

Hiperhomocisteinemia/homocisteinuria como factor de riesgo cardiovascular en niños y adolescentes

Johanna González-Devia ^{1*} & Hugo Mendieta-Zerón ²

1. Estudiante de Bacteriología y laboratorio clínico, Universidad Colegio Mayor de Cundinamarca (UCMC). Bogotá, Colombia. Estancia de Investigación en el Centro de Investigación en Ciencias Médicas (CICMED), Universidad Autónoma del Estado de México (UAEMex). Toluca, México.

Dirección: Carrera 51 B N° 18-18 Sur, Torremolinos, Bogotá, Colombia. Correo electrónico: lizi-91@hotmail.com; Teléfono: 0057(1) 7209262 / 0057 3115230747.

* Autor de correspondencia

2. PhD. CICMED, UAEMex; Asociación Científica Latina (ASCILA); Ciprés Grupo Médico (CGM). Toluca, México. mezh_74@yahoo.com; hmendietaz@uaemex.mx; Teléfono: 52-722-2194122 ext 101 y 157.

Recibido 12-III-2013. Aceptado 18-VIII-2013

RESUMEN

Actualmente, las enfermedades cardiovasculares son la primera causa de muerte a nivel mundial. Aunque, este tipo de patologías afectan en mayor proporción a adultos mayores, su proceso inicia desde la infancia. Hoy por hoy la hiperhomocisteinemia/homocisteinuria se ha considerado un factor de riesgo cardiovascular independiente y tan importante o más que otros clásicos. Existen cada vez más evidencias que resulta necesario identificar a tiempo esta alteración y proceder a su tratamiento preventivo. Algunas de las causas para padecer esta patología en edad temprana son; la insuficiente ingestión de ácido fólico, vitamina B6 o vitamina B12, las cuales son un conjunto de vitaminas importantes que funcionan como cofactores de la 5-10-metilentetrahidrofolato reductasa (MTHFR), cistationina β sintetasa (CBS) y metionina adenosiltransferasa (MAT); tres enzimas principales del metabolismo de la homocisteína. Sin embargo, aún no se conoce en su totalidad las consecuencias del incremento de homocisteína en niños y jóvenes.

Palabras claves: adolescentes, homocisteína, niños, riesgo cardiovascular.

ABSTRACT

Hyperhomocysteinemia/homocystinuria as cardiovascular risk factor children and adolescents

Currently, cardiovascular disease is the leading cause of death worldwide. Although, this type of disease affects a greater proportion to older adults, the process starts since childhood. Today, hyperhomocysteinemia has been considered an independent cardiovascular risk factor, as important or more than other classic factors. There is increasing evidence that time is necessary to identify the disorder and provide treatment for prevention. Some of the reasons for developing this disease at an early age: the insufficient intake of folic acid, vitamin B6 and vitamin B12, which are a set of important vitamins that act as cofactors 5-10-methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR), cystathionine β synthase (CBS) and methionine adenosyltransferase (MAT), three major enzymes of homocysteine metabolism. However, still not fully known consequences of homocysteine increase in children and youth.

Key words: cardiovascular risk factor, children, homocysteine, teenagers.

INTRODUCCIÓN

La homocisteína fue descrita por primera vez en 1932 por Lewis W. Butz y Vincent Du Vigneaud ⁽¹⁾. Es un aminoácido no constituyente de la dieta, originada por el organismo humano a partir de la desmetilación de la metionina, esencial en los mamíferos pues se requiere para la síntesis de proteínas.

Los niveles séricos altos de homocisteína predisponen a eventos tromboticos. Más aún, la hiperhomocisteinemia puede permitir que los vasos sanguíneos absorban más fácilmente el colesterol de

baja densidad (LDL), lo que puede conllevar a aterosclerosis y finalmente llevar a un ataque al miocardio ⁽²⁻⁴⁾. Esto se ve expuesto en los resultados de un meta-análisis de 20 estudios prospectivos que indican que, por cada 5 μ mol/L de homocisteína aumentada, el riesgo de presentar enfermedad cardíaca isquémica es de 56,89% y para riesgo de accidente cerebrovascular 61,3% ⁽³⁻⁵⁾.

METABOLISMO DE LA HOMOCISTEINA

Entonces, la homocisteína es un producto de la conversión metabólica de la metionina y, depende de vitaminas (B6, B12 y ácido

fólico), su regulación ocurre por las vías metabólicas de remetilación y transulfuración.⁽⁶⁾ Se describen dos vías principales metabólicas para la homocisteína y una menor, solo presente en hígado (Figura 1)⁽⁷⁾.

La primera vía es la remetilación de homocisteína a metionina por medio de la enzima metionina sintasa (MTR), ampliamente distribuida en tejidos animales. Este proceso se da a través de una reacción de transferencia del grupo metilo de metiltetrahidrofolato

a la homocisteína a través de la metionina sintasa - metilcobalamina como un portador de metilo intermedio, lo cual requiere cobalamina (CBL) como cofactor, además de conectar el ciclo del folato con el metabolismo de la homocisteína⁽⁶⁻⁸⁾. El metiltetrahidrofolato viene del pool de folato a través de la acción de la metilentetrahidrofolato reductasa (MTHFR), enzima dependiente de vitamina B12. De este modo la metilcobalamina metila a la homocisteína, mientras que el grupo metilo del 5'-metiltetrahidrofolato remetila a la cobalamina⁽⁹⁾. La vía de la remetilación mantiene los valores basales de Hcy⁽¹⁰⁾.

