

Educación Continuada

La Homocisteína como nuevo factor de riesgo cardiovascular

Ileana Holst Schumacher, MSc¹

En el desarrollo patológico de la enfermedad cardiovascular (EC), la aterosclerosis representa el proceso de mayor importancia, pues éste genera una pérdida importante de la luz y elasticidad arterial y favorece la aparición, debido a cambios degenerativos, de superficies ásperas en la íntima arterial, donde se forman fácilmente los trombos que dan origen a los eventos coronarios (1). La aterosclerosis es un proceso patológico multifactorial. Algunos autores consideran que el modelo actual de aterogénesis es un complemento entre la hipótesis oxidativa de las lipoproteínas de baja densidad (LDL-C) y la hipótesis de la lesión endotelial (2). Aquellos daños producidos al endotelio por disturbios locales en el flujo sanguíneo asociados a factores sistémicos tales como: hipercolesterolemia, hiperglicemia, fumado e infecciones microbianas inician una cascada de eventos que conlleva al desarrollo de las lesiones ateroscleróticas. La evolución de estas placas de ateroma culminan con la formación de un trombo y la obstrucción total de las arterias.

En la actualidad se tiene un amplio conocimiento de los factores de riesgo asociados con esta enfermedad. Sin embargo, las causas que inducen el inicio del proceso

patológico aún son motivo de discusión. Los factores de riesgo tradicionales de la enfermedad cardiovascular han sido clasificados en dos grupos: los no modificables como sexo, edad, los factores genéticos asociados a enfermedades como hipertensión arterial, Diabetes Mellitus y dislipoproteinemias familiares entre otras; y los modificables como tabaquismo, obesidad, sedentarismo, dieta e hipercolesterolemia (1).

A pesar de que Mc Cully y Wilson (3) propusieron la "Teoría de la homocisteína para la Aterosclerosis" en 1975, no fue sino hasta la década de los noventas que se reconocieron los niveles séricos aumentados de homocisteína total como un nuevo factor de riesgo independiente para la EC (4). En los últimos diez años se han llevado a cabo alrededor de 80 estudios retrospectivos y prospectivos, donde en la gran mayoría de ellos se ha encontrado una asociación directa entre los niveles aumentados de homocisteína total en plasma y las enfermedades cardiovasculares(5).

¿QUÉ ES LA HOMOCISTEÍNA?

La HOMOCISTEÍNA (Hci) es un aminoácido sulfurado derivado del metabolismo de la metionina,

aminoácido esencial suplido por las proteínas animales de la dieta. Una vez formada la Hci en nuestro organismo, ésta puede seguir dos vías: la transulfuración o la remetilación. Aproximadamente el 50% de la homocisteína sufre el proceso de la transulfuración donde, luego de varias reacciones, es finalmente metabolizada a cisteína y sulfato para ser excretada por orina. La vitamina B6 es precursora de las coenzimas que participan en esta vía metabólica en la forma de 5-piridoxal-fosfato(6).

El 50% restante de la Hci es transformada nuevamente a metionina por remetilación, especialmente en momentos donde el consumo de proteínas es bajo. El reciclaje y conservación de la Hci garantiza niveles de metionina adecuados en el plasma. En este proceso se requiere de la presencia de las enzimas metionina sintasa y 5,10 metilentetrahidrofolato reductasa (MTHFR). La Vitamina B12 (cobalamina) es precursora de metilcobalamina, cofactor esencial para la actividad de la metionina sintasa. El 5-metil tetrahidrofolato participa como el donador de los grupos metilo. A su vez, la formación de este donador depende de la presencia de 5,10 metilentetrahidrofolato (derivado del folato de la dieta)(6).

(¹) Centro de Investigación en Hemoglobinas Anormales y Trastornos Afines (CIHATA), Facultad de Microbiología, Universidad de Costa Rica, San José, Costa Rica. *iholst@cariri.ucr.ac.cr*

De esta manera, la cuantificación plasmática de Hci, refleja la actividad de las distintas enzimas del metabolismo de este aminoácido y la disponibilidad nutricional de sus cofactores (Vitaminas B6, B12 y ácido fólico). Niveles bajos de estos micronutrientes se reflejan rápidamente con un incremento en la concentración de Hci en sangre (7).

Los factores de riesgo tradicionales de la enfermedad cardiovascular han sido clasificados en dos grupos: los no modificables como sexo, edad, los factores genéticos asociados a enfermedades como hipertensión arterial, Diabetes Mellitus y dislipoproteinemias familiares entre otras; y los modificables como tabaquismo, obesidad, sedentarismo, dieta e hipercolesterolemia.

MECANISMO ATEROGÉNICO DE LA HIPERHOMOCISTEINEMIA

Las observaciones iniciales que relacionaron las concentraciones de Hci total en plasma con la enfermedad vascular aterotrombótica fueron realizadas por McCully hace más de 25 años, cuando evidenció trombosis arterial extensa y aterosclerosis en las necropsias de niños con elevadas concentraciones de Hci en suero(8). A partir de entonces, numerosos estudios clínicos y epidemiológicos han demostrado que una elevación moderada en plasma de Hci altera el sistema vascular periférico, cerebral y coronario (9).

