



Artículo especial

Homocisteína y cardiopatía isquémica: ¿marcador pronóstico o diana terapéutica?

Homocysteine and ischaemic heart disease: prognostic marker or therapeutic target

José Manuel García-Pinilla* y Eduardo de Teresa Galván

Servicio de Cardiología, Hospital Universitario Virgen de la Victoria, Málaga, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 29 de abril de 2010

Aceptado el 30 de abril de 2010

Antecedentes

La descripción de las homocistinurias, una serie de enfermedades originadas por mutaciones genéticas en los enzimas implicados en la degradación de los aminoácidos azufrados, y caracterizadas por una arteriosclerosis severa y precoz junto a fenómenos tromboembólicos sistémicos, motivó un interés creciente por la posible relación entre la elevación de la homocisteína plasmática y el desarrollo y evolución de las enfermedades cardiovasculares. Fruto de ello, varios estudios epidemiológicos pusieron de manifiesto que la elevación moderada de las concentraciones de homocisteína en plasma parecía relacionarse con la aterogénesis de manera independiente de los factores de riesgo clásicos.

Discusión

¿Marcador pronóstico?

El papel de la hiperhomocisteinemia en el desarrollo de la arteriosclerosis está bien establecido. Si bien la hiperhomocisteinemia moderada se relacionó con un aumento

del riesgo de desarrollo de enfermedad cardiovascular, esta asociación ha sido sistemáticamente mayor en los estudios retrospectivos que en los prospectivos. Así, en el primero de los estudios epidemiológicos se objetivó una fuerte asociación, mientras que modelos prospectivos más recientes encontraron una asociación más débil, estimándose que una reducción de 3 $\mu\text{mol/l}$ se asociaba a una reducción del riesgo relativo de enfermedad coronaria del 11% y de ictus del 19%. Todos los grandes metaanálisis realizados en la última década han mostrado resultados consistentes, de manera que hoy en día se puede considerar a la hiperhomocisteinemia como un factor de riesgo para el desarrollo de la enfermedad cardiovascular, de manera que por cada elevación de 5 $\mu\text{mol/l}$ el riesgo de eventos cardiovasculares se incrementa un 9%, de manera independiente de los factores de riesgo clásicos¹.

Otro aspecto más polémico es su posible relación con el pronóstico de los pacientes que han presentado un evento cardiovascular. Sin embargo, a pesar de que algunos estudios prospectivos hayan encontrado una asociación entre la concentración plasmática de homocisteína y la recurrencia de eventos en pacientes tras un síndrome coronario agudo^{2,3}, que los niveles de homocisteína parecieran relacionarse con

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: pinilla@secardiologia.es (J.M. García-Pinilla).

1889-898X/\$ – see front matter © 2010 SAC. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

doi:10.1016/j.carcor.2010.04.005

la mortalidad cardiaca en pacientes con enfermedad coronaria, y que en estudios experimentales y pequeños ensayos de intervención hayan objetivado un beneficio clínico tras la reducción de la homocisteína plasmática, los ensayos clínicos realizados hasta la fecha no han evidenciado un efecto beneficioso del tratamiento reductor de la homocisteína plasmática sobre el pronóstico en pacientes con cardiopatía isquémica manifiesta.

Por tanto, sigue sin estar claro que la hiperhomocisteinemia leve-moderada sea un factor de riesgo modificable de la arteriosclerosis y su papel causal con esta solo podría demostrarse en caso de que su reducción se asocie a una disminución del riesgo cardiovascular en estudios prospectivos.

Además, varios estudios han confirmado que algunos polimorfismos de enzimas relacionadas con el metabolismo de la homocisteína se relacionan con un aumento de la homocisteína plasmática pero no con el pronóstico de la enfermedad coronaria, probablemente por la necesidad de que otros factores, probablemente el déficit de folatos, se produzca de manera concomitante, hecho que no ha sido objeto de análisis hasta el momento⁴.

¿Diana terapéutica?

El ácido fólico y las vitaminas B6 y B12 son cofactores esenciales en el metabolismo de la homocisteína. Por tanto, los procesos que se relacionan con un déficit de folatos, B6 y/o B12 se asocian a un incremento en los niveles circulantes de homocisteína y, de igual manera, el suplemento de estos cofactores se asocia a una disminución de homocisteína incluso en individuos sanos. Numerosos estudios experimentales han objetivado que la disminución de la homocisteína basada en la administración de estos cofactores, provocaría un incremento en la biodisponibilidad vascular del óxido nítrico de manera indirecta (al disminuir prooxidantes) y de manera directa (mejoría de la función endotelial).

