

Metabolismo de la homocisteína y su relación con la aterosclerosis

Hemocysteine Metabolism and its Relation with Atherosclerosis

Dr. Arturo Menéndez Cabezas

Instituto Superior de Ciencias Médicas Carlos J. Finlay. Camagüey, Cuba.

RESUMEN

Se realizó una revisión sobre los detalles del metabolismo de la homocisteína, aminoácido azufrado que se forma normalmente a partir de la metionina durante el cumplimiento de su función de donante de grupos metilos. Se analizan sus posibles destinos metabólicos, en particular la remetilación y la transulfuración, en las que están implicadas las formas coenzimáticas de las vitaminas Folacina, B₁₂ y B₆, así como su oxidación con lo que se origina la homocistina y disulfuros mixtos que incluyen a la llamada homocisteína ligada a proteína, forma principal que circula en el plasma, y otros destinos descritos en la literatura. Se hace referencia a los métodos de estimación de su concentración plasmática, sus valores de referencia y se analizan las posibles causas de hiperhomocisteinemia y los mecanismos fisiopatológicos que vinculan a este estado con la aterogénesis y que tratan de explicar la relación hiperhomocisteinemia – aterosclerosis propuesta sobre la base de los resultados de estudios epidemiológicos y clínicos de los últimos 30 años.

DeCS: HOMOCISTEINA/metabolismo; ATROSCLEROSIS; HOMOCISTINA.

ABSTRACT

A review is made about the details of the homocysteine metabolism, a sulfur-containing amino acid which is normally formed from methionine while performing its role as a methyl-group donor. Its possible metabolic fates are analyzed, in particular the remethylation and transsulfuration pathways, in which the coenzymatic forms of vitamins Folic acid, B₁₂ and B₆ are involved, also its oxidation that renders homocystine and mixed disulfides including the so-called protein-bound homocysteine, the main circulating form in plasma, as well as other fates reported in the scientific literature. There is reference to the plasma concentration estimation methods and the reference values, and an analysis of the possible causes of hyperhomocysteinemia, as well as the physiopathological mechanisms linking this condition with atherogenesis in an attempt to explain the relationship between hyperhomocysteinemia and atherosclerosis, that has been postulated on the basis of the results of several epidemiological and clinical studies of the last 30 years.

DeCS: HEMOCYSTEINE/ metabolism; ATHEROSCLEROSIS; HOMOCYSTEINE.

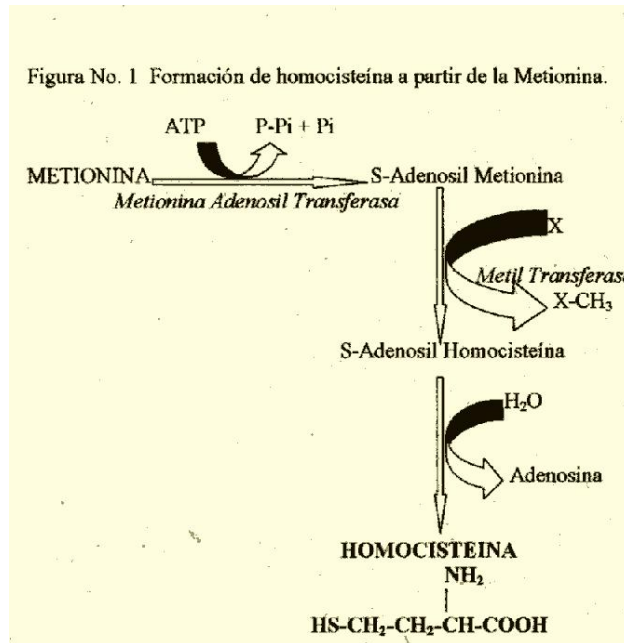
INTRODUCCIÓN

En los últimos años aparecen cada vez con más frecuencia en la literatura médica mundiales reportes, artículos originales y revisiones acerca de la relación entre la hiperhomocisteinemia y la aterogénesis. Por lo tanto, consideramos de interés realizar una revisión sobre el metabolismo de este aminoácido, los factores o circunstancias que pueden provocar o cursar con elevación de su concentración plasmática y los posibles mecanismos que lo relacionan con el complejo fenómeno de la aterosclerosis.

La **homocisteína** es un aminoácido azufrado originado metabólicamente de la **Metionina**, aminoácido esencial que, aparte de ser precursor y componente de péptidos y proteínas, juega una importante función metabólica al participar en un sistema de transferencia de grupos metilos.

En la **figura no.1** se representa la secuencia de reacciones de este sistema. La metionina, luego de ser activada sede su grupo metilo en una reacción catalizada por una metil-transferasa, dando lugar a la S-adenosilhomocisteína, la cual se desembaraza por hidrólisis de la Adenosina, con lo cual se obtiene homocisteína libre.

Figura No. 1 Formación de homocisteína a partir de la Metionina.



Destinos de la homocisteína

La homocisteína es metabolizada fundamentalmente a través de dos posibles vías: la *remetilación* y la *transulfuración* (1, 2, 3).

La vía de remetilación permite la recuperación de metionina (**Figura. 2**)

