

Folatos y prevención de enfermedad cardiovascular

DANIEL ANTONIO DE LUIS ROMÁN Y ROCÍO ALLER DE LA FUENTE

Sección de Endocrinología y Nutrición. Unidad de Apoyo a la Investigación. Hospital Universitario Río Hortega. Instituto de Endocrinología y Nutrición. Facultad de Medicina. Valladolid. España.



Áxel Oliveras

Puntos clave

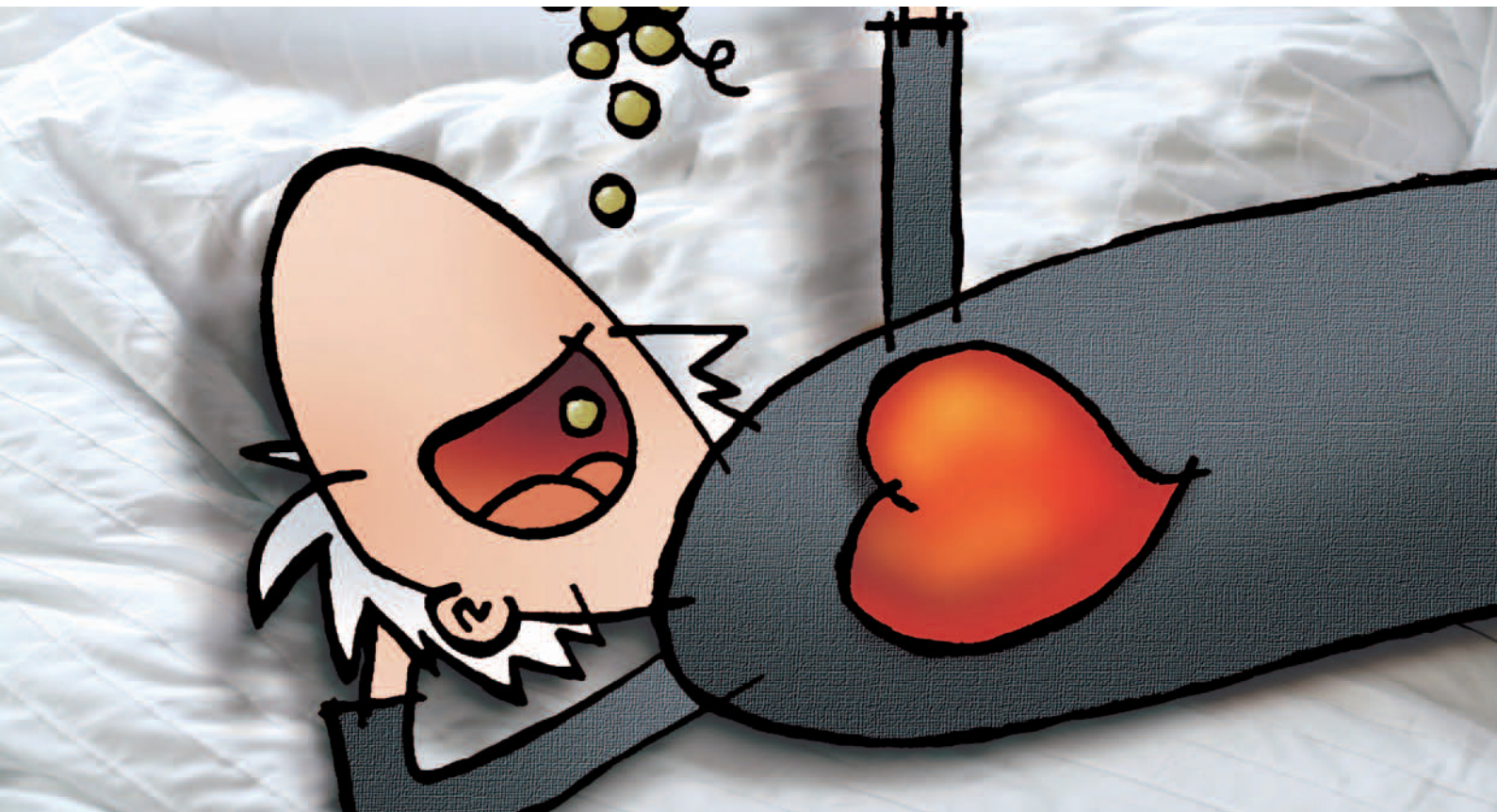
Los folatos en la alimentación están, en su mayor parte, en forma de poliglutamatos ligados a proteínas. La disponibilidad depende del alimento como fuente de la vitamina. Las ingestas recomendadas se encuentran en torno a 3,1 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$, lo que equivale a 200 $\mu\text{g}/\text{día}$.

