

HOMOCISTEÍNA COMO FACTOR DE RIESGO CARDIOVASCULAR. TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

TRABAJO FIN DE GRADO



FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD DE SEVILLA

MARTA AMUEDO LAÍNEZ

TRABAJO FIN DE GRADO

Revisión bibliográfica

Homocisteína como factor de riesgo cardiovascular. Tratamiento farmacológico

Autora: Marta Amuedo Láinez

Tutora: María Dolores Herrera González

Departamento de Farmacología y Farmacoterapia



Grado en Farmacia. Facultad de Farmacia

Universidad de Sevilla

Sevilla, 12 septiembre 2019

RESUMEN

La homocisteína es un aminoácido no esencial que se forma en el organismo a partir del aminoácido metionina, obtenido mediante la dieta. Desde hace relativamente poco tiempo, la homocisteína se empezó a considerar como un factor de riesgo para enfermedades cardiovasculares. Numerosas investigaciones posteriores sobre el tema han dado a conocer que, además, es un agente importante en otras muchas patologías como, Parkinson, Alzheimer, degeneración macular asociada a la edad, retinopatía diabética, osteoartritis, fracturas óseas y cáncer. En el sistema cardiovascular, un nivel elevado de homocisteína plasmática total da lugar a disfunción del endotelio vascular lo que puede degenerar en aterosclerosis, una enfermedad crónica que supone la principal causa de enfermedades cardiovasculares. Los mecanismos por los que la homocisteína ocasiona daños en el endotelio se basan en la disminución de óxido nítrico, estrés del retículo endoplasmático, estrés oxidativo, alteración de la vía de sulfuro de hidrógeno, formación de homocisteína-tiolactona, hipometilación celular y fomento de un estado proinflamatorio en los vasos. Por lo tanto, el control de los niveles plasmáticos de homocisteína supone una intervención muy importante para prevenir enfermedades cardiovasculares. Principalmente, el tratamiento de hiperhomocisteinemia se basa en la administración de suplementos de ácido fólico y vitamina B₁₂, una alternativa segura y asequible. Otros fármacos con un alto potencial en la disminución de los niveles de homocisteína en el plasma son atorvastatina y enalapril, ampliamente conocidos. Por último, diversas sustancias naturales como ginkgo, salidroside, ácido- α -lipoico y hesperidina se ha visto que pueden mejorar el estado alterado del endotelio vascular en casos de hiperhomocisteinemia al actuar sobre el estrés oxidativo y el estrés del retículo endoplasmático.

PALABRAS CLAVE

Homocisteína (homocysteine), hiperhomocisteinemia (hyperhomocysteinemia), enfermedad cardiovascular (cardiovascular disease), factor de riesgo (risk factor), tratamiento (treatment).

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	4
1.1. Metabolismo de la homocisteína. Hiperhomocisteinemia	5
1.2. Causas de hiperhomocisteinemia	6
1.2.1. Anomalías en las enzimas que intervienen en el metabolismo de la homocisteína.....	6
1.2.2. Deficiencia de cofactores enzimáticos	7
1.2.3. Consumo excesivo de metionina	8
1.2.4. Patologías	8
1.3. Consecuencias de la hiperhomocisteinemia	10
1.4. Hiperhomocisteinemia en diversas situaciones fisiológicas	13
2. OBJETIVOS	16
3. METODOLOGÍA	16
4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	17
4.1. Mecanismos responsables de la disfunción del endotelio vascular en hiperhomocisteinemia	19
4.1.1. Estrés oxidativo	19
4.1.2. Estrés del retículo endoplasmático.....	21
4.1.3. Disminución del óxido nítrico	22
4.1.4. Promoción del estado inflamatorio	24
4.1.5. Hipometilación celular	25
4.1.6. Desregulación de la vía de H ₂ S.....	26
4.1.7. Formación de homocisteína-tiolactona	27
4.2. Tratamiento farmacológico de la disfunción endotelial producida por hiperhomocisteinemia	28
5. CONCLUSIONES	34
6. BIBLIOGRAFÍA	34

1. INTRODUCCIÓN

En España y el resto de los países con un nivel socioeconómico similar, la principal causa de defunción son las enfermedades no transmisibles. Dentro de estas, destacan las enfermedades cardiovasculares, que suponen la primera causa de muerte en el conjunto de la población española. Entre los años 1991 y 2015 se ha producido un descenso del riesgo de mortalidad por enfermedad isquémica del corazón, probablemente debido a la concienciación creciente de la población sobre los factores de riesgo y a la mejora en la farmacoterapia (Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, 2017).

A principio de los años 90, la homocisteína ya fue dando indicios de ser un factor de riesgo cardiovascular (Ganguly & Alam, 2015). Muchos pacientes que sufren enfermedad coronaria, vascular cerebral y periférica no presentan los factores de riesgo considerados clásicos, como son la diabetes, la hipertensión y el tabaco, entre otros. Por ello, ha sido necesario investigar la presencia de otros factores de riesgo distintos, como es el nivel de homocisteína en sangre (Pintó, 2000). La homocisteína es un aminoácido no esencial que contiene azufre. Fue aislado por primera vez por Vincent du Vigneaud en 1933, de una piedra de la vejiga urinaria (Fu et al., 2018). Se puede encontrar de cuatro formas distintas en el plasma (**Figura 1**): un 70-80% de la homocisteína total de la sangre permanece unida a proteínas plasmáticas, principalmente albúmina, el 1% está en forma de tiol libre y el 20-30% forma dímeros de homocisteína (homocistina) o bien se combina con otros tioles como es la cisteína, dando lugar a la forma disulfuro mixta (homocisteína-cisteína) (Santiso et al., 2016). La suma de todas ellas es lo que se denomina, homocisteína plasmática total (Kang & Rosenson, 2018).

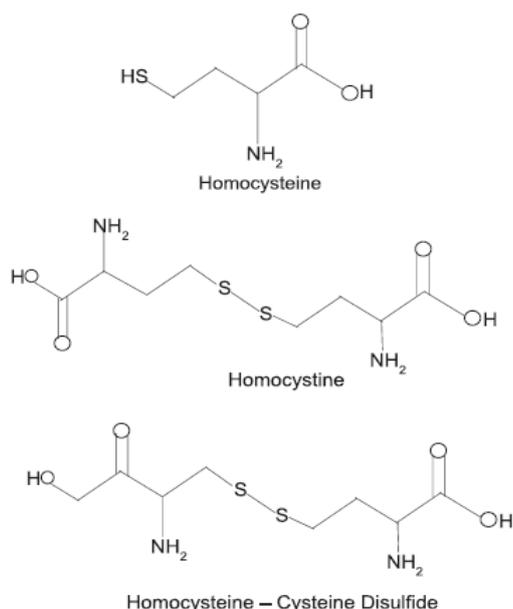


Figura 1. Estructuras químicas de homocisteína libre, dímero de homocisteína y la forma disulfuro mixta (Singh & Tyagi, 2017).

1.1. Metabolismo de la homocisteína. Hiperhomocisteinemia

La homocisteína se produce en todos los tejidos del organismo humano a través de la transmetilación del aminoácido esencial metionina, que implica tres etapas bien diferenciadas (Fue et al., 2018). En primer lugar, la metionina proveniente de la dieta, mediante la enzima ATP L-metionina S-adenosiltransferasa, se condensa con ATP para dar lugar a la S-adenosil-metionina (SAM), una molécula donadora de grupos metilo (Esse et al., 2019). En la segunda etapa, esta molécula dona un grupo metilo a distintos aceptores gracias a diferentes enzimas metiltransferasas, formándose S-adenosil-homocisteína (SAH). Por último, SAH se metaboliza rápidamente por la enzima S-adenosil-homocisteína hidrolasa a L-homocisteína y adenosina (Fu et al., 2018). Las moléculasceptoras de grupos metilos pueden ser, ADN, ARN, proteínas y neurotransmisores (Kim et al., 2018).

Una vez biosintetizada la homocisteína, pueden llevarse a cabo dos rutas metabólicas distintas: remetilación y transulfuración (**Figura 2**). La remetilación consiste en el reciclaje de la homocisteína a metionina a través de la enzima metionina sintasa (MS), acoplándose al ciclo del folato. En este proceso, la homocisteína acepta un grupo metilo dando lugar a metionina. Para que este proceso se dé, es necesario el folato (vitamina B₉), que forma 5,10-metilentetrahidrofolato y que mediante la enzima 5,10-metilentetrahidrofolato reductasa (MTHFR) produce 5-metilentetrahidrofolato, también conocido como folato activo. El folato activo es el sustrato de la enzima metionina sintasa (MS) que actúa como donador del grupo metilo, y además, es fundamental la presencia de cobalamina (vitamina B₁₂), que participa como cofactor enzimático. Puede darse otra vía de remetilación distinta, que utiliza una enzima llamada betaína-homocisteína metiltransferasa (BHMT), en este caso, la molécula donadora del grupo metilo es la betaína y el zinc actúa como cofactor (Kim et al., 2018).

Otra vía de metabolización de la homocisteína es la transulfuración. En la transulfuración, la homocisteína se transforma de forma irreversible en cisteína, siendo posible gracias a la intervención de dos enzimas, la cistationina-β-sintasa (CBS) y la cistationina-γ-liasa (CTL). Ambas enzimas requieren de fosfato de piridoxal como cofactor (vitamina B₆) (Kim et al., 2018). CBS hace posible la unión de homocisteína con serina para formar cistationina que a su vez es hidrolizada por CTL a cisteína. La cisteína formada puede ser utilizada en la síntesis de proteínas, o bien intervenir en la producción de glutatión (GSH), un beneficioso antioxidante que es fundamental para la detoxificación de muchos xenobióticos (Gaiday et al., 2018). Cuando los niveles de metionina son elevados se produce una gran cantidad de SAM, que actúa como inhibidor de la enzima MTHFR y activa a la CBS, por lo que un aumento de metionina favorece la degradación de homocisteína por la vía de la transulfuración. Si la cantidad de metionina es baja, se favorece la remetilación, para poder así, restaurar el nivel (Moretti & Caruso, 2019).

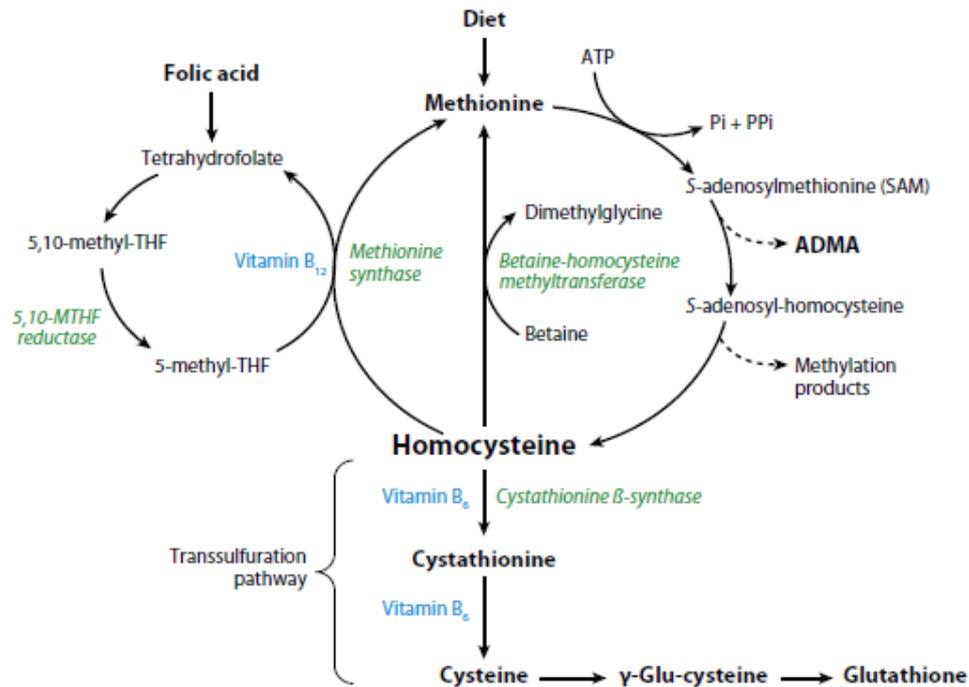


Figura 2. Esquema de la formación y metabolismo de la homocisteína (Maron & Loscalzo, 2009).

La hiperhomocisteinemia se define como, la situación en la que la concentración de homocisteína plasmática total supera los 15 $\mu\text{mol/L}$. Pueden diferenciarse 3 tipos de hiperhomocisteinemia: hiperhomocisteinemia moderada (niveles de homocisteína en sangre de 15-30 $\mu\text{mol/L}$), hiperhomocisteinemia severa (niveles de homocisteína en sangre de 30-100 $\mu\text{mol/L}$) e hiperhomocisteinemia fatal (niveles de homocisteína en sangre $>100 \mu\text{mol/L}$) (Moretti & Caruso, 2019). Conocer los factores que desencadenan la hiperhomocisteinemia puede ayudar a prevenir o revertir esta situación, pudiéndose evitar diversas condiciones patológicas.

