

Original

Resistencia de la hiperhomocisteinemia del paciente renal al tratamiento con dosis suprafisiológicas de ácido fólico parenteral

M. Palomares Bayo*, M.^a J. Oliveras López**, A. Osuna Ortega*, C. Asensio Peinado*, J. J. Quesada Granados**, H. López García de la Serrana**, M.^a C. López Martínez**

*Servicio de Nefrología. Ciudad Sanitaria Virgen de las Nieves. Granada. **Departamento de Nutrición y Bromatología. Facultad de Farmacia. Universidad de Granada. España.

Resumen

Los pacientes en hemodiálisis presentan un aumento de homocisteína plasmática (Hcy), debido a la alteración en la metilación causada por la uremia y déficit de los cofactores necesarios (vitamina B, ácido fólico). Esto se correlaciona con un mayor desarrollo de la enfermedad vascular prematura. El tratamiento, no está consensuado, siendo escasa la respuesta a la administración oral de dosis convencionales de ácido fólico. En este trabajo valoramos la respuesta de la hiperhomocisteinemia de 73 pacientes en programa de hemodiálisis periódica tras la administración de 50 mg de ácido fólico parenteral durante 18 meses. La homocisteína plasmática de los pacientes en el momento de inicio del estudio presentaba unos valores medios de 22,67 ($\mu\text{mol/l}$). Durante el primer año de suplementación mantuvieron el valor medio de 20 $\mu\text{mol/l}$. A partir del primer año de tratamiento, y hasta finalizar los 18 meses de observación, los niveles medios de homocisteína fueron de 19,58 $\mu\text{mol/l}$. Aunque con el tiempo de tratamiento encontramos una clara tendencia al descenso de sus valores plasmáticos, no existieron diferencias estadísticamente significativas. Los valores de homocisteína no se normalizaron en ninguno de los pacientes tratados.

(Nutr Hosp. 2008;23:268-276)

Palabras clave: Paciente renal. Ácido fólico. Hemodiálisis. Hiperhomocisteinemia.

Introducción

La homocisteína (Hcy) y su metabolismo (fig. 1) han sido objeto de especial interés a partir de los años sesenta, cuando se describió un defecto genético carac-

RESISTANCE OF HYPERHOMOCYSTEINEMIA IN RENAL PATIENTS TO TREATMENT WITH SUPRA-PHYSIOLOGICAL DOSES OF PARENTERAL FOLIC ACID

Abstract

Hemodialysis patients present an increase in plasma homocysteine (Hcy) due to methylation impairment caused by uremia and the deficiency of the co-factors needed (vitamin B, folic acid). This correlates with a more common development of premature vascular disease. There is no consensus on the therapy, with a poor response to oral administration of conventional doses of folic acid. In this work, we assessed the response of hyperhomocysteinemia in 73 regular hemodialysis patients after the administration of 50 mg of parenteral folic acid for 18 months. Plasma homocysteine of the patients at the time of the study beginning presented mean values of 22.67 ($\mu\text{mol/L}$). During the first year of supplementation the mean value was kept at 20 $\mu\text{mol/L}$. From the first year to the end of the 18-months observation period the mean homocysteine levels were 19.58 $\mu\text{mol/L}$. Although we found a clear trend towards a decrease in plasma homocysteine levels during the treatment period, there were no significant differences. Homocysteine levels did not come back to normal in none of the patients treated.

(Nutr Hosp. 2008;23:268-276)

Key words: Renal patient. Folic acid. Hemodialysis. Hyperhomocysteinemia.

terizado por elevación de la concentración de Hcy en plasma y aumento en su excreción urinaria (homodímero de homocisteína), por lo que se le denominó homocistinuria¹. El cuadro clínico cursaba con luxación del cristalino, afectación ósea, neurológica, y trombosis en venas y arterias de todos los calibres. Posteriormente, se demostró que el defecto molecular responsable era el déficit de la enzima cistationina beta sintetasa (C β S). En 1969, McCully² describe el defecto en el metabolismo de la cobalamina (vitamina B₁₂) como causa de elevación de la concentración de homocisteína plasmática. Posteriormente, otros autores³ comunican un paciente con deficiencia de la enzima metileno-tetrahidrofolato reductasa (MTHFR) que

Correspondencia: Herminia López García de la Serrana. Departamento de Nutrición y Bromatología. Facultad de Farmacia. Universidad de Granada. Campus Universitario de Cartuja. 18071 Granada. E-mail: herminia@ugr.es

Recibido: 2-IV-2007.
Aceptado: 5-XI-2007.

