

Servicio de Laboratorio Clínico. Hospital Clínico quirúrgico “Hermanos Ameijeiras”. La Habana

SOBRE EL METABOLISMO DE LA HOMOCISTEÍNA. IMPLICACIONES PARA LA NUTRICIÓN

Elba Luisa Rosabal Nieves¹.

RESUMEN

La homocisteína (Hcy) constituye un factor de riesgo de daño endotelial y enfermedad isquémica de comportamiento independiente de otros tradicionales como los lípidos séricos. La Hcy se origina de la metionina dentro de rutas metabólicas alternas de transulfuración y remetilación. Los estados deficitarios de folatos representan una causa importante de hiperhomocisteinemia. La hiperhomocisteinemia se asocia con incidencia incrementada de infarto de miocardio, trombosis vascular (arterial | venosa) y otros accidentes isquémicos territoriales | sistémicos. La suplementación con ácido fólico es la principal intervención nutricional en los estados de hiperhomocisteinemia. El consumo de “megadosis” de ácido fólico puede resultar en la reducción de los niveles séricos de Hcy, sin que se afecte la tasa de metilación del ADN: evento implicado en el daño trombótico. Las evidencias acumuladas hasta la fecha no son concluyentes en cuanto a los beneficios de la suplementación con ácido fólico sobre la incidencia de episodios isquémicos y/o trombóticos. **Rosabal Nieves EL. Sobre el metabolismo de la homocisteína. Implicaciones para la nutrición. RCAN Rev Cubana Aliment Nutr 2016;26(1):157-171. RNPS: 2221. ISSN: 1561-2929.**

Palabras clave: Homocisteína / Aterosclerosis / Trombosis arterial / Ácido fólico.

¹ Médico, Especialista de Primer Grado en Medicina General Integral. Especialista de Primer Grado en Laboratorio Clínico.

Recibido: 5 de Agosto del 2015. Aceptado: 5 de Octubre del 2015.

Elba Luisa Rosabal Nieves. Servicio de Laboratorio Clínico. Hospital Clínico quirúrgico “Hermanos Ameijeiras”. San Lázaro #701 e/t Marqués González y Belascoaín. Centro Habana. La Habana.

Correo electrónico: elbita@infomed.sld.cu

INTRODUCCIÓN

El metabolismo de la homocisteína (Hcy) ha sido objeto de especial interés desde los 1960s, cuando se describió que los pacientes aquejados de varios defectos genéticos cursaban con un aumento de la excreción urinaria de homocistina: un dímero de Hcy. Esta nueva condición fue denominada homocistinuria.¹⁻² Los pacientes en cuestión presentaban frecuentemente ectopia del cristalino, daño óseo y neurológico, y trombosis arterial y venosa. La base bioquímica de esta forma de homocistinuria (bastante frecuente por demás, y por lo tanto denominada clásica) es la deficiencia de la enzima cistationina β -sintasa. Las oclusiones vasculares que se producen en la homocistinuria suelen ser graves, y causan la muerte de aproximadamente el 50% de los individuos afectados antes de los treinta años de edad.³⁻⁴ Desde entonces un número creciente de estudios clínicos y epidemiológicos ha demostrado que la elevación (aunque sea moderada) de la concentración plasmática de Hcy constituye un factor de riesgo independiente de padecer una enfermedad vascular del territorio arterial cerebral, el sistema vascular periférico, y el árbol coronario.⁵⁻⁹

Los mecanismos fisiopatológicos propuestos mediante los cuales la hiperhomocisteinemia podría causar arterioesclerosis y trombosis comprenden la inhibición de la polimerización de la elastina y la desintegración de la capa elástica interna de los vasos, la hiperplasia de las células musculares lisas y el aumento de la síntesis del tejido conectivo extracelular; la degradación del glicocálix vascular y la membrana basal debido a una acumulación de proteín-glicosamino-glicanos; la activación de algunos factores de la coagulación; la estimulación de la síntesis de tromboxanos B₂ por las plaquetas; la disminución de la producción de sustancias

vasorrelajantes y antiagregantes del endotelio tales como el óxido nitroso; y la inhibición de la acción de la proteína C. La hiperhomocisteinemia es también un factor de riesgo de trombosis independiente de los factores trombogénicos convencionales, como los debidos a las alteraciones de la proteína C, la proteína S, el factor V, y la antitrombina III. Pero cuando la hiperhomocisteinemia concurre con alguna de estas alteraciones el riesgo de episodios tromboembólicos aumenta, lo que sugiere un efecto sinérgico.¹⁰⁻¹¹

El involucramiento de la homocisteína en la génesis de la enfermedad vascular arterial, y su interacción con otros factores reconocidos de daño aterosclerótico, obliga a las naturales consideraciones fisiopatológicas. Adicionalmente, cabe preguntarse si intervenciones nutricionales orientadas a la reducción de las cifras elevadas de Hcy podrían eventualmente resultar en disminución del riesgo vascular en los pacientes afectados.

Sobre el metabolismo de la homocisteína

La metionina procedente tanto de la dieta como del catabolismo de las proteínas endógenas es transformada en Hcy mediante tres reacciones sucesivas que transcurren en la célula. La metionina es la única fuente de Hcy en los vertebrados.¹²

Tras su formación, el metabolismo de la Hcy se bifurca ulteriormente para originar dos rutas independientes: una de transulfuración y otra de remetilación. En la ruta de la transulfuración, la Hcy se transforma a cisteína mediante dos reacciones dependientes de la vitamina B₆. La primera de estas reacciones es catalizada por la enzima cistationina β -sintasa, y en ella, la Hcy se condensa con una molécula de serina para formar cistationina. En condiciones fisiológicas esta reacción es irreversible. En la segunda reacción de la ruta de la transulfuración, la enzima

cistationina γ -liasa cataliza la escisión de la cistationina para dejar formados cisteína y α -oxobutirato.¹²

En la ruta de la remetilación, la Hcy se metila para formar metionina mediante dos rutas metabólicas independientes en las que participan respectivamente las enzimas 5-metil-tetrahidrofolato-homocisteína-S-metiltransferasa y la betaína-homocisteína-metil-transferasa. La primera de estas enzimas se encuentra en la mayoría de las estirpes celulares y requiere de 5-metiltetrahidrofolato como fuente de grupos metilo y de metilcobalamina como cofactor. La segunda de las enzimas se encuentra en el hígado y (en menor proporción) en el riñón y las glándulas suprarrenales, y emplea betaína como fuente de grupos metilo. La acción de ambas reacciones permite conservar constantes las concentraciones plasmáticas de la metionina, a la vez que mantener ciertas concentraciones de S-adenosilmetionina. En los humanos, cerca del 50% de la Hcy es convertida en metionina mediante remetilación.¹²