1.2. Causas de hiperhomocisteinemia

Las causas de hiperhomocisteinemia se pueden clasificar en cinco grupos: anomalías en las enzimas que intervienen en el metabolismo de la homocisteína, deficiencia de cofactores enzimáticos, consumo excesivo de metionina, la presencia de determinadas patologías y la administración de fármacos concretos (Kim et al., 2018).

1.2.1. Anomalías en las enzimas que intervienen en el metabolismo de la homocisteína

- **Cistationina-β-sintasa (CBS)**

De forma considerable, CBS es una de las encargadas del control del nivel de homocisteína en el organismo. Su deficiencia se debe a la mutación en el gen que la codifica, que se manifiesta como

una enfermedad metabólica de carácter autosómico recesivo llamada *homocistinuria*, en la que se alcanza una concentración de homocisteína en plasma de hasta 200 μM , a diferencia de 5-15 μM que es el nivel considerado normal en adultos sanos. Los pacientes que sufren esta enfermedad presentan síntomas como trombosis, osteoporosis y dificultad en el desarrollo cognitivo mental (Zhu et al., 2018). Curiosamente, la sospecha de que la homocisteína podría estar implicada en trastornos cardiovasculares, comenzó cuando se vió que la mayoría de personas homocistinúricas, presentaban aterosclerosis de inicio temprano (Kang & Rosenson, 2018).

Una de las mutaciones más comunes de la CBS es la mutación I278T, que afecta al plegamiento y estabilidad de la enzima (Zhu et al., 2018). Otras mutaciones que disminuyen su actividad son la mutación T133C y la T191M (Gaiday et al., 2018).

- **5,10-metilentetrahidrofolato reductasa (MTHFR)**

Polimorfismos en el gen de esta enzima pueden dar lugar a numerosos estados patológicos, como pueden ser, *infarto de miocardio*, *accidente cerebrovascular*, *enfermedades neurodegenerativas*, *enfermedades autoinmunes*, *cáncer* y *enfermedad renal* (Capelli et al., 2019). La mutación más importante de esta enzima es la C677T, que inhibe la conversión de homocisteína en metionina (Gaiday et al., 2018). Se origina una sustitución de una citosina por una timina en el nucleótido 677 que tiene como consecuencia el cambio de una alanina por valina en la cadena de aminoácidos, esto hace que la estabilidad térmica de la enzima disminuya y como consecuencia, disminuya su actividad. Se presenta aproximadamente en el 10 % de los caucásicos y sobre todo cuando está presente en los dos alelos (Saito & Marumo, 2018). El polimorfismo C677T tiene mayor riesgo de producir hiperhomocisteinemia cuando los niveles de ácido fólico y de vitamina B₁₂ son bajos, en concreto, aumenta en 2,5 y 2,6 veces respectivamente (Kim et al., 2018).

1.2.2. Deficiencia de cofactores enzimáticos

Una deficiencia de los cofactores principales de la vía de la remetilación, es decir, el folato y la vitamina B₁₂, tiene un gran impacto en el aumento del nivel de homocisteína. Se ha visto, que la hiperhomocisteinemia se da cuando la concentración de folato se mantiene por debajo de 9 nmol/L (Kang & Rosenson, 2018). La falta de folato puede ser consecuencia de síndrome de malabsorción, alcoholismo y enfermedades del hígado (Gaiday et al., 2018). Además, la ingesta adecuada de folato reduce el riesgo de defectos en el tubo neural y ofrece protección frente a varios tipos de cáncer (Esse et al., 2018).

La fuente principal de vitamina B₁₂ es la carne y los productos lácteos, por lo que las personas vegetarianas y veganas son más propensas a un déficit de esta vitamina y como consecuencia, a presentar niveles elevados de homocisteína plasmática. (Gaiday et al., 2018). Respecto a la vía de la transulfuración, un déficit de vitamina B₆ también da lugar a acumulación de homocisteína en

el organismo, ya que la enzima CBS no se activa. En la población de edad avanzada es muy común el déficit de vitamina B₁₂ y B₆, por ese motivo la hiperhomocisteinemia aumenta con el envejecimiento (Kim et al., 2018).

1.2.3. Consumo excesivo de metionina

La metionina es un aminoácido que forma parte de la proteína alimentaria, esta se descompone en el intestino delgado generando metionina libre que se absorbe y posteriormente se usa para la síntesis de proteínas (Chaturvedi et al., 2018). Una dieta rica en metionina favorece la producción de SAM, como ya se dijo, este es un inhibidor alostérico de la enzima MTHFR. El aumento de SAM por alta concentración de metionina puede limitar la vía de la remetilación, haciendo que aumente la concentración de homocisteína excretada al exterior de la célula. Por otro lado, al aumentar el consumo de metionina, aumenta la cantidad de grupos metilo lábiles y la homocisteína se produce a una velocidad tal, que la vía de la remetilación no es capaz de disminuir los niveles de homocisteína (Esse et al., 2018).

1.2.4. Patologías

▪ Insuficiencia renal

Pacientes con insuficiencia renal tienen niveles elevados de homocisteína en sangre, aún no se sabe con certeza cuál es el mecanismo por lo que esto ocurre pero se sospecha que se debe al aclaramiento defectuoso y/o a una disminución del metabolismo extrarrenal (Gaiday et al., 2018). La tasa de filtración glomerular normal es de 100 ml/min, mientras que 60 ml/min se considera una pérdida leve de la función renal. La hiperhomocisteinemia se produce a una tasa de filtración glomerular de 60 ml/min. En la insuficiencia renal crónica existe una posibilidad de 85-100% de sufrir hiperhomocisteinemia. Se cree que, en este estado, se inhiben enzimas del metabolismo de la homocisteína, ya que enzimas de las vías de la transulfuración y remetilación están presentes en el riñón. Sin embargo, en otros estudios no se piensa que la insuficiencia renal afecte a los niveles de homocisteína ya que la excreción de esta por vía urinaria es mínima (Kim et al., 2018).

▪ Hipotiroidismo

Tiroiditis de Hashimoto es la principal causa de hipotiroidismo en pacientes adultos y la enfermedad autoinmune más común. En pacientes con hipotiroidismo y con presencia de anticuerpos antitiroideos se ha observado fenómenos de disfunción endotelial y un aumento del riesgo cardiovascular. No hay muchos estudios que investiguen la relación entre hipotiroidismo e hiperhomocisteinemia, pero se ha pensado que el hipotiroidismo puede aumentar significativamente la homocisteína plasmática, y las principales causas son la disminución de la tasa de filtración glomerular y excreción urinaria. En este estado también se ven disminuidos los cofactores y enzimas claves en el metabolismo de la homocisteína lo que puede llevar a su

acumulación (Cicone et al., 2018). En pacientes con hipotiroidismo iatrogénico la homocisteína se ve elevada en el plasma lo que da a entender que la respuesta inflamatoria inmunológica relacionada con la tiroiditis de Hashimoto produce el aumento de homocisteína plasmática también (Kim et al., 2018).

- **Tumores malignos**

Existen varias hipótesis de como ciertos tumores malignos pueden aumentar el nivel de homocisteína plasmática. Una de ellas es que se altera el metabolismo de la homocisteína por la alteración de folato, las células tumorales requieren mayor folato y lo agotan, inactivándose la vía de la remetilación. Otra hipótesis sospecha, que en las células tumorales el metabolismo de la metionina se ve alterado, aumentándose la homocisteína en el medio tumoral y la excreción de esta al plasma, por lo que aumenta la homocisteína sistémica (Ünlü et al., 2018). Pero realmente no es que las células tumorales liberen mayor cantidad de homocisteína, sino que existe una mayor densidad de células malignas en una región determinada, en comparación con células sanas (Kim et al., 2018).

1.2.5. Fármacos

La administración de diversos fármacos puede alterar el metabolismo de la homocisteína o interactuar con factores que son fundamentales para un mantenimiento adecuado de los niveles de homocisteína en el organismo.

Fármacos hipolipemiantes como los derivados del ácido fíbrico incrementan la creatinina sérica, esto da a entender que se produce una alteración en la tasa de filtración glomerular y que es responsable del aumento de homocisteína. Otro como colestiramina, interfiere en la absorción de vitamina B₁₂. Igualmente, el ácido nicotínico inhibe a la quinasa de piridoxal, la enzima a través de la cual se sintetiza la vitamina B₆, teniendo como consecuencia el aumento de homocisteína en el plasma (Desouza et al., 2002).

El tratamiento de diabetes mellitus con fármacos como metformina, también se ha visto relacionado con altos niveles de homocisteína plasmática debido a que altera la absorción de vitamina B₁₂, aumentando la utilización del factor intrínseco, elemento necesario para que se absorba esta vitamina. Por otro lado, la metformina se une al calcio libre, lo que provoca una menor disponibilidad de la vitamina B₁₂ en el íleon. La baja absorción del cofactor hace que el metabolismo de la homocisteína se vea alterado y que su nivel aumente (Desouza et al., 2002). Otro fármaco usado en la diabetes como es la insulina puede alterar la regulación hormonal mediante glucocorticoides en la que se aumenta la expresión de CBS en células hepáticas, ya que se une a una secuencia sensible a insulina en el promotor de la enzima (Zhu et al., 2018).

En pacientes con artritis reumatoide hay una elevada tasa de mortalidad por eventos cardiovasculares. Investigaciones han revelado que los fármacos utilizados en esta patología como el metotrexato, pueden aumentar los niveles de homocisteína al inhibir la enzima dihidrofolato reductasa dando lugar a una disminución de los folatos reducidos. Por último, los fármacos antiepilépticos, como la carbamazepina, fenitoína y fenobarbital reducen el nivel de folato del organismo, además, en algunos estudios se han visto relacionados con la inhibición de las enzimas MS y la MTHFR (Desouza et al., 2002).

1.3. Consecuencias de la hiperhomocisteinemia

- **Alteraciones cardiovasculares y accidente cerebrovascular**

En la mayoría de la literatura que trata sobre la homocisteína y sus efectos en el organismo, es inevitable no encontrar referencias que traten sobre su relación con las enfermedades cardiovasculares. Bien es considerado este aminoácido como un factor de riesgo para enfermedades como, *aterosclerosis*, *accidente cerebrovascular*, *trombosis* y *enfermedad oclusiva arterial periférica* (Peng et al., 2018). Personas que son homocigotas para la mutación en el gen de la enzima CBS, tienen niveles elevados de homocisteína en su organismo y suelen presentar *isquemia cerebral y coronaria* antes de los 40 años, además de *aterosclerosis* a edades muy tempranas (Martínez et al., 2019). La hiperhomocisteinemia produce disfunción endotelial, daño oxidativo e inflamación, por ello, se considera una de las principales causas de enfermedades cardiovasculares (Peng et al., 2018). El daño del endotelio vascular tiene gran relevancia en este tipo de enfermedades ya que produce complicaciones trombóticas (Martínez et al., 2019). Muchos estudios han visto una relación clara entre hiperhomocisteinemia y *tromboembolismo venoso* (Ünlü et al., 2018). Además, un nivel elevado de homocisteína plasmática puede dar lugar al desarrollo de *insuficiencia cardíaca congestiva* con alteración de la función cardíaca y remodelación ventricular (Peng et al., 2018). También se ha visto que en esta situación se promueve un estado inflamatorio en el músculo liso vascular de pequeñas arterias cerebrales pudiendo ser una de las causas de *accidente cerebrovascular* (Moretti & Caruso, 2019).

- **Alteraciones neurológicas**

Junto con las enfermedades cardiovasculares, las enfermedades de *Parkinson* y *Alzheimer* son de las más estudiadas en relación con la homocisteína, y es que parece que hay un fuerte vínculo entre estas enfermedades degenerativas y un nivel elevado del aminoácido. Se ha determinado que produce neurotoxicidad y tiene un efecto directo sobre la atrofia cerebral. En personas que tienen *Alzheimer*, el nivel de homocisteína en sangre está elevado y conforme progresa la enfermedad este nivel aumenta aún más (Farina et al., 2017). Estudios clínicos demuestran que una concentración de homocisteína plasmática elevada predice tanto ovillos neurofibrilares como patología vascular cerebral. Respecto a la enfermedad de *Parkinson*, se ha demostrado que el

deterioro cognitivo que la acompaña está relacionado con niveles elevados de homocisteína en sangre (Licking et al., 2017).

Los efectos dañinos de hiperhomocisteinemia en el cerebro pueden explicarse por la oxidación de homocisteína a ácido homocisteico, un agonista excitador del receptor de N-metil-D-aspartato (NMDA). Cuando la homocisteína se une a este receptor, aumenta la entrada de calcio en la célula. Además, el metabolismo de homocisteína a través de la vía de la betaína no se da en el cerebro. Por otra parte, la hiperhomocisteinemia induce un estado de hipometilación del ADN que conlleva el aumento de la expresión de genes como el de la presenilina 1 (PS1). PS1 se encarga de un proceso de metilación en la zona cerebral que promueve la síntesis de proteína precursora de amiloide (APP), por lo que, en pacientes con *enfermedad de Alzheimer* el nivel de homocisteína elevado puede inducir la acumulación de péptidos beta amiloides. El papel de la homocisteína en estas enfermedades no es del todo claro, a pesar de los estudios que demuestran el nexo entre estas alteraciones y la homocisteína, por el momento, este aminoácido es considerado como un biomarcador para estas patologías (Moretti & Caruso, 2019).

