

Hiperhomocisteinemia asociada a múltiples enfermedades, desde la aterotrombosis al Alzheimer: ¿casualidad o causalidad?

F. Blanco Vaca

Servei de Bioquímica. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona. España.

El intento de entender cuáles son las causas, el significado y el interés de la asociación encontrada entre los aumentos de la concentración plasmática de homocisteína (hiperhomocisteinemia) y diferentes tipos de enfermedades ha cobrado mayor relevancia con la reciente publicación de Seshadri et al¹. Estos autores demuestran, mediante un estudio prospectivo, que la hiperhomocisteinemia es un factor de riesgo fuerte e independiente de padecer enfermedad de Alzheimer. La descripción, pues, de enfermedades y situaciones patológicas que se asocian con hiperhomocisteinemia no deja de crecer. Sirvan como ejemplos previamente conocidos, la anemia perniciosa, la arteriosclerosis y trombosis –arterial y venosa–, el sida, la anorexia nerviosa, la cirrosis, el hipotiroidismo, la diabetes mellitus, la obesidad y la insuficiencia renal. Esto es debido, en parte, a que la actividad científica en este campo es muy intensa. Así, al escribir la palabra homocisteína en el índice PubMed aparecen más de 7.000 publicaciones, la mayoría aparecidas en los últimos años. Para los profesionales de la salud que, estando interesados en el tema, desean distinguir lo fundamental de lo accesorio, este exceso de información puede tener –como en otros campos de la biomedicina– efectos contraproducentes. Esta revisión tiene como objetivo transmitir conceptos actualizados sobre las causas de la asociación encontrada entre hiperhomocisteinemia y diferentes enfermedades. Éstas parecen depender poco de la casualidad y bastante de las vías metabólicas en que se encuentra la homocisteína y de los mecanismos fisiopatológicos que inducen la hiperhomocisteinemia y/o la enfermedad a la que se asocia. Para analizar y, en lo posible, responder a estas cuestiones, en primer lu-

gar analizaremos los aspectos más básicos del metabolismo de la homocisteína.

Metabolismo de la homocisteína

La homocisteína es un aminoácido sulfurado que no forma parte de las proteínas. La homocisteína se encuentra en el plasma en distintas formas moleculares, de bajo peso molecular (libre, en forma de dímeros medidos por puentes disulfuro con otra molécula de homocisteína –homocistina– o con una molécula de cisteína) y de alto peso molecular, que constituye la forma mayoritaria, que se forman con proteínas plasmáticas mediante puentes disulfuro².

La gran mayoría de los estudios clínicos miden la homocisteína total en el plasma, que es la suma de todas estas formas moleculares. En los últimos años, se ha conseguido un avance espectacular en la automatización de la determinación de homocisteína, que en la actualidad es asequible para cualquier laboratorio clínico interesado^{3,4}, aunque persisten los problemas de estandarización y, por tanto, de transferibilidad de resultados entre diferentes laboratorios.

El metabolismo de la homocisteína se encuentra ubicado en la encrucijada de las vías de remetilación y transulfuración⁴ (fig. 1). La síntesis de homocisteína proviene del metabolismo de la metionina. En los pasos intermedios que separan la metionina de la formación de homocisteína se producen grupos metilos que son necesarios, entre otras cosas, para la síntesis de ácidos nucleicos. Una vez formada la homocisteína, ésta puede remetilarse a metionina mediante dos vías. Una emplea como enzimas la metilenotetrahidrofolato reductasa y la metionina sintasa, con folato y vitamina B₁₂ como sustrato y cofactor, respectivamente. La otra emplea la enzima betaina: homocisteína metiltransferasa y, en este caso, la betaina es el dador de grupos metilos. Una ruta alternativa para la homocisteína conlleva su transformación en cisteína –que es un aminoáci-

Correspondencia: Dr. F. Blanco Vaca.

Servei de Bioquímica. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Sant Antoni Maria Claret, 167. 08025 Barcelona. España.

