

**HOSPITAL PROVINCIAL GENERAL DOCENTE  
"DR. ANTONIO LUACES IRAOLA"  
CIEGO DE ÁVILA****Homocisteína, marcador de riesgo vascular. Revisión bibliográfica****Homocysteine, a marker of vascular risk. Literature Review**

Magaly Santiso Ramos<sup>I</sup>, Patricia López Santiso<sup>II</sup>, Lázaro Robert Companini<sup>III</sup>, Oxana Cabrera Espinosa<sup>IV</sup>.

---

**RESUMEN**

**Introducción:** diversos estudios han demostrado la relación de varios factores de riesgo muy conocidos con la aparición de enfermedades cardiovasculares; sin embargo, en algunos pacientes con dolencias cardiovasculares incipientes no es posible encontrar tal relación, por lo que se requiere identificar nuevos factores predictivos, entre los que se encuentra el nivel plasmático elevado de homocisteína.

**Objetivo:** describir la homocisteína como marcador de riesgo vascular.

**Método:** se revisó la bibliografía nacional e internacional sobre hematología, correspondiente a los últimos cinco años, disponible en la Biblioteca Virtual de Salud de Cuba, en español e inglés; para la búsqueda se emplearon los términos "homocisteína y aterosclerosis", "homocisteína y uso diagnóstico", "metionina y uso diagnóstico". A partir de los artículos seleccionados se elaboró una reseña estructurada sobre el tema.

**Desarrollo:** se deben medir los niveles de homocisteína plasmática a todos los pacientes con historia de enfermedad arterial coronaria, tromboembolismo pulmonar, trombosis venosa, aterosclerosis inexplicable (sin factores de riesgo o causas identificables para el aumento de los niveles de homocisteína) y con insuficiencia renal crónica o trasplante renal.

**Conclusiones:** el papel de la homocisteína como factor independiente de riesgo aterogénico ha sido confirmado por estudios y datos epidemiológicos que demuestran que la homocisteína total circulante elevada es un potente marcador pronóstico de enfermedad cardiovascular y mortalidad en pacientes con factores de riesgo preexistentes; no obstante, la homocisteína es un factor de riesgo modificable puesto que la administración de vitaminas a los pacientes, en niveles adecuados, disminuye sus niveles plasmáticos.

**Palabras clave:** HOMOCISTEÍNA/metabolismo, HOMOCISTEÍNA/química, METIONINA/metabolismo, METIONINA/química, BIOMARCADORES/sangre, FACTORES DE RIESGO, ATROSCLEROSIS/sangre, LITERATURA DE REVISIÓN COMO ASUNTO.

**ABSTRACT**

**Introduction:** several studies have demonstrated the relationship of several well-known risk factors with the occurrence of cardiovascular diseases; however, in some patients with incipient cardiovascular diseases, it is not possible to find such a relationship, so it is necessary to identify new predictive factors, such as elevated plasma homocysteine level.

**Objective:** to describe homocysteine as a marker of vascular risk.

**Method:** the national and international bibliography on hematology, corresponding to the last five years, available in the Virtual Health Library of Cuba, in Spanish and English was revised; for the search were used terms such as "homocysteine and atherosclerosis", "homocysteine and diagnostic use", "methionine and diagnostic use". From the selected articles a structured review on the subject was elaborated.

**Development:** plasma homocysteine levels should be measured in all patients with a history of coronary artery disease, pulmonary thromboembolism, venous thrombosis, unexplained atherosclerosis (with no risk factors or identifiable causes for increased levels of homocysteine), and chronic renal insufficiency or renal transplantation.

**Conclusions:** the role of homocysteine as an independent factor in atherogenic risk has been confirmed by studies and epidemiological data showing that elevated circulating total homocysteine is a potent prognostic marker of cardiovascular disease and mortality in patients

with preexisting risk factors; however, homocysteine is a modifiable risk factor since the administration of vitamins to patients, at appropriate levels, decreases their plasma levels.

**Keywords:** HOMOCYSTEINE/metabolism, HOMOCYSTEINE/chemistry, METHIONINE/metabolism, METHIONINE/chemistry, BIOMARKERS/blood, RISK FACTORS, ATHEROSCLEROSIS/blood, REVIEW LITERATURE AS TOPIC.

- I. Especialista de I Grado en Laboratorio Clínico. Profesor Asistente. Hospital Provincial General Docente "Dr. Antonio Luaces Iraola". Ciego de Ávila, Cuba.
- II. Estudiante de 1er año de Licenciatura de Enfermería. Universidad de Ciencias Médicas, Facultad de Ciencias Médicas "Dr. José Assef Yara". Ciego de Ávila, Cuba.
- III. Máster en Procederes de Diagnóstico en el Primer Nivel de Atención. Especialista de I Grado en Laboratorio Clínico. Especialista de I Grado en Medicina General Integral. Profesor Asistente. Hospital Provincial General Docente "Dr. Antonio Luaces Iraola." Ciego de Ávila, Cuba.
- IV. Máster en Infectología. Especialista de II Grado en Microbiología. Profesor Asistente. Hospital Provincial General Docente "Dr. Antonio Luaces Iraola". Ciego de Ávila, Cuba.

## INTRODUCCIÓN

Las enfermedades cardiovasculares están entre las primeras causas de incapacidad y muerte en la actualidad. En Cuba 50 % de los pacientes que acuden a las consultas de hospitales y policlínicos sufren alguna dolencia cardiovascular (hipertensión arterial, arritmia, angina de pecho); ésta es la segunda causa de muerte en el país, con la particularidad que en el año 2014 su tasa de mortalidad fue superior en pacientes de sexo femenino en comparación con otras enfermedades agudas cardíacas (enfermedad isquémica crónica del corazón, enfermedad hipertensiva y enfermedades reumáticas crónicas del corazón)<sup>(1)</sup>.