- **Alteraciones oculares**

La *degeneración macular asociada a la edad*, es una enfermedad que suele afectar sobre todo a personas mayores de 50 años y que produce la pérdida de visión de los pacientes que la sufren debido a cambios vasculares irreversibles en los ojos. Esta enfermedad afecta a la mácula lútea, una zona del ojo responsable de la agudeza visual (Sing & Tyagi, 2017). Se produce un crecimiento anormal de los vasos sanguíneos debajo de la retina hacia la mácula (Kim et al., 2018). Se cree que la homocisteína produce lesión del endotelio por diversos mecanismos a nivel de todo el organismo, pero a nivel ocular se ha sugerido como un factor de estrés, produciendo oxidación de la lente, proteólisis de las proteínas lenticulares y disminución de los mecanismos de defensa antioxidante. La homocisteína crea un ambiente tóxico para el endotelio vascular y estimula la expresión del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) dando lugar a la neovascularización, una característica clara de la *degeneración macular asociada a la edad*. Otro papel de la homocisteína en esta patología es la producción de citoquinas y quimioquinas inflamatorias que lleva a procesos inflamatorios que afectan al ojo (Singh & Tyagi, 2017).

Asimismo, en los últimos años, se ha estudiado la hiperhomocisteinemia como un desencadenante de *retinopatía diabética* por sus efectos dañinos del endotelio a través de la generación de radicales libres de oxígeno. Es una enfermedad que puede causar ceguera y que afecta a pacientes diabéticos. La mayoría de ellos son tratados con metformina y esta disminuye la disponibilidad de folato y vitamina B₁₂. Además, la diabetes está asociada a la disfunción renal, situación que puede causar aumento de la homocisteína plasmática en estos pacientes y tener como consecuencia la *retinopatía diabética*. Se ha debatido la posibilidad de un tratamiento basado en

suplementos de vitaminas en la *retinopatía diabética* con el fin de disminuir los niveles de homocisteína, una alternativa asequible, que disminuye la carga de morbilidad de la enfermedad y el gasto médico (Gupta et al., 2018).

- **Cáncer**

Se ha relacionado concentración de homocisteína plasmática elevada con un mayor riesgo de padecer *cáncer* (Zhu et al., 2018). Un nivel elevado de homocisteína da lugar a un aumento del crecimiento celular del *cáncer*, aunque no se conoce el mecanismo por el que esto ocurre. En concreto, un estudio realizado en mujeres chinas con *cáncer de mama* y que presentaban polimorfismos en las enzimas que participan en el metabolismo de la homocisteína, determinó, que el nivel de homocisteína en el plasma era mayor que el de las mujeres del grupo control. Por ello, se considera el nivel de homocisteína como un factor de riesgo para el *cáncer de mama*. En otro estudio, niños con *leucemia* presentaban nivel elevado de homocisteína en el plasma ya que se ha visto que el nivel elevado de homocisteína celular da lugar a defectos cromosómicos en los linfocitos y, además, una vez curada la leucemia los valores de homocisteína son normales. En un ensayo sobre *cáncer de ovario*, al extraerse células cancerosas del órgano se vio que estas tenían un defecto en la remetilación de la homocisteína (Kim et al., 2018). Por último, en algunos estudios se ha demostrado que la homocisteína elevada en el plasma favorece la aparición y progresión de *cáncer de recto* (Liu et al., 2018).

- **Osteoartritis y fracturas óseas**

La *osteoartritis* es una patología en la que se ha visto que se produce una disfunción mitocondrial. Un aumento de los niveles de homocisteína en el organismo puede inducir la disfunción mitocondrial y perturbar el metabolismo óseo como consecuencia del estrés oxidativo, alteración del proceso de maduración de los osteoclastos y degradación de la matriz extracelular al unirse al colágeno, lo que contribuye a disminuir la resistencia del hueso (Ma et al., 2018). A pesar de haber evidencia de los efectos que tiene la homocisteína en el hueso, los mecanismos por los que produce la disfunción mitocondrial no están del todo dilucidados. Existen investigaciones que implican a sirtuína-1 (SIRT1) y proteína quinasa activada por AMP (AMPK), dos sensores críticos para la homeostasis del cartílago que intervienen en la biogénesis mitocondrial y que son dianas terapéuticas para la *osteoartritis*. Estos sensores afectan directamente a la actividad de la proteína 1 α coactivadora del receptor activado por el proliferador de peroxisomas (PGC-1 α) que regula la biogénesis mitocondrial y que está reducido en los cartílagos de personas que tienen *osteoartritis*. Se ha percibido que la homocisteína inhibe la expresión de la vía SIRT1/AMPK/PGC-1 α en los condrocitos (**Figura 3**), esto tiene como consecuencia el aumento de la expresión de citoquinas inflamatorias como son, la COX-2 e IL-8 y de la MMP-3 que tiene actividad degradativa del colágeno tipo II y que es responsable de la pérdida del cartílago. El

resultado es, la disfunción mitocondrial de los condrocitos que desencadena la apoptosis del cartílago. Conociéndose esto, se ha sugerido que la elevación de homocisteína es un factor de riesgo para la *osteoartritis* (Ma et al., 2018).

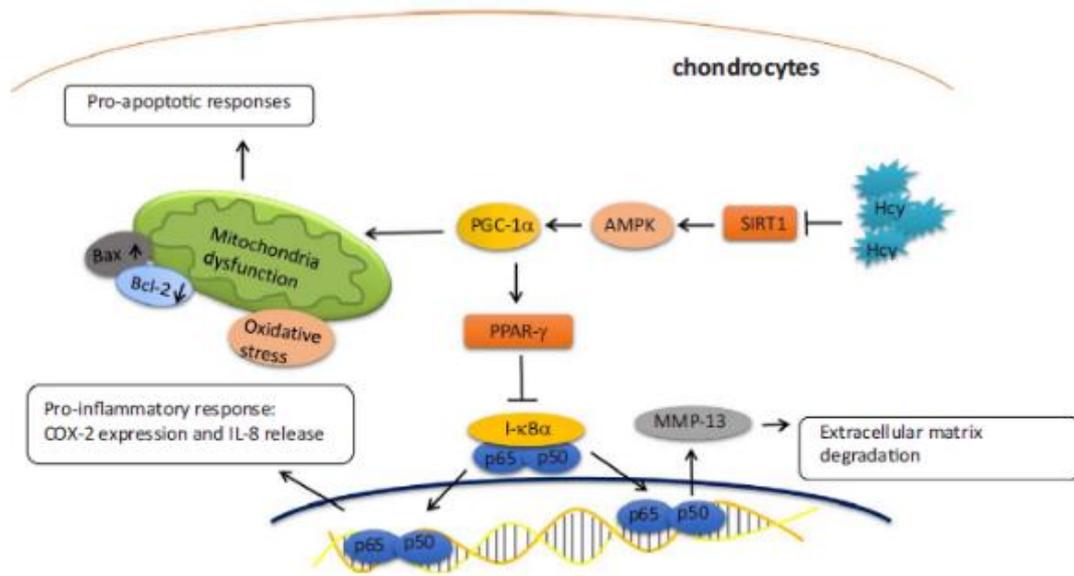


Figura 3. Mecanismo de inhibición de la vía SIRT1/AMPK/PGC-1α por la homocisteína en los condrocitos (Ma et al., 2018).

Por otra parte, niveles elevados de homocisteína en el plasma se ha asociado también con un mayor riesgo de *fracturas vertebrales* y de *caderas*, independientemente de la densidad mineral ósea. En personas que tienen el polimorfismo C677T en la enzima MTHFR, el riesgo de *fracturas óseas osteoporóticas* es mayor. Además, los pacientes homocistinúricos que tienen un defecto en la enzima CBS, presentan con frecuencia *fracturas óseas*. La homocisteína aumenta la actividad de los osteoclastos e induce la apoptosis de células del estroma de la médula ósea, osteocitos y osteoblastos mediante la producción de especies reactivas de oxígeno y la activación de la vía NFκB. Aparece un desequilibrio en la formación y resorción del hueso disminuyendo la densidad mineral ósea. Por lo tanto, la hiperhomocisteinemia reduce la calidad del hueso afectando a sus propiedades estructurales, lo que conlleva a un mayor riesgo de sufrir *fracturas* (Saito & Marumo, 2018).

1.4. Hiperhomocisteinemia en diversas situaciones fisiológicas

- **Embarazo**

Hasta hace no mucho tiempo, los estudios de los niveles de homocisteína en el embarazo no han sido muy conocidos ni han tenido mucha relevancia. En general, el nivel de homocisteína en

mujeres embarazadas es menor que el de las mujeres no embarazadas y va cambiando en el transcurso del embarazo. Suele disminuir durante los primeros meses de gestación y aumenta ligeramente en los meses posteriores. Sin embargo, puede ocurrir el caso contrario, y es que se den concentraciones de homocisteína plasmática elevadas, esto puede producirse por mutaciones genéticas de la madre, el tabaquismo, falta de cofactores enzimáticos que alteren el metabolismo de la homocisteína o la administración de determinados fármacos. Durante el embarazo, un nivel de homocisteína en sangre elevado puede estar relacionado con *preeclampsia*, aborto, desprendimiento de la placenta, restricción del crecimiento intrauterino y *trombosis venosa*. En esta circunstancia, los vasos placentarios sufren una serie de modificaciones que concluyen en trastornos metabólicos. Se altera la liberación de óxido nítrico, un vasodilatador endógeno, y el factor de relajación endotelial, lo que puede conllevar a la aparición de *preeclampsia* y *agregación plaquetaria* (Gaiday et al., 2018). Además, la homocisteína promueve la exocitosis y apoptosis de células en zonas cerebrales durante el desarrollo embrionario lo que da lugar a trastornos neuropsiquiátricos como desórdenes del espectro autista (Hernández et al., 2019). En un estudio realizado en mujeres con polimorfismo C677T para la enzima MTHFR, se vió que presentaban un mayor riesgo de manifestar un aborto espontáneo (Gaiday et al., 2018). Por si fuera poco, este polimorfismo se ha demostrado que aumenta el riesgo de que el bebé nazca con síndrome de Down (Hernández et al., 2019).

Claramente, la suplementación con ácido fólico durante el embarazo tiene muchos beneficios, disminuye los defectos cardíacos y previene complicaciones obstétricas y esto puede deberse a un mantenimiento adecuado del nivel de homocisteína plasmática (Hernández et al., 2019). Todas estas complicaciones asociadas a hiperhomocisteinemia en el embarazo requieren de un mayor estudio ya que, aunque existe cierta evidencia de su relación, no todos los estudios la apoyan.

▪ **Niñez y Adolescencia**

La consideración de hiperhomocisteinemia como factor de riesgo cardiovascular comenzó por la gran prevalencia de enfermedades vasculares que se observaban en niños que tenían *homocistinuria*. Enfermedades como la *aterosclerosis* que se presentan en la edad adulta pueden tener sus inicios en la infancia y adolescencia. Aunque hay pocas evidencias en etapas iniciales de la vida, autopsias y pruebas de imagen realizadas a adolescentes han demostrado la presencia de estrías grasas y placas fibrosas en sus arterias. Los valores de homocisteína encontrados en diversos estudios en el plasma de niños y adolescentes son aproximadamente la mitad de los de la población adulta, en promedio se ha encontrado un nivel de 5-7 $\mu\text{mol/L}$. En la adolescencia, niveles elevados de homocisteína en el organismo pueden estar causados por trastornos genéticos, endocrinos, enfermedad de células falciformes y factores nutricionales. Oshaug et al., demostraron que la concentración de homocisteína en niños estaba relacionada con la obesidad.

Otro estudio realizado en población pediátrica determinó que un nivel alto de homocisteína se relaciona con elevada *presión arterial sistólica* y aumento de peso. El aumento de la homocisteína en niños aumenta el peso corporal y la explicación a este hecho puede ser, que se produce una disfunción del tejido adiposo al activar a la proteína quinasa activada por AMP (AMPK), una proteína que inhibe la lipólisis en adipocitos favoreciéndose el acúmulo de grasa. También se sabe que la homocisteína disminuye la apolipoproteína A1, el principal constituyente de las lipoproteínas de alta densidad (HDL). Por lo tanto, una disminución de HDL se ha visto en niños y adolescentes con un elevado nivel de homocisteína lo que puede dar lugar a *aterosclerosis prematura*. La aterosclerosis empieza mucho antes de ser detectado clínicamente y la homocisteína puede tener un papel muy importante en este proceso prematuro. Se requieren más estudios en adolescentes y población pediátrica, ya que la prevención de futuras enfermedades cardiovasculares y de la *aterosclerosis* debe comenzar en estas etapas de la vida. (Leite et al., 2018).