La segunda vía, denominada transulfuración, cataboliza irreversiblemente la homocisteína a cisteína (el precursor del glutatión) en un 50 % a través de reacciones secuenciales dependientes de vitamina B6, de las cuales la primera es catalizada por la cistationina-B-sintasa (CBS) y la segunda por cistationina γ -liasa (CTH) dependiente de B6 y da lugar a la formación de α -oxobutirato^(10, 11). CBS cataliza la condensación de homocisteína y serina a cistationina y CTH posteriormente cataliza la hidrólisis de cistationina en cisteína y α -cetobutirato. La CBS se expresa en el hígado, riñones, músculo, cerebro y ovario, y también durante la embriogénesis temprana en los sistemas neurales y cardíacos⁽¹¹⁾.

Las vías de remetilación y transulfuración están coordinadas por la S-adenosilmetionina (AdoMet), la cual actúa como un inhibidor alostérico de la MTHFR y como un activador de la CBS^(9, 10).

La vía menor se encuentra principalmente en el hígado y los riñones, como otro sistema de remetilación de homocisteína, la denominada; betaína - homocisteína metiltransferasa (BHMT), contribuye a la regulación de los niveles de homocisteína, BHMT metaboliza aproximadamente 25%, este proceso permite la recuperación de una de las tres equivalentes de metilación usados en la síntesis de fosfatidilcolina a través de transmetilación, una de las principales vías de producción de homocisteína⁽¹⁰⁾. En esta transmetilación, la metionina adenosiltransferasa (MAT) cataliza la biosíntesis de la AdoMet a partir de metionina y ATP. Cada una de estas reacciones produce S-adenosil homocisteína (AdoHcy), que es un potente inhibidor de la mayoría de los metiltransferasas. S-adenosil homocisteína - hidrolasa (SAHH) hidroliza S-adenosil homocisteína a adenosina homocisteína. Debido a que el equilibrio favorece la formación de SAHH AdoHcy, tanto la homocisteína y la adenosina necesitan ser metabolizados y transportados fuera de la célula para evitar la acumulación de S-adenosil homocisteína⁽⁸⁾.

La homocisteína se encuentra en el organismo bajo diferentes formas, pero la homocisteína que se analiza es la forma reducida (HcyH) la cual equivale aproximadamente al 1% y se refiere específicamente a la forma sulfhidrido (SH), y la forma oxidada llamada homocistina (Hcy-Hcy) que es el dímero de homocisteína. La homocisteína total tHcy está dada por la suma de la concentración de la HcyH y Hcy-Hcy. Cerca del 70% se encuentra unida a albúmina y el resto (29%), forma compuestos disulfuro de bajo peso molecular⁽¹¹⁾.

Genética de la hiperhomocisteinemia/homocisteinuria

Un factor importante en la enfermedad hiperhomocisteinémica/homocisteinuria es la genética, la cual es considerada causa desencadenante de esta patología. La literatura describe dos factores genéticos importantes⁽¹²⁾:

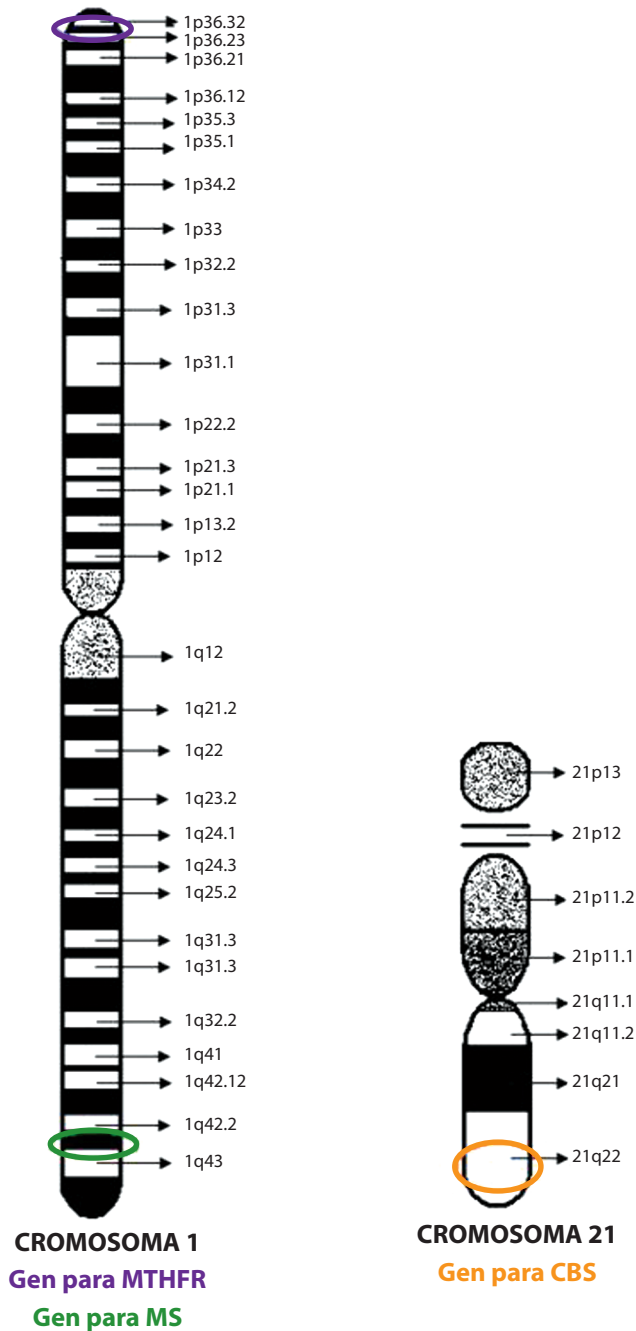


Figura 1. Metabolismo de la homocisteína.

Problemas en la remetilación

Falla en la MTHFR⁽¹²⁾, que como se mencionó anteriormente, es la enzima del ciclo del folato que disminuye la degradación de la homocisteína cuando está inactivada a través de esta vía. Lo anterior, se debe a una mutación en su gen (677C-T), producido por la sustitución de un aminoácido en su cadena; alanina (Ala) por valina⁽¹³⁾.

