

El ácido fólico oral es más eficiente que el folínico oral o intravenoso para el tratamiento de la hiperhomocisteinemia en pacientes en hemodiálisis

Emilio Armada, Cristina Pérez, María Camba, Alfonso Otero, Pilar Gayoso*, Delfina Suárez**, Juan Esteban

Servicio de Nefrología. * Unidad de Investigación. ** Servicio de Laboratorio. Complejo Hospitalario Cristal Piñor. Ourense. Unidad de Diálisis NAI. Fundación Renal Iñigo Alvarez de Toledo.

RESUMEN

Existe controversia sobre la efectividad de las formas reducidas de ácido fólico y sus diferentes rutas de administración sobre los niveles de homocisteína total (tHcy) en pacientes en HD.

Realizamos un estudio controlado, prospectivo en nuestra población en HD, compa-

rando el efecto de la administración i.v. de ácido levofolínico con la oral de ácido fólico y ácido levofolínico.

56 pacientes ya recibiendo suplementación oral con ácido fólico ó levofolínico (edad $64 \pm 13,6$ años, tiempo en hemodiálisis $29,2 \pm 19,3$ meses) fueron divididos en dos grupos según el tratamiento previo:

Grupo A (n = 28): previamente recibiendo ácido fólico 5 mgrs/ 48 horas p.o. y piridoxal fosfato 40 mgrs/ semana, fueron subdivididos en: A1: misma suplementación. A2: 25 mgrs de levofolínico i.v. /semana durante 4 meses en vez de ácido fólico p.o. Grupo B (n=28): previamente recibiendo 5 mgrs/ 48 horas de levofolínico p.o.

Recebido em 10/02/2003

Aceite em 26/05/2003

y PP 40 mgrs/ semana, subdivididos en: B1: misma suplementación. B2: 25 mgrs de

	GRUPO A1		GRUPO A2	
	MEDIA (95% I.C.)		MEDIA (95% I.C.)	
tHcy basalt	27.4	23.3, 31.5	26.4	20.9, 31.9
Hcy 4 mes	25.1	20.0, 30.3	28.4	18.3, 38.4
Folato basal	69.8	31.5, 108.	67.5	42.9, 92.1
Folato 4 mes	69.5	34.5, 104.5	49.4	24.0, 74.8
	GROUP B1		GROUP B2	
	MEDIA (95% I.C.)		MEDIA (95% I.C.)	
tHcy basalt	25.4	19.7, 31.2	27.2	19.6, 34.7
Hcy 4 mes	24.7	19.6, 29.9	26.5	21.3, 31.7
Folate basal	80.8	59.3, 102.4	60.9	39.4, 82.5
Folato 4 mes	82.1	56.9, 107.3	39.4	21.4, 57.3

(todas p: n.s. con respecto a basales del mismo grupo)

SUMMARY

ORAL FOLIC ACID IS MORE EFFICIENT THAN EITHER ORAL OR IV FOLINIC ACID FOR THE TREATMENT OF HYPERHOMOCYSTEINEMIA IN HD PATIENTS.

There is controversy about the effectiveness of the reduced forms of folic acid and their different routes of administration on the total Homocystein (tHcy) levels in HD patients. We performed a controlled, prospective study in our population on HD, comparing the effect of i.v. levofolinic acid with both oral folic and levofolinic acids.

Fifty six patients already receiving oral folic acid or levofolinic acid supplements (age $64 \pm 13,6$ years, time on HD $29,2 \pm 19,3$ months) were divided into two groups according to their previous supplementation:

Group A (n = 28): previously receiving 5 mgrs/ 48 hours folic acid p.o. and Piridoxal Phosphate 40 mgrs/ week, were subdivided into: A1: same supplementation. A2: 25 mgrs of levofolinic acid

levofolínico i.v. /semana durante 4 meses en vez de levofolínico p.o..

En conclusión el ácido fólico por vía oral es igual de eficaz que sus formas reducidas por vía oral e intravenosa para el control de los niveles de tHcy en pacientes en HD. Su administración es más práctica y en comparación con la del folínico i.v tiene un ahorro calculado de 860 euros/paciente/año.

Palavras Chave: aterogénesis; folato; folínico; hemodiálisis; homocisteína.

i.v. /week during 4 months instead of oral folic acid. Group B (n=28): previously receiving 5 mgrs/ 48 hours levofolinic acid p.o. and Piridoxal Phosphate 40 mgrs/ week, were subdivided into: B1: same supplementation. B2: 25 mgrs of levofolinic acid i.v. /week instead of oral levofolinic acid.