El conocimiento de la relación de la hiperhomocisteinemia con las enfermedades cardiovasculares fue la base para el desarrollo de la hipótesis de que su reducción mediante suplementos de fólico y vitaminas, podría reducir el riesgo cardiovascular en estrategias de prevención primaria y secundaria.

Así, tras una estrategia poblacional realizada en Estados Unidos y Canadá, consistente en fortificar la harina utilizada en alimentación con ácido fólico, se objetivó una reducción de la concentración plasmática de homocisteína en la población general. De manera concomitante se objetivó una reducción de la mortalidad por ictus en el mismo periodo de tiempo. Y, además, esta tendencia no se observó en otros países donde no se iniciaron los programas de fortificación. Por ello, la hipótesis sobre una posible influencia del suplemento de folatos sobre la mortalidad cardiovascular cobró fuerza.

Los resultados negativos en términos de pronóstico de varios estudios de intervención, consistentes en la administración de suplementos de folatos y complejos vitamínicos del grupo B de manera indiscriminada a individuos de alto riesgo cardiovascular y/o a pacientes que han sufrido un episodio isquémico cardiovascular previo, han echado por tierra el entusiasmo inicial de los estudios epidemiológicos.

Así, en el estudio VISP se comparó la influencia de la disminución de la homocisteína plasmática mediante el tratamiento con dosis altas o bajas de estos suplementos en la reducción de ictus recurrente, eventos coronarios y muerte total en pacientes con accidente cerebrovascular leve previo, sin encontrar beneficio en un seguimiento a 36 meses; si bien no se trató de un estudio controlado con placebo⁵.

En el estudio NORVIT⁶ se incluyeron más de 3.500 pacientes con infarto agudo de miocardio que se siguieron durante algo más de 3 años, sin encontrar mejoría en la supervivencia; aunque se debe tener en cuenta la posible existencia de confusores: la mayor parte de los eventos se produjeron en el primer año (un periodo en el cual incluso las estatinas confieren una menor protección) y se inició el tratamiento con otros fármacos con efectos pleiotrópicos directos como las propias estatinas y los IECA, que podrían haber enmascarado un hipotético efecto de la terapia reductora de homocisteína.

Finalmente, en el estudio HOPE-2⁷ se estudió la aparición de eventos cardiovasculares en una población de más de 5.000 individuos con enfermedad cardiovascular clínica o diabetes, en un seguimiento de 5 años. En él se evidenció una reducción del riesgo de ictus pero no se asoció a reducción de la mortalidad cardiovascular. Sin embargo, no se determinó el nivel de folatos basal a la hora de la inclusión. Además, una posible explicación a los resultados negativos de este estudio podría residir en que en áreas donde se ha realizado fortificación con folatos en la dieta, el efecto de éste ya se encuentra presente (de hecho existe evidencia experimental de que el efecto del folato en la pared vascular tiene un máximo que se alcanza con dosis muy bajas de suplemento, por lo que el empleo de dosis elevadas no tendría interés ni beneficio adicional).

Los estudios de intervención con suplementos de ácido fólico y complejos vitamínicos realizados hasta la fecha, que no han demostrado eficacia de estas medidas, se han basado en estrategias poblacionales amplias e indiscriminadas, dirigidas a pacientes con cardiopatía isquémica pero sin analizar el estado de la concentración de folatos previa a su inclusión. Es posible que estrategias de intervención basadas en el suplemento vitamínico de pacientes con cardiopatía isquémica y déficit basal de folatos arrojasen otro tipo de resultados. Sin embargo, la prevalencia del déficit de folatos en países de nuestro entorno es rara, por lo que un hipotético estudio en este sentido sería complicado ya que implicaría la necesidad de un cribado poblacional grande en busca de pacientes que reunieran ambos requisitos.

Posteriormente, un metaanálisis que incluye los 9 grandes estudios de intervención realizados en este campo⁸ demuestra que el tratamiento con folatos permite reducir la concentración plasmática de homocisteína pero no tiene efecto alguno en la prevención secundaria de eventos, desconociéndose su efecto en prevención primaria. De hecho, concluye que la evidencia actual no sostiene su determinación rutinaria en la estratificación de riesgo de individuos con riesgo cardiovascular moderado. El último de los metaanálisis realizados tampoco objetiva influencia pronóstica de los suplementos de B12-B6-folatos en individuos con/sin enfermedad cardiovascular⁹.