Hasta el 2003 se habían identificado nueve mutaciones en los pacientes con deficiencia grave causante de homocistinuria, y tres genotipos de polimorfismo de la 5-MTHFR, que producen hiperhomocisteinemia moderada y actividad enzimática residual del 50%⁽¹⁴⁾. Este problema se transmite con carácter autosómico recesivo y aparece entre un 9.9% y un 18% en la población mundial⁽¹⁴⁾. De tal manera que se puede encontrar en pacientes relativamente jóvenes con cardiopatía isquémica⁽¹⁴⁾. Sin embargo, estudios recientes han indicado que el polimorfismo MTHFR 677C-T no es un factor de riesgo en pacientes pediátricos, por lo cual se hace polémica la asociación del polimorfismo con el riesgo tromboembólico⁽¹⁵⁾. Lo que si queda claro es que suplementos de ácido fólico podría desempeñar un papel en la reducción de la prevalencia de hiperhomocisteinemia⁽¹⁵⁾.

Problemas en la transulfuración

Falla en el gen que codifica la síntesis de la CBS, enzima esencial en la degradación de la homocisteína, asociada con niveles muy elevados de la misma. Esta falla ocurre como defecto homocigoto en el gen que codifica para la CBS. La presentación clínica habitual suele tratarse de niños con homocistinuria, que es la causa más frecuente de hiperhomocisteinemia y eliminación de homocisteína en la orina⁽¹⁴⁾.

En la homocistinuria clásica, los niveles de homocisteína libre en plasma aumentan y estos causan homocistinuria⁽¹⁴⁾. Se aprecia hiperhomocisteinemia en ausencia de homocistinuria importante, en sujetos heterocigotos y homocigotos asociados con alteración del

metabolismo de los folatos o de la vitamina B12 y a un déficit de cistationina sintetasa⁽¹⁴⁾. En la tabla 1 se pueden ver las tres formas más comunes de esta enfermedad cuando hay deficiencia enzimática⁽¹⁴⁾.

Estudios recientes han encontrado que en pacientes con hiperhomocisteinemia severa, existe una mutación del exón 8 de la CBS, 844ins68. Esta inserción produce sitios alternativos de empalme. Sin embargo, estudios posteriores demostraron que la secuencia insertada se elimina a través del empalme o *splicing* de la parte distal del intrón 7 – exón 8 y resulta de esta manera un tamaño normal de ARNm de CBS en portadores⁽¹⁶⁾.

La mutación previa se ha estudiado como factor de riesgo en la enfermedad oclusiva arterial en relación con hiperhomocisteinemia, con resultados contradictorios; mientras algunos estudios no han encontrado asociación entre este polimorfismo y la enfermedad vascular, también se ha descubierto que la presencia en estado heterocigótico de la mutación 844ins 68 no es un factor de riesgo para el desarrollo de la enfermedad oclusiva prematura, sin embargo, cuando se encuentra en combinación con MTHFR variante termolábil, se cuadruplica el riesgo de enfermedades oclusivas por aumento del grado de hiperhomocisteinemia⁽¹⁷⁾.

En Colombia por ejemplo, la mutación p.T191M de la CBS, es la más frecuente. Además de los homocigotos T/T para la variante termolábil de la 677 C-T de la MTHFR con un riesgo (Odds ratio) de 5,14 de ser hiperhomocisteinémicos⁽¹⁸⁾.

Genética de las enzimas implicadas en la hiperhomocisteinemia infantil

Metilentetrahidrofolato reductasa (MTHFR)

La deficiencia de esta enzima se hereda de forma autosómica recesiva y el gen codificante se localiza en el cromosoma 1, en la región 1p36.3 (Figura 2) y codifica para una proteína de 656

TABLA 1
Formas comunes de hiperhomocisteinemia/homocistinuria por deficiencia enzimática

Hiperhomocisteinemias/ Homocistinurias	Etiopatogenia		Clínica		Diagnóstico	
Deficiencia de cistationina β sintetasa	Gen 21,q22,3		Heterocigoto	Homocigoto	Aumento	Disminución
	Mutación 6307S	Mutación 1278T	Riesgo de enfermedad cerebral, coronaria o vascular periférica.	Luxación de cristalino. Retraso mental. Osteoporosis. Complicaciones vasculares.	Metionina y homocisteína.	Cisteína y cistina.
Deficiencia de 5, 10 Metilentetra-hidrofolato reductasa	Gen 1p 36,3		Leve	Grave	Homocisteína	Metionina Folato
	Alteración de la remetilación de la homocisteína.		Alteración de la conducta en el segundo decenio de la vida	Atrofia cerebral de inicio precoz		
Deficiencia de la síntesis de coenzimas de la cobalamina (Vitamina B12)	Autosómica recesiva.		Variable		Homocisteinemia Homocistinuria	Metionina Cobalamina
	Retraso en el desarrollo. Demencia. Espasticidad. Anemia megaloblástica. Pancitopenia.					