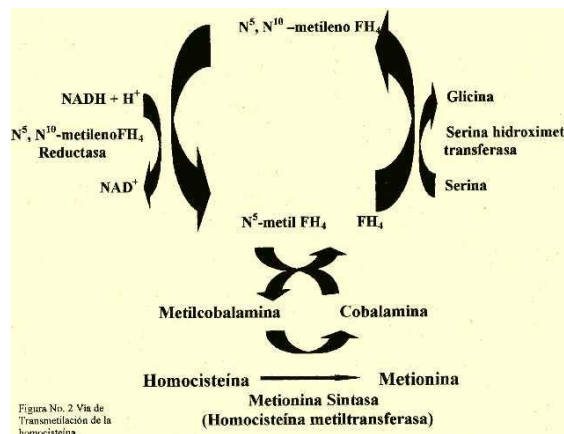


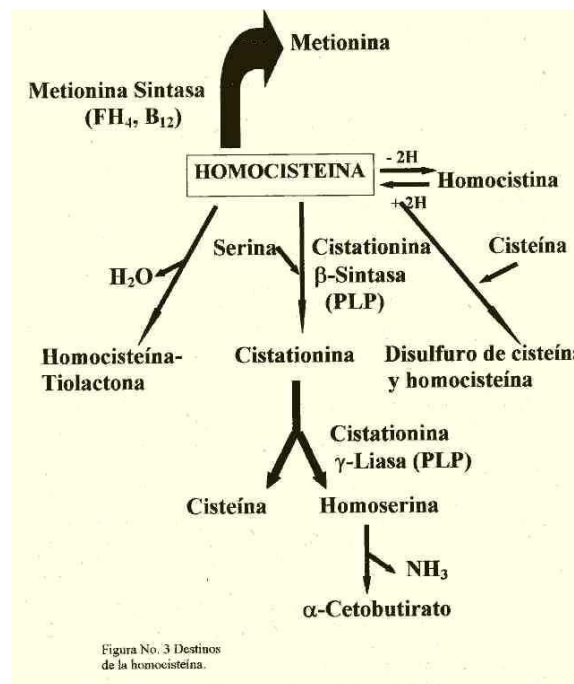
Figura No. 2 Vía de Remetilación de la homocisteína.

Se trata de una reacción catalizada por la Homocisteína Metiltransferasa (también denominada Metionina Sintetasa) y representa un punto metabólico con dos peculiaridades que le confieren singular importancia:

1. Posee características de ciclo metabólico con la participación de varios cofactores y enzimas.
2. Se produce una interesante interrelación entre cofactores derivados de vitaminas del complejo B, la vitamina B₁₂, que en forma de Metilcobalamina es el donante directo del grupo metilo a la homocisteína; la Folacina, que en forma de N⁵ -

metiltetrahidrofolato sirve de fuente del grupo metilo para la formación de la Metilcobalamina; y la vitamina B₆, en la forma de Fosfato de Piridoxal (PLP), como cofactor en el proceso de regeneración del N⁵-metiltetrahidrofolato.

La vía de transulfuración representa la alternativa en el caso de que la metionina esté en relativo exceso en el organismo y no se requiera su recuperación, y permite la síntesis del aminoácido cisteína. En la **figura 3** se representa la secuencia de reacciones de esta vía. La reacción clave de la misma es la catalizada por la Cistationina β-Sintetasa, que tiene como grupo prostético al fosfato de Piridoxal (PLP), derivado de la vitamina B₆.



Otros posibles destinos de la homocisteína

El grupo *tiol* le confiere a este metabolito la posibilidad de múltiples interacciones y por tanto diversos destinos (figura. No. 3). Por oxidación dos moléculas de homocisteína se condensan mediante la formación de un puente disulfuro, obteniéndose así la **homocistina**.

La formación de puentes disulfuro puede ocurrir con otros metabolitos que posean grupo *tiol*, lo cual de hecho ocurre fundamentalmente con la cisteína, con lo que se obtienen **disulfuros mixtos** de homocisteína con cisteína libre o con restos de cisteína de péptidos y proteínas. A esta última variante se le conoce como **homocisteína ligada a proteína** (1, 2), la forma predominante de la homocisteína circulante (4).

Otra posibilidad es que por pérdida de una molécula de agua se obtenga la **tiolactona de homocisteína** (2).

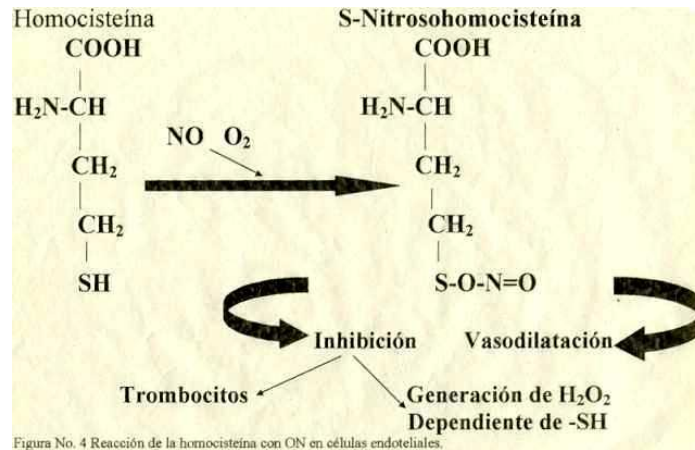
En muchos de los artículos consultados se utilizan los términos homocist(e)ina plasmática y homocist(e)inemia, entendiendo por tal al conjunto o concentración en plasma de homocisteína libre, homocistina, disulfuros mixtos con cisteína, homocisteína ligada a proteína y tiolactona de homocisteína (2, 5, 6). Coincidimos con Jacobsen (1) en que esta forma de designar a las múltiples variantes de la homocisteína circulante es arcaica e incorrecta desde el punto de vista gramatical e incluso práctico, por lo que lo correcto sería utilizar el término **homocisteína total plasmática** u **homocisteinemia**.

Como veremos más adelante, en la mayoría de los estudios clínicos relacionados con este metabolito se determina la concentración plasmática de homocisteína total, o sea, del referido pool, del cual aproximadamente el 70 a 90 % corresponde a la ligada a proteína, de un 5 a 10 % a la homocistina, de un 5 a 10 % a homocisteína-cisteína, y solo alrededor del 1 % a la homocisteína reducida (1, 2).

La no ligada a proteína es filtrada en los glomérulos renales, la mayor parte de la cual es reabsorbida en los túbulos renales, por lo que solo extremadamente pequeñas cantidades se excretan por la orina (7).

La homocisteína es por tanto un producto normal del metabolismo de la metionina que no circula en grandes cantidades, ya que puede ser reciclada a través de la vía de recuperación de la metionina o de la vía de formación de cisteína. Este metabolito en la circulación general y en los tejidos, debido a su grupo tiol tiende a formar puentes disulfuro, tanto entre sus moléculas como con las de otros compuestos con grupo -SH. De modo que puede considerarse a la homocisteína y los disulfuros que ella forma como pares redox: forma reducida - homocisteína, formas oxidadas - disulfuros (homocistina, homocisteína-cisteína).