Varios estudios han puesto de manifiesto la relación existente entre los factores de riesgo cardiovascular (edad avanzada, obesidad, sedentarismo, tabaquismo, hipertensión arterial y diabetes mellitus) y la aparición de enfermedades cardiovasculares; se debe tener en cuenta además que el aumento del colesterol de las lipoproteínas de baja densidad (cLDL, por sus siglas en inglés), tales como la A y la B100, así como la disminución del colesterol de las lipoproteínas de alta densidad (cHDL, por sus siglas en inglés) influyen en la aparición de dislipidemia, reconocida como un factor predictivo de enfermedad coronaria. No obstante, en la práctica médica existen casos en los que la enfermedad aún está incipiente y no es posible identificar alguno de los factores de riesgo conocidos; de ahí que para predecirla sea necesario identificar nuevos factores, tales como los niveles plasmáticos elevados de homocisteína (HC)<sup>(2-3)</sup>.

La homocisteína como factor predictivo de de la enfermedad coronaria ha sido estudiada desde la década de los '90 del pasado siglo, sobre todo en los años 1990 a 1994, en que se incrementaron exponencialmente las publicaciones sobre el tema y Framingham la reconoció como factor de riesgo aterogénico; con posterioridad a esos años la comunidad científica ha mantenido el interés sobre el tema. La relación de los niveles de homocisteína con la salud fetal, la enfermedad coronaria y los accidentes cerebrovasculares fue debatida en el V Congreso Mundial de Medicina Perinatal celebrado en Barcelona (España), en el año 2002<sup>(4-5)</sup>.

Particularmente, la homocisteína total (HCT) circulante elevada es un potente marcador pronóstico de mortalidad y de eventos de enfermedad cardiovascular en pacientes con factores de riesgo de enfermedad cardiovascular, pero las pruebas no son suficientes para concluir que la HCT moderadamente elevada sea causa de enfermedad cardiovascular. Un meta-análisis concluyó que cada aumento de 5 µmol/L en los niveles de HCT aumenta el riesgo de presentación de eventos de cardiopatía coronaria en aproximadamente 20 % de los pacientes, independientemente de que presenten o no los factores de riesgo tradicionales de cardiopatía coronaria<sup>(6)</sup>.

El objetivo de la presente revisión es describir la homocisteína como marcador de riesgo vascular, en forma estructurada, debido al interés de numerosos especialistas en el tema.

## MÉTODO

Se revisó la bibliografía nacional e internacional sobre hematología, correspondiente a los últimos cinco años (2010-2015), disponible en la Biblioteca Virtual de Salud de Cuba (ClinicalKey, EBSCO, PubMed, Medline, LILACS, SciELO, Dynamed Plus y Cochrane), en español e inglés; para la búsqueda se emplearon los términos "homocisteína y aterosclerosis", "homocisteína y uso diagnóstico", "metionina y uso diagnóstico", combinados con operadores booleanos. A partir de los artículos seleccionados se elaboró una reseña estructurada sobre el tema.

## DESARROLLO

### Metabolismo de la homocisteína

La metionina es un aminoácido esencial, neutro, no polar y dependiente de la dieta (no se sintetiza en humanos); contiene un átomo de azufre y es el primer aminoácido en la síntesis proteínica. Se encuentra en productos vegetales (arroz, cereales trigo, legumbres, levadura de cerveza, almendras, nueces, avellanas) y en otros de origen animal (carne, pescados, lácteos y huevos); su presencia en el organismo humano evita la acumulación de colesterol y los daños causados por radiaciones y radicales libres, reduce los niveles de histamina y minimiza las reacciones a los alérgenos relacionados con los alimentos; por otra parte, interviene en la transformación de los lípidos en energía<sup>(7)</sup>.

La homocisteína es un aminoácido intermedio en el metabolismo de la metionina, que presenta grupo sulfhidrilo y se sintetiza como producto intermedio del metabolismo de la metionina por acción de la enzima metionina adenosil transferasa (MAT)<sup>(7)</sup>.

La metabolización de la homocisteína puede ocurrir de tres formas: demetilación, transulfuración y remetilación. La transulfuración convierte la homocisteína a cisteína, en un proceso que requiere fosfato de piridoxal (vitamina B6) como cofactor<sup>(8)</sup>, mientras que la remetilación de la homocisteína produce metionina. Esta reacción, catalizada por la metionina sintetasa usa la vitamina B12 como cofactor y la serina y glicina como fuentes de metilo<sup>(9)</sup>.