La concentración plasmática de metionina determina la ruta metabólica que debe seguir la Hcy. Cuando la metionina plasmática se encuentra aumentada, se estimula la transulfuración mediante 2 mecanismos adaptativos. En uno de ellos, de acción inmediata, aumenta el flujo de la transulfuración y con ello la concentración de la S-adenosilmetionina, a la vez que disminuye la tasa de remetilación.¹² Cuando disminuye la concentración de metionina en la sangre, la concentración de los metabolitos y la actividad de las enzimas cambian en dirección opuesta. Este mecanismo de regulación asegura una conservación eficiente de la metionina a través de la remetilación.^{12,15}

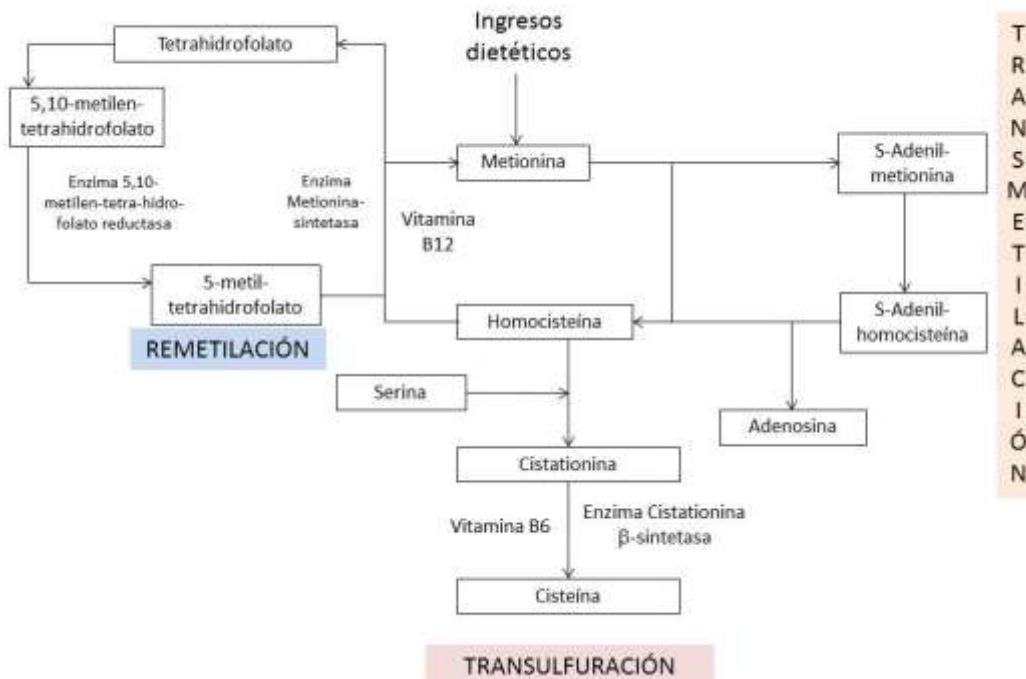
La S-adenosilmetionina, a su vez, regula la transulfuración y la transmetilación de la Hcy. Cuando aumenta la concentración tisular de S-adenosilmetionina, se activa la

enzima cistationina β -sintasa, y se incrementa el flujo de la transulfuración. Paralelamente, se inhibe la enzima metileno-tetrahidro-folato-reductasa y disminuye la tasa de remetilación hepática de la Hcy. Por lo tanto, aumenta en el corto plazo la síntesis de cistationina, mientras disminuye la formación de 5-metil-tetrahidro-folato. A mediano plazo, disminuye la síntesis de las enzimas que participan en la remetilación, y se incrementa la de la cistationina β -sintasa. Así, la síntesis endógena de metionina y S-adenosilmetionina está regulada por las necesidades metabólicas de las células, y al mismo tiempo, sirve para mantener las concentraciones de Hcy dentro de un intervalo no tóxico.^{12,15}

Cuando la síntesis de Hcy aumenta, o se inhibe su catabolismo, aumenta la exportación de esta molécula hacia el espacio extracelular. Esta tasa de exportación refleja el balance entre la síntesis y la utilización de la Hcy. Por esta razón, la concentración extracelular de Hcy, y en particular la del plasma, son indicadores de la actividad de las enzimas y de la disponibilidad de cofactores y sustratos involucrados en su metabolismo. La vida media de la Hcy en la sangre oscila entre 12 y 24 horas.^{12,15}

En virtud de lo anterior, la Hcy actúa como un aminoácido intermediario entre dos rutas metabólicas: una que genera metionina (que es un aminoácido esencial) en la cual participan folatos y la vitamina B₁₂; y otra que es irreversible y se desarrolla bajo el control de la vitamina B₆. En este paso la cisteína se sintetiza vía cistationina.^{12,15} El balance entre estas dos rutas metabólicas es dependiente del contenido de los grupos metilo de la dieta, y que son aportados por la metionina o la colina.

Figura 1. Rutas metabólicas de la homocisteína.



Modificado de: Referencias [13], [14].

Sobre las causas de la hiperhomocisteinemia

La Hcy existe normalmente en el plasma en 4 formas (que incluyen las especies libres): la Hcy, la homocistina, el disulfuro mixto Hcy-cisteína, y la Hcy unida a proteínas. Esta última fracción representa el 80.0% del total. Luego, la Hcy plasmática total resulta de la suma de todas las especies circulantes de Hcy.¹⁶

La hiperhomocisteinemia se establece ante valores de Hcy > 15 $\mu\text{mol.L}^{-1}$. La gravedad de la hiperhomocisteinemia se puede calificar según la siguiente escala: *Moderada*: 15 – 24 $\mu\text{mol.L}^{-1}$; *Elevada*: 50 – 100 $\mu\text{mol.L}^{-1}$; y *Grave*: > 100 $\mu\text{mol.L}^{-1}$; respectivamente.