Aparte de estos destinos metabólicos descritos, resulta de interés una vía específica en células endoteliales que implica al Oxido Nítrico (8). Este interesante mensajero químico en presencia de oxígeno reacciona con el grupo sulfhidrilo de la homocisteína y forma la S-nitroso homocisteína, con lo cual se bloquean las posibles reacciones de ese grupo (**Figura 4**).



Determinación de la homocisteína plasmática y valores de referencia

Los métodos de estimación de los niveles plasmáticos o séricos de homocisteína total comienzan a desarrollarse a mediados de la década de los años 80 mediante técnicas relativamente complejas y costosas que en general consisten en (1):

1. Generar homocisteína libre por reducción de los puentes disulfuros mediante la utilización de diferentes agentes reductores.
2. Separación de la homocisteína de otros metabolitos de bajo peso molecular con grupo tiol mediante Cromatografía Líquida de Alta Resolución o por Cromatografía Gaseosa Capilar.
3. Determinación mediante detección electroquímica, espectrofotometría de masa o la fluorimetría previo marcaje con un fluorocromóforo.
4. Y más recientemente por inmunoensayo utilizando anticuerpos monoclonales.

Aunque aún ON puede hablarse de valores de referencia estandarizados sí hay consenso en aceptar, según los estudios realizados en países altamente desarrollados, una media para adultos de concentración plasmática de homocisteína total en ayunas de alrededor de 10 m moles/L, con un rango de 5 a 15 m moles/L. Los valores tienden a ser mayores en el sexo masculino y se elevan con la edad en ambos sexos (1, 2, 6).

En un reporte reciente del Instituto de Nutrición y Tecnología de los Alimentos de Chile, en 128 adultos (22 a 78 años) supuestamente sanos los valores plasmáticos encontrados fueron de 9.7 ± 6.0 m moles/L para los hombres y de 7.0 ± 3.1 m moles/L para las mujeres (16).

Las personas con valores en ayunas por encima de 15 m moles/L (el percentil 95) son consideradas como portadoras de *hiperhomocisteinemia* (3, 6, 17), la cual, según Kang y col, puede ser clasificada en **moderada** (15 a 30 m M/L), **intermedia** (31 a 100m M/L) y **severa** (> 100 m M/L) (17). No obstante, Jacobsen (1) plantea que quizás habría que hablar de "valores deseables" que serían de menos de 10 m M/L.

En los casos de pacientes en los que se sospecha la posibilidad de algún trastorno relacionado con este aminoácido y su nivel plasmático en ayunas se encuentra dentro del rango "normal" se ha utilizado la Prueba de sobrecarga de Metionina. En este caso, luego de la ayuna nocturna se mide la concentración plasmática basal y pasadas 4 a 8 horas del consumo de una solución de Metionina (100 mg por Kg de peso corporal). Se considera que el paciente es portador de hiperhomocisteinemia si el valor plasmático luego de la sobrecarga sobrepasa las dos desviaciones estándar (2S) del valor de la media de las estimaciones en ayunas (18).

Etiopatogenia de la hiperhomocisteinemia

En general se acepta que los determinantes de la hiperhomocisteinemia son complejos e incluyen factores muy diversos de carácter demográfico, genético, adquiridos y aquellos que tienen que ver con el estilo de vida (1). En un intento de clasificación etiopatogénica pueden plantearse tres grupos de causas:

- a. De origen genético
- b. Por deficiencias nutricionales
- c. Otras causas.

Hiperhomocisteinemias de origen genético

Homocistinuria congénita (Homocistinuria I o Clásica). Se trata de un error congénito del metabolismo con patrón autosómico recesivo, bastante raro (1:200 000 nacimientos), en el cual hay una deficiencia de la Cistationina b -Sintetasa, la principal enzima de la vía de transulfuración. Se caracteriza por una hiperhomocisteinemia severa de hasta 500 μ moles/L en ayunas, con homocistinuria y varias manifestaciones clínicas, entre las que se destacan la aterosclerosis prematura con pronóstico negativo (19, 20). Los pacientes heterocigóticos desarrollan solo una hiperhomocisteinemia entre moderada e intermedia (20, 21).

Deficiencia de la N⁵, N¹⁰-Metileno Tetrahidrofolato Reductasa (Homocistinuria II). Los pacientes homocigóticos con deficiencia de esta enzima de la vía de remetilación desarrollan también una hiperhomocisteinemia severa, con un pronóstico incierto, debido en parte a la ausencia total de una terapéutica efectiva (22, 23).

Variante termolábil de la N⁵, N¹⁰-Metileno Tetrahidrofolato Reductasa. *En 1988 Kang y colaboradores (24) reportaron una variante de la enzima N⁵,N¹⁰-Metileno Tetrahidrofolato Reductasa (D -MTHFR) con actividad disminuida, causada por una mutación puntual*

(677 C® T) que produce una sustitución de un resto de valina por uno de alanina. Esta mutación ha sido encontrada en el 38% de los francocanadienses, en un 5 a 15% de la población general de Canadá (2), en un 25 a 39 % de otros grupos

poblacionales (1, 2, 5, 26) y en solo un 10 % de los afro-norteamericanos (27). Los homocigóticos presentan hiperhomocisteinemia moderada o intermedia y se ha planteado su posible relación con los defectos del tubo neural (28).

Resulta interesante el hallazgo reciente de otra variante de la enzima por una Mutación 1298 A® C resultante en la sustitución de un resto de glutamato por uno de alanina y una disminución de la actividad catalítica, pero no se acompaña de hiperhomocisteinemia. Sin embargo, en los heterocigóticos combinados de ambas mutaciones se observa una marcada reducción de la actividad de la enzima e hiperhomocisteinemia y se reporta en un 28 % de los recién nacidos con defectos del tubo neural estudiados (29).

Estos y otros posibles casos de mutaciones del gen de la enzima MTHFR pueden representar una interesante combinación de factores etiopatogénicos de carácter genético y ambiental, ya que si al debilitamiento de la actividad de la enzima se añade el déficit de la Folacina es lógico que se desarrolle una hiperhomocisteinemia con sus probables consecuencias (30, 31).

-. *Errores innatos del metabolismo de la vitamina B₁₂*. Se trata de alteraciones de origen genético de la absorción, transporte y activación de la Cobalamina que traen como consecuencia una reducción de la actividad de la Metionina Sintetasa y por ende hiperhomocisteinemia (32).