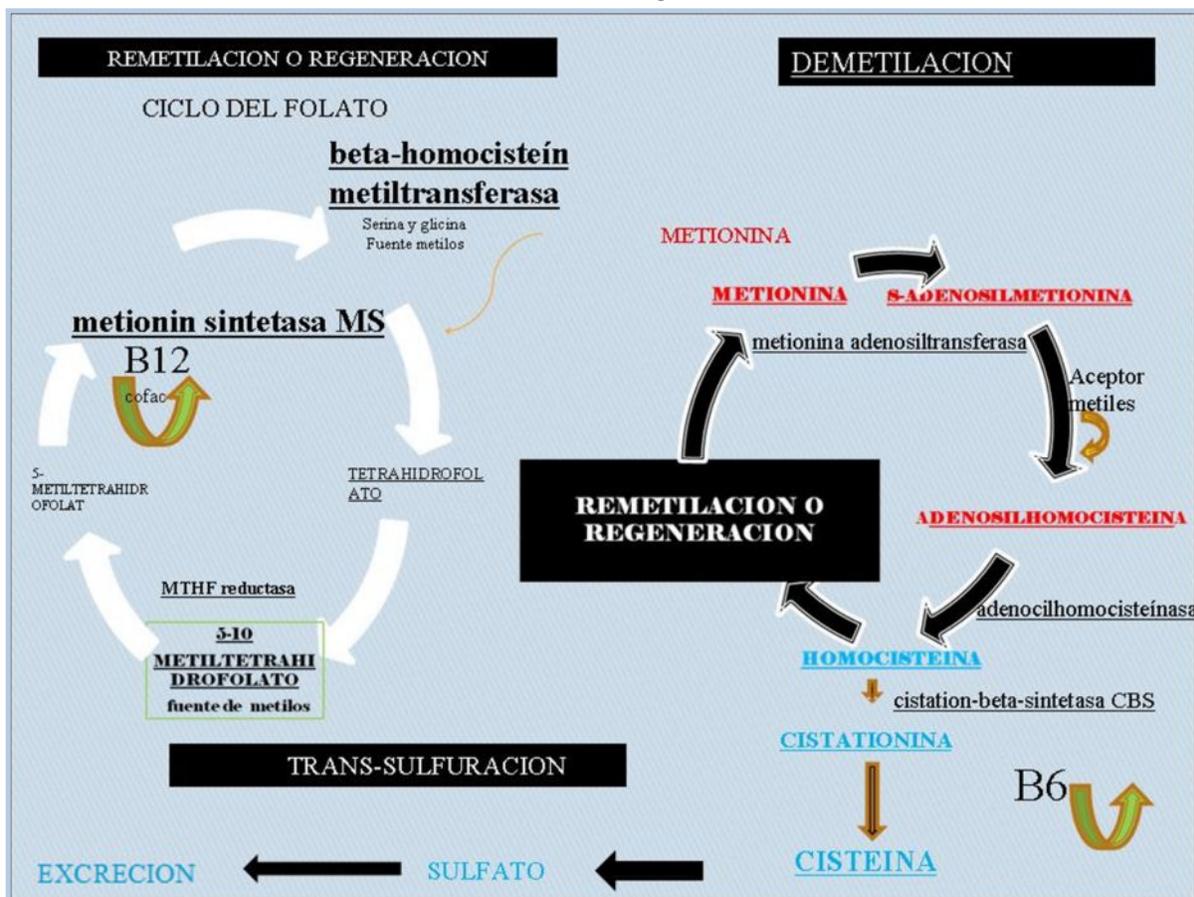
En casos de ingesta proteica baja, una considerable cantidad de homocisteína se remetila en el hígado por acción de la homocisteína-betaína-metiltransferasa. Si esta vía se satura o se requiere cisteína, la conversión ocurre por transulfuración. En este proceso se origina cistationina, como primer producto de la reacción catalizada por la cistationina  $\beta$ -sintasa (CBS) y dependiente del fosfato de piridoxal<sup>(10)</sup>; posteriormente se forma cistationina, que por medio de la cistationina  $\beta$ -liasa se convierte en cisteína (que se metaboliza a sulfatos y se elimina por la orina). Estas enzimas se encuentran en el hígado, riñones, intestino delgado y páncreas, por lo tanto, la transulfuración sólo se efectúa en estos tejidos<sup>(9-11)</sup>. En condiciones normales normales, aproximadamente 50% de la homocisteína se transulfura<sup>(12,13)</sup>.

En casos de avitaminosis, falla la remetilación y ocurre hiperhomocisteinemia de ayuno; si falla la transulfuración, ocurre hiperhomocisteinemia secundaria a la carga dietética de metionina. Aproximadamente 70-80% de la homocisteína circulante está unida a proteínas (albúmina) y el resto es fracción libre<sup>(14,15)</sup>. La hiperhomocisteinemia se define como el aumento de los niveles plasmáticos de homocisteína total (la fracción libre más la unida a proteínas por encima de 15  $\mu\text{mol/L}$ )<sup>(12)</sup>.

En el plasma se encuentra homocisteína en cuatro formas: aproximadamente 1% circula como tiol libre, 70-80% en forma de disulfuro unido a proteínas plasmáticas (principalmente albúmina) aproximadamente 20-30% se autocombina y forma dímero-homocisteína, o se combina con otros tioles (cisteína) y forma disulfuro mixto homocisteína-cisteína<sup>(16,17,12)</sup>. El término homocisteína plasmática total abarca las cuatro formas<sup>(14)</sup>.

La excreción urinaria de metionina es de aproximadamente 22-41  $\mu\text{mol/día}$ , la de cisteína de 63-285  $\mu\text{mol/día}$  y la de homocisteína de 3,5-9,8  $\mu\text{mol/día}$ . La eliminación de homocisteína se limita debido a que una parte se une a proteínas plasmáticas; la vida media de la homocisteína en sangre oscila entre 12 y 24 horas<sup>(18,14)</sup> (Figura No.1)

Figura No.1. Metabolismo de la homocisteína en el organismo humano.



La eliminación excesiva de homocisteína por la orina (homocisteinuria) puede deberse a trastornos adquiridos o hereditarios; entre los últimos, se reconocen las mutaciones de genes que codifican las enzimas involucradas en el proceso<sup>(8)</sup>.

Entre los trastornos adquiridos causantes de homocisteinuria se encuentran las deficiencias nutricionales de folatos (inductoras de anemia megaloblástica), de vitamina B12 y de vitamina B6<sup>(19)</sup>.

Las mutaciones genéticas, por su parte, pueden provocar deficiencia de la enzima cistationina  $\beta$ -sintetasa, que es la causa más frecuente de homocisteinuria clásica; se hereda de forma autosómica recesiva en una proporción mundial de 1x334 000 nacimientos<sup>(15)</sup>. Las alteraciones en la remetilación se pueden deber al suministro inadecuado del co-sustrato 5-metiltetrahidrofolato (déficit de MTHF reductasa) –que es la principal forma de folato en la sangre– o del cofactor B12 (metionina sintetasa), lo que provoca un defecto en la activación de estas enzimas<sup>(19,20)</sup>.

Otros factores que influyen en la aparición de homocisteinuria son la edad avanzada, sexo masculino y color de piel blanco, así como el sedentarismo y el consumo excesivo de tabaco y café<sup>(19)</sup>.

Entre las manifestaciones clínicas de la homocisteinuria se encuentran retardo mental y del crecimiento, luxación del cristalino, anormalidades esqueléticas, tromboembolismos de arterias coronarias, cerebrales y periféricas, osteoporosis, anormalidades oculares, trombosis venosa y aterosclerosis prematura<sup>(12)</sup>.