In conclusion oral folic acid has as effective as oral or iv levofolinic acid in controlling tHcy levels; its administration is more convenient and

	GRUPO A1		GRUPO A2	
	MEDIA (95% I.C.)		MEDIA (95% I.C.)	
tHcy basalt	27.4	23.3, 31.5	26.4	20.9, 31.9
Hcy 4 month	25.1	20.0, 30.3	28.4	18.3, 38.4
Folato basal	69.8	31.5, 108.	67.5	42.9, 92.1
Folato 4 month	69.5	34.5, 104.5	49.4	24.0, 74.8
	GROUP B1		GROUP B2	
	MEDIA (95% I.C.)		MEDIA (95% I.C.)	
tHcy basalt	25.4	19.7, 31.2	27.2	19.6, 34.7
Hcy 4 month	24.7	19.6, 29.9	26.5	21.3, 31.7
Folate basal	80.8	59.3, 102.4	60.9	39.4, 82.5
Folato 4 month	82.1	56.9, 107.3	39.4	21.4, 57.3

(al p: n.s. regarding basal values of the same group)

it has a calculated saving of 860 euros/patient/year in comparison with iv levofolnic acid.

Key Words: atherosclerosis; calcium levofolinate; folic acid; hemodialysis; hyperhomocysteinemia

INTRODUCCION

La homocisteína (Hcy) es un aminoácido sulfurado intermediario formado por la conversión del aminoácido esencial metionina a cisteína. Su metabolismo ocurre por dos vías diferentes: remetilación a metionina ó degradación mediante transsulfuración^{1,2}. La transsulfuración de Hcy a cisteína es catalizada por la enzima cistationa-b -sintetasa. En la remetilación, la Hcy recibe un grupo metil de la forma activa del ácido fólico, el 5 metiltetrahidrofolato (5MTHF), que es por lo tanto un cosustrato, o de la betaína. La vitamina B12 es un cofactor en la remetilación folato dependiente^{1,2}, y la vitamina B6 en la transsulfuración.

En la población general la hiperhomocisteinemia, ya en grado moderado, es un factor de riesgo independiente para enfermedad vascular aterosclerótica y tromboembolismo venoso recurrente^{3,4}. El mecanismo no está plenamente esclarecido pero podría implicar disfunción endotelial y aumento de la trombogeneicidad⁴. La hiperhomocisteinemia es muy frecuente en la población con insuficiencia renal, con valores en relación inversa con la tasa de filtración glomerular. En los pacientes en HD, con una prevalencia de Hcy elevada entre el 80-100%⁵⁻¹¹, es el factor de riesgo cardiovascular más frecuente.

Si bien el aporte de ácido fólico está considerado como tratamiento de la hiperhomocisteinemia en la población general⁴, la situación con pacientes en HD es diferente. La administración de ácido fólico y vitaminas del

grupo B consigue disminuciones de Hcy total (tHcy) sólo del 20-40%, con normalización en un pequeño porcentaje^{6, 7,9, 10,12}. Esta resistencia a la acción del ácido fólico podría ser debido a anormalidad de su metabolismo en la IRC¹³, por lo que el empleo de sus formas reducidas, tetrahidrofolatos (THF), podría ser más eficaz. Un estudio no controlado comunicó que el tratamiento por vía oral con metiltetrahidrofolato (MTHF), conducía a mayores descensos de tHcy¹⁴, lo que no fue comprobado en dos estudios posteriores controlados^{15,16}. También se han obtenido resultados discrepantes con la administración de formas reducidas mixtas racémicas por vía i.v.^{17,18}. Finalmente, no se ha comparado la administración de ácido levofolínico (5 formil THF) por las rutas oral e intravenosa, y ha de tenerse en cuenta que sólo las formas racémicas L del ácido folínico son farmacológicamente activas¹⁹.

OBJETIVOS

Dada la elevada prevalencia de hiperhomocisteinemia observada en nuestra población en diálisis, la refractariedad de su respuesta al tratamiento con suplementos orales de ácido fólico y ácido levofolínico, los objetivos de este trabajo son:

- Valorar prospectivamente si la administración de ácido levofolínico por vía intravenosa es más eficaz que la administración de ácidos fólico o levofolínico por vía oral, para la disminución de la tHcy.

PACIENTES Y METODOS

Pacientes

Todos los pacientes estables, afectados de IRCT, en programa de HD del Servicio de Nefrología, que han recibido suplementos por vía oral de ácido fólico o de levofolinato cálcico y de vitamina B6, al menos durante 6 meses. Tras las determinaciones analíticas basales fueron subdivididos en cuatro grupos, con emparejamiento por tipo previo de suplementación, edad, sexo y tiempo en HD:

Grupo A: habían recibido suplementos por vía oral de ácido fólico en dosis de 5 mgrs orales cada 48 horas (en días de no diálisis) y 40 mgrs semanales de vitamina B6, subdividido en:

- Grupo A1: continuaron con la misma suplementación de ácido fólico por vía oral.
- Grupo A2: se suspendió el ácido fólico y se les administró 25 mgrs de levofolinato cálcico por vía i.v. al finalizar cada primera sesión semanal de HD.