Se han reconocido diversos eventos entre hereditarios, patológicos, nutricionales, y farmacológicos capaces de inducir hiperhomocisteinemia. El sexo y la edad son las causas fisiológicas más importantes de la elevación de la homocisteína en el plasma. Los niveles séricos de tHcy aumentan con la edad en cualquiera de los dos sexos, debido en parte a la disminución fisiológica de la función renal, y en parte a deficiencias vitamínicas que son la consecuencia de una menor absorción intestinal. Se han reportado diferencias significativas en las concentraciones séricas de tHcy entre niños menores y mayores de 10 años.¹⁷ Se ha descrito también que, en los sujetos con edades mayores de 90 años, los niveles de tHcy se encuentran disminuidos.⁴ La supervivencia del sujeto se ha asociado con niveles disminuidos de tHcy.^{4,18}

Las mujeres presentan valores de tHcy menores que los hombres hasta la menopausia, momento en el que los niveles de tHcy se hacen iguales para ambos sexos.¹⁹ Se ha descrito una correlación inversa entre los niveles séricos de estradiol y tHcy. Durante la gestación se produce una disminución de los niveles de tHcy.¹⁹

Tabla 1. Causas de la hiperhomocisteinemia

- Deficiencia de cistationina β -sintetasa
- Deficiencia de metionina-sintetasa
- Deficiencia de metilen-tetrahydro folato reductasa
- Deficiencia de vitamina B12
- Deficiencia de vitamina B6
- Deficiencia de folato
- Oxidación de la metilcobalamina por óxido nitroso
- Fármacos que interfieren en el metabolismo de los folatos: Isoniazida
- Enfermedad renal crónica
- Enfermedades autoinmunes
- Síndromes de mala absorción intestinal.
- Edad
- Sexo
- Estilos de vida
- Causas hereditarias

Fuente: Referencia [12].

La deficiencia de la enzima cistationina β -sintetasa es la causa más frecuente de homocistinuria, y se suele denominar homocistinuria clásica al haber sido el primer cuadro bioquímico descrito de esta condición.²⁰ La homocistinuria clásica se hereda de forma autosómica recesiva, y se presenta en aproximadamente 1 de cada 334,000 nacimientos en todo el mundo. En algunas regiones y países, esta incidencia es considerablemente mayor. A modo de ejemplo, en Irlanda se ha registrado en 1 de cada 10,000 nacidos. Los pacientes con homocistinuria clásica presentan retardo

mental, luxación del cristalino y anomalías esqueléticas. Sin embargo, es el desarrollo de enfermedad vascular prematura, y en concreto el tromboembolismo, lo que hace peligrar su vida desde edad muy temprana.²⁰

Las alteraciones de la ruta de remetilación originan otras formas de homocistinuria. Las alteraciones de la ruta de la remetilación pueden originarse, a su vez, en trastornos del metabolismo del ácido fólico, o por un déficit de cobalamina. En estas variantes hay un suministro inadecuado del cosustrato 5-metiltetrahydrofolato: la principal forma de folato en la sangre y tejidos, o de la coenzima metilcobalamina, debido a un defecto en una de las enzimas involucradas en el proceso de activación de estas coenzimas. La existencia de diferentes mutaciones en el gen de la metilen-tetrahydro-folato-rreductasa (MTHFR) se ha correlacionado con elevaciones moderadas de los niveles plasmáticos de Hcy.²¹

Entre las causas adquiridas de hiperhomocisteinemia se pueden contar las inducidas por cuadros deficitarios de folato, cobalamina, y/o vitamina B₆; la acción de medicamentos especificados, y la falla renal.²² La Hcy plasmática también está elevada en la anemia perniciosa, la gastritis atrófica, y los síndromes de mala absorción intestinal.²²

El metotrexato (citostático que actúa como un antagonista del metabolismo del ácido fólico) aumenta la concentración plasmática de Hcy.²³ Los antiepilépticos difenilhidantoína y carbamazepina inducen hiperhomocisteinemia, posiblemente debido a interferencias con la síntesis y/o utilización de los folatos.²⁴

Los cuadros deficitarios de folatos, además de anemia megaloblástica, inducen hiperhomocisteinemia en el 94.8% de las veces.²⁵ La prevalencia de la hiperhomocisteinemia es incluso del 84.0% cuando la concentración plasmática de folato está levemente disminuida (lo que sería

considerada como una deficiencia subclínica). En las madres de hijos con defectos del tubo neural se han encontrado valores plasmáticos elevados de Hcy.²⁶

El tratamiento con ácido fólico durante el embarazo previene los defectos del desarrollo embrionario relacionados con la maduración del tubo neural. Sin embargo la administración de folatos, aunque disminuye significativamente la concentración de Hcy, no reduce la metilación del ADN.²⁷ Adicionalmente, dosis altas de ácido fólico causan disminución variable de la Hcy en sujetos sanos sin deficiencia de folatos.²⁸

La deficiencia de cobalamina es otra de las causas adquiridas de hiperhomocisteinemia.²⁹ Como quiera que la cobalamina actúa como donante de grupos metilo dentro de la ruta de la remetilación de la Hcy, la disminución de las concentraciones celulares de este cofactor inhiben la remetilación, y con ello, provocan un aumento de los niveles sanguíneos de la Hcy. En los pacientes con deficiencia clínicamente manifiesta de cobalamina, la concentración sérica de Hcy es, en el 98.7% de las veces, significativamente superior a las observadas en los individuos sanos. En la deficiencia subclínica de cobalamina, la concentración sanguínea de Hcy es dos veces mayor a la observada en los individuos controles, y superior a la encontrada en los heterocigotos para la deficiencia de la enzima cistationina β -sintasa. La administración parenteral de 1 miligramo de hidroxicobalamina durante dos semanas normaliza los valores de homocisteína.³⁰

La deficiencia de vitamina B₆ afecta significativamente la velocidad de las reacciones que transforman la Hcy en cisteína al disminuir la actividad de las enzimas cistationina β -sintasa y cistationina γ -liasa.³¹ Igualmente, la deficiencia de vitamina B₆ puede inducir un aumento de las concentraciones de Hcy en sangre tras una

sobrecarga oral de metionina en humanos y ratas.³¹ La hiperhomocisteinemia provocada se corrige después de la inclusión de vitamina B₆ en la dieta.³¹

En los pacientes con fallo renal crónico, o recién trasplantados, la Hcy aumenta en la sangre, probablemente por una disminución de la excreción renal de la misma, o la reducción de su catabolismo.³² La Hcy se correlaciona positivamente con la creatinina sérica.³² En la insuficiencia renal crónica los niveles séricos de Hcy pueden ser de 2 – 4 veces mayores que lo normal.³²⁻³³ Por extensión, el aclaramiento de creatinina se asocia débilmente con las concentraciones plasmáticas de Hcy.³³ Los valores elevados de Hcy disminuyen tras la diálisis. Probablemente la hiperhomocisteinemia juegue un papel importante en la marcada susceptibilidad de estos pacientes a desarrollar enfermedad vascular prematura.³³

Impacto de la hiperhomocisteinemia sobre el endotelio vascular y la coagulación sanguínea