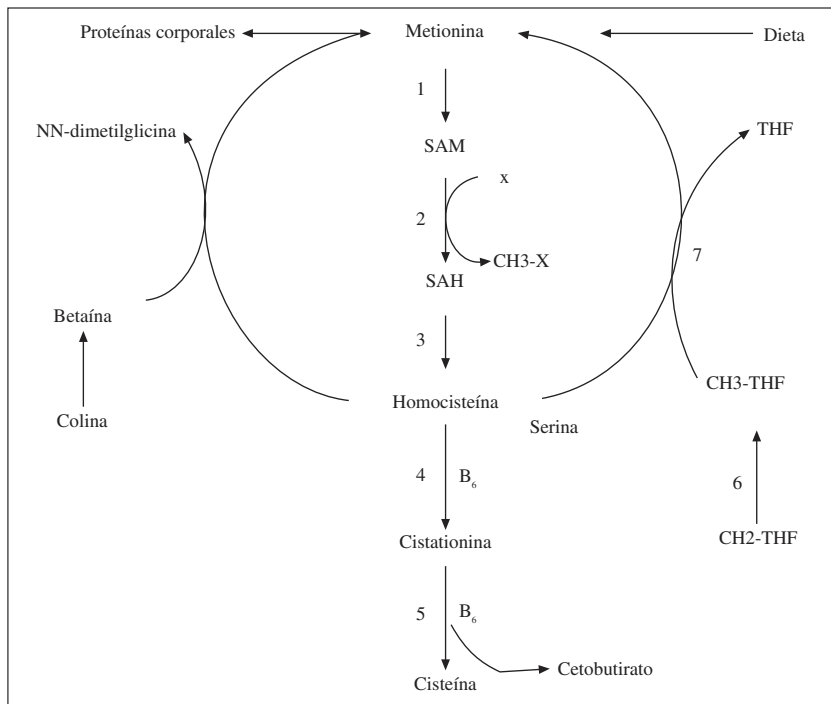


Fig. 1.—Metabolismo de la homocisteína: 1. *L*-Metionina adenosiltransferasa; 2. *Metiltransferasas*; 3. *S*-Adenosilhomocisteína hidrolasa; 4. *Cistionina β*-sintasa; 5. *Cistionina γ*-liasa; 6. *Metilenotetrahidrofolato reductasa*; 7. *Metionina sintasa*; 8. *Betaína: Homocisteína metiltransferasa*. SAM: *S*-Adenosilmetionina; X: *Aceptor de grupos metilos*; SAH: *S*-Adenosilhomocisteína; THF: *ácido tetrahidrofólico*.

también presentaba una elevación muy importante de la concentración plasmática de homocisteína, homocistinuria, accidentes tromboembólicos de repetición y marcada afectación del sistema nervioso.

Desde entonces un número creciente de estudios clínicos, epidemiológicos y experimentales han demostrado, que la elevación moderada de la concentración de Hcy plasmática es un factor de riesgo frecuente e independiente de padecer enfermedad cardiovascular en la población general^{4, 5}. En los pacientes con insuficiencia renal crónica, además, su concentración en sangre se encuentra aumentada entre 1,95 y 3,6 veces con respecto a la población normal, relacionándose a la gran prevalencia de morbi-mortalidad cardiovascular de estos enfermos.

La homocisteína induce el desarrollo de ateromatosis en el paciente renal a través de distintos mecanismos (fig. 2):

1. **Disfunción endotelial:** la oxidación del grupo sulfidrido de la homocisteína, forma anión superóxido y peróxido de hidrógeno⁶⁻¹¹. Asimismo, la generación de radicales libres incrementa la oxidación de las lipoproteínas de baja densidad^{12, 44} y, por lo tanto, su captación por parte de los macrófagos en la pared vascular. La lipoproteína(a) cambia también su estructura¹³ frente a diversos compuestos sulfhidríficos y su afinidad por la fibrina aumenta con concentraciones de Hcy tan bajas como 8 mmol/l. Las propiedades vasodilatadoras de la

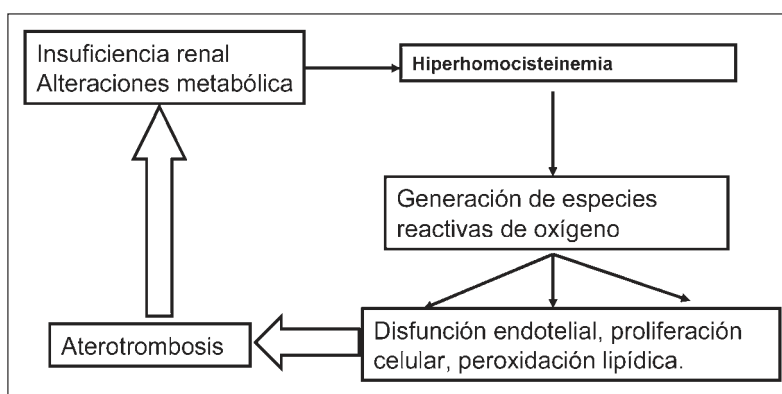


Fig. 2.—Mecanismos por los que la hiperhomocisteinemia puede generar ateromatosis en el paciente renal.

Tabla I
Estudios con dosis y resultados de la hiperhomocisteinemia del paciente renal tras la suplementación con ácido fólico

Autor (año)	Dosis	Administración	Tiempo	Resultado
Boston (2001)	16 mg/24 horas	Oral	4 semanas	↓ 30%
Arnadottir (1993)	5 mg/24 horas	Oral	6 semanas	↓ 36%
Arnadottir (2000)	15 mg/semanal	Oral	12 semanas	↓ 40%
Arnadottir (2000)	35 mg/semanal	Oral	12 semanas	≤ 40%
Arnadottir (2000)	70 mg/semanal	Oral	12 semanas	≤ 40%
Bayes (2001)	5 mg/24 horas	Oral	2 años	No eficaz
Yago (2001)	15 mg/semanal	Oral	12 semanas	↓ 20%
Spence (1999)	1-5 mg/semanal	Oral	8 semanas	↓ 28-30%
Yago (2001)	15 mg/semanal	Intravenoso	12 semanas	↓ 22%
Buccianti (2002)	45 mg/semanal	Intravenoso	8 semanas	↓ 47%

célula endotelial normal también se ven afectadas por la homocisteína, debido principalmente a una disminución en la producción de óxido nítrico¹⁴.

2. Alteraciones en la función plaquetaria y factores de coagulación: se han comunicado anomalías del metabolismo del ácido araquidónico con una mayor síntesis plaquetaria de tromboxano A₂, tanto *in vitro* como *in vivo*. Este incremento podría reflejar una activación plaquetaria que contribuiría a la aparición de los episodios tromboembólicos en estos pacientes. Las células endoteliales en presencia de Hcy, aumentan también la expresión del factor V y la activación de la protrombina¹⁵. Y por otra parte, la homocisteína inhibe una importante vía fisiológica anticoagulante como es la activación de la proteína C y la expresión de la trombomodulina en la superficie endotelial. Se han encontrado, además, alteraciones de la antitrombina III¹⁶ reducción de la unión del activador tisular del plasminógeno a su receptor endotelial, anomalías en la secreción del factor von Willebrand y un aumento de la expresión del factor tisular por parte del endotelio expuesto a la homocisteína¹⁷. La homocisteína induce también la proliferación de las células musculares lisas y disminuye la síntesis del ADN endotelial¹⁶.