Los efectos fisiológicos son muy variados, intervienen en la síntesis de 5 metilentetrahydrofolato, metionina y S-adenosilmetionina. Estas últimas acciones relacionan claramente los folatos con el riesgo cardiovascular a través de la homocisteína.

Todos los regímenes de suplementación vitamínica, que incluían una combinación de ácido fólico (1-5 mg/día), vitamina B₆ (5-50 mg/día) y vitamina B₁₂ (0,02-1 mg/día), redujeron entre un 20-50% la concentración de homocisteína en ayunas. No obstante, hay pocos trabajos que trasladen los beneficios de la disminución de los valores de homocisteína en la disminución de episodios cardiovasculares.

En pacientes con hiperhomocisteinemia conviene incrementar la ingesta de alimentos fortificados y/o administrar diariamente suplementos vitamínicos que contengan al menos 400 μg de ácido fólico, 2 mg de vitamina B₆ y 6 μg de vitamina B₁₂. No obstante, no está claro en qué poblaciones debemos realizar el cribado para determinar los valores de homocisteína, probablemente puedan ser buenos candidatos pacientes con insuficiencia renal y pacientes con historia personal o familiar de arteriosclerosis prematura.

Los folatos en la alimentación están, en casi un 90%, en forma de poliglutamatos ligados a proteínas. La disponibilidad depende del alimento ingerido como fuente de la vitamina; de este modo, la piña, el plátano, las levaduras y el hígado son alimentos con una alta biodisponibilidad, sin embargo, la yema de huevo, la lechuga y la naranja presentan una baja biodisponibilidad. Las ingestas recomendadas se encuentran en torno a $3,1 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$, lo que equivale a $200 \mu\text{g}/\text{día}$. Sus efectos fisiológicos van desde la formación de 5,10 metilentetrahidrofolato (M-THF) con interconversión de glicina y serina, síntesis de ácido desoxirribonucleico, síntesis de purinas, metabolismo de la histidina y síntesis de 5 M-THF, metionina y S-adenosilmetionina (fig. 1). Estas últimas acciones relacionan claramente los folatos con el riesgo cardiovascular a través de la homocisteína.



Relación déficit de folato, homocisteína y riesgo cardiovascular

La influencia de diversos aspectos del estilo de vida en las concentraciones de homocisteína total han sido estudiados en el Hordaland Homocysteine Study¹. Entre los principales factores implicados, se encuentra, sobre todo, el estado vitamínico. Los déficits de ácido fólico, vitamina B₆ y B₁₂, más frecuentes en las personas mayores, son la principal causa de hiperhomocisteinemia. Los valores séricos bajos de folatos² se asocian a hábitos alimentarios incorrectos, como un bajo consumo de frutas, legumbres y vegetales, y pueden relacionarse con un mayor riesgo

cardiovascular. En cohortes estudiadas, como la perteneciente al Hordaland Homocysteine Study³, se ha mostrado como los cambios en el consumo de vitamina B₁₂ y ácido fólico (sin un programa de intervención estructurado) disminuyen el riesgo cardiovascular al descender los valores de homocisteína. Cada unidad de aumento de consumo de folato (nmol/l) y/o consumo de vitamina B₁₂ (pmol/l) reduce los valores de homocisteína en 0,2 y 0,1 $\mu\text{mol}/\text{l}$, respectivamente.

