

# Hiperhomocisteinemia, deficiencia de folato y aterosclerosis

C. Fernández-Miranda

Servicio de Medicina Interna. Unidad de Lípidos y Aterosclerosis. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid. España.

---

La homocisteína ha ido cobrando un gran interés en los últimos años al comprobarse que el aumento de sus valores plasmáticos está implicado en el desarrollo de diversas enfermedades, destacando especialmente su asociación con la aterosclerosis<sup>1-3</sup>. La hiperhomocisteinemia es de causa multifactorial y en ella influyen factores genéticos, nutricionales (deficiencia de folato, vitamina B<sub>12</sub> y B<sub>6</sub>) y de estilo de vida. La contribución genética es baja, aunque algo mayor en edades tempranas, y son los factores ambientales los que parecen estar más relacionados con el aumento de la homocisteína. En un estudio reciente realizado en adultos jóvenes se observó que la disminución de los valores séricos de folato y de vitamina B<sub>12</sub> contribuía aproximadamente en un 35% a las variaciones de la homocisteína. La participación genética en dichas variaciones era sólo de un 9% tras haber analizado 5 polimorfismos de enzimas implicadas en el metabolismo de la homocisteína, destacando la hiperhomocisteinemia debida a la interacción entre el genotipo de la metilentetrahidrofolato reductasa (MTHFR)-677TT y el folato sérico<sup>4</sup>. Esta mutación, que no es infrecuente en la población general, implica una menor actividad de la enzima en la remetilación de la homocisteína cuando los valores de folato están disminuidos. En cambio, se ha comprobado en otro estudio muy amplio de sujetos con diferentes edades, que el genotipo MTHFR-677TT no influye en el aumento de los valores de homocisteína cuando los de folato sérico se encuentran

elevados<sup>5</sup>.

El folato, vitamina hidrosoluble que pertenece al grupo de las vitaminas B, tiene un papel importante en la formación de ácidos nucleicos y en la remetilación de la homocisteína. Se considera que hay deficiencia de folato, que parece ser el más frecuente de los déficits vitamínicos, cuando sus valores séricos son inferiores a 6 ng/ml, y es un déficit severo cuando están por debajo de 3 ng/ml. A raíz de las investigaciones recientes se ha recomendado aumentar la ingestión de folato de 200 a 400 µg/día, pues aunque la dosis baja puede obviar grandes deficiencias relacionadas con la anemia megaloblástica, no evita los déficit subclínicos implicados en diversas enfermedades, como la aterosclerosis, los defectos del tubo neural, las complicaciones durante el embarazo y el parto, la enfermedad de Alzheimer y algunos tipos de cánceres<sup>6</sup>. El déficit de folato se ha relacionado con la aterosclerosis a través de la hiperhomocisteinemia, por sus efectos aterogénicos y trombogénicos. Sin embargo, algunos estudios recientes apoyan la posibilidad de que la deficiencia de esta vitamina produzca por sí misma una disfunción del endotelio, al comprobarse el efecto beneficioso del ácido fólico sobre la función endotelial con independencia de los cambios en los valores de homocisteína e incluso en pacientes sin hiperhomocisteinemia<sup>7</sup>. Este efecto del ácido fólico es importante, ya que la disfunción endotelial ha sido asociada a una mayor progresión de la aterosclerosis y a una incidencia más alta de episodios cardiovasculares<sup>8</sup>.

El estudio de Calpe-Berdiel et al<sup>9</sup>, que se publica en el presente número de la Revista, aporta resultados interesantes al comprobarse que la deficiencia parcial de folato no incrementa el área ni el número de lesiones arterioscleróticas en ratones alimentados con una dieta con un alto contenido en grasas saturadas. Parece razonable que estos resul-

---

Correspondencia: Dra. Consuelo Fernández-Miranda.  
Servicio de Medicina Interna. Unidad de Lípidos y Aterosclerosis. Hospital Universitario 12 de Octubre.  
Ctra. Andalucía, Km. 5,4. 28041 Madrid. España.  
Correo electrónico: cfmiranda@inicia.es

Recibido el 24 de diciembre de 2003 y aceptado el 8 de enero de 2004.

tados se deban, como indican los autores, a que la depleción de folato no era completa y que, además, no se acompañaba de hiperhomocisteinemia. Un dato interesante de este estudio es precisamente que no aumentaran los valores de homocisteína en los ratones con déficit de folato. Este hallazgo podría estar relacionado con la betaina, que es el donador de grupos metilos independiente del ciclo de los folatos, en la vía de la remetilación de la homocisteína a metionina. Es posible que la betaina, ante un déficit de folato, sea utilizada por el hígado de los ratones para intentar compensar esta deficiencia y poder mantener dicha remetilación<sup>10</sup>.