El tratamiento farmacológico de la homocisteinuria incluye anti-folatos (metotrexato) fenotiacinas, antidepresivos tricíclicos; los antagonistas de la vitamina B12 como el óxido nítrico (empleado como anestésico) y los antagonistas de la vitamina B6 como la azabirina (empleada en el tratamiento de la psoriasis), la isoniacida, la carbamacepina y la teofilina, inducen el aumento de

la homocisteína. Es importante tener en cuenta que los contraceptivos orales interfieren en la remetilación y el fenobarbital y la carbamacepina alteran el metabolismo del folato<sup>(14)</sup>.

Respecto a la homocisteinemia, muchos casos se atribuyen a defectos genéticos en la enzima CBS. La herencia es de tipo autosómico recesivo y se manifiesta fenotípicamente por osteoporosis, retardo mental, tromboembolismo y luxación del cristalino; bioquímicamente la enfermedad se caracteriza por aumento en la concentración de homocisteína tanto en sangre como en orina (este incremento es directamente proporcional a la gravedad de la enfermedad y se relaciona con la actividad residual de la enzima por su amplia heterogeneidad genética)<sup>(5,8,14)</sup>. Las manifestaciones clínicas generadas por mutaciones en la CBS pueden ser muy graves y el fenotipo muy característico; sin embargo el tratamiento con vitamina B6 reforzada con ácido fólico, betaína y dieta con contenido bajo en metionina induce buenas respuestas en los pacientes<sup>(5)</sup>.

Otros casos de homocisteinemia se atribuyen a alteraciones de la enzima metileno tetrahidrofolato reductasa (MTHFR); la deficiencia de esta enzima es grave porque ocasiona alteraciones del metabolismo del ácido fólico con incrementos notables de las concentraciones de homocisteína<sup>(5)</sup>. Los defectos fenotípicos causados por defectos de esta enzima son menos graves que los ocasionados por la CBS, pero su evolución es más rápida; se caracterizan básicamente por alteraciones psiquiátricas, convulsiones, neuropatías y retardo mental. La MTHFR es una enzima dependiente del folato, encargada de regular las concentraciones de homocisteína y de metionina; las alteraciones en esta enzima se deben principalmente a mutaciones asociadas a concentraciones altas de homocisteína en mutantes homocigotos<sup>(8)</sup>.

Finalmente, algunos casos son atribuibles a alteraciones de la cobalamina (vitamina B12); la ruta metabólica de la B12 implica la participación de diversas enzimas, coenzimas y cobalto en un conjunto de reacciones bioquímicas. La presencia de alteraciones en las enzimas, provoca el aumento de las concentraciones de homocisteína en sangre y orina. Los factores genéticos que afectan el metabolismo de la vitamina B12 son diversos y están estrechamente relacionados con defectos en procesos de absorción, transporte y síntesis de coenzimas como la metilcobalamina. Estas modificaciones generan fenotipos caracterizados por lesiones vasculares, retardo psicomotor y tromboembolismo<sup>(5)</sup>.

### **Diagnóstico de la hiperhomocisteinemia**

Para la recogida de la muestra, el paciente debe encontrarse en ayunas. Una vez recogida, la muestra se debe conservar en plasma con un anticoagulante –ácido etilendiaminotetracético (EDTA, por sus siglas en inglés)–, colocar en hielo, centrifugar (en centrífuga refrigerada) y separar el plasma en las dos o tres horas siguientes de obtenida la muestra para evitar la salida de metionina de los eritrocitos; si esto no es posible, la muestra se debe almacenar en hielo, debido a que pasadas cuatro horas a temperatura ambiente la concentración de homocisteína aumenta en 35%<sup>(8,14)</sup>.

El diagnóstico de hiperhomocisteinemia se basa en la determinación de la homocisteína plasmática total, de acuerdo a valores establecidos: los niveles de homocisteína considerados normales oscilan de 5-15  $\mu\text{mol/L}$  y el umbral de riesgo se ubica en 12-18  $\mu\text{mol/L}$ ; si oscilan de 16-30  $\mu\text{mol/L}$  el diagnóstico es hiperhomocisteinemia leve, y moderada si se encuentran entre 31  $\mu\text{mol/L}$  y 100  $\mu\text{mol/L}$ ; valores superiores a 100  $\mu\text{mol/L}$  indican hiperhomocisteinemia grave<sup>(5,8,14)</sup>.

La determinación de los niveles de homocisteína basal permite identificar alteraciones de la remetilación, porque sus valores resultan altamente sensibles a las deficiencias moderadas de ácido fólico o de vitamina B12. La gravedad de la hiperhomocisteinemia basal se relaciona estrechamente al grado de anemia carencial<sup>(21)</sup>.

Como prueba confirmatoria tiene valor el análisis de la sobrecarga oral de la metionina o prueba de tolerancia, para la que se toma una muestra basal en ayunas y otra ocho horas después de haber ingerido una carga oral de L-metionina equivalente a 100 mg/Kg de peso o 3,8-4,0 g/m<sup>2</sup> de superficie corporal<sup>(20)</sup>.

### **Técnicas de medición de la homocisteína**

Para medir los niveles de homocisteína se emplean la cromatografía con espectrometría de masa

C-EM, y la cromatografía líquida de alta resolución (CLAR), que es más sensible y específica e incluye la detección por fluorescencia (DF), detección electrónica y colorimetría, por lo que puede cuantificar los metabolitos de la homocisteína; la medición es completamente automatizada, y puede verificar hasta 480 muestras con grado de imprecisión inferior a 3%<sup>(13)</sup>.

### ¿A qué pacientes se les deben medir los niveles de homocisteína plasmática?

Se deben medir los niveles de homocisteína plasmática a todos los pacientes con historia de enfermedad arterial coronaria, tromboembolismo pulmonar, trombosis venosa, aterosclerosis inexplicable (sin factores de riesgo o causas identificables para el aumento de los niveles de homocisteína) y con insuficiencia renal crónica o trasplante renal<sup>(13)</sup>.

Desde los años '90, concretamente a partir del estudio llevado a cabo por Framingham, se pensó en la homocisteína como un posible factor de riesgo de enfermedad cardiovascular (ECV) y en el año 2003 se determinaron con exactitud algunos factores de riesgo emergentes para enfermedad cardiovascular, entre ellos la proteína C reactiva (PCR), la lipoproteína (a), el fibrinógeno, y la homocisteína<sup>(21)</sup>.