Grupo B: habían recibido suplementos por vía oral de levofolinato cálcico en dosis de 5 mgrs orales cada 48 horas (en días de no diálisis) y 40 mgrs semanales de vitamina B6, subdividido en:

- Grupo B1: continuaron con la misma suplementación con levofolinato cálcico por vía oral.
- Grupo B2: se suspendió el levofolinato cálcico oral y se les administró 25 mgrs de levofolinato cálcico por vía i.v. al finalizar cada primera sesión semanal de HD.

A todos los pacientes se les mantuvo la suplementación oral de 40 mgrs semanales de vitamina B6.

Los criterios de exclusión para la suplemen-

tación vitamínica fueron la presencia de déficit de vitamina B12, por el riesgo de obscurecer anemia perniciosa, con progresión del daño neurológico irreversible; pacientes con historia de crisis comiciales, a tratamiento con anticonvulsivantes²⁰ y aquellos considerados no cumplidores de los tratamientos prescritos. Todos los pacientes accedieron a participar en el estudio.

Se incluyeron un total de 57 pacientes con una edad media (\pm sd) de $64 \pm 13,6$ años y tiempo en HD de $29,2 \pm 19,3$ meses. Eran dializados 3 horas y media a 4 horas por sesión, tres veces por semana, con dializadores de AN69 ò de polimetilmetacrilato, ninguno con acetato como tampón. En el momento de la inclusión en el estudio se determinó albúmina plasmática, proteína c reactiva (PCR), folato sanguíneo, niveles de vitamina B12, piridoxal fosfato (pp) y Hcy total (tHcy). Todas estas determinaciones fueron repetidas a los 4 meses, siendo el folato y la tHcy medidos también a los dos meses, para verificar el cumplimiento y valorar la eficacia de la suplementación.

Analíticas: realizadas antes de la primera sesión semanal de HD con pacientes no en ayuno, debido a que la ingesta de comida tiene poca incidencia sobre los niveles de tHcy, a pesar de incrementos en metionina plasmática.. La albúmina fue determinada por electroforesis (Beckman Synchron LX20); el folato y la vitamina B12 por inmunoensayo competitivo con detección quimioluminiscente directa (Bayer-Chiron ACS-180); el pp por radioinmunoanálisis (Bühlmann); la tHcy por inmunoensayo de polarización de fluorescencia(FPIA), la PCR por nefelometría. Los valores de referencia de folato son 1,1–20 ng/ml, los de pp 5–40 μ g/L, de vitamina B12 200–900 pg/ml, de albúmina 32–50 gr/l, de tHcy $< 15 \mu$ mol/L y los de PCR < 8 mg/l.

Estadística: los datos se expresan como media e intervalo de confianza al 95%. En las variables se analizó la hipótesis de normalidad mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov. La comparación de medias se hizo por ANOVA (análisis de la varianza). Se empleó una prueba no paramétrica, Mann-Whitney, para los niveles de folato al 4º mes. Los cálculos estadísticos fueron realizados mediante el Statistical Package for Social Sciences (SPSS versión 7.1) para Windows. Se valoran niveles de significación inferiores al 0,05.

RESULTADOS

Siete de los 57 pacientes no completaron los 4 meses de suplementación y/o seguimiento por lo que no serán considerados en el estudio: uno fué éxitus (grupo B2), uno se desplazó temporalmente a otro centro (grupo A2), a cuatro se les suspendió temporalmente la suplementación debido a ingresos hospitalarios (2 grupo A2, 1 grupo B1, 1 grupo B2) y uno fué trasplantado (B2).

El grupo A1 está formado por 13 pacientes, cuya enfermedad de base era diabetes (n=3), glomerulonefritis (n=2), nefropatía crónica túbulo intersticial (n=3), HTA (n=1), poliquistosis (n=1), otras (n=1), desconocida (n=2). El grupo A2 está formado por 11 pacientes, cuya enfermedad de base era diabetes (n=1), glomerulonefritis (n=3), nefropatía crónica túbulo intersticial (n=2), HTA (n=2), poliquistosis (n=1), desconocida (n=2). El grupo B1 está formado por 13 pacientes, cuya enfermedad de base era glomerulonefritis (n=2), nefropatía crónica túbulo intersticial (n=6), poliquistosis (n=2), desconocida (n=3). El grupo B2 está formado por 13 pacientes, cuya enfermedad de base era diabetes (n=2), glomerulonefritis (n=3), nefropatía crónica túbulo intersticial (n=1), HTA (n=2), poliquistosis (n=2), otras (n=2), desconocida (n=1).

