

Hiperhomocisteinemia como factor de riesgo cardiovascular en pacientes en hemodiálisis: estudio prospectivo y aleatorizado con ácido fólico y vitaminas C, B₁₂ y B₆

M.P. Martín-Azara^a, P. Iñigo^a, I. Ariño^b, B. Bergasa^a,
R. Álvarez^a, J. Cebollada^a

*HYPERHOMOCYSTEINEMIA AS A CARDIOVASCULAR RISK FACTOR
IN HAEMODIALYSIS PATIENTS: A PROSPECTIVE, RANDOMISED
STUDY WITH FOLIC ACID AND VITAMINS C, B₁₂ AND B₆*

Summary. Introduction. Hyperhomocysteinemia is a new risk factor for cardiovascular disease involved in the atherogenic process. It is not very clear its role on hemodialysis patients, and the effect on homocysteine values of the therapy with folic acid and vitamin B₁₂. Aim. To analyze the effect of the treatment with vitamin C added to standard hyperhomocysteine therapy. Patients and methods. Aleatory, double-blind study in 46 patients on hemodialysis therapy with a follow-up of 6 months; 21 with placebo and 25 treated with folic acid (5 mg/day), hydroxycobalamin (10 µg/day), pyridoxin (10 mg/day) and vitamin C (200 mg/day). We determine the C677T MTHFR gene polymorphism and we evaluated Hcy, vitamins, C-reactive protein, fibrinogen, malonildialdehid, von Willebrand factor, carotid intima-media thickness and cardiovascular events. Results. The presence of the mutant allele CT and TT shows higher Hcy levels than CC group (p = 0.08), after treatment during 6 months these differences dissappeared. Hcy levels decreased a 41% in the group of treatment. A significant relationship was found between Hcy and iPTH (p = 0.01). The carotid intima-media thickness was higher in placebo group than in the treatment group (p = 0.02). In logistic regression Lp(a) (p = 0.02) and albumin (p = 0.03), show a positive significance as cardiovascular event markers. Treatment and cardiovascular mortality were not correlated. Conclusions. Albumin and Lp(a) could be used as risk markers of cardiovascular events on hemodialysis patients. The results show that the therapy with folic acid and vitamins could improve the arteriosclerotic status, although this intervention did not change cardiovascular mortality during the follow-up. [DyT 2005; 26: 99-114]

Key words. Carotid intima-media thickness. Folic acid. Hemodialysis. Homocysteine. Vitamin B₁₂. Vitamin C.

Introducción

La enfermedad cardiovascular (CV) es la primera causa de muerte en los enfermos con insuficiencia renal crónica

(IRC), tanto mundialmente como en nuestro país [1,2]. Los factores de riesgo (FR) CV son los principales responsables de esta situación –hipertensión arterial (HTA), diabetes mellitus (DM),

^a Servicio de Nefrología.
^b Servicio de Radiología.
Hospital Clínico Lozano Blesa. Zaragoza, España.

Correspondencia:

Dra. Pilar Martín Azara.
Unidad de Hemodiálisis.
Hospital Clínico de Zaragoza. Avda. de San Juan Bosco, 15. E-50009 Zaragoza. E-mail: pmazara@telefonica.net

Este estudio se ha realizado gracias a una de las Becas de Ayuda a la Investigación de la SEDYT (2003). Izasa facilitó los equipos de determinación del factor de von Willebrand y Laboratorios Roche e Italfármaco suministraron los fármacos del estudio (vitaminas B₁₂, B₆, C y ácido fólico).

© 2005, SEDYT

tabaquismo, dislipemia, sedentarismo y obesidad-, pero la presencia de estos FR por sí solos no justifica el aumento de morbimortalidad CV en esta población [3]. Hay otros FR asociados a la uremia como la sobrecarga de volumen, hiperparatiroidismo (HPT), inhibidores de la síntesis de óxido nítrico (ON), etc., junto a factores nuevos o emergentes tales como la hiperhomocisteinemia (HHcy), lipoproteína a -Lp(a)-, reacción en cadena de la polimerasa (PCR), AGE, ALE y estrés oxidativo que pueden incrementar este riesgo CV [4].

La HHcy se presenta prácticamente en el 90% de los pacientes en hemodiálisis (HD) [5]. El tratamiento con ácido fólico y vitaminas B₁₂ y B₆ no llega a normalizar los niveles de homocisteína (Hcy) en los pacientes con IRC, y se requieren dosis suprafisiológicas. La relación de eventos y mortalidad CV con la Hcy es controvertida en la IRC, y son dispares los resultados de los estudios clínicos realizados [6-10]. La presencia de la mutación C677T del gen *MTHFR* puede influir en los niveles de Hcy basales [11], y en algunos estudios la presencia de dicha mutación influye de diferentes formas tras el tratamiento habitual de la HHcy con ácido fólico y vitamina B₁₂ en la recuperación de los valores de Hcy [12]. La HHcy produce disfunción endotelial por varios mecanismos (aumento del estrés oxidativo, activación de la trombosis, citotoxicidad endotelial, activación de factores inflamatorios y aumento de la peroxidación lipídica) [13]. El espesor íntima media carotídea (CIM) es un parámetro que sirve para cuantificar o valorar di-

cho daño endotelial y se ha asociado a un aumento de riesgo CV por cardiopatía isquémica y de episodios CV [14]. En el trabajo que presentamos a continuación valoramos el efecto de la vitamina C como un factor antioxidante, añadido al tratamiento habitual de la HHcy con vitamina B₁₂ y ácido fólico para evaluar su influencia, tanto sobre los valores de Hcy como en los marcadores de estrés oxidativo y en la aparición de enfermedad CV.

Pacientes y métodos

Pacientes

La muestra objeto del estudio la constituyeron los 72 pacientes de la Unidad de Hemodiálisis de nuestro hospital. De ellos, pudieron incluirse 46 pacientes en el estudio, que se llevó a cabo durante seis meses, desde junio a diciembre de 2003. El ensayo lo aprobó la Comisión Ética y de Investigación y los enfermos dieron su consentimiento. Como criterio de inclusión, además de los habituales, se requirió que el paciente llevara al menos seis meses de tratamiento sustitutivo, así como no haberse tratado con complejos vitamínicos y/o ácido fólico durante ese tiempo. La totalidad de los pacientes recibían 12 horas semanales de HD (Tabla I). De los 46 pacientes, 27 eran hombres (58,7%) y 19 mujeres (41,3%); la edad media fue de 65,11 ± 15,86 años (intervalo: 22-88), y el 56% era mayor de 65 años (Tablas II, III, IV y V). La etiología de la enfermedad renal fue nefroangioesclerosis (19,6%), glomerulonefritis crónica (17,4%), poli-

Tabla I. Características de la hemodiálisis.