Aunque también se han descrito mutaciones del gen de la Metionina Sintetasa, aún queda por aclarar la prevalencia de las mismas y su contribución a la elevación plasmática de homocisteína en pacientes heterocigóticos (1).

Hiperhomocisteinemias por deficiencias nutricionales

Hasta el presente se conoce que la deficiencia individual o combinada de tres vitaminas del Complejo B, la B₁₂, la Folacina y la B₆ puede ser causa de hiperhomocisteinemia, lo cual es lógico al considerar la participación de los cofactores derivados de estas vitaminas en las dos principales vías metabólicas de la homocisteína.

Existen numerosos reportes de elevada concentración plasmática de homocisteína total en pacientes con deficiencia nutricional de cobalamina y folacina, así como de la correlación negativa entre los niveles séricos de folato, vitaminas B₁₂ y B₆ y los valores plasmáticos de homocisteína (33, 34, 35). Algunos autores han llegado a sugerir que los niveles séricos bajos de una o de las tres vitaminas son factores coadyuvantes en aproximadamente dos terceras partes de todos los casos de hiperhomocisteinemia (34).

Por otra parte, la suplementación con una, fundamentalmente Folacina, o diferentes combinaciones de estas vitaminas ha resultado exitosa en la reducción de los niveles plasmáticos de homocisteína total (36, 37). Si tenemos en cuenta los

principales alimentos que sirven de fuente de la Folacina y los hábitos alimentarios prevalentes en las sociedades occidentales, resulta evidente que predomina la paradoja de bajo consumo de esa vitamina y predominio de alimentos relativamente ricos en metionina, con lo cual se propicia la elevación de homocisteína circulante en el período postpandrial, y, por tanto, la posibilidad de deterioro de la función endotelial de vasos sanguíneos (1, 38).

Otras causas de hiperhomocisteinemia

Enfermedad renal crónica. Los niveles plasmáticos de homocisteína se elevan de dos a cuatro veces en pacientes con Insuficiencia Renal Crónica, lo cual se correlaciona con la concentración sérica de Creatinina y Albúmina (7). No obstante, aún no está claro si la hiperhomocisteinemia de los pacientes renales en estadio final se debe a una reducción de la excreción o a la alteración de la metabolización del aminoácido en las células renales (2).

Hipotiroidismo. Se ha reportado la presencia de hiperhomocisteinemia en pacientes hipotiroideos sin que haya una explicación clara del por qué (1,2). En un reporte reciente (39) los autores encontraron valores mayores de homocisteína plasmática en pacientes hipotiroideos en comparación con pacientes hipertiroideos y con los individuos de un grupo control. Resulta interesante que los pacientes con hipofunción tiroidea también presentaron niveles superiores de creatinina sérica que los controles.

Anemia Perniciosa. Teniendo en cuenta el papel de la Cobalamina en la vía de remetilación, es lógico que en los pacientes con insuficiente absorción de esa vitamina se produzca elevación plasmática de homocisteína (2).

Cáncer. Se han reportado altos niveles plasmáticos de homocisteína en pacientes con diferentes tipos de Carcinoma, fundamentalmente de mama, ovario y páncreas, así como en casos de Leucemia Linfoblástica Aguda, lo cual puede explicarse a partir de la observación experimental de que células transformadas en cultivo no son capaces de metabolizar la homocisteína (2, 40, 41).

Drogas o fármacos. En el arsenal terapéutico actual se cuenta con algunas drogas que de una u otra forma pueden causar elevación de la concentración plasmática de homocisteína.

El metotrexate, droga anticancerosa, tiene potente acción inhibitoria de la Folato Reductasa, enzima clave en la activación de la Folacina, de ahí que el consumo de este fármaco provoque aumentos no permanentes de la homocisteína circulante (42).

La Fenitoína (Difenilhidantoína), anticonvulsivante de acción al nivel de la corteza motora, aparte de su acción principal se ha establecido su interferencia con el

metabolismo del Folato, lo cual explica la hiperhomocisteinemia moderada observada durante su uso terapéutico (2,42).

La Teofilina, de la familia de las metilxantinas, cuya acción inhibitoria de la Fosfodiesterasa es bien conocida, puede causar hiperhomocisteinemia por interferir en la síntesis de Piridoxal fosfato, la forma coenzimática de la Vitamina B₆ (2).

Se ha sugerido que el Colestipol y el Acido Nicotínico, drogas reductoras del nivel circulante de lípidos, pueden elevar los niveles plasmáticos de homocisteína por alteración de la absorción de folato (43).

Hábitos tóxicos. En el estudio Hordaland en Noruega se encontró asociación entre el tabaquismo y excesivo consumo de café y la aparición de hiperhomocisteinemia, probablemente por interferencia con la síntesis de Piridoxal Fosfato (44, 45). También el alcoholismo crónico se ha reportado como causal de elevación plasmática de homocisteína, lo cual parece deberse a los déficits nutricionales de estos pacientes (46).

Pacientes con transplante cardíaco. Los receptores de transplante de corazón presentan hiperhomocisteinemia moderada a intermedia, lo que en parte puede estar relacionado con insuficiencia renal (47).

Relación de la hiperhomocisteinemia con la Aterosclerosis

Aunque ya en 1968 Carey y colaboradores (20), al describir el cuadro clínico de 9 pacientes homocigóticos con Homocistinuria I, habían destacado las complicaciones aterotrombóticas de aparición temprana, no es hasta el año siguiente que K.S. McCully (48) plantea la hipótesis de que la hiperhomocisteinemia puede tener relación causal con la aterosclerosis.

En los casi tres decenios transcurridos desde entonces han sido numerosos los estudios que han tratado de esclarecer esta posible asociación, sobre todo a partir del desarrollo de métodos cada vez más sensibles y específicos para la estimación de homocisteína. Welch y Loscalzo (2) afirman que más de veinte estudios casos control y longitudinales han validado esta relación.

Por su parte Kronenberg (7), investigador estudioso de los factores metabólicos relacionados con las complicaciones cardiovasculares de los pacientes con enfermedad renal crónica, hace referencia a tres estudios prospectivos recientes que demuestran una asociación fuerte entre altas concentraciones plasmáticas de homocisteína y alteraciones ateroscleróticas.