McCully describió en 1969 alteraciones anatomopatológicas del miocardio en los sujetos con hiperhomocisteinemia que incluían la proliferación del músculo liso, la estenosis arterial progresiva, y los trastornos hemostáticos.³⁴⁻³⁵ McCully propuso que el incremento moderado y sostenido en el tiempo de la Hcy podría contribuir al desarrollo independiente de aterosclerosis. La aterosclerosis se hace manifiesta en los pacientes con elevaciones moderadas de la Hcy a partir de la tercera o la cuarta década de la vida como una enfermedad coronaria prematura y episodios recurrentes de trombosis sanguínea.³⁴⁻³⁵

Los niveles plasmáticos elevados de Hcy representan un factor de riesgo de desarrollo de la enfermedad arterial coronaria (EAC). La hiperhomocisteinemia

está presente en el 13% de los pacientes con arteriopatía coronaria, el 35% de los enfermos con enfermedad cerebrovascular, y el 47% de los diagnosticados con una arteriopatía periférica.³⁶ El riesgo de eventos coronarios | cerebrales es de 1.5 – 3.0 veces mayor en aquellos sujetos que se presentan en ayunas con niveles séricos de Hcy > 15 $\mu\text{mol.L}^{-1}$. El riesgo de infarto del miocardio puede ser de 3 – 4 mayor en los pacientes con elevación moderada de la Hcy cuando se les compara con el resto de la población general.³⁶⁻³⁷ El riesgo de trombosis venosa recurrente asociada a la hiperhomocisteinemia moderada puede ser de 2 – 3 veces mayor. La capacidad de la Hcy como predictor de eventos cardiovasculares adversos no es afectada por el estado de la enfermedad aterosclerótica.³⁶⁻³⁷ El riesgo cardiovascular predicho por un incremento de 5 $\mu\text{mol.L}^{-1}$ en la Hcy total es equivalente al inducido por un aumento de 20 mg.dL^{-1} en el colesterol plasmático.³⁷

La Hcy plasmática también está incrementada en entidades que cursan con cambios ateroscleróticos tales como la hipertensión arterial,³⁸ la Diabetes mellitus,³⁹ el hipotiroidismo,⁴⁰ el lupus eritematoso sistémico,⁴¹ la artritis reumatoide,⁴² la psoriasis,⁴³ e incluso los eventos cardiovasculares que ocurren en las mujeres menopáusicas.⁴⁴

Los niveles séricos elevados de Hcy pueden potenciar los efectos deletéreos de otros eventos protrombóticos. En sujetos homocigóticos para la mutación R506Q (en la que la arginina sustituye a la glutamina que debería ocupar la posición 506) del gen codificador del factor V de coagulación (también conocido como el factor V de Leiden), la concurrencia de homocisteinuria incrementa desproporcionadamente el riesgo de trombosis.⁴⁵

Asociaciones entre el daño arterial y la hiperhomocisteinemia. Mecanismos probables de acción

Se ha anotado una asociación significativa entre la hiperhomocisteinemia y la trombosis arterial. Los episodios tromboticos son más frecuentes entre los pacientes que muestran valores aumentados en sangre de Hcy. Entre los mecanismos que podrían explicar por qué la hiperhomocisteinemia podría producir trombosis se incluyen la injuria de la pared endotelial, el aumento de la adhesividad de las plaquetas, el incremento del depósito de partículas de LDL en la pared arterial, y la activación de la cascada de coagulación.⁴⁶ La Hcy puede producir descamación del endotelio de la aorta, proliferación de las células musculares lisas con acúmulo de colágeno, y disminución de la vida media plaquetaria.⁴⁶ La superficie endotelial dañada expresa sustancias procoagulantes. En presencia de Hcy, las células endoteliales aumentan la expresión del factor V de coagulación y la activación de la protrombina.

La Hcy produciría daños endoteliales mediante mecanismos pro-oxidativos facilitados por el grupo sulfhidrilo presente en su estructura.⁴⁷ La generación local de especies reactivas de oxígeno provoca, a su vez, la oxidación de las lipoproteínas y la consiguiente captación por los macrófagos de la pared vascular. La lipoproteína Lp(a) puede cambiar su afinidad por la fibrina tras su oxidación por la Hcy.⁴⁸

Por otra parte, la Hcy es un potente inhibidor de la trombomodulina: un importante activador de la proteína C, lo que bloquea la vía fisiológica de anticoagulación.⁴⁹ En los estados alterados de la Hcy también se han encontrado afectaciones de la unión a la antitrombina III, el activador tisular del plasminógeno, y la secreción del factor VIII, entre otros.⁵⁰⁻⁵¹

La Hcy podría promover igualmente la aterogénesis.⁵²⁻⁵³ Se ha demostrado una relación causal entre la hiperhomocisteinemia y la aterosclerosis en ratones deficientes de apo-E. Probablemente la toxicidad endotelial, la oxidación de las LDL y los efectos protrombóticos de la Hcy sean algunos de los mecanismos implicados en esta asociación. Se han encontrado valores elevados de los marcadores del estrés del retículo endoplásmico, de estrés oxidativo, y de inflamación en animales alimentados con altas dosis de metionina. Por lo tanto, todo parece indicar que varias vías están involucradas en la aterosclerosis, aunque todavía se desconoce la contribución de cada una de ellas al evento aterosclerótico último.

Además de los efectos señalados más arriba, la hiperhomocisteinemia produce *in vitro* efectos deletéreos en las plaquetas,⁵⁴ las células vasculares del músculo liso,⁵⁵ la coagulación y los procesos de inflamación.⁵⁶ La hiperhomocisteinemia puede ejercer tales efectos al reducir la disponibilidad de óxido nítrico y estimular directamente la mitosis de las células vasculares del músculo liso.⁵⁷

No solo la Hcy, sino su metabolito precursor: la S-adenosil-homocisteína (SAH) podría ser responsable igualmente de los adversos efectos cardiovasculares observados en la hiperhomocisteinemia.⁵⁸ De hecho, la SAH podría ser un marcador más sensible de daño cardiovascular que la tHcy.⁵⁸ Se ha descrito la sinergia que se produce entre la SAH y la tHcy en el daño del ADN celular, probablemente a través de un mecanismo que implica las especies reactivas de oxígeno y que provoca la hipometilación del ADN.

El incremento de los niveles de SAH en situaciones de hiperhomocisteinemia, y su papel como inhibidor de las reacciones de metilación, podría dar lugar a la hipometilación del ADN.⁵⁹ Se ha demostrado una correlación inversa entre el *status* de metilación del ADN leucocitario y

los niveles plasmáticos de Hcy en individuos sanos. Por el contrario, en pacientes alcohólicos los niveles elevados de Hcy se asocian con el incremento de la metilación del ADN.

