

## Nuevos factores de riesgo para las enfermedades cardiovasculares

Fabio Salamanca-Gómez\*

Es bien conocido que existen factores, tanto genéticos como ambientales, que implican predisposición a las enfermedades cardiovasculares. En el primer rubro se cuentan la hipercolesterolemia familiar, la hiperlipidemia combinada, la disbetalipoproteinemia, la hipoalfalipoproteinemia y el hipotiroidismo. En el segundo, se conoce bien el papel de la dieta, del tabaquismo y de la vida sedentaria. Se sabe, además, que el riesgo aumenta con la edad, que los varones tienen un riesgo mayor que las mujeres, pero que en ellas el riesgo se incrementa después de la menopausia, y que la diabetes, la obesidad y la hipertensión arterial aumentan en forma considerable estos riesgos.

Desde hace algunos años numerosas investigaciones han llamado la atención sobre el hecho de que concentraciones elevadas del aminoácido homocisteína (hiperhomocistinemia) constituyen un riesgo importante para las enfermedades cardiovasculares. Este es un riesgo independiente de los factores antes mencionados y tal como ocurre con relación al colesterol, los riesgos se van incrementando a medida que aumentan las concentraciones de la homocisteína: por cada 5 micromoles por litro de incremento en los valores totales de homocisteína el riesgo para enfermedad coronaria se incrementa 60 por ciento en los varones y 80 por ciento en las mujeres.<sup>1</sup>

¿Cuáles son los factores relacionados con el incremento de los valores de la homocisteína? Uno de ellos se relaciona con un error innato del metabolismo, la homocistinemia, padecimiento autosómico recesivo, que se acompaña en los homocigotos afectados por manifestaciones de trombosis y aterosclerosis. Si bien el padecimiento no es frecuente, la frecuencia de heterocigotos, que también tienen riesgo incrementados de enfermedad cardiovascular, es digna de tomarse en consideración ya que se ha estimado entre 1 en 200 y 1 en 300 sujetos de la Unión Americana.

La homocistinuria se debe a la deficiencia de una enzima, la cistationina-sintetasa, cuyo gen está localizado en el cromosoma 21 (21q22.2) y en el cual se han descrito por lo menos 17 diferentes mutaciones responsables del trastorno.<sup>2</sup>

El aislamiento de este gen y el reconocimiento de sus mutaciones ha permitido una precisa identificación de los heterocigotos (portadores) y una correlación más adecuada para establecer los riesgos de enfermedad cardiovascular, al establecerse que no todos los casos de hiperhomocistinemia corresponden a mutaciones de la enzima cistationina-sintetasa.

Lo que reviste mayor interés en esta línea de investigación es el reciente descubrimiento del compromiso de una enzima relacionada con el meta-

\*Académico titular, Jefe de la Unidad de Investigación Médica en Genética Humana, Hospital de Pediatría, CMN SXXI, IMSS  
Correspondencia y solicitudes de reprints: Dr. Fabio Salamanca-Gómez, Coordinación de Investigación Médica, Hospital de Pediatría, Centro  
Medico Hospital de Seguro Social, Apaxtlan Posta 12-951 México D.F. 03020

bolismo del ácido fólico, la metileno-tetrahidrofolato-reductasa (MTHFR), como un nuevo factor que incrementa en forma importante el riesgo para enfermedad cardiovascular.<sup>3</sup>

En efecto, se ha encontrado un polimorfismo que implica la presencia de una forma termolábil de la enzima que se asocia con un riesgo tres veces mayor para enfermedad cardiovascular prematura.

El gen que codifica para la enzima THFR se ha localizado en el cromosoma 1 (1p36.3) se ha clonado,<sup>4</sup> y se han reconocido sus principales mutaciones.<sup>5</sup> La mutación responsable para el polifismo termolábil también ha sido reconocida y se encuentra en forma homocigota en el 12 a 15 por ciento de la población caucásica por lo que constituye un riesgo importante para la enfermedad cardiovascular prematura."

El otro aspecto de estos hallazgos que reviste notable interés es que la hiperhomocitemia puede ser disminuida mediante la administración de ácido fólico. Este es un hecho preventivo de suma importancia; se ha estimado que en Estados Unidos 9% de las muertes por enfermedad coronaria en varones y 54% de las muertes por la misma enfermedad en mujeres (un total de 50 mil muertes por año) se podrían prevenir con la suplementación de 350 microgramos de ácido fólico por 100 gramos de alimento \*\* con una adecuada ingestión de los alimentos que contienen ácido fólico tales como verduras, leguminosas y jugo de naranja.

La adecuada ingestión de ácido fólico y su suplementación adquieren así doble importancia puesto que, por una parte, coadyuvan a la prevención de las enfermedades cardiovasculares y, por la otra, cuando la suplementación se hace periconcepcionalmente, es decir, desde dos meses antes

de la concepción y durante el primer trimestre de la gestación, contribuye en forma notable a prevenir los defectos de cierre del tubo neural. A este respecto es interesante señalar que recientemente se han demostrado niveles incrementados de homocisteína en madres que dieron a luz niños con defectos de cierre del tubo neural.<sup>7</sup>

## Referencias

- 1 Boushey CJ, Beresford SSA, Omenn GS, Motulsky AG. A quantitative assessment of plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease: probable genetics of increasing folic acid intakes. *JAMA* 1995;374:2049-2057.
- 2 Kluijtmans LAJ, Blom HJ, Boers GHJ, van Oost BA, Trijbels JMD, Van den Heuvel LPWJ. Two novel missense mutations in the cystathionine beta-synthase gene in homocystinuric patients. *Hum Genet* 1995;96:349-250.
- 3 Kluijtmans LAJ, van den Heuvel LPWJ, Boers GHHJ, Frosst P, Stevens EMB, et al. Molecular genetic analysis in mild hyperhomocysteinemia: a common mutation in the methylenetetrahydrofolate reductase gene is a genetic risk factor for cardiovascular disease. *Am J Hum Genet* 1996;58:35-41.
- 4 Frosst P, Blom HJ, Milos R, Goyette P, Sheppard CA, et al. A candidate genetic risk factor for vascular disease: a common mutation in methylene tetrahydrofolate reductase. *Nat Genet* 1995;10:111-113.
- 5 Goyette P, Frosst P, Rosenblatt DS, Rozen R. Seven novel mutations in the methylenetetrahydrofolate reductase gene and genotype phenotype correlation in severe methylenetetrahydrofolate reductase deficiency. *Am J Hum Genet* 1995;56:1052-1059.
- 6 Motulsky AG. Nutritional ecogenetics: Homocysteine related arteriosclerotic vascular disease, neural tube defects, and folic acid. *Am J Hum Genet* 1996;58:17-20.
- 7 Mills JL, McPartin JM, Kirke PN, Lee YJ, Conley MR, et al. Homocysteine metabolism in pregnancies complicated by neural tube defects. *Lancet* 1995;345:149-151