En fin de cuentas, mas de 80 estudios de carácter epidemiológico con enfoque de riesgo en los últimos 10 años (1) confirman esta relación; lo que aún queda por aclarar es si realmente la homocisteína, o más bien la hiperhomocisteinemia, es un factor causal o un elemento acompañante de la aterosclerosis, precisar cuales son los mecanismos patofisiológicos subyacentes, y por último, si su corrección puede

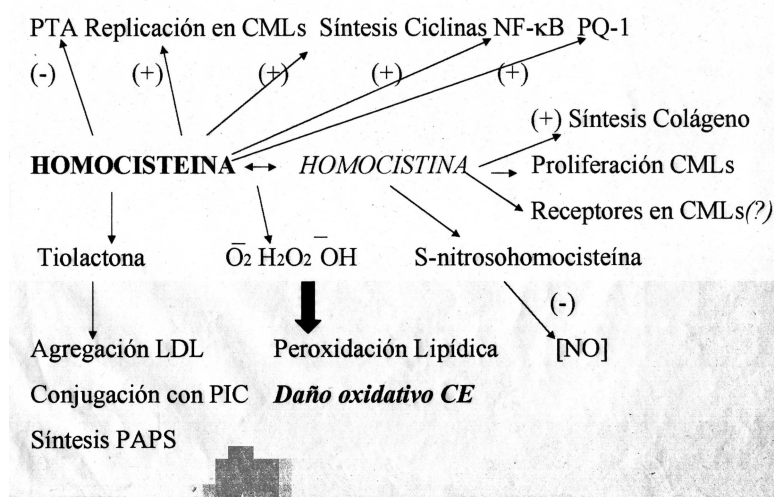
servir de prevención o de tratamiento eficaz de sus graves consecuencias, tales como la enfermedad coronaria, los accidentes vasculares encefálicos y los eventos vasculares periféricos.

Mecanismos patofisiológicos probables

Numerosos estudios con modelos *in vitro*, así como con animales de experimentación *in vivo*, y algunas investigaciones clínicas han tratado de establecer los mecanismos íntimos de la posible relación causa-efecto entre hiperhomocisteinemia y aterogénesis. Es necesario aclarar que la inmensa mayoría de los estudios *in vitro*, fundamentalmente con cultivos de células endoteliales y musculares lisas de vasos sanguíneos obtenidos de animales y humanos, utilizan concentraciones de homocisteína excesivamente altas (5-10 nmoles/L), muy por encima de los valores fisiológicos y patofisiológicos, además de que en muchos falta la confirmación de la especificidad para la homocisteína de los cambios observados, quedando la duda de si el efecto se debe al grupo tiol de cualquier molécula que lo posea (1); de ahí que toda esta información deba interpretarse con la necesaria cautela y crítica.

A partir del análisis de la literatura revisada hemos intentado resumir y sistematizar el conjunto de evidencias y hallazgos, los cuales se relacionan con los aspectos etio y fisiopatológicos más aceptados del complejo fenómeno aterosclerótico, o sea, en correspondencia con la hipótesis de Ross de la respuesta a la lesión (49) que implica a las células endoteliales, las células musculares lisas, las células blancas, los trombocitos y un conjunto de biomoléculas que participan en un intrincado proceso crónico cada vez mejor caracterizado. Aunque se examinan los posibles mecanismos por separado se hará evidente que más bien se trata de un conjunto de vías y efectos concatenados. La **figura 5** representa un intento de síntesis de ese conjunto de mecanismos.

Figura No. 5 Cambios aterogénicos producidos por homocisteína y sus derivados.



Daño Oxidativo

Durante la autooxidación de homocisteína se generan potentes especies reactivas del oxígeno, tales como el *anión superóxido*, el *peróxido de hidrógeno* y el *anión hidroxilo* (1, 2, 8, 50, 51), los que a su vez pueden provocar **disfunción endotelial**, con el consiguiente daño de la pared vascular y sus graves consecuencias (regulación vasomotora alterada, cambio del fenotipo antitrombótico, activación y agregación plaquetaria, activación de la elastasa, aumento de la deposición de Ca²⁺ en la Intima arterial) y **peroxidación de los lípidos de las Lipoproteínas plasmáticas**, fundamentalmente de las LDL, con la formación de *hidroxicolesteroles* altamente aterogénicos, la degradación de ácidos grasos poliinsaturados, la formación de *Lisolecitina* y la modificación aldehídica de los restos de Lisina de la Apo B₁₀₀ con los consiguientes efectos citotóxicos y aterogénicos (51, 52).

Efectos directos de la homocisteína y de la homocistina

Se ha reportado el efecto estimulante de la homocisteína sobre la síntesis de ADN en células musculares lisas (CMLs) en cultivo, obtenidas de vasos sanguíneos de humanos (53). El efecto es bifásico, o sea, primero se observa un incremento de la intensidad de la biosíntesis de ADN a medida que se aumenta la concentración de homocisteína en el medio de cultivo de CMLs, seguido de inhibición de este proceso a concentraciones mucho mayores, que sobrepasan los límites patofisiológicos.

Un efecto bifásico de la homocisteína se ha observado también sobre la actividad Colagenasa medida por zimografía en la matriz extracelular de la pared vascular (54).

También se reporta la inhibición o bloqueo que ejerce la forma reducida de este aminoácido sobre la interacción del Activador Tisular de Plasminógeno con la

Anexina II (55), lo cual puede provocar cambio del patrón antitrombótico de las células endoteliales de la pared vascular.

En su reciente revisión Jacobsen (1) especula sobre un hallazgo de su grupo: células endoteliales aórticas de humanos en cultivo no expresan la forma activa de la Cistationina b -Sintetasa (CBS), por lo que estas células no pueden iniciar el catabolismo de la homocisteína por la vía de la transulfuración, haciéndolas más susceptibles a los incrementos de su concentración.

El mismo autor reporta que su grupo de investigación demostró que concentraciones de homocisteína del orden de los 10 a 50 μ moles/L estimulan la expresión de la **Proteína Quimiotáctica-1** (PQ-1) en células endoteliales aórticas en cultivo, efecto que no se logró con otros aminoácidos azufrados (cisteína, cistina, metionina y homocistina) (1). La PQ-1 es un potente agente quimiotáctico para monocitos de la familia de las *Quimiocinas C-C*, por lo que este resultado apunta a uno de los fenómenos fisiopatológicos de la aterosclerosis, la respuesta inflamatoria de la pared vascular, en este caso producida por elevada concentración de homocisteína.