En condiciones fisiológicas, la adenosina es producida de manera continua por diversos tipos celulares, entre ellos las células endoteliales y las células musculares lisas, después de hidrólisis extra- e intracelular del adenosín-mono-fosfato (AMP) gracias a la actividad de la enzima 5'-nucleotidasa. En una segunda vía, la adenosina se libera de forma continua por la acción de la enzima S-adenosil-homocistein-hidrolasa sobre la SAH para dar lugar a la Hcy. En condiciones de hipoxia, la hidrólisis de AMP aumenta, y esta vía de síntesis de adenosina se hace mayoritaria. La adenosina extracelular entra en la célula mediante transportadores y es degradada a inosina por la acción de la enzima adenosín-deaminasa, o refosforilada a AMP por la enzima adenosina-quinasa.

La adenosina intracelular es transportada mediante receptores de membrana de adenosina al espacio extracelular. Cuando se produce un aumento intracelular de Hcy, la reacción (reversible) catalizada por la enzima S-adenosil-homocisteína-hidrolasa cambia de sentido, produciéndose un aumento de la SAH a expensas de la adenosina endógena. La SAH se une a metiltransferasas con una afinidad mayor que la S-adenosil-metionina, e inhibe potentemente la mayoría de las reacciones de metilación. Así, la SAH actúa como un inhibidor de la remetilación de la Hcy a metionina.

La adenosina endógena se libera en respuesta a numerosas situaciones de estrés y daño celular para, de una forma autocrina, ejercer un papel protector. Así, la adenosina ejerce en el corazón efectos negativos directos inotrópicos, dromotrópicos, y cronotrópicos; e incrementa la tolerancia a la isquemia-repercusión, en un fenómeno

denominado “precondicionamiento isquémico”. En relación con el tono vascular, la adenosina es un potente vasodilatador que ejerce su acción de dos maneras: primero, estimulando directamente el endotelio y las células musculares lisas del vaso; y segundo, bloqueando indirectamente la síntesis de vasoconstrictores como la angiotensina II, e inhibiendo la liberación de renina. A nivel celular, la adenosina inhibe la liberación de la norepinefrina presináptica, y reduce la respuesta vasoconstrictora postsináptica en respuesta a la estimulación de los α -adrenorreceptores.

La mayoría de los efectos adversos de la hiperhomocisteinemia como el daño vascular, la disfunción endotelial, la proliferación de las células musculares lisas, el aumento de la síntesis de colágeno, la activación plaquetaria, la trombogénesis y la inflamación se ajustan a lo esperado tras la estimulación del receptor de adenosina. La estimulación del receptor de adenosina inhibe la agregación de trombocitos, la expresión de la P-selectina y el factor de necrosis tumoral, y previene la formación de tromboembolia. Asimismo, la adenosina es un potente anti-inflamatorio, al disminuir la expresión de moléculas de adhesión endotelial, suprimir la generación de superóxido por estimulación de los neutrófilos, y modular la producción de citoquinas. El receptor de adenosina regula la proliferación vascular: evento clave en el proceso de remodelación celular que en última instancia origina el fallo cardíaco.

En situaciones de hiperhomocisteinemia, la concentración intracelular de adenosina disminuye. Esta disminución de adenosina intracelular podría contribuir al aumento del riesgo vascular. Como consecuencia, se produce la estimulación del receptor de adenosina a fin de aumentar la captación de adenosina extracelular hacia el interior de la célula.

Recientemente se ha demostrado en eritrocitos aislados que la HHcy acelera significativamente la captación intracelular de adenosina, asociado a un incremento intracelular de SAH, que se inhibe por bloqueo del receptor transportador. Por tanto, algunos estudios realizados en HHcy experimental, así como uno realizado en pacientes con homocistinuria, han demostrado evidencia de que en situación de, HHcy, se acelera la captación celular de adenosina, debido al incremento intracelular de la síntesis de SAH. Este efecto es más pronunciado en situaciones de mayor concentración extracelular de adenosina, tal como inflamación, hipoxia o isquemia, que limitan la estimulación del receptor de adenosina, con el objeto de proteger el tejido dañado.

De la efectividad de las intervenciones nutricionales sobre la hiperhomocisteinemia y el daño vascular

Habiendo anotado las asociaciones entre la hiperhomocisteinemia y el daño vascular, es solo natural explorar si la reducción de los valores séricos elevados de Hcy se podrían traducir en una disminución significativa del riesgo de trombosis | accidente isquémico arterial. Los estados deficitarios de folatos se destacan entre las causas de hiperhomocisteinemia. Luego, se podría hipotetizar que los ingresos elevados de folatos podrían conducir a valores séricos disminuidos de Hcy, y de esta manera, un menor riesgo de daño isquémico.

Existe consenso en que la dieta “occidental” (tal y como se ha incorporado en casi todo el mundo) no satisface los requerimientos diarios de ácido fólico.⁶⁰ Por otro lado, los requerimientos poblacionales | individuales de folatos se han revisado al alza.⁶¹ Por consiguiente, la suplementación con “megadosis” de ácido fólico debería ser la principal intervención nutricional en la hiperhomocisteinemia.⁶²⁻⁶³

De lo anteriormente dicho se podría concluir que la reducción de las cifras plasmáticas de Hcy iría seguida de la disminución del riesgo cardiovascular. Como quiera que la elevación de la Hcy plasmática se ha observado concurrentemente con cuadros deficitarios de ácido fólico, es solo natural proponer la administración exógena de esta vitamina para lograr la caída hasta la normalidad de los valores elevados de la Hcy, y en el proceso, reducir el riesgo de daño vascular.

Se ha propuesto iniciar la suplementación con 400 µg diarios de ácido fólico, para después incorporar hasta 5,000 µg si los niveles séricos de Hcy permanecen elevados. Si no se observara la respuesta terapéutica deseada, la incorporación de otras vitaminas al régimen de suplementación traería beneficios marginales. En estos casos es aconsejable agregar al régimen de suplementación vitamina B₁₂ a dosis diaria de 1 miligramo. Si los niveles séricos de homocisteína en ayunas son inferiores a 12 µmol.L⁻¹, estaría indicada la vitamina B₆ (léase también piridoxina), en dosis de 250 µg. La vitamina B₆ no tiene efecto sobre los niveles séricos de Hcy en ayunas, pero reduce los de Hcy posmetionina entre un 20 – 30%.