Correo electrónico: fblancova@hsp.santpau.es

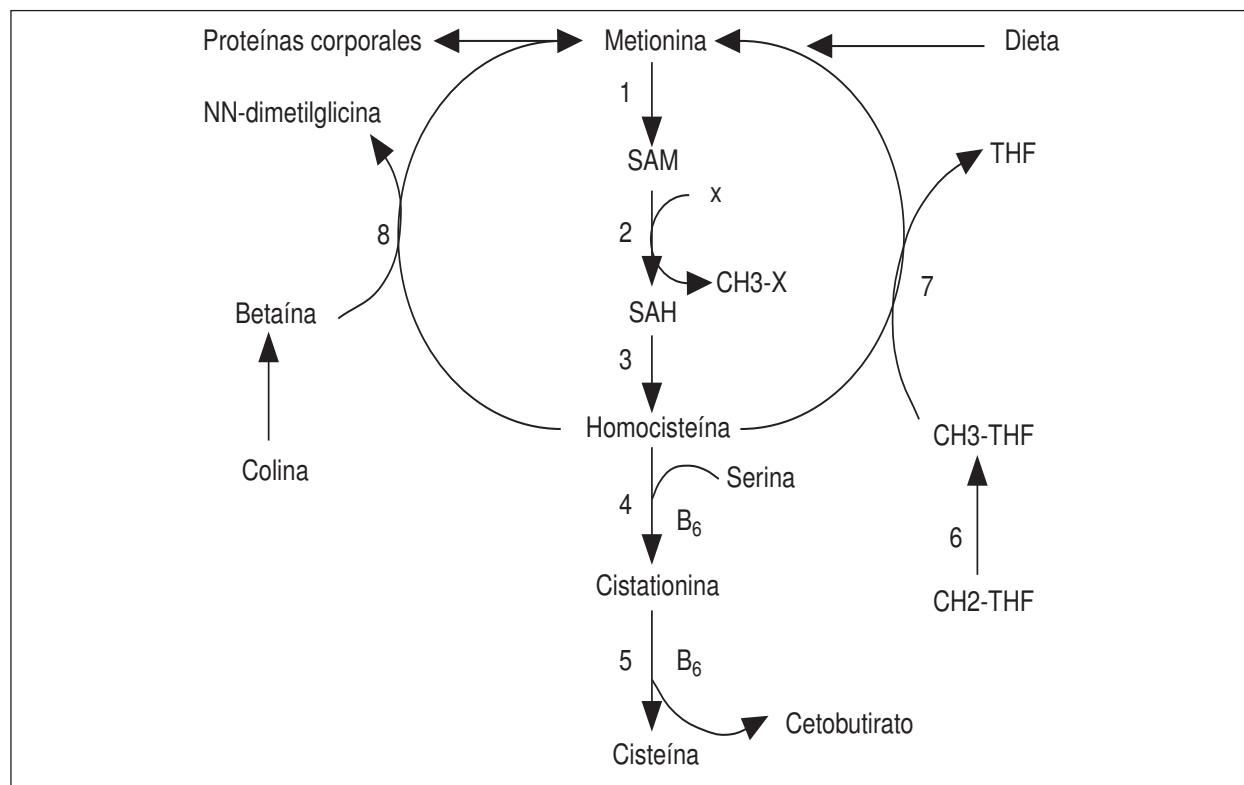


Figura 1. Metabolismo de la homocisteína. 1: L-metionina adenosiltransferasa; 2: metiltransferasas; 3: S-adenosilhomocisteína; 4: cistationina - beta - sintasa; 5: cistationina - gamma - liasa; 6: metilenotetrahidrofolato reductasa; 7: metionina sintasa; 8: betaína: homocisteína metiltransferasa; SAM: S-adenosilmetionina; X: aceptor de grupos metilos; SAH: S-adenosilhomocisteína; THF: ácido tetrahidrofólico.

do esencial- mediante la vía de la transulfuración, con la participación de las enzimas cistationina-beta-sintasa y cistationina-gamma-liasa, que tienen como cofactor la vitamina B_6 .