Por otro lado, resultan de interés los resultados experimentales de Tyagi (56), el cual trató de demostrar que la forma oxidada de la homocisteína, la homocistina, puede causar alteraciones ateroscleróticas prematuras en el corazón. El autor cultivó células musculares lisas aisladas de las arterias coronarias de corazones humanos con Cardiomiopatía Idiopática. La adición de **homocistina** a los cultivos produjo un evidente aumento del número de CMLs, o sea, se estimuló la proliferación de estas células, lo cual fue bloqueado por la adición del antioxidante N-acetil cisteína (NAC). También la homocistina indujo la síntesis de Colágeno en una forma dependiente del tiempo y de la dosis, efecto que se logró inhibir al añadir al medio de cultivo NAC o Glutación reducido. Y por último, logró demostrar capacidad de ligar homocistina por proteínas de 25 a 40 kDa encontradas en la membrana plasmática y el citosol de estas células en cultivo, efecto que fue inhibido por la NAC. El autor sugiere que estas proteínas pueden ser receptores específicos para la homocisteína oxidada, con lo cual se abre un interesante campo de investigación.

Efectos sobre el metabolismo del Oxido Nítrico (ON)

La exposición por largo tiempo de las células endoteliales a la homocisteína puede producir una disminución de la disponibilidad de ON por dos vías: por afectación de su síntesis (50, 57), directamente o mediado por especies reactivas del oxígeno o productos de la peroxidación lipídica, y por agotamiento del gas ya formado al aumentar la posibilidad de formar S-nitrosomocisteína (8), con lo cual se crea

una especie de círculo vicioso que agrava aún más el daño oxidativo y bloquea el efecto vasodilatador de este peculiar mensajero químico.

Sin embargo, en las células musculares lisas es otro el efecto, Welch y colaboradores (58) reportan que la homocisteína promueve directamente o mediada por especies reactivas del oxígeno el aumento de la producción de ON en estas células por inducción de la Sintetasa de Oxido Nítrico 2 (NOS 2) mediada por el NFk B, lo cual habla a favor de la acción mitogénica de la homocisteína, ya que se ha demostrado el papel del mencionado factor de transcripción para la proliferación de células musculares lisas en cultivo(59).

Alteraciones dependientes de la Tiolactona de homocisteína

La tiolactona de homocisteína normalmente se produce en ínfimas cantidades, pero al aumentar significativamente la concentración del aminoácido circulante puede incrementarse su formación, lo que puede conducir a las siguientes situaciones:

-. Combinación con las partículas de LDL, lo que trae como consecuencia su agregación y captación por los macrófagos de la Intima arterial y las células espumosas de las placas de ateroma en formación (2, 33).

-. Conjugación con proteínas intracelulares y de secreción, a través de la acilación de restos de Lisina por el carboxilo activado de la tiolactona, lo que conduce a alteraciones del metabolismo oxidativo, con lo que se refuerza el daño oxidativo, y cambios fibróticos y proliferativos de las CMLs de la pared vascular (60).

McCully también ha sugerido el posible estímulo de la formación de Fosfoadenosina fosfosulfato por parte de la tiolactona de homocisteína, lo que favorece la producción por las CMLs y la deposición de glicosamino glicanos sulfatados en la matriz extracelular en la pared vascular (61).

No hay dudas de que a pesar de la enorme relación de hallazgos experimentales, es aún arriesgado aseverar que hay una relación causa - efecto indiscutible entre hiperhomocisteinemia y aterosclerosis, pero sí es incuestionable que esta condición puede ser considerada como un factor de riesgo más de este complejo proceso patológico inherente a la vida del hombre. El conocimiento de las causas y factores que favorecen la elevación de este metabolito y sus derivados en la circulación general y los tejidos, así como las posibles vías de su corrección, fundamentalmente a través de la suplementación vitamínica y de correctos hábitos dietéticos y, en definitiva de un estilo de vida sano, aunque no se haya probado científicamente que la disminución de la concentración plasmática de la homocisteína total logre detener los procesos ateroscleróticos y sus principales manifestaciones, introduce nuevos retos a las Ciencias Médicas, al enfoque de este flagelo y sobre todo a los aspectos de prevención y promoción de Salud.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Jacobsen DW. Homocysteine and vitamins in cardiovascular disease. *Clin Chem* 1998; 44: 1833 – 1843.
2. Welch GN, Loscalzo J. Homocysteine and atherothrombosis. *N Engl J Med* 1998; 338: 1042 – 1050.
3. Miner SE, Evroski J, Cole DE. Clinical chemistry and molecular biology of homocysteine metabolism: an update. *Clin Biochem* 1997; 30: 189 – 201.
4. Ueland PM. Homocysteine species as components of plasma redox thiol status. *Clin Chem* 1995; 41: 340 – 342.
5. Malinow MR. Plasma homocyst(e)ine: a risk factor for arterial occlusive diseases. *J Nutr* 1996; 126: 1238S – 1243S.
6. Superko HR. New aspects of risk factors for the development of atherosclerosis, including small low-density lipoprotein, homocyst(e)ine, and lipoprotein(a). *Curr Opin Card* 1995; 10: 347 – 354.
7. Kronenberg F. Homocysteine, lipoprotein(a) and fibrinogen: metabolic risk factors for cardiovascular complications of chronic renal disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 1998; 7: 271 – 278.
8. Stamler JS, Osborne JA, Jaraki O, Simon DI, Welch GN, Upchurch GR jr, Loscalzo J. Adverse vascular effects of homocysteine are modulated by endothelium-derived relaxing factor and related oxides of nitrogen. *J Clin Invest* 1993; 91: 308 – 318.
9. Ueland PM, Refsum H, Stabler SP, Malinow MR, Andersson A, Allen RH. Total homocysteine in plasma or serum: methods and clinical applications. *Clin Chem* 1993; 39: 1764 – 1779.
10. Stabler SP, Marcell PD, Podell ER, Allen RH. Quantitation of total homocysteine, total cysteine, and methionine in normal serum and urine using capillary gas chromatography-mass spectrometry. *Anal Biochem* 1987; 162: 185 – 196.
11. Araki A, Sako Y. Determination of free and total homocysteine in human plasma by high-performance liquid chromatography with fluorescence detection. *J Chromatogr* 1987; 422: 43 – 52.
12. Andersson A, Isaksson A, Brattström L, Hultberg B. Homocysteine and other thiols determined in plasma by HPLC and thiol-specific postcolumn derivatization. *Clin Chem* 1993; 39: 1590 – 1597.
13. Fiskerstrand T, Refsum H, Kvalheim G, Ueland PM. Homocysteine and other thiols in plasma and urine automated determination and sample stability. *Clin Chem* 1993; 39: 263 – 271.

