

Tratamientos vitamínicos para disminuir la concentración de homocisteína: ¿reducen el riesgo de enfermedad cerebrovascular en prevención primaria?

Jesús Méndez-González, Elisabeth Rodríguez-Millán, Josep Julve, Francisco Blanco-Vaca

Introducción. La concentración plasmática elevada de homocisteína (Hcy) o hiperhomocisteinemia se asocia a un aumento del riesgo de enfermedad vascular en estudios de casos y controles, y, en menor grado, en estudios prospectivos.

Desarrollo. Han finalizado ya diversos grandes estudios aleatorios, doble ciego y controlados con placebo, que se realizaron con el objetivo de estudiar si había una reducción del riesgo vascular al disminuir la concentración plasmática de Hcy mediante tratamientos vitamínicos específicos (folatos y/o vitaminas B₁₂ y B₆). Su objetivo era analizar si esta estrategia reducía el riesgo de enfermedad cardiovascular (estudios HOPE, NORVIT, WAFACS y WENBIT) y cerebrovascular (estudio VISP) en un contexto de prevención secundaria. Los resultados obtenidos a partir de estos estudios y un metaanálisis, que incluye otros más pequeños hasta un total de 12, mostraron que el tratamiento disminuye la concentración plasmática de Hcy, pero no el riesgo vascular. Es, sin embargo, interesante señalar que un metaanálisis reciente que analizó los efectos de estos tratamientos vitamínicos detectó un efecto protector significativo en la prevención primaria del ictus. Estos datos son consistentes con el hecho de que la hiperhomocisteinemia se relaciona más con el riesgo cerebrovascular que con el cardiovascular. Y también con la observación reciente de que la suplementación con ácido fólico en las harinas está asociada con una disminución en la mortalidad por ictus en Estados Unidos y Canadá.

Conclusiones. Obviamente, estos datos requerirán de posterior confirmación, pero parece que ahora existen razones que permiten esperar un desenlace positivo de los estudios de intervención para disminuir la Hcy.

Palabras clave. Ácido fólico. Enfermedad cardiovascular. Enfermedad cerebrovascular. Enfermedad vascular. Hiperhomocisteinemia. Vitaminas.

Introducción

Las enfermedades vasculares suponen la principal causa de muerte en los países desarrollados, y el ictus es la tercera en orden de frecuencia [1]. Por ello, la investigación sobre factores de riesgo y un conocimiento mayor de los mecanismos que subyacen a sus causas pueden ayudar a identificar estrategias para reducir su incidencia. En este contexto, se ha descrito que una concentración aumentada de homocisteína (Hcy) supone un mayor riesgo de padecer enfermedad vascular. La Hcy es un aminoácido que se produce durante el metabolismo de la metionina y cuya concentración puede regularse mediante la administración de ácido fólico y vitaminas B₆ y B₁₂ [2]. El exceso de metionina derivado de la dieta o de proteína corporal en el organismo se metaboliza tal y como se describe en la figura. La Hcy es un producto intermediario en la biosíntesis de los aminoácidos metionina y cisteína, y puede metabolizarse a través de dos vías. Mediante la primera tiene lugar la reformación de metionina, bien

por la vía de la betaína, bien a través de la participación del enzima N⁵, N¹⁰-metilentetrahidrofolato reductasa (MTHFR), cuya actividad es dependiente de la presencia de ácido fólico y vitamina B₁₂. Por otro lado, si sigue la vía de la transulfuración, la Hcy dará lugar a cisteína, conversión que requiere la presencia de vitamina B₆. Cuando la actividad de alguno de estos enzimas es baja, la transformación de la Hcy se entorpece, y aumenta su concentración en sangre.

El posible papel patogénico de la Hcy empezó a considerarse a partir de que McCully observara en 1969 la alta prevalencia de enfermedad vascular que presentaban los pacientes con homocistinuria clásica, una enfermedad hereditaria caracterizada por concentraciones plasmáticas muy elevadas (más de 10 veces respecto de los valores de referencia, que suele situarse entre 10 y 15 μM/L) de Hcy [3]. Estos pacientes presentaban, por tanto, hiperhomocisteinemia grave, y ello causaba la eliminación de homocisteína en la orina, de ahí el término homocistinuria. Se han descrito muchas causas de hiper-

Institut de Recerca; Servicio de Bioquímica; Hospital de la Santa Creu i Sant Pau (J. Méndez-González, E. Rodríguez-Millán, J. Julve, F. Blanco-Vaca). CIBER de Diabetes y Enfermedades Metabólicas Asociadas (CIBERDEM) (E. Rodríguez-Millán, J. Julve, F. Blanco-Vaca). Departamento de Bioquímica y Biología Molecular; Universitat Autònoma de Barcelona; Barcelona, España (J. Méndez-González, E. Rodríguez-Millán, F. Blanco-Vaca).

Correspondencia:

Dr. Francisco Blanco Vaca.
Servicio de Bioquímica.
Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Sant Antoni M. Claret, 167.
E-08025 Barcelona.

E-mail:

fblancova@santpau.cat

Fax:

+34 932 919 196.

Financiación:

Trabajo financiado por la Fundació Marató de TV3 (proyecto 060410) a F.B.V. y por el FIS PI07-1067 a J.J. CIBERDEM es una iniciativa del Instituto de Salud Carlos III.

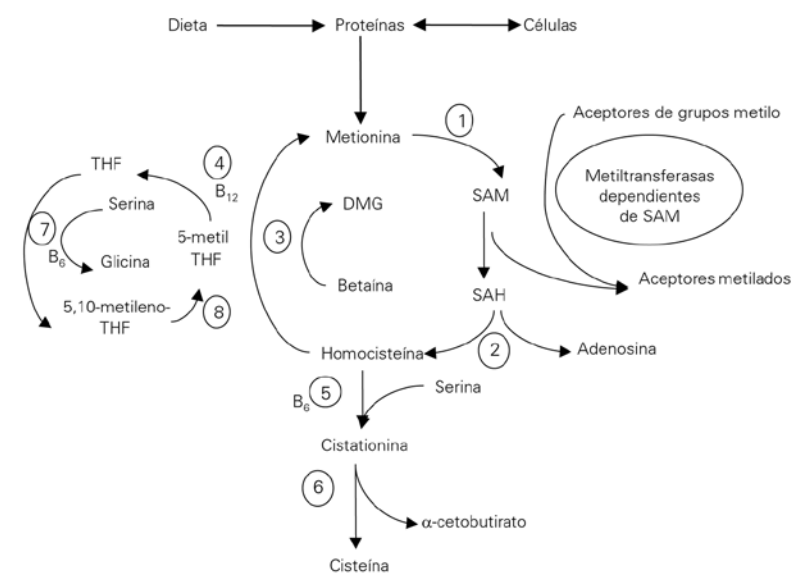
Acceptado tras revisión externa:
09.10.09.