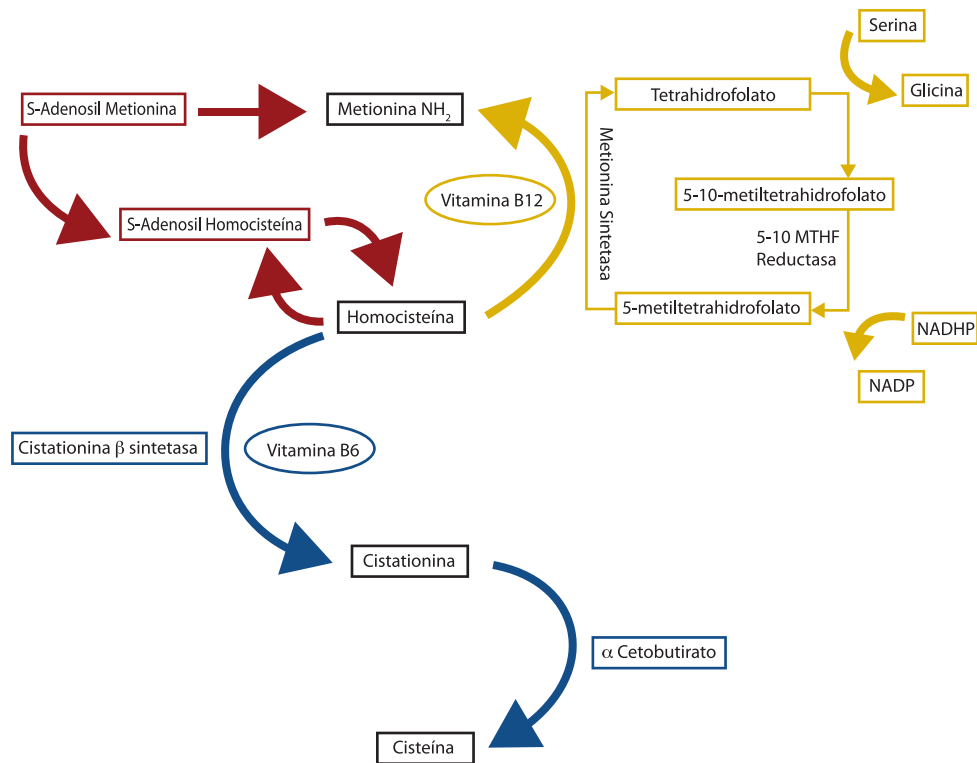


Figura 2. Ubicación de locus para *MTHFR*, *MS* y *CBS* en los cromosomas 1 y 21.

aminoácidos, homodímero de peso molecular 150KD⁽¹⁹⁾. Esta proteína es una flavoproteína citoplasmática, que necesita NADPH como dador de electrones y es importante junto a la 5-metiltetrahidrofolato-homocisteína S-metiltransferasa, para el suministro de átomos de carbono en las reacciones de metilación. Además, cataliza la reducción del 5,10-metiltetrahidrofolato a 5-metiltetrahidrofolato⁽¹⁹⁾.

La deficiencia hereditaria de esta enzima origina homocistinuria, aunque menos severa que la debida a la CBS. Se han descrito por lo menos 14 mutaciones severas en este gen. El pronóstico de esta patología dependerá de la actividad residual enzimática⁽¹²⁾.

Esta enzima presenta además, una variante con sensibilidad térmica⁽¹⁶⁾, que se debe a la presencia del polimorfismo 677C>T, el cual sustituye citosina por timina, lo que provoca el cambio de alanina por valina en la posición 222 de la proteína. Este polimorfismo fue identificado por Frosst en 1995⁽²⁰⁾, y se presenta con una elevada frecuencia entre la población mundial. La actividad enzimática reducida de menos del 30% de la variante termolábil, da lugar a hiperhomocisteinemia⁽¹²⁾.

Un efecto beneficioso para el tratamiento de hiperhomocisteinemia en niños es el consumo de cereales y jugos de fruta ricos en Folato, ya que se asocia con una tendencia de reducción de los niveles de homocisteína y puede modular la asociación del polimorfismo MTHFR 677 C-T

Cistationina β sintetasa (CBS)

Es un monómero compuesto por 551 aminoácidos⁽²⁰⁾. Su forma enzimática más común es un tetrámero que utiliza como factor el

fosfato de piridoxal. Esta enzima une dos sustratos: los aminoácidos serina y homocisteína y tres ligandos: fosfato de piridoxal, AdoMet y un grupo hemo, este último permite el correcto plegamiento del polipéptido y se forma una hemoproteína requerida para la unión de fosfato de piridoxal. En condiciones fisiológicas, el equilibrio de esta reacción está desplazado hacia la síntesis de cistationina, y permite la eliminación de compuestos azufrados del ciclo⁽²¹⁾.

El gen que codifica esta enzima se localiza en la región subtelomérica del cromosoma 21, 21q22.3 (Figura 2). Hasta la fecha se han identificado por lo menos 20 mutaciones del gen que codifica la enzima⁽¹²⁾ y, en su mayoría se encuentra entre los exones 2 y 12⁽¹²⁾. Las mutaciones descritas como más prevalentes en pacientes con homocistinuria son: 833T>C y 919>G⁽²⁴⁾. La deficiencia enzimática se hereda de forma autosómica recesiva⁽²²⁾.

5-metiltetrahidrofolato-homocisteína S-metiltransferasa (metionina sintasa)

El gen que codifica esta enzima se localiza en el cromosoma 1, 1q42.3-43⁽²³⁾ (Figura 2). La metionina sintetasa cataliza la transferencia del grupo metilo desde el 5-metiltetrahidrofolato⁽²²⁾, a la homocisteína para formar metionina y, regenera el ácido tetrahidrofólico para nuevo transporte de grupos formilo, metilo y metileno necesarios en la síntesis de purinas y pirimidinas⁽²²⁾. El grupo metilo se transfiere a cobalamina I (metilcobalamina) y a la homocisteína. Esta se transforma en metionina que regenera la cobalamina I para entrar en un nuevo ciclo. La cobalamina I unida a la enzima, participa en un determinado número de ciclos para luego oxidarse a cobalamina II y III. Su regeneración a cobalamina I requiere de un sistema reductor y de AdoMet. Las alteraciones nutricionales o

Hiperhomocisteinemia/homocisteinuria como factor de riesgo cardiovascular en niños y adolescentes

Johanna González-Devia & Hugo Mendieta-Zerón



genéticas involucradas en la formación de metilcobalamina y de metiltetrahidrofolato⁽²⁴⁻²⁶⁾, inducen deficiencia enzimática funcional. La enzima se encuentra fundamentalmente en corazón, páncreas, músculo esquelético y placenta; y en menor proporción en cerebro, hígado, pulmón y riñón.