- **Ejercicio físico**

El efecto del ejercicio físico en los niveles de homocisteína no es muy conocido. Los resultados de las investigaciones que tratan del tema son contradictorios, probablemente, la diversidad en las condiciones de estudio y la aplicación de distintos protocolos es lo que hace que no se tengan conclusiones claras sobre el tema (Maroto et al., 2013). Se realizó un metaanálisis donde se vio que, en un gran número de estudios, después de la realización de ejercicio físico, el nivel de homocisteína aumentaba, sobre todo en ejercicios a largo plazo y de intensidad baja-moderada, frente a ejercicios a corto plazo y de alta intensidad. El ejercicio agudo se relaciona con un aumento de los niveles de homocisteína transitorio y que puede bajar a su nivel base en menos de 24 horas independientemente de la intensidad del ejercicio. Sin embargo, el aumento de los niveles de homocisteína no es tan elevado como los que se observan en patologías como la *demencia*, *insuficiencia renal crónica* y *enfermedades cardiovasculares*. Es un fenómeno inusual y que no puede considerarse como un factor de riesgo para enfermedades cardiovasculares. Los mecanismos por los que se produce este aumento no se conocen del todo, pero se sospecha que puede ser por el incremento del catabolismo de proteínas, liberándose metionina que se metaboliza a homocisteína ya que aumenta la demanda de compuestos metilados como ADN, epinefrina y acetilcolina. En estos casos el aumento de homocisteína no tiene por qué estar relacionado con hiperhomocisteinemia ni con enfermedades cardiovasculares, incluso un entrenamiento de resistencia a largo plazo se ha visto que disminuye los niveles de homocisteína en plasma (Deminice et al., 2016).

2. OBJETIVOS

El OBJETIVO PRINCIPAL de esta revisión es dar a conocer a la homocisteína como un factor de riesgo cardiovascular relativamente nuevo y corroborarlo estableciendo los mecanismos por los que supone un peligro para el sistema cardiovascular, además de establecer la farmacoterapia disponible actualmente para situaciones en las que el nivel de homocisteína plasmático es elevado. Debido a que la actuación sobre los factores de riesgo de enfermedades cardiovasculares considerados como clásicos parece no ser suficiente para prevenir estas patologías, el conocimiento de la participación de otros nuevos y su prevención puede ser de gran ayuda en la disminución de la elevada mortalidad asociada a ellas.

Como OBJETIVOS SECUNDARIOS, se busca:

- Establecer las causas de un nivel elevado de homocisteína plasmática total en el paciente para así lograr prevenir situaciones perjudiciales para la salud.
- Identificar otras patologías relacionadas con hiperhomocisteinemia, diferentes a las enfermedades cardiovasculares.
- Describir el nivel de este aminoácido en el organismo en distintas situaciones fisiológicas

3. METODOLOGÍA

Principalmente, la información fue obtenida de fuentes asentadas en bases de datos como son Pubmed y Medline. En menor medida, se consultó Google Scholar y páginas web oficiales de interés relacionadas con el tema, como la de la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS) y la del Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social. A partir de ellas se seleccionaron artículos de investigación y revisiones bibliográficas. En primer lugar, fueron seleccionadas las fuentes más recientes, concretamente publicaciones de los últimos 4 años, aunque conforme fue avanzando la investigación se recopilaban artículos más antiguos a los que hacía referencia que resultaron interesantes. Preferiblemente, se optó por estudios realizados en población humana, aunque no se excluyeron los desarrollados en población animal. Se utilizaron palabras clave como: homocisteína e hiperhomocisteinemia, cruzadas con enfermedad cardiovascular, factor de riesgo y tratamiento, tanto en idioma español como inglés (homocysteine, hyperhomocysteinemia, cardiovascular disease, risk factor, treatment).

4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

HIPERHOMOCISTEINEMIA, ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES Y ENDOTELIO VASCULAR

Como se vió anteriormente, una de las consecuencias más importantes y estudiadas de la hiperhomocisteinemia son las enfermedades cardiovasculares. En la mayoría de los artículos revisados existe un fuerte vínculo entre ellas, sin existir información concluyente. Los mecanismos por los que un alto valor de homocisteína está implicado en el riesgo cardiovascular no están del todo claro.

Parece ser, que el principal efecto de la **hiperhomocisteinemia** responsable de las **enfermedades cardiovasculares** es la **disfunción del endotelio vascular**. A través de distintos mecanismos, la homocisteína produce una alteración de la íntima de los vasos sanguíneos que conforme va avanzando da lugar a *aterosclerosis*. En la *aterosclerosis*, las paredes de las arterias se endurecen por la formación de placas en la pared de los vasos y esta es la principal causa de enfermedad cardiovascular (Esse et al., 2019). El endotelio vascular es una capa de células de los vasos sanguíneos que produce sustancias vasoactivas para mantener el tono vascular y regular el flujo de sangre en los tejidos (Moretti & Caruso, 2019). Un lateral del endotelio está implicado en la regulación de la permeabilidad vascular a nutrientes, hormonas, otras macromoléculas y leucocitos, aparte de inhibir la adhesión plaquetaria y la vía del factor tisular. El otro lateral participa en la disminución del tono vascular, la actividad inflamatoria de la pared del vaso y la prevención de la adhesión de leucocitos (Jamwal & Sharma, 2018). Las células endoteliales son más vulnerables a los niveles elevados de homocisteína ya que no expresan CBS ni BHMT (Capelli et al., 2019). Están bajo un equilibrio de factores procoagulantes y anticoagulantes, la homocisteína altera este equilibrio favoreciendo el estado procoagulante. Asimismo, disminuye la síntesis de glutatión, aumenta la proliferación de las células del músculo liso vascular y la cantidad de ácido úrico (Kim et al., 2018).

De forma resumida, los mecanismos que relacionan el **aumento de homocisteína** con la **disfunción endotelial** y las **enfermedades cardiovasculares** quedan recogidos en la **Figura 4**. En primer lugar, la capacidad de dilatación de los vasos se ve alterada debido a una disminución de la producción de óxido nítrico (NO) y al aumento de moléculas vasoconstrictoras como la endotelina 1 (ET-1) y tromboxano. Por otra parte, se da una situación de estrés oxidativo por la alteración del sistema antioxidante, el desacople de la enzima óxido nítrico sintasa endotelial (eNOS) y/o el aumento de la cantidad de sulfuro de hidrógeno (H₂S). El incremento de especies reactivas de oxígeno (ROS) favorece la oxidación de las lipoproteínas de baja densidad (LDL) favoreciendo el proceso de *aterosclerosis*. Además, la homocisteína juega un papel importante en la inflamación del endotelio ya que favorece la liberación de citoquinas proinflamatorias y

moléculas de adhesión y, por si fuera poco, ROS y H₂S inducen la expresión de genes proinflamatorios a través de la activación de la vía NF-κB. Por último, la alteración de reacciones de metilación y el proceso de N-homocisteinilación dan lugar a un deterioro de la expresión, estabilidad y/o actividad de las proteínas (Esse et al., 2019).

Asimismo, niveles elevados de homocisteína disminuyen la síntesis de glutatión por inhibición de la enzima glutamato-cisteína ligasa, una enzima clave en su síntesis. Esto disminuye el nivel de glutatión, lo que inhibe la detoxificación de ROS. Además, el glutatión mejora la producción de NO, por lo que el déficit de glutatión lleva a un estado de hipercoagulabilidad en la superficie vascular. En hiperhomocisteinemia se ha visto una proliferación de la íntima vascular de células del músculo liso y formación irregular del colágeno de la matriz extracelular. También se ha visto una relación entre hiperuricemia e hiperhomocisteinemia. Un nivel elevado de ácido úrico da lugar a disfunción endotelial y a un aumento de ROS, teniendo como consecuencia la disminución de la biodisponibilidad de NO endotelial (Kim et al., 2018).

Cuando el endotelio vascular está alterado a causa de la homocisteína, tiene lugar el proceso de *aterosclerosis*, una enfermedad progresiva crónica en la que se produce esclerosis vascular y estrechamiento de la luz de los vasos. Se caracteriza por la acumulación de lípidos, plaquetas y migración y proliferación de células del músculo liso de la túnica media a la íntima (Chen et al., 2018). Es característico una respuesta inflamatoria que es lo que se denomina, activación endotelial, se produce un aumento de moléculas de adhesión y quimioquinas que reclutan monocitos circulantes y que debido al estado de inflamación se diferencian en macrófagos. Estos macrófagos engullen lipoproteínas de baja densidad (LDL) modificadas convirtiéndose en las denominadas células espumosas. Las LDL oxidadas facilitan su absorción por las células espumosas a través de los receptores denominados Scavengers. Además, en el tejido vecino actúan citoquinas y factores de crecimiento que son liberados por el propio endotelio, esto da lugar a la formación de una placa fibro-muscular que puede avanzar para formar una tapa fibrosa que recubre un núcleo necrótico rico en lípidos. Frente al estado proinflamatorio y a la apoptosis del endotelio puede darse la rotura de la placa con liberación al vaso del contenido altamente trombogénico del núcleo necrótico. Finalmente, puede producirse la oclusión vascular aterotrombótica por la formación de trombos (Esse et al., 2019).

En definitiva, el efecto de la homocisteína en el proceso de generación de enfermedades cardiovasculares comienza con el daño al endotelio. Los mecanismos por lo que la hiperhomocisteinemia ocasiona la disfunción del endotelio se verán a continuación de forma detallada.

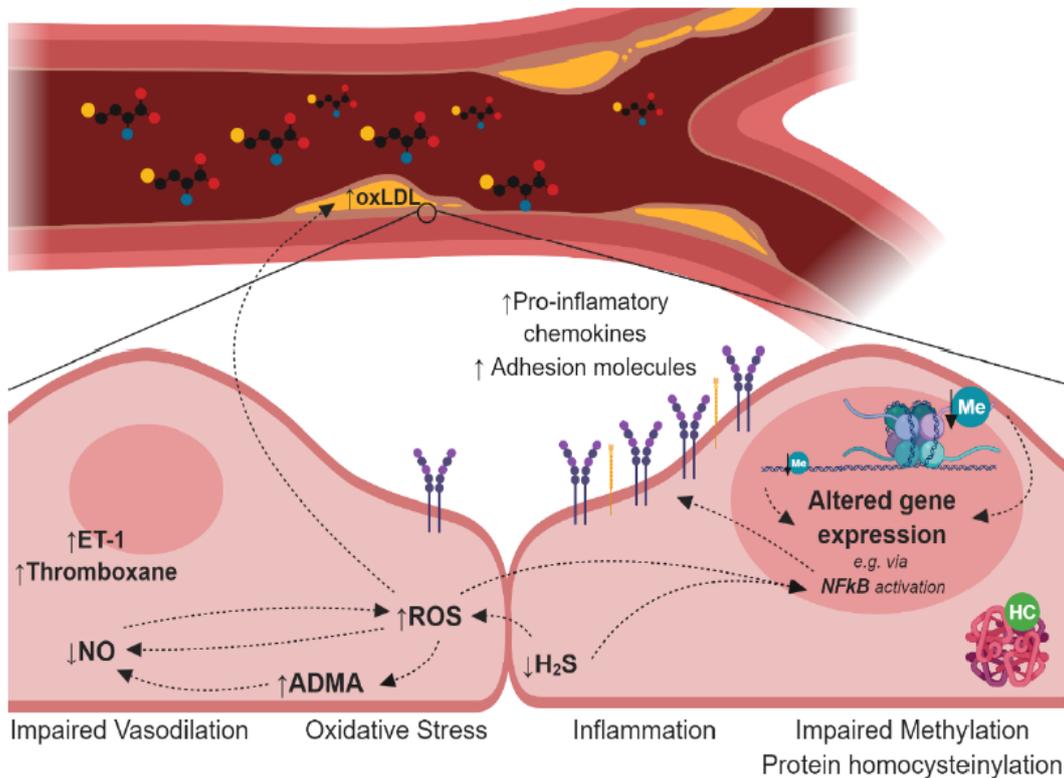


Figura 4. Mecanismos desencadenantes de disfunción endotelial en hiperhomocisteinemia (Esse et al., 2019).

4.1. Mecanismos responsables de la disfunción del endotelio vascular en hiperhomocisteinemia

4.1.1. Estrés oxidativo

El estrés oxidativo es un desequilibrio entre el sistema enzimático antioxidante y la producción de ROS (Chen et al., 2018). En condiciones fisiológicas, el equilibrio se mantiene gracias a enzimas que favorecen la producción de ROS y a enzimas antioxidantes. Las enzimas antioxidantes son, superóxido dismutasa (SOD), glutatión peroxidasa (Gpx-1), catalasa, hemo oxigenasa y tioredoxina peroxidasa (Yuyun et al. 2018). Las ROS más importantes son, peróxido de hidrógeno (H₂O₂), radical hidroxilo (OH[•], OH⁻) y anión superóxido (O₂^{•-}). Estos se producen gracias a la intervención de la enzima xantina oxidasa, NADPH oxidasa, la cadena respiratoria mitocondrial y el desacoplamiento de la enzima óxido nítrico sintasa endotelial (eNOS), una isoforma de la enzima que se encarga de producir NO (Chen et al., 2018). La producción de ROS lleva a un estado de inflamación vascular, vasoconstricción y oxidación de LDL teniendo como consecuencia la formación de células espumosas y por tanto produciendo *aterosclerosis* (Yuyun et al., 2018).