Causas de hiperhomocisteinemia

En la actualidad se tiende a considerar normohomocisteinemia a las concentraciones de homocisteína $<10 \mu\text{mol/l}$, *borderline* a cifras entre 10 y 15 $\mu\text{mol/l}$, e hiperhomocisteinemia a concentraciones $>15 \mu\text{mol/l}$ ⁵. Algunos hábitos de vida, como el tabaquismo, la ingesta de café o el sedentarismo, y algunas características fisiológicas, como el sexo masculino, la menopausia y la vejez, favorecen el desarrollo de hiperhomocisteinemia⁴. En algunos de estos casos, los mecanismos que producen esta asociación entre hábitos de vida y factores fisiológicos con el aumento de homocisteína son poco conocidos. En otros, subyace el control hormonal del metabolismo de la homocisteína, o el deterioro de la función renal y de la absorción de vitaminas que se asocian a la vejez. También diversos fármacos pueden causar hiperhomocisteinemia, en muchos casos por alteración de la concentración de vitaminas implicadas en el metabolismo de la homocisteína.

ína. Es el caso, entre otros, de diversos antiepilepticos, el metotrexato, la teofilina, la L-DOPA o el óxido nitroso⁴. Entre las alteraciones metabólicas y las enfermedades que pueden causar hiperhomocisteinemia se encuentran los déficit de vitaminas B_{12} , B_6 y folatos. Salvo en casos de malnutrición (p. ej., de la anorexia nerviosa) o malabsorción (p. ej., por déficit de factor intrínseco por gastritis atrófica o por resección gástrica), estas deficiencias son infrecuentes en nuestra población⁴. No es éste, sin embargo, el caso de las ingestas insuficientes de folatos⁶ que es causa frecuente de concentraciones subóptimas de esta vitamina. Esta ingesta insuficiente, si bien no necesariamente causa hiperhomocisteinemia, sí es un factor predisponente que interactúa con otras variables como las mencionadas. Por ejemplo, hábitos de vida, edad, sexo, ingesta de fármacos y enfermedades coexistentes y características genéticas (de las cuales la más frecuente es la variante termolábil de la metilenotetrahidrofolato reductasa, una forma molecular que enlentece la reacción que cataliza esta enzima y que se encuentra en forma homocigota en aproximadamente el 15% de nuestra población)⁷. También el hipotiroidismo induce hiperhomocisteinemia⁸ y, sobre todo,

una alteración importante de la función renal provoca de forma frecuente una hiperhomocisteinemia importante⁹. Esto es debido a que el riñón tiene un papel vital en el catabolismo de la homocisteína. Éste consiste en su metabolización en el túbulo renal más que en su excreción urinaria⁹. En algunos casos, como en los trasplantes, la hiperhomocisteinemia puede ser el resultado de la combinación de varios de estos factores, por ejemplo, declive de la función renal, ingesta de fármacos como la ciclosporina y la disminución de la concentración de folatos¹⁰. Más recientemente se han aportado pruebas de que las hepatopatías graves (en especial las alcohólicas) causan hiperhomocisteinemia por disminución de la masa de enzimas encargadas de su metabolismo y por favorecer el déficit de ácido fólico¹¹. También en algunas enfermedades inflamatorias crónicas, el cáncer y el sida se ha descrito un aumento de la concentración plasmática de homocisteína en parte debido a una mayor demanda vitamínica⁴.