Las investigaciones actuales sugieren que cuando la homocisteína celular sale a la circulación, aunque sea en cantidades mínimas, se elevan significativamente los riesgos de enfermedad coronaria, apoplejía, enfermedad vascular periférica, trombosis venosa y embolia pulmonar. El mecanismo mediante el que la homocisteína incide en el desarrollo de la aterosclerosis no se ha dilucidado, sin embargo, existen evidencias de que la homocisteína daña el endotelio y ello contribuye a la formación de la placa aterosclerótica o inicia la reacción de factores procoagulantes, que pueden desencadenar eventos agudos como infartos y trombosis<sup>(22)</sup>.

La toxicidad de la homocisteína se atribuye a la reactividad del grupo tiol (SH) de la molécula; su efecto tóxico es doble, según se atribuya a la homocisteína en sí misma o a los metabolitos producidos por la elevación de sus niveles. Los efectos fisiopatológicos de la homocisteína no se conocen con exactitud; no obstante, uno de sus posibles mecanismos de acción puede ser la generación de peróxido de hidrógeno a partir de la oxidación de la homocisteína, lo que desencadenaría estrés oxidativo; el otro posible mecanismo se basa en el aumento de la adhesión de los leucocitos, que generaría incremento de la actividad de los factores de coagulación, agregación plaquetaria y reducción de la fibrinólisis<sup>(23)</sup>.

### Marcadores endoteliales. Efectos del aumento de homocisteína sobre el endotelio vascular

Según estudios *in vivo* e *in vitro* los niveles altos de homocisteína se asocian a daño endotelial; los datos indican que la homocisteína tiene efecto citotóxico sobre las células endoteliales. La homocisteína inhibe la enzima dimetilarginina dimetilaminohidrolasa, la que a su vez degrada la arginina dimetil asimétrica (ADMA), un potente inhibidor del óxido nítrico con funciones antiagregantes; la incapacidad de la célula para sostener la producción de óxido nítrico en presencia de elevadas concentraciones de homocisteína ocasiona daño endotelial. En pacientes con niveles moderados o altos de homocisteína, la vasodilatación mediada por el endotelio se reduce; no obstante, es posible recuperar esta función si se tratan con folato<sup>(11)</sup>.

Según Pushpakumar y cols.<sup>(24)</sup> el desarrollo de enfermedad vascular se asocia a los posibles mecanismos por los que la homocisteína causa daño endotelial: disfunción del ácido desoxirribonucleico (ADN), proliferación de células del músculo liso, aumento del estrés oxidativo, reducción de la actividad de la glutatión peroxidasa e inflamación; la vasodilatación se deteriora debido principalmente a la reducción en la síntesis de óxido nítrico y su biodisponibilidad. Aunque el daño endotelial es un aspecto crucial de la aterosclerosis, la disfunción endotelial también se asocia con hipertensión, diabetes, isquemias y enfermedades neurodegenerativas<sup>(24)</sup>.

Por otra parte se identifica la homocisteína como precursor del sulfuro de hidrógeno (H<sub>2</sub>S), un potente vasodilatador que regula el diámetro de los vasos, protege el endotelio del estrés oxidativo reductor (estrés redox) y la inflamación crónica; sin embargo, el mecanismo exacto de estos efectos beneficiosos es complejo y todavía no está claro<sup>(24)</sup>.

**Marcadores histopatológicos. Efectos del aumento de homocisteína sobre la íntima arterial**

Los niveles altos de homocisteína son factores predictivos del grosor de la íntima arterial (factor determinante de la enfermedad cardiovascular asintomática). Esta relación indica que los valores altos de homocisteína en sangre preceden los eventos cardiovasculares agudos y están presentes en las etapas tempranas de la aterosclerosis<sup>(11,25)</sup>.

El disulfuro de homocisteína induce la expresión del colágeno en las células del músculo liso vascular en seres humanos; las células del músculo liso remodelan la matriz intracelular y se ha comprobado cómo la homocisteína induce la remodelación del colágeno, lo vuelve constrictivo y estimula su acumulación. Los niveles altos de homocisteína reducen las capacidades de dilatación vascular (al disminuir la relación elastina/colágeno) y de activación de la enzima gelatinasa elastinolítica; consecuentemente se daña la estructura vascular y aumenta su resistencia, lo que desencadena hipertensión<sup>(11,25)</sup>.

**Marcadores trombogénicos. Efectos del aumento de homocisteína sobre la coagulación**

El endotelio vascular tiene una función vital en el balance entre factores coagulantes y anticoagulantes; muchos de esos factores se toman como marcadores de la función endotelial. Los niveles altos de homocisteína pueden activar el factor V de coagulación y el factor coagulante tisular, suprimir la expresión de factores anticoagulantes (heparán sulfato) y factores vasodilatadores y antiagregatorios (óxido nítrico, prostaciclina) y provocar trombosis. Los estudios en modelos animales asocian los niveles altos de homocisteína con niveles alterados de marcadores de funcionamiento endotelial. Experimentos *in vitro* indican que con el aumento de los niveles de homocisteína aumenta también la agregación plaquetaria. En pacientes con homocisteinuria se incrementa la síntesis de tromboxano A<sub>2</sub> y la activación del factor XII de la coagulación. Está demostrado que los niveles de homocisteína plasmática elevados son factores de riesgo de trombosis venosa (desencadenantes de 50 % de los eventos vasculares en pacientes con deficiencia de la enzima cistationa β-sintetasa)<sup>(11,25)</sup>.

Para Baggott y cols.<sup>(26)</sup> las concentraciones elevadas de homocisteína total circulante son un factor de riesgo independiente para la enfermedad cardiovascular. Aunque varios ensayos clínicos han fracasado al utilizar suplementos de vitamina B y ácido fólico para corregir los niveles de homocisteína y reducir los riesgos de presentación de enfermedades cardiovasculares, no hay dudas en cuanto a que la mayoría de los pacientes con enfermedades cardiovasculares padecen hiperhomocisteinemia; por lo tanto, es razonable postular que las concentraciones circulantes de homocisteína total son un marcador de riesgo de ECV.