Evidencias experimentales sugieren que el mecanismo aterogénico de la hiperhomocisteinemia produce:

A) Disfunción y lesión del endotelio vascular:

Estudios in vitro y experimentales con animales de laboratorio sugieren que la Hci altera el estado redox de los grupos tioles de las proteínas intra y extracelulares. Cuando la Hci llega al plasma es rápidamente auto-oxidada a homocistina, disulfuros compuestos y Hci tiolactona (10). Durante la autooxidación de la Hci se producen derivados oxigenados citotóxicos, como el peróxido de hidrógeno y los radicales hidroxilo y superóxido. Harker et al, en un estudio realizado con células del endotelio arterial, observaron que la Hci produce una agresión sostenida sobre el endotelio vascular, con efecto tóxico directo mediado por la generación del peróxido de hidrógeno, que acelera el desarrollo de trombosis y aterosclerosis (11).

También se ha observado que una exposición prolongada de las células endoteliales a la Hci produce disminución en la liberación de óxido nítrico (NO), que posee actividad vasodilatadora y antiplaquetaria, favoreciendo así, la disfunción endotelial y el proceso aterotrombótico (12).

B) Proliferación de células musculares lisas de la pared vascular:

La hiperhomocisteinemia promueve la peroxidación de lípidos, con oxidación de las LDL-C a través de la generación del radical superóxido. La modificación oxidativa de las LDL-C hace que sean fácilmente reconocidas y fagocitadas por los macrófagos, que luego formarán las células espumosas, propiciando la aparición de las placas de ateroma. También se ha sugerido que

la Hci tiolactona se encuentra sulfatando los grupos amino libres de las LDL-C, causando su agregación y rápida captación por los macrófagos (13).

C) Alteraciones en la coagulación sanguínea:

El aumento de las concentraciones de Hci en plasma favorece un estado protrombótico, evidenciándose un incremento de la actividad de los factores V y XII. Además, produce una disminución funcional de la antitrombina III, inhibición de la actividad de la trombosmodulina e inhibición de la proteína C y del activador tisular del plasminógeno (14).

Se ha demostrado, además, que la Hci modifica el metabolismo del ácido araquidónico en plaquetas normales humanas, incrementando la producción de tromboxano A2 (potente agregante plaquetario) favoreciendo la génesis de enfermedad vascular (15).

CAUSAS DE HIPERHOMOCISTEINEMIA

La hiperhomocisteinemia, por lo tanto, puede ser causada por una gran variedad de factores, entre los cuales, destacan los defectos genéticos de las enzimas implicadas en el metabolismo de la Hci, así como las deficiencias de las vitaminas precursoras de cofactores que actúan activando dichas enzimas (B6, B12 y ácido fólico). Una de las mutaciones más frecuentes encontradas en la población es la mutación puntual (C677T) en el gen de la enzima MTHFR que provoca la sustitución de un aminoácido de valina por una alanina, generando una variante termolábil de la enzima (Δ -MTHFR) que le confiere menos del 50% de actividad a 37°C si se compara con la enzima normal (16). La expresión de esta mutación en forma homocigota (genotipo TT)

La hiperhomocisteinemia, por lo tanto, puede ser causada por una gran variedad de factores, entre los cuales, destacan los defectos genéticos de las enzimas implicadas en el metabolismo de la Hci, así como las deficiencias de las vitaminas precursoras de cofactores que actúan activando dichas enzimas.

se ha asociado en múltiples investigaciones (6,17) con hiperhomocisteinemia y concentraciones bajas de ácido fólico en suero. La prevalencia de este genotipo en nuestro país, es de un 29% en la población de raza blanca (18), un 45% en indios y un 12,5% en individuos de raza negra(19). La expresión de esta mutación en forma heterocigota (genotipo CT) no se ha asociado con hiperhomocisteinemia (16).

Trabajos recientes sugieren la necesidad de un aporte de folato en la dieta superior al normal en aquellos individuos portadores de esta variante termolábil de la MTHFR para mantener la producción adecuada de 5-metiltetrahidrofolato, previniendo de este modo, un aumento en los niveles de Hci (20).

Otros determinantes que pueden inducir la hiperhomocisteinemia son: enfermedades sistémicas (hipotiroidismo, insuficiencia renal), factores demográficos (edad, sexo, grupo étnico), estilos de vida (excesos en el consumo de alcohol, cigarrillo y café), y algunos tratamientos farmacológicos (antidresivos tricíclicos, anticonceptivos orales, toefilina, fenitoína, etc)(6).