La tabla I refleja las características basales de los pacientes de los 4 grupos, no habiendo diferencias estadísticamente significativas entre ninguna de las variables estudiadas. La tabla II refleja los valores, también en los 4 grupos, a los 2 y 4 meses de suplementación, así como la comparación entre los mismos. Como puede apreciarse, los niveles de tHcy no variaron con el tiempo en ninguno de los grupos, siendo sus valores finales similares en los 4 grupos estudiados. Aunque en los grupos que recibieron tratamiento intravenoso (A2 y B2), los niveles de folato plasmático presentaban una aparente tendencia hacia la disminución, sus valores a los 4 meses no eran significativamente diferentes que los del inicio del estudio, así como tampoco había diferencias significativas con los de los otros grupos. Ninguna de las otras variables experimentó cambios significativos. La prevalencia de hiperhomocisteinemia en el grupo A1 era del 100 % al comienzo del estudio y del 92,3% a los 4 meses, y de modo similar en el grupo A2: 100 % y 81,8 % , en el grupo B1: 100% y 100 % , en el grupo B2 92,3% y 92,3% respectivamente. En la tabla III se representan los resultados agrupados por vía de administración oral e intravenosa: pacientes que recibieron terapia oral con ácido fólico o levofolinato cálcico (grupos A1 y B1) y los de tratamiento por vía intravenosa con levofolinato cálcico (A2 y B2). Como puede apreciarse los niveles de tHcy y de folato eran similares en ambos grupos al inicio del estudio. Tras 4 meses de suplementación no había cambios estadísticamente significativos en ninguna de las variables, si bien los niveles de folato entre ambos grupos eran diferentes ($p = 0,031$).

En ninguno de los pacientes se observó efecto secundario alguno atribuible a la suplementación, siendo siempre bien tolerada la administración i.v. de levofolinato cálcico.

DISCUSIÓN

La prevalencia de hiperhomocisteinemia en pacientes con insuficiencia renal, su tratamiento con folatos y su agravación por la mutación de la enzima metilene-THF reductasa, han establecido el ciclo del folato como un factor importante en la patogenia y manejo de la enfermedad renal. Tras controversia sobre una mayor efectividad o no de las formas reducidas de ácido fólico y diferentes vías de administración en pacientes en HD, este es el primer estudio que compara el efecto de la administración por vía intravenosa de ácido levofolínico on la de ácido fólico y ácido levofolínico por vía oral.

El ácido fólico, ácido pteroilglutámico, administrado por vía oral precisa para ser absorbido de desconjugación a formas monoglutamato, en las células de la pared intestinal. Después es transportado a la circulación portal, sobre todo como 5-metil THF, la mayoría del cual está ligado a la albúmina¹⁹. Este grupo 5-metil sólo es utilizable para su transferencia a homocisteína, con la consiguiente metilación a metionina¹⁹. Suministrado como folinato cálcico, la mayoría de las formas del ácido folínico son mezclas racémicas de los isómeros L y D, siendo sólo los L los farmacológicamente activos¹⁹.

La hiperhomocisteinemia es muy frecuente en la población con insuficiencia renal, con

TABLA I

Características basales de los pacientes de los 4 grupos: A1 siempre fólico oral (n=13), A2 fólico oral a folínico iv (n=11), B1 siempre folínico oral (n=13), B2 folínico oral a folínico iv. (n=13), expresados como media y desviación estandar (\pm std)

	GRUPO A1	GRUPO A2	GRUPO B1	GRUPO B2
Nº pacientes	13	11	13	13
Edad (años)	65 \pm 13,4	58,4 \pm 16,0	66,9 \pm 13,0	64,8 \pm 12,5
Tiempo en HD (meses)	28,1 \pm 16,6	29,8 \pm 25,1	31,7 \pm 20,4	26,8 \pm 17,6
Proteína C reactiva (mg/L)	14,7 \pm 16,9	13,1 \pm 13,1	9,3 \pm 9,6	8,1 \pm 8,6
Albúmina (gr/l)	35 \pm 3	35 \pm 2	34 \pm 4	35 \pm 3
Piridoxal fosfato (μ g/L)	44,7 \pm 47,1	29,7 \pm 19,7	34,4 \pm 33,4	49,0 \pm 43,9
Vitamina B12 (pg/ml)	435 \pm 164	531 \pm 146	494 \pm 193	465 \pm 218
Folato (ng/ml)	69,8 \pm 63,4	67,5 \pm 36,7	80,8 \pm 35,7	60,9 \pm 35,8
tHcy (μ mol/L)	27,4 \pm 6,9	26,4 \pm 8,2	25,4 \pm 9,5	27,2 \pm 12,5

TABLA II

Resultados tras 2 y 4 meses de suplementación en los pacientes del grupo A1 (suplementados con 5 mgrs/ 48 horas de ácido fólico p.o.) (n=13), del grupo A2 (suplementados con 25 mgrs/ 7 días de levofolinato cálcico i.v.) (n=11), grupo B1 (suplementados con 5 mgrs/ 48 horas de levofolinato cálcico p.o.) (n=13) y grupo B2 (suplementados con 25 mgrs/ 7 días de levofolinato cálcico i.v. (n= 13), expresados como media e intervalos de confianza (I.C.)