En los pacientes con insuficiencia renal crónica, la concentración de homocisteína en sangre se encuentra aumentada con respecto a los controles^{18, 19} relacionándose con mayor susceptibilidad a desarrollar enfermedad vascular prematura²⁰. La elevada prevalencia de hiperhomocisteinemia se debe a alteraciones en su metilación causada por el déficit de cofactores necesarios (ácido fólico, vitamina B₁₂) junto con toxinas urémicas que interfieren con el metabolismo extrarrenal normal de homocisteína^{18, 21}, siendo la respuesta al tratamiento polivitamínico muy limitada^{22, 23}.

El aporte de 2 a 5 mg por día de ácido fólico durante 2 a 4 semanas, reduce al 30% los niveles de Hcy basales en sujetos normales²⁴ pero no en el paciente urémico, quizá como consecuencia de déficits absorptivos, alteraciones en la metabolización o resistencia al efecto del ácido fólico. Estos hechos nos han llevado a considerar, la forma de reposición intravenosa (iv) de la

forma activa de la vitamina, el tetrahidrofolato²⁵. La dosis y tiempo de administración efectiva de ácido fólico^{18, 24, 26, 27} no ha sido establecida (tabla I).

Por ello, nos planteamos como objetivo evaluar la respuesta de la homocisteína tras la administración parenteral prolongada de elevadas dosis de ácido fólico, estableciendo, su utilidad clínica en el paciente urémico.

Material y métodos

En nuestro estudio se incluyeron un total de 73 pacientes de ambos sexos, con insuficiencia renal crónica en programa de hemodiálisis, edad superior a los 18 años y al menos 3 meses de su inclusión en el tratamiento sustitutivo renal.

Todos los pacientes recibieron hemodiálisis con un dializador capilar de un solo uso. La membrana utilizada fue la misma, realizada con un material sintético biocompatible (polisulfona: Polyflux 17 L[®] fabricada por los laboratorios Gambro y BLS 819[®] de Bellco SpA), aunque en función a las necesidades de diálisis se utilizó el dializador de alta permeabilidad con mayor coeficiente de ultrafiltración y mejor aclaramiento de grandes moléculas, sin existir diferencias entre los pacientes por el grado de biocompatibilidad de la membrana o técnica de esterilización de la misma. La modalidad de Hemodiálisis era convencional, con dosis, ajustada a las recomendaciones recogidas en las Guías Terapéuticas Internacionales²⁸ para mantener valores de KT/V aplicando el modelo cinético de la Urea de Daurgidas (2^ª Generación) iguales o superiores a 1,2, modificándose en función a ello, el tiempo de la sesión de hemodiálisis de los pacientes (de 180 a 270 minutos).

Para realizar esta intervención nutricional, se administró ácido fólico utilizando la vía parenteral para asegurar la adhesión del paciente al tratamiento durante el tiempo del estudio y evitar así déficits absorptivos.

La suplementación consistió en dosis de 50 mg iv de ácido fólico después de hemodiálisis, en la primera sesión semanal del paciente (lunes y martes según

correspondía al turno habitual de hemodiálisis del paciente) mediante ampollas inyectables, para administración iv de folinato cálcico: Folidan® de Almirall Prodesfarma; un vial liofilizado con 50 mg de folinato cálcico DCI, y ampolla disolvente con 5 ml de agua destilada estéril y apirógena.

Cada seis meses medimos los niveles plasmáticos de Vitamina B₁₂, para monitorizar sus valores y descartar déficits que pudiesen interferir en los resultados de nuestro estudio. Además, cada 6 meses medimos los niveles plasmáticos de ácido fólico, así como los niveles de homocisteína, para evaluar la respuesta a la suplementación administrada.

Las muestras de sangre periférica se extrajeron antes de la primera sesión de hemodiálisis semanal del paciente, por parte del personal de enfermería a cargo de la unidad. Bioquímica: 6 ml de sangre en tubo Venojet® II (Terumo; autosep®): para la determinación de vitamina B₁₂ y ácido fólico. Hemograma: 3,0 ml de sangre en tubo Venoject® UT053STK, con 0,06 ml de EDTA (K3E) al 0,235 mmol/L para homocisteína.

La determinación de homocisteína fue realizada con IMX método de fluoroinmunoanálisis según protocolo ABOTT PARK IL 60054. El ácido fólico mediante electroquimioluminiscencia y test realizado en el analizador automático Roche Elecsys 2010 y la vitamina B₁₂ fue medida por inmunoensayo de electroquimioluminiscencia realizado en el analizador automático Roche Elecsys 2010 y en el módulo Elecsys Modular Analytics E-170.

Se ha realizado un estudio de cohortes, y el tratamiento estadístico siguiendo las pautas de otros trabajos similares publicados⁴² y siempre en función de las características paramétricas o no paramétricas de las distintas poblaciones muestrales. En concreto, después de comprobar el tipo de distribución por la que se rigen las muestras (test de la normalidad de Kolmogorov-Smirnov) se aplicaron indistintamente los test de ANOVA (distribuciones paramétricas) o test de Kruskal-Wallis (en el caso de distribuciones no paramétricas) con el fin de encontrar diferencias estadísticas significativas durante el estudio longitudinal de los casos. Para la realización del estudio se empleó el software informático denominado SPSS v12 de SPSS Inc.

Resultados

La edad media de los pacientes era 53,3 ± 18,69 años, 43 varones y 30 mujeres. El tiempo en programa de

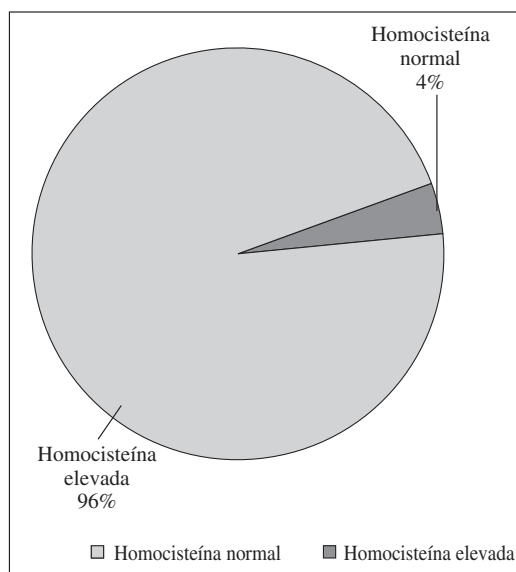


Fig. 3.—Niveles de homocisteína en los pacientes estudiados.

hemodiálisis fue de 43 ± 33 meses. La duración media de la sesión, de 246 ± 24 minutos y la dosis media de hemodiálisis administrada fue de 1,37 ± 0,27 (KT/V calculada por fórmula de Daurgidas de 2ª generación).