La homocisteína y el riesgo cardiovascular en niños y adolescentes

Dentro de las primeras investigaciones realizadas sobre la hiperhomocisteinemia en 1962, Gerritsen y Carson demostraron la presencia de homocisteína en la orina de niños con retardo mental^(27, 28). Dos años después Mudd y colaboradores hallaron asociación entre la deficiencia de la enzima CBS y eventos tromboembólicos frecuentes en Estados Unidos⁽²⁹⁾. En 1969, Mc Cully et al, expusieron la presencia de eventos tromboembólicos en pacientes con homocisteinuria y llegaron a la conclusión de que una de las causas de este tipo de trastorno vascular era la presencia de niveles altos de homocisteína⁽³⁰⁾. En 1972, de nuevo Mudd y cols., encontraron casos de homocisteinuria relacionados a la deficiencia de la MTHFR y a defectos en el metabolismo de la vitamina B-12⁽³⁰⁾. Sin embargo, no fue sino hasta 1976 que Wilcken informó por primera vez la relación patogénica específica entre el daño de las arterias coronarias y las alteraciones del metabolismo de la homocisteína⁽¹³⁾.

Un estudio realizado por Dávila Rodríguez en 2010 en niños sanos de 2 a 10 años de edad, de la zona metropolitana de Monterrey, México, éste fue el primer estudio sobre la prevalencia de homocisteína en niños mexicanos, mostró que los niveles de homocisteína (rango: 8,05-11,51 $\mu\text{mol/L}$, media de 9,78 $\mu\text{mol/L}$) en niños mexicanos fueron más altos que en otras poblaciones de niños de Estados Unidos, Europa y América Latina, medidos por el mismo método con la transformación de la media geométrica⁽³¹⁾.

En 2009, Sánchez et al, realizó un estudio sobre el aumento de los niveles plasmáticos de homocisteína en ayuno como factor de riesgo tromboembólico en la infancia, en 163 niños alemanes con una media de edad de 6,4 años, con sintomatología tromboembólica como primer evento y 255 controles sanos y se, llegó a la conclusión de que la hiperhomocisteinemia por encima de los valores de corte específicos de la edad, es un factor de riesgo de eventos tromboembólicos. Por lo tanto, se recomienda la medición de homocisteína en ayuno de pacientes con tromboembolismo para poder estratificar el riesgo⁽³²⁾.

En Colombia, un estudio realizado por Villareal, et al en el 2008, practicado a 1567 niños escolares entre los 5 y 14 años de edad de 5 departamentos de la región oriental sobre marcadores de riesgos cardiovasculares, reportó la prevalencia de niveles de homocisteína mayores de 6,3 $\mu\text{mol/L}$, el cual fue mayor en los varones (64,3%) que en las niñas (56,1%), con tendencia a aumentar con relación a la edad. Además, en las niñas se observaron concentraciones altas de colesterol total, colesterol de baja densidad (c-LDL) y triglicéridos⁽³³⁾.

Diversos estudios han indicado que las concentraciones altas de homocisteína en la infancia y/o adolescencia pueden ser un factor de riesgo para la enfermedad cardiovascular en la adultez^(34, 35).

La mayoría de niños y adolescentes con hiperhomocisteinemia no ingieren suficiente ácido fólico, vitamina B6 o vitamina B12 en sus dietas^(2, 36). Este conjunto de vitaminas son importantes cofactores

de la 5-10-MTHFR, CBS y MAT. Otras posibles causas del alto nivel de la homocisteína incluyen historial familiar (predisposición genética), tabaquismo, infarto al miocardio, enfermedad renal y algunas medicinas⁽³⁷⁾.

Por otra parte, los niveles elevados de homocisteína plasmática pueden deberse también a trastornos genéticos relacionados con los cofactores o enzimas de las vías de trans-sulfuración o re-metilación del metabolismo de la homocisteína⁽³⁶⁾. Un ejemplo claro de esto es la deficiencia de MTHFR, el error congénito más común del metabolismo del ácido fólico, que resulta en hiperhomocisteinemia o homocisteinuria.

Una investigación hecha por Kurt y cols., desarrollada en 1137 niños (53% blancos, 47% negros) de 5 a 17 años, con antecedentes de padres con enfermedad arterial coronaria, indicó que la homocisteína plasmática se asocia positivamente con historia familiar de enfermedad coronaria⁽³⁸⁾. En dicho estudio se observaron correlaciones positivas de homocisteína con la edad, estadio de Tanner (estadio que mide el desarrollo de la maduración sexual), presiones sistólica y diastólica, índice de masa corporal y grosor del pliegue cutáneo subescapular, además, se observaron correlaciones negativas con el colesterol sérico total y con el colesterol de alta densidad (HDL). Se continúa con los hallazgos y, el nivel de homocisteína en plasma fue mayor entre aquellos niños con una historia familiar positiva sin importar el sexo o la raza. Los autores concluyeron que no existe asociación de los niveles plasmáticos de homocisteína con los niveles de lipoproteínas, pero sí entre homocisteína e historia familiar de enfermedad coronaria, y por lo tanto, entre la primera y el riesgo de padecer una enfermedad cardiovascular⁽³⁸⁾.

Otro estudio, similar al previo, demostró una relación entre los niveles de homocisteína en niños y la presentación de antecedentes familiares de enfermedad cardiovascular precoz, además de una correlación negativa entre homocisteína con ácido fólico y vitamina B12.⁽³⁹⁾

Por otra parte, Kosch realizó un estudio en 163 niños con una media de edad de 6,4 años, con sintomatología tromboembólica como primer evento y 255 controles sanos. Los resultados permitieron concluir que la hiperhomocisteinemia por encima de los valores de corte específicos para la edad, es un factor de riesgo de eventos tromboembólicos en los niños⁽⁴⁰⁾.