	GRUPO A1 MEDIA (I.C.)	GRUPO A2 MEDIA (I.C.)	GRUPO B1 MEDIA (I.C.)	GRUPO B2 MEDIA (I.C.)
Homocisteína total (µmol/L) basal	27.4 (23.3 , 31.5)	26.4 (20.9 , 31.9)	25.4 (19.7 , 31.2)	27.2 (19.6 , 34.7)
Homocisteína total (µmol/L) 2 meses	22.1 (15.9 , 28.3)	25.1 (19.1 , 31.1)	23.3 (18.0 , 28.7)	21.3 (17.5 , 25.0)
Homocisteína total (µmol/L) 4 meses	25.1 (20.0 , 30.3)	28.4 (18.3 , 38.4)	24.7 (19.6 , 29.9)	26.5 (21.3 , 31.7)
Folato (ng/ml) basal	69.8 (31.5 , 108.1)	67.5 (42.9 , 92.1)	80.8 (59.3 , 102.4)	60.9 (39.4 , 82.5)
Folato (ng/ml) 2 meses	83.5 (45.7 , 121.3)	39.4 (24.7 , 54.1)	73.8 (55.7 , 91.9)	44.5 (32.1 , 56.8)
Folato (ng/ml) 4 meses	69.5 (34.5 , 104.5)	49.4 (24.0 , 74.8)	82.1 (56.9 , 107.3)	39.4 (21.4 , 57.3)
Piridoxal fosfato (µg/L) basal	44.7 (14.8 , 74.7)	29.7 (16.5 , 42.9)	34.4 (14.2 , 54.5)	49.0 (19.5 , 78.6)
Piridoxal fosfato (µg/L) 4 meses	28.0 (20.7 , 35.2)	30.9 (10.5 , 51.3)	32.8 (21.1 , 44.5)	25.7 (12.5 , 38.8)
Vitamina B12 (pg/ml) basal	435 (336 , 534)	531 (433 , 629)	494 (377 , 610)	465 (319 , 611)
Vitamina B12 (pg/ml) 4 meses	612 (485 , 740)	644 (499 , 789)	662 (437 , 888)	542 (437 , 646)

(todas p: n.s. con respecto a los valores basales del mismo grupo)

TABLA III

Resultados tras 2 y 4 meses de suplementación en los pacientes de los grupos A1 y B1 conjuntamente (suplementados con 5 mgrs/ 48 horas de ácido fólico p.o. ó 5 mgrs/ 48 horas de levofolinato cálcico p.o) (n=26), y de los grupos A2 y B2 conjuntamente (suplementados con 25 mgrs/ 7 días de levofolinato cálcico i.v.) (n=24), expresados como media e intervalos de confianza (I.C.)

	GRUPOS A1 y B1 MEDIA (I.C.)		GRUPOS A2 y B2 MEDIA (I.C.)	
Homocisteína total (µmol/L) basal	26.4	(23.1 , 29.7)	26.8	(22.4 , 31.3)
Homocisteína total (µmol/L) 4 meses	24.9	(21.6 , 28.3)	27.3	(22.5 , 32.1)
Folato (ng/ml) basal	75.3	(54.9 , 95.8)	63.9	(48.9 , 78.9)
Folato (ng/ml) 4 meses	75.8	(55.6 , 95.9)	43.7	(29.9 , 57.5)*
Piridoxal fosfato (µg/L) basal	39.3	(22.8 , 55.9)	39.4	(24.0 , 54.8)
Piridoxal fosfato (µg/L) 4 meses	30.5	(23.9 , 37.0)	27.9	(17.4 , 38.5)
Vitamina B12 (pg/ml) basal	464	(393 , 536)	498	(416 , 579)
Vitamina B12 (pg/ml) 4 meses	637	(517 , 758)	586	(504 , 668)

independencia de la enfermedad renal primaria y con valores en relación inversa con la tasa de filtración glomerular^{2,21}. En los pacientes en HD, con una prevalencia de Hcy elevada entre el 80-100%^{5-7,9-11}, es el factor de riesgo cardiovascular más frecuente. Dos opciones, no mutuamente excluyentes, podrían explicar la hiperhomocisteinemia en la IRCT: un defectuoso aclaramiento y/o metabolismo renal²¹, y una alteración sistémica en el metabolismo global de la Hcy². La vía de la remetilación de la Hcy es el determinante más importante de sus niveles en ayunas y la que se correlaciona mejor con el riesgo aterosclerótico¹. El trastorno de esta vía, posible causa principal de la hiperhomocisteinemia, puede estar relacionado con un efecto directo inhibitor de toxinas urémicas o con metabolismo alterado del folato en la uremia^{2, 22}.