La homocisteína favorece la producción de ROS debido a su autooxidación (**Figura 5**). En condiciones oxidantes, es decir, cuando la homocisteína se encuentra en el plasma, se autooxida para formar homocistina o la forma disulfuro mixta. Por otro lado, en condiciones ácidas puede ciclarse para formar homocisteína-tiolactona, a la que posteriormente se le dedica un apartado en esta revisión. Radicales hidroxilos (OH^\cdot) y aniones superóxido ($\text{O}_2^{\cdot-}$) son subproductos de estas reacciones. $\text{O}_2^{\cdot-}$ puede convertirse en H_2O_2 en presencia de la enzima SOD. En casos en los que el valor de homocisteína plasmática sea elevado, esta actúa inhibiendo la expresión de Gpx-1, una enzima antioxidante que reduce el H_2O_2 a agua (Maron & Loscalzo, 2009).

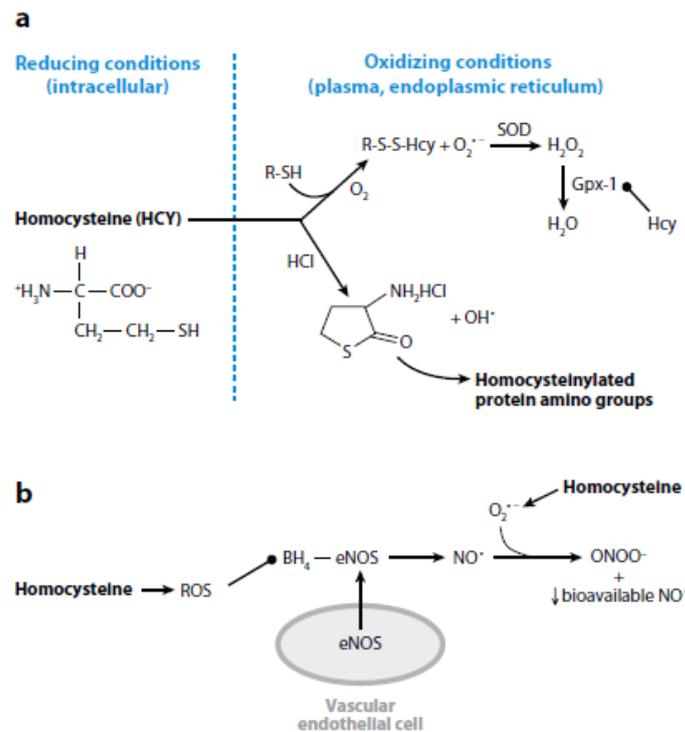


Figura 5. Autooxidación de homocisteína, producción de ROS y su efecto en la disminución de NO (Maron & Loscalzo, 2009).

Asimismo, se ha demostrado que hiperhomocisteinemia en ratones aumenta la expresión de la enzima NADPH oxidasa, y como consecuencia, tiene el aumento de la formación de $\text{O}_2^{\cdot-}$. NADPH oxidasa está codificada por genes de la familia NOX. En casos en los que el nivel de homocisteína es elevado en ratas, la expresión de la enzima NOX₂ se ha visto modificada en células endoteliales (Esse et al., 2019).

Aparte de que la homocisteína dé lugar a ROS por su propia oxidación y por la inducción de la enzima NADPH oxidasa, también se ha visto que puede contribuir a la disminución de NO mediante el desacoplamiento de eNOS (Esse et al., 2019). Las ROS formadas por la homocisteína disminuyen los niveles de NO disponibles, ya sea reduciendo la disponibilidad de cofactores

claves de eNOS, como la tetrahidrobiopterina (BH₄) o induciendo la conversión de NO a peroxinitrito (ONOO⁻), un radical altamente reactivo (Maron & Loscalzo, 2009).

En condiciones de estrés oxidativo, otra isoforma de la óxido nítrico sintasa, la inducible (iNOS), se expresa en las células endoteliales compitiendo con la BH₄ y disminuyendo su utilización, lo que hace que se restrinja la producción de NO y por lo tanto, se vea afectada la relajación del endotelio dependiente de esta molécula (Chen et al., 2018).

O₂⁻ y H₂O₂ tienen efecto activador de la vía NF-κB, así, el potencial inflamatorio sobre el endotelio vascular de la homocisteína se ha relacionado con este hecho. Además, H₂O₂ puede descomponerse y dar OH⁻. El ión hidroxilo es el más reactivo de las ROS celulares y se ha visto que produce la oxidación y daño de proteínas, lípidos, carbohidratos y ADN. Debido a su alta reactividad produce la oxidación de LDL, un proceso fundamental para el desarrollo de *aterosclerosis* (Esse et al., 2019).

Un estudio reciente ha demostrado que pacientes con *hipertensión* y con homocisteína plasmática total elevada presentan una baja disponibilidad de las enzimas antioxidantes SOD plasmática y catalasa en comparación con pacientes que no tienen la homocisteína elevada. Los sistemas enzimáticos antioxidantes no son los únicos que tiene la célula para protegerse de la generación de ROS, existen sistemas antioxidantes no enzimáticos como el glutatión, la vitamina B₁₂ y la vitamina E. En casos de niveles elevados de homocisteína plasmática se han visto disminuido estos agentes antioxidantes, sobre todo el glutatión (Esse et al., 2019). En conclusión, el estrés oxidativo originado por hiperhomocisteinemia es una de las causas principales de disfunción endotelial y debe tenerse muy en cuenta en los procesos ateroscleróticos.

4.1.2. Estrés del retículo endoplasmático

Numerosos estudios han demostrado que una de las causas de alteración del endotelio puede ser una disfunción del retículo endoplasmático. En las células eucariotas, el retículo endoplásmico (RE) es un orgánulo crítico que lleva a cabo funciones como la localización, maduración, plegamiento y transporte de prácticamente todas las proteínas secretoras y de membrana (Hu et al., 2016). Las proteínas correctamente plegadas se exportan al aparato de Golgi, pero las mal plegadas son retenidas para su replegamiento o degradación. Cuando numerosas proteínas mal plegadas y agregadas se acumulan en el retículo endoplasmático, se produce lo que se conoce como estrés del retículo endoplasmático. Se sabe que el estrés del RE está involucrado en la patogénesis de enfermedades de vascularización. El efecto de la homocisteína en el retículo endoplasmático es la acumulación de proteínas mal plegadas, es decir, da lugar a estrés del retículo endoplasmático. Esto se sabe porque, en su presencia, aumenta mucho la expresión de genes de agentes que se liberan en respuesta al estrés como es, la proteína regulada por glucosa 78 (GRP78), el factor de transcripción activador 6 (ATF6), proteína quinasa del retículo

endoplasmático similar a ARN quinasa (PERK) y otros más como ATF4, IR1 α y XBP1 (**Figura 6**) (Fu et al., 2018).

Los efectos de hiperhomocisteinemia en relación con el retículo endoplasmático se pueden resumir en tres bloques. En situación de estrés oxidativo por hiperhomocisteinemia, se ve aumentada la enzima epóxido hidrolasa soluble (sEH), esta hidroliza los ácidos epoxieicosatrienoicos y disminuye la vasorrelajación y los efectos protectores en la célula endotelial. Por otro lado, como ya se ha comentado, en el estrés del RE aumenta GRP78 y PERK lo que hace que se incremente la producción de citocinas inflamatorias como la proteína C reactiva (PCR) y CCL2 y favorece la inflamación del endotelio vascular. Por último, actúa sobre la mitocondria favoreciendo el acoplamiento RE-mitocondria activando a linfocitos T (Fu et al., 2018).

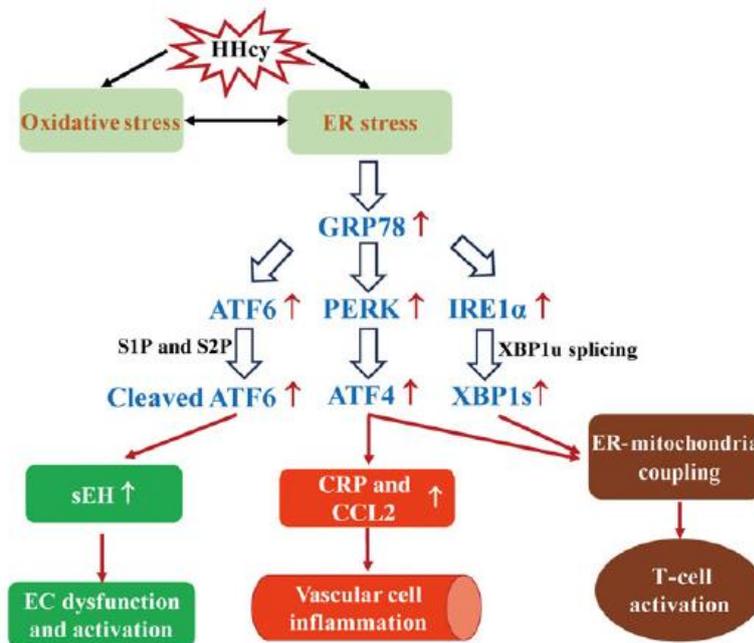


Figura 6. Consecuencias del estrés del RE inducido por hiperhomocisteinemia (Fu et al., 2018).

Se sabe que la aterosclerosis causada por hiperhomocisteinemia está estrechamente relacionada con el estrés de este orgánulo. Bajo una condición de estrés del RE, aumenta también la producción de ROS, generándose así estrés oxidativo y contribuyendo a la fisiopatología de la aterosclerosis (Hu et al., 2016).

4.1.3. Disminución del óxido nítrico

El NO es un factor vasodilatador derivado del endotelio producido en el sistema vascular de células endoteliales. Tiene unas funciones muy importantes en el organismo, como son, disminuir los niveles de lípidos, regular el tono vascular, inhibir la expresión de moléculas de adhesión,

inhibir la agregación plaquetaria y la proliferación vascular de células del músculo liso (VSMC). La enzima óxido nítrico sintasa (NOS) cataliza la formación de NO. Existen 3 isoformas de la enzima óxido nítrico sintasa (NOS): óxido nítrico sintasa endotelial (eNOS), óxido nítrico sintasa neuronal (nNOS) y óxido nítrico sintasa inducible (iNOS) (Chen et al., 2018). Estas tres isoformas llevan a cabo la oxidación del aminoácido L-arginina con la reducción del oxígeno para formar NO y L-citrulina. Un cofactor muy importante en este paso es la tetrahydrobiopterina (BH₄), junto con NADPH, FAD y FMN (Yuyun et al, 2018). La síntesis de NO puede activarse por la acetilcolina o la bradiquinina, el Ca²⁺ o por la alteración del flujo sanguíneo (Chen et al., 2018). Una vez producido el NO, este se une a la guanilato ciclasa soluble (sGC) y estimula la producción de GMPc intracelular produciéndose la relajación del músculo liso (**Figura 7**) (Jamwal & Sharma, 2018).

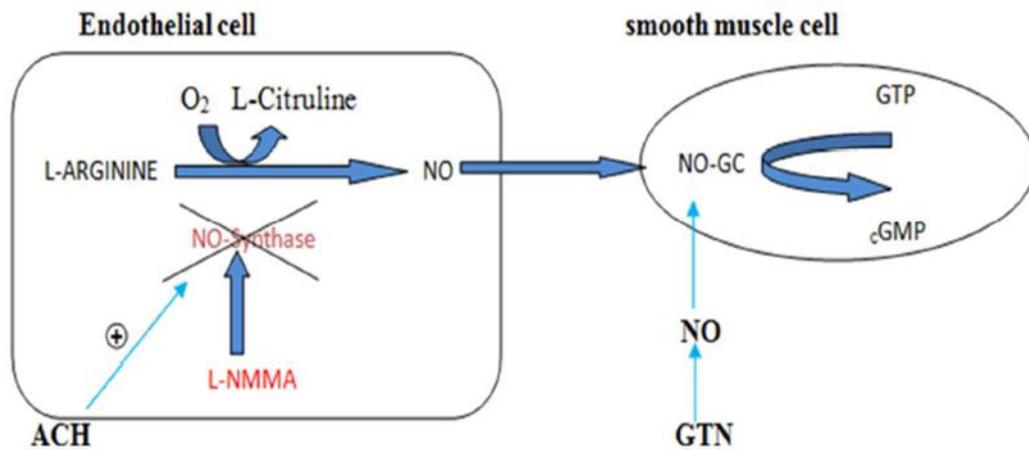


Figura 7. Síntesis de NO (Jamwal & Sharma, 2018).

La falta de NO en las arterias coronarias y periféricas es responsable de eventos cardiovasculares. Un nivel elevado de homocisteína causa la disfunción de la vía del NO. Por un lado, la autooxidación de la homocisteína produce anión superóxido (O₂⁻) que reacciona con el NO para dar anión peroxinitrito (ONOO⁻). Por otro, la homocisteína reacciona directamente con el NO produciendo un compuesto llamado S-nitroso-homocisteína que disminuye la biodisponibilidad del NO. Y por último, también disminuye la tetrahydrobiopterona (BH₄) debido a la generación de ROS, haciendo que la enzima eNOS se desacople y la producción de NO se vea disminuida (Chen et al., 2018). El desacoplamiento de eNOS ocurre por la disminución de BH₄, este cofactor se encarga de transferir electrones desde el grupo hemo de la enzima eNOS hasta la L-arginina. Cuando BH₄ está disminuido, la transferencia de electrones se da al oxígeno en lugar de a la L-arginina y es lo que se conoce como el desacoplamiento de eNOS. Cuando esto ocurre, en vez de producirse NO se produce el radical libre ión superóxido (O₂⁻). La homocisteína disminuye BH₄

y también su síntesis a través de la inhibición de la enzima guanosina trifosfato ciclohidrolasa 1 (GTPCH 1). (Yuyun et al., 2018).