En otro abordaje más, D Papandreou reportó que la administración de 5 mg de ácido fólico por vía oral, dos veces por semana, puede normalizar las concentraciones de homocisteína. El tamaño de la muestra de esta investigación fue de 524 niños. Sin embargo, los resultados no muestran si el decremento de la hiperhomocisteinemia disminuye el riesgo de enfermedad cardiovascular⁽⁴¹⁾. Y se deja el marco abierto para más estudios en este sentido.

Finalmente, un estudio realizado por Aboul examinó el efecto de la variación de los factores sociales, demográficos, la dieta y la actividad sobre la prevalencia de síndrome metabólico y su relación con la resistencia a la insulina, la proteína C-reactiva y los niveles de homocisteína en una muestra grande y representativa de adolescentes egipcios, correlacionados con el nivel de riesgo cardiovascular. Los autores concluyeron que la prevalencia del síndrome metabólico es considerable entre los adolescentes obesos, y que los marcadores proinflamatorios asociados con un mayor riesgo de



TABLA 2
Concentraciones de homocisteína en niños y adolescentes.

Autores	Trabajo	Año	Edad	Valores de Hcy reportados (μmol/L)
Martínez L. S., et al ⁽⁴³⁾ ®	Valores plasmáticos de homocisteína total en niños con diabetes mellitus tipo 1. Factores condicionantes.	2008	4 a 19 Años	3,16-12,81
Villareal E., et al ⁽³³⁾	Marcadores de riesgo cardiovascular en escolares de cinco departamentos de la región oriental en Colombia.	2008	5 a 14 años	3,97-13,30
Papuotsakis, et al ⁽⁴⁴⁾	The effect of MTHFR(C677T) genotipe on plasma homocysteine concentration in healthy children is influenced by gender.	2006	10 a 14 años	7,5-8,6
Echevarría, et al ⁽⁴⁵⁾	Concentración de homocisteína, ácido fólico y vitamina B12 en el síndrome de Down.	2006	2 meses a 18 años	4,8-9,42
Beynum, et al ⁽⁴⁶⁾	Total homocysteine and its predictors in Dutch children.	2005	6 a 19 años	5,6-9,6
Brasileiro, et al ⁽⁴⁷⁾	Plasma total homocysteine in Brazilian overweight and non-overweight adolescents: a case-control study.	2005	15 a 17 años	11-12,2
Martínez ⁽⁴⁸⁾	Valores de referencia de homocisteína, ácido fólico y vitamina B12 en población infantil normal aragonesa y en niños con patología de riesgo para enfermedad vascular: dislipemias y diabetes mellitus.	2004	4 a 19 años	3,8-7,08
Gutiérrez, et al ⁽⁴⁹⁾	Influencia de factores bioquímicos y genéticos en las concentraciones de homocisteína.	2004	5 a 18 años	4,2-10,2
Casanueva, V. E., et al ⁽³⁹⁾	Homocisteína en niños y adolescentes. Relación con historia familiar de enfermedad cardiovascular.	2003	6 a 15 años	3-20
Dalmau J. S., et al ⁽⁵³⁾	Concentración plasmática de homocisteína: relación con los niveles plasmáticos de ácido fólico y con el polimorfismo 677C→T de la 5,10-metilenotetrahidrofolato reductasa.	2002	2 a 18 años	2-11
De Laet, et al ⁽⁵¹⁾	Plasma homocysteine concentrations in a Belgian school-age population.	1999	5 a 19 años	5,1-12,2
Vilaseca, et al ⁽⁵²⁾	Total homocysteine in pediatric patients.	1997	10 a 18 años	3,3-11,3
Tonstad, et al ⁽⁵³⁾	Relation of total homocysteine and lipid levels in children to premature cardiovascular death in male relatives.	1996	8 a 18 años	5,1-5,3

resultados adversos cardiovasculares ya están presentes en estos jóvenes. Sin embargo, exponen que el nivel de homocisteína no tiene una influencia marcada en el estudio⁽⁴²⁾.

En la Tabla 2 se observan las concentraciones de homocisteína obtenidos por los principales estudios a nivel mundial.

CONCLUSIONES

La homocisteína es un aminoácido liberado cuando el cuerpo digiere proteína animal. Niveles altos de homocisteína en la sangre están relacionados con un mayor riesgo de enfermedades del corazón, pero aún sigue siendo polémica esta relación, lo cual hace necesario implantar más estudios sobre los niveles de homocisteína en niños que posean otros factores de riesgo cardiovascular, con antecedentes de hipercolesterolemia familiar monogénica, con historia de accidentes cardiovasculares precoces y graves; y en niños que han padecido problemas vasculares. En estos casos podría estar indicado administrar suplementos de ácido fólico si se confirma la existencia de hiperhomocisteinemia.

Los estudios todavía no son concluyentes por ello se hace necesario la realización de más trabajos que confirmen el efecto del

ácido fólico sobre los niveles de homocisteína y, especialmente, sobre la prevención de enfermedades cardiovasculares en individuos sanos y en la prevención de nuevos eventos cardiovasculares en individuos enfermos.

BIBLIOGRAFÍA

- Butz LW, Hall SR. SOME CHARACTERISTICS OF THE ANDROGENIC FRACTIONS FROM BULL URINE. *Journal of Biological Chemistry*. 1938;126(1):265-71.
- Lutsey PL, Steffen LM, Feldman HA, Hoelscher DH, Webber LS, Luepker RV, et al. Serum homocysteine is related to food intake in adolescents: the Child and Adolescent Trial for Cardiovascular Health. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2006;83(6):1380-6.
- Wald DS, Morris JK, Wald NJ. Reconciling the evidence on serum homocysteine and ischaemic heart disease: a meta-analysis. *PLoS One*. 2011;6(2):e16473.
- Zhou J, Austin RC. Contributions of hyperhomocysteinemia to atherosclerosis: Causal relationship and potential mechanisms. *Biofactors*. 2009;35(2):120-9.
- Wald DS, Law M, Morris JK. Homocysteine and cardiovascular disease: evidence on causality from a meta-analysis. *Bmj*. 2002; 325(7374):1202.