El aporte de ácido fólico por vía oral está considerado como tratamiento de la hiperhomocisteinemia en la población general^{4,20}. En pacientes en HD, con su administración y la de vitaminas del grupo B se obtienen disminuciones de Hcy total (tHcy) sólo del 20-40%, con normalización en un pequeño porcentaje^{6, 7, 9, 10, 12}. Esta resistencia a la acción del ácido fólico podría ser debido a anormalidad de su metabolismo en la IRC¹³, pudiendo ser más eficaz el empleo de sus formas reducidas (THF). Inicialmente se comunicó en un estudio no controlado que el tratamiento por vía oral con 5-Metil THF se acompañaba de reducciones del 73% de los niveles de tHcy¹⁴. Nosotros demostramos que la suplementación, por vía oral, durante 24 semanas con 15 mgrs semanales de levofolinato cálcico, la forma activa del ácido folínico (5-Formil THF), no es más eficaz para la disminución de los niveles de tHcy que el aporte oral de una dosis equivalente de ácido fólico¹⁵. Esto es reforzado por un estudio similar¹⁶, aunque con utilización de dosis mucho

mayores, también por vía oral, de las recomendadas para reducir los niveles de tHcy¹², y una no clara diferenciación entre grupos, al mantener la administración de 1 mg diario de ácido fólico en todos los pacientes.

En este estudio, hemos valorado prospectivamente la efectividad del tratamiento con levofolinato cálcico por vía intravenosa sobre los niveles de tHcy, en una población en HD, que ya había recibido suplementación por vía oral con ácido fólico ó levofolinato cálcico y piridoxal fosfato¹⁵. Los dos grupos eran homogéneos, sin diferencias que pudieran influir en los niveles de tHcy y/o en la respuesta a la suplementación^{11, 24}. Los niveles iniciales de folato y tHcy eran similares, lo mismo que la edad, tiempo en HD y niveles de albúmina plasmática. Esto es relevante dada la interrelación entre la albúmina y tHcy plasmáticas^{9-11, 24}, con circulación de la Hcy ligada en un 80% a la albúmina²². Debido a que la Hcy elevada es un marcador de aterogénesis, pudiendo comportarse como un reactante de fase aguda², y a que la albúmina está influenciada por la presencia de inflamación¹¹, se determinó la PCR. Este marcador era también similar en ambos grupos.

La población en estudio recibía las dosis orales de ácido fólico o equivalentes de levofolinato cálcico consideradas como las máximas eficaces para el descenso de los niveles de tHcy¹². Utilizamos la vía intravenosa en una sólo dosis semanal, por conveniencia de administración, y utilizando una dosis de levofolinato cálcico mayor que la semanal total empleada por vía oral, para obtener mayores niveles pico de 5-Metil THF²³, y vencer así una posible resistencia a su acción. Sin embargo, a los 2 y posteriormente 4 meses de suplementación con levofolinato por vía intravenosa los niveles de tHcy no variaron con respecto al inicio del estudio ni con los valores de los grupos con-

trol. Dado que los niveles de folato no descendieron en ninguno de los cuatro grupos y la tHcy persistió elevada, indica resistencia a la acción de ambos compuestos, fólico y levofolinato, y ambas vías de administración, oral e intravenosa.

La resistencia a la acción del ácido fólico y levofolinato por vía oral no parece ser debida a una insuficiente absorción intestinal de los mismos, ya que los niveles plasmáticos de folato eran similares en ambos grupos y se mantuvieron elevados a lo largo del estudio. El ensayo utilizado para determinar los niveles de folato plasmático mide todos sus derivados, incluyendo el 5 formil THF y el 5 Metil THF. Se ha demostrado que después de la administración de ácido fólico oral en pacientes en HD, el aumento de los niveles de folato plasmático es sobre todo como 5- Metil THF²⁵. La falta de eficacia del levofolinato cálcico oral no podría deberse a una anomalía en la desconjugación, ya que su administración por vía oral salva los pasos de desconjugación y reducción del ácido fólico¹⁹. Por otra parte durante su absorción intestinal la mayor parte del ácido fólico es metabolizado directamente a 5- Metil THF¹⁹.

Tampoco la administración de ácido fólico por vía intravenosa parece ser más eficaz, pese a la obtención de concentraciones plasmáticas mayores de 5 formil THF²³. Ningún otro estudio hasta la fecha ha comparado las dos vías de administración de ácido levofolínico. Así Touam y col. comunicaron un descenso del 78% de los niveles de tHcy en un estudio retrospectivo, pero sin grupo control, y empleando 50 mgr semanales i.v. de la mezcla racémica D, L 5- Formil THF¹⁷. Mientras que Hauser y col. comunicaron en un estudio controlado, aunque de corta duración (4 semanas), que la administración de también D, L 5- Formil THF por vía i.v. no era más eficaz que la de ácido fólico i.v.¹⁸. Además hay que tener en cuenta que el

diastereoisómero D es una impureza, no es metabolizado y por lo tanto no participa en las rutas de interconversión requeridas para la reacción con dihidrofolato reductasa¹⁹, por lo que es preciso ajustes de dosis para la comparación entre diferentes compuestos.