Si los niveles de Hcy permanecen elevados en la sangre, puede ser útil el tratamiento con betaína. La suplementación antioxidante con vitamina C puede ayudar a revertir la disfunción endotelial producida por la hiperhomocisteinemia.

Se ha alcanzado una reducción significativa de la hiperhomocisteinemia mediante tratamiento con ácido fólico.⁶⁴ El consumo oral de ácido fólico resultó en una reducción de 3 µmol.L⁻¹ de la concentración plasmática de Hcy.

El efecto de la suplementación con folatos debería trasladarse a la incidencia de accidentes coronarios. Una disminución de 3 µmol.L⁻¹ de la Hcy plasmática se

acompañaría de una caída del 77% del riesgo de enfermedad arterial coronaria, y del 19% del de infarto agudo del miocardio.⁶⁵⁻⁶⁷

Sin embargo, no parece que la suplementación con “megadosis” de folatos modifique la tasa de metilación del ADN.⁶⁸ Tampoco parece que la reducción en el riesgo de eventos cardiovasculares se traduzca en una disminución epidemiológicamente significativa de la morbimortalidad aterosclerótica como para sostener recomendaciones de alcance poblacional sobre la suplementación con ácido fólico.⁶⁹ Es probable que el impacto de la suplementación con ácido fólico ocurra a través de vías independientes del metabolismo de la homocisteína.⁷⁰ El camino está abierto entonces para nuevas indagaciones clínicas y nutricionales en la naturaleza de la asociación entre la homocisteína y el endotelio vascular.

CONCLUSIONES

La homocisteína ha sido señalada como un factor de riesgo no tradicional (léase también emergente) de la lesión endotelial, el daño aterosclerótico y la enfermedad vascular, a la conclusión de estudios hechos en sujetos afectados por errores congénitos del metabolismo, entidades autoinmunes, y cohortes epidemiológicas. El metabolismo de la homocisteína se superpone sobre disfunciones plaquetarias, estados protrombóticos, inflamación, ambientes prooxidantes y polimorfismos genéticos para desencadenar, perpetuar, y agravar el daño endotelial que evolucionara eventualmente hasta la aterosclerosis, la isquemia, y el infarto tisular. La suplementación con “megadosis” de ácido fólico pudiera atenuar la hiperhomocisteinemia, pero aún está por demostrarse si esa respuesta se traslada a una reducción de la incidencia de eventos cardio- y cerebro-vasculares agudos como para aconsejar políticas poblacionales de suplementación con este cofactor. Una mejor

comprensión de las rutas bioquímicas, y los actores moleculares en ellas involucradas, que resultan en lesión endotelial e instalación de la lesión aterosclerótica hará posible una apreciación superior del empleo del ácido fólico, así como de otras vitaminas del complejo B, como protectores de la integridad del árbol arterial.

AGRADECIMIENTOS

Dr. Sergio Santana Porbén, Editor-Ejecutivo de la RCAN Revista Cubana de Alimentación y Nutrición, por la ayuda prestada en la preparación de este ensayo.

SUMMARY

Homocysteine (Hcy) is a risk factor for endothelial damage and ischemic disease independent in its behavior from other traditional ones such as serum lipids. Homocysteine originates from methionine within alternate metabolic routes of transsulfuration and remethylation. Deficient folate states represent an important cause of hyperhomocysteinemia. Hyperhomocysteinemia is associated with increased incidence of myocardial infarction, vascular (arterial / venous) thrombosis, and other territorial / systemic ischemic accidents. Supplementation with folic acid is the main nutritional intervention in the hyperhomocysteinemia states. Consumption of folic acid "megadoses" might result in reduction of Hcy serum levels without affecting the rate of DNA methylation: an event implicated in thrombotic damage. Evidences accumulated up to this day are not conclusive regarding the benefits of folic acid supplementation upon incidence of ischemic and/or thrombotic episodes. Rosabal Nieves EL. On the metabolism of homocysteine. Implications for nutrition. RCAN Rev Cubana Aliment Nutr 2016;26(1):157-171. RNPS: 2221. ISSN: 1561-2929.

Subject headings: Homocysteine / Atherosclerosis / Atherothrombosis / Folic acid.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. du Vigneaud V. Interrelationships between choline and other methylated compounds. *Biol Symposia* 1941;5(234): 1942-3.
2. Carson NA, Cusworth DC, Dent CE, Field CMB, Neill DW, Westall RG. Homocystinuria: A new inborn error of metabolism associated with mental deficiency. *Arch Dis Child* 1963; 38(201):425.
3. Refsum H, Ueland PM, Nygård O, Vollset SE. Homocysteine and cardiovascular disease. *Annu Rev Med* 1998;49:31-62.
4. Bostom AG, Silbershatz H, Rosenberg IH, Selhub J, D'Agostino RB, Wolf PA; *et al.* Nonfasting plasma total homocysteine levels and all-cause and cardiovascular disease mortality in elderly Framingham men and women. *Arch Int Med* 1999;159:1077-80.
5. Blanco Vaca F. Hiperhomocysteinemia asociada a múltiples enfermedades, desde la aterotrombosis al Alzheimer: ¿Casualidad o causalidad? *Clin Invest Arterioscl* 2003;15:69-72.
6. Homocysteine Studies Collaboration. Homocysteine and risk of ischemic heart disease and stroke: A meta-analysis. *JAMA* 2002;288:2015-22.
7. Chichizola C, Ludueña B, Mastandrea C, Sánchez H. El valor diagnóstico de la homocisteína. Utilidad clínica. *Rev Arg Endocrinol Metab* 2003;40:32-42.
8. Malinow MR. Homocysteine and arterial occlusive diseases. *J Intern Med* 2014;236:603-17.
9. Wald DS, Law M, Morris JK. Homocysteine and cardiovascular disease: Evidence on causality from a meta-analysis. *BMJ*. 2002;325:1202.
10. González Juanatey JR, Cordero A, Vitale GC, González Timón B, Mazón P, Bertomeu V. Magnitude and characteristics of residual lipid risk in