Estudios de intervención

Todos los regímenes de suplementación vitamínica, que incluían una combinación de ácido fólico (1-5 mg/día), vitamina B₆ (5-50 mg/día) y vitamina B₁₂

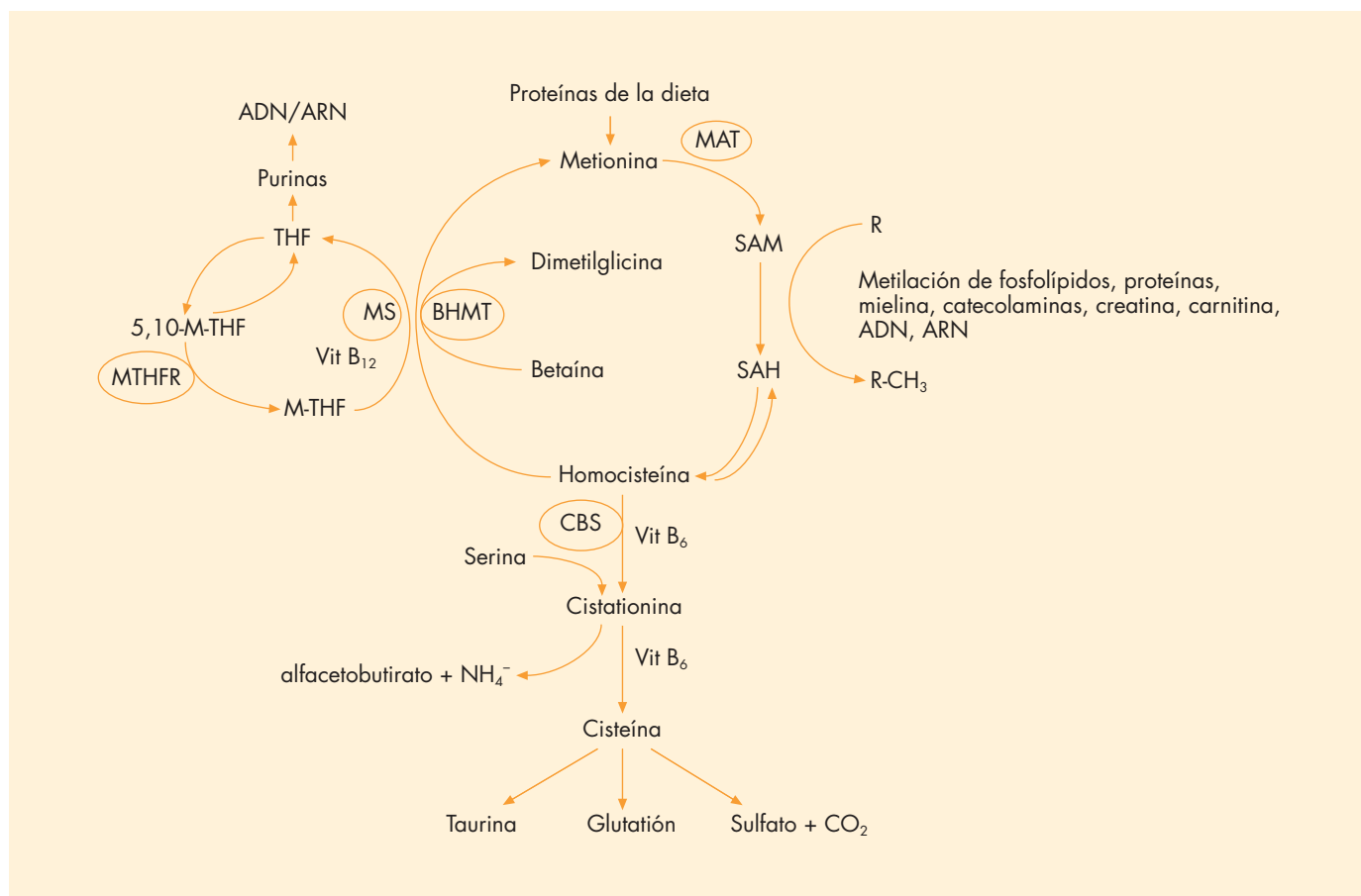


Figura 1. Ciclo metabólico de la homocisteína y el ácido fólico.
 ADN: ácido desoxirribonucleico; ARN: ácido ribonucleico; M-THF: metilentetrahidrofolato