La tendencia en nuestro estudio, aunque no estadísticamente significativa, a la disminución de los niveles de folato tras la administración por vía i.v., y a pesar de usar una dosis mayor, podría ser debido a una mejor utilización del levofolinatocálcico por vía i.v., con mayor entrada y utilización celular²³. Sin embargo esto debería acompañarse de un descenso de los niveles de tHcy, lo cual no sucede. Para funcionar como coenzimas, los compuestos de folato deben estar en forma de poliglutamatos y reducida²⁶, desempeñando el grado de poliglutamización un papel importante en la regulación enzimática y su retención dentro de las células²⁶. Por otra parte los sistemas mediados por transportador tienen mayor afinidad para los folatos reducidos que para el ácido fólico y facilitan el transporte activo intracelular²⁶. Se ha demostrado, en sujetos con función renal normal, que la administración oral e intravenosa de ácidos fólico y folínico origina, en todos los casos, elevaciones plasmáticas de los metabolitos reducidos de folato (Metileno THF, THF y 10 – Formil THF), además del compuesto metabólicamente activo 5-Metil THF²³. Por este motivo la explicación más plausible a nuestros hallazgos es la diferencia del calendario de administración. Con la administración oral la determinación de los niveles de folato plasmáticos es a las 48 horas de su última toma, y a las 168 horas en el caso de la administración i.v., tiempo para una disminución progresiva de sus niveles plasmáticos^{19, 23}. Puesto que los grupos de nuestro estudio eran homogéneos en cuanto a los niveles basales y que la única diferencia es el tipo de tratamiento empleado,

el hecho de no encontrar diferencias en los niveles finales de tHcy indica que la vía de administración no modifica estos niveles. Dada esta igualdad de eficacia, la administración de ácido fólico por vía oral no sólo es más conveniente, sino que tiene un coste mucho menor, con un ahorro con respecto al ácido fólico intravenoso de 860 euros/ paciente/ año.

Aunque no hemos determinado la presencia de la mutación C677T, una inusitada elevada prevalencia en los grupos tratados con levofolinato por vía i.v. no explicaría los resultados. Así esta mutación tiene la misma frecuencia, 5-14%, en la población general y con IRCT⁸, correlacionándose este genotipo TT con los niveles basales de tHcy, y no con los valores de tHcy postsuplementación con ácido fólico^{8, 24}.

En conclusión, tras 4 meses de suplementación con levofolinato cálcico por vía intravenosa los niveles de tHcy no descienden más, siendo similares a los de pacientes suplementados con ácido fólico o levofolinato cálcico por vía oral. Dada la elevada prevalencia de hiperhomocisteinemia en la población en HD y su potencial aterogénico nuevos estudios deberían realizarse para valorar otros tipos de tratamiento más eficaces para reducir los niveles de tHcy.

AGRADECIMIENTOS

Este trabajo está financiado en parte por la Fundación Renal Iñigo Alvarez de Toledo, Instituto Reina Sofía.

Correspondencia:

Dr. Emilio Armada
Servicio de Nefrología
Complejo Hospitalario Cristal Piñor.
C/ Ramon Puga
32004 OURENSE, ESPAÑA.

