

LA HIPERHOMOCISTEINEMIA COMO FACTOR DE RIESGO VASCULAR
EN HEMODIALIZADOS CRONICOSHERNAN TRIMARCHI^{1,2}, PABLO YOUNG², MARIA L. DIAZ³, JUAN SCHROPP¹,
MARIANO FORRESTER¹, EMILIO FREIXAS¹¹Servicio de Nefrología, ²Servicio de Clínica Médica, ³Servicio de Medicina Nuclear,
Hospital Británico de Buenos Aires, Argentina

Resumen La homocisteína es un factor de riesgo independiente de enfermedad cardiovascular en la población general, y juega un rol protagónico en el desarrollo de la aterogénesis y las trombosis vasculares, sobre todo en pacientes con insuficiencia renal. Así pues, los pacientes en hemodiálisis están bajo los efectos tóxicos de la hiperhomocisteinemia, presente en cerca del 90% de estos pacientes. En nuestra experiencia hemos encontrado que el ácido fólico es un tratamiento eficaz para disminuir los niveles de homocisteína, y el agregado de metilcobalamina intravenosa potencia este efecto; sin embargo, la metilcobalamina por sí sola fue insuficiente para normalizar la homocisteinemia. A lo largo del tiempo, un grupo de pacientes requirió dosis más elevadas de ácido fólico para corregir la hiperhomocisteinemia. Los pacientes homocigotas y, en menor medida heterocigotas para la variante termolábil C677T de la enzima metilentetrahidrofolato reductasa (MTHFR), presentaron una actividad catalítica reducida reflejada en la necesidad de una mayor dosis de ácido fólico para normalizar los niveles de homocisteína. Los efectos trombóticos vasculares fueron similares en todos los pacientes respecto a las variantes genéticas de la enzima metilentetrahidrofolato reductasa, sugiriendo que el tratamiento de la hiperhomocisteinemia es importante para disminuir el riesgo de trombosis. Sin embargo, también la hipohomocisteinemia, asociada generalmente a estados de desnutrición, se asocia a mayor mortalidad. Si bien se considera a la hiperhomocisteinemia como un factor de riesgo vascular en los pacientes con insuficiencia renal, aún no se determinó en esta población si su corrección se asocia a una disminución de la tasa de enfermedad vascular y de trombosis. No obstante, ante los hallazgos mencionados y dado el bajo riesgo y la buena tolerancia al tratamiento vitamínico, creemos útil conocer los niveles de folato, cobalamina y homocisteína en los pacientes renales crónicos y comenzar un tratamiento precoz para mantener homocisteinemias de $10 \pm 5 \mu\text{mol/l}$.

Palabras clave: MTHFR, homocisteína, ácido fólico, metilcobalamina, trombosis, hemodiálisis

Abstract *Hyperhomocysteinemia as a vascular risk factor in chronic hemodialysis patients.* Homocysteine is an independent risk factor for cardiovascular disease in the general population. In addition, it plays a main role in the development of atherogenesis and thrombosis, particularly in end-stage renal disease patients. Therefore, hemodialysis patients are under the burden of homocysteine toxic effects, present in nearly 90% of dialysis patients. Our group found that folic acid is an efficient therapeutic approach to decrease homocysteine levels, and the addition of intravenous methylcobalamin potentiates this effect; however, methylcobalamin alone was unsuccessful to normalize homocysteine levels. With time a group of patients required a higher dose of folic acid to reduce hyperhomocysteinemia. Patients homozygous and, to a lesser extent heterozygous, to the C677T thermolabile variant of methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) presented a reduced catalytic activity and required a higher folic acid dose. Vascular-access thrombotic events were similar in all patients according to the variants of the enzyme, suggesting that treating hyperhomocysteinemia was the key to lower the risk of thromboses. Noteworthy, hypohomocysteinemia, generally accompanying malnourishment, is associated to higher mortality. Albeit hyper-homocysteinemia is considered a vascular risk factor in renal failure patients, it has not yet been established in this population if its correction is associated with a decrease in the rate of vascular disease and thrombosis. However, given the mentioned evidence about the low risk and good tolerance of vitamin therapy, we believe it useful to know folate, cobalamin and homocysteine blood levels in chronic renal patients and start a prompt treatment, which may prove adequate to maintain homocysteine levels of $10 \pm 5 \mu\text{mol/l}$.