Cómo citar este artículo:

Méndez-González J, Rodríguez-Millán E, Julve J, Blanco-Vaca F. Tratamientos vitamínicos para disminuir la concentración de homocisteína: ¿reducen el riesgo de enfermedad cerebrovascular en prevención primaria? Rev Neurol 2010; 50: 235-44.

© 2010 Revista de Neurología

Figura. Vías metabólicas implicadas en la regulación de la homocisteína. B₆: vitamina B₆; B₁₂: vitamina B₁₂; CH₃: grupo metilo; DMG: dimetilglicina; SAH: S-adenosilhomocisteína; SAM: S-adenosilmetionina; THF: tetrahidrolato. Enzimas: 1: metionina adenosiltransferasa; 2: S-adenosilmocisteína hidrolasa; 3: betaína-homocisteína metiltransferasa; 4: 5-metiltetrahidrolato-homocisteína metiltransferasa; 5: cistationina β-sintasa; 6: cistationina γ-liasa; 7: serina hidroximetiltransferasa; 8: 5,10-metilenotetrahidrolato reductasa (MTHFR).



homocisteinemia tanto grave como moderada. Entre las causas de la primera se cuentan alrededor de una docena de defectos genéticos [4,5], fallo renal [6] y deficiencias de vitaminas (ácido fólico, vitaminas B₁₂ y B₆) [7]. Entre las causas de la hiperhomocisteinemia moderada (< 30 μM/L) se cuentan concentraciones subóptimas de las vitaminas mencionadas o disminución de la función renal, el sedentarismo, el tabaquismo, la vejez [8] y un número de fármacos, entre los que se incluyen el metotrexato, antiepilépticos, inhibidores de bombas de protones y fibratos [9]. En este contexto, es también oportuno tener en cuenta que diversos estudios en modelos animales y celulares sugieren que el aumento de la concentración plasmática de Hcy podría causar o agravar la enfermedad vascular [10-12].

Por todo ello, el objetivo de este trabajo es revisar en detalle los resultados obtenidos de los estudios de intervención realizados para estudiar si las terapias vitamínicas (diferentes combinaciones de ácido fólico, vitamina B₁₂ y/o vitamina B₆) utilizadas para tratar la hiperhomocisteinemia moderada disminuyen el riesgo vascular en un contexto de prevención secundaria. Estas terapias, *a priori* seguras y baratas, se habían demostrado extremadamente

eficaces en disminuir el riesgo vascular de pacientes afectados de homocistinuria clásica [13].

Estudios observacionales

En 1997, 19 centros europeos desarrollaron un estudio para valorar la magnitud del riesgo asociado al aumento de las concentraciones plasmáticas de Hcy y para examinar la posible interacción entre éste y otros factores de riesgo convencionales, como hipercolesterolemia, tabaquismo e hipertensión [14]. Para ello se escogieron 750 casos con enfermedad vascular y 800 controles menores de 60 años de ambos sexos. Las conclusiones fueron que el riesgo relativo (RR) para un sujeto con concentración plasmática de Hcy basal elevada (sujetos con concentración plasmática de Hcy en el quintil superior comparados con el resto de sujetos) fue de 2,2 (intervalo de confianza al 95%, IC 95% = 1,6-2,9). Al comparar los RR en combinación con otros factores de riesgo, se observó una interacción compatible con un modelo multiplicativo, con RR asociados a hipercolesterolemia, tabaco e hipertensión de 2,1, 4,6 y 11,3, respectivamente.

En 2002 se publicó un metaanálisis [15] en el que se recogieron los datos de 30 estudios, tanto prospectivos como retrospectivos. Se incluyeron 5.073 casos de cardiopatía isquémica y 1.113 casos de ictus. Los estudios prospectivos mostraron un riesgo asociado a concentraciones plasmáticas elevadas de Hcy menor que los retrospectivos. Aun así, teniendo en cuenta únicamente dichos estudios prospectivos, se estimó que una reducción del 25% en las concentraciones plasmáticas normales de Hcy (considerándose ésta como 12 μM/L) estaría asociada con una disminución del 11% (*odds ratio*, OR = 0,89; IC 95% = 0,83-0,96) en el riesgo de cardiopatía isquémica y del 19% (OR = 0,81; IC 95% = 0,69-0,95) en el riesgo de ictus. También en 2002, Wald et al publicaron otro metaanálisis [16] en el que se recogieron datos de 72 estudios (n = 16.849 casos de pacientes con enfermedad vascular) y en los que se determinó la prevalencia de un polimorfismo funcional (C677T) en el gen que codifica la enzima MTHFR. Los individuos que portan la secuencia TT se estima que presentan una elevación en las concentraciones plasmáticas de Hcy de aproximadamente un 20% [17] y, dado que el genotipo no cambia a lo largo de la vida, permite análisis conocidos como aleatorización mendeliana. Así, se calcularon los riesgos asociados a un aumento de 5 μM/L para cardiopatía isquémica, tromboembolismo venoso e ictus. Además, se seleccionaron 20 estudios prospectivos (n =

3,820) en los que se midieron las concentraciones plasmáticas de Hcy y se calculó igualmente el riesgo asociado a un incremento de 5 $\mu\text{M/L}$. Las OR obtenidas para cardiopatía isquémica fueron 1,42 (IC 95% = 1,11-1,84) en los estudios genéticos y 1,32 (IC 95% = 1,19-1,45) en los estudios prospectivos. En el caso del tromboembolismo venoso, fue de 1,6 (IC 95% = 1,15-2,22) en los estudios genéticos (no había estudios prospectivos en este caso), mientras que en el caso del ictus fueron de 1,65 (IC 95% = 0,66-4,13) en los estudios genéticos y 1,59 (IC 95% = 1,29-1,96) en los estudios prospectivos. A partir de estos datos, se estimó que disminuir las concentraciones plasmáticas de Hcy en 3 $\mu\text{M/L}$ (una disminución más modesta que en las estimaciones previas) reduciría el riesgo de cardiopatía isquémica en un 16% (IC 95% = 11-20%), el de tromboembolismo venoso en un 25% (IC 95% = 8-38%) y el de ictus cerebral en un 24% (IC 95% = 15-33%).