Referencias

1. Selhub J, Miller JW: The pathogenesis of homocysteinemia: Interruption of the coordinate regulation by S-adenosylmethionine of the remethylation and transsulfuration of homocysteine. *Am J Clin Nutr* 1991; 55: 131-138
2. van Guldener C, Stam F, Stehouwer CD: Homocysteine metabolism in renal failure. *Kidney Int* 2001; 59 (Suppl 78): S234-S237
3. Stampfer MJ, Malinow MR, Willett WC, Newcomer LM, Upson B, Ullamann D, Tishler PV, Hennekens CH: A prospective study of plasma homocysteine and risk of myocardial infarction in US physicians. *JAMA* 1992; 268: 877-881
4. Christen WG, Ajani UA, Glynn RJ, Hennekens CH: Blood levels of homocysteine and increased risks of cardiovascular disease. *Arch Intern Med* 2000; 160: 422-434
5. Bachmann J, Tepel M, Raidt H, Riezler R, Graefe U, Langer K, Zidek W: Hyperhomocysteinemia and the risk of vascular disease in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 1995; 6: 121-125
6. Robinson K, Gupta A, Dennis V, Arheart K, Chaudhary D, Green R, Vigo P, Mayer EL, Selhub J, Kutner M, Jacobsen DW: Hyperhomocysteinemia confers an independent increased risk of atherosclerosis in end-stage renal disease and is closely linked to plasma folate and pyridoxine concentrations. *Circulation* 1996; 94: 2743-2748
7. Moustapha A, Naso A, Nahlawi M, Gupta A, Arheart KL, Jacobsen DW, Robinson K, Dennis VW: Prospective study of hyperhomocysteinemia as an adverse cardiovascular risk factor in end-stage renal disease. *Circulation* 1998; 97: 138-141
8. Lee HA, Choi JS, Ha KS, Yang DH, Chang SK, Hong SY: Influence of 5,10-methylenetetrahydrofolate reductase gene polymorphism on plasma homocysteine concentration in patients with end-stage renal disease. *Am J Kidney Dis* 1999; 34: 259-263
9. Arnadóttir M, Berg AL, Hegbrant J, Hultberg B: Influence of haemodialysis on plasma total homocysteine concentration. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14: 142-146
10. Armada E, Pérez C, Otero A, Gayoso P, Rodríguez M, Esteban J: Efecto de la suplementación con ácido fólico sobre los niveles de homocisteína en pacientes en HD. *Nefrología* 2001; 21: 167-173
11. Suliman ME, Qureshs AR, Barany P, Stenvinkel P, Divino JC, Anderstam BJ, Heimburger O, Lindholm B, Bergstrom J: Hyperhomocysteinemia, nutritional status, and cardiovascular disease in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2000; 57:1727-1735
12. Arnadóttir M, Gudnason V, Hultber B: Treatment with different doses of folic acid in haemodialysis patients: effects on folate distribution and aminothiol concentrations. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15: 524-528
13. Massy ZA: Reversal of hyperhomocyst(e)inemia in chronic renal failure- is folic or folinic acid the answer?. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14: 2810-2812

14. Perna AF, Ingrosso D, De Santo NG, Galletti P, Brunone M, Zappia V: Metabolic consequences of folate-induced reduction of Hyperhomocysteinemia in Uremia. *J Am Soc Nephrol* 1997; 8:1899-1905
15. Armada E, Pérez C, Otero A, Esteban J, Camba M, Gayoso P, Suarez M: Neither folinic nor folic acid normalize homocysteine levels in HD patients. *Clinical Nephrol* 2003;60:168-175
16. Yango A, Shemin D, Hsu N, Jacques PF, Dworkin L, Selhub J, Bostom AG: Rapid communication: L-folinic acid versus folic acid for the treatment of hyperhomocysteinemia in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2001;59:324-327
17. Touam M, Zingraff J, Jungers P, Chadefaux-Vekemans B, Druke T, Massy ZA: Effective correction of hyperhomocysteinemia in hemodialysis patients by intravenous folinic acid and piridoxine therapy. *Kidney Int* 1999; 56: 2292-2296
18. Hauser AC, Hagen W, Rehak PH, Buchmayer H, Fodinger M, Papagiannopoulos M, Bieglmayer C, Apsner R, Koller E, Ignatescu M, Horl WH, Sunder-Plassmann G: Efficacy of folinic versus folic acid for the correction of hyperhomocysteinemia in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2001; 37: 758-765
19. Zittoun J, Tonelli AP, Marquet J: Pharmacokinetic comparison of leucovorin and levoleucovorin. *Eur J Clin Pharmacol* 1993; 44: 569-573
20. Lewis DP, Van Dyke DC, Stumbo PJ, Berg MJ: Drug and environmental factors associated with adverse pregnancy outcomes. Part III: Folic acid: pharmacology, therapeutic recommendations, and economics. *Ann Pharmacother* 1998; 32: 1087-1095
21. Guttormsen AB, Ueland PM, Svarstad E, Refsum H: Kinetic basis of hyperhomocysteinemia in patients with chronic renal failure. *Kidney Int* 1997; 52: 495-502
22. Van Guldener C, Kulik W, Berger R, Dijkstra AD, Jakobs C, Reinjoud DJ, Donker JM, Stehouwer C, de Meer K: Homocysteine and methionine metabolism in ESRD: a stable isotope study. *Kidney Int* 1999; 56: 1064-1071
23. Schmitz JC, Stuart RK, Priest D: Disposition of folic acid and its metabolites: A comparison with leucovorin. *Clin Pharmacol Ther* 1994; 55: 501-508
24. Wrone EM, Zehnder JL, Hornberger JM, McCann LM, Coplion NS, Fortmann SP: An MTHFR variant, homocysteine, and cardiovascular comorbidity in renal disease. *Kidney Int* 2001; 60: 1106-1113
25. Bostom AG, Shemin D, Bagley P, Massy ZA, Zanabli A, Christopher K, Spiegel P, Jacques PF, Dworkin L, Selhub J: Controlled comparison of L-5-Methyltetrahydrofolate versus folic acid for the treatment of hyperhomocysteinemia in hemodialysis patients. *Circulation* 2000;101; 2829-2832.
26. Fowler B: The folate cycle and disease in humans. *Kidney Int* 2001; 59 (Suppl 78): S221-S229