

Infarto de miocardio y mutación de la enzima 5,10-metilentetrahidrofolato reductasa

Francisco J. Rodríguez Rodrigo^a, Juan Medina^a, Eddy Velásquez^a, Esther Merino^a, Juan L. Delcán^a y Jose E. Guerrero^b

^aServicio de Cardiología. Hospital Madrid Montepríncipe. Boadilla del Monte. Madrid.

^bUnidad de Cuidados Intensivos. Hospital Madrid Montepríncipe. Boadilla del Monte. Madrid. España.

Paciente de 40 años de edad con antecedentes de trombosis venosa de miembros inferiores que en el puerperio precoz presentó un infarto agudo de miocardio recurrente. El único factor de riesgo documentado fue un valor elevado de homocisteína plasmática, asociado con una anomalía heterocigótica de la enzima 5,10-metilentetrahidrofolato reductasa, encargada de su metabolismo. Se discute el caso y las posibilidades terapéuticas.

Palabras clave: *Infarto de miocardio. Trombosis. Mutación génica. Hiperhomocisteinemia.*

Myocardial Infarction and 5,10-Methylenetetrahydrofolate Reductase Gene Mutation

A 40-year-old woman with previous venous thrombosis in the lower limbs had recurrent myocardial infarction in the early puerperium. The only documented risk factor was an elevated level of plasma homocysteine, associated to a heterozygotic anomaly in the enzyme responsible for its metabolism, 5,10-methylenetetrahydrofolate reductase. The case and approaches to treatment are discussed.

Key words: *Myocardial infarction. Thrombosis. Gene mutation. Hyperhomocysteinemia.*

Full English text available at: www.revespcardiol.org

INTRODUCCIÓN

En 1969, McCully¹ publicó el hallazgo necrótico de trombosis arterial y aterosclerosis en 2 niños con hiperhomocisteinemia y relacionó por primera vez la concentración elevada de homocisteína plasmática con la enfermedad vascular. Investigaciones posteriores confirmaron la hipótesis y establecieron esta anomalía como factor de riesgo independiente de aterosclerosis y aterotrombosis².

La homocisteína es un aminoácido sulfurado formado durante el metabolismo de la metionina. Su elevación en plasma se produce por defectos genéticos en las enzimas encargadas de este proceso o por deficiencias nutricionales de cofactores vitamínicos esenciales (vitaminas B₆ y B₁₂, ácido fólico).

Se discute el caso de una paciente con un infarto agudo de miocardio (IAM) recurrente 11 días después de un parto por cesárea. Presentaba antecedentes de trombosis venosa de miembros inferiores y, como único factor de riesgo cardiovascular, elevación plasmática de la homocisteína y defecto heterocigótico en el gen de la enzima 5,10-metilentetrahidrofolato reductasa, que interviene en su metabolismo.

CASO CLÍNICO

Paciente de 40 años de edad que ingresa en la unidad de cuidados intensivos (UCI) con un IAM antero-septal con elevación del segmento ST, de unas 20 h de evolución desde el inicio del dolor. Once días antes le había sido practicada una cesárea por segundo embarazo a término y presentaba, como únicos antecedentes de interés, episodios previos de tromboflebitis en los miembros inferiores.

Se indicó cateterismo urgente tras su llegada a la unidad de cuidados intensivos por la persistencia de dolor torácico, con los siguientes resultados: hipocinesia anterolateral y apical del ventrículo izquierdo (VI) con depresión de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI, 48%). Se observaron estenosis se-

Correspondencia: Dr. F.J. Rodríguez Rodrigo. Servicio de Cardiología. Hospital Madrid Montepríncipe. Avda. Montepríncipe, 25. 28660 Boadilla del Monte. Madrid. España. Correo electrónico: frguezrodrigo@hotmail.com

Recibido el 16 de julio de 2003.

Aceptado para su publicación el 29 de enero de 2004.

ABREVIATURAS

IAM: infarto agudo de miocardio.
 VI: ventrículo izquierdo.
 FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo.
 DA: descendente anterior.
 D2: segunda diagonal.

veras con gran contenido trombótico en la descendente anterior (DA) proximal y media, sin otras lesiones asociadas. Se repermeabilizó todo el recorrido arterial mediante predilatación e implantación de *stents*, que lograron un flujo residual TIMI 3 (fig. 1).

A las 6 h del procedimiento presentó un nuevo episodio de angina prolongada, sin cambios significativos electrocardiográficos ni enzimáticos, que no cedió con nitroglicerina ni cloruro mórfico intravenoso. Se realizó un cateterismo de control. Apareció una nueva le-

sión estenosante con contenido trombótico en el segmento medio de la segunda diagonal (D2), que se revascularizó mediante balón-*stent*, permaneciendo la DA permeable.

