacientes homocistinúricos la suplementación con vitaminas del grupo B ha disminuido enormemente o evitado la aparición de enfermedad cardiovascular. Por ejemplo, en un estudio irlandés ninguno de 25 pacientes con 366 años-paciente de tratamiento sufrió un episodio de enfermedad cardiovascular⁴¹, mientras que sin un tratamiento adecuado el 50% de los pacientes homocistinúricos por déficit de la enzima CBS sufría un episodio de enfermedad vascular grave antes de los 30 años de edad. Actualmente están en curso diversos ensayos clínicos con-

trolados, en los que se han incluido más de 50.000 personas, sobre el efecto de la administración de ácido fólico solo o asociado a otras vitaminas del grupo B o a otras medidas preventivas en la incidencia de mortalidad y morbilidad cardiovascular⁴².

Objetivo terapéutico

La concentración de homocisteína a partir de la cual aumenta de forma significativa el riesgo cardiovascular oscila entre 9 y 10,3 µmol/L^{43, 44}. Por tanto, un objetivo razonable es lograr una concentración de homocisteína basal inferior a 10 µmol/L en los individuos en situación de riesgo.

Dosis de vitaminas

Ya que un porcentaje significativo de la población no cubre los requerimientos diarios de ácido fólico, una estrategia poblacional razonable es recomendar un aumento en el consumo de alimentos vegetales ricos en esta vitamina, principalmente verduras, legumbres, frutas y frutos secos (tabla 3), y de alimentos enriquecidos, como cereales de desayuno o *leche fortificados*. La alimentación debe aportar 400 µg, 2,4 µg y 1,7 mg diarios de ácido fólico, vitamina B₁₂ y vitamina B₆, respectivamente. Estas necesidades aumentan en las mujeres embarazadas o en periodo de lactancia⁴³ y también en patologías como la insuficiencia renal, enfermedades inflamatorias, hipotiroidismo y entidades que cursan con un recambio celular aumentado, como la psoriasis y las neoplasias malignas. Los fumadores y los pacientes en tratamiento prolongado con los fármacos que se citan en la tabla 2 pueden requerir mayores aportes de ácido fólico.

Las principales fuentes de vitamina B₆ son los alimentos enriquecidos (*leche fortificada con folato, vita-*

mina B₆ y vitamina B₁₂), las frutas no cítricas, el pollo, la ternera y algunos vegetales como los espárragos, alcachofas, judías verdes y col; y las de vitamina B₁₂, hígado, ternera, pollo, pescado y también los alimentos enriquecidos.



Si la dieta no es suficiente para normalizar las concentraciones de homocisteína deben administrarse dosis farmacológicas de vitaminas mediante suplementos por vía oral. En el tratamiento de la hiperhomocisteinemia moderada se administran dosis de 1-5 mg/día, efectivas en la gran mayoría de casos y que disminuyen un 25-50% la concentración de homocisteína. La adición de vitamina B₆ no tiene efecto sobre la concentración basal de homocisteína, pero disminuye la concentración de ésta tras una sobrecarga de metionina. La vitamina B₆ es inocua en dosis bajas (<80 mg/día), pero en dosis altas y en tratamientos prolongados puede precipitar una neuropatía periférica. Las dosis diarias recomendadas de vitamina B₆ y de vitamina B₁₂ para tratar el exceso de homocisteína son de 25 y 0,5 mg/día, respectivamente (tabla 4). ■

Tabla 4. Dosis diarias de vitaminas recomendadas en el tratamiento de la hiperhomocisteinemia que no se controla con medidas dietéticas