14. Frantzen F, Faaren AL, Alfheim I, Nordhei AK. Enzyme conversion immunoassay for determining total homocysteine in plasma or serum. *Clin Chem* 1998; 44: 311 – 316.
15. Shipchandler MT, Moore EG. Rapid, fully automated measurement of plasma homocyst(e)ine with the Abbot Imx analyzer. *Clin Chem* 1995; 41: 991 – 994.
16. Bunout D, Petermann M, de la Maza P, Kauffmann R, Suazo M, Hirsch S. Niveles séricos de homocisteina en adultos chilenos sanos. *Rev Med Chil* 1998; 126: 905 – 910.
17. Kang SS, Wong PW, Malinow MR. Hyperhomocyst(e)inemia as a risk factor for occlusive vascular disease. *Ann Rev Nutr* 1992; 12: 279 – 298.
18. Dudman NP, Wilcken DE, Wang J, Lynch JF, Macey D, Lundberg P. Disordered methionine/homocysteine metabolism in premature vascular disease: its occurrence, cofactor therapy, and enzymology. *Arterioscler Thromb* 1993; 13: 1253 – 1260.
19. Mudd SH, Levy HL, Skovby F. Disorders of transsulfuration. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, eds. *The metabolic and molecular basis of inherited disease*. 7th ed., Vol. 1. New York McGraw-Hill, 1995: 1279 –1327.
20. Carey MC, Donovan DE, Fitzgerald O, McAuley FD. Homocystinuria I. A clinical and pathological study of nine subjects in six families. *Am J Med* 1968; 45: 7 – 25.
21. Malinow MR, Sexton G, Averbuch M, Grossman M, Wilson O, Upson B. Homocyst(e)ine in daily practice: levels in coronary heart disease. *Coronary Artery Dis* 1990; 2: 4 – 12.
22. Mudd SH, Uhlendorf BW, Freeman JM, Finkelstein JD, Shih VE. Homocystinuria associated with decreased methylene-tetra hydrofolate reductase activity. *Biochem Biophys Res Commun* 1972; 46: 905 – 912.
23. Erbe RW. Inborn errors of folate metabolism. In: Blakely RL, Whitehead VM, eds. *Folate and Pterins: nutritional, pharmacological, and physiological aspects*. New York, Marcel Dekker. 1986: 413 – 425.
24. Kang SS, Zhou J, Wong PWK, Kowalisyn J, Strokosch G. Intermediate homocystinuria: a thermolabile variant of methylene tetrahydrofolate reductase. *Am J Hum Genet* 1988; 43: 414 – 421.
25. Izumi M, Iwai N, Ohmichi N, Nakamura Y, Shimoike H, Kinoshita M. Molecular variant of 5, 10 – methylene tetrahydrofolate reductase: risk factor of ischemic heart disease in the Japanese population. *Atherosclerosis* 1996; 121: 293 – 294.
26. Wilcken DEL, Wang XL, Sim AS, McCredie RM. Distribution in healthy and coronary populations of the methylene tetrahydrofolate reductase (MTHFR) C₆₇₇T mutation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1996; 16: 878 – 882.

27. McAndrew PE, Brandt JT, Pearl DK, Prior TW. The incidence of the gene for thermolabile methylene tetrahydrofolate reductase in African Americans. *Thromb Res* 1996; 83: 195 – 198.
28. Wagner WE, Levine B. Folic acid and neural tube defects. *Curr Concepts Nutr* 1993; 8: 1 – 12.
29. Van der Put NM, Gabreels F, Stevens EM, Smeitink JA, Trijbels FJ, Eskes TK, Van den Heuvel LP, Blom HJ. A second common mutation in the methylene tetrahydrofolate reductase gene: an additional risk factor to neural tube defects? *Am J Hum Genet* 1998; 62: 1044 – 1051.
30. Girelli D, Friso S, Tiabetti E, Olivieri O, Russo C, Pessotto R, et al. Methylene tetrahydrofolate reductase C677T mutation, plasma homocysteine, and folate in subjects from Northern Italy with or without angiographically documented severe coronary atherosclerotic disease: evidence for an important genetic – environmental interaction. *Blood* 1998; 91: 4158 – 4163.
31. Zittoun J, Tonetti C, Bories D, Pignon JM, Tulliez M. Plasma homocysteine levels related to interactions between folate status and methylene tetrahydrofolate reductase: a study in 53 healthy subjects. *Metabolism* 1998; 47: 1413 – 1418.
32. Fenton WA, Rosenberg LE. Inherited disorders of cobalamin transport and metabolism. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, eds. *The metabolic and molecular basis of inherited disease*, 7th ed. New York, McGraw-Hill, 1995: 3129 – 3149.
33. Verhoef P, Stampfer MJ, Buring JE, 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 – 859.
34. Selhub J, Jacques PF, Wilson PWF, Rush D, Rosenberg IH. Vitamin status and intake as primary determinants of homocysteinemia in an elderly population. *JAMA* 1993; 270: 2693 – 2698.
35. Ubbink JB, Vermack WJH, van der Merwe A, Becker PJ. Vitamin B₁₂, vitamin B₆, folate nutritional status in men with hyperhomocysteinemia. *Am J Clin Nutr* 1993; 57: 47 – 53.
36. Den Heijer M, Brouwer IA, Bos GM, Blom HJ, van der Put NM, Spaans AP, et al. Vitamin supplementation reduces blood homocysteine levels: a controlled trial in patients with venous thrombosis and healthy volunteers. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998; 18: 356 – 361.
37. Hirose S, Kim S, Matsuda A, Itakura Y, Matsumura O, Tamura H, et al. Effects of folic acid supplementation on hyperhomocysteinemia in CAPD patients: effects on unsaturated fatty acids. *Nippon Jinzo Gakkai Shi* 1998; 40: 8 – 16.