Key words: MTHFR, homocysteine, folic acid, methylcobalamin, thrombosis, hemodialysis

La enfermedad cardiovascular es la principal causa de muerte en los pacientes con insuficiencia renal crónica terminal, debido en gran parte a una elevada prevalencia de factores de riesgo para la aterosclerosis conocidos en esta población. Existen varios factores de riesgo prevalentes para enfermedad cardiovascular en la insuficiencia renal. La hipertensión arterial está presente en más del 80% de los pacientes en hemodiálisis crónica. La diabetes mellitus es principal causa de enfermedad renal crónica en la población en diálisis y coexiste con hipertensión arterial. La dislipemia es otro relevante riesgo conocido en esta población^{1,2}.

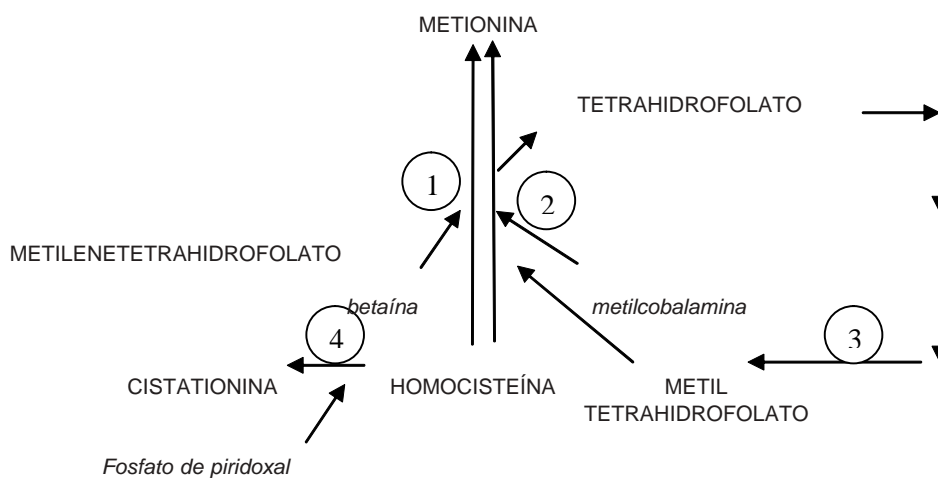
En los últimos años se ha demostrado que la homocisteína, un aminoácido intermediario en el metabolismo de la metionina a la cisteína, es un factor de riesgo independiente para enfermedad vascular aterosclerótica y de tromboembolia venosa recurrente en la población general, y en la insuficiencia renal crónica en particular¹⁻⁶. Se ha observado que por cada 1 $\mu\text{mol/litro}$ de aumento de la homocisteína por encima de sus valores normales ($10 \pm 5 \mu\text{mol/l}$), hay un 3% de incremento en la mortalidad en los pacientes en hemodiálisis crónica⁷. Este dato no es menor si se tiene en cuenta que la insuficiencia renal crónica, y sobre todo los tratamientos dialíticos, exponen al endotelio a una carga de estrés oxidativo muy importante, en el cual la homocisteína juega, junto a otros factores, un papel relevante⁸.

No obstante, no hay datos concluyentes que demuestren que el tratamiento de la hiperhomocisteinemia logre reducir el riesgo cardiovascular en la población general y, menos aún, en los pacientes con insuficiencia renal en cualquiera de sus estadios. Incluso hay quienes sostienen que no habría asociación entre homocisteína

y enfermedad cardiovascular y proponen al aminoácido como un reactante de fase aguda y marcador predominante de aterogénesis⁹. Mientras la controversia exista, creemos que el tratamiento de este trastorno metabólico –basado principalmente en el ácido fólico vía oral– debe realizarse, ya que el mismo es efectivo para reducir la hiperhomocisteinemia, mejoraría ciertas complicaciones clínicas y los trastornos de hipometilación propios de la uremia, es de bajo costo y de muy bajo riesgo.