VALORES DE REFERENCIA

En la mayoría de las publicaciones realizadas sobre este tópico se establecen valores de referencia para homocisteína de 5 a 15 $\mu\text{mol/L}$ en estado de ayuno. Se reportan "valores recomendables" de homocisteína cuando ésta se encuentra en concentraciones menores a 10 $\mu\text{mol/L}$. Un nivel de Hci total superior a 15 $\mu\text{mol/L}$ en suero se considera hiperhomocisteinemia. La hiperhomocisteinemia puede ser leve (15-25 $\mu\text{mol/L}$); moderada (25-50 $\mu\text{mol/L}$) o severa (50-500 $\mu\text{mol/L}$). Los casos severos de hiperhomocisteinemia se presentan en aquellos pacientes con errores innatos en el metabolismo de la homocisteína (HOMOCISTINURIA). Sin embargo, los pacientes con enfermedad cardiovascular, enfermedad vascular periférica o accidentes cerebrovasculares usualmente presentan hiperhomocisteinemias leves o moderadas (6).

BIBLIOGRAFIA

1. National Cholesterol Education Program. Report of the expert panel on detection, evolution, and treatment on high blood cholesterol in adults. Arch Intern Med. 1988; 148: 36-69.
2. Steinberg D, Parthasarathy S, Carew TE, Keo JC, Witztum JL. Beyond Cholesterol: Modifications of Low-density lipoprotein that increase its atherogenicity. 1989; 320(14):917-924.
3. McCully KS, Wilson RB. Homocysteine theory of arteriosclerosis. Atherosclerosis 1975; 22:215-27.
4. Clarke R, Daly L, Robinson K. Hyperhomocysteinemia: an independent risk factor for vascular disease. N Engl J Med 1991; 324: 1149-55.
5. Verhoef P, Stampfer MJ. Prospective studies of homocysteine and cardiovascular disease. Nutr Rev. 1995; 53: 283-288.
6. Salas R, Santana A, Veiga E, Afonso P y Aguilar J. Metodología e implicaciones clínicas de la homocisteína. Grupo Masson -Análisis Clínicos. 1999; 24(3): 1-23.
7. Malinow MR, Bostom AG, Krauss RM. Homocysteine, Diet, and Cardiovascular Diseases. A Statement for Healthcare Professionals From the Nutrition Committee, American Heart Association. Circulation. 1999;99:178-182.
8. McCully KS. Vascular Pathology of homocysteinemia: implications for the pathogenesis of arteriosclerosis. Am J Pathol 1969; 56:111-28.
9. Malinow MR, Kang SS, Taylor LM, Wong PWK, Coull B, Inahara T, et al. Prevalence of hyperhomocysteinemia in patients with peripheral arterial occlusive disease. Circulation 1989;79:1180-8.
10. Woo KS, Chook P, Lolin YI, Cheung ASP, Chan LT, Sun YY, et al. Hyperhomocysteinemia is a risk factor for arterial endothelial dysfunction in humans. Circulation 1997;96:2542-4.
11. Harker LA, Slichter SJ, Scott CR, Ross R. Homocystinemia. Vascular injury and arterial thrombosis. N Engl Med 1974;291:537-43.
12. Stamler JS, Osborne JA, Jaraki O, Rabbani LE, Mullins M, Singel D, et al. Adverse Vascular Effects of Homocysteine Are Modulated by Endothelium-derived Relaxing Factor and Related Oxide of Nitrogen. J Clin Invest 1993;91: 308-318.
13. Tsai JC, Perrella MA, Yoshizumi M. Promotion of vascular smooth muscle cell growth by homocysteine: a link to atherosclerosis. Proc Natl Acad Sci USA 1994; 91:6369-73.
14. Hilden M, Brandt NJ, Nilsson Im, Schonheyder F. Investigation of coagulation and fibrinolysis in homocystinuria. Acta Med Scand 1974;195:533-5.
15. Di Minno G, Davi G, Margaglione M. Abnormally high thromboxane biosynthesis in homozygous homocystinuria. Evidence for platelet involvement and probucol-sensitive mechanism. J Clin Invest 1993;92:1400-6.
16. Frosst P, Blom HJ, Milos R. A candidate genetic risk factor for vascular disease: a common mutation in methylenetetrahydrofolate reductase: isolation of cDNA. Mapping and mutation identification. Nat Genet 1995; 7: 195-200.
17. Jacques PF, Bostom AG, Williams RR. Relation between folate status, a common mutation in methylenetetrahydrofolate reductase, and plasma homocysteine concentrations. Circulation 1996; 93:7-9.
18. Holst I, Monge R, Cambronero P, Brenes G. Genetic, Dietary and other lifestyle determinants of serum homocysteine concentrations in Costa Rican young adults. (En prensa).
19. Herrmann FH, Salazar L, Schroder W, Grimm R, Schuster G, Jiménez G, et al. Prevalence of molecular risk factors FV Leiden, FV HR2, FII 20210G>A and MTHFR 677C>T in different populations and ethnic Groups of Germany, Costa Rica and India. JHG 2001;1(1):33-39.
20. Ma J, Stampfer MI, Hennekens, CH. Methylenetetrahydrofolate reductase polymorphism, plasma folate, homocysteine and risk of myocardial infarction in US ■