(0,02-1 mg/día), redujeron entre un 20-50% la concentración de homocisteína en ayunas^{4,5}. Un metaanálisis indica que un incremento en el consumo de folato de unos 200 µg/día puede reducir la concentración de homocisteína en unos 4 µmol/l, hecho que podría traducirse en una reducción del riesgo cardiovascular⁶. En este mismo estudio, se estima que la reducción en 5 µmol/l de la homocisteína puede disminuir el riesgo de muerte por causa cardiovascular, aproximadamente, en un 10%. Un metaanálisis posterior⁷, que recoge los resultados procedentes de 12 estudios aleatorizados y controlados con placebo, demuestra que una ingesta diaria de ácido fólico entre 0,5-5 mg/día reduce la concentración de homocisteína en un 25% en sujetos con o sin patología vascular. Si, además, se adicionan 0,5 mg/día de vitamina B₁₂, se produce una reducción adicional de un 7% (IC del 95%, 3-10%). En cambio, si se suplementa con vitamina B₆ en una dosis de 16,5 mg/día, no se observa efecto reductor adicional alguno. La administración de un tratamiento vitamínico, único o combinado, durante un período de 6 semanas, parece ser suficiente, en la mayoría de los pacientes, para normalizar las concentraciones de homocisteína. Entre los estudios que encuentran una reducción del riesgo de enfermedad cardiovascular en los sujetos que disminuyen su concentración de homocisteína tras administrar suplementos vitamínicos se encuentran:

- El Nurses' Health Study, que encontró un riesgo inferior de presentar enfermedades coronarias en las mujeres que consumían más de 400 µg/día de folato o 3 mg/día de vitamina B₆ que en aquellas con ingestas inferiores (riesgo relativo [RR] = 0,69 y 0,67; IC del 95%, 0,55-0,87 y 0,53-0,85, para el folato y la vitamina B₆, respectivamente)⁸.
- En el estudio de Vermeulen et al⁹, pacientes sanos con historia familiar de aterosclerosis prematura, que se estratificaron en función del origen familiar y la presencia o ausencia de hiperhomocisteinemia posmetionina, fueron aleatorizados a recibir tratamiento con suplementos de ácido fólico (5 mg/día) y vitamina B₆ (250 mg/día) o sus placebos respectivos durante un período de 2 años. Los resultados obtenidos muestran la asociación del tratamiento vitamínico con el aumento en la concentración de folato (13,5 veces frente a basal y 12,5 veces frente a placebo) y de la vitamina B₆ (9,5 veces frente a basal y 8,5 veces frente a placebo), mientras que los valores de homocisteína en ayunas y posmetionina se redujeron un 38,3% (IC del 95%, 27,0-49,6) y un 30,6% (IC del 95%, 20,7-40,5), respectivamente. A su vez, este efecto favorable del tratamiento vitamínico se asoció con una disminución del riesgo de presentar arteriopatía coronaria (*odds ratio* [OR] = 0,4; IC del 95%, 0,17-0,93), pero no con la arteriopatía periférica (OR = 1,02; IC del 95%, 0,26-4,05) ni cerebral (OR = 0,86; IC del 95%, 0,47-1,59)⁹.

De acuerdo con estos resultados, tanto la American Heart Association¹⁰ como la Canadian Task Force¹¹ efectúan una serie de recomendaciones para la prevención de la enfermedad cardiovascular. La American Heart Association propone: *a)* Determinar la concentración de homocisteína en pacientes con riesgo de hiperhomocisteinemia (p. ej., pacientes con insuficiencia renal) o historia personal/familiar de aterosclerosis prematura; *b)* en pacientes con un riesgo aumentado (homocisteína > 10 µmol/l) conviene incrementar la ingesta de alimentos fortificados (los suplementados en su contenido de nutrientes esenciales) y/o administrar, diariamente, suplementos vitamínicos que contengan al menos 400 µg de ácido fólico, 2 mg de vitamina B₆ y 6 µg de vitamina B₁₂. Por otra parte, las propuestas de la Canadian Task Force on Preventive Health Care incluyen: *a)* hay una evidencia insuficiente para incluir o excluir el cribado poblacional de la homocisteinemia; *b)* hay una evidencia insuficiente para incluir o excluir el cribado de la hiperhomocisteinemia en poblaciones de alto riesgo, aunque se podrían identificar pacientes de alto riesgo en los que intensificar el control de otros factores de riesgo; y *c)* no hay suficiente evidencia para indicar la terapia con vitaminas en los pacientes con hiperhomocisteinemia.