Klerk et al [18] seleccionaron 40 estudios retrospectivos en un metaanálisis atendiendo al genotipo C677T del gen *MTHFR*. Se incluyeron 11.162 casos y 12.758 controles, y se observó una OR para cardiopatía isquémica de 1,16 (IC 95% = 1,05-1,28) para los TT. Por otra parte, se demostró que existía una heterogeneidad significativa entre los resultados obtenidos en poblaciones europeas frente a las norteamericanas (OR = 1,14 frente a 0,87, respectivamente). Este hecho podría explicarse en parte por la introducción en Estados Unidos y Canadá del suplemento con ácido fólico en las harinas en 1998 con el objetivo de disminuir el riesgo de espina bífida. Dicho suplemento disminuyó las diferencias en las concentraciones plasmáticas de Hcy entre portadores y no portadores del polimorfismo C677T de la *MTHFR* y podría haber minimizado el efecto esperado. Dicha heterogeneidad también se observó en un metaanálisis posterior, publicado por Lewis et al [19], en el que se recogieron los datos de 80 estudios prospectivos y retrospectivos y en el que se encontró una OR para cardiopatía isquémica en Europa, Norteamérica y Australia de 1,08, 0,93 y 1,04, respectivamente, mientras que ascendió hasta 1,23 en Asia y 2,61 en Oriente Medio.

Estudios de intervención con objetivos de prevención secundaria

Las conclusiones a las que llegaron los trabajos observacionales motivaron la puesta en marcha, hace entre 5 y 10 años, de distintos estudios de intervención. Éstos pretendían estudiar las consecuencias que tendría reducir las concentraciones plasmá-

ticas de Hcy mediante la administración de ácido fólico, vitamina B₁₂ y/o vitamina B₆ en pacientes que habían sufrido enfermedad vascular. Este tratamiento había conseguido efectos espectaculares en pacientes afectados de homocistinuria clásica [13]. De entre los estudios publicados recientemente se han seleccionado cinco, por ser aquéllos que incluyen un mayor número de sujetos y ser, al mismo tiempo, estudios aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo, con una duración de tratamiento superior a dos años y que tienen como punto de análisis final la existencia de algún tipo de evento clínico de causa vascular, así como la mortalidad cardiovascular y/o total. Estos estudios son el *Vitamin Intervention for Stroke Prevention* (VISP), el *Norwegian Vitamin Trial* (NORVIT), el *Heart Outcome Prevention Evaluation* (HOPE), el *Women's Antioxidant and Folic Acid Cardiovascular Study* (WAFACS) y el *Western Norway B Vitamin Intervention Trial* (WENBIT). Debe especificarse que, al considerar el riesgo de ictus, éste incluye cualquier tipo de déficit focal neurológico que persista al menos 24 horas, sin especificar si su origen es isquémico o hemorrágico (salvo en el estudio VISP, que se centra únicamente en los del primer tipo). También se ha juzgado interesante analizar los datos de un metaanálisis de estudios de intervención en prevención secundaria en el que se incluyen, entre otros, los tres primeros estudios citados.

Estudio VISP [20]

Diseño

Se seleccionaron 3.680 adultos que habían sufrido infartos cerebrales isquémicos no invalidantes y se asignaron aleatoriamente a dos grupos. Uno de ellos recibió un tratamiento con dosis altas de ácido fólico y vitaminas B₆ y B₁₂. Al otro grupo, considerado como control, se le administraron dosis muy bajas de las mismas vitaminas. Se calculó el riesgo de ictus de repetición a los dos años, así como el riesgo de enfermedad coronaria y el de muerte global (Tabla I).

Resultados

El riesgo de ictus, cardiopatía isquémica y muerte no fue diferente entre ambos tipos de intervención.

Limitaciones del estudio y otros comentarios

La concentración plasmática media de Hcy en los sujetos estudiados fue inferior a 14 $\mu\text{M/L}$, una cantidad posiblemente demasiado baja como para que el tratamiento mostrara un efecto sustancial. Debe tenerse en cuenta que el estudio se realizó en Estados Unidos y que su comienzo coincidió (en 1998) con

Tabla I. Estudio *Vitamin Intervention for Stroke Prevention* (VISP) [20].

	Grupo 1	Grupo 2
Número de sujetos ($n = 3.680$) ^a	1.827	1.853
Tratamiento (dosis diarias) ^b	Dosis altas de: Ácido fólico: 2,5 mg Vitamina B ₆ : 25 mg Vitamina B ₁₂ : 0,4 mg	Dosis bajas de: Ácido fólico: 20 µg Vitamina B ₆ : 200 µg Vitamina B ₁₂ : 6 µg
[Hcy] _{plasma} basal (µM/L)	13,4	13,4
Media de variación en la [Hcy] _{plasma} (µM/L)	-2,4	-0,3
<i>End point</i> (RR tras dos años de tratamiento) ^c		
Ictus isquémico	1,0 (IC 95% = 0,8-1,3)	–
Cardiopatía isquémica	0,9 (IC 95% = 0,7-1,2)	–
Muerte global	0,9 (IC 95% = 0,7-1,1)	–

IC 95%: intervalo de confianza al 95%; RR: riesgo relativo. ^a Criterio de inclusión: ictus isquémico no invalidante; ^b Estudio realizado en Estados Unidos, país que utiliza el suplemento de folatos en la harina; ^c a) Una disminución en la [Hcy] plasmática de 3 µM/L en el grupo que recibió las dosis más bajas de vitaminas se relacionó con una reducción del 10% en el riesgo de ictus ($p = 0,05$), un 26% en eventos relacionados con cardiopatía isquémica ($p < 0,001$) y un 16% ($p = 0,001$) en el riesgo total de muerte. b) En el grupo de pacientes con concentraciones de vitamina B₁₂ consideradas normales (incluidas entre los percentiles 25 y 95), se observó una reducción del 21% en el riesgo global de eventos ($p = 0,049$).

el inicio de la campaña de suplemento con ácido fólico en las harinas, como se ha mencionado previamente. Por tanto, la prevalencia de sujetos con concentraciones plasmáticas bajas de ácido fólico e hiperhomocisteinemia, que serían aquéllos en teoría más susceptibles de beneficiarse del tratamiento, se redujo drásticamente, y ello podría haber condicionado los resultados. También podría ser necesaria una duración mayor del tratamiento, ya que los dos años de duración del estudio podrían haber sido insuficientes. Obviamente, otra posibilidad es que la Hcy sea un marcador de riesgo y no un factor causal de enfermedad vascular. Sin embargo, sí se demostró que una disminución de 3 µM/L en el grupo que recibió las dosis más bajas se relacionaba con una reducción del 10% en el riesgo de ictus ($p = 0,05$), un 26% en eventos relacionados con la cardiopatía isquémica ($p < 0,001$) y un 16% en el riesgo total de muerte ($p = 0,001$). En un análisis posterior del estudio [21] se tuvieron en cuenta diversas circunstancias que podrían haber enmascarado los resultados, como los tratamientos con vitamina B₁₂ por vía parenteral o pacientes con posible malabsorción de

la vitamina. Así, se excluyeron de él aquellos sujetos con concentraciones muy bajas o altas de vitamina B₁₂ (< 250 y > 637 pM/L). En el subgrupo restante de 2.155 pacientes sí se observó una reducción del 21% en el riesgo de eventos (ictus, cardiopatía isquémica o muerte) ($p = 0,049$), y se concluyó que los niveles de vitamina B₁₂ pueden modular los efectos del tratamiento vitamínico en un contexto de fortificación de las harinas con ácido fólico.