Al cuarto día de evolución presentó recurrencia del dolor torácico anginoso, elevación del segmento ST en la cara inferior con bloqueo auriculoventricular transitorio de segundo grado y elevación de las enzimas cardíacas, compatible con IAM inferior. Se efectuó nuevo cateterismo, que evidenció una oclusión trombótica en el segmento proximal de la coronaria derecha que se recanalizó mediante dilatación e implantación de 2 *stents* secuenciales en los segmentos proximal y medio (fig. 2). Asimismo, se objetivaron estenosis proximales significativas con trombo en la DA y D2, que se resolvieron mediante *stents* directos.

Los valores de plaquetas, fibrinógeno, protrombina, proteína S y C, antitrombina III y factor V de Leiden fueron normales. Los anticuerpos anti-*Chlamydia pneumoniae*, antinucleares y anticardiolipina eran negativos. Se solicitó un genotipo completo de riesgo cardiovascular, a partir del ADN total extraído en sangre. Se encontró un defecto heterocigótico del gen de

Fig. 1. Dilatación de la descendente anterior proximal e implante de 2 *stents*.

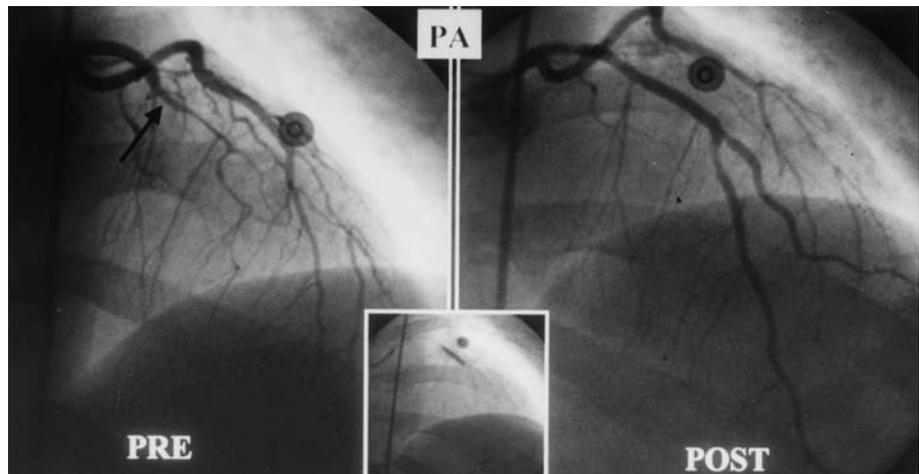
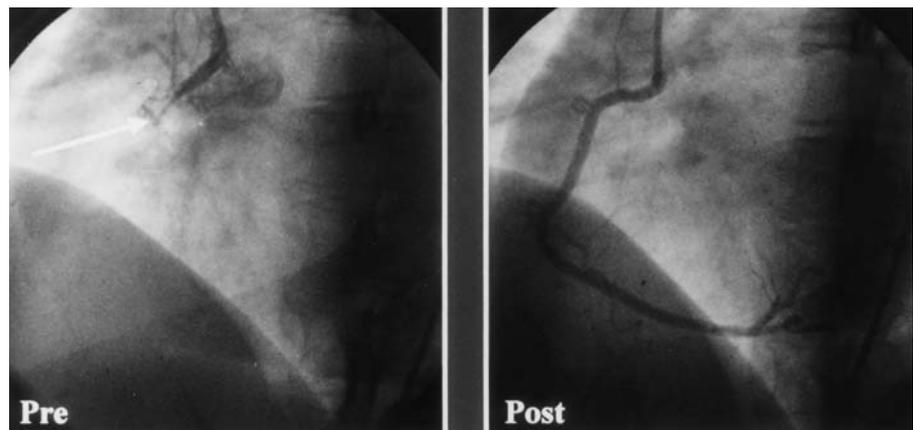


Fig. 2. Repermeabilización de la coronaria derecha mediante implante de 2 *stents* directos.



la 5,10-metilentetrahidrofolato reductasa, con diversas mutaciones en él. Todo ello se asoció con un valor plasmático elevado de homocisteína, de 30 mol/l. Se inició un aporte oral de vitaminas B₆, B₁₂ y ácido fólico. La evolución posterior de la paciente hasta su alta y a los 6 meses ha sido satisfactoria, sin aparición de nuevos episodios isquémicos cardíacos. El valor de la homocisteína plasmática se normalizó a los 3 meses de iniciar los aportes vitamínicos.