38. Bellamy MF, McDowell IF, Ramsey MW, Brownlee M, Bones C, Newcombe RG, Lewis MJ. Hyperhomocysteinemia after an oral methionine load acutely impairs endothelial function in healthy adults. *Circulation* 1998; 98: 1848 – 1852.
39. Nedrebo BG, Ericsson UB, Nygard O, Refsum H, Ueland PM, Aakvaag A, et al. Plasma total homocysteine levels in hyperthyroid and hypothyroid patients. *Metabolism* 1998; 47: 89 – 93.
40. Mayer EL, Jacobsen DW, Robinson K. Homocysteine and coronary atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27: 517 – 527.
41. Refsum H, Wesenberg F, Ueland PM. Plasma homocysteine in children with acute lymphoblastic leukemia: changes during a chemotherapeutic regimen including methotrexate. *Cancer Res* 1991; 51: 828 – 835.
42. Ueland PM, Refsum H, Brattstrom L. Plasma homocysteine and cardiovascular disease. In: Francis RB Jr, ed. *Atherosclerotic cardiovascular disease, hemostasis, and endothelial function*. New York: Marcel Dekker, 1992: 183 – 236.
43. Blankenhorn DH, Malinow MR, Mack WJ. Colestipol plus Niacin therapy elevates plasma homocyst(e)ine levels. *Coronary Artery Dis* 1991; 2: 357 – 360.
44. Nygård O, Vollset SE, Refsum H, Stensvold I, Tverdal A, Nordrehaug JE, et al. Total plasma homocysteine and cardiovascular risk profile – the Hordaland homocysteine study. *JAMA* 1995; 274: 1526 – 1533.
45. Nygård O, Refsum H, Ueland PM, Stensvold I, Nordrehaug JE, Kvåle G, et al. Coffee consumption and plasma total homocysteine – the Hordaland homocysteine study. *Am J Clin Nutr* 1997; 65: 136 – 143.
46. Cravo ML, Gloria LM, Selhub J, Nadeau MR, Camilo ME, Resende MP, et al. Hyperhomocysteinemia in chronic alcoholism: correlation with folate, vitamin B-12, and vitamin B-6 status. *Am J Clin Nutr* 1996; 63: 220 – 224.
47. Cole DE, Ross HJ, Evrovski J, Langman LJ, Miner SE, daly PA, Wong PY. Correlation between total homocysteine and cyclosporine concentrations in cardiac transplant recipients. *Clin Chem* 1998; 44: 2307 – 2312.
48. McCully KS. Vascular pathology of homocysteinemia: implications for the pathogenesis of arteriosclerosis. *Am J Pathol* 1969; 56: 111 – 128.
49. Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis – an update. *N Engl J Med* 1986; 314: 488 – 500.
50. Welch GN, Upchurch GR Jr, Loscalzo J. Hyperhomocyst(e)inemia and atherothrombosis. *Ann NY Acad Sci* 1997; 811: 48 – 58.
51. Loscalzo J. The oxidant stress of hyperhomocyst(e)inemia. *J Clin Invest* 1996; 98: 5 – 7.

52. Heinecke JW, Rosen H, Suzuki LA, Chait A. The role of sulfur-containing amino acids in superoxide production and modification of low density lipoprotein by arterial smooth muscle cells. *J Biol Chem* 1987; 262: 10098 – 10103.
53. Tang L, Mamotte CD, Van Bockxmeer FM, Taylor RR. The effect of homocysteine on DNA synthesis in cultured human vascular smooth muscle. *Atherosclerosis* 1998; 136: 169 – 173.
54. Tyagi SC, Smiley LM, Mujumdar VS, Clonts B, Parker JL. Reduction-oxidation (Redox) and vascular tissue level of homocyst(e)ine in human coronary atherosclerotic lesions and role in extracellular matrix remodeling and vascular tone. *Mol Cell Biochem* 1998; 181: 107 – 116.
55. Hajjar KA, Mauri L, Jacovina AT, Zhong F, Mirza UA, Padovan JC, Chait BT. Tissue plasminogen activator binding to annexin II tail domain. Direct modulation by homocysteine. *J Biol Chem* 1998; 273: 9987 – 9993.
56. Tyagi SC. Homocysteine redox receptor and regulation of extracellular matrix components in vascular cells. *Am J Physiol* 1998; 274: C396 – C405.
57. Upchurch GR Jr, Welch GN, Fabian AJ, Brecher P, Loscalzo J, Pigazzi A. Homocyst(e)ine decreases bioavailable nitric oxide by a mechanism involving glutathione peroxidase. *J Biol Chem* 1997; 272: 17012- 17017.
58. Welch GN, Upchurch GR Jr, Farivar RS, Pigazzi A, Vu K, Brecher P, et al. Homocysteine-induced nitric oxide production in vascular smooth-muscle cells by NF-kappa B-dependent transcriptional activation of ONS2. *Proc Am Assoc Physicians* 1998; 110: 22 – 31.
59. Bellas RE, Lee JS, Sonenshein GE. Expression of a constitutive NF-kappa B – like activity is essential for proliferation of cultured bovine vascular smooth muscle cells. *J Clin Invest* 1995; 96: 2521 – 2527.
60. Jakubowski H. Metabolism of homocysteine thiolactone in human cell cultures: possible mechanism for pathological consequences of elevated homocysteine levels. *J Biol Chem* 1997; 272: 1935 – 1942.
61. McCully KS. Homocysteine metabolism in scurvy, growth and arteriosclerosis. *Nature* 1971; 231: 391 – 392.

Dr. Arturo Menéndez Cabezas. Doctor en Ciencias Médicas. Profesor Titular de Bioquímica Clínica. ISCM-C. Instituto Superior de Ciencias Médicas Carlos J. Finlay. Camagüey, Cuba.