Relación potencialmente causal entre hiperhomocisteinemia y alteraciones de la gestación

Existen evidencias sólidas de la relación, probablemente causal, entre la hiperhomocisteinemia y defectos del tubo neural, abortos de repetición y retraso de crecimiento intrauterino y preeclampsia¹². En el caso de los defectos del tubo neural, un estudio internacional, multicéntrico, doble ciego y aleatorizado concluyó que el ácido fólico previene de forma específica la recurrencia de defectos en el tubo neural¹³. Por ello, hoy día está ampliamente aceptada la prescripción de folatos a las gestantes. Sin embargo, aunque está recomendada antes de la séptima semana de embarazo, que es cuando se cierra el tubo neural, esta fecha es anterior a la de la primera visita de la mayoría de las embarazadas al obstetra. De ahí que algunos países hayan optado por el enriquecimiento de las harinas con folato¹⁴. Diferentes autores sostienen que el agente teratógeno que induce los defectos de tubo neural es la hiperhomocisteinemia por alteración de la función del receptor del N-metil-D-aspartato¹².

La asociación entre hiperhomocisteinemia y el riesgo de abortos de repetición también se suele atribuir al papel aterotrombótico de la hiperhomocisteinemia¹⁵. Los mismos mecanismos (entre ellos el aumento del estrés oxidativo) inducidos por la hiperhomocisteinemia, sin llegar a la trombosis y a la muerte fetal por infarto aterotrombótico, parecen estar en juego en algunos casos de retrasos de crecimiento intrauterino y en la preeclampsia¹².

Relación potencialmente causal entre hiperhomocisteinemia y aterotrombosis

Existe un considerable cuerpo de evidencia, aunque no definitivo, para considerar que la hiperhomocisteinemia tiene una relación causal en el desarrollo de la enfermedad aterotrombótica, aunque esta asociación es mucho más evidente en sujetos de alto riesgo que en la población general¹⁶⁻¹⁸. A favor de esta interpretación de causalidad están los datos obtenidos en un grupo de enfermedades hereditarias (las homocistinurias), en las que existe un aumento de más de 10 veces en la concentración plasmática de homocisteína. Este aumento se asocia con accidentes aterotrombóticos tempranos y repetitivos que ponen en riesgo la vida de estos pacientes¹⁹. En algunos de estos enfermos, la hiperhomocisteinemia grave mejora sustancialmente con tratamiento vitamínico (folatos + vitaminas B₆ y B₁₂), y ello se asocia con una disminución muy clara del riesgo cardiovascular¹⁹.

Existen mecanismos biológicos plausibles para explicar la aterotrombogenicidad de la hiperhomocisteinemia²⁰ y se está produciendo un incremento en las pruebas de la existencia de estos mecanismos en modelos animales²¹.

Existe, también, la prueba genética de que la hiperhomocisteinemia moderada comporta mayor riesgo de aterotrombosis. Así, un reciente metaanálisis concluye que el polimorfismo de la metilenotetrahidrofolato reductasa termolábil confiere un aumento del riesgo cardiovascular⁷. Por último, existen varios trabajos recientes que demuestran que la disminución de homocisteína en pacientes hiperhomocisteinémicos podría reducir los acontecimientos cardiovasculares²²⁻²⁸. Se espera, sin embargo, que la demostración (o el rechazo) definitivo de la posible relación causal entre hiperhomocisteinemia y enfermedad cardiovascular provenga de los resultados de al menos 8 estudios prospectivos de intervención que se desarrollan en la actualidad y en los que participan más de 40.000 individuos²⁹.

Relación potencialmente causal entre hiperhomocisteinemia y enfermedad de Alzheimer

Existen diferentes estudios retrospectivos que han encontrado que los pacientes con enfermedad de Alzheimer y otras formas de demencia presentan un aumento de la concentración de homocisteína en el plasma³⁰. Un estudio prospectivo realizado en 1.092 individuos que participan en el estudio de Framingham ha demostrado recientemente que a partir de 14 µmol/l el riesgo de desarrollar enfermedad de Alzheimer se dobla, y que esta relación es fuerte e inde-

pendiente¹. Aunque estas observaciones puedan resultar sorprendentes en un principio, la enfermedad de Alzheimer tiene ya varios factores de riesgo compartidos con la aterotrombosis, lo que sugiere la posibilidad de algunos mecanismos patogénicos comunes, especialmente el aumento del estrés oxidativo³⁰.