Los resultados del estudio de Calpe-Berdiel et al<sup>9</sup> tienen, además, interés por que aportan un modelo experimental en el ratón que permitirá estudiar la deficiencia de folato, independientemente de los valores de la homocisteína. Esta situación no ocurre en los humanos, en los que hay una relación inversa entre las concentraciones de homocisteína y las de folato, por lo que es importante mantener un aporte adecuado de esta vitamina. La corrección de la deficiencia de folato podrá realizarse con el consumo de alimentos que lo contienen en abundancia (vegetales, especialmente de hoja verde, frutas, legumbres, frutos secos), con la fortificación de las harinas con ácido fólico y con la administración de suplementos. La fortificación de las harinas, que se realiza ya en algunos países, ha demostrado en un estudio reciente un descenso de los valores bajos de folato del 22 a 1,7% y de la hiperhomocisteinemia (homocisteína > 13 µmol/l) del 18,9 al 9,8%<sup>11</sup>. Por otra parte, en un metaanálisis publicado hace pocos años se comprobó que la administración de folatos a la dosis de 0,5-5 mg/día disminuía un 25% los valores de homocisteína, con un descenso adicional del 7% cuando se añadía vitamina B<sub>12</sub> a una dosis media de 0,5 mg/día<sup>12</sup>. La dosis mínima de ácido fólico que produce el mayor descenso de homocisteína en pacientes con función renal normal se ha establecido en 0,8 mg/día<sup>13</sup>. En los pacientes con insuficiencia renal, y debido al importante papel del riñón en el metabolismo de la homocisteína, el descenso de sus valores plasmáticos es menor incluso con dosis muy elevadas de ácido fólico<sup>14</sup>.

Ya se dispone de resultados de ensayos clínicos de intervención, en los que el tratamiento de la hiperhomocisteinemia moderada con ácido fólico, junto con vitamina B<sub>12</sub> y/o B<sub>6</sub>, parece frenar la progresión de la aterosclerosis. Entre estos estudios cabe reseñar el realizado en pacientes con aterosclerosis carotídea, en los que 51 tenían homocis-

teinemia superior a 14 µmol/l y 50 inferior a estos valores; en todos ellos progresó la placa carotídea antes de ser tratados con vitaminas. Tras el tratamiento se observó una regresión de la placa que era similar en ambos grupos de pacientes<sup>15</sup>. Otro estudio a destacar es el realizado en 205 pacientes sometidos a angioplastia coronaria, en el que se comprobó que los asignados al grupo de folato tenían un porcentaje de reestenosis de las arterias coronarias menor que el de los controles (19,6 frente a 37,6%; p = 0,01)<sup>16</sup>.

En el metaanálisis publicado por Wald et al<sup>2</sup>, quienes se basaron en los datos obtenidos a favor de una relación causal entre la concentración de homocisteína y la enfermedad aterosclerótica, se calculó que una dosis diaria de 0,8 mg de ácido fólico podría reducir el riesgo de enfermedad coronaria en un 16% y el de ictus en un 24%.

Sin embargo, recientemente se han publicado los resultados del estudio VISP (Vitamin Intervention for Stroke Prevention) en 3.680 adultos con ictus isquémico, aleatorizados para recibir dosis altas o bajas de ácido fólico, vitamina B<sub>12</sub> y B<sub>6</sub>. El descenso de homocisteína no disminuyó la morbilidad vascular en ninguno de los 2 grupos. Una limitación del estudio ha sido su realización tras haberse instaurado la fortificación de las harinas con ácido fólico en los países donde se llevó a cabo; por ello no se logró la disminución de homocisteína que se esperaba y para la cual se había calculado el tamaño muestral y, en consecuencia, el ensayo podría carecer del suficiente poder estadístico<sup>17</sup>.

En la actualidad no se aconseja realizar un cribado de hiperhomocisteinemia en la población general e iniciar su tratamiento con folatos. Se deberá esperar a que otros grandes estudios prospectivos que se están llevando a cabo confirmen que el descenso de la homocisteinemia disminuye la morbilidad vascular<sup>18</sup>. No obstante, es conveniente determinar las concentraciones de homocisteína y, si están elevadas, tratar con folatos a los pacientes que reciban fármacos con efecto antifolato y a los que presenten episodios oclusivos arteriales o venosos que se consideren de alto riesgo, como los sujetos jóvenes, los que tengan antecedentes familiares, los que carezcan de factores de riesgo conocidos y los que presenten episodios recurrentes o de localizaciones infrecuentes. Habrá que tener en cuenta que los suplementos de ácido fólico, aunque no los folatos de los alimentos, pueden enmascarar una deficiencia de vitamina B<sub>12</sub>, especialmente en los ancianos, en quienes es más prevalente, por lo que se deberá descartar la carencia de esta vitami-

na antes de tratar la hiperhomocisteinemia. En cualquier caso, en los pacientes de edad avanzada, es aconsejable que los suplementos de ácido fólico se administren como una multivitamina que incluya también la vitamina B<sub>12</sub>.