Se realizaron 219 determinaciones de homocisteína plasmática. De acuerdo a los rangos establecidos por nuestro laboratorio, consideramos niveles normales los inferiores a 9 µmol/l, hiperhomocisteinemia moderada los valores comprendidos entre 9-15 µmol/l, e hiperhomocisteinemia severa, aquellos valores superiores a 15 µmol/l^{27, 29-31}.

Los niveles medios fueron de 19,85 µmol/l, con valores mínimos de 3,0 µmol/l y máximos de 41 µmol/l. Sólo 9 de las 219 determinaciones realizadas fueron inferiores a 9 µmol/l (4,11%) y por tanto, que se pueden considerar normales según el diseño de nuestro estudio (fig. 3). Sin embargo, un 21,46% de los pacientes presentaron valores de hiperhomocisteinemia moderada (mínimo 10 µmol/l, máximo 14 µmol/l) y un 74,43% (163 pacientes) presentaron hiperhomocisteinemia severa, con cifras que en la mayoría de los estudios se señalan como altamente proaterogénicas (tabla II, fig. 4).

La Hcy plasmática de los pacientes en el momento de inicio del estudio presentaba unos valores medios de

Tabla II
Grado de hiperhomocisteinemia de los pacientes del estudio. Valores medios encontrados y distribución según el grado (moderado o severo)

	<i>n</i>	<i>Media</i>	<i>SD</i>	<i>Mínimo</i>	<i>Máximo</i>
Homocisteína 9 µmol/l	219	19,85	6,53	3	41
Homocisteína 9-15 µmol/l	47	12,68	1,46	10	14
Homocisteína > 15 µmol/l	163	22,69	5,48	16	41

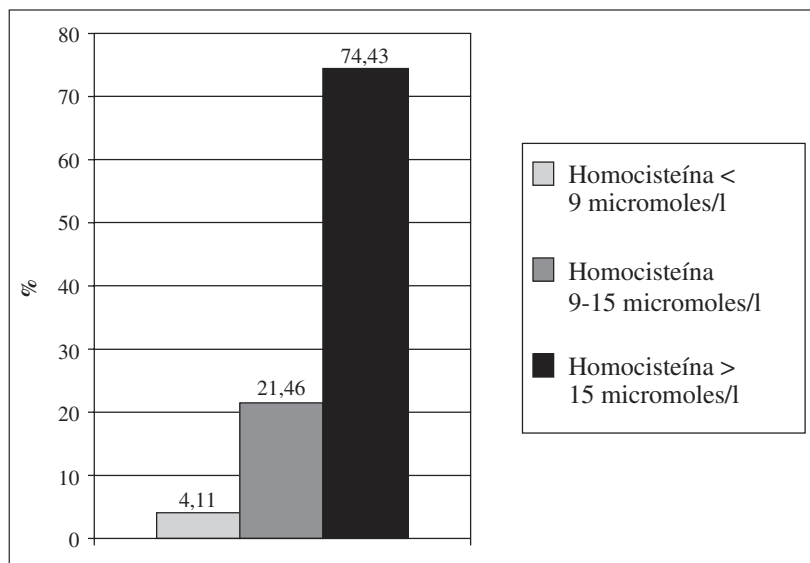


Fig. 4.—Porcentaje de pacientes con homocisteína normal, hiperhomocisteinemia moderada y severa.

22,67 $\mu\text{mol/l}$, con valores comprendidos entre 16 y 28 $\mu\text{mol/l}$. Durante el primer año de suplementación con altas dosis de ácido fólico mantuvieron el valor medio de 20 $\mu\text{mol/l}$. A partir del primer año de tratamiento, y hasta finalizar los 18 meses de observación, los niveles medios de homocisteína fueron de 19,58 $\mu\text{mol/l}$. Aunque con el tiempo de tratamiento encontramos tendencia al descenso de sus valores plasmáticos, no existieron diferencias estadísticamente significativas. Los valores de homocisteína no se normalizaron en ninguno de los pacientes tratados (tabla III, fig. 5).

Por otra parte, se evaluaron los valores plasmáticos de vitamina B₁₂ en estos pacientes, al ser cofactor necesario en el metabolismo de la homocisteína. Los niveles plasmáticos de vitamina B₁₂ de todos los enfermos permanecieron por encima de 225 pg/ml, límite inferior de los niveles de normalidad, sin necesidad de suplementación. Los niveles plasmáticos de vitamina B₁₂ permanecieron normales (326,9 \pm 115,2 pg/ml basal; 319,3 \pm 128 pg/ml en 12 meses; 334,6 \pm 102

pg/ml en 18 meses) sin diferencias estadísticamente significativas durante el estudio (fig. 6).

Los valores normales para niveles plasmáticos de ácido fólico establecidos por nuestro laboratorio fueron de 2-19,7 ng/ml. Los niveles de ácido fólico aumentaron durante el tiempo de estudio, con una media inicial (12,57 \pm 5,53 ng/ml) considerada normal. El test de Kruskal-Wallis mostró unos valores de p significativos en el análisis las variaciones del ácido fólico durante el primer año de tratamiento, ya que sus niveles aumentaron hasta 15,48 \pm 4,73 ng/ml el primer año ($p < 0,01$), y hasta 17,49 \pm 3,47 ng/ml tras los 18 meses de suplementación parenteral (ns) (tabla IV, fig. 7).

En el análisis de la relación entre los niveles plasmáticos de ácido fólico y la homocisteína plasmática encontramos una fuerte correlación entre los valores de ácido fólico plasmático y los niveles de homocisteína de los pacientes, aunque sin diferencias estadísticamente significativas.