Tratamiento de la hiperhomocisteinemia

Un aspecto indudablemente positivo de la implicación de la hiperhomocisteinemia en diferentes enfermedades, incluso en algunos casos de forma causal, es la posibilidad de un tratamiento efectivo, barato y potencialmente seguro, como es el que contiene las vitaminas implicadas en su metabolismo (ácido fólico, vitaminas B₁₂ y B₆). Sin embargo, y como se ha comentado, se está a la espera de las pruebas definitivas sobre si este tratamiento disminuye no sólo la homocisteína en el plasma sino –lo que es más importante– la morbilidad de éstas. Las enfermedades cardiovasculares parecen ser, en este sentido, un primer paso que quizás podría seguir, en un futuro no muy lejano, la enfermedad de Alzheimer.

Agradecimiento

La investigación experimental en hiperhomocisteinemia en el laboratorio del autor está actualmente financiada por una ayuda de la Fundació La Marató de TV3 sobre trasplantes (expediente 003410).

Bibliografía

1. Seshadri S, Beiser A, Selhub J, Jacques PF, Rosenberg IH, D'Agostino RB, et al. Plasma homocysteine as a risk factor for dementia and Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 2002;346:476-83.
2. Mudd SH, Finkelstein JD, Refsum H, Veland PM, Malinow MR, Lentz SR, et al. Homocysteine and its disulfide derivatives. A suggested consensus terminology. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000;20:1704-6.
3. Blanco-Vaca F, Areclús R, González-Sastre F, Ordóñez-Llanos J, Queraltó-Compañó JM. Comparison of the abbott imx® and a high-performance chromatography method for measuring total plasma homocysteine. *Clin Chem Lab Med* 2000;38:327-9.
4. Blanco-Vaca F, Deulofeu R, Vilaseca MA, Chacón P, Dulin E. Determinación de homocisteína en plasma: metabolismo, metodología, interpretación de resultados y papel en la evaluación del riesgo cardiovascular. *Química Clínica* 2002;21:243-50.
5. Eikelboom JW, Lonn E, Genest J Jr, Hankey G, Yusuf S. Homocyst(e)ine and cardiovascular disease: a critical review of the epidemiological evidence. *Ann Intern Med* 1999;131:363-75.
6. Aranceta J, Serra-Majem L, Pérez-Rodrigo C, Llopis J, Matoix J, Ribas L, et al. Vitamins in spanish food patterns: the eVe study. *Public Health Nutr* 2001;4:1317-23.
7. Klerk M, Verhoeven P, Clarke R, Blom HJ, Kok FJ, Schouten EG. MTHFR C77CT polymorphism and risk of coronary heart disease: a meta-analysis. *JAMA* 2002;288:2023-31.
8. Nedrebo BG, Nygard O, Ueland PM, Lien EA. Plasma total homocysteine in hyper- and hypothyroid patients during 12 months of treatment. *Clin Chem* 2001;47:1738-41.
9. Joven J, Arcelús R, Camps J, Ordóñez-Llanos J, Vilella E, González-Sastre F, et al. Determinants of plasma homocyst(e)ine in patients with nephrotic syndrome. *J Mol Med* 2000;78:147-54.
10. Jacobsen DW. Acquired hyperhomocysteinemia in heart transplant recipients. *Clin Chem* 1998;44:2238-9.
11. Ferré N, Gómez F, Camps J, Simó JM, Murphy MM, Fernández-Balear J, et al. Plasma homocysteine concentrations in patients with liver cirrhosis. *Clin Chem* 2002;48:183-5.
12. López-Quesada EL, Vilaseca MA, González S. Homocisteína y gestación. *Med Clin (Barc)* 2000;115:352-6.
13. MRC vitamin study group. Prevention of neural tube defects: results of the medical research council vitamin study. *Lancet* 1991;338:131-6.
14. Jacques PF, Selhub J, Bostom AG, Wilson PWF, Rosenberg IH. The effect of folic acid fortification on plasma folate and total homocysteine concentrations. *N Engl J Med* 1999;340:1449-54.