Ácido fólico	1-5 mg
Vitamina B ₆	25 mg
Vitamina B ₁₂	0,5 mg

Bibliografía

1. Eikelboom JW, Lonn E, Genest J, Hankey G, Yusuf S. Homocyst(e)ine and cardiovascular disease: A critical review of the epidemiologic evidence. *Ann Intern Med* 1999;131:363-375.
2. Mudd SH, Finkelstein JD, Refsum H, Ueland PM, Malinow MR, Lentz, et al. Homocysteine and its disulfide derivatives. A suggested consensus terminology. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000;20:1.704-1.706.
3. McKully KS. Vascular pathology of homocyst(e)inemia: implications for the pathogenesis of arteriosclerosis. *Am J Pathol* 1969;56:111-128.
4. Gerhard GT, Barton Duell P. Homocysteine and atherosclerosis. *Curr Opin Lipidol* 1999;10:417-428.
5. Peterschmitt MJ, Simmons JR, Levy HL. Reduction of false negative results in screening of newborns for homocystinuria. *N Engl J Med* 1999;341:1.572-1.576.
6. Mayer EL, Jacobsen DW, Robinson K. Homocysteine and coronary atherosclerosis. *JACC* 1996;27:517-527.
7. Ueland PM. Homocysteine species as components of plasma redox thiol status. *Clin Chem* 1995;41:340-342.
8. Moghadasian MH, McManus BM, Frohlich JJ. Homocyst(e)ine and coronary artery disease. Clinical evidence and genetic and metabolic background. *Arch Int Med* 1997;157:2.299-2.308.
9. Booth GL, Wang EEL with the Canadian Task Force on Preventive Health Care. Preventive health care, 2000 update: screening and management of hyperhomocysteinemia for the prevention of coronary artery disease events. *J Can Med Assoc* 2000;163:21-29.
10. Bostom AG, Jaques PF, Nadeau MR, Williams RR, Ellison RC, Selhub J. Postmethionine load hyperhomocysteinemia in persons with normal fasting total plasma homocysteine: initial results from the NHLBI Family Heart Study. *Atherosclerosis* 1995;116:147-151.
11. Clarke R, Refsum H, Birks J, Evans JG, Johnston C, Sherliker P, et al. Screening for vitamin B-12 and folate deficiency in older persons. *Am J Clin Nutr* 2003;77:1.241-1.247.
12. Welch GN, Loscalzo J. Homocysteine and atherothrombosis. *N Engl J Med* 1998;338:1.042-1.050.
13. Stein JH, McBride PE. Hyperhomocysteinemia and atherosclerotic vascular disease: pathophysiology, screening and treatment. *Arch Int Med* 1998;158:1.301-1.306.
14. Woo KS, Choock P, Lolin YI, Sanderson JE, Metreweli C, Celermajer DS. Folic acid improves arterial endothelial function in adults with hyperhomocysteinemia. *J Am Coll Cardiol* 1999;34:2.002-2.006.
15. Ueland PM, Refsum H, Beresford SA, Vollset SE. The controversy over homocysteine and cardiovascular risk. *Am J Clin Nutr* 2000;72:324-332.
16. Refsum H, Ueland PM, Nygard O, Vollset SE. Homocysteine and cardiovascular disease. *Annu Rev Med* 1998;49:31-62.
17. Fernández-Miranda C, Aranda JL, Gómez González P, Díaz-Rubio P, Estenoz J, Gómez de la Cámara A. La hiperhomocisteinemia es frecuente en pacientes con enfermedad coronaria. Estudio de 202 enfermos. *Med Clin (Barc)* 1999;113:407-410.
18. Boushey CJ, Beresford SA, 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;274:1.049-1.057.
19. Pintó X, Vilaseca MA, Garcia-Giralt N, Ferrer I, Palá M, Meco JF, y cols. Homocysteine and the MTHFR 677C_T allele in Spanish patients with premature coronary artery disease. Case control and family studies. *Eur J Clin Invest* 2001;31:24-30.
20. Vollset SE, Refsum H, Tverdal A, Nygard O, Nordrehaug JE, Tell GS, Ueland PM. Plasma total homocysteine and cardiovascular and noncardiovascular mortality: The Hordaland homocysteine study. *Am J Clin Nutr* 2001;74:130-136.
21. Voutilainen S, Rissanen TH, Virtanen J, Lakka TA, Salonen JT. Low dietary folate intake is associated with an excess incidence of acute coronary events. The Kuopio Ischemic Heart Disease Risk Factor Study. *Circulation* 2001;103:2.674-2.680.
22. Seshadri S, Beiser A, Selhub J, Jacques PF, Rosenberg IH, D'Agostino RB, Wilson PW, Wolf PA. Plasma homocysteine as a risk factor for dementia and Alzheimer disease. *N Engl J Med* 2002;346:476-483.
23. Ravaglia G, Forti P, Maioli F, Muscari A, Sacchetti L, Arnone G, y cols. Homocysteine and cognitive function in healthy elderly community dwellers in Italy. *Am J Clin Nutr* 2003;77:668-673.
24. 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* 1991;324:1.149-1.155.