Otra vía por la que la homocisteína reduce la producción de NO es la activación de las enzimas llamadas, proteína arginina metiltransferasas (Esse et al., 2019). Estas enzimas dan lugar a compuestos metilados análogos de L-arginina como son, L-N-monometilarginina (L-NMMA) y dimetilarginina asimétrica (ADMA) que actúan como inhibidores endógenos de la eNOS (Jamwal & Sharma, 2018). Un nivel elevado de ADMA en sangre se ha visto relacionado con la *enfermedad vascular aterosclerótica* además de otras patologías como, la *hipertensión pulmonar*, *accidente cerebrovascular* y *enfermedad de células falciformes*. Sin embargo, un nivel elevado de L-NMMA no se ha vinculado con riesgo de aterogenicidad, esto se explica porque su concentración en plasma es 10 veces menor que la de ADMA. Otro análogo de la arginina es la dimetilarginina simétrica (SDMA) que aunque no inhibe a la enzima eNOS se ha visto que compete con la arginina pudiendo disminuir la disponibilidad de arginina intracelular y la producción de NO (Esse et al., 2019).

Aunque se ha visto que la homocisteína aumenta la actividad de las enzimas que dan lugar a ADMA, no es el único mecanismo por el que se produce este aumento. Y es que en un estudio donde se trató a células endoteliales con homocisteína se vió una disminución de la actividad de la enzima dimetilarginina dimetilaminohidrolasa (DDAH). Esta enzima se encarga de la eliminación de ADMA del organismo, catalizando su hidrólisis y dando lugar a dimetilamina y citrulina. Se comprobó un descenso de la actividad de la enzima NOS con la consiguiente reducción del nivel de NO. Se atribuyó al descenso de la expresión de DDAH₂, la principal isoforma de DDAH en las células endoteliales. Por lo tanto, la supresión de DDAH₂ es responsable de la disfunción endotelial inducida por hiperhomocisteinemia. El estrés oxidativo que causa la homocisteína es capaz de aumentar la degradación de DDAH₂, por lo que sería otro modo de aumentar la concentración de ADMA (Esse et al., 2019).

Respecto a la reducción de NO, la disminución de BH₄ con el consecuente desacoplamiento de eNOS y el aumento de los niveles de ADMA en plasma debido a hiperhomocisteinemia, parecen ser los principales mecanismos responsables, aunque no son los únicos ya que la generación en grandes cantidades de ROS y por tanto, el estrés oxidativo, pueden verse implicados en la disminución de este agente vasodilatador.

4.1.4. Promoción del estado inflamatorio

La *aterosclerosis* está fuertemente modulada por mediadores proinflamatorios como trombina, factor de necrosis tumoral α (TNF- α) y células de adhesión celular secretadas por células endoteliales lesionadas como son, la molécula de adhesión celular 1 (VCAM-1) y la molécula de adhesión intracelular 1 (ICAM-1) (Han et al., 2015). Estas moléculas inhiben la actividad de la

enzima eNOS, disminuyendo la producción de NO e induciendo la apoptosis de las células endoteliales. En este caso, tiene gran relevancia la vía del factor de transcripción nuclear κ B (NF- κ B), que regula la expresión de células de adhesión y la producción de citoquinas inflamatorias, cuya alteración provoca un estado inflamatorio de las células endoteliales y daño en el endotelio (Chen et al., 2018).

En hiperhomocisteinemia, la homocisteína tiene efectos proinflamatorios en el sistema cardiovascular induciendo estrés oxidativo que exacerba los procesos inflamatorios a través de la activación de factores de transcripción como el NF- κ B (Chen et al., 2018). Esta activación favorece la adhesión de monocitos al endotelio al aumentar la proteína quimioatrayente de monocitos 1 (MCP-1), la interleucina 8 (IL-8) (Capelli et al., 2019), VCAM-1 e ICAM-1 (Han et al., 2015).

4.1.5. Hipometilación celular

Como se vió en el apartado de metabolismo de homocisteína, SAH se hidroliza para dar homocisteína y adenosina. Se trata de una reacción reversible, en la que la síntesis de SAH se ve favorecida termodinámicamente. En condiciones fisiológicas, SAH no se acumula, ya que se favorece su hidrólisis debido a la rápida excreción de homocisteína y adenosina hacia el exterior de la célula. Defectos en las vías de metabolización de homocisteína hacen que se acumule y en este caso, se favorece la síntesis y almacenamiento de su precursor SAH en la célula (Esse et al., 2019). Este es un inhibidor competitivo de numerosas metiltransferasas, enzimas encargadas de transportar grupos metilos a diversos aceptores, siendo uno de ellos el ADN, por lo que este fenómeno dará lugar a hipometilación del ADN (Zhu et al., 2018). En este estado de hipometilación, se ven afectadas también reacciones de metilación importantes para el mantenimiento de la homeostasis vascular. La hipometilación celular puede ser una causa importante de las complicaciones vasculares que se observan cuando hay una concentración elevada de homocisteína en plasma (Esse et al., 2018). Se ha visto hipometilación de ADN en lesiones ateroscleróticas de conejos y ratones (Esse et al., 2019).

La metilación del ADN es un mecanismo imprescindible para la regulación de la expresión génica. En hiperhomocisteinemia se ve favorecido el estado de hipometilación del ADN a causa de la acumulación de SAH que altera patrones de expresión génica relacionados con disfunción endotelial. Por ejemplo, el aumento de SAH altera el estado de metilación del factor proangiogénico PDGF (factor de crecimiento derivado de plaquetas), de genes que participan en el metabolismo del colesterol, genes de respuesta inflamatoria vascular (IL-1 β , IL-8, IL-6 e ICAM-1), gen que codifica la enzima antioxidante SOD (Esse et al., 2019). Además, el estado de hipometilación del ADN suprime la transcripción de ciclina A, un elemento imprescindible para la fase S del ciclo celular en las células endoteliales. Pero también puede aumentar la expresión

de genes en las células endoteliales que desencadenan un estado de estrés oxidativo (Moretti & Caruso, 2019). Asimismo, la acumulación de SAH en células endoteliales cultivadas disminuye el grado de metilación de ARNt portador de selenocisteína (Sec-ARNt) lo que produce que se altere la expresión de determinadas selenoproteínas. Una de ellas es la glutatión peroxidasa 1 (Gpx-1), una enzima encargada de mantener el equilibrio entre ROS y sistemas antioxidantes, por lo que se produce estrés oxidativo que está vinculado a la disfunción endotelial por hiperhomocisteinemia. Pero el ADN no es el único afectado en estos casos, un elevado nivel de homocisteína también puede afectar a la metilación de proteínas, una modificación postraducciona muy importante para procesos como la transcripción, reparación del ADN y transducción de señales (Esse et al., 2019).

Por si fuera poco, la elevada concentración de SAH activa la vía proinflamatoria NF- κ B, lo que lleva a una mayor expresión de moléculas de adhesión y citoquinas inflamatorias, una situación característica de la lesión aterosclerótica (Esse et al., 2019).

4.1.6. Desregulación de la vía de H₂S

El sulfuro de hidrógeno (H₂S) es un gas contaminante del medio ambiente con olor a huevos podridos. Es una molécula que se forma en nuestro organismo y que interviene en numerosos procesos fisiológicos, incluyendo procesos del sistema vascular donde participa en la regulación de la homeostasis endotelial (Esse et al., 2019). Una alteración de los niveles de H₂S también puede llevar a trastornos patológicos en el sistema cardiovascular (Zhu et al., 2018).

El H₂S se sintetiza en el metabolismo de la metionina y se excreta a través de la orina (Zhu et al., 2018). Las enzimas cistationina- β -sintasa (CBS) y cistationina- γ -liasa (CTL) son dos enzimas que suponen la principal fuente de H₂S en el sistema vascular. La CBS forma H₂S a través de tres mecanismos distintos: cataliza la conversión de cisteína a serina y H₂S, condensa cisteína con homocisteína para dar cistationina y H₂S, y lleva a cabo la condensación de dos cisteínas para producir lantionina y H₂S. Por otro lado, CTL cataliza la producción de piruvato y tiocisteína, posteriormente la tiocisteína se metaboliza para dar H₂S y cisteína (Esse et al., 2019).

H₂S actúa sobre diferentes vías de señalización por persulfuración, una modificación oxidativa postraducciona de residuos de cisteína (RSH) a persulfuros (RSSH). Inhibe la vía NF- κ B y activa canales de K⁺ y Ca²⁺ previniendo la inflamación vascular. También juega un papel importante en la regulación del mecanismo de defensa antioxidante (Esse et al., 2019) ya que controla la expresión de proteínas y la actividad de enzimas antioxidantes claves y además, reprime la producción de ROS y la peroxidación lipídica. Una de sus funciones con más impacto a nivel cardiovascular es la vasodilatadora, ya que activa canales de K⁺ dependientes de ATP, inhibe fosfodiesterasa y tiene un efecto sinérgico con el NO (Zhu et al., 2018). Participa en el

mantenimiento endógeno de la presión arterial y, además, es un estimulador endógeno de la angiogénesis (Esse et al., 2019).

En numerosos estudios se ha visto que un nivel reducido de H₂S en el organismo acelera la aparición de *aterosclerosis*. En estudios realizados en ratones a los que se les administró una dieta aterogénica se observó que la producción de H₂S en la aorta era mínima y que aumentó la expresión de la molécula de adhesión intracelular 1 (ICAM-1). La hiperhomocisteinemia puede afectar la actividad de las enzimas CBS y CTL lo que puede conllevar a la disminución del nivel de H₂S y como consecuencia, puede alterarse la función del endotelio dando lugar a enfermedad vascular (Esse et al., 2019).

4.1.7. Formación de homocisteína-tiolactona

Otra consecuencia de hiperhomocisteinemia es la formación de homocisteína-tiolactona, una forma cíclica de homocisteína. Durante la síntesis de proteínas, la metionil-ARNt sintetasa puede usar de manera errónea la homocisteína para generar homocisteína-tiolactona (Esse et al., 2019). Esta molécula cíclica da lugar a la N-homocisteinilación de proteínas, un proceso en el que el tioéster del grupo tiolactona se une a residuos de lisina de proteínas, deteriorando así, la función proteica ya que provoca el despliegue de la proteína y estrés del retículo endoplasmático (Zhu et al., 2018). Se ha sugerido que las proteínas que han sufrido N-homocisteinilación y que por lo tanto tienen propiedades bioquímicas y estructura alteradas, pueden contribuir al daño vascular en relación con la hiperhomocisteinemia. Estudios recientes han visto que la homocisteína-tiolactona tiene efecto citotóxico al producir la apoptosis dependiente de la concentración. Además, modifica el fibrinógeno, una proteína imprescindible para la coagulación de la sangre, desencadenando cambios pro-trombóticos en la estructura y estabilidad del coágulo de fibrina. En pacientes con polimorfismo en las enzimas CBS y MTHFR se ha visto aumentada esta proteína. Adicionalmente, se ha demostrado en un estudio realizado en pacientes con tromboembolismo venoso recurrente, una mayor N-homocisteinilación de proteínas. Niveles elevados de homocisteína-tiolactona en plasma se ha relacionado con un mayor riesgo de *enfermedad coronaria*, y recientemente se ha determinado la homocisteína-tiolactona urinaria como un factor predictor de riesgo de *infarto de miocardio*, independientemente de la presencia de factores de riesgo considerados clásicos. El gen PON1 codifica la enzima paraoxonasa 1, que juega un papel fundamental en la protección del sistema cardiovascular y se encarga de disminuir los niveles de homocisteína-tiolactona. Se vió que un polimorfismo en este gen aumentó el nivel de homocisteína-tiolactona en la orina, teniendo más riesgo de alteraciones a nivel vascular (Esse et al., 2019). En definitiva, se ha sugerido la N-homocisteinilación de proteínas por formación de homocisteína-tiolactona, como un interesante mecanismo por el que la homocisteína puede estar implicada en la disfunción del endotelio vascular.

4.2. Tratamiento farmacológico de la disfunción endotelial producida por hiperhomocisteinemia

Existe una gran variabilidad en los estudios que tratan los beneficios que tiene la reducción de la concentración de homocisteína en sangre. En numerosos estudios se ha visto que su disminución reduce el riesgo de enfermedad cardiovascular y accidente cerebrovascular, pero en otros no se ha podido verificar lo mismo. En estos últimos, se ha barajado la idea de que la hiperhomocisteinemia puede ser un marcador para procesos ateroscleróticos más que un factor de riesgo (Baszczuk et al., 2017). De todas formas, el tratamiento de la hiperhomocisteinemia para prevenir enfermedades cardiovasculares y otras patologías no deja de ser estudiado constantemente con el fin de encontrar nuevas dianas farmacológicas y agentes que reduzcan el riesgo cardiovascular.