- patients with a history of coronary revascularization: The ICP-Bypass Study. *Rev Esp Cardiol* 2011;64:862-8.
11. Aikawa M, Libby P. The vulnerable atherosclerotic plaque: Pathogenesis and therapeutic approach. *Cardiovasc Pathol* 2004;13:125-38.
 12. Castro R, Rivera I, Blom HJ, Jakobs C. Homocysteine metabolism, hyperhomocysteinaemia and vascular disease: An overview. *J Inher Metab Dis* 2006;29:3-20.
 13. Cacciari E, Salardi S. Clinical and laboratory features of homocystinuria. *Haemostasis* 1989;19(Suppl 1):S10-S13.
 14. Suárez García JF, Gómez Cerezo JJ, Ríos Blanco FJ, Barbado Hernández JJ, Vázquez Rodríguez. La homocisteína. ¿El factor de riesgo cardiovascular del próximo milenio? *Anales Medicina Interna [España]* 2001;18:8;211-7.
 15. Stevens AP, Dettmer K, Kirovski G, Samejima K, Hellerbrand C, Bosserhoff AK; et al. Quantification of intermediates of the methionine and polyamine metabolism by liquid chromatography-tandem mass spectrometry in cultured tumor cells and liver biopsies. *J Chromatogr A* 2010; 1217:3282-8.
 16. Quesada Araya A, Bolaños Cubillo A. Hiperhomocisteinemia y enfermedad arterial coronaria. *Rev Médica Costa Rica Centroamérica* 2012;69(600):83-90.
 17. Greenlund KJ, Srinivasan SR, Xu JH, Dalferes E, Myers L, Pickoff A, Berenson GS. Plasma homocysteine distribution and its association with parental history of coronary artery disease in black and white children: The Bogalusa Heart Study. *Circulation* 1999; 99:2144-9.
 18. Stehouwer CD, Weijenberg MP, van den Berg M, Jakobs C, Feskens EJ, Kromhout D. Serum homocysteine and risk of coronary heart disease and cerebrovascular disease in elderly men. A 10-year follow-up. *Arterioscl Thromb Vasc Biol* 1998;18:1895-1901.
 19. Ridker PM, Manson JE, Buring JE, Shih J, Matias M, Hennekens CH. Homocysteine and risk of cardiovascular disease among postmenopausal women. *JAMA* 1999;281:1817-21.
 20. Kelly PJ, Furie KL, Kistler JP, Barron M, Picard EH, Mandell R, Shih VE. Stroke in young patients with hyperhomocysteinemia due to cystathionine beta-synthase deficiency. *Neurology* 2003;60:275-9.
 21. Papoutsakis C, Manios Y, Magkos F, Papaconstantinou E, Schulpis KH, Zampelas A; et al. Effect of the methylene-tetrahydro-folate-reductase (MTHFR 677C>T) polymorphism on plasma homocysteine concentrations in healthy children is influenced by consumption of folate-fortified foods. *J Nutr* 2010;26:969-74.
 22. Refsum H, Fiskerstrand T, Guttormsen AB, Ueland PM. Assessment of homocysteine status. *J Inherited Metab Dis* 1997;20:286-94.
 23. Haagsma CJ, Blom HJ, van Riel PL, van't Hof MA, Giesendorf BA, van Oppenraaij-Emmerzaal D, van de Putte LB. Influence of sulphasalazine, methotrexate, and the combination of both on plasma homocysteine concentrations in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1999;58:79-84.
 24. Ono H, Sakamoto A, Eguchi T, Fujita N, Nomura S, Ueda H; et al. Plasma total homocysteine concentrations in epileptic patients taking anticonvulsants. *Metabolism* 1997; 46:959-62.
 25. Stabler SP, Marcell PD, Podell ER, Allen RH, Savage DG, Lindenbaum J. Elevation of total homocysteine in the serum of patients with cobalamin or folate deficiency detected by capillary gas chromatography-mass spectrometry. *J Clin Invest* 1988;81:466-73.

26. Mills JL, Lee YJ, Conley MR, Kirke PN, McPartlin JM, Weir DG, Scott JM. Homocysteine metabolism in pregnancies complicated by neural-tube defects. *The Lancet* 1995;345(8943): 149-51.
27. Pizzolo F, Blom HJ, Choi SW, Girelli D, Guarini P, Martinelli N; *et al.* Folic acid effects on S-adenosylmethionine, S-adenosylhomocysteine, and DNA methylation in patients with intermediate hyperhomocysteinemia. *J Am Coll Nutr* 2011;30:11-8.
28. Basten GP, Duthie SJ, Pirie L, Vaughan N, Hill MH, Powers HJ. Sensitivity of markers of DNA stability and DNA repair activity to folate supplementation in healthy volunteers. *Brit J Cancer* 2006;94:1942-7.
29. Klee GG. Cobalamin and folate evaluation: Measurement of methylmalonic acid and homocysteine vs vitamin B12 and folate. *Clin Chem* 2000; 46:1277-83.
30. Brattstrom L. Vitamins as homocysteine-lowering agents. *J Nutr* 1996;126(4 Suppl):S1276-S1283.
31. Verhoef P, Stampfer MJ, Buring JF, Gaziano JM, Allen RH, Stabler SP; *et al.* Homocysteine metabolism and risk of myocardial infarction: Relation with vitamins B6, B12, and folate. *Am J Epidemiol* 1996;143:845-59.
32. Hultberg B, Andersson A, Sterner G. Plasma homocysteine in renal failure. *Clin Nephrol* 1993;40:230-5.
33. Muntner P, Hamm LL, Kusek JW, Chen J, Whelton PK, He J. The prevalence of nontraditional risk factors for coronary heart disease in patients with chronic kidney disease. *Ann Int Med* 2004; 140:9-17.
34. McCully KS. Vascular pathology of homocysteinemia: Implications for the pathogenesis of arteriosclerosis. *Am J Pathol* 1969;56:111-5.
35. McCully KS, Wilson RB. Homocysteine theory of arteriosclerosis. *Atherosclerosis* 1975; 22:215-27.
36. Nygård O, Nordrehaug JE, Refsum H, Ueland PM, Farstad M, Vollset SE. Plasma homocysteine levels and mortality in patients with coronary artery disease. *New Engl J Med* 1997;337: 230-7.
37. Arnesen E, Refsum H, Bønaa KH, Ueland PM, Førde OH, Nordrehaug JE. Serum total homocysteine and coronary heart disease. *Int J Epidemiol* 1995; 24:704-9.
38. Sundström J, Sullivan L, D'Agostino RB, Jacques PF, Selhub J, Rosenberg IH; *et al.* Plasma homocysteine, hypertension incidence, and blood pressure tracking the Framingham Heart Study. *Hypertension* 2003;42:1100-5.
39. Schalinske KL. Interrelationship between diabetes and homocysteine metabolism: Hormonal regulation of cystathionine [beta]-synthase. *Nutr Rev* 2003;61: 136-52.
40. Catargi B, Parrot-Roulaud F, Cochet C, Ducassou D, Roger P, Tabarin A. Homocysteine, hypothyroidism, and effect of thyroid hormone replacement. *Thyroid* 1999;9:1163-6.
41. Petri M, Roubenoff R, Dallal GE, Nadeau MR, Selhub J, Rosenberg IH. Plasma homocysteine as a risk factor for atherothrombotic events in systemic lupus erythematosus. *The Lancet* 1996; 348(9035):1120-4.
42. Roubenoff R, Dellaripa P, Nadeau MR, Abad LW, Muldoon BA, Selhub J, Rosenberg IH. Abnormal homocysteine metabolism in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheumatism* 1997;40:718-2.
43. Malerba M, Gisondi P, Radaeli A, Sala R, Calzavara Pinton PG, Girolomoni G. Plasma homocysteine and folate levels in patients with chronic plaque psoriasis. *Brit J Dermatol* 2006;155:1165-9.