25. Graham IM, Daly LE, Refsum HM, Robinson K, Brattstrom LE, Ueland PM et al. Plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease: The European concerted action project. *JAMA* 1997;277:1.775-1.781.
26. Ridker PM, Hennekens CH, Selhub J, Miletich JP, Malinow RM, Stampfer MJ. Interrelation of hyperhomocyst(e)inemia, factor V Leiden, and risk of future venous thromboembolism. *Circulation* 1997;95:1.777-1.782.
27. Wald DS, Law M, Morris JK. Homocysteine and cardiovascular disease: evidence on causality from a meta-analysis. *Br Med J* 2002;325:1.202-1.208.
28. Kang S-S, Wong PWK, Norusis M. Homocysteinemia due to folate deficiency. *Metabolism* 1987;36:458-462.
29. de Bree A, Verschuren WMM, Bjorkemansen A-L, van der Put NMJ, Heil SG, Trijbels FJM, Blom HJ. Effect of the methylenetetrahydrofolate reductase 677C_T mutation on the relations among folate intake and plasma folate and homocysteine concentrations in a general population sample. *Am J Clin Nutr* 2003;77:687-693.
30. van der Put NMJ, Gabreëls F, Stevens EMB, Smeitink JAM, Trijbels FJM, Eskes TKAB, et al. A second common mutation in the methylenetetrahydrofolate reductase gene: an additional risk factor for neural tube defects? *Am J Hum Genet* 1998;62:1.044-1.051.
31. Kluijtmans LAJ, Young IS, Boreham CA, Murray L, MaMaster D, McNulty JJ, y cols. Genetic and nutritional factors contributing to hyperhomocysteinemia in young adults. *Blood* 2003;101:2.483-2.488.
32. González-Gross M, Sola R, Castillo MJ. Folato: una vitamina en constante evolución. *Med Clin (Barc)* 2002;119:627-635.
33. Honein MA, Paulozzi IJ, Mathews TJ, Erickson JD, Wong L-YC. Impact of folic acid fortification of the US food supply on the occurrence of neural tube defects. *JAMA* 2001;285:2.981-2.986.
34. Anderson JL, Horne BD, Carlquist JF, Bair TL, Habashi J, Hart NI, Jones SK, Muhlestein JB for the Intermountain Heart Collaborative Study Group. Effect of implementation of folic acid fortification of food on homocysteine concentrations in subjects with coronary artery disease. *Am J Cardiol* 2002;90:536-539.
35. Meco JF, Sanclemente C, Sarasa I, Vila R, Artuch R, Vilaseca MA, y cols. Efecto de una dieta rica en folatos y de los suplementos de ácido fólico sobre las concentraciones plasmáticas de homocisteína y la función del endotelio arterial. *Clin Invest Arterioscler* 2002;14(Supl. 2):5 (Abstract).
36. Devlin AM, Ling E-h, Peerson JM, Fernando S, Clarke R, Smith AD, Halsted CH. Glutamate carboxypeptidase II: a polymorphism associated with lower levels of serum folate and hyperhomocysteinemia. *Hum Molec Genet* 2000;9:2.837-2.844.
37. Loria CM, Ingram DD, Feldman JJ, Wright JD, Madans JH. Serum folate and cardiovascular disease mortality among US men and women. *Arch Intern Med* 2000;160:3.258-3.262.
38. Vermeulen EGJ, Stehouwer CDA, Twisk JWR, van der Berg M, de Jong SC, Mackaay AJC, y cols. Effect of homocysteine-lowering treatment with folic acid plus vitamin B6 on progression of subclinical atherosclerosis: a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2000;355:517-522.
39. Schnyder G, Roffi M, Pin R, Flammer Y, lanhe H, Eberli FR, et al. Decreased rate of coronary reestenosis after lowering of plasma homocysteine levels. *N Engl J Med* 2001;345:1.593-1.600.
40. Schnyder G, Roffi M, Flammer Y, Pin R, Hess OM. Effect of homocysteine-lowering therapy with folic acid, vitamin B12, and vitamin B6 on clinical outcome after percutaneous coronary intervention. The Swiss Heart Study: A randomized controlled trial. *JAMA* 2002;288:973-979.
41. Yap S, Naughten E. Homocystinuria due to cystathionine betasynthase deficiency in Ireland: 25 years experience of a newborn screened and treated population with reference to clinical outcome and biochemical control. *J Inherit Metab Dis* 1998;21:738-747.
42. Clarke R, Collins R. Can dietary supplements with folic acid or vitamin B6 reduce cardiovascular risk? Design of clinical trials to test the homocysteine hypothesis of vascular disease. *J Cardiovasc Risk* 1998;5:249-255.
43. Malinow MR, Bostom AG, Krauss RM. Homocyst(e)ine, diet and cardiovascular diseases. A Statement for Healthcare Professionals From de Nutrition Committee, American Heart Association. *Circulation* 1999;99:178-182.