Hiperhomocisteinemia/homocisteinuria como factor de riesgo cardiovascular en niños y adolescentes

Johanna González-Devia & Hugo Mendieta-Zerón



6. Sayar N, Terzi S, Bilsel T, Yilmaz HY, Orhan L, Cakmak N, et al. Plasma homocysteine concentration in patients with poor or good coronary collaterals. *Circ J*. 2007; 71(2):266-70.
7. Huang T, Yuan G, Zhang Z, Zou Z, Li D. Cardiovascular pathogenesis in hyperhomocysteinemia. *Asia Pac J Clin Nutr*. 2008;17(1):8-16.
8. Alfara HY, Alfara SR, Sadiq MF. Neural tube defects between folate metabolism and genetics. *Indian J Hum Genet*. 2011;17(3):126-31.
9. Chichizola C, Ludueña B, Mastandrea C, Sánchez H. El valor diagnóstico de la homocisteína. Utilidad clínica. *Revista Argentina de Endocrinología y Metabolismo*. 2003;40(1):32-42.
10. Padrón N MdC, Colina B VL, Quero G ZR. La Homocisteína como factor de riesgo en la enfermedad cardiovascular. *Archivos Venezolanos de Farmacología y Terapéutica*. 2005;24:13-22.
11. Blom HJ, Smulders Y. Overview of homocysteine and folate metabolism. With special references to cardiovascular disease and neural tube defects. *J Inher Metab Dis*. 2011;34(1):75-81.
12. Dulín Í. *Enfermedad Cardiovascular, Hiperhomocisteinemia y proteínas de choque térmico [Tesis Doctoral]*. Madrid: Universidad Complutense de Madrid; 2010.
13. Hajjar KA. Homocysteine-induced modulation of tissue plasminogen activator binding to its endothelial cell membrane receptor. *J Clin Invest*. 1993 Jun;91(6):2873-9.
14. Royo L, Galache J, Mozón F, Moreno E, Salazar J, Sánchez J, et al. ¿Es la Homocisteína un factor de riesgo coronario? . *Revista de la Sociedad Aragonesa de Cardiología*. 2003;7(1).
15. Nahar A, Sabo C, Chitlur M, Ravindranath Y, Lusher J, Rajpurkar M. Plasma homocysteine levels, methylene tetrahydrofolate reductase polymorphisms, and the risk of thromboembolism in children. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2011 Jul;33(5):330-3.
16. Arruda VR, Annichino-Bizzacchi JM, Goncalves MS, Costa FF. Prevalence of the prothrombin gene variant (nt20210A) in venous thrombosis and arterial disease. *Thromb Haemost*. 1997;78(6):1430-3.
17. Villar M, Frutos LS, Rey Jd. Homocisteína y patología del embarazo. *Prog Obstet Ginecol*. 2001;44(04):149-58.
18. Bermudez M, Frank N, Bernal J, Urreiziti R, Briceno I, Merinero B, et al. High prevalence of CBS p.T191M mutation in homocystinuric patients from Colombia. *Hum Mutat*. 2006;27(3):296.
19. Frosst P, Blom HJ, Milos R, Goyette P, Sheppard CA, Matthews RG, et al. A candidate genetic risk factor for vascular disease: a common mutation in methylenetetrahydrofolate reductase. *Nat Genet*. 1995;10(1):111-3.
20. Kraus JP, Le K, Swaroop M, Ohura T, Tahara T, Rosenberg LE, et al. Human cystathionine beta-synthase cDNA: sequence, alternative splicing and expression in cultured cells. *Hum Mol Genet*. 1993;2(10):1633-8.
21. Porras AC, Vaca FB, Sastre. FG. Bases moleculares de la hiperhomocisteinemia. *Revista Química Clínica*. 1998;17 (1):5-18.
22. Guzmán N, Salazar LA. Asociación de variantes funcionales en genes del metabolismo de la homocisteína con riesgo de trombosis venosa profunda e hiperhomocisteinemia en individuos del Sur de Chile. *Revista chilena de cardiología*. 2011;30:28-32.
23. Chen LH, Liu ML, Hwang HY, Chen LS, Korenberg J, Shane B. Human methionine synthase. cDNA cloning, gene localization, and expression. *J Biol Chem*. 1997;272(6):3628-34.
24. Fenech M. Folate (vitamin B9) and vitamin B12 and their function in the maintenance of nuclear and mitochondrial genome integrity. *Mutat Res*. 2012;733(1-2):21-33.
25. Fenton A, Rosenberg L. Inherited disorders of cobalamin transport and metabolism. In: McGraw-Hill, editor. *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*. New York; 1995. p. 3111-28.
26. Rosenblatt D. Inherited disorders of folate transport and metabolism. In: McGraw-Hill, editor. *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*. New York; 1995.
27. Carson NA, Neill DW. Metabolic abnormalities detected in a survey of mentally backward individuals in Northern Ireland. *Arch Dis Child*. 1962;37:505-13.
28. Gerritsen T, Vaughn JG, Waisman HA. The identification of homocystine in the urine. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 1962;9(6):493-6.
29. Fridman O, D'Eramo JL, Finkelstein AE. Homocisteína Plasmática: Factor de riesgo independiente de afecciones vasculares oclusivas. *Revista Argentina de Cardiología*. 1997;65(5):571-81.
30. Schini-Kerth VB. Homocysteine, a proinflammatory and proatherosclerotic factor: role of intracellular reactive oxygen species. *Circ Res*. 2003 ;93(4):271-3.
31. Davila-Rodriguez MI, Torres-De la Cruz VM, Novelo-Huerta HI, Said-Fernandez S, Cerda-Flores RM, Cortes-Gutierrez EI. Total homocysteine levels in healthy children from the Monterrey metropolitan area, Mexico. *Prague Med Rep*. 2010;111(2):135-41.
32. Cuevas MS, Reséndiz SPJ, Vázquez JSM. La homocisteína: Un aminoácido neurotóxico. *Journal [serial on the Internet]*. 2009 [cited 2012 Marzo 27]; 28(1): Available from: <http://redalyc.uaemex.mx/src/inicio/ArtPdfRed.jsp?iCve=49016084002>.
33. Villarreal E, Forero Y, Poveda E, Baracaldo Cs, López E. Marcadores de riesgo cardiovascular en escolares de cinco departamentos de la región oriental en Colombia. *Biomédica*. 2008;28:38-49.
34. Papandreou D, Malindretos P, Arvanitidou M, Makedou A, Rousso I. Homocysteine lowering with folic acid supplements in children: effects on blood pressure. *Int J Food Sci Nutr*. 2010;61(1):11-7.
35. Pereira da Silva N, Suano de Souza FI, Ifanger Pendeza A, Luiz Affonso Fonseca F, Hix S, Oliveira AC, et al. Homocysteine and cysteine levels in prepubertal children: Association with waist circumference and lipid profile. *Nutrition*. 2012;9007(12):00267-5.
36. Tamai Y, Wada K, Tsuji M, Nakamura K, Sahashi Y, Watanabe K, et al. Dietary intake of vitamin B12 and folic acid is associated with lower blood pressure in Japanese preschool children. *Am J Hypertens*. 2010;24(11):1215-21.
37. Guerra M, Hernández P. Homocisteína, implicaciones en riesgo cardiovascular. *CIENCIACTUAL*. 2011;1(1).
38. Greenlund KJ, Srinivasan SR, Xu JH, Dalferes E, Jr., Myers L, Pickoff A, et al. Plasma homocysteine distribution and its association with parental history of coronary artery disease in black and white children: the Bogalusa Heart Study. *Circulation*. 1999;99(16):2144-9.
39. Casanueva EV, Cid C X, Cancino M M, Borzone T L, Cid S L. Homocisteína en niños y adolescentes. Relación con historia familiar de enfermedad cardiovascular. *Revista médica de Chile*. 2003;131:997-1002.