La hiperhomocisteinemia puede originarse por trastornos genéticos, deficiencias vitamínicas, insuficiencia renal, enfermedad hepática, endocrinopatías o por uso de drogas¹⁰⁻¹³. En la insuficiencia renal crónica, la hiperhomocisteinemia ocurre con una frecuencia mayor que los otros factores de riesgo cardiovascular cuando se los compara con la población general¹⁴, llegando en algunos reportes hasta el 83% de los individuos^{15, 16}. Las deficiencias vitamínicas son una causa sobre la cual se puede intervenir en forma rápida y eficaz para disminuir los valores de este aminoácido sulfurado tóxico. El ácido fólico, el fosfato de piridoxal (vitamina B₆) y la metilcobalamina (una de las cuatro formas en la que se encuentra la cobalamina o vitamina B₁₂ en el organismo) son los cofactores enzimáticos más importantes que intervienen en el metabolismo de la homocisteína.

La homocisteína se metaboliza por dos vías conocidas (Fig. 1): La primera es a través de una reacción de trans-sulfuración, siendo el fosfato de piridoxal o vitamina B₆ el cofactor actuante de la enzima cistationina- β -sintetasa. La segunda es por remetilación, la más relevante fisiológicamente y por cierto la más estudiada. En esta vía están involucrados por un lado la metilcobalamina y la betaína^{15,16}, cofactores directos de la enzima metionina



1. *Betaína-homocisteína metil-transferasa*
2. *Metionina sintetasa*
3. *Metilentetrahidrofolato reductasa (MTHFR)*
4. *Cistationina- β -sintetasa*

Fig. 1.– Metabolismo de la homocisteína

sintetasa, y por el otro lado el ácido fólico (que interviene como dador de grupos metilo). En esta vía actúa la enzima metilentetrahidrofolato sintetasa, cuyas variantes genéticas pueden tener implicancia clínica, como la variante termolábil C677T, de la que se hablará en detalle más adelante. Los individuos heterocigotas y los homocigotas más aún, tienen niveles más elevados de homocisteína que los individuos normales^{1,17}.

Creemos que de ser posible, antes de iniciado el tratamiento de la hiperhomocisteinemia, es útil y aconsejable conocer los valores basales tanto de ácido fólico eritrocitario como de cobalamina. No obstante, cabe destacar que si bien los pacientes pueden presentar niveles sanguíneos normales de ambas vitaminas y estar hiperhomocisteinémicos, la adición de ácido fólico y cobalamina logra disminuir este trastorno. Aparentemente es a niveles suprafisiológicos en los que en general se disminuye la homocisteína^{10, 15, 16}.

Otra de las controversias suscitadas en el tratamiento de la hiperhomocisteinemia se relaciona con el hecho de que ha variado en el tiempo el nivel deseado de homocisteinemia a alcanzar, razón por la cual la potencia y la eficacia comparable de los tratamientos instituidos varían. Mientras el nivel a alcanzar antes era de 15 ± 5 $\mu\text{mol/litro}$, en los últimos años se tiende a llegar a 10 ± 5 $\mu\text{mol/litro}$, si bien esta cifra no está ajustada a distintas poblaciones en relación a la enfermedad cardiovascular¹⁸.

De todos los tratamientos vitamínicos, el ácido fólico ha demostrado ser uno de los más importantes. Varios trabajos han demostrado que el ácido fólico, en dosis que varían entre 1 y 10 mg/día es útil y efectivo para disminuir los niveles de homocisteína a 10 ± 5 $\mu\text{moles/litro}$ ¹⁸⁻²⁰. En este sentido, nuestro grupo ha demostrado que la metilcobalamina intravenosa, cuando se utiliza como monoterapia para normalizar los niveles de homocisteína, incluso a dosis elevadas (500 μg dos veces por semana) no puede lograrlo por sí sola¹⁰. Por otro lado, los pacientes tratados con ácido fólico vía oral a razón de 10 mg/día llegaron a niveles normales en aproximadamente 6 a 8 semanas. Sin embargo, notamos que si los pacientes son tratados con ambas vitaminas simultáneamente, a las dosis antes detalladas, corrigen la hiperhomocisteinemia en alrededor de 4 semanas¹⁰.