En definitiva, teniendo en cuenta la relación entre hiperhomocisteinemia, déficit de folato y aterosclerosis, es importante que se promueva en la población general un aporte suficiente de esta vitamina. Como dicha relación no se demuestra en ratones alimentados con una dieta rica en grasas saturadas, será interesante seguir estudiando en ellos las alteraciones debidas a la deficiencia de folato cuando no hay hiperhomocisteinemia.

## Bibliografía

1. Homocysteine Studies Collaboration. Homocysteine and risk of ischaemic heart disease and stroke. A meta-analysis. *JAMA* 2002; 288:2015-22.
2. Wald DS, Law M, Morris JK. Homocysteine and cardiovascular disease: evidence on causality from a meta-analysis. *BMJ* 2002; 325:1202-6.
3. Fernández-Miranda C, Paz M, Aranda JL, Néñez V, Gómez P, Díaz-Rubio P, et al. Homocisteína y progresión de la aterosclerosis de la arteria carótida en pacientes con enfermedad coronaria. *Med Clin (Barc)* 2003;121:561-4.
4. Kluijtmans LA, Young IS, Boreham CA, Murray L, McMaster D, McNulty H, et al. Genetic and nutritional factors contributing to hyperhomocysteinemia in young adults. *Blood* 2003;101:2483-8.
5. De Bree A, Verschuren WM, Björke-Monsen AL, Van der Put NM, Heil SG, Trijbels FJ, et al. Effect of the methylenetetrahydrofolate reductase 677 → T mutation on the relations among folate intake and plasma folate and homocysteine concentrations in a general population sample. *Am J Clin Nutr* 2003;77:687-93.
6. González-Gross M, Sola R, Castillo MJ. Folato: una vitamina en constante evolución. *Med Clin (Barc)* 2002;119:627-35.
7. Verhaar MC, Stroes E, Rabelink TJ. Folate and cardiovascular disease. *Arterioscl Thromb Vasc Biol* 2002;22:6-13.
8. Schachinger V, Britten MB, Zeiher AM. Prognostic impact of coronary vasodilator dysfunction on adverse long-term outcome of coronary heart disease. *Circulation* 2000;101:1899-906.
9. Calpe-Berdiel L, Escola-Gil JC, Ribas V, Arcelus R, Blanco-Vaca F. Caracterización de un modelo murino en el que la deficiencia parcial de folato no induce hiperhomocisteinemia. *Clin Invest Arteriosclerosis* 2004;16:192-7.
10. Sun D, Wollin A, Stephen AM. Moderate folate deficiency influences polyamine synthesis in rats. *J Nutr* 2002;132:2632-7.
11. Bostom AG, Selhub J, Jacques PF, Rosenberg IH. Power shortage: clinical trials testing the "homocysteine hypothesis" against a background of folic acid-fortified cereal grain flour. *Ann Intern Med* 2001;135:133-7.
12. Homocysteine Lowering Trialists' Collaboration. Lowering blood homocysteine with folic acid based supplements: meta-analysis of randomised trials. *BMJ* 1998;316:894-8.
13. Wald DS, Bishop L, Wald NJ, Law MR, Hennessy E, McPartlin J, et al. Randomised trial of folic acid supplementation on serum homocysteine levels. *Arch Intern Med* 2001;161:695-700.
14. De Vriese AS, Verbeke F, Schrijvers BF, Lameire NH. Is folate a promising agent in the prevention and treatment of cardiovascular disease in patients with renal failure? *Kidney Int* 2002;61:1199-209.
15. 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.
16. Schnyder G, Roffi M, Pin R, Flammer Y, Lange H, Eberli FR, et al. Decreased rate of coronary restenosis after lowering of plasma homocysteine levels. *N Engl J Med* 2001;345:1593-600.
17. Toole JF, Malinow MR, Chambliss LE, Spence JD, Pettigrew LC, Howard VJ, et al. Lowering homocysteine in patients with ischaemic stroke to prevent recurrent stroke, myocardial infarction, and death. The vitamin intervention for stroke prevention (VISP) randomized controlled trial. *JAMA* 2004;291:656-75.
18. Graham IM, O'Callaghan P. The role of folic in the prevention of cardiovascular disease. *Curr Opin Lipidol* 2000;11:577-87.