Discusión

Los resultados de nuestro estudio demuestran la existencia de una elevada prevalencia de hiperhomocisteinemia en los pacientes de hemodiálisis evaluados. Tan sólo 9 de las 219 determinaciones realizadas fueron normales y un 96% de las hiperhomocisteinemias resultaron en unas cifras muy elevadas, ya escritas en estudios previos^{27, 29-31}.

Los valores medios de nuestros pacientes, sin embargo eran inferiores (22,67 y 19,86 $\mu\text{mol/l}$ al inicio y final del estudio respectivamente) a los encontrados por otros autores^{31, 39}. No encontramos diferencias estadísticamente significativas por el sexo o edad de los pacientes, de acuerdo con trabajos anteriores^{27, 29, 32}.

Tabla III			
Valores medios de Hcy plasmática a lo largo del periodo de estudio			
$\mu\text{mol/l}$	Hcy inicial	Hcy 1-12 meses	Hcy 18 meses
Media	22,67	20,41	19,59
Mínimos	16	10	3
Máximos	28	33	41
SD	6,11	6,17	6,68
Valor p*		0,268	0,212

* Se ha observado descenso de Hcy aunque sin diferencias estadísticamente significativas (ns).

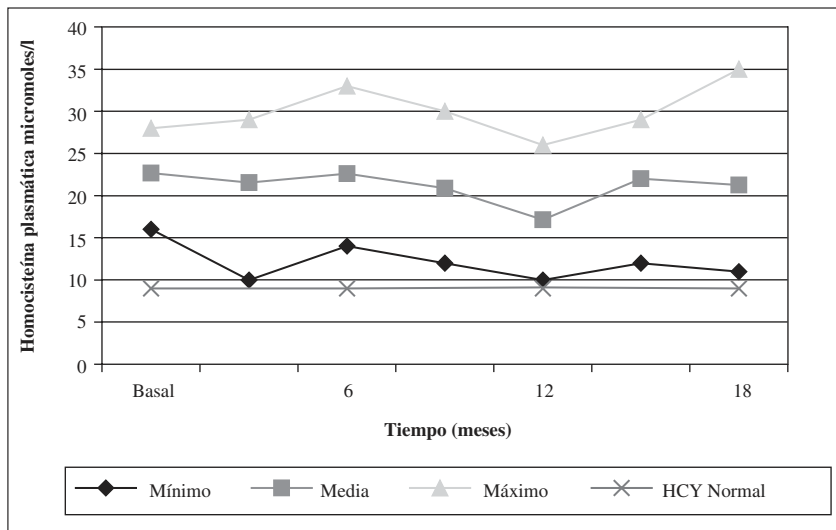


Fig. 5.—Niveles plasmáticos de Hcy en los pacientes del estudio.

La causa, como ya ha sido comentada, es multifactorial y podría ser debida a varios factores, como la menor excreción renal³³, el descenso en su metabolización renal³⁴ y disturbios en las reacciones de metilación causadas por la uremia. Sin embargo, otros autores³⁵ han propuesto el déficit de cofactores (folato, vitamina B₆, vitamina B₁₂) asociado al descenso del metabolismo extrarrenal por retención de metabolitos aún no identificados, lo que no ha sido constatado en nuestro estudio. Estos metabolitos son inhibidores plasmáticos³⁵ que limitarían la actividad de las conjugasas responsables de la transformación de poliglutamato a monoglu-

tamato, el transporte transmembrana del ácido fólico, o disminuirían la absorción del metatetrahidfolato. Por otra parte, la predisposición genética en el paciente renal, se ha visto determinada en idénticas proporciones que la población normal³⁶.

Una inadecuada concentración de cofactores (folato, vitamina B₁₂ y vitamina B₆) se consideran factores contribuyentes para hiperhomocisteinemia. Sin embargo, y en concordancia a los datos publicados^{22, 29}, en nuestro estudio las concentraciones de vitamina B₁₂ estaban en el rango de normalidad en todos los pacientes. En este trabajo no se han medido los niveles de vitamina B₆ al estar

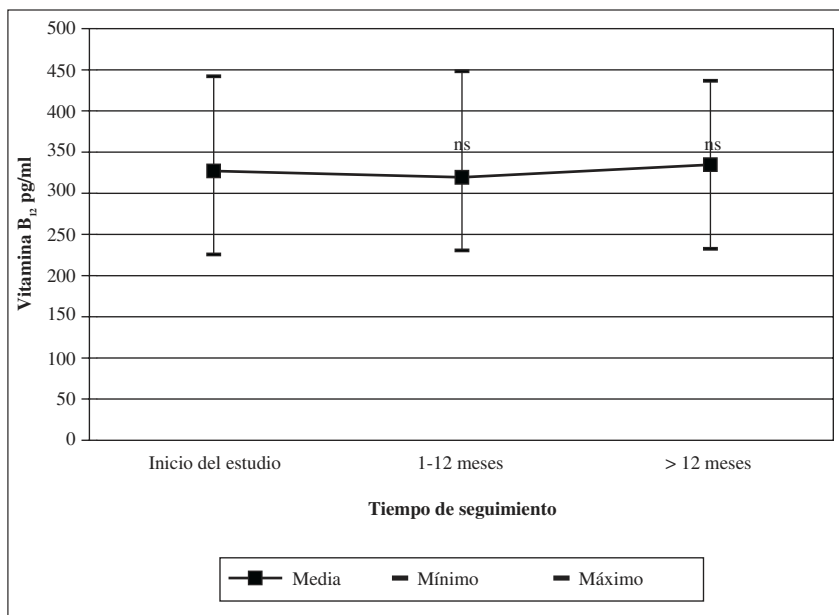


Fig. 6.—Valores plasmáticos de Vitamina B₁₂ durante el tiempo de estudio.

Tabla IV
Evolución de los valores plasmáticos de ácido fólico durante el tiempo de estudio

	Valoración global	Inicio	1-12 meses	> 12 meses
mínimos	1,0	1,0	4,0	1,0
máximos	21,0	21,0	20,0	20,0
medios	14,80	12,57	15,48	17,49
SD	5,22	5,53	4,73	3,47

los pacientes rutinariamente suplementados, en cuyo caso no existe ningún estudio que describa valores patológicos en los mismos²⁹. En cuanto a los resultados de los niveles de ácido fólico, los niveles medios de los pacientes eran normales (12,57 ng/ml) antes de iniciar el tratamiento y se elevaron significativamente durante los primeros 12 meses de suplementación ($p < 0,05$).