¿Cuándo se debe pensar en la intervención farmacológica para reducir la homocisteína plasmática? En primer lugar,

hemos de tener en cuenta que la dieta mediterránea es de por sí rica en vitaminas del grupo B; por lo que en países de nuestro entorno, los niveles poblacionales medios de homocisteína son sistemáticamente bajos. En primer lugar se debe identificar y revertir una hipotética causa de la hiperhomocisteinemia. Los cuadros leves (homocisteína plasmática 15–30 $\mu\text{mol/l}$) se suelen asociar a carencias nutricionales (típicamente asociados a regímenes vegetarianos), hipotiroidismo, fármacos... Los casos de hiperhomocisteinemia moderada (30–100 $\mu\text{mol/l}$) generalmente se relacionan con carencias moderadas-severas de B12 y/o fólico y/o insuficiencia renal. La presencia de una concentración plasmática de homocisteína superior a 100 $\mu\text{mol/l}$ se suele asociar a un déficit severo de B12 o trastornos genéticos enzimáticos del tipo de las homocistinurias. En estos casos se deben utilizar suplementos aunque existen no respondedores¹⁰.

Conclusión

La hiperhomocisteinemia moderada y severa es un factor de riesgo independiente para el desarrollo de enfermedad arterioclerótica vascular general y coronaria particular. Su papel como marcador pronóstico en pacientes con enfermedad coronaria no está claro, y su determinación sistemática con este fin no se recomienda.

En casos seleccionados, particularmente jóvenes y mujeres con enfermedad cardiovascular, sin otros factores de riesgo cardiovasculares concomitantes, o en presencia de eventos aterotrombóticos de repetición y ausencia de factores de riesgo, su determinación podría tener interés diagnóstico, con el fin de identificar pacientes con alto riesgo de recurrencias clínicas que puedan beneficiarse de un tratamiento específico asociado al convencional.

Del mismo modo, las estrategias terapéuticas basadas en los suplementos de ácido fólico y vitaminas B12 y B6, tampoco se aceptan de manera generalizada a todos los pacientes con enfermedad cardiovascular o con alto riesgo de eventos cardiovasculares. En casos de hiperhomocisteinemia moderada o severa, es prioritario la identificación de una causa modificable de esta, y de manera coadyuvante iniciar el tratamiento con dichos suplementos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Humphrey LL, Fu R, Rogers K, Freeman M, Helfand M. Homocysteine level and coronary heart disease incidence: a systematic review and meta-analysis. *Mayo Clin Proc.* 2008;83:1203–12.
2. García-Pinilla JM, Espinosa-Caliani S, Gómez-Doblas JJ, Jiménez-Navarro M, Gaitán MJ, Muñoz-Morán E, et al. Influence of high homocysteine and low folate plasmatic levels in médium-term prognosis after acute coronary síndromes. *Int J Cardiol.* 2007;118:220–6.
3. García-Pinilla JM, Espinosa-Caliani S, Gómez-Doblas JJ, Jiménez-Navarro MF, Cabrera-Bueno F, Muñoz Morán E, et al. Hiperhomocisteinemia moderada, déficit basal de folatos y pronóstico del síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST. *Med Clin (Barc).* 2007;129:281–6.
4. García-Pinilla JM, Espinosa-Caliani S, Jiménez-Navarro M, Gómez-Doblas JJ, Cabrera-Bueno F, Reyes-Engel A, et al. Influence of 677 C→T polymorphism of methylenetetrahydrofolate reductase on medium-term prognosis after acute coronary syndromes. *Tex Heart Inst J.* 2007;34:142–7.
5. Toole JF, Malinow MR, Chambless LE, Spence JD, Pettigrew LC, Howard VJ, et al. Lowering homocysteine in patients with ischemic stroke to prevent recurrent stroke, myocardial infarction, and death: the Vitamin Intervention for Stroke Prevention (VISP) randomised controlled trial. *JAMA.* 2004;291:565–75.
6. Bona KH, Njolstad I, Ueland PM, Schirmer H, Tverdal A, Steigen T, et al. Homocysteine lowering and cardiovascular events after acute myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2006;354:1578–88.
7. Lonn E, Yusuf S, Arnold MJ, Sheridan P, Pogue J, Micks M, et al. Homocysteine lowering with folic acid and B vitamins in vascular disease. *N Engl J Med.* 2006;354:1567–77.
8. Helfand M, Buckley DI, Freeman M, Fu R, Rogers K, Fleming C, et al. Emerging risk factors for coronary heart disease: A summary of systematic reviews for the US Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med.* 2009;151:496–507.
9. Martí-Carvajal AJ, Solà I, Lathyris D, Salanti G. Homocysteine lowering interventions for preventing cardiovascular events. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009:CD006612.
10. Antoniadis C, Antonopoulos AS, Tousoulis D, Marinou K, Stefanadis C. Homocysteine and coronary atherosclerosis: from folate fortification to the recent clinical trials. *Eur Heart J.* 2009;30:6–15.