A la hora de desarrollar fármacos para disminuir la lesión vascular provocada por la homocisteína, se tienen muy en cuenta las rutas metabólicas de la homocisteína y los mecanismos por lo que ésta produce ese daño. Numerosos estudios han demostrado que fármacos ya disponibles e incluso sustancias naturales, pueden mejorar el daño vascular producido por la homocisteína mediante la interferencia de mecanismos como el estrés del RE y el estrés oxidativo (Fu et al., 2018).

El tratamiento debe iniciarse cuando el nivel de homocisteína es mayor de 15 $\mu\text{mol/L}$ (Kang & Rosenson, 2018). Los principios activos de los que hay mayor evidencia sobre su actuación frente a la disfunción endotelial son, vitaminas del grupo B, diversas sustancias naturales y otros fármacos ampliamente conocidos.

- **Vitaminas del grupo B**

Como ya se ha comentado, parece ser que la deficiencia de las vitaminas del grupo B (folato, vitamina B₁₂ y vitamina B₆) que actúan como cofactores en el metabolismo de la homocisteína está muy presente en la hiperhomocisteinemia, por eso los suplementos dietéticos de estas vitaminas son una opción sencilla y de bajo coste para su tratamiento. En los estudios actuales, aparece que el ácido fólico es la vitamina que más impacto tiene en la reducción de la homocisteína (Baszczuk et al., 2017).

El folato (vitamina B₉) es una vitamina que no se produce de manera endógena, sino que tiene que ser administrada al organismo a través de la dieta o mediante suplementos (Yuyun et al., 2018). El ácido fólico, la forma sintética del folato, es un sustrato del ciclo del folato imprescindible para la vía de la remetilación de la homocisteína. La suplementación de ácido fólico aumenta la síntesis de 5,10-metilentetrahidrofolato aumentando la disponibilidad de 5-

metilentetrahidrofolato, el donante de grupos metilo en la vía de remetilación, que permite el paso de homocisteína a metionina. Siempre que no haya alguna alteración en el ciclo del folato, dosis nutricionales de ácido fólico (400 mcg/día) son suficientes para mejorar la hiperhomocisteinemia. Se ha visto, que mayores dosis no suponen mejora en la vía de la remetilación y puede tener algunas consecuencias en la salud (Kang & Rosenson, 2018). Además, el ácido fólico mejora la función endotelial sin disminuir necesariamente los niveles de homocisteína, ya que tiene propiedades antiinflamatorias, antioxidantes y antiapoptóticas. El 5-metilentetrahidrofolato es la forma circulante del ácido fólico, y se ha visto que mejora la función endotelial por disminución de la producción de ión superóxido (O_2^-) y aumento de NO (Capelli et al., 2019). Asimismo, el ácido fólico modula procesos de metilación al favorecer la remetilación de homocisteína a metionina, lo que hace que disminuya SAH, responsable de la hipometilación celular (Esse et al., 2018). Una dosis diaria de ácido fólico reduce de forma considerable el nivel de homocisteína en sangre. (Peng et al., 2018).

Existen numerosos meta-análisis en los que se demuestra que una disminución de la concentración de homocisteína en el plasma por la administración de suplementos de ácido fólico mejora el daño endotelial pero también, una cantidad considerable de estudios no obtienen resultados que favorezcan al ácido fólico como agente beneficioso para el endotelio y para enfermedades cardiovasculares. Los resultados son mixtos y no concluyentes (Yuyun et al., 2018).

En un estudio realizado en personas que presentaban *hipertensión primaria* e hiperhomocisteinemia se vió que la administración de ácido fólico redujo considerablemente la concentración elevada de homocisteína y consecuentemente hubo una reducción de la presión arterial. El ácido fólico disminuyó los niveles de LDL-colesterol sobre todo en este tipo de pacientes. Además, una reducción de la concentración de homocisteína en sangre aumenta los niveles de HDL-colesterol, facilitándose así, el transporte del colesterol de los tejidos periféricos hasta el hígado y su eliminación del organismo (Baszczuk et al., 2017). Este efecto es muy beneficioso para el endotelio ya que la disminución de HDL-colesterol disminuye la actividad y la expresión de eNOS alterando el endotelio vascular (Jamwal & Sharma, 2018). Otro estudio realizado en jóvenes, a los que se le administró diariamente 250 mg de ácido fólico durante 4 semanas, se observó que disminuyó considerablemente la concentración de homocisteína plasmática, disminuyó el nivel de LDL-colesterol y aumentó el nivel de HDL-colesterol, lo que mejora el índice aterogénico. Sin embargo, hay estudios en los que la administración de ácido fólico en pacientes después de un *infarto cardíaco* con niveles elevados de colesterol y en tratamiento con estatinas, no ha dado resultados de mejora (Baszczuk et al., 2017). En casos de *ictus*, se ha estudiado el tratamiento preventivo con ácido fólico para disminuir los niveles de homocisteína pero no se ha visto una mejora considerable (Martínez et al., 2019).

Aunque existe controversia entre los estudios, se puede deducir que el ácido fólico está implicado en la reducción de homocisteína de alguna manera y que tiene cierto impacto en el metabolismo de los lípidos y lipoproteínas, lo que puede ser beneficioso en casos de *aterosclerosis* y consecuentemente en enfermedades relacionadas con el corazón.

En casos de desnutrición, el déficit de vitamina B₁₂ no es tan común como el bajo nivel de ácido fólico, por lo que la suplementación de ácido fólico tendrá un mayor impacto en los casos de hiperhomocisteinemia debidos a desnutrición (Kang & Rosenson, 2018). La vitamina B₉ y B₁₂ son vitaminas hidrosolubles que proveen residuos de carbono a purinas y participan en la síntesis de pirimidinas. La vitamina B₁₂ se une al factor intrínseco en el estómago y se absorbe gracias a él en el íleon. Es transportada en el plasma por la transcobalamina, proteína de transporte que se filtra en el glomérulo y es reabsorbida en el túbulo proximal. En el tejido diana, la vitamina B₁₂, se metaboliza en dos formas activas: la adenosilcobalamina y la metilcobalamina. La metilcobalamina es la forma que actúa como cofactor de la enzima MS y que permite el metabolismo de la homocisteína hasta metionina (Capelli et al., 2019). Ciertos ensayos han demostrado que la suplementación con vitamina B₁₂ disminuye la homocisteína en plasma y mejora las enfermedades vasculares relacionadas con hiperhomocisteinemia. En otros estudios, se ha visto que los suplementos dietéticos de ácido fólico y vitamina B₁₂ disminuyen el riesgo de *accidente cerebrovascular*, sin embargo, en otros análisis no se ve ningún efecto de estas vitaminas en eventos cardiovasculares mayores de pacientes con enfermedad vascular y enfermedad del riñón (Fu et al., 2018). Por otra parte, se ha visto que el tratamiento con vitamina B₁₂ en estados inflamatorios producidos por hiperhomocisteinemia no es muy eficaz. Esta vitamina no afecta a marcadores inflamatorios como son la neopterina, IL-6 o la proteína C reactiva (PCR). Sin embargo, el folato disminuye considerablemente el nivel de neopterina, por lo que el ácido fólico es un buen modulador en la cascada inflamatoria (Moretti & Caruso, 2019).

En los casos de hiperhomocisteinemia por deficiencia de la enzima CBS, el tratamiento con suplementos de vitamina B₆ parece mejorar el 50% de los síntomas clínicos (Zhu et al., 2018). Aunque en algunos estudios se ha visto que, si los niveles de piridoxina no son bajos, la suplementación con piridoxina no tendrá ningún efecto en la disminución de los niveles de homocisteína. Es decir, si la causa de la elevación de los niveles de homocisteína es distinta al déficit de vitamina B₆, la suplementación de esta no tendrá ningún efecto (Kang & Rosenson, 2018). No es una vitamina que tenga un papel importante en la reducción de homocisteína en el plasma.

- **Otros fármacos**

- **Atorvastatina**

La atorvastatina es un inhibidor sintético de la HMG-CoA reductasa que pertenece al grupo de las estatinas. Las estatinas son un grupo de fármacos cuya función principal es disminuir los niveles de colesterol en el organismo, pero también se ha visto que tiene efectos antioxidantes y antiinflamatorios. Además, promueven la síntesis de NO y previenen enfermedades cardiovasculares. Concretamente, la atorvastatina ha sido relacionada con la supresión de la neovascularización de la túnica adventicia, así como con el retraso en el desarrollo de la placa aterosclerótica mediante la regulación de quimiocinas, los receptores de proliferador de peroxisoma activado (PPAR) y el factor NF-kB (Peng et al., 2018).

Los estudios de seguridad y eficacia de la atorvastatina han sido positivos, siendo considerada como una buena alternativa terapéutica. Parece que existe un efecto sinérgico entre atorvastatina y ácido fólico, la administración conjunta de estos compuestos reduce el nivel de homocisteína de forma más notoria que cuando se administran por separado. En un estudio realizado en China con pacientes que presentaban niveles elevados de homocisteína en sangre y además sufrían de *insuficiencia cardiaca congestiva*, se vió que la administración de atorvastatina junto con ácido fólico mejoró significativamente la función cardiaca inhibiendo la remodelación ventricular y, además, la concentración de homocisteína disminuyó. Pruebas que se realizaron en otro estudio con simvastatina, dieron como resultado que esta protege la función endotelial. Atorvastatina presenta actividad antioxidante y antiinflamatoria aparte de tener capacidad hipolipemiante. Mejora la función cardiovascular regulando el estrés oxidativo, el nivel de NO y de homocisteína (Peng et al., 2018).

- **Enalapril**

Es un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) ampliamente utilizado para patologías como la *hipertensión*. Los estudios sobre el tratamiento con enalapril para disminuir un nivel elevado de homocisteína plasmática no son muy numerosos y sobre todo se han realizado en población animal. Aun así, se ha visto que puede tener un gran potencial en el tratamiento de enfermedades cardiovasculares por hiperhomocisteinemia ya que se ha demostrado que disminuye el estrés del RE implicado en la disfunción del endotelio en ratas hipertensas por aumento de metionina en la dieta. Investigaciones anteriores han demostrado que la angiotensina II es capaz de inducir estrés del RE, por lo que un IECA puede ser buena opción en el tratamiento de la disfunción endotelial por hiperhomocisteinemia (Zhou et al., 2015).

➤ **Rosiglitazona**

La rosiglitazona es un agonista del receptor activado por proliferadores de peroxisomas gamma (PPAR γ). Es un antidiabético oral que mejora el control glucémico disminuyendo la resistencia a la insulina. Una disfunción de este receptor se ha visto relacionada con disfunción endotelial. Estudios realizados en ratas han demostrado que la rosiglitazona ejerce efectos beneficiosos para prevenir los efectos perjudiciales de la hiperhomocisteinemia en la *demencia vascular, hipertrofia cardiaca e hiperplasia de la íntima*. En un ensayo en el que se incubó células endoteliales de vena umbilical humana (HUVEC) con homocisteína-tiolactona, se probó el efecto que ejercía la rosiglitazona en la mejora de la disfunción del endotelio vascular. Al incubar sólo con homocisteína-tiolactona, aumentó la producción de ROS y ICAM-1. La preincubación con rosiglitazona inhibió la producción de ROS y la secreción de ICAM-1 de forma dependiente de la dosis. Básicamente, la rosiglitazona activa el PPAR γ , suprimiendo la vía NF-kB y la NADPH oxidasa. Así, disminuye el estrés oxidativo y normaliza el estado redox en las células endoteliales. Se podría decir, que es capaz de evitar la disfunción endotelial inducida por homocisteína-tiolactona in vitro y en vivo (Yang et al., 2015).

Sin embargo, a pesar de sus beneficios antioxidantes en la disfunción del endotelio, todas las presentaciones que contienen este principio activo fueron desautorizadas para su comercialización en Europa el 23 de septiembre del 2010 ya que la reevaluación de la relación beneficio-riesgo dedujo que los riesgos de tipo cardiovascular superaban los posibles beneficios (Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, 2010).

▪ **Sustancias de origen natural**

El **ácido- α -lipoico (ALA)** es un antioxidante natural que tiene un enlace disulfuro. Sus propiedades antioxidantes son debidas a que tiene la capacidad de eliminar especies reactivas de oxígeno, inhibir la formación de radicales libres y quelatos de iones metálicos, manteniendo así la homeostasis en las células. Además, potencia la síntesis de antioxidantes endógenos como son la vitamina C, la vitamina E y el glutatión (GSH). ALA se utiliza en la actualidad para el tratamiento de *lesiones isquémicas, la aterosclerosis, enfermedad degenerativa del sistema nervioso y tumores*, entre otras. Se ha visto que ALA, reduce el estrés del RE, el estrés oxidativo, la apoptosis de células endoteliales y genera antioxidantes como el glutatión (GSH) (Hu et al., 2016).

Por otro lado, **salidroside** es uno de los componentes biológicamente activos de la raíz de *Rhodiola rosea*, una hierba bien conocida en la medicina china tradicional, ampliamente utilizada para aliviar el mal de altura. Se ha visto que mejora la función endotelial y alivia la aterosclerosis

a través de la activación de la vía AMPK/Akt/eNOS relacionada con las mitocondrias. Además, inhibe la expresión de NOX y la producción de ROS, teniendo efectos beneficiosos sobre el estrés oxidativo, hipoxia y enfermedades cardiovasculares. Los mecanismos por lo que actúa aún no se conocen (Xing et al., 2018).