En la población general, la administración de ácido fólico (1-2 mg) vía oral, independientemente de los niveles de vitamina B₁₂ y ácido fólico, disminuye los valores de Hcy en la mayoría de los individuos, pero esta dosis es insuficiente en el paciente renal, y a pesar de numerosos estudios, sigue sin estar consensuada la dosis óptima o vía de administración^{24, 38, 45}.

Recientemente, se ha publicado³⁹ cómo el papel de la hiperhomocisteinemia en el paciente renal no es sólo el resultado de la uremia, deficiencia de folatos y riboflavina, relativa resistencia a la acción del folato, de las vitaminas B₆ y B₁₂, o a la acumulación de dimetilglicina. La elevación de sus niveles también está genéticamente determinada y es un importante factor de riesgo en las complicaciones cardio y cerebrovascula-

res, enfermedad cardíaca isquémica y muerte súbita tanto en pacientes urémicos como en la población no urémica. Sin embargo, la relevancia de la hiperhomocisteinemia y su tratamiento en pacientes en diálisis no está aclarada aún³⁹, a diferencia de la población normal. En este sentido, se ha propuesto como hipótesis, una resistencia en los pacientes en diálisis a la posible acción terapéutica del fólico y vitaminas B₆ y B₁₂ cuando se emplean en dosis habituales. Se ha visto que estos tratamientos pueden reducir, pero no normalizar los niveles plasmáticos de homocisteína de los pacientes³⁹.

Son múltiples los trabajos realizados entorno a la administración de ácido fólico, y en general, no parece existir ningún beneficio con la administración oral de más de 15 mg de ácido fólico^{18, 21}. Esta administración oral tiene escasos resultados en la normalización de los niveles de homocisteína, existiendo gran discordancia en las disminuciones de los valores plasmáticos tras la suplementación al paciente, encontrando ausencia de respuesta³¹, una respuesta del 30-36%^{21, 24, 29, 43} o hasta de un 70%^{29, 40}.

Estudios con pacientes tratados con distintas dosis de ácido fólico vía oral durante periodos de seis semanas²⁴, muestran como más de 15 mg no consiguieron efectos más beneficiosos en la homocisteína. Los resultados mostraban cómo la piridoxina y vitamina B₁₂ no son útiles en la reducción de Hcy, ya que el 96% de pacientes presentaban niveles elevados de homocisteína (40,8 µmol/L) sin diferencia por edad o sexos. La mayor reducción de los niveles de homocisteína se alcanzó con 15 mg de ácido fólico/vo (30,3 µmol/L) con mínimos de 24,4 µmol/L y máximos 61,6 µmol/L. Los niveles de folato intraeritrocitario fueron superiores a los rangos de normalidad, por ello, se postula que

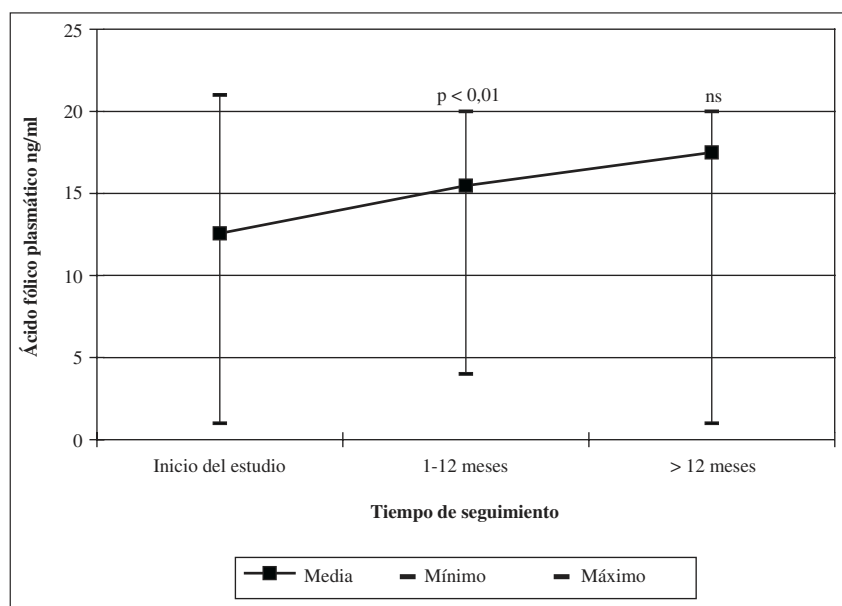


Fig. 7.—Niveles plasmáticos de ácido fólico en los pacientes del estudio. Los niveles de ácido fólico aumentaron durante el tiempo de estudio, de un modo significativo durante el primer año de tratamiento ($p < 0,05$) y sin diferencias estadísticamente significativas en el periodo posterior.

no es racional aumentar esta dosis de administración vía oral.

Otros autores⁴¹ han valorado la diferencia de administración oral de ácido fólico y 1-folínico (en las dosis equivalentes de 15 y 20 mg), para evaluar si la ausencia de respuesta se debe a la alteración de la interconversión de uno a otro. Sin embargo, se han encontrado niveles similares de homocisteína (337 ng/ml con ácido folínico vs 312 ng/dl con ácido fólico, ns) en ambas formas de administración oral.

Algunos trabajos sugieren que el tratamiento con metabolitos activos del ácido fólico administrados de forma parenteral puedan ser más eficaces^{25, 32, 40, 47}. La ruta iv evitaría el metabolismo intestinal del folato ingerido con la dieta, e intentando mejorar resultados, se plantea la idoneidad de la administración parenteral de ácido fólico. En este sentido, se ha realizado la suplementación²⁹ con 30 mg semanales iv postdiálisis, midiendo homocisteína a los 6 meses y al año. Los niveles iniciales de Hcy plasmática en todos los pacientes estaban elevados ($33,3 \pm 16,6 \mu\text{mol/L}$, para un rango normal bajo ($11,8 \pm 1,5 \mu\text{mol/L}$), y descendieron de forma estadísticamente significativa a $23,5 \pm 7,6$ después de 6 meses ($p < 0,01$ vs basal) y a $21,7 \pm 5,6$ tras doce meses ($p < 0,01$ vs basal), aunque sólo se consiguió normalizar la hiperhomocisteinemia en 4 de los 128 pacientes tratados. A partir de los 6 meses de tratamiento, ya no existe un descenso significativo de los valores de Hcy.