44. Ridker PM, Manson JE, Buring JE, Shih J, Matias M, Hennekens CH. Homocysteine and risk of cardiovascular disease among postmenopausal women. *JAMA* 1999;281:1817-21.
45. Ridker PM, Hennekens CH, Selhub J, Miletich JP, Malinow MR, Stampfer MJ. Interrelation of hyperhomocyst(e)inemia, factor V Leiden, and risk of future venous thromboembolism. *Circulation* 1997;95:1777-82.
46. Lentz SR. Mechanisms of homocysteine-induced atherothrombosis. *J Thrombosis Haemostasis* 2005;3:1646-54.
47. Thambyrajah J, Townend JN. Homocysteine and atherothrombosis-Mechanisms for injury. *Eur Heart J* 2000;21:967-74.
48. Ridker PM, Stampfer MJ, Rifai N. Novel risk factors for systemic atherosclerosis: A comparison of C-reactive protein, fibrinogen, homocysteine, lipoprotein(a), and standard cholesterol screening as predictors of peripheral arterial disease. *JAMA* 2001;285:2481-5.
49. Okumura KI, Aso Y. High plasma homocysteine concentrations are associated with plasma concentrations of thrombomodulin in patients with type 2 diabetes and link diabetic nephropathy to macroangiopathy. *Metabolism* 2003;52:1517-22.
50. Harpel PC, Zhang X, Borth W. Homocysteine and hemostasis: Pathogenetic mechanisms predisposing to thrombosis. *J Nutr* 1996;126(4 Suppl):S1285-S1290.
51. Bienvenu T, Ankri A, Chadeaux B, Montalescot G, Kamoun P. Elevated total plasma homocysteine, a risk factor for thrombosis. Relation to coagulation and fibrinolytic parameters. *Thrombosis Res* 1993;70:123-9.
52. Harpel PC. Homocysteine, atherogenesis and thrombosis. *Fibrinol Proteol* 1997;11:77-80.
53. Gerhard GT, Duell PB. Homocysteine and atherosclerosis. *Cur Opin Lipidol* 1999;10:417-28.
54. Coppola A, Davi G, De Stefano V, Mancini FP, Cerbone A, Di Minno G. Homocysteine, coagulation, platelet function, and thrombosis. *Sem Thromb Hemost* 2000;26:243-54.
55. Tsai JC, Perrella MA, Yoshizumi M, Hsieh CM, Haber E, Schlegel R, Lee ME. Promotion of vascular smooth muscle cell growth by homocysteine: A link to atherosclerosis. *Proc Nat Acad Sci* 1994;91:6369-73.
56. Goldstein LB. Novel risk factors for stroke: Homocysteine, inflammation, and infection. *Cur Atherosclerosis Rep* 2000;2:110-4.
57. Stühlinger MC, Tsao PS, Her JH, Kimoto M, Balint RF, Cooke JP. Homocysteine impairs the nitric oxide synthase pathway role of asymmetric dimethylarginine. *Circulation* 2001;104:2569-75.
58. Selhub JM, Miller JW. The pathogenesis of homocysteinemia: Interruption of the coordinate regulation by S-adenosylmethionine of the remethylation and transsulfuration of homocysteine. *Am J Clin Nutr* 1992;55:131-8.
59. Kredich NM, Hershfield MS. Perturbations in S-adenosylhomocysteine and S-adenosylmethionine metabolism: Effects on transmethylation. *Advances Enzyme Regul* 1980;18:181-91.
60. Troesch B, Hoelt B, McBurney M, Eggersdorfer M, Weber P. Dietary surveys indicate vitamin intakes below recommendations are common in representative Western countries. *Brit J Nutr* 2012;108:692-8.
61. Trumbo PR, Yates AA, Schlicker-Renfro S, Suitor C. Dietary Reference Intakes: Revised nutritional equivalents for folate, vitamin E and provitamin A

- carotenoids. *J Food Comp Analysis* 2003;16:379-82.
62. Homocysteine Lowering Trialists' Collaboration. Lowering blood homocysteine with folic acid based supplements: Meta-analysis of randomised trials. *Brit Med J* 1998; 316(7135):894-8.
63. Homocysteine Lowering Trialists' Collaboration. Dose-dependent effects of folic acid on blood concentrations of homocysteine: A meta-analysis of the randomized trials. *Am J Clin Nutr* 2005;82:806-12.
64. Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) 2 Investigators. Homocysteine lowering with folic acid and B vitamins in vascular disease. *N Engl J Med* 2006; 354:1567-77.
65. Clarke R, Armitage J. Vitamin supplements and cardiovascular risk: Review of the randomized trials of homocysteine-lowering vitamin supplements. *Sem Thromb Hemost* 2000;26:341-8.
66. Bazzano LA, Reynolds K, Holder KN, He J. Effect of folic acid supplementation on risk of cardiovascular diseases: A meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 2006;296:2720-6.
67. Wang X, Qin X, Demirtas H, Li J, Mao G, Huo Y; *et al.* Efficacy of folic acid supplementation in stroke prevention: A meta-analysis. *The Lancet* 2007; 369(9576):1876-82.
68. Pizzolo F, Blom HJ, Choi SW, Girelli D, Guarini P, Martinelli N; *et al.* Folic acid effects on S-adenosylmethionine, S-adenosylhomocysteine, and DNA methylation in patients with intermediate hyperhomocysteinemia. *J Am Coll Nutr* 2011;30:11-8.
69. Martí-Carvajal AJ, Solà I, Lathyris D. Homocysteine-lowering interventions for preventing cardiovascular events. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;1:CD006612. doi: 10.1002/14651858.CD006612.pub4.
70. Doshi SN, McDowell IF, Moat SJ, Payne N, Durrant HJ, Lewis MJ, Goodfellow J. Folic acid improves endothelial function in coronary artery disease via mechanisms largely independent of homocysteine lowering. *Circulation* 2002;105:22-6.