15. Wouters MG AJ, Boers GHJ, Bloom HJ. Hyperhomocysteinemia: a risk factor in women with unexplained recurrent pregnancy loss. *Fertil Steril* 1993;60:820-4.
16. Refsum H, Ueland PE. Recent data are not in conflict with homocysteine as a cardiovascular risk factor. *Curr Opin Lipidol* 1998;9:533-9.
17. Homocysteine studies collaboration. Homocysteine and risk of ischemic heart disease and stroke: a meta-analysis. *JAMA* 2002;288:2015-22.
18. Acevedo M, Pearce GL, Kottke-Marchant K, Sprecher DL. Elevated fibrinogen and homocysteine levels enhance the risk of mortality in patients from a high-risk preventive cardiology clinic. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002;22:1042-5.
19. Yap S, Boers GHJ, Wilcken B, Wicklen DE, Brenton DP, Lee PJ, et al. Vascular outcome in patients with homocystinuria due to cystathione beta-synthase deficiency treated chronically. A multicenter observational study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001;21:2080-5.
20. Nappo F, De Rosa N, Marfella R, De Lucia D, Ingiosso D, Perna AF, et al. Impairment of endothelial functions by acute hyperhomocysteinemia and reversal by antioxidant vitamins. *JAMA* 1999;281:2113-8.
21. Hofmann MA, Lalla E, Lu Y, Gleason MR, Wolf BM, Tanfi N, et al. Hyperhomocysteinemia enhances vascular inflammation and accelerates atherosclerosis in a murine model. *J Clin Invest* 2001;107:675-83.
22. Rimm EB, Willett WC, Hu FB, Sampson L, Colditz GA, Manson JE, et al. Folate and vitamin B6 from diet and supplements in relation to risk of coronary heart disease among women. *JAMA* 1998;279:359-64.
23. Hackam DG, Peterson JC, Spence JD. What level of plasma homocyst(e)ine should be treated? Effects of vitamin therapy on progression of carotid atherosclerosis in patients with homocyst(e)ine levels above and below 14 µmol/l. *Am J Hypertens* 2000;13:105-10.
24. De Jong SC, Stehouwer CDA, van de Berg M, Geurts TW, Bouter LM, Rauwerda JA. Normohomocysteinemia and vitamin-treated hyperhomocysteinemia are associated with similar risks of cardiovascular events in patients with premature peripheral arterial occlusive disease. A prospective cohort study. *J Intern Med* 1999;246:87-96.
25. Taylor LM, Moneta GL, Sexton GJ, Schuff RA, Porter JM. Prospective blinded study of the relationship between plasma homocysteine and progression of symptomatic peripheral arterial disease. *J Vasc Surg* 1999;29:8-21.
26. Vermeulen J, Stehouwer CDA, Twisk JWR, Van Der Berg J, De Jong SC, Mackaay AJ, et al. Effect of homocysteine-lowering treatment with folic acid plus vitamin B6 on progression of subclinical atherosclerosis: a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2000;355:517-22.
27. Schnyder G, Roofi M, Pin R, Flammer Y, Lange GT, Eberli FR, et al. Decreased rate of coronary atherosclerosis after lowering of plasma homocysteine levels. *N Engl J Med* 2001;345:1593-600.
28. Van Dijk RA JM, Rauwerda JA, Steyn M, Twisk JWR, Stehouwer CDA. Long-term homocysteine-lowering treatment with folic acid plus pyridoxine is associated with decreased blood pressure but not with improved brachial artery endothelium-dependent vasodilation or carotid artery stiffness. A 2-year, randomized, placebo-controlled trial. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001;21: 2072-9.
29. Doshi SN, Moat SJ, McDowell IFW, Lewis MJ, Goodfellow J. Lowering plasma homocysteine with folic acid in cardiovascular disease: what will the trials tell us? *Atherosclerosis* 2002;165:1-3.
30. Loscalzo J. Homocysteine and dementias. *N Engl J Med* 2002;346:466-8.