Con posterioridad, en otros estudios³² administran 45 mg semanales iv de ácido fólico y encuentran reducciones del 47% sobre los valores basales, tras 8 semanas de tratamiento. El estudio llevado a cabo por Touam y cols.⁴⁰, en el que administran una vez por semana 50 mg iv de ácido folínico (5-formiltetrahidrofolato), inmediato precursor de 5-10 metiltetrahidrofolato (MTHF), describe los mejores resultados postratamiento. Estos autores alcanzaron una reducción del 67% del valor de Hcy a lo largo de un año, con normalización de la misma en el 78% de los pacientes. En nuestro estudio, se han seguido estas condiciones de suplementación, aunque sin llevar a cabo conjuntamente la administración de vitamina B. Dosis más elevadas (105 mg/semana) no mejoran los resultados. Por el contrario, otros autores^{21, 30} han encontrado refractariedad al tratamiento, con independencia además de la vía y tipo de ácido fólico administrado, si bien, el escaso tiempo de seguimiento (12 semanas) pudo haber influido en los resultados.

Los excelentes resultados descritos previamente^{32, 40} parecían indicar que el uso parenteral de elevadas dosis (50 mg) del precursor inmediato del 5-10 MTHF podría ser muy relevante en la reducción de los niveles de Hcy de este tipo de pacientes. Sin embargo, nuestros resultados mostraron solo un descenso moderado de los niveles de homocisteína durante el tiempo que duró la administración parenteral de dosis suprafisiológicas de ácido folínico. Desde el inicio del estudio ($22,67 \mu\text{mol/L}$), la Hcy plasmática fue disminuyendo, hasta

alcanzar niveles de $20,41 \mu\text{mol/l}$ durante el primer año (ns) y posteriormente, de $19,59 \mu\text{mol/l}$ (ns). Además, no encontramos normalización de la hiperhomocisteinemia de nuestros pacientes, a pesar del largo tiempo de tratamiento y seguimiento.

Como conclusión, podemos indicar que la administración parenteral de elevadas dosis de la forma activa de ácido fólico, consiguen aumentar significativamente los valores plasmáticos del mismo durante los 12 primeros meses de suplementación, pero este aumento no comporta normalización o disminución estadísticamente significativa en los niveles de homocisteína de los pacientes tratados. Nuestros resultados muestran que este factor de riesgo cardiovascular, especialmente prevalente en la población en diálisis, responde de un modo positivo a dosis suprafisiológicas de ácido fólico parenteral aunque de forma moderada, por lo que su suplementación en el paciente urémico merece mayor investigación.

Referencias

1. Carson NAJ, Neill DW. Metabolic abnormalities detected in a survey of mentally backward individuals in Northern Ireland. *Arch Dis Child* 1962; 37:505-513.
2. McCully KS. Vascular pathology of homocysteinemia: implications for the pathogenesis of arteriosclerosis. *Am J Pathol* 1969; 56(1):111-28.
3. Mudd SH, Uhlenhuth BW, Freeman JM y cols. Homocystinuria associated with decreased methylenetetrahydrofolate reductase activity. *Biochem Biophys Res Commun* 1972; 31,46(2):905-12.
4. Boushey CJ, Beresford SAA, Omenn GS, Motulsky AG. A quantitative assessment of plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease. Probable benefits of increasing folic acid intakes. *JAMA* 1995; 274:1049-1057.
5. Welch GN, Loscalzo J. Homocysteine and atherosclerosis. *N Engl J Med* 1998; 338:1042-1050.
6. Kitiyakara Q, Gonin J, Massy Z. Non-traditional cardiovascular disease risk factors in end stage renal disease: oxidative stress and hyperhomocysteinemia. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2000; 9:477-487.
7. Druke TB, Nguyem Khoa T, Massy ZA y cols. Role of oxidized low-density lipoprotein in the atherosclerosis of uremia. *Kidney Int* 2001; 59(Supl. 78):S114-S119.
8. Carluccio F, Siems W, Stefanelli G y cols. Homocysteine in chronic renal failure in relation to renal anemia and to oxidative stress parameters 4-hydroxynoneal and malondialdehyde. *Clinical Nephrology* 2002; 58(Supl. 1):S26-S30.
9. Van Guldener C, Stehouwer CDA. Hyperhomocysteinemia, vascular pathology, and endothelial dysfunction. *Sem Thromb Haemost* 2000; 26:281-289.
10. Morris ST, Jardine AG. The vascular endothelium in chronic renal failure. *J Nephrol* 2001; 13:96-105.
11. Van Guldener C. Homocysteine and the kidney. *Kidney Int* 2005; 6(1):23-26.
12. Galle J, Heinloth A, Wanner C y cols. Dual effect of oxidized LDL on cell cycle in human endothelial cells through oxidative stress. *Kidney Int* 2001; 59(Supl. 78):S120-S123.
13. Roob JM, Rabold T, Hayn M y cols. *Ex vivo* low-density lipoprotein oxidizability and *in vivo* lipid peroxidation in patients on CAPD. *Kidney Int* 2001; 59(Supl. 78):S128-S136.
14. Upchurch GRJ, Welch GN, Fabian AJ y cols. Homocysteine decreases bioavailable nitric oxide by a mechanism involving glutathione peroxidase. *J Biol Chem* 1997; 272:1012-1017.
15. Rodgers GM, Kane WH. Activation of endogenous factor V by a homocysteine-induced vascular endothelial cell activator. *J Clin Invest* 1986; 75:1909-1916.