Hiperhomocisteinemia/homocisteinuria como factor de riesgo cardiovascular en niños y adolescentes
Johanna González-Devia & Hugo Mendieta-Zerón



40. Kosch A, Koch HG, Heinecke A, Kurnik K, Heller C, Nowak-Gottl U. Increased fasting total homocysteine plasma levels as a risk factor for thromboembolism in children. *Thromb Haemost*. 2004;91(2):308-14.
41. Papandreou D, Malindretos P, Arvanitidou M, Makedou A, Rousso I. Oral supplementation of folic acid for two months reduces total serum homocysteine levels in hyperhomocysteinemic Greek children. *Hippokratia*. 2010;14(2):105-8.
42. Aboul Ella NA, Shehab DI, Ismail MA, Maksoud AA. Prevalence of metabolic syndrome and insulin resistance among Egyptian adolescents 10 to 18 years of age. *J Clin Lipidol*. 2010;4(3):185-95.
43. Laborda SM, García-Blanco MS, Rigual MR, Vázquez AB. Valores plasmáticos de homocisteína total en niños con diabetes mellitus tipo 1. Factores condicionantes. *An Pediatr*. 2008;68(03):264-8.
44. Papoutsakis C, Manios Y, Magkos F, Papaconstantinou E, Schulpis KH, Zampelas A, et al. Effect of the methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR 677C>T) polymorphism on plasma homocysteine concentrations in healthy children is influenced by consumption of folate-fortified foods. *Nutrition*. 2010;26(10):969-74.
45. Echevarría I, Labarta J, Conde S. Concentración de homocisteína, ácido fólico y vitamina B12 en el síndrome de Down. *An Pediatr* 2006;64 309.
46. van Beynum IM, den Heijer M, Thomas CMG, Afman L, Oppenraay-van Emmerzaal D, Blom HJ. Total homocysteine and its predictors in Dutch children. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2005; 2005;81(5):1110-6.
47. Brasileiro RS, Escrivao MA, Taddei JA, D'Almeida V, Ancona-Lopez F, Carvalhaes JT. Plasma total homocysteine in Brazilian overweight and non-overweight adolescents: a case-control study. *Nutr Hosp*. 2005;20(5):313-9.
48. Martínez S. Valores de referencia de homocisteína, ácido fólico y vitamina B12 en población infantil normal aragonesa y en niños con patología de riesgo para enfermedad vascular: dislipemias y diabetes mellitus. [Tesis Doctoral]. Zaragoza: Universidad de Zaragoza. 2004.
49. Revilla JIG, Hernández FP, Salvador MT, Martín MTC. Influencia de factores bioquímicos y genéticos en las concentraciones de homocisteína. *An Pediatr*. 2004;60(3):215-21.
50. Serra JD, Lorente BF, Alapont VM, Domínguez MG, Gomis RV, Piquer DC, et al. Concentración plasmática de homocisteína: relación con los niveles plasmáticos de ácido fólico y con el polimorfismo 677C→T de la 5,10-metilenotetrahidrofolato reductasa. *An Esp Pediatr* 2002;56 409-15.
51. De Laet C, Wautrecht JC, Brasseur D, Dramaix M, Boeynaems JM, Decuyper J, et al. Plasma homocysteine concentration in a Belgian school-age population. *Am J Clin Nutr*. 1999;69(5):968-72.
52. Vilaseca MA, Moyano D, Ferrer I, Artuch R. Total homocysteine in pediatric patients. *Clin Chem*. 1997;43(4):690-2.
53. Tonstad S, Refsum H, Sivertsen M, Christophersen B, Ose L, Ueland PM. Relation of total homocysteine and lipid levels in children to premature cardiovascular death in male relatives. *Pediatr Res*. 1996;40(1):47-52.