DISCUSIÓN

La cardiopatía isquémica en el embarazo y puerperio es infrecuente. En esta paciente, los únicos factores de riesgo cardiovascular encontrados fueron el presumible estado protrombótico asociado a su reciente embarazo y el moderado incremento plasmático de la homocisteína, con las mutaciones observadas en el gen de la enzima 5,10-metilentetrahidrofolato reductasa.

La homocisteína es un aminoácido sulfurado que se forma durante el metabolismo de la metionina, un aminoácido esencial derivado de las proteínas de la dieta. La hiperhomocisteinemia típicamente se produce por defectos genéticos de la enzima 5,10-metilentetrahidrofolato reductasa, que permite la reconversión de homocisteína a metionina, mediante la remetilación, y con menor frecuencia por carencias nutricionales de cofactores vitamínicos esenciales (vitaminas B₆, B₁₂ y ácido fólico).

El incremento del valor plasmático de homocisteína ha sido considerado en numerosos estudios como factor de riesgo de enfermedad oclusiva arterial y venosa^{2,4}. Un estudio español realizado en 202 enfermos coronarios demostró que el 26% de ellos presentaba hiperhomocisteinemia⁵, aunque en otro trabajo realizado en Puerto Rico⁶, su intensidad no predijo fiablemente la gravedad de las lesiones coronarias encontradas.

Los pacientes están típicamente asintomáticos hasta la tercera o cuarta décadas de la vida, en que se desarrolla de forma prematura la enfermedad arterial coronaria, así como trombosis recurrentes del sistema arterial y venoso que podrían explicar el antecedente de nuestra paciente de tromboflebitis repetidas de los miembros inferiores.

Evidencias experimentales sugieren que la propensión aterogénica asociada a la hiperhomocisteinemia se debe a disfunción endotelial y anormal función plaquetaria^{7,8}. La aportación de los cofactores vitamínicos citados puede normalizar las concentraciones de homocisteína, habitualmente a las 4-6 semanas de iniciada la terapia, como en nuestro caso, aunque se desconoce actualmente su impacto sobre la morbimortalidad cardiovascular. Estas incertidumbres obligan, hoy día, a no aconsejar con carácter general la determinación sistemática de la concentración plasmática de homocisteína, salvo en pacientes con aterosclerosis prematura no explicable por presencia de factores de riesgo cardiovascular conocidos, como en nuestro caso. Este subgrupo de enfermos podría beneficiarse del aporte a largo plazo de estos cofactores vitamínicos.

BIBLIOGRAFÍA

1. McCully KS. Vascular pathology of homocysteinemia: implications for the pathogenesis of arteriosclerosis. *Am J Pathol* 1969;56:111-28.
2. Stampfer MJ, Malinow MR, Willet WC, Newcomer LM, Upson B, Ullman D, et al. A prospective study of plasma homocysteine and risk of myocardial infarction in USA physicians. *JAMA* 1992; 268:877-81.
3. Den Heijer M, Blom HJ, Geerits WBJ, Rosendaal FR, Haak HL, Wijnemans PW, et al. Is hyperhomocysteinemia a risk factor for recurrent venous thrombosis? *Lancet* 1995;345:882-5.
4. Boushey CJ, Berford SA, 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;274:1049-57.
5. Fernández-Miranda C, Aranda JL, Gómez GP, Díaz-Rubio P, Estenoz J, Gómez de la Cámara A. La hiperhomocisteinemia es frecuente en pacientes con enfermedad coronaria. Estudio de 202 enfermos. *Med Clin (Barc)* 1999;113:407-10.
6. Rodríguez JF, Escobales N, Cruz D, Banch H, Rivera C, Altieri PI. Concentraciones totales de homocisteína plasmática en pacientes puertorriqueños con cardiopatía isquémica. *Rev Esp Cardiol* 2001; 54:1411-6.
7. Van den Berg M, Boers GH, Franken DG, Blom HJ, Van Kamp GJ, Jakobs C, et al. Hyperhomocysteinemia and endothelial dysfunction in young patients with peripheral arterial occlusive disease. *Eur J Clin Invest* 1995;25:176-81.
8. Lentz SR, Sobey CG, Piegors DJ, Bhopatkar MY, Faraci FM, Malinow MR, et al. Vascular dysfunction in monkeys with diet-induced hyperhomocyst(e)inemia. *J Clin Invest* 1996;98:24-9.