

# deficiencia de cistationina beta-sintasa – cystathionine synthetase deficiency

Authored by  
**memjavad**

December 1, 2025

## RECOMMENDED CITATION

memjavad (2025). *deficiencia de cistationina beta-sintasa – cystathionine synthetase deficiency*. Spanish Psychological Databases. Retrieved from <https://spanish.arabpsychology.com/?p=6584>

## Deficiencia de Cistationina Sintasa

**Primary Disciplinary Field(s):** Bioquímica Clínica, Genética Médica, Neurología

### 1. Definición y Contexto Bioquímico

La deficiencia de cistationina sintasa (DCS), también conocida como [homocistinuria clásica](#), representa el trastorno más común del metabolismo de los aminoácidos que involucra la vía de la transsulfuración. Este trastorno metabólico hereditario se caracteriza por la incapacidad del organismo para metabolizar adecuadamente el aminoácido esencial [metionina](#), lo que conduce a una acumulación tóxica de homocisteína y sus metabolitos relacionados en la sangre y la orina. La enzima clave en este proceso es la [cistationina beta-sintasa](#) (CBS), la cual cataliza el paso inicial y limitante de la vía de transsulfuración, convirtiendo la homocisteína y la serina en cistationina. El correcto funcionamiento de la CBS es crucial para la eliminación de la [homocisteína](#), un compuesto que, cuando se acumula, se asocia con graves patologías multisistémicas, especialmente a nivel vascular, esquelético y neurológico.

Bioquímicamente, la vía de la transsulfuración actúa como un mecanismo de desintoxicación y síntesis. En condiciones normales, la metionina se convierte primero en S-adenosilmetionina (SAM) y luego en S-adenosilhomocisteína (SAH), que es hidrolizada a homocisteína. Esta homocisteína debe ser eliminada. La CBS, que requiere el cofactor [piridoxal-5'-fosfato](#) (PLP), la forma activa de la vitamina B6, une la homocisteína con la serina para formar cistationina. Posteriormente, la cistationina se convierte en cisteína, un aminoácido no esencial necesario para la síntesis de glutatión y otros compuestos sulfhidrilo. Cuando la CBS es deficiente o disfuncional, la homocisteína no puede seguir esta ruta catabólica y es forzada a regresar a la vía de remetilación, pero la acumulación excede la capacidad de compensación, resultando en **hiperhomocisteinemia**, el