16. Palareti G, Coccheri S. Lowered antitrombin III activity and other clotting changes in homocystinuria: effects of a pyridoxine-folate regimen. *Haemostasis* 1989; 19(Supl. 1):24-28.
17. Borawski J, Naumnik B, Pawlak K y cols. Endothelial dysfunction marker von Willebrand factor antigen in hemodialysis patients: associations with pre-dialysis blood pressure and the acute phase response. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16:1442-1447.
18. Bostom AG, Shemin D, Lapane KL y cols. folate status is the major determinant of fasting total plasma homocysteine levels in maintenance dialysis patients. *Atherosclerosis* 1996; 123: 193-202.
19. Vychytil A, Fodinger M, Wolf G y cols. Major determinants of hyperhomocysteinemia in peritoneal dialysis patients. *Kidney Int* 1998; 53(6):1775-82.
20. Selhub J, Jacques PF, Bostom AG y cols. Relationship between plasma homocysteine and vitamin status in the Framingham study population. Impact of folic acid fortification. *Public Health Rev* 2000; (1-4):117-45.
21. Bostom Ag, Shemin D, Gohh RY y cols. Treatment of hyperhomocysteinemia in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2001; 59(78): S246-S252.
22. Arnadottir M, Bratasm L, Siminsen O y cols. The effect of high-dose pyridoxine and folic acid supplementation on serum lipids and plasma homocysteine concentrations in dialysis patients. *Clin Nephrol* 1993; 40:236-240.
23. Arnadottir M, Berg AL, Hegbrant J y cols. Influence of haemodialysis on plasma total homocysteine concentration. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14:142-146.
24. Arnadottir M, Gudnason V, Hulberg B. Treatment with different doses of folic acid in haemodialysis patients: effects on folate distribution and aminothioli concentration. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15:524-528.
25. Hernando L, Aljama P, Arias M y cols. Nefrología clínica. Ed Panamericana. 708.2003.
26. Descombes E, Boulat O, Bersier LF y cols. Difference in the homocysteine-lowering effect of folic acid in haemodialysis patients with and without occlusive vascular disease. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16:585-589.
27. Suliman ME, Qureshi AR, Bárany P y cols. Hiperhomocysteinemia, nutritional status, and cardiovascular disease in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2000; 57:1727-1735.
28. Guías Terapéuticas Europeas para el manejo óptimo de la Anemia en la insuficiencia renal crónica. European Renal Association, 2000.
29. Tremblay R, Bonnardeaux A, Geadah D y cols. Hyperhomocysteinemia in hemodialysis patients: effects of 12-month supplementation with hydrosoluble vitamins. *Kidney Int* 2000; 58(2): 851-8.
30. Yago A, Shemin D, Hsu N y cols. Rapid communication: L-folinic acid versus folic acid for the treatment of hyperhomocysteinemia in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2001; 59(1): 324-7.
31. Bayés B, Pastor MC, Bonal J y cols. Homocysteine and lipid peroxidation in haemodialysis: role of folic acid and vitamin E. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16:2172-2175.
32. Buccianti G, Raselli S, Baragetti I y cols. 5-Methyltetrahydrofolate restores endothelial function in uraemic patients on convective haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17:857-864.
33. Hultberg B, Anderson A, Stener G. Plasma homocysteine in renal failure. *Clin Nephrol* 1993; 40:230-235.
34. Guldener CV, Donker AJM, Jakobs C y cols. No net renal extraction of homocysteine in fasting human. *Kidney Int* 1998; 54:166-169.
35. Perna AF, Ingrosso D, Galletti P y cols. Membrana protein damage and methylation reactions in chronic renal failure. *Kidney Int* 1996; 50:358-366.
36. Födinger M, Mannhalter C, Wöfl G y cols. Mutation (677C to T) in the methylenetetrahydrofolate reductase gene aggravates hyperhomocysteinemia in hemodialysis patients. *Kidney Int* 1997; 52:517-523.
37. Bayés B, Pastor MC, Bonal J y cols. Homocysteine, C-reactive protein, lipid peroxidation and mortality in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18:106-112.
38. Dierkes J, Domröse U, Ambrosch A y cols. Response of hyperhomocysteinemia to folic acid supplementation in patients with end-stage renal disease. *Clin Nephrol* 1999; 51:108-115.
39. Hörl WH. Atherosclerosis and uremic retention solutes. *Kidney Int* 2004; 66:1719-1731.
40. Touam M, Zingraff J, Jungers P y cols. Effective correction of hyperhomocysteinemia in hemodialysis patients by intravenous folinic acid and pyridoxine therapy. *Kidney Int* 1999; 56:2292-2296.
41. Ghandour H, Bagley PJ, Shemin D y cols. Distribution of plasma folate forms in hemodialysis patients receiving high daily doses of L-folinic or folic acid. *Kidney Int* 2002; 62(6): 3346-9.
42. Palomares M, Quesada JJ, Osuna A y cols. Estudio longitudinal del Índice de Masa Corporal (IMC) en pacientes en dialysis. *Nutr Hosp* 2006; 21(2):155-162.
43. Stam F, Van Guldener C, Ter Wee PM y cols. Effect of folic acid on methionine and homocysteine metabolism in end-stage renal disease. *Kidney Int* 2005; 67(1):259-64.
44. Bayés B, Pastor MC, Bonal J, Romero R. "New" cardiovascular risk factors in patients with chronic kidney disease: role of folic acid treatment. *Kidney Int Suppl* 2005; (93):S39-43.
45. Sánchez JE, Pérez L, Hernández D y cols. Efficacy and safety of two vitamin supplement regimens on homocysteine levels in hemodialysis patients. Prospective, randomized clinical trial. *Nefrología* 2005; 25(3):288-96.
46. Cetin O, Bekpinar S, Unlucerci Y y cols. Hyperhomocysteinemia in chronic renal failure patients: relation to tissue factor and platelet aggregation. *Clin Nephrol* 2006; 65(2):97-102.
47. Alvares VD, Andrade AC, Mocelin AJ y cols. Folic acid therapy reduces plasma homocysteine levels and improves plasma antioxidant capacity in hemodialysis patients. *Nutrition* 2007; 23(3):242-7.