Por otra parte, aún se discuten el posible efecto catalizador del hierro en la formación de homocisteína a partir de metionina, y la posibilidad de que una cantidad elevada de hierro no unido a proteínas aumente los niveles de homocisteína total circulante como para promover la formación de radicales libres de oxígeno; lo que sí está claramente definido es que, junto con la lipoproteína de baja densidad oxidada, ambos son factores de riesgo de daño vascular, lo que apoya la hipótesis de que la homocisteína total circulante es también un marcador sustitutivo del hierro como factor de riesgo independientes para ECV<sup>(26)</sup>.

Según Guerra y cols.<sup>(27)</sup> la homocisteína es un factor independiente de riesgo aterogénico, modificable (mediante la administración de vitaminas es posible reducir sus niveles plasmáticos)<sup>(28)</sup>. No obstante, aún se presta poca atención a este aspecto y se soslayan los riesgos que suponen las altas concentraciones de esta sustancia, asociadas a la presentación de cardiopatía isquémica, derrame cerebral, aterosclerosis, preeclampsia, pérdida de memoria, envejecimiento prematuro, Alzheimer, Parkinson y esclerosis múltiple (EM)<sup>(29)</sup>.

**Diagnóstico de homocisteinemia en Cuba**

En el año 2003 se diagnosticó en el Centro Internacional de Restauración Neurológica (CIREN) de Cuba un paciente con enfermedad cerebrovascular isquémica, que presentaba además cardiopatía isquémica, con antecedentes de un infarto de miocardio en el año 1988 y en el que no se encontraron factores de riesgo para ECV. El paciente presentó pérdida de fuerza muscular de las extremidades superior e inferior izquierdas, dificultades del lenguaje y pérdida de equilibrio. Los

estudios de química sanguínea no mostraron alteraciones. La resonancia magnética nuclear cerebral mostró un infarto temporoparietal derecho y signos de atrofia cerebelosa y cortical, confirmados también por electroencefalograma y electrocardiograma. El nivel de homocisteína basal en sangre se encontraba en 29  $\mu\text{mol/L}$  (el valor normal es de 5-15  $\mu\text{mol/L}$ ), por lo que se concluyó que el elevado nivel de homocisteína fue el desencadenante de la enfermedad. El tratamiento con ácido fólico en dosis de 5 mg diarios, combinado con vitaminas B6, B12 y B1 en días alternos y la dieta indicada redujeron los niveles de homocisteína; a las cuatro semanas el nivel de homocisteína en sangre fue de 16,2  $\mu\text{mol/L}$  (homocistinemia moderada)<sup>(30)</sup>.

Ya en el año 2015 se incluyó la homocisteína en el Cuadro Básico de Diagnosticadores para los Laboratorios de Química Clínica del Sistema Nacional de Salud (SNS) cubano y se encargó a la Empresa de Productos Biológicos "Carlos J. Finlay" la producción y distribución de los paquetes de pruebas diagnósticas. Por el momento esta prueba está disponible sólo en el nivel terciario de atención pero las perspectivas futuras apuntan a su empleo en la pesquisa de pacientes con riesgos vasculares en los niveles primario y secundario<sup>(31)</sup>.

## CONCLUSIONES

El papel de la homocisteína como factor independiente de riesgo aterogénico ha sido confirmado por estudios y datos epidemiológicos que demuestran que la homocisteína total circulante elevada es un potente marcador pronóstico de enfermedad cardiovascular y mortalidad en pacientes con factores de riesgo preexistentes; no obstante, la homocisteína es un factor de riesgo modificable puesto que la administración de vitaminas a los pacientes, en niveles adecuados, disminuye sus niveles plasmáticos.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ministerio de Salud Pública (Cuba). Anuario Estadístico de Salud 2014 [Internet]. La Habana: Dirección Nacional de Registros Médicos y Estadísticas de Salud; 2014 [citado 12 Ago 2015]. Disponible en: <http://files.sld.cu/dne/files/2015/04/anuario-estadistico-de-salud-2014.pdf>
2. Escribano García S, Vega Alonso AT, Lozano Alonso J, Álamo Sanz R, Lleras Muñoz S, Castrodeza Sanz J, et al. Patrón epidemiológico de la obesidad en Castilla y León y su relación con otros factores de riesgo de enfermedad cardiovascular. Rev Esp Cardiol [Internet]. Ene 2011 [citado 12 Feb 2015];64(1):63-6. Disponible en: [https://www.clinicalkey.es/service/content/pdf/watermarked/1-s2.0-S0300893210000187.pdf?locale=es\\_ES](https://www.clinicalkey.es/service/content/pdf/watermarked/1-s2.0-S0300893210000187.pdf?locale=es_ES)
3. Espinosa Brito AD. Factores de riesgo de las enfermedades crónicas: algunos comentarios. Rev. Finlay [Internet]. Mar 2015 [citado 16 Oct 2015];5(1):72-5. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/rf/v5n1/09105.pdf>
4. Canto Cetina T, Polanco Reyes L, Ballote Zapata M, Ordóñez Luna M. Homocisteína y perfil de lípidos en embarazo normal y embarazo complicado con preeclampsia. Rev Esp Méd Quir [Internet]. 2014 [citado 16 Oct 2015];19(4):423-30. Disponible en: [http://www.revistasmedicasmexicanas.com.mx/nieto/EMQ/2014/oct-dic/art.original\\_homocisteina.pdf](http://www.revistasmedicasmexicanas.com.mx/nieto/EMQ/2014/oct-dic/art.original_homocisteina.pdf)
5. Sánchez O, Fabregate R, Sabán Ruiz J. Factores Metabólicos I. Homocisteína, lipoproteína (a). En: Sabán Ruiz J, editor. Control Global de riesgo cardiometabólico. La disfunción endotelial como diana preferencial. Vol. I. Bases fisiopatológicas, clínicas y diagnósticas de los factores de riesgo cardiovascular. Patogenia. Madrid: Ediciones Díaz de Santos, 2009. p. 609-22.
6. Mei W, Rong Y, Jinming L, Yongjun L, Hui Z. Effect of homocysteine interventions on the risk of cardiocerebrovascular events: a meta-analysis of randomised controlled trials. Int J Clin Pract [Internet]. Ene 2010 [citado 12 Feb 2016];64(2):208-15. Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/store/10.1111/j.1742-1241.2009.02207.x/asset/j.1742-1241.2009.02207.x.pdf?v=1&t=izhejkns&s=291f9f0f7c19cff6f6bee698d80b733255a9d5c9>
7. Rezvani I, Rosenblatt DS. Trastornos del metabolismo de los aminoácidos. Metionina. En:

- Kliegman RM, Stanton BF, St Geme JW, Schor NF, Berhman RE, editores. Nelson. Tratado de Pediatría [Internet]. 20ma ed. Madrid: Elsevier España; 2016. p. 666-70. [citado 12 Jun 2015]. Disponible en: <https://www.clinicalkey.es/#!/content/book/3-s2.0-B978849113015400085X>
8. Schiff M, Blom HJ. Treatment of inherited homocystinurias. *Neuropediatrics* [Internet]. Dic 2012 [citado 12 Jun 2015];43(6):295-304. Disponible en: [https://www.researchgate.net/profile/Henk\\_Blom/publication/232813519\\_Treatment\\_of\\_Inherited\\_Homocystinurias/links/0912f50a23d966d0c4000000.pdf](https://www.researchgate.net/profile/Henk_Blom/publication/232813519_Treatment_of_Inherited_Homocystinurias/links/0912f50a23d966d0c4000000.pdf)
  9. González Mercado MG, Rivas F, Salazar Páramo M, Gallegos-Arreola MP, Morán-Moguel MC, Moreno A, et al. Homocisteína, polimorfismos MTHFR C677T, A1298C y variables clínico-bioquímicas en población mexicana. *Acta bioquím. clín. latinoam.* [Internet]. Mar 2014 [citado 12 Jun 2015];48(1):[aprox. 8 p.]. Disponible en: <http://www.scielo.org.ar/pdf/abcl/v48n1/v48n1a04.pdf>
  10. Sanz Alonso MA, Carreras I Pons E, editores. *Manual Práctico de Hematología Clínica*. 5ta ed. Barcelona: Ediciones Escofet Zamora; 2015.
  11. Arroyo Jousse V, García Díaz DF, Pérez Bravo F. La metilación global del ADN y los niveles de homocisteína en plasma se encuentran disminuidos en pacientes con diabetes mellitus tipo 1. *Rev. méd. Chile* [Internet]. May 2015 [citado 8 Feb 2016];143(5):562-8. Disponible en: <http://www.scielo.cl/pdf/rmc/v143n5/art02.pdf>
  12. Aguirre Errasti C, Egurbide Arberas MV, Martínez Berriotxo A. Homocisteína en la clínica humana. *Med Clin (Barc)* [Internet]. Oct 2009 [citado 12 Feb 2016];33(12):472-8. Disponible en: <http://apps.wl.elsevier.es/publicaciones/item/pdf/watermark?idApp=UINPBA00004N&piiItem=S0025775310008791&origen=zonadelectura&web=zonadelectura&urlApp=http://www.elsevier.es&estadoItem=S300&idiomaItem=es>
  13. Quesada Araya A, Bolaños Cubillo A. Hiperhomocisteinemia y enfermedad arterial coronaria. *Rev Med Cos Cen* [Internet]. 2012 [citado 12 Feb 2016];LXIX(600):83-90. Disponible en: <http://www.binasss.sa.cr/revistas/rmcc/600/art16.pdf>
  14. McPherson RA, Pincus MR, editores. *Henry's clinical diagnosis and management by laboratory methods*. 22da ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2011.
  15. De la Calle M, Palomo ML, Fernández Miranda C. Hiperhomocisteinemia por déficit de vitamina B<sub>12</sub> tras cirugía bariátrica. *Med Clin (Barc)* [Internet]. Feb 2013 [citado 8 Feb 2016];140(4):188-91. Disponible en: <http://apps.wl.elsevier.es/publicaciones/item/pdf/watermark?idApp=UINPBA00004N&piiItem=S0025775312004575&origen=zonadelectura&web=zonadelectura&urlApp=http://www.elsevier.es&estadoItem=S300&idiomaItem=es>
  16. Antón MD. Papel de la homocisteína en la esteatosis hepática asociada al virus de la hepatitis C. *Med Clin (Barc)* [Internet]. Ene 2011 [citado 8 Feb 2016];136(2):61-2. Disponible en: <http://apps.wl.elsevier.es/publicaciones/item/pdf/watermark?idApp=UINPBA00004N&piiItem=S0025775310008791&origen=zonadelectura&web=zonadelectura&urlApp=http://www.elsevier.es&estadoItem=S300&idiomaItem=es>
  17. Nuño Ayala M, Carnicer R, Guzmán MA, Guillén N, Navarro MA, Arnal C, et al. Hiperhomocisteinemia. Panorama actual y contribución del ratón a su estudio. *Clin Invest Arterioscl* [Internet]. Oct 2010 [citado 8 Feb 2016];22(5):200-19. Disponible en: <http://apps.wl.elsevier.es/publicaciones/item/pdf/watermark?idApp=UINPBA00004N&piiItem=S0214916810000616&origen=zonadelectura&web=zonadelectura&urlApp=http://www.elsevier.es&estadoItem=S300&idiomaItem=es>
  18. González Vidal E, Leyva Diviú A, Rosquete López G, Frómata DL. Factores de riesgo de las trombosis en la hemostasia. *AMC* [Internet]. Abr 2007 [citado 8 Feb 2016];11(2):[aprox. 9 p.]. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S1025->

[02552007000200016&script=sci\\_arttext&tlng=en](http://02552007000200016&script=sci_arttext&tlng=en)

19. García Jiménez MC, Baldellou A, García Silva MT, Dalmau Serra J, García Cazorla A, Gómez López L, et al. Estudio epidemiológico de las enfermedades metabólicas con homocistinuria en España. *An Pediatr (Barc)* [Internet]. Mar 2012 [citado 8 Feb 2016];76(3):133-9. Disponible en: [http://apps.elsevier.es/watermark/ctl\\_servlet? f=10&pident\\_articulo=90101486&pident\\_usuario=0&pcontactid=&pident\\_revista=37&ty=47&accion=L&origen=elsevier&web=www.elsevier.es&lan=es&fichero=37v76n03a90101486pdf001.pdf](http://apps.elsevier.es/watermark/ctl_servlet? f=10&pident_articulo=90101486&pident_usuario=0&pcontactid=&pident_revista=37&ty=47&accion=L&origen=elsevier&web=www.elsevier.es&lan=es&fichero=37v76n03a90101486pdf001.pdf)
20. Cochrane Database of Systematic Reviews, Issue 7, 2013. [base de datos en Internet]. Oxford: Update Software Ltd; 1998- [citado 8 Feb 2016]. Andras A, Stansby G, Hansran M. Homocysteine lowering interventions for peripheral arterial disease and bypass grafts (Revisión Cochrane) CD003285. [aprox. 26 p.]. Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/store/10.1002/14651858.CD003285.pub2/asset/CD003285.pdf?v=1&t=izingbtp&s=8cd494d034b5a55781d342b898b38d9e19a1c37e>
21. González Devia J, Mendieta Zerón H. Hiperhomocisteinemia/homocisteinuria como factor de riesgo cardiovascular en niños y adolescentes. *Rev. costarric. cardiol* [Internet]. Dic 2013 [citado 8 Feb 2016];15(2):15-22. Disponible en: <http://www.scielo.sa.cr/pdf/rcc/v15n2/art03v15n2.pdf>
22. Navarro M, País F, López W, Cabello R, Salazar M, Zerpa A. Relación de la concentración de homocisteína con factores de riesgo cardiovascular en pacientes con lupus eritematoso sistémico. *Comunidad salud* [Internet]. Dic 2014 [citado 8 Feb 2016];12(2):51-61. Disponible en: <http://www.redalyc.org/pdf/3757/375740255008.pdf>
23. Guardiola M, Vallvé JC, Zaina S, Ribalta J. Epigenética en la arteriosclerosis. *Clin Invest Arteriosc* [Internet]. Abr 2016 [citado 8 Feb 2016];28(2):102-19. Disponible en: [https://www.clinicalkey.es/service/content/pdf/watermarked/1-s2.0-S0214916815000546.pdf?locale=es\\_ES](https://www.clinicalkey.es/service/content/pdf/watermarked/1-s2.0-S0214916815000546.pdf?locale=es_ES)
24. Pushpakumar S, Kundu S, Sen U. Endothelial dysfunction: the link between homocysteine and hydrogen sulfide. *Curr Med Chem*. 2014;21(32):3662-72.
25. Ruiz AM, Laverde DP. La homocisteína y la enfermedad cardiovascular. *Perspect. nutr. Hum* [Internet]. Dic 2006 [citado 8 Feb 2016];16:53-66. Disponible en: <http://aprendeenlinea.udea.edu.co/revistas/index.php/nutricion/article/download/17868/15356>
26. Baggott JE, Tsunenobu T. Homocysteine, iron and cardiovascular disease: a hypothesis. *Nutrients* [Internet]. Feb 2015 [citado 12 Nov 2015];7(2):1108-18. Disponible en: <http://www.mdpi.com/2072-6643/7/2/1108/pdf>
27. Guerra M, Hernández P. Homocisteína, implicaciones en riesgo cardiovascular. *Cienciactual* [Internet]. 2015 [citado 8 Mar 2016];4:82-92. Disponible en: <http://www.revistas.usb.edu.co/index.php/Cienciactual/article/download/1602/1410>
28. Hernández Betancor I, Martín Ponce E, Martínez Riera A, Viña Rodríguez JJ, González Reimers E, de la Vega Prieto MJ. Valor pronóstico de la homocisteína sérica en enfermos ancianos hospitalizados en un servicio de medicina interna. *Nutr Hosp* [Internet]. 2015 [citado 8 Feb 2016];31(6):2590-7. Disponible en: <http://www.aulamedica.es/nh/pdf/9011.pdf>
29. Suárez García I, Gómez Cerezo JF, Ríos Blanco JJ, Barbado Hernández FJ, Vázquez Rodríguez JJ. La homocisteína. ¿El factor de riesgo cardiovascular del próximo milenio? *An Med Interna* [Internet]. Abr 2001 [citado 7 Jul 2016];18(4):211-7. Disponible en: <http://scielo.isciii.es/pdf/ami/v18n4/revision.pdf>
30. Rodríguez Mutuberría L, Serra Valdés Y, Álvarez González E. Homocistinemia, factor de riesgo oculto en la enfermedad cerebrovascular isquémica. Presentación de un caso. *Rev cubana med* [Internet]. Oct 2003 [citado 7 Jul 2016];42(5):[aprox. 7 p.]. Disponible en:

[http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0034-75232003000500011](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75232003000500011)

31. Oña Aldama N, Díaz de Armas M, Rebull Pradas A, Russeaux Guía N. Estrategias para la introducción de nuevos diagnosticadores en el Sistema Nacional de Salud. Rev Cubana Farm [Internet]. Jun 2015 [citado 7 Jul 2016];49(2):197-208. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/far/v49n2/far02215.pdf>
- 

**Recibido:** 22 de febrero de 2016

**Aprobado:** 13 de julio de 2016

Dra. Magaly Santiso Ramos  
Hospital Provincial General Docente "Dr. Antonio Luaces Iraola"  
Calle Máximo Gómez No.257, entre 4ta y Onelio Hernández. Ciego de Ávila, Cuba. CP.65200  
Correo electrónico: [patricita@ali.cav.sld.cu](mailto:patricita@ali.cav.sld.cu)