Otro componente natural importante es la **genisteína**. Se trata de una isoflavona primaria que se encuentra en la soja. Se ha visto que tiene cierta actividad antioxidante y capacidad de activación de la transcripción de varios genes. Elimina eficazmente las ROS e inhibe la peroxidación lipídica. Se ha demostrado que genisteína inhibe la proliferación de células endoteliales y la angiogénesis tanto in vivo como in vitro. Es capaz de prevenir la *enfermedad coronaria* por regular la supervivencia de células endoteliales de la arteria coronaria humana y, además, puede disminuir la inflamación vascular en células endoteliales. En las poblaciones asiáticas hay una menor incidencia de enfermedades cardiovasculares en comparación con poblaciones occidentales y esto puede ser debido a que la concentración de genisteína plasmática en los individuos asiáticos es mayor ya que su consumo de soja es elevado. Asimismo, genisteína puede inhibir tumores por sus propiedades antioxidantes y su capacidad de antagonizar vías de señalización de andrógenos y estrógenos. De hecho, la tasa de *cáncer de próstata y mama* en los países asiáticos es mucho menor que en occidente. Genisteína tiene una excelente biodisponibilidad y seguridad por vía oral por lo que lo convierten en una magnífica alternativa de tratamiento para la disfunción endotelial en enfermedades cardiovasculares. En un estudio se incubaron células endoteliales de vena umbilical humana (HUVEC) pretratadas con distintas concentraciones de genisteína durante un tiempo, posteriormente se le añadió una concentración de 5 mM de homocisteína. El grupo incubado sólo con homocisteína disminuyó la actividad celular, modificó la morfología y aumentó la producción de IL-6 y ICAM-1. Cuando se pretrataron con genisteína disminuyó la generación de IL-6, ICAM, aumentó la actividad celular y la morfología celular mejoró. En definitiva, genisteína protege a las células endoteliales al aumentar la expresión de genes antioxidantes, enzimas antioxidantes y niveles de glutatión (Han et al., 2015).

Además de los ya mencionados, sustancias como **hesperidina y propóleo turco** se ha visto que pueden tener efectos beneficiosos en la disfunción endotelial. Hesperidina, un flavonoide cítrico, protege contra la hiperhomocisteinemia inducida por la dieta alta en metionina en ratas Wistar, mejorando el estrés oxidativo, la disfunción de células endoteliales y la neurotoxicidad. Por otro lado, el propóleo turco es un producto natural elaborado con miel de abejas que protege a las células endoteliales de la apoptosis inducida por hiperhomocisteinemia, además de disminuir las ROS y la peroxidación lipídica in vitro (Fu et al., 2018).

5. CONCLUSIONES

- Existe una relación directa entre hiperhomocisteinemia y enfermedades cardiovasculares. Un valor elevado de homocisteína en el plasma desencadena una serie de procesos que dan lugar a una alteración del endotelio vascular, que posteriormente se convierte en una lesión aterotrombótica.
- La inhibición de estos procesos perjudiciales para el endotelio mediante principios activos como vitaminas del grupo B, atorvastatina, enalapril, rosiglitazona y sustancias naturales parecen ser una opción de tratamiento con mucho potencial, aunque necesita de más evidencia en población humana.
- La deficiencia de cofactores enzimáticos y polimorfismos genéticos parecen ser la principal causa de hiperhomocisteinemia. En menor medida, un consumo excesivo de metionina, algunos fármacos y patologías también pueden desencadenar esta situación. Un control adecuado del nivel de homocisteína plasmática a lo largo de nuestra vida sería ideal para prevenir numerosas enfermedades.
- Debido a la variedad de patologías que se relacionan con hiperhomocisteinemia, no sólo en el ámbito cardiovascular sino en muchos otros, es importante seguir investigando el papel de la homocisteína en el organismo ya que, puede que en un futuro dé respuesta a numerosas afecciones que hoy en día no tienen una etiología descrita.

6. BIBLIOGRAFÍA

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Nota informativa de la AEMPS sobre rosiglitazona (Avandia®, Avaglim®, Avandamet®): suspensión de comercialización [en línea]. [Consultado en Julio 2019]. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2010/NI_2010-12_rosiglitazona.htm

Baszczuk A, Thielemann A, Musialik K, Kopczynski J, Bielawska L, Dzumak A, et al. The Impact of Supplementation with Folic Acid on Homocysteine Concentration and Selected Lipoprotein Parameters in Patients with Primary Hypertension. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)*. 2017;63(2):96–103.

Capelli I, Cianciolo G, Gasperoni L, Zappulo F, Tondolo F, Cappuccilli M, et al. Folic acid and vitamin B12 administration in CKD, Why Not? *Nutrients*. 2019; 11(383): 1–20.

Chaturvedi S, Hoffman RM, Bertino JR. Exploiting methionine restriction for cancer treatment. *Biochem. Pharmacol.* 2018; 154: 170–3.

Chen J yi, Ye Z xin, Wang X fen, Chang J, Yang M wen, Zhong H hua, et al. Nitric oxide bioavailability dysfunction involves in atherosclerosis. *Biomed. Pharmacother.* 2018; 97: 423–8.

Cicone F, Santaguida M, My G, Mancuso G, Papa A, Persechino R, et al. Hyperhomocysteinemia in acute iatrogenic hypothyroidism: the relevance of thyroid autoimmunity. *J Endocrinol. Invest.* 2018; 41: 831–7.

Deminice R, Ribeiro DF, Tadeu F, Frajacomo T. The Effects of Acute Exercise and Exercise Training on Plasma Homocysteine: A Meta- Analysis. *Plos One* 2016; 1–17.

Desouza C, Keebler M, Mcnamara DB, Fonseca V. Drugs affecting homocysteine metabolism. Impact on cardiovascular risk. *Drugs*. 2002;62(4):605–16.

Esse R, Barroso M, Almeida IT De, Castro R. The contribution of homocysteine metabolism disruption to endothelial dysfunction: State-of-the-art. *Int J Mol Sci.* 2019;20(4):1–24.

Esse R, Teerlink T, Koolwijk P, Tavares de Almeida I, Blom HJ, Castro R. Folinic Acid Increases Protein Arginine Methylation in Human Endothelial Cells. *Nutrients*. 2018; 10(404): 1–8.

Farina N, Jerneén F, Turner C, Hart K, Tabet N. Homocysteine concentrations in the cognitive progression of Alzheimer's disease. *Exp Gerontol.* 2017; 99: 146–150.

Fu Y, Wang X, Kong W. Hyperhomocysteinaemia and vascular injury: advances in mechanisms and drug targets. *Br J Pharmacol*. 2018; 175(8): 1173-1189

Gaiday AN, Tussupkaliyev AB, Bermagambetova SK, Zhumagulova SS, Sarsembayeva LK, Dossimbetova MB, et al. Effect of homocysteine on pregnancy: A systematic review. *Chem Biol Interact*. 2018; 293: 70–6.

Ganguly P, Alam SF. Role of homocysteine in the development of cardiovascular disease. *Nutr. J*. 2015; 14 (6): 1-10.

Gupta P, John D, Rebekah G, John SS. Role of hyperhomocysteinemia in proliferative diabetic retinopathy: A case – control study. *Indian J. Ophthalmology*. 2018; 66(10): 1435–1441.

Han S, Wu H, Li W, Gao P. Protective effects of genistein in homocysteine-induced endothelial cell inflammatory injury. *Mol Cell Biochem*. 2015; 403 (1-2): 43-9.

Hernández Ugalde F, Martínez Leyva G, Rodríguez Acosta Y, Hernández Suárez D, Pérez García A, Almeida Campos S. Ácido fólico y embarazo, ¿beneficio o riesgo? *Rev. Med. Electrón*. 2019; 41(1): 142–55.

Hu H, Wang C, Jin Y, Meng Q, Liu Q, Liu K, et al. Alpha-lipoic acid defends homocysteine-induced endoplasmic reticulum and oxidative stress in HAECs. *Biomed Pharmacother*. 2016; 80: 63–72.

Jamwal S, Sharma S. Vascular endothelium dysfunction: a conservative target in metabolic disorders. *Inflam. Res*. 2018; 67(5): 391–405.

Kang S, Rosenson RS. Analytic Approaches for the Treatment of Hyperhomocysteinemia and Its Impact on Vascular Disease. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2018; 32: 233–40.

Kim J, Kim H, Roh H, Kwon Y. Causes of hyperhomocysteinemia and its pathological significance. *Arch Pharm Res.* 2018; 41(4): 372-383

Leite LDO, Fairas Costa PR de, Conceição-Machado MEP da, Pintagueira JCD. Homocisteína e cisteína: marcadores de risco cardiovascular em adolescentes. *Adolesc. Saude.* 2018; 15(4): 104–113.

Licking N, Murchison C, Cholerton B, Zabetian CP, Hu SC, Montine TJ, et al. Homocysteine and cognitive function in Parkinson's disease. *Park. Relat. Disord.* 2017; 44: 1–5.

Liu Z, Cui C, Wang X, Fernandez-Escobar A, Wu Q, Xu K, et al. Plasma Levels of Homocysteine and the Occurrence and Progression of Rectal Cancer. *Med. Sci. Monit.* 2018; 24: 1776–83.

Ma CH, Chiu YC, Wu CH, Jou IM, Tu YK, Hung CH, et al. Homocysteine causes dysfunction of chondrocytes and oxidative stress through repression of SIRT1/AMPK pathway: A possible link between hyperhomocysteinemia and osteoarthritis. *Redox Biol.* 2018; 15: 504–12.

Maron BA, Loscalzo J. The Treatment of Hyperhomocysteinemia. *Annu. Rev. Med.* 2009; 60(1): 39–54.

Maroto Sánchez B, Valtueña J, Albers U, Benito PJ, González Gross M. El ejercicio agudo aumenta las concentraciones de homocisteína en varones físicamente activos. *Nutr Hosp.* 2013; 28(2): 325–32.

Martínez-Vila E, Domínguez Echávarri P, Toledano Illán C, Irimia Sieira P. Ictus isquémico de causa inhabitual. Trombosis venosa cerebral. Infarto cerebral silente. *Medicine.* 2019; 12(70): 4108–4119.

Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Indicadores de Salud 2017. Evolución de los indicadores del estado de salud en España y su magnitud en el contexto de la Unión Europea. Madrid: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, 2017.

Moretti R, Caruso P. The Controversial Role of Homocysteine in Neurology: From Labs to Clinical Practice. *Int. J. Mol. Sci.* 2019; 20 (231): 1–22.

Peng Y, Ou B-Q, Li H-H, Zhou Z, Mo J-L, Huang J, et al. Synergistic Effect of Atorvastatin and Folic Acid on Cardiac Function and Ventricular Remodeling in Chronic Heart Failure Patients with Hyperhomocysteinemia. *Med. Sci. Monit.* 2018; 24: 3744–51.

Pintó Sala X. La homocisteína como factor de riesgo cardiovascular. *Med. Integr.* 2000; 36(5): 179–185.

Saito M, Marumo K. The Effects of Homocysteine on the Skeleton. *Curr. Osteoporos. Rep.* 2018; 16: 554–60.

Santiso Ramos M, López Santiso P, Robert Companini L, Cabrera Espinosa O. Homocisteína, marcador de riesgo vascular. Revisión bibliográfica. *Mediciego.* 2016; 22(4): 66–76.

Singh M, Tyagi SC. Hyperhomocysteinemia and Age-related Macular Degeneration: Role of Inflammatory Mediators and Pyroptosis; A Proposal. *Med Hypotheses.* 2017; 105: 17–21.

Ünlü B, Van Es N, Arindrarto W, Kielbasa S, Mei H, Westerga J, et al. Genes associated with venous thromboembolism in colorectal cancer patients. *J. Thromb Haemost.* 2018; 16: 293–302.

Xing SS, Li J, Chen L, Yang YF, He PL, Li J, et al. Salidroside attenuates endothelial cellular senescence via decreasing the expression of inflammatory cytokines and increasing the expression of SIRT3. *Mech Ageing Dev.* 2018; 175:1-6

Yang XH, Li P, Yin YL, Tu JH, Dai W, Liu LY, et al. Rosiglitazone via PPAR γ -dependent suppression of oxidative stress attenuates endothelial dysfunction in rats fed homocysteine thiolactone. *J Cell Mol Med.* 2015; 19(4): 826-35.

Yuyun MF, Ng LL, Ng GA. Endothelial dysfunction, endothelial nitric oxide bioavailability, tetrahydrobiopterin, and 5-methyltetrahydrofolate in cardiovascular disease. Where are we with therapy? *Microvasc. Res.* 2018; 119: 7–12.

Zhou Y, Zhao L, Zhang Z, Lu X. Protective Effect of Enalapril against Methionine-Enriched Diet-Induced Hypertension: Role of Endoplasmic Reticulum and Oxidative Stress. *Biomed Res Int.* 2015; 2015: 724876.

Zhu H, Blake S, Chan KT, Pearson RB, Kang J. Cystathionine β -Synthase in Physiology and Cancer. *Biomed Res. Int.* 2018; 2018: 1–11.