Tipo de membrana o dializador	Alta permeabilidad 60,9%	Baja permeabilidad 39,1%
Anticoagulación	Heparina de bajo peso molecular 69,6%	Heparina sódica 30,4%
Composición de Ca en líquido en líquido de diálisis	Ca: 2,5 mEq/L 65,2%	Ca: 3,5 mEq/L 34,8%
Acceso vascular	Fístula arteriovenosa nativa 87%	Catéter venoso central 13%
Tratamiento con hierro IV	Hierro IV 56,5%	Ausencia de hierro IV 43,5%
Tratamiento con calcitriol	Calcitriol 34,8%	Ausencia de calcitriol 65,2%
Tratamiento con EPO	EPO 91,3%	Sin EPO 8,7%
Tipo de membrana: baja permeabilidad (Kuf \leq 10). Alta permeabilidad (Kuf $>$ 10). Ca: calcio; IV: intravenoso; EPO: eritropoyetina.		

quistosis renal (8,7%), DM (10,9%), nefritis tubulointersticial (15,2%), no filiada y otras causas (28,2%). La presencia de antecedentes CV previos al estudio se distribuyó de la siguiente forma: DM (26,1%), tabaquismo (30,4%), hipertrofia ventricular izquierda (HVI) (41,3%), HTA (93,5%), hipercolesterolemia (HCM) (37%), HPT (47,8%), cardiopatía isquémica (10,9%), insuficiencia cardíaca (19,6%), enfermedad arterial periférica (10,9%), trombosis venosa (15,2%), accidentes cerebrovasculares (15,2%).

Métodos

La extracción de las muestras sanguíneas se realizó en todos los pacientes en los días centrales de la semana correspondientes a su sesión de HD (miércoles

o jueves). Las muestras se obtuvieron previamente al inicio de la diálisis, con al menos 6-8 horas de ayuno, con la utilización de la punción de la fístula arteriovenosa o de las vías del catéter, previo lavado con suero fisiológico y desechando los primeros 5 mL de sangre. Las muestras de suero, separadas del paquete celular por centrifugación, se conservaron refrigeradas a 2-8 °C, cuando la medición se hizo de manera inmediata, y se guardaron congeladas a -20 °C cuando se demoró durante más de 24 horas.

La determinación de datos bioquímicos como albúmina, proteínas totales, colesterol, lipoproteína de baja densidad (LDL), lipoproteína de alta densidad (HDL), triglicéridos, creatinina, urea,

fósforo, calcio, Lp(a), aspartato transaminasa (AST), alamina aminotransferasa (ALT) y bilirrubina total, se determinaron por técnicas convencionales bioquímicas. La medición del Kt/V se realizó el segundo y tercer día de HD de la semana. Los folatos séricos e intreritrocitarios se determinaron mediante inmunoensayo en un autoanalizador ACCES (Beckman Instruments); se desecharon las muestras de suero hemolizadas para evitar falsos resultados. La determinación de PTHi se realizó mediante el test de IMMULITE PTH (hormona paratiroidea) intacta. La Hcy se determinó a partir de los tubos EDTA y separando el plasma antes de 15 minutos de la extracción, para su posterior evaluación mediante inmunoanálisis de polarización de fluorescencia (Imx Homocysteine Abbott). El factor de von Willebrand (FVW) se determinó por inmunoensayo IL test TM von Willebrand Factor. El malonildialdehído (MDA) se cuantificó por colorimetría. Las concentraciones de MDA se corrigieron por la concentración de proteínas en la suspensión de núcleos. Los resultados de concentración se calcularon con el programa informático Assay versión 4.0 (Bio-soft[®]). El fibrinógeno se determinó por técnica coagulométrica derivada del tiempo de protrombina y la PCR por nefelometría. La mutación C677T del gen *MTHFR* se determinó por PCR (MTHFR StripAssay TM).

La medición del espesor de la CIM (Fig. 1) se realizó con un ecógrafo ATL (Advantage Technologies Laboratory) modelo HDI 3500, con sonda electrónica lineal, con intervalo de frecuencias

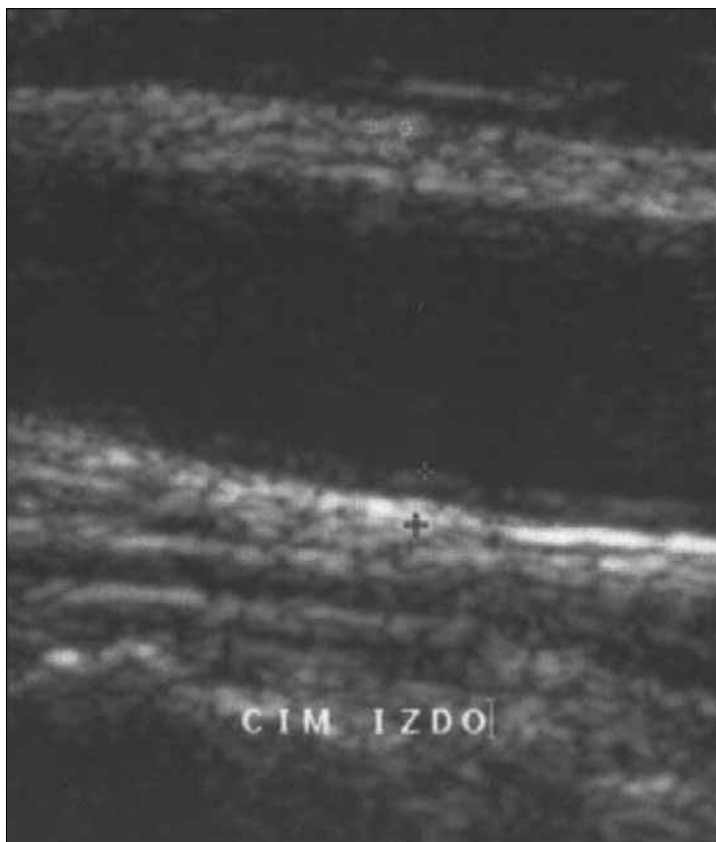


Figura 1. CIM carotideo.

Tabla II. Variables en la población del estudio.

	Placebo	Tratamiento
Edad (años)	69,81 ± 11,5	61,16 ± 18
Tiempo en hemodiálisis (meses)	46,24 ± 50	42,28 ± 54
Tensión arterial sistólica (mmHg)	140 ± 15	140 ± 25
Tensión arterial diastólica (mmHg)	75 ± 5	75 ± 15
Índice de masa muscular (kg/m ²)	25,66 ± 4,7	24,90 ± 4,3
Kt/V (Daugirdas 2. ^a generación)	1,358 ± 0,3	1,343 ± 0,3
nPCR dialítica (tasa catabólica proteínica)	0,944 ± 0,2	1,026 ± 0,2
Hemoglobina (g/dL)	10,60 ± 1,9	11,10 ± 1,4
Hematocrito (%)	32,5 ± 5,3	33,9 ± 4,8

Tabla II. Variables en la población del estudio. (Cont.)

Volumen corpuscular medio (fL)	95 ± 5	97 ± 7
Hierro sérico (µg/dL)	55,2 ± 17	54,6 ± 17
Ferritina (ng/mL)	382 ± 122	286 ± 143
Transferrina (mg/dL)	165 ± 25	161 ± 23
Capacidad de saturación del hierro (%)	34 ± 13	34 ± 9
AST (UI)	12 ± 9	11 ± 5
ALT (UI)	13 ± 5	14 ± 7
Bilirrubina total (mg/dL)	1,1 ± 2	0,5 ± 0,1
Proteínas totales (g/dL)	6,8 ± 05	6,6 ± 0,3
Albumina sérica (g/dL)	3,7 ± 03	3,8 ± 0,3
Creatinina sérica (mg/dL)	9,4 ± 2,3	9,7 ± 2,4
Colesterol total (mg/dL)	172 ± 35	165 ± 38
Colesterol LDL (mg/dL)	98 ± 31	92 ± 31
Colesterol HDL (mg/dL)	42 ± 21	40 ± 8
Triglicéridos (mg/dL)	161 ± 74	145 ± 90
Calcio × Fósforo	57,5 ± 15	56,2 ± 23
Parathormona (pg/mL)	300 ± 460	464 ± 567
Fibrinógeno (mg/dL)	479 ± 123	471 ± 123
Homocisteína basal (µM/L)	30,8 ± 13	35,1 ± 17
Homocisteína poscarga (µM/L)	62,3 ± 31	68,8 ± 28
Vitamina B ₁₂ (pg/mL)	472 ± 190	502 ± 178
Ácido fólico (ng/mL)	4,72 ± 1,2	5,17 ± 2,5
Folatos intraeritrocitarios (ng/mL)	396 ± 199	374 ± 199
Lipoproteína (a) (mg/dL)	37 ± 31	42 ± 35
Proteína C reactiva (mg/dL)	1,88 ± 2,2	1,13 ± 2
Factor de von Willebrand (%)	158 ± 49	152 ± 52
Malonildialdehído (µM/L)	17,2 ± 4,2	16,4 ± 3,4

de emisión de 5-12 MHz, por un experto ecografista, durante los dos meses previos al estudio y los dos meses posteriores [15]. La medida del CIM es la media de ambos lados izquierdo y derecho, y también se valora individualmente (lado izquierdo y derecho).

Diseño

Los pacientes se aleatorizaron mediante el uso de un programa informático en dos grupos, PBO (21 pacientes) y tratamiento (TTO) (25 pacientes). El tratamiento consistió en una dosis diaria de ácido fólico (5 mg), hidroxicoalamina (10 µg), piridoxina (10 mg) y vitamina C (200 mg). Se realizan controles basales y a los seis meses. Además, a los tres meses se determinaron los valores de Hcy, ácido fólico y vitamina B₁₂. Se recogieron los antecedentes CV y los eventos durante el estudio. Los criterios de diagnóstico de enfermedad CV, HTA, DM, tabaquismo e HVI fueron los internacionalmente aceptados por las sociedades científicas.

Análisis estadístico

Se utilizó el programa estadístico SPSS 9.0 para Windows. Comparamos las variables mediante *t* de Student y chi al cuadrado (χ^2) para la homogeneidad de ambos grupos. Analizamos todas las variables por el método Kolmogorov-Smirnov para una distribución normal. Las variables que pudieron acogerse a la normalidad como logaritmo neperiano (LN), se transformaron y se utilizaron con ese valor. En todos los casos el nivel exigido para el rechazo de la hipótesis nula fue del 95% de intervalo de con-

fianza (IC) ($p < 0,05$). Para variables cualitativas dicotómicas dentro de la normalidad utilizamos la prueba de probabilidad exacta de Fisher y la prueba de χ^2 para variables cualitativas mayor a dos valores. Con los parámetros no normales, usamos la prueba U de Mann-Whitney para muestras independientes y la prueba de los signos y Wilcoxon para las muestras relacionadas. Para variables cualitativas dicotómicas relacionadas usamos la prueba de McNemar. Para el análisis de asociación lineal entre pares de variables utilizaremos el coeficiente de correlación de Pearson. El análisis de supervivencia se realiza con regresión de Cox, así como el riesgo de mortalidad con el IC del 95%. Para conocer el riesgo de morbimortalidad CV y la influencia de los FR se ha utilizado la regresión logística de forma escalonada.

Resultados

Efecto de la intervención en los valores de Hcy y vitaminas

La Hcy en el grupo PBO no presenta diferencias significativas a los tres meses respecto al inicio, pero a los seis meses sus valores disminuyen ($p = 0,04$), el porcentaje es del 20% respecto al inicio ($n = 19$ supervivientes: inicio $29,9 \pm 14$ mg/dL; final 24 ± 7 mg/dL), mientras que en el grupo de TTO, ya hay diferencias significativas tanto al tercer ($p = 0,00$) como al sexto mes ($p = 0,00$), y el porcentaje de disminución es del 41% en los pacientes supervivientes ($n = 20$, inicio $36,1 \pm 18$ mg/dL; final $21,4 \pm 4$ mg/dL). Respecto a la vitamina B₁₂, áci-

Tabla III. Características de la muestra según factores de riesgo ($n = 46$)

	Placebo	Tratamiento
Sexo: Hombre	11 (52,4%)	16 (64%)
Mujer	10 (47,6%)	9 (36%)
Diabetes	7 (33,3%)	5 (20%)
Tabaco	7 (33,3%)	7 (28%)
Hipertrofia ventricular izquierda	10 (47,6%)	9 (36%)
Hipercolesterolemia	9 (42,9%)	8 (32%)
Cardiopatía isquémica	3 (14,3%)	2 (8%)
Insuficiencia cardíaca	5 (23,8%)	4 (16%)
Trombosis venosa	4 (19,0%)	3 (12%)
Enfermedad arterial periférica	3 (14,3%)	2 (8%)
Accidente cerebral vascular	4 (19,0%)	3 (12%)

Tabla IV. Presencia de la mutación C677T del gen *MTHFR* ($n = 46$).

	CC	CT	TT
Placebo	8	10	3
Tratamiento	9	12	4

CC: Pacientes sin mutación; CT: heterocigotos; TT: homocigotos para la mutación descrita.

Tabla V. Medidas basales del CIM ($n = 46$)

	Placebo ($n = 21$)	Tratamiento ($n = 25$)
Media CIM (mm)	$1,04 \pm 0,49$	$0,96 \pm 0,32$
CIM derecho (mm)	$0,98 \pm 0,43$	$0,90 \pm 0,35$
CIM izquierdo (mm)	$1,13 \pm 0,68$	$1,02 \pm 0,37$

CIM: espesor íntima media carotídeo; media: valor de la media aritmética del lado derecho e izquierdo.

do fólico y folatos IE, tanto al tercer como al sexto mes experimentan un incremento con diferencias significativas

Tabla VI. Resultados de Hcy y vitaminas tras la intervención.

Tiempo		0 mes ± DE	3 mes ± DE	6 mes ± DE	<i>p</i> (0-3 mes)	<i>p</i> (0-6 mes)
Hcy ^a	Placebo	3,32 ± 0,43 (<i>n</i> = 20)	3,40 ± 0,38 (<i>n</i> = 20)	3,13 ± 0,31 (<i>n</i> = 19)	0,071	0,045
	Tratamiento	3,44 ± 0,40 <i>n</i> = 23	3,19 ± 0,21 <i>n</i> = 23	3,03 ± 0,24 <i>n</i> = 20	0,007	0,000
Vitamina B ₁₂ (pg/mL)	Placebo	461 ± 188 <i>n</i> = 20	518 ± 295 <i>n</i> = 20	526 ± 208 <i>n</i> = 19	0,293	0,225
	Tratamiento	498 ± 181 <i>n</i> = 24	654 ± 338 <i>n</i> = 24	732 ± 267 <i>n</i> = 20	0,009	0,000
Ácido fólico ^a	Placebo	1,52 ± 0,30 <i>n</i> = 19	1,68 ± 0,66 <i>n</i> = 19	1,48 ± 0,36 <i>n</i> = 19	0,194	0,556
	Tratamiento	1,54 ± 0,44 <i>n</i> = 24	4,45 ± 1,28 <i>n</i> = 24	3,37 ± 1,13 <i>n</i> = 20	0,000	0,000
Folatos IE (ng/mL)	Placebo	385 ± 202 <i>n</i> = 18		286 ± 141 <i>n</i> = 18		0,063
	Tratamiento	358 ± 219 <i>n</i> = 20		1307 ± 804 <i>n</i> = 20		0,000

^a Valor en logaritmo neperiano.

respecto al comienzo del estudio en el grupo TTO, mientras que en el grupo PBO no hay diferencias en el tercer y el sexto mes (Tabla VI).

Hcy y morbimortalidad CV

Los valores medios de Hcy en los pacientes con eventos CV fueron al comienzo del estudio de 2,99 ± 0,31 comparados con aquellos que no los sufrieron, cuya media fue de 3,11 ± 0,26, sin diferencias significativas (en LN).

Influencia del ensayo sobre marcadores de disfunción endotelial e inflamación

Los valores medios de PCR (LN) fueron de 0,27 ± 1,27 en los pacientes con PBO

y de 0,27 ± 0,96 en pacientes en TTO. El fibrinógeno fue de 592 ± 101 mg/dL en los pacientes con PBO y de 545 ± 143 mg/dL en TTO. El FVW en los pacientes con PBO fue de 191 ± 37% y en TTO de 195 ± 31%, y el MDA presentó un valor de 15,4 ± 4,51 μM/L en el grupo PBO y en el grupo TTO de 14,11 ± 4,33 μM/L. Ninguno de ellos presentó diferencias significativas.

Influencia del ensayo sobre los valores de Hcy, analizando la presencia de la mutación C677T del gen MTHFR

Los niveles de Hcy tienden a ser mayores en los pacientes con la presencia del alelo mutado (CT y TT) (*p* = 0,08). Tras

la realización del estudio no hay diferencias significativas en los niveles de Hcy alcanzados tras la intervención entre los pacientes con mutación C677T del gen *MTHFR* y aquellos que no la presentan (Tabla VII).

PTHi y Hcy

La intervención no modifica los valores de PTH ni en el grupo PBO ni en TTO, y no hay diferencias significativas en su valor si comparamos ambos grupos (PBO: 394 ± 558 pg/mL, TTO 465 ± 606 pg/mL; $p = \text{NS}$). Previamente al estudio, como tras la intervención, hay una correlación positiva entre los valores de Hcy y PTHi (inicial $r = 0,365$, $p = 0,01$; final: $r = 0,387$, $p = 0,01$) (Fig. 2).

Hcy y albúmina

La Hcy y la albúmina al inicio del estudio guardan una correlación positiva ($r = 0,384$ $p = 0,00$), aunque tras el ensayo esta correlación se pierde.

Relación del CIM y el tratamiento con ácido fólico y vitaminas B₁₂, B₆ y C

Entre el grupo PBO y TTO, al finalizar el ensayo, se encuentran diferencias significativas, y es menor su valor en el grupo tratado respecto al PBO, en el tronco carotídeo derecho (PBO $1,25 \pm 0,28$ mm, TTO $1,02 \pm 0,25$ mm; $p = 0,01$), así como en la media de ambos lados (PBO $1,26 \pm 0,23$ mm, TTO $1,08 \pm 0,24$ mm; $p = 0,02$). En el tronco carotídeo izquierdo, los resultados fueron en el grupo PBO de $1,25 \pm 0,22$ mm, y en el TTO $1,12 \pm 0,31$ mm ($p = 0,16$). Si comparamos los valores medios del CIM al inicio y final del ensayo, el gru-

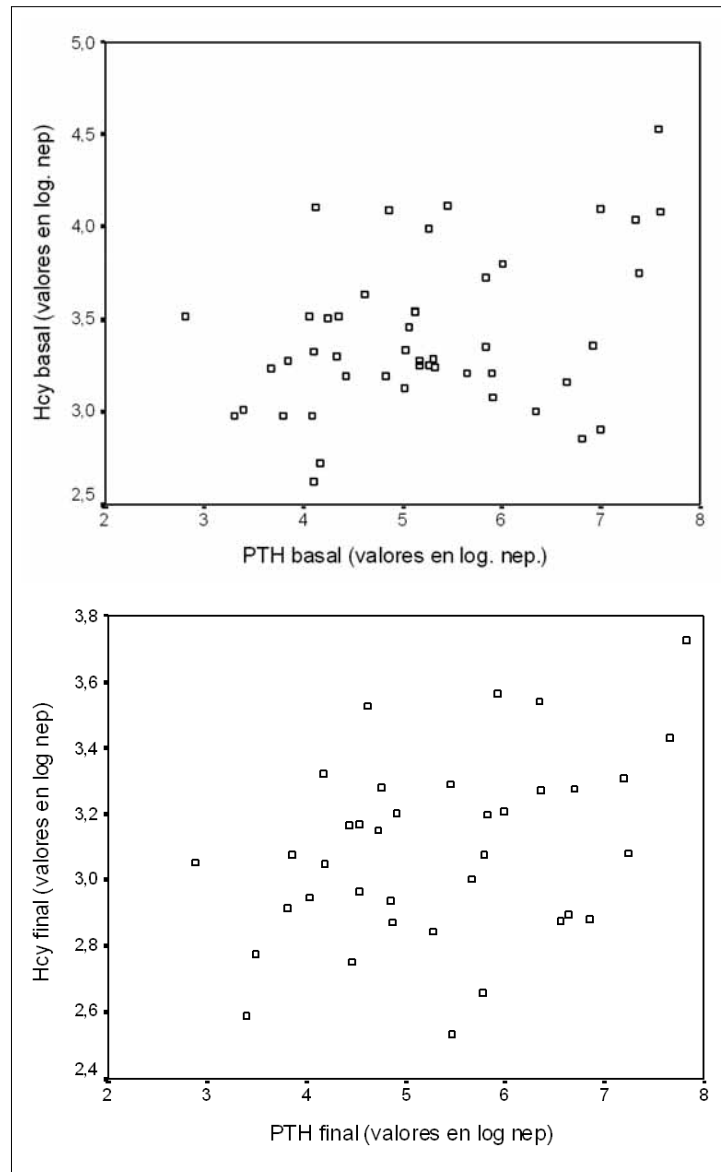


Figura 2. PTH y Hcy: correlación.

po TTO no presenta diferencias significativas en sus valores; inicio $0,95 \pm 0,32$ mm; final $1,08 \pm 0,24$ mm ($p = \text{NS}$). El grupo PBO presenta diferencias significativas, y el valor del CIM medio final es mayor que al inicio (inicio $1,01 \pm 0,44$ mm; final $1,26 \pm 0,23$ mm) ($p =$

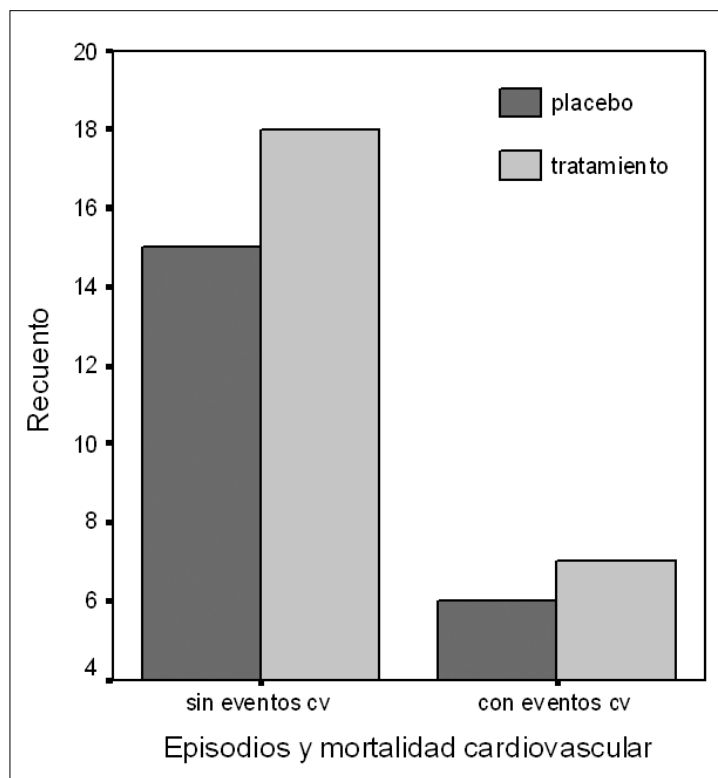


Figura 3. Morbimortalidad por causa cardiovascular.

Tabla VII. Valores de homocisteína según la mutación C677T del gen *MTHFR*.

Gen <i>MTHFR</i> (placebo)	<i>n</i>	Hcy	<i>p</i>
CC	8	23,16 ± 5,77	NS
CT	8	22,86 ± 6,47	
TT	3	29,55 ± 15,08	
Gen <i>MTHFR</i> (tratamiento)			
CC	7	20,89 ± 5,25	NS
CT	10	21,99 ± 4,56	
TT	2	24,56 ± 3,88	

0,02), teniendo en cuenta los valores perdidos por fallecimiento, ya que valoramos a los supervivientes en las cifras finales.

Influencia de la intervención sobre los eventos CV y mortalidad por causa CV

Durante el control clínico, 14 pacientes tuvieron diferentes eventos CV (cardiopatía isquémica, insuficiencia cardíaca, enfermedad arterial periférica, trombosis venosa, accidente cerebrovascular), y seis de ellos fallecieron por dichas causas durante el estudio. Un séptimo fallecimiento se debió a una insuficiencia respiratoria. No hubo diferencias significativas entre el grupo PBO y TTO en la aparición de enfermedad CV, ni tampoco en mortalidad por la misma causa (riesgo de mortalidad global IC 95%: 0,06-2,25; PBO: 0,32-1,24, TTO: 0,53-5,51) (Figs. 3 y 4). Analizamos todos los FR CV que no se han modificado durante el ensayo: tensión arterial, hemoglobina (anemia), DM, creatinina, proteínas totales, albúmina, colesterol total, colesterol LDL, colesterol HDL, triglicéridos, producto $Ca \times P$, PTH, fibrinógeno, PCR, Hcy, Lp(a), FvW y MDA, y su relación en cuanto a la aparición de eventos CV es durante los 6 meses del estudio. Tan sólo la albúmina (pacientes con episodios CV $3,6 \pm 0,41$ g/dL, sin episodios $3,9 \pm 0,29$ g/dL $p = 0,02$) y la Lp(a) (con episodios CV $58,64 \pm 38,97$ mg/dL, sin episodios CV $32,31 \pm 28,5$ mg/dL $p = 0,03$) presentan significación positiva para la aparición de eventos CV en los seis meses de estudio. Aplicamos una regresión logística de dichas variables de forma escalonada y observamos que tanto la Lp(a) como la albúmina presentan significación positiva (Tabla VIII).

Tabla VIII. Regresión logística escalonada: influencia de las variables sobre la predicción de eventos cardiovasculares (morbimortalidad) en los pacientes del estudio.

	B	SE	Wald	df	Sig	R	Exp(B)
Albúmina	-2,3879	1,1335	4,4380	1	0,0351	-0,2077	0,0918
Lp(a)	0,0239	0,0108	4,8948	1	0,0269	0,2263	1,0242
Constante	7,1914	4,2575	2,8531	1	0,0912		

Tabla IX. Regresión logística escalonada: influencia de los factores de riesgo sobre la muestra en la aparición de enfermedad cardiovascular durante los seis meses de estudio.

	B	SE	Wald	df	Sig	R	Exp(B)
Albúmina	-6,5919	2,9452	5,0094	1	0,0252	-0,2809	0,0014
Constante	22,9167	10,6141	4,6617	1	0,0308		
<hr/>							
χ^2 residual	2,642 (2 df)		Sig = 0,2669				
<hr/>							
	Puntuación			df	Sig	R	
FvW	1,9901			1	0,1583	0,0000	
Lp(a)	1,3921			1	0,2381	0,0000	

Si analizamos la influencia de los FR sobre la morbilidad CV (excluimos mortalidad), al final del estudio la albúmina (morbilidad CV $3,55 \pm 0,25$ g/dL, sin morbilidad CV $3,85 \pm 0,34$ g/dL $p = 0,00$), Lp(a) (morbilidad CV 62 ± 31 mg/dL, sin morbilidad CV 35 ± 31 mg/dL $p = 0,03$) y el FvW (morbilidad CV $210 \pm 17\%$, sin morbilidad CV $186 \pm 36\%$ $p = 0,02$) presentan significación positiva para la aparición de episodios de morbilidad durante el estudio. Al aplicar la regresión logística escalonada tan sólo la albúmina presenta significación positiva si analizamos los episodios de morbilidad por causa CV (Tabla IX).

Discusión

Los principales resultados de este ensayo no muestran a la Hcy como un FR CV, en los pacientes en HD. Sin embargo, el tratamiento con ácido fólico y vitaminas B₁₂, B₆ y C ha detenido la progresión del CIM en los pacientes tratados comparados al grupo PBO, independientemente de su efecto sobre la Hcy. El papel de la Hcy como FR en la población en HD se discute mucho, dado los resultados de los estudios hasta ahora publicados: autores como Moustapha et al [7], Bostom et al [8] y Mallamaci et al [6] comprobaron en estudios prospecti-

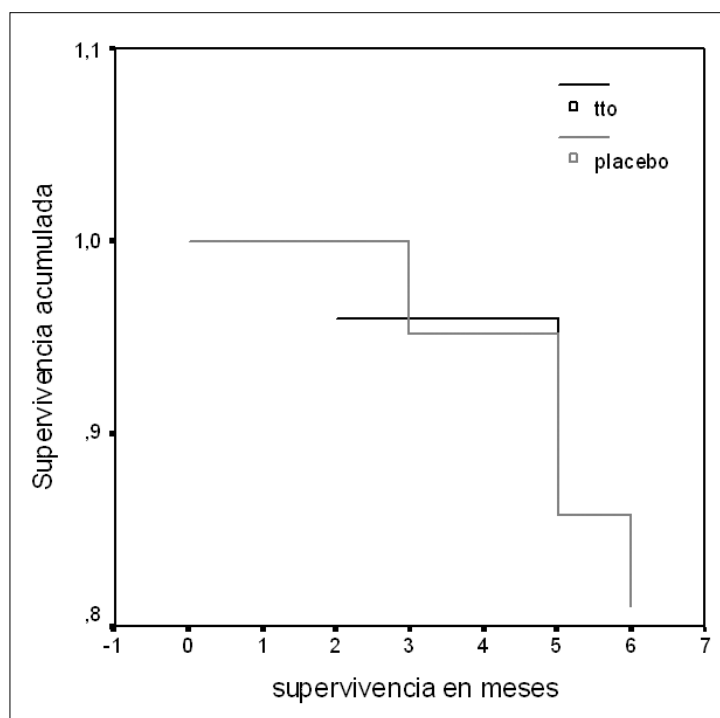


Figura 4. Función de supervivencia de los grupos PBO y TTO: $p = NS$.

vos la relación de la Hcy con la aparición de mayor frecuencia de eventos CV o aumento de mortalidad, pero otros autores, como Bayés et al [9], no encuentran dicha asociación; incluso investigadores como Suliman et al [16] y Wrone et al [10] relacionan a la HHcy con mayor supervivencia y con la aparición de menor frecuencia de eventos CV. La Hcy es transportada por la albúmina. Cuando ésta aumenta, se incrementa el valor de Hcy. Estos resultados son coincidentes con nuestro trabajo, y la albúmina es un factor reconocido de supervivencia en los pacientes en HD [17]. La malnutrición y la hipoalbuminemia pueden contribuir a la morbilidad y mortalidad por la disminución de su capacidad antioxidante: en plasma, la mayor parte

de los antioxidantes provienen de los grupos tioles, que se unen a la albúmina. Estos grupos sulfurados tienen capacidad de neutralizar el ácido hipocloroso y otros oxidantes [18]. La albúmina ha demostrado inhibir los radicales hidroxilo y la peroxidación lipídica que son dependientes del cobre [19]. La oxidación de los grupos tioles de la albúmina plasmática es uno de los marcadores del estrés oxidativo en la uremia, que es cuantitativamente una de las mayores fuentes de inducción oxidativa en el plasma [20]. La albúmina es la proteína con mayor capacidad para formar carbonilos en los pacientes urémicos [21] y puede actuar como proteína de unión para la oxidación de los carbohidratos, lípidos y proteínas. Como resultado de estos estudios se demuestra el potencial de riesgo de la hipoalbuminemia para la morbimortalidad CV en los pacientes con IRCd [22].

El papel del ácido fólico y las vitaminas B_{12} y B_6 sobre la HHcy en los pacientes en HD es limitado, y no alcanza a normalizar los valores basales como sucede en sujetos sin IRC [23]. De hecho, en nuestro estudio estos resultados han sido similares y no llegan a normalizar los valores de Hcy, e incluso sin llegar a haber significación positiva con el grupo PBO, al finalizar el estudio. El papel de la vitamina C sobre la Hcy no pretende disminuir sus niveles, sino actuar sobre uno de los mecanismos fisiopatológicos, como es el estrés oxidativo. Chambers administró vitamina C en dosis de 1 g a pacientes sanos y los valores de Hcy no se modificaron [24]. La Hcy, como aminoácido sulfurado, tiene capa-

cidad de autooxidarse y de formar peroxinitros. Las vitaminas C y E, como antioxidantes, podrían actuar sobre este mecanismo y mejorar la formación de óxido nítrico (NO), además de mejorar la vasodilatación endotelio dependiente. Nguyen-Khoa et al demostraron una correlación positiva entre PCR y ácido tio-barbitúrico como medida de la peroxidación lipídica en pacientes con IRC, pero también observaron una correlación negativa entre PCR y vitamina E, y justificaron que la inflamación podría relacionarse con la disminución de los niveles de antioxidantes [25]. Bayés et al demuestran la relación del estado inflamatorio y estrés oxidativo en la predicción de mortalidad en pacientes en HD; tanto la PCR como los Ac oxLDL fueron factores pronósticos de mayor mortalidad, pero no así a la HHcy [26]. La vitamina C en grandes dosis puede acumularse en oxalatos que pueden contribuir a aumentar el ión ferroso, y éste es un problema en los enfermos en tratamiento con hierro y puede haber una interacción con iones metálicos que pueden revertir las propiedades antioxidantes. Pero el ácido ascórbico en los pacientes dializados se elimina por esta técnica, sobre todo con altos flujos [27], y disminuye así su posible toxicidad. Cross et al comprueban que altas dosis de vitamina C en pacientes con IRC mejoran la vasodilatación endotelio dependiente [28] y May [29] observa, en pacientes sin IRC, que la vitamina C limita la oxidación de las partículas LDL y preserva el glutatión intracelular. Sin embargo, en nuestros resultados no hemos comprobado que la administración

conjunta con el tratamiento estándar de la HHcy mejore los marcadores de estrés oxidativo como el MDA, aunque en otros estudios realizados con pacientes en HD y en tratamiento con ácido fólico o derivados [26,30], estos resultados han sido diferentes, y se ha observado una relación entre este tratamiento y los marcadores de oxidación e inflamación independientemente también de su influencia sobre la Hcy.

La presencia de la mutación C677T del gen *MTHFR* en estos pacientes marca una tendencia a tener mayores valores de Hcy, y coincide con otros estudios ya realizados [31]. La labilidad de la enzima en esta mutación hace que su actividad se reduzca, y la actuación de la vía de la remetilación de la metionina es menor. Sin embargo, al finalizar el estudio estas diferencias desaparecen. En otros estudios realizados, la presencia del alelo mutado implica menor respuesta al tratamiento [32]. Las diferencias en nuestros resultados pueden justificarse, ya que los valores de Hcy finales conseguidos en ambos grupos no alcanzan significación.

Hemos encontrado una correlación positiva de la Hcy con la PTH, tanto al comienzo del estudio como al finalizar la intervención. En la bibliografía existente no hemos encontrado ningún hecho semejante, ni comentario al respecto. El aumento de PTH en los pacientes con IRC es paralelo a la progresión de su enfermedad y su presencia se relaciona con un aumento del riesgo CV en los pacientes urémicos. Al igual que la HHcy, el HPT se comporta como una toxina urémica y, aunque sus mecanis-

mos fisiopatológicos no sean comunes, ambos aportan daño endotelial y originan un aumento en el riesgo CV. Otros vínculos podrían presentarse, pero se requieren estudios más específicos para descubrir dicha relación.

El aumento del CIM carotídeo se ha asociado a la aterosclerosis y puede prever un aumento de riesgo CV, y no se asocia a estenosis ni a la disminución del flujo sanguíneo al paso por la arteria común carotídea [14]. El aumento de la capa CIM puede ser un marcador de la aterosclerosis en otro lugar del sistema arterial alejado del tronco carotídeo [33]. Diversos trabajos han relacionado al aumento del CIM con eventos CV: Salonen et al observan que el aumento de 0,1 mm en el CIM carotídeo se asociaba a un aumento de riesgo de IAM en un 11% [34]. En el estudio Róterdam hay una asociación del CIM con el riesgo de accidente cerebrovascular [14], y en el estudio prospectivo a seis años (ARIC) se observa un aumento de eventos CV en los pacientes con mayor CIM carotídeo [35], así como el aumento de su espesor con relación a la Hcy [36]. La administración del tratamiento ha determinado la progresión del CIM carotídeo, respecto al grupo placebo, independientemente de los valores de Hcy alcanzados y sin existir diferencias significativas en otros FR CV en ambos grupos. Estos resultados pueden relacionarse con el estudio ARIC [37], en el cual un menor nivel vitamínico C y E se asocia a un aumento del CIM. Gale et al relacionan un aumento del CIM con el descenso sérico de vitaminas antioxidantes (vitaminas C, E, betacaroteno) en pacien-

tes varones [38]. La causa de la disminución de la progresión del CIM en estos pacientes puede estribar en el efecto antioxidante del tratamiento recibido.

La Lp(a) y la hipoalbuminemia pueden predecir una mayor frecuencia de eventos CV en los pacientes estudiados, y la hipoalbuminemia, como factor aislado, predice el aumento de la morbilidad. El origen de la hipoalbuminemia, en estos enfermos, no es sólo por la baja ingesta proteica, sino también por otros factores relacionados con el estado inflamatorio, como las citocinas TNF- α e IL-6, que pueden inducir un estado catabólico [39]. Además, se relaciona estrechamente con la fisiopatogenia de la insuficiencia cardíaca y del estado cardiocirculatorio [40]. La Lp(a) suele estar elevada en los pacientes en diálisis y la causa estriba en el papel del riñón en el metabolismo de este lípido [41]. Se ha demostrado en estos enfermos su asociación con complicaciones vasculares: Cressman et al asocian altas cifras de Lp(a) con mayor riesgo de enfermedad CV en pacientes en HD [42]. El fenotipo de la apolipoproteína (a) puede ser más pronóstico para la enfermedad CV que la propia Lp(a): 167 pacientes dializados se estudiaron con el control de la edad, afectación coronaria y apolipoproteína (a), y se comprobó que la isoforma de alto peso molecular fue pronóstica de aterosclerosis carotídea [43].

En nuestro estudio no ha habido diferencias en ambos grupos PBO y TTO en cuanto a resultados de morbimortalidad final. Sin embargo, estos resultados se han hallado en un estudio relativamente limitado en el tiempo y con pocos

sujetos, aunque la tendencia puede indicar mayor supervivencia en el grupo de TTO respecto al PBO. Se necesitarían realizar estudios más amplios tanto en pacientes como en el tiempo de control clínico para poder confirmar estos resultados, y comprobar si realmente el tratamiento efectuado tiene un efecto beneficioso sobre la morbimortalidad de estos pacientes. El tratamiento se ha tolerado bien, sin encontrarse alteraciones bioquímicas ni clínicas durante el ensayo.

En conclusión, el tratamiento de los enfermos en tratamiento sustitutivo de

HD con ácido fólico y vitaminas B₁₂, B₆ y C, independientemente de alterar los niveles de Hcy, frena el avance del aumento del CIM carotídeo, respecto a los enfermos que no tomaban dicho tratamiento. La albúmina constituye todavía el mayor marcador de morbimortalidad CV, aunque también la Lp(a) puede predecir dicha situación. La Hcy no se comporta en este estudio como factor pronóstico de enfermedad CV, aunque su presencia se correlaciona con la PTH, presumiblemente por la elevación de ambas en la IRC.

Bibliografía

1. USRDS 2004 annual data report. *Am J Kidney Dis* 2005; 45: 8-280.
2. Valderrábano F, Berthoux FC, Jones EHP, Mehls O. Report on management of renal failure in Europe, XXV, 1994: end-stage renal disease and dialysis report. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11 (Suppl 1): 2-21.
3. Cheung AK, Sarnak MJ, Yan G, Dwyer JT, Heyka RJ, Rocco MV, et al. Atherosclerotic cardiovascular disease risks in chronic hemodialysis patients. *Kidney Int* 2000; 58: 353-62.
4. Mallamaci F, Tripepi G, Cutrupi S, Malatino LS, Zoccali C. Prognostic value of combined use of biomarkers of inflammation, endothelial dysfunction, and myocardial pathology in patients with ESRD. *Kidney Int* 2005; 67: 2330-7.
5. Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MU. Epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9 (Suppl 12): S16-23.
6. Mallamaci F, Zoccali C, Tripepi G, Fermo I, Benedetto FA, Cataliotti A, et al, CREED Investigators. Hyperhomocysteinemia predicts cardiovascular outcomes in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2002; 61: 609-14.
7. Moustapha A, Naso A, Nahlawi M, Gupta A, Arheart KL, Jacobsen DW, et al. Prospective study of hyperhomocysteinemia as an adverse cardiovascular risk factor in end-stage renal disease. *Circulation* 1998; 97: 138-41.
8. Bostom AG, Shemin D, Verhoef P, Nadeau MR, Jacques PF, Selhub J, et al. Elevated fasting total plasma homocysteine levels and cardiovascular disease outcomes in maintenance dialysis patients. A prospective study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997; 17: 2554-8.
9. Bayes B, Pastor MC, Bonal J, Juncá J, Hernández JM, Riutort N, et al. Homocysteine, C-reactive protein, lipid peroxidation and mortality in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18: 106-12.
10. Wrona EM, Hornberger JM, Zehnder JL, McCann LM, Coplon NS, Fortmann SP. Randomized trial of folic acid for prevention of cardiovascular events in end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 420-6.
11. Tremblay R, Bonnardeaux A, Geadah D, Busque L, Lebrun M, Ouimet D, et al. Hyperhomocysteinemia in hemodialysis patients: Effects of 12 month supplementation with hydro-soluble vitamins. *Kidney Int* 2000; 58: 851-8.
12. Woodside JV, Yarnell JW, McMaster D, Young IS, Harmon DL, McCrum EE, et al. Effect of B-group vitamins and antioxidant vitamins on hyperhomocysteinemia: a double-blind, randomized, factorial-design, controlled trial. *Am J Clin Nutr* 1998; 67: 858-66.
13. Perna AF, Ingresso D, Lombardi C, Acanfora F, Satta E, Cesare CM, et al. Possible mechanisms of homocysteine toxicity. *Kidney Int Suppl* 2003; 84: 137-40.
14. Bots ML, Hoes AW, Koudstaal PJ, Hofman A, Grobbee DE. Common carotid intima-

- media thickness and risk of stroke and myocardial infarction: the Rotterdam Study. *Circulation* 1997; 96: 1432-7.
15. Grant EG, Benson CB, Moneta GL, Alexandrov AV, Baker JD, Bluth EI, et al. Carotid artery stenosis: gray-scale and Doppler US diagnosis-Society of Radiologists in Ultrasound Consensus Conference. *Radiology* 2003; 229: 340-6.
 16. Suliman ME, Qureshi AR, Barany P, Stenvinkel P, Filho JC, Anderstam B, et al. Hyperhomocysteinemia, nutritional status, and cardiovascular disease in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2000; 57: 1727-35.
 17. Foley RN, Parfrey PS, Harnett JD, Kent GM, Murray DC, Barre PE. Hypoalbuminemia, cardiac morbidity, and mortality in end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol* 1996; 7: 728-36.
 18. Hu ML, Louie S, Cross CE, Motchnik P, Halliwell B. Antioxidant protection against hypochlorous acid in human plasma. *J Lab Clin Med* 1993; 121: 257-62.
 19. Halliwell B. Albumin—an important extracellular antioxidant? *Biochem Pharmacol* 1988; 37: 569-71.
 20. Himmelfarb J, McMonagle E, McMenamin E. Plasma protein thiol oxidation and carbonyl formation in chronic renal failure. *Kidney Int* 2000; 58: 2571-8.
 21. Himmelfarb J, McMonagle E. Albumin is the major plasma protein target of oxidant stress in uremia. *Kidney Int* 2001; 60: 358-63.
 22. Fung F, Sherrard DJ, Gillen DL, Wong C, Kestenbaum B, Seliger S, et al. Increased risk for cardiovascular mortality among malnourished end-stage renal disease patients. *Am J Kidney Dis* 2002; 40: 307-14.
 23. Dierkes J, Domrose U, Bosselmann KP, Neumann KH, Luley C. Homocysteine lowering effect of different multivitamin preparations in patients with end-stage renal disease. *J Ren Nutr* 2001; 11: 67-72.
 24. Chambers JC, McGregor A, Jean-Marie J, Obeid OA, Kooner JS. Demonstration of rapid onset vascular endothelial dysfunction after hyperhomocysteinemia: an effect reversible with vitamin C therapy. *Circulation* 1999; 99: 1156-60.
 25. Nguyen-Khoa T, Massy ZA, De Bandt JP, Kebede M, Salama L, Lambrey G, et al. Oxidative stress and haemodialysis: role of inflammation and duration of dialysis treatment. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16: 335-40.
 26. Bayes B, Pastor MC, Bonal J, Junca J, Hernández JM, Riutort N, et al. Homocysteine, C-reactive protein, lipid peroxidation and mortality in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18: 106-12.
 27. Stenvinkel P, Holmberg I, Heimbürger O, Diczfalusy U. A study of plasmalogen as an index of oxidative stress in patients with chronic renal failure. Evidence of increased oxidative stress in malnourished patients. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13: 2594-600.
 28. Cross JM, Donald AE, Nuttall SL, Deanfield JE, Woolfson RG, Macallister RJ. Vitamin C improves resistance but not conduit artery endothelial function in patients with chronic renal failure. *Kidney Int* 2003; 63: 1433-42.
 29. May JM. How does ascorbic acid prevent endothelial dysfunction? *Free Radic Biol Med* 2000; 28: 1421-9.
 30. Verhaar MC, Wever RM, Kastelein JJ, Van Dam T, Koomans HA, Rabelink TJ. 5-methyltetrahydrofolate, the active form of folic acid, restores endothelial function in familial hypercholesterolemia. *Circulation* 1998; 97: 237-41.
 31. Anwar W, Gueant JL, Abdelmouttaleb I, Adjalla C, Gerard P, Lemoel G, et al. Hyperhomocysteinemia is related to residual glomerular filtration and folate, but not to methylenetetrahydrofolate-reductase and methionine synthase polymorphisms, in supplemented end-stage renal disease patients undergoing hemodialysis. *Clin Chem Lab Med* 2001; 39: 747-52.
 32. Hauser AC, Hagen W, Rehak PH, Buchmayer H, Fodinger M, Papagiannopoulos M, et al. Efficacy of folic versus folic acid for the correction of hyperhomocysteinemia in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2001; 37: 758-65.
 33. Bots ML, Witteman JC, Grobbee DE. Carotid intima-media wall thickness in elderly women with and without atherosclerosis of the abdominal aorta. *Atherosclerosis* 1993; 102: 99-105.
 34. Salonen JT, Salonen R. Ultrasound B-mode imaging in observational studies of atherosclerotic progression. *Circulation* 1993; 87 (Suppl 3): 56-65.
 35. Chambless LE, Heiss G, Folsom AR, Rosamond W, Szklo M, Sharrett AR, et al. Association of coronary heart disease incidence with carotid arterial wall thickness and major risk factors: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study, 1987-1993. *Am J Epidemiol* 1997; 146: 483-94.
 36. Malinow MR, Nieto FJ, Szklo M, Chambless LE, Bond G. Carotid artery intimal-medial wall thickening and plasma homocyst(e)ine in asymptomatic adults. *The Atherosclerosis*

- Risk in Communities Study. *Circulation* 1993; 87: 1107-13.
37. Iribarren C, Folsom AR, Jacobs DR Jr, Gross MD, Belcher JD, Eckfeldt JH. Association of serum vitamin levels, LDL susceptibility to oxidation, and autoantibodies against MDA-LDL with carotid atherosclerosis. A case-control study. The ARIC Study Investigators. *Atherosclerosis Risk in Communities. Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997; 17: 1171-7.
 38. Gale CR, Ashurst HE, Powers HJ, Martyn CN. Antioxidant vitamin status and carotid atherosclerosis in the elderly. *Am J Clin Nutr* 2001; 74: 402-8.
 39. Bologa RM, Levine DM, Parker TS, Cheigh JS, Serur D, Stenzel KH, et al. Interleukin-6 predicts hypoalbuminemia, hypocholesterolemia, and mortality in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1998; 32: 107-14.
 40. Stenvinkel P, Heimbürger O, Paultre F, Diczfalussy U, Wang T, Berglund L, et al. Strong association between malnutrition, inflammation, and atherosclerosis in chronic renal failure. *Kidney Int* 1999; 55: 1899-911.
 41. Kronenberg F, Trenkwalder E, Lingenhel A, Friedrich G, Lhotta K, Schober M, et al. Renovascular arteriovenous differences in Lp(a) plasma concentrations suggest removal of Lp(a) from the renal circulation. *J Lipid Res* 1997; 38: 1755-63.
 42. Cressman MD, Heyka RJ, Paganini EP, O'Neil J, Skibinski CI, Hoff HF. Lipoprotein(a) is an independent risk factor for cardiovascular disease in hemodialysis patients. *Circulation* 1992; 86: 475-82.
 43. Kronenberg F, Kathrein H, König P, Neyer U, Sturm W, Lhotta K, et al. Apolipoprotein(a) phenotypes predict the risk for carotid atherosclerosis in patients with end-stage renal disease. *Arterioscler Thromb* 1994; 14: 1405-11.

**HIPERHOMOCISTEINEMIA COMO FACTOR DE RIESGO CARDIOVASCULAR
EN PACIENTES EN HEMODIÁLISIS: ESTUDIO PROSPECTIVO
Y ALEATORIZADO CON ÁCIDO FÓLICO Y VITAMINAS C, B₁₂ Y B₆**

Resumen. Introducción. *La hiperhomocisteinemia (HHcy) es un factor cardiovascular (CV) emergente implicado en la aterosclerosis vascular. Existe controversia sobre su efecto en pacientes sometidos a hemodiálisis (HD), así como la influencia del ácido fólico y vitamina B₁₂ sobre este parámetro. Objetivo. Analizar el efecto de la vitamina C añadida a la terapia estándar de la HHcy. Pacientes y métodos. Estudio aleatorizado a doble ciego de seis meses en 46 pacientes en HD; 21 pacientes recibieron placebo, y 25, tratamiento con ácido fólico (5 mg/día), hidroxycobalamina (10 µg/día), piridoxina (10 mg/día) y vitamina C (200 mg/día). Se determinó la mutación C677T del gen MTHFR, homocisteína (Hcy), vitaminas, reacción en cadena de la polimerasa, fibrinógeno, malonildialdehído, factor de von Willebrand, espesor íntima-media carotídeo (CIM) y eventos CV. Resultados. La presencia del alelo mutado CT y TT muestra valores más altos de Hcy respecto al grupo CC (p = 0,08); tras el tratamiento estas diferencias desaparecieron. Los niveles de Hcy descendieron un 41% en el grupo de tratamiento. Hubo correlación significativa entre Hcy y PTHi (p = 0,01). El CIM fue mayor en el grupo placebo respecto al tratamiento (p = 0,02). En la regresión logística, tanto la Lp(a) (p = 0,02) como la albúmina (p = 0,03) presentaron significación positiva como marcadores de eventos CV. No hubo resultados significativos en la influencia del tratamiento en la mortalidad CV. Conclusiones. La albúmina y la Lp(a) pueden utilizarse como marcadores de riesgo de eventos CV en los pacientes en HD. Los resultados sugieren que el tratamiento con ácido fólico y vitaminas B₁₂, B₆ y C puede influir en el grado de aterosclerosis, independientemente de sus efectos sobre la Hcy, y disminuye la progresión del aumento del CIM en los pacientes tratados, aunque esto no influye en la morbimortalidad CV durante el control clínico. [DyT 2005; 26: 99-114]*

Palabras clave. *Ácido fólico. Hemodiálisis. Homocisteína. Íntima-media carotídeo (CIM). Vitamina B₁₂. Vitamina C.*