Asimismo, los pacientes que reciben metilcobalamina y ácido fólico se benefician en otros indicadores predictores de mortalidad, como la hemoglobina y la albuminemia²¹. Por último, ambas vitaminas tienen acción sobre el sistema nervioso, mejorando así la polineuritis periférica y los trastornos corticales frecuentes en la insuficiencia renal crónica²².

En líneas generales e independientemente de la insuficiencia renal, debido a la estructura química hidrofílica y a la cinética fisiológica de absorción, metabolismo y distribución de los folatos, éstos tienen una absorción más errática y limitada a la mucosa duodenal,

y una capacidad mucho menor de almacenamiento celular que el de la cobalamina. La función primordial de los folatos en estos pasos catalíticos es la de contribuir con grupos metilos. La metilación está alterada seriamente en los pacientes urémicos, considerando a la insuficiencia renal como un estado de hipometilación, en el cual el ADN puede estar alterado²³. Mas aún, la homocisteína por sí misma interfiere con reacciones de transmetilación, alterando también la estructura molecular de las proteínas²⁴.

Los pacientes en diálisis pueden presentar niveles de ácido fólico que están por debajo de los valores considerados como normales (10 ng/ml), mientras que respecto a la vitamina B₁₂ presentan niveles adecuados¹⁰. No obstante, hay informes recientes, como el de Hoffer et al., que demostraron que el aporte de cianocobalamina intravenosa logra disminuir significativamente los niveles de homocisteína que habían sido parcialmente reducidos con ácido fólico o independientemente del mismo²⁵. En contraposición con nuestros hallazgos, Koyama et al. informaron que el agregado de metilcobalamina parental a razón de 500 μg /postdiálisis a un régimen de alto aporte de ácido fólico, redujo la homocisteína un 50% más del ya logrado con ácido fólico solamente²⁶. En nuestra experiencia la reducción es más potente si se usan ambas vitaminas (30%) y similar si se utiliza ácido fólico¹⁰.

Uno de los efectos observados por nuestro grupo fue que en los pacientes tratados con ácido fólico y luego de la normalización de los niveles de homocisteína, al año de iniciada la terapia vitamínica comenzaba a diferenciarse un subgrupo con una tendencia no significativa a elevar los niveles de homocisteína. Este subgrupo de pacientes no era diferente del resto en cuanto a características clínicas generales. Fue entonces cuando decidimos estudiar la variante genética termolábil C677T de la enzima metilentetrahidrofolato reductasa (MTHFR) en nuestra población de hemodiálisis¹⁷. Sobre un total de 27 pacientes, 52% de la población era normal para la enzima, 48% era heterocigota y 4% era homocigota, cifras que coinciden con la distribución de la población general. Los pacientes que mostraban una tendencia no significativa a elevar los niveles de homocisteína eran los heterocigotas de la enzima MTHFR. Los pacientes homocigotas fueron excluidos por su bajo número, pero se observó que los requerimientos de folatos eran el doble de los necesarios por los heterocigotas para normalizar los niveles de homocisteína.

Es interesante comentar que se notó una asociación entre la población heterocigota y niveles en el límite inferior normal de cobalamina. Curiosamente, más del 50% de los pacientes heterocigotas estaban infectados con *Helicobacter pylori*, una causa de deficiencia de cobalamina²⁷. En otro estudio publicado más recientemente, hemos señalado que aquellos pacientes con niveles

disminuidos de cobalamina que eran *Helicobacter pylori* positivos, tenían niveles más elevados de homocisteína que el resto de los pacientes²⁸.