Estudio NORVIT [22]

Diseño

El estudio incluyó 3.749 pacientes que habían sufrido un infarto de miocardio en los siete días previos a la aleatorización y que procedían de zonas de Noruega donde no se había suplementado la harina con ácido fólico. Los pacientes se distribuyeron en cuatro grupos que recibieron diariamente distintas cantidades de vitaminas y/o ácido fólico. Se determinó el RR de reinfarto de miocardio, ictus o muerte debida a cardiopatía isquémica a los 40 meses (Tabla II).

Resultados

El RR no disminuyó con el tratamiento, y la tendencia fue incluso a un ligero aumento con cada una de las terapias ensayadas.

Limitaciones del estudio y otros comentarios

Se ha propuesto que determinadas dosis de ácido fólico pueden alterar la función endotelial y promover el crecimiento celular a través de mecanismos independientes del descenso de la concentración de Hcy. Ello explicaría el aumento en la frecuencia de reestenosis del tratamiento con *stents* que aparece en un estudio con pacientes tratados con ácido fólico, vitamina B₁₂ y vitamina B₆ [23]. Además, la vitamina B₆ puede alterar el crecimiento celular, la función inmunitaria, el metabolismo del colesterol o inhibir la angiogénesis [24]. Sin embargo, estas explicaciones serían también aplicables al resto de estudios de intervención realizados, que, en general, utilizan dosis más altas de vitaminas que las empleadas en el NORVIT.

Estudio HOPE [25]

Diseño

El estudio incluyó 5.522 pacientes mayores de 55 años afectados de alguna forma de enfermedad vascular o diabetes, que son equivalentes en riesgo cardiovascular, tanto de zonas con suplemento de ácido fólico (Estados Unidos, Canadá) como de otras donde éste no tuvo lugar (Brasil y Europa Oc-

Tabla II. Estudio *Norwegian Vitamin Trial (NORVIT)* [22].

	Grupo 1	Grupo 2	Grupo 3	Grupo 4
Número de sujetos ($n = 3.749$) ^a	937	935	934	943
Tratamiento (dosis diarias) ^b	Ácido fólico: 0,8 mg Vitamina B ₆ : 40 mg Vitamina B ₁₂ : 0,4 mg	Ácido fólico: 0,8 mg Vitamina B ₁₂ : 0,4 mg	Vitamina B ₆ : 40 mg	Placebo
[Hcy] _{plasma} basal ($\mu\text{M/L}$)	13,1	12,9	13,3	13,2
Media de variación en la [Hcy] _{plasma} ($\mu\text{M/L}$)	-3,6	-3,1	0	+0,4
End point (RR tras 40 meses de tratamiento)				
Reinfarto de miocardio, ictus o muerte por cardiopatía isquémica	1,22 (IC 95% = 1,00-1,50)	1,08 (IC 95% = 0,93-1,25)	1,14 (IC 95% = 0,98-1,32)	—
Reinfarto de miocardio	1,23 (IC 95% = 0,99-1,52)	1,06 (IC 95% = 0,91-1,24)	1,17 (IC 95% = 1,00-1,37)	—
Ictus	0,83 (IC 95% = 0,47-1,47)	1,02 (IC 95% = 0,68-1,51)	0,81 (IC 95% = 0,54-1,20)	—

IC 95%: intervalo de confianza al 95%; RR: riesgo relativo. ^a Criterio de inclusión: infarto de miocardio en los siete días previos a la aleatorización; ^b Estudio realizado en Noruega, país sin suplemento de folatos en la harina.

Tabla III. Estudio *Heart Outcome Prevention Evaluation (HOPE)* [25].

	Grupo 1	Grupo 2
Número de sujetos ($n = 5.522$) ^a	2.758	2.764
Tratamiento (dosis diarias) ^b	Ácido fólico: 2,5 mg Vitamina B ₆ : 50 mg Vitamina B ₁₂ : 1 mg	Placebo
[Hcy] _{plasma} basal/media de variación en la [Hcy] _{plasma} ($\mu\text{M/L}$)	12,2	12,2
Media de variación en la [Hcy] _{plasma} ($\mu\text{M/L}$)	-2,4	+0,8
End point (riesgo relativo)		
Infarto de miocardio, ictus o muerte por causas vasculares globales	0,95 (IC 95% = 0,84-1,07)	—
Muerte por causas vasculares globales	0,96 (IC 95% = 0,81-1,13)	—
Infarto de miocardio	0,96 (IC 95% = 0,85-1,14)	—
Ictus	0,75 (IC 95% = 0,59-0,97) ^c	—

IC 95%: intervalo de confianza al 95%. ^a Criterios de inclusión: sujetos mayores de 55 años con historia de enfermedad vascular o diabetes; ^b Estudio realizado en Estados Unidos, Canadá, Brasil y Europa Occidental; ^c Riesgo significativo. El 72% de los pacientes del estudio eran residentes en regiones con suplemento de folatos en la harina.

cidental). A estos pacientes se les administró, o bien un tratamiento diario a base de ácido fólico y vitaminas B₆ y B₁₂, o bien un placebo. Se calculó el RR de infarto de miocardio, ictus y muerte por causas vasculares, tanto en combinación como de forma independiente (Tabla III).

Resultados

El RR global mostró una tendencia no significativa a disminuir.

Limitaciones del estudio y otros comentarios

El tratamiento con ácido fólico y vitaminas B₆ y B₁₂

Tabla IV. Estudio Women's Antioxidant and Folic Acid Cardiovascular Study (WAFACS) [29].

	Grupo 1	Grupo 2
Número de sujetos ($n = 5.442$) ^a	2.721	2.721
Tratamiento (dosis diarias) ^b	Ácido fólico: 2,5 mg Vitamina B ₆ : 50 mg Vitamina B ₁₂ : 1 mg	Placebo
[Hcy]plasma basal ($\mu\text{M/L}$) ($n = 150$ en cada grupo)	12,1	12,5
Mediana de variación en la [Hcy] _{plasma} ($\mu\text{M/L}$) ($n = 150$ en cada grupo)	-2,3	-0,7
<i>End point</i> (RR a los 7,3 años de tratamiento)		
Enfermedad vascular global	1,03 (IC 95% = 0,90-1,15)	
Infarto de miocardio	0,87 (IC 95% = 0,63-1,22)	
Ictus	1,14 (IC 95% = 0,82-1,57)	
Muerte por causa vascular global	1,01 (IC 95% = 0,76-1,35)	

IC 95%: intervalo de confianza al 95%; RR: riesgo relativo. ^a Criterios de inclusión: sujetos con historia de enfermedad vascular ($n = 3.492$) o ≥ 3 factores de riesgo coronario ($n = 1.950$); ^b Estudio realizado en Estados Unidos, en regiones con suplemento de folatos en la dieta desde 1998.

no consiguió reducir la incidencia de eventos vasculares. En este caso, sin embargo, sí pareció disminuir el RR de ictus (0,75; IC 95% = 0,59-0,97). Hay que señalar, sin embargo, que el número de ictus fue bastante menor que el de eventos coronarios, y que el intervalo de confianza obtenido para dicho riesgo fue muy amplio. Por tanto, los resultados podrían deberse al azar. Sin embargo, se sabe que la enfermedad vascular es una entidad profundamente heterogénea. Así, el ictus parece asociarse con patología de pequeños vasos, mientras que el infarto de miocardio lo hace con patología de grandes vasos, y existen estudios que sugieren que la concentración plasmática de Hcy tiende a relacionarse con la primera de ellas [26]. Cabe señalar, además, que el 72% de los pacientes vivía en zonas con suplemento de ácido fólico, por lo que es posible que el número de pacientes con valores realmente altos en las concentraciones plasmáticas de Hcy se haya visto reducido en gran medida, y este subgrupo es el que teóricamente más se ha de ver beneficiado por el tratamiento.

Otro estudio publicado con posterioridad y también derivado del HOPE analizó [27] la eficacia del tratamiento en la prevención del tromboembolismo venoso. Los resultados fueron similares, con un RR de 1,01 (IC 95% = 0,66-1,53). Aunque se desconoce el número de pacientes que presentaban anteceden-

tes de tromboembolismo, estos datos están en consonancia con el estudio VITRO [28]. En este caso, la terapia vitamínica no redujo el riesgo de enfermedad tromboembólica en pacientes hiperhomocisteinémicos, aunque paradójicamente sí produjo una tendencia no significativa a disminuir en normohomocisteinémicos. Sin embargo, cabe señalar las limitaciones que suponen el reducido tamaño muestral ($n = 701$) y tiempo de seguimiento (2,5 años) del estudio.

Estudio WAFACS [29]

Diseño

El estudio incluyó 5.442 mujeres residentes en Estados Unidos enroladas en un estudio sobre vitaminas antioxidantes y riesgo vascular. Los criterios de inclusión incluían una historia de enfermedad vascular ($n = 3.492$) o contar con tres o más factores de riesgo coronario ($n = 1.950$). Se distribuyeron en dos grupos que recibieron, o bien un placebo, o bien una dosis combinada de ácido fólico, vitamina B₆ y vitamina B₁₂ durante 7,3 años. Se estableció el RR para infarto de miocardio, ictus y muerte por causas vasculares (Tabla IV).

Resultados

El RR no se modificó para ninguno de los eventos establecidos como puntos finales. Tratándose, además, del primer estudio que incluyó sujetos sin historia previa de enfermedad vascular, tampoco se observaron diferencias estadísticamente significativas en el RR de este subgrupo.

Limitaciones del estudio y otros comentarios

Todas las participantes en el estudio pertenecían al ámbito profesional de la salud y vivían en zonas donde se comenzó el suplemento con ácido fólico, por lo que el riesgo de padecer estados carenciales de folatos era muy bajo. Además, se permitía el uso de complementos vitamínicos por debajo de las dosis diarias recomendadas en Estados Unidos, aunque posteriormente se estableció que entre el 11-13% de participantes tomaba suplementos por encima de estas dosis. Así, en el grupo placebo, la proporción de mujeres con concentraciones plasmáticas consideradas bajas de ácido fólico (< 7 ng/mL) pasó del 34,7% al inicio del estudio a únicamente un 1,3% al final de él.

Estudio WENBIT [30]

Diseño

Se seleccionaron 3.096 sujetos a los que se había realizado una angiografía coronaria y que, al igual que

Tabla V. Estudio *Western Norway B Vitamin Intervention Trial (WENBIT)* [30].

	Grupo 1	Grupo 2	Grupo 3	Grupo 4
Número de sujetos ($n = 3.096$) ^a	771	769	771	779
Tratamiento (dosis diarias) ^b	Ácido fólico: 0,8 mg Vitamina B ₆ : 40 mg Vitamina B ₁₂ : 0,4 mg	Ácido fólico: 0,8 mg Vitamina B ₁₂ : 0,4 mg	Vitamina B ₆ : 40 mg	Placebo
[Hcy] _{plasma} basal ($\mu\text{M/L}$)	–	–	–	–
Media de variación en la [Hcy] _{plasma} ($\mu\text{M/L}$)	–2,8		0	
<i>End point</i> (RR tras 38 meses de tratamiento)	Con ácido fólico frente a sin ácido fólico ^c		Con vitamina B ₆ frente a sin vitamina B ₆ ^c	
Infarto de miocardio, angina inestable, ictus o muerte	1,09 (IC 95% = 0,90-1,32)		0,90 (IC 95% = 0,74-1,09)	
Infarto de miocardio	1,21 (IC 95% = 0,95-1,56)		0,85 (IC 95% = 0,66-1,09)	
Ictus	0,72 (IC 95% = 0,44-1,17)		0,87 (IC 95% = 0,54-1,40)	

IC 95%: intervalo de confianza al 95%; RR: riesgo relativo. ^aCriterio de inclusión: realización previa de angiografía coronaria; ^bEstudio realizado en Noruega, país sin suplemento con folatos en la harina; ^cEl diseño del estudio implica una comparación 2 × 2: la primera comparación se establece entre los dos grupos que recibieron ácido fólico (grupos 1 y 2) frente a los dos que no lo hicieron (grupos 3 y 4); la segunda, entre los dos grupos que recibieron vitamina B₆ (grupos 1 y 3) frente a aquéllos que no la recibieron (grupos 2 y 4).

en el estudio NORVIT, provenían de diferentes zonas de Noruega donde no habían suplementado las harinas con folatos. Se dividieron en cuatro grupos a los que se administraron diferentes dosis de ácido fólico, vitamina B₁₂, B₆ o placebo. Se realizó un análisis 2 × 2 en el que se compararon los grupos que recibieron ácido fólico frente a aquéllos que no lo tomaron, y los grupos a los que se administró vitamina B₆ frente a aquéllos que no la recibieron. Se determinó el RR de infarto de miocardio, ictus o muerte a los 38 meses (período de seguimiento medio) (Tabla V).

Resultados

El RR no mostró diferencias significativas con ninguno de los tratamientos ensayados.

Limitaciones del estudio y otros comentarios

El estudio tuvo que terminar prematuramente debido al aparente aumento en el riesgo de cáncer (no significativo) que se había observado en el estudio NORVIT, lo que podría haber enmascarado los resultados. Sin embargo, el período de seguimiento medio (38 meses) fue superior al de otros estudios, como el VISP, por lo que no puede asumirse como una limitación exclusiva de este estudio. Por otro lado, y a pesar de que las diferencias no fueron significativas, el RR de ictus sí mostró una tendencia

Tabla VI. Primer metaanálisis del efecto del tratamiento vitamínico sobre el riesgo vascular, cardiovascular, cerebrovascular y de mortalidad global ($n = 16.958$) [31].

	Riesgo relativo (IC 95%)
Enfermedad vascular global	0,95 (0,88-1,03)
Cardiopatía isquémica	1,04 (0,92-1,17)
Ictus	0,86 (0,71-1,04) ^a
Ictus (excluyendo estudio VISP)	0,76 (0,63-0,93) ^a
Mortalidad global	0,96 (0,88-1,04)

IC 95%: intervalo de confianza al 95%; VISP: *Vitamin Intervention for Stroke Prevention*. ^aRiesgo significativo.

a disminuir en los grupos tratados con ácido fólico (RR = 0,72; IC 95% = 0,44-1,17).

Metaanálisis de estudios de intervención en prevención secundaria

En 2006, Bazzano et al publicaron un metaanálisis de estudios de intervención en prevención secundaria

Tabla VII. Segundo metaanálisis del efecto del tratamiento vitamínico sobre el riesgo cerebrovascular estratificado por duración del tratamiento, porcentaje de disminución de la concentración plasmática de Hcy, suplementación con folatos en la harina e historia previa de ictus ($n = 16.841$) [33].

	Riesgo relativo (IC 95%)	<i>p</i>
Total	0,82 (0,68-1,00) ^a	0,045
Duración del tratamiento		
≤ 36 meses	1,00 (0,83-1,21)	0,950
≥ 36 meses	0,71 (0,57-0,87) ^a	0,001
Disminución de Hcy		
< 20%	0,89 (0,55-1,42)	0,620
≥ 20%	0,77 (0,63-0,94) ^a	0,012
Suplemento con folatos en la harina		
Sí	0,89 (0,55-1,42)	0,620
No	0,75 (0,62-0,91) ^a	0,003
Historia previa de ictus		
Sí	1,04 (0,84-1,29)	0,710
No	0,75 (0,62-0,90) ^a	0,002

Hcy: homocisteína; IC 95%: intervalo de confianza al 95%. ^a Riesgo significativo.

[31] (Tabla VI). De entre 165 publicaciones potencialmente relevantes, se seleccionaron 12 (incluyendo los estudios VISP, NORVIT y HOPE) conforme a diversos criterios de inclusión, entre ellos una correcta aleatorización y una duración del tratamiento de al menos seis meses. La suma total de sujetos participantes ascendió a 16.958 y la potencia estadística para detectar un 10% de reducción en el riesgo vascular era de un 84,2%, mientras que para la mortalidad global era de un 64,1%. Los resultados obtenidos mostraron la tendencia observada en los estudios ya comentados. Así, el RR que presentaron los individuos a los que se les había administrado ácido fólico respecto al de los controles fue de 0,95 (IC 95% = 0,88-1,03) para enfermedad vascular, 1,04 (IC 95% = 0,92-1,17) para cardiopatía isquémica, 0,86 (IC 95% = 0,71-1,04) para ictus y 0,96 (IC 95% = 0,88-1,04) para mortalidad global. Como se puede apreciar, nuevamente fue el ictus la patología que parece que podría beneficiarse en alguna medida del tratamiento.

Otros estudios se encuentran actualmente en marcha y serán recogidos por el *B-Vitamin Treatment*

Trialist' Collaboration [32], con lo que se prevé que el análisis se realizará sobre unos 50.000 sujetos. A la espera de estos trabajos, la conclusión preliminar de los autores del metaanálisis fue que la suplementación con ácido fólico no reduce el riesgo de enfermedad vascular ni de mortalidad entre pacientes con antecedentes de enfermedad vascular, es decir, en un contexto de prevención secundaria.

Análisis de intervenciones con vitaminas en un contexto de prevención primaria del ictus

Los estudios de intervención con vitaminas realizados hasta el momento se han basado fundamentalmente en sujetos seleccionados por tener una historia de enfermedad vascular, especialmente cardiopatía isquémica, y donde los antecedentes de ictus podrían haberse incluido, pero sin considerarlos como criterio de inclusión. Por tanto, se trata de un contexto de prevención secundaria fundamentalmente cardiovascular. Así, teniendo en cuenta el hecho de que la patología vascular es una entidad heterogénea, cabe citar un aspecto sobre el metaanálisis de 2006 publicado por Bazzano [31]. En él se recoge que, si bien la exclusión de algún estudio no permitía alcanzar significación estadística para cambios en el riesgo cardiovascular, no sucedía lo mismo en el caso del ictus. En este sentido, la exclusión del estudio VISP llevaría a la obtención de un RR para ictus de 0,76 (IC 95% = 0,63-0,93), y precisamente este estudio es el único en el que los pacientes fueron seleccionados a partir de una historia de ictus previo y no de cardiopatía isquémica (Tabla VI).

Un nuevo metaanálisis, publicado en 2007 [33], estudió la relación entre la intervención con ácido fólico y la prevención del ictus (Tabla VII). También en este caso todos los estudios incluidos, salvo el VISP [20], se basaron en prevención primaria o, al menos, el ictus no era criterio de inclusión. Los resultados de este análisis mostraron que el tratamiento con ácido fólico redujo significativamente el riesgo de ictus en un 18%. Adicionalmente, en análisis estratificados, los mayores beneficios se observaron en aquellos estudios con una duración mayor de 36 meses (RR = 0,71; IC 95% = 0,57-0,87), con una disminución en las concentraciones plasmáticas de Hcy mayores del 20% (RR = 0,77; IC 95% = 0,63-0,94), sin fortificación o fortificación parcial con ácido fólico (RR = 0,75; IC 95% = 0,62-0,91) y ausencia de antecedentes de ictus (RR = 0,75; IC 95% = 0,62-0,90). Cabe también recordar que estos datos serían consistentes con la mayor asociación entre ictus y con-

centraciones plasmáticas elevadas de Hcy respecto de la mostrada por la cardiopatía isquémica [14-17].

En este sentido, un estudio reciente ha analizado la evolución de la mortalidad cerebrovascular a partir de la fortificación de la dieta con ácido fólico introducida en las harinas en Estados Unidos y Canadá desde 1998 [34]. Para ello se comparó la mortalidad por ictus en estos países entre 1990 y 1997 y entre 1998 y 2002 frente a la observada en Inglaterra y Gales (países en los que no hubo suplementación). Así, en Estados Unidos se encontró una variación del -0,3% anual entre 1990-1997 y del -2,9% anual entre 1998-2002, mientras que en Canadá la variación fue de un -1% anual en el primer período frente a un -5,4% en el segundo. En Inglaterra y Gales, sin embargo, no hubo cambios significativos entre 1990-1997 y 1998-2002, por lo que se concluyó que, a pesar de la falta de aleatorización y control del estudio, los datos (aunque no lo demuestran) son consistentes con que la fortificación con ácido fólico disminuye las muertes por ictus, en este caso en un contexto que se supone mayoritariamente de prevención primaria. Es necesario señalar, sin embargo, que este descenso de la mortalidad por ictus en Norteamérica no fue acompañado de una disminución en su incidencia.

Se debe tener en cuenta, sin embargo, que los datos no permiten concluir si la terapia vitamínica es realmente más eficaz a la hora de disminuir la incidencia de ictus respecto a otros tipos de enfermedad vascular. Este efecto podría ser, en realidad, extensible a la prevención primaria de la cardiopatía isquémica u otras formas de enfermedad vascular aparte del ictus, y ello constituye un área para futuros estudios. En cualquier caso, y de confirmarse los datos presentados, deberán definirse con precisión aquellos subgrupos en los que la terapia vitamínica sería beneficiosa.

Conclusiones y perspectivas de futuro

Numerosos estudios observacionales han mostrado la existencia de una relación entre concentraciones plasmáticas de Hcy elevadas y el aumento del riesgo vascular. Contrariamente a lo esperado, los grandes estudios de intervención recientes con tratamiento vitamínico, aunque en general disminuyeron las concentraciones plasmáticas de Hcy, no redujeron el riesgo cardiovascular asociado. Sin embargo, algunos estudios apuntan a un posible papel beneficioso en la prevención primaria del ictus. Diversas razones podrían explicar esta falta de concordancia. Primero, podría ser que la suplementación con áci-

do fólico, vitamina B₁₂ y/o vitamina B₆ tuviera un papel protector en prevención primaria, más que en prevención secundaria, y la práctica totalidad de los estudios de intervención recogidos hasta ahora se basan en esta última. Adicionalmente, lo que denominamos enfermedad vascular es, en realidad, una entidad profundamente heterogénea, por lo que diferentes tipos de patologías (coronaria, cerebral, periférica) podrían comportarse de forma diferente. Es también posible que la duración del seguimiento o las distintas dosis usadas como tratamiento en cada trabajo hayan contribuido a las diferencias observadas en distintos estudios. Por último, las concentraciones de partida de Hcy podrían no haber sido lo suficientemente elevadas como para que la terapia vitamínica mostrara efectos positivos. Los trabajos actualmente en marcha probablemente aportarán nuevos datos que ayudarán a delimitar el verdadero papel del tratamiento de la hiperhomocisteinemia en la prevención del riesgo vascular.

Bibliografía

1. Casas JP, Bautista LE, Smeeth L, Sharma P, Hingorani AD. Homocysteine and stroke: evidence on a causal link from mendelian randomisation. *Lancet* 2005; 365: 224-32.
2. Stipanuk MH. Sulfur amino acid metabolism: pathways for production and removal of homocysteine and cysteine. *Annu Rev Nutr* 2004; 24: 539-77.
3. McCully KS. Vascular pathology of homocysteinemia: implications for the pathogenesis of arteriosclerosis. *Am J Pathol* 1969; 56: 111-28.
4. Rozen R. Genetic modulation of homocysteinemia. *Semin Thromb Hemost* 2000; 26: 255-61.
5. Wang J, Huff AM, Spence JD, Hegele RA. Single nucleotide polymorphism in CTH associated with variation in plasma homocysteine concentration. *Clin Genet* 2004; 65: 483-6.
6. Spence JD, Cordy P, Kortas C, Freeman D. Effect of usual doses of folate supplementation on elevated plasma homocyst(e)ine in hemodialysis patients: no difference between 1 and 5 mg daily. *Am J Nephrol* 1999; 19: 405-10.
7. Allen RH, Stabler SP, Savage DG, Lindenbaum J. Metabolic abnormalities in cobalamin (vitamin B₁₂) and folate deficiency. *Faseb J* 1993; 7: 1344-53.
8. Nygard O, Refsum H, Ueland PM, Vollset SE. Major lifestyle determinants of plasma total homocysteine distribution: the Hordaland Homocysteine Study. *Am J Clin Nutr* 1998; 67: 263-70.
9. Dierkes J, Westphal S. Effect of drugs on homocysteine concentrations. *Semin Vasc Med* 2005; 5: 124-39.
10. Zhou J, Werstuck GH, Lhotak S, de Koning AB, Sood SK, Hossain GS, et al. Association of multiple cellular stress pathways with accelerated atherosclerosis in hyperhomocysteinemic apolipoprotein E-deficient mice. *Circulation* 2004; 110: 207-13.
11. Austin RC, Lentz SR, Werstuck GH. Role of hyperhomocysteinemia in endothelial dysfunction and atherothrombotic disease. *Cell Death Differ* 2004; 11 (Suppl 1): S56-64.
12. Wang G, Woo CW, Sung FL, Siow YL, O K. Increased monocyte adhesion to aortic endothelium in rats with hyperhomocysteinemia: role of chemokine and adhesion molecules. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002; 22: 1777-83.
13. Yap S, Boers GH, Wilcken B, Wilcken DE, Brenton DP, Lee PJ, et al. Vascular outcome in patients with homocystinuria

- due to cystathionine beta-synthase deficiency treated chronically: a multicenter observational study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001; 21: 2080-5.
14. Graham IM, Daly LE, Refsum HM, Robinson K, Brattstrom LE, Ueland PM, et al. Plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease. The European Concerted Action Project. *JAMA* 1997; 277: 1775-81.
 15. Homocysteine and risk of ischemic heart disease and stroke: a meta-analysis. *JAMA* 2002; 288: 2015-22.
 16. Wald DS, Law M, Morris JK. Homocysteine and cardiovascular disease: evidence on causality from a meta-analysis. *BMJ* 2002; 325: 1202.
 17. Brattstrom L, Wilcken DE, Ohrvik J, Brudin L. Common methylenetetrahydrofolate reductase gene mutation leads to hyperhomocysteinemia but not to vascular disease: the result of a meta-analysis. *Circulation* 1998; 98: 2520-6.
 18. Klerk M, Verhoef P, Clarke R, Blom HJ, Kok FJ, Schouten EG. MTHFR 677C-->T polymorphism and risk of coronary heart disease: a meta-analysis. *JAMA* 2002; 288: 2023-31.
 19. Lewis SJ, Ebrahim S, Davey-Smith G. Meta-analysis of MTHFR 677C-->T polymorphism and coronary heart disease: does totality of evidence support causal role for homocysteine and preventive potential of folate? *BMJ* 2005; 331: 1053.
 20. Toole JF, Malinow MR, Chambless LE, Spence JD, Pettigrew LC, Howard VJ, et al. Lowering homocysteine in patients with ischemic stroke to prevent recurrent stroke, myocardial infarction, and death: the Vitamin Intervention for Stroke Prevention (VISP) randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 291: 565-75.
 21. Spence JD, Bang H, Chambless LE, Stampfer MJ. Vitamin Intervention for Stroke Prevention Trial: an efficacy analysis. *Stroke* 2005; 36: 2404-9.
 22. Bonna KH, Njolstad I, Ueland PM, Schirmer H, Tverdal A, Steigen T, et al. Homocysteine lowering and cardiovascular events after acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2006; 354: 1578-88.
 23. Lange H, Suryapranata H, De Luca G, Borner C, Dille J, Kallmayer K, et al. Folate therapy and in-stent restenosis after coronary stenting. *N Engl J Med* 2004; 350: 2673-81.
 24. Matsubara K, Mori M, Akagi R, Kato N. Anti-angiogenic effect of pyridoxal 5'-phosphate, pyridoxal and pyridoxamine on embryoid bodies derived from mouse embryonic stem cells. *Int J Mol Med* 2004; 14: 819-23.
 25. Lonn E, Yusuf S, Arnold MJ, Sheridan P, Pogue J, Micks M, et al. Homocysteine lowering with folic acid and B vitamins in vascular disease. *N Engl J Med* 2006; 354: 1567-77.
 26. Undas A, Stepien E, Plicner D, Zielinski L, Tracz W. Elevated total homocysteine is associated with increased platelet activation at the site of microvascular injury: effects of folic acid administration. *J Thromb Haemost* 2007; 5: 1070-2.
 27. Ray JG, Kearon C, Yi Q, Sheridan P, Lonn E. Homocysteine-lowering therapy and risk for venous thromboembolism: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2007; 146: 761-7.
 28. Den Heijer M, Willems HP, Blom HJ, Gerrits WB, Cattaneo M, Eichinger S, et al. Homocysteine lowering by B vitamins and the secondary prevention of deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a randomized, placebo-controlled, double-blind trial. *Blood* 2007; 109: 139-44.
 29. Albert CM, Cook NR, Gaziano JM, Zaharris E, MacFadyen J, Danielson E, et al. Effect of folic acid and B vitamins on risk of cardiovascular events and total mortality among women at high risk for cardiovascular disease: a randomized trial. *JAMA* 2008; 299: 2027-36.
 30. Ebbing M, Bleie O, Ueland PM, Nordrehaug JE, Nilsen DW, Vollset SE, et al. Mortality and cardiovascular events in patients treated with homocysteine-lowering B vitamins after coronary angiography: a randomized controlled trial. *JAMA* 2008; 300: 795-804.
 31. Bazzano LA, Reynolds K, Holder KN, He J. Effect of folic acid supplementation on risk of cardiovascular diseases: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 2006; 296: 2720-6.
 32. Clarke R, Armitage J, Lewington S, Collins R. Homocysteine-lowering trials for prevention of vascular disease: protocol for a collaborative meta-analysis. *Clin Chem Lab Med* 2007; 45: 1575-81.
 33. Wang X, Qin X, Demirtas H, Li J, Mao G, Huo Y, et al. Efficacy of folic acid supplementation in stroke prevention: a meta-analysis. *Lancet* 2007; 369: 1876-82.
 34. Yang Q, Botto LD, Erickson JD, Berry RJ, Sambell C, Johansen H, et al. Improvement in stroke mortality in Canada and the United States, 1990 to 2002. *Circulation* 2006; 113: 1335-43.

Vitamin treatments that lower homocysteine concentration: can they decrease cerebrovascular disease in primary prevention?

Introduction. High plasma homocysteine (Hcy) concentration or hyperhomocysteinemia is associated with an increased vascular risk of disease in case-control studies and, to a lesser extent, in prospective studies.

Development. Several large randomized, double-blind, placebo-controlled trials have been already conducted using specific vitamin therapies with the aim of reducing secondary cardiovascular (HOPE, NORVIT, WAFACS and WENBIT studies) and cerebrovascular (VISP study) disease risk. The results from these major secondary prevention trials and one meta-analysis, that included other smaller studies up to 12 of them, showed that treatment decreased plasma Hcy concentration but failed to reduce cardiovascular risk. It is nevertheless noteworthy that a recent meta-analysis addressing the effects of these vitamin treatments on cerebrovascular risk found a positive effect on primary stroke prevention. These data would be consistent with the fact that increased Hcy is known to be associated more strongly with stroke risk than with cardiovascular risk. Moreover, folic acid supplementation in grain food has recently been shown to be associated with a decreased stroke incidence in USA and Canada.

Conclusions. Obviously, these data on primary stroke prevention will require extensive confirmation. However, there now appear to be more reasons to expect a positive outcome of Hcy intervention studies.

Key words. Cardiovascular diseases. Cerebrovascular diseases. Folic acid. Hyperhomocysteinemia. Vascular diseases. Vitamins.