Conclusiones

Con estos argumentos se sustenta la existencia de una evidencia epidemiológica importante de la relación entre la homocisteína plasmática, valores bajos de folatos y la enfermedad cardiovascular, aunque ésta no se encuentre en todos los estudios prospectivos realizados hasta la fecha. Además, a pesar de la posibilidad de reducir la homocisteína incrementando la ingesta, dietética o terapéutica, de diversas vitaminas, aún no hay suficientes datos para demostrar si la disminución de la homocisteína se asocia con una reducción del riesgo de presentar episodios cardiovasculares. Por todo ello, hasta que los resultados de los ensayos clínicos controlados estén disponibles no se recomienda el cribado poblacional de la homocisteinemia, pero sí se enfatiza la conveniencia de ingerir los requerimientos diarios de vitaminas B₆, B₁₂ y ácido fólico, fijados por la Food and Nutrition Board americana en 1,7 mg, 2,4 µg y 400 µg diarios, respectivamente, mediante la ingesta de vegetales, frutas, legumbres, carnes y pescados que los contengan.

Bibliografía



● Importante ●● Muy importante

- Metaanálisis
- Ensayo clínico controlado
- Epidemiología

1. ●● Nygård O, Refsum H, Ueland PM, Vollset SE. Major lifestyle determinants of plasma total homocysteine distribution: The Hordaland Homocysteine Study. *Am J Clin Nutr.* 1998;67:263-70.
2. Hatzis CM, Bertias GK, Linardakis M, Scott JM. Dietary and other lifestyle correlates of serum folate concentrations in a healthy adult population in Crete, Greece: a cross sectional study. *Nutr J.* 2006;10:5-11.
3. Nurk E, Tell GS, Vollset SE, et al. Changes in lifestyle and plasma total homocysteine: the Hordaland Homocysteine Study. *Am J Clin Nutr.* 2004; 79:812-9.

4. Murua AL, Quintana I, Janson J, et al. Plasma homocysteine response to vitamin supplementation in elderly people. *Thromb Res.* 2000;100:495-500.
5. De Leo V, La Marca A, Morgante G, et al. Low-dose folic acid supplementation reduces plasma levels of the cardiovascular risk factor homocysteine in postmenopausal women. *Am J Obstet Gynecol.* 2000;183:945-7.
6. Boushey CJ, Beresford SAA, Omenn GS, Motulsky AG. A quantitative assessment of plasma homocysteine as a risk factor for cardiovascular disease. *JAMA.* 1995;274:1049-57.
7. Homocysteine Lowering Trialists' Collaboration. Lowering blood homocysteine with folic acid based supplements: meta-analysis of randomised trials. *BMJ.* 1998;316:894-8.
8. Rimm EB, Willett WC, Hu FB, et al. Folate and vitamin B₆ from diet and supplements in relation to risk of coronary heart disease among women. *JAMA.* 1998;279:359-64.
9. ●● Vermeulen EGJ, Stehouwer CDA, Twisk JWR, et al. Effect of homocysteine-lowering treatment with folic acid plus vitamin B₆ on progression of subclinical atherosclerosis: a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2000;355:517-22.
10. Malinow MR, Bostom AG, Krauss RM. Homocyst(e)ine, diet, and cardiovascular diseases: a statement for healthcare professionals from the Nutrition Committee, American Heart Association. *Lancet.* 1999;99:178-82.
11. Booth GL, Wang EL. With the Canadian Task Force on Preventive Health Care. Preventive health care, 2000 update: screening and management of hyperhomocysteinemia for the prevention of coronary artery disease events. *CMAJ.* 2000;163:21-9.