Finalmente, al mantenerse normales los valores de homocisteína con vitaminoterapia, la causa genética de hiperhomocisteinemia se mejora¹⁷. No obstante, en los homocigotas es probable que el requerimiento de ácido fólico oscile alrededor de los 20 mg/día. Además de las causas genéticas de hiperhomocisteinemia en la insuficiencia renal (variantes de la enzima MTHFR), no queda muy claro qué otras situaciones puedan generarla si la deficiencia vitamínica ya fuera tratada. Se cree que el metabolismo renal o extrarrenal de este aminoácido puede estar alterado. El flujo plasmático renal es determinante para el metabolismo renal de la homocisteína, el cual se encuentra seriamente dañado en estos pacientes²³.

Otra de las complicaciones señaladas de la hiperhomocisteinemia es la trombosis vascular. La calidad y la permeabilidad de los accesos vasculares en hemodiálisis son de vital importancia y su compromiso aumenta la morbimortalidad de estos individuos. Es por ello que evaluamos el riesgo de los pacientes en hemodiálisis de trombosar sus accesos vasculares respecto a la variante termolábil de la metilentetrahidrofolato reductasa²⁹. En este estudio demostramos que el tratamiento de la hiperhomocisteinemia con ácido fólico 10 mg/día es la medida más importante para implementar, ya que los eventos trombóticos no fueron estadísticamente diferentes entre los pacientes normales (21.7%) y los heterocigotas (30.7%).

Schneyder et al. han señalado que la terapia con folatos disminuye significativamente la re-estenosis o la necesidad de revascularización en pacientes sometidos a angioplastia con balón³⁰. Sin embargo, Lange et al. han señalado recientemente que los pacientes bajo tratamiento con ácido fólico, vitamina B₆ y B₁₂ tienen mayor riesgo de re-estenosis de *stents* coronarios que los que no recibieron vitaminas o que aquéllos en los que se les practicó angioplastia sin *stent*³¹, excepto en mujeres, diabéticos o sujetos con homocisteínas > 15 µmol/l. Estas diferencias pueden explicarse por el hecho de que la proliferación de músculo liso y matriz extracelular son los mecanismos más importantes involucrados en la re-estenosis en los vasos con *stent*, mientras que en la angioplastia con balón, los mecanismos sobresalientes son la formación de trombo intraplaca y la remodelación vascular. Los cambios del segundo grupo son los más susceptibles al efecto hipohomocisteinémico del ácido fólico y esta situación se asemeja más a lo que acontece en la hemodiálisis, cuando en los accesos vasculares no complicados los *stents* no son utilizados. Además, la mayor parte de las estenosis en una fistula ocurren en la salida venosa y no se corrigen con *stents*.

Recientemente han sido publicados algunos trabajos que señalan que si bien la hiperhomocisteinemia es un factor de riesgo cardiovascular ya conocido, la hipohomocisteinemia (homocisteínas en el cuartil más bajo de sus niveles sanguíneos, < 5 µmoles/l) se asocia a mayores índices de hospitalización y de mortalidad, un fenómeno conocido como epidemiología reversa³². El riesgo de muerte de este subgrupo fue 2 veces mayor e independiente de la hipoalbuminemia. La razón de esta aparente paradoja se basaría en el hecho de que los pacientes con hipohomocisteinemia tienen un estado nutricional más deteriorado que el resto de los individuos, ya que al ser la homocisteína un metabolito intermedio en el catabolismo de la metionina, ésta tiene relación directa con el metabolismo de las proteínas. Sin embargo, no está claro si la hipohomocisteinemia se relaciona con un estado inflamatorio crónico y daño endotelial, aunque un reciente trabajo no encontró una relación directa entre esta deficiencia y marcadores como la interleukina-6, el TNF-alfa o la proteína C reactiva³². De hecho, en estos casos es la hiperhomocisteinemia la que se correlaciona con el estrés oxidativo y daño endotelial involucrado en la aterogénesis.

Como conclusión, recomendamos conocer los valores de homocisteína, ácido fólico y vitamina B12 ante el diagnóstico inminente de insuficiencia renal crónica y al ingreso a la unidad de hemodiálisis. Cuando el *clearance* de creatinina está por debajo de 60 ml/min, el aporte diario oral de ácido fólico puede ser beneficioso para disminuir la homocisteína sérica mientras los valores de cobalamina sean normales. Antes de comenzar el tratamiento con folatos, el paciente debe tener valores normales de cobalamina, ya que el consumo de esta última se verá aumentado con el aporte externo de ácido fólico. Las deficiencias de vitamina B₁₂ pueden traer consecuencias hematológicas y neurológicas graves. La dosis de ácido fólico aún no ha sido determinada, pero en las series varía entre 1 y 10 mg/día; no hay por el momento muchos estudios respecto al tratamiento monodosis o complementario con cobalamina vía oral y su efecto sobre la homocisteína. En los pacientes dializados, el agregado de 1 mg de hidroxicobalamina intravenosa cada 15 días o bien de 500 µg de metilcobalamina intravenosa post-diálisis pueden agregarle mayor potencia al tratamiento. Conocer las variantes de la enzima MTHFR puede aclarar más sobre las dosis necesarias para tratar este trastorno metabólico. De esta forma, se podrá conocer y eventualmente corregir, en forma eficaz y sin efectos adversos relevantes, un factor de riesgo vascular independiente en los pacientes con insuficiencia renal crónica, si bien aún no se determinó en esta población si la corrección de la misma se acompaña de una disminución de la tasa de enfermedad cardiovascular y de trombosis.

Bibliografía

1. Bostom A, Culleton B. Hyperhomocysteinemia in chronic renal disease. *J Am Soc Nephrol* 1991; 10: 891-900.
2. Foley R, Pfarfrey P, Sarnak M. Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *Am J Kidney Dis* 1998; 112S-9S.
3. Robinson K, Gupta A, Dennis V, et al. 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: 2743-8.
4. Moustapha A, Naso A, Nahlawi M, et al. Prospective study of hyperhomocysteinemia as an adverse cardiovascular risk factor in end-stage renal disease. *Circulation* 1998; 97: 138-41.
5. Clarke R, Daly L, Robinson K, et al. Hyperhomocysteinemia: An independent risk factor for vascular disease. *N Engl J Med* 1991; 324: 1149-55.
6. Shemin D, Lapane K, Bausserman L, et al. Plasma total homocysteine levels and hemodialysis access thrombosis: a prospective study. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10: 1095-9.
7. Bucciante G, Baragetti I, Bamonti F, et al. Plasma homocysteine levels and cardiovascular mortality in patients with end-stage renal disease. *J Nephrol* 2004; 3: 405-10.
8. Luciak M, Trznadel K. Free oxygen species metabolism during hemodialysis with different membranes. *Nephrol Dial Transplant* 1991; 6: 66-70.
9. Christen WG, Ajani U, Glynn R, Hennekens C. Blood levels of homocysteine and increased risks of cardiovascular disease. Causal or casual?. *Arch Intern Med* 2000; 160: 422-34.
10. Trimarchi H, Schiel A, Freixas E, Díaz M. Randomized trial of methylcobalamin and folate effects on homocysteine in hemodialysis patients. *Nephron* 2002; 91: 58-63.
11. Bostom A, Lathrop L. Hyperhomocysteinemia in end-stage renal disease: Prevalence, etiology, and potential relationship to arteriosclerotic outcomes. *Kidney Int* 1997; 52: 10-20.
12. Welch G, Loscalzo J. Homocysteine & atherosclerosis. *N Engl J Med* 1998; 338: 1042-50.
13. Hultberg B, Andresson A, Sterner G. Plasma homocysteine in renal failure. *Clin Nephrol* 1993; 40: 230-4.
14. Canada-USA (CANUSA) Peritoneal Dialysis Study Group: Adequacy of dialysis and nutrition in continuous peritoneal dialysis: association with clinical outcomes. *J Am Soc Nephrol* 1996; 7: 198-207.
15. Bostom A, Shemin D, Lapane K, et al. Hyperhomocysteinemia and traditional risk factors in end-stage renal disease patients on dialysis: A case control study. *Atherosclerosis* 1995; 114: 93-103.
16. Bostom A, Shemin D, Lapane K, et al. Hyperhomocysteinemia, hyperfibrinogenemia, and lipoprotein (a) excess in maintenance dialysis patients: A matched case-control study. *Atherosclerosis* 1996; 125: 91-101.
17. Trimarchi H, Genoud V, Schiel A, et al. The C677T thermolabile variant of methylene tetrahydrofolate reductase on homocysteine, folate and vitamin B12 in a hemodialysis center. *Medicina (Buenos Aires)* 2002; 62: 149-53.
18. Kang S, Wong P, Malinow M. Hyperhomocyst(e)inemia as a risk factor for occlusive vascular disease. *Annu Rev Nutr* 1992; 12: 279-85.
19. Bostom A, Culleton B. Hyperhomocysteinemia in chronic renal disease. *J Am Soc Nephrol* 1991; 10: 891-900.
20. Spence D, 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.
21. Trimarchi H, Schiel A, Schropp J, et al. Plasma homocysteine, folic acid, vitamin B12, albumin and hematocrit levels in ESRD patients on chronic hemodialysis before and after treatment with intravenous methylcobalamin and/or folic acid supplementation. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11: A1578, 301.
22. Bazzi C, Pagani C, Sorgato G, et al. Uremic polyneuropathy: A clinical and electrophysiological study in 135 short- and long-term hemodialyzed patients. *Clin Nephrol* 1991; 35: 176-81.
23. Perna AF, Ingrosso D, Satta E, Lombardi C, Acanfora F, De Santo N. Homocysteine metabolism in renal failure. *Curr Opin Nutr Metab Care* 2004; 7: 53-7.
24. Perna AF, Ingrosso D, Castaldo P, Galletti P, De Santo N. Homocysteine and transmethylation in uremia. *Kidney Int (Suppl)* 2001; 78: 230-3.
25. Hoffer LJ, Elian KM. Parenteral vitamin B12 therapy of hyperhomocysteinemia in end-stage renal disease. *Med Clin Exp* 2004; 27: 10-3.
26. Koyama K, Usami T, Takeuchi O, Morozumi K, Kimura G. Efficacy of methylcobalamin on lowering total homocysteine plasma concentrations in haemodialysis patients receiving high-dose folic acid supplementation. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17: 916-22.
27. Kaptan K, Beyan C, Ugur Ural A, et al. *Helicobacter pylori*. Is it a novel causative agent in vitamin B12 deficiency? *Arch Intern Med* 2000; 160: 1349-53.
28. Trimarchi H, Forrester M, Schropp J, Pereyra H, Freixas E. Low initial vitamin B12 levels in *Helicobacter pylori*-positive patients on chronic hemodialysis. *Nephron Clin Pract* 2004; 96: 28-32.
29. Trimarchi H, Genoud V, Schropp J, et al. Thrombotic events of arteriovenous fistulae in hemodialysis patients related to the C677T thermolabile variant of MTHFR. *J Vasc Access* 2004; 5: 83-8.
30. Schnyder G, Roffi M, Pin R, et al. Decreased rate of coronary restenosis after lowering of plasma homocysteine levels. *N Engl J Med* 2001; 345: 1593-600.
31. Lange H, Suryapranata H, DE Luca G, et al. Folate therapy and in-stent restenosis after coronary stenting. *N Engl J Med* 2004; 350: 2673-81.
32. Kalantar-Zadeh K, Block G, Humphreys M, et al. A low, rather than a high, total plasma homocysteine is an indicator of poor outcome in hemodialysis. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 442-53.

Fe de errata

En la Carta al Comité de Redacción, *Medicina (Buenos Aires)* 2005; 65:377: Néstor A. Chamoles (1938-2004) debe decir: (1938-2005)