

Nuevos hallazgos e interacciones entre micronutrientes: Homocisteina y deficiencias vitamínicas del complejo B

Manolo Mazariegos

INTRODUCCION

La interacción de las vitaminas de complejo B representa una un excelente ejemplo que ilustra muchas de las complejas posibilidades de las interacciones entre nutrientes. Dada enorme importancia de algunos de estudios recientes en cuanto a la determinación de hiperhomocisteinemia y su posible rol en el desarrollo de enfermedad cardiovascular, a continuación se presentara una revisión de las interacciones biológicas descritas y se enfatizará sobre su relevancia para nuestras poblaciones latinoamericanas.

Primero, vale la pena ponernos de acuerdo en cuanto a una definición de hiperhomocisteinemia y otros términos relacionadas y relevantes. La homocisteina es un aminoácido sulfurado con un grupo sulfhidrilo libre, que como intermediario conecta el metabolismo de diversos compuestos como metionina, cisteína, cobalamina, folatos reducidos y vitamina B₆. La homocisteina es producida dentro de las células y una proporción es luego transportada al espacio extracelular. De allí que el nivel de homocisteina a nivel del espacio extracelular podría ser un indicador funcional de procesos enzimáticos o de disponibilidad de cofactores o de sustratos involucrados en el metabolismo de homocisteina (3,4).

La hiperhomocisteinemia (HHC) es la elevación por arriba de los valores normales de homocisteína. La hiperhomocistinuria que resulta de hiperhomocisteinemia comunmente proviene de la deficiencia de B-sintetasa de cistationina, y en raros casos debido a defectos en el metabolismo de cobalamina o deficiencia de la reductasa de 5,10-metilentetrahydrofolato (3,4).

Una serie de reportes en la literatura indican que la HHC es un factor de riesgo de enfermedad cardiovascular (ECV) (5-7). Siendo la HHC un trastorno metabólico susceptible de corrección a través de intervenciones nutricionales, a continuación se presentara una breve revisión de este tópico interesante.

Base bioquímica

Come se ha mencionado, homocisteina es un aminoácido sulfurado con un grupo sulfhidrilo libre, que como intermediario conecta el metabolismo de diversos compuestos como metionina, cisteína, cobalamina, folatos reducidos y vitamina B₆ (3). El clásico modelo de HHC, esta representado por el trastorno conocido como homocistinuria, resultante de una acumulación excesiva de homocisteína en la sangre. En el paciente homocigótico, este

trastorno genético esta producido por la deficiencia de la enzima B-sintetasa de cistationina. En raros casos este trastorno también ha sido observado en otros defectos en el metabolismo de cobalamina o deficiencia de la reductasa de 5,10-metilentetrahydrofolato.

Cuando la transformación de HC a cisteína un paso clave en el metabolismo de este aminoácido esta alterada, su consecuencia es la elevación excesiva de HC. Esta reacción necesita como cofactor fosfato de piridoxal (derivado de la vitamina B₆). Alguna proporción de HC podría ser dirigida a la formación de metionina a través de una reacción de metilación regulada por las enzimas metionina sintetasa o la metiltransferasa de homocisteína-betaina. La primera enzima requiere de 5-metiltetrahydrofolato como donador metilo y de metilcobalamina como cofactor. Cualquier alteración en esta serie de reacciones podría ser expresada como hiperhomocisteinemia.

De acuerdo con Selhub, et al (1992), (8) el mecanismo responsable de HHC es una alteración en la regulación dada por la S-adenosilmetionina (SAM), entre la homocisteína producida de novo y el catabolismo través de la síntesis de cistationina.

Hiperhomocistinuria y enfermedad vascular oclusiva

Los primeros indicios de una relación entre HHC y ECV, provienen de la segunda mitad de este siglo, cuando los primeros casos de homocistinuria fueron caracterizados. Avances en el campo del laboratorio analítico permitieron la documentación de un error enzimático de nacimiento, tal como la deficiencia de B-sintetasa de cisteína.

A parte de los trastornos metabólicos encontrados en los pacientes con homocistinuria, se observó una alta tasa de morbilidad y mortalidad temprana por enfermedad vascular cerebral y cardiovascular. Alrededor de los 20 años, aproximadamente la mitad de estos pacientes habrían tenido su primer evento vascular. El cuadro clínico semejaba el de una aterosclerosis generalizada de vasos grandes y medianos. y desde entonces se despertó el interés en determinar la relación entre HHC y aterosclerosis.

En últimos 30 años diversos estudios efectuados en pacientes con ECV, enfermedad vascular cerebral y periférica han documentado una mayor prevalencia de HHC en comparación con sujetos controles. Ueland, et al (1992), (3) efectuó una revisión de la literatura encontrando un total de 21 estudios en pacientes con enfermedad vascular oclusiva en los que se había determinado niveles de homocisteína en plasma. La revisión incluyó alrededor de 1500 sujetos con enfermedad vascular oclusiva, ya sea cardiaca, cerebral o periférica, los que fueron comparados con un número similar de sujetos controles. En 16 de los 21 estudios se documento HHC. El nivel de elevación de HC en los pacientes afectos de enfermedad vascular fue alrededor de 30% mas alto, respecto a los controles.

Recientemente, como parte del estudio longitudinal conocido

Centro de Estudios en Sensoriopatas, Senectud y Alteraciones Metabólicas, -CeSSIAM-, la rama de investigación del Comité Pro Ciegos y Sordos de Guatemala, GUATEMALA, C.A.

como «Physicians Health Study», en el cual los sujetos enrolados lo constituyen un grupo seleccionado de médicos de Estados Unidos de América, se determinaron los niveles de homocisteína (6). El seguimiento permitió establecer que en sujetos con HHC pero sin historia previa de eventos vasculares, tenían 3.4 veces mayor riesgo de sufrir infarto del miocardio en un periodo de cinco años. Se demostró además que la HHC constituía un factor de riesgo de enfermedad vascular independiente a aquellos factores conocidos tales como edad, hipertensión, diabetes, obesidad y colesterol (6).

Clarke, et al (1991), (5) documento que la prevalencia de HHC en pacientes con enfermedad cardiovascular era de 30%, mientras que en pacientes con enfermedad vascular periférica era de 28% y en aquellos con enfermedad cerebro-vascular era de 42%. El riesgo de enfermedad oclusiva asociado a HHC fue calculado en 30 veces con respecto a sujetos controles.

Se han postulado varios mecanismos para explicar la forma en que la HHC podría inducir enfermedad vascular oclusiva. Entre los mecanismos propuestos se menciona que la HHC es capaz de causar daño endotelial per se, aumentar la agregación plaquetaria, provocar cambios en ciertos factores de coagulación y de oxidar las lipoproteínas de baja densidad (LDL) (3).

Interacción entre hiperhomocisteinemia y vitaminas del complejo B

Diversos factores han sido imputados en el desarrollo de HHC, entre los cuales destacan los de carácter genético, la edad y sexo, diabetes mellitus, psoriasis, ciertas drogas como metrotexate y algunas deficiencias nutricionales. Debido al papel clave que juegan como cofactores enzimáticos en el metabolismo de HC algunas vitaminas del complejo B, diversos estudios han sido llevado a cabo para establecer la existencia de alguna relación entre la deficiencia de piridoxina, cobalamina y de folatos y la HHC.

Selhub, et al (1993), (9) estudio un grupo de sobrevivientes (n=1160; 67 a 96 años de edad), del estudio de Framingham. Se encontró una prevalencia de HHC de 29% para toda la población y de 40% en individuos mayores de 80 años. Según la distribución de HC, aproximadamente dos tercios de los casos con HHC estuvieron asociados tanto con concentraciones plasmáticas como por ingestas en por lo menos una vitamina del complejo B por debajo del 70 percentilo. Las conclusiones importantes de este estudio indican una fuerte asociación inversa entre HHC y el estado de folato, vitamina B₁₂ y vitamina B₆, evaluado tanto en plasma como en ingesta dietética.

Como una forma de demostrar la causalidad entre HHC y de deficiencias del complejo B, Ubbink et al (1993), (10) estudió un grupo de 44 hombres con HHC. La prevalencia de deficientes con respecto a piridoxina, cobalamina y folatos fue 25, 56.8% y 59.1%, respectivamente. Un grupo de casos con HHC fue asignado a una intervención con un suplemento vitamínico (incluyendo B₆, B₁₂ y folatos cuyas dosis cumplían 100% las recomendaciones diarias), mientras que otro recibió placebo. Los niveles de vitaminas en plasma tendieron a normalizarse a partir de la segunda semana. A partir de la cuarta semana los niveles plasmáticos de homocisteína fueron significativamente menores que los controles. A la sexta semana, la dosis suplementaria vitamínica fue doblada con lo que se observó tanto un aumento ulterior en los niveles plasmático de vitaminas y como una disminución en los niveles de HC. El ensayo clínico anterior demostró que esta alteración bioquímica en el metabolismo de la homocisteína puede ser corregido rápidamente

con simples medidas nutricionales.

Desde el punto de vista nutricional, otra de las observaciones ha sido que no es necesario tener niveles plasmáticos muy bajos en términos de vitaminas del complejo B para inducir HHC. Ha sido sorprendente encontrar altas prevalencia de HHC en algunas de las poblaciones estudiadas, tales como la del estudio longitudinal de Framingham y el de los médicos de Estados Unidos de América, quienes gozan de una buena atención médica y de «adecuada» ingesta dietética, por lo que se supone que están a bajo riesgo de deficiencia nutricional. Sin embargo el hecho de que la HHC fue corregida con suplemento vitamínico algunas veces con dosis arriba de las recomendaciones, sugiere que las recomendaciones actuales para piridoxina, cobalamina y folatos no son suficientes para prevenir la HHC (11). En esta nueva era de la nutrición, mucho más enfocada a prevenir enfermedades crónicas degenerativas que a evitar y/o corregir las hipovitaminosis tradicionales, las recomendaciones para algunos de los micronutrientes debería ser reconsiderado.

Implicaciones para Latinoamérica

Las implicaciones de los estudios citados para la población anciana latinoamericana son diversas. Si la prevalencia de HHC ha sido documentada en poblaciones con un riesgo muy bajo de padecer de deficiencia nutricional, es de esperar que ciertas poblaciones de países en desarrollo puedan tener un riesgo mayor de HHC. Nuestros países tradicionalmente han tenido historia de deficiencia de micronutrientes, y aunque las deficiencias por hierro, iodo y vitamina A han acaparado casi toda la atención, no se escapa de posibilidad de que otras deficiencias vitamínicas tales como la de piridoxina, cobalamina y folatos también sean altamente prevalente. Si esto último se logra documentar, no sería sorpresa encontrar altas tasas de HHC en países en desarrollo, particularmente en Latinoamérica.

Por otro lado, nuestros países de Latinoamérica han dedicado muchos de sus recursos al tratamiento de enfermedades transmisibles, principalmente al grupo materno infantil. Las tasas de morbilidad y mortalidad a temprana edad debido a diarrea y enfermedad respiratoria habían influido en una corta esperanza de vida al nacer en los habitantes de Latinoamérica. Una mejor aplicación de los programas de atención primaria, tales como la vacunación y el saneamiento ambiental, han resultado en una mayor esperanza de vida, con lo cual más personas están llegando a los 60 años. Lo anterior tiene como consecuencia un cambio en el patrón de morbilidad de la población adulta. Las enfermedades cardiovasculares aunque a una escala mucho menor que en países desarrollados, han ido ocupando progresivamente las primeras causas de mortalidad en este grupo poblacional.

Aunque la desnutrición de tipo proteico-calórico no es problema de la población adulta de Latinoamérica, es muy probable que existan deficiencias subclínicas de micronutrientes, específicamente piridoxina, cobalamina y folatos. Lo anterior se apoya en el hecho que las fuentes alimenticias de piridoxina (verduras), cobalamina (visceras y leche) y folatos (verduras y visceras) no están incluidos dentro de los patrones dietéticos monótonos de la mayoría de la población latinoamericana debido a la poca disponibilidad de alimentos. Con lo aquí expresado es factible hipotetizar la existencia de una alta prevalencia de HHC en la población latinoamericana. Obviamente, estaría pendiente de determinarse si la HHC tiene el mismo grado de asociación con ECV observado en los países latinoamericanos, tradicionalmente considerados con riesgo menor de padecer tales trastornos degenerativos.

En Guatemala se han llevado a cabo dos encuestas nutricionales en personas mayores de 60 años rurales y urbanas en las que el estado de vitaminas (en plasma, determinado como coeficientes de actividad o niveles) fue evaluado. De un total de 164 ancianos rurales (12) y 114 urbanos (13), un 9% y 2% de los rurales y urbanos, respectivamente, fueron categorizados como deficientes en cuanto a folatos. Con respecto a vitamina B₁₂ 38% de los rurales y 36% de los urbanos fueron considerados deficientes. Y en cuanto a vitamina B₆ solamente en el área urbana se documentó un 15% de ancianos deficientes. Recientemente, se llevó a cabo en Guatemala un estudio poblacional sobre factores de riesgo de enfermedad cardiovascular, en el que se documentó en general que en términos de hipertensión, diabetes, obesidad y lipoproteínas, la población rural y semiurbana de Guatemala tiene un riesgo menor de sufrir enfermedad cardiovascular en relación a la población del estudio de Framingham. Este estudio también incluyó la determinación de homocisteína en plasma, pero los análisis de resultados están pendientes de completarse.

En Latinoamérica no conocemos las prevalencias de hiperhomocistinemia en la población en general, ni en la anciana en particular; ni tampoco conocemos si la relación encontrada en el «Estudio Framingham» es aplicable a los países en desarrollo. La importancia del tópico es que la hiperhomocistinemia ha sido considerada como un factor de riesgo de enfermedad vascular oclusiva independiente de los factores de riesgo tradicionales (como colesterol, diabetes, obesidad, por ejemplo). Según otros reportes, esta anomalía puede ser modificada nutricionalmente. De allí que esta es una área nueva de investigación que surge coyunturalmente cuando el enfoque entre nutrición y enfermedades crónicas aún en países en desarrollo ha sido tomado seriamente.

CONCLUSIONES

En conclusión, la HHC es una alteración bioquímica en el metabolismo de la homocisteína, la cual se encuentra en la conjunción de una serie de metabolitos y cofactores nutricionales tales como piridoxina, cobalamina y folatos.

La HHC ha sido propuesta como un factor de riesgo independiente de enfermedad vascular oclusiva, cardíaca, cerebral y periférica.

Entre los factores determinantes de la HHC, los de tipo nutricional tales como la deficiencia de piridoxina, cobalamina y folatos ha cobrado mucho interés. No solo se han documentado altas tasas de deficientes de vitaminas del complejo B en los casos con HHC, sino este trastorno metabólico ha podido ser corregido simplemente con suplemento vitamínico. Sin embargo, se desconoce si la corrección de la HHC conllevaría también a una reducción del riesgo de enfermedad vascular oclusiva.

Otro aspecto interesante ha sido que se han requerido dosis mayores a las recomendadas, en cuanto a piridoxina, cobalamina y folatos, para corregir totalmente la HHC. Lo anterior sugiere una

revisión de las recomendaciones actuales de ingesta de estas vitaminas, en cuanto a la prevención de enfermedades crónicas, tales como las vasculares oclusivas.

En Latinoamérica, con historia de deficiencias nutricionales, no se desconoce la prevalencia de HHC. Sería interesante establecer si la relación encontrada en países desarrollados también es documentada en nuestros países. La prueba podría ser implementada e incorporada en los estudios poblacionales sobre factores de riesgo cardiovascular.

REFERENCIAS

1. Olszewski AJ, KS McCully. Homocysteine metabolism and the oxidative modification of proteins and lipids. *Free Radical Biol. Med.* 14:683-93, 1993.
2. Rees MM, GM Rodgers. Homocysteinemia: Association of a metabolic disorder with vascular disease and thrombosis. *Thromb. Res.* 71:337-59, 1993.
3. Ueland PM, H Refsum, L Brattstrom. Plasma homocysteine and cardiovascular disease. In: Francis RMJ, ed. *Atherosclerotic Cardiovascular Disease Hemostasis, and Endotelial Function*. New York, NY: Marcel Dekker Inc, 183-236, 1992.
4. Ueland PM, H Refsum, SP Stabler, et al. A review: Total homocysteine in plasma or serum: methods and clinical applications. *Clin. Chem* 39:1764-79, 1993.
5. Clarke R, L Daly, K Robinson, et al. Hyperhomocysteinemia: an independent risk factor for vascular disease. *N Eng J Med.* 324:1149-55, 1991.
6. Stampfer MJ, MR Malinow, WC Willet, et al. A prospective study of plasma homocysteine and risk for myocardial infarction in US physicians. *JAMA* 268:877-81, 1992.
7. Kang SS, PWK Wong, MR Malinow. Hyperhomocysteinemia as a risk factor for occlusive vascular disease. *Ann Rev Nutr.* 12: 279-298, 1992.
8. Selhub J, JW Miller. The pathogenesis of Homocysteinemia: interruption of the coordinate regulation of S-adenosylmethionine of the remethylation and transsulfuration of homocysteine. *Am J Clin Nutr.* 55:131-38, 1992.
9. Selhub J, PF Jacques, PWF Wilson, et al. Vitamin status and intake as primary determinants of homocysteinemia in an elderly population. *JAMA* 270:2693-98, 1993.
10. Ubbink JB, WJH Vermaak, Van der Merwe A, et al. Vitamin B-12, vitamin B-6 and folate nutritional status in men with hyperhomocysteinemia. *Am J. Clin. Nutr* 57:47-53, 1993.
11. Stampfer MJ, WC Willet. Homocysteine and marginal vitamin deficiency. The importance of adequate vitamin intake (ed). *JAMA* 270:2726-7, 1993.
12. King JE. Nutritional assessment of the elderly of San Pedro Ayampuc, Guatemala: Evaluation anthropometry, biochemistry and helminthic infection. University of California (Thesis M Sc in Health and Medical Sciences), California, USA, 1991
13. Breuer K. Vitamin A status and anthropometric measurements in elderly persons living in a peri-urban area of Guatemala City (1990) University of Bonn, Germany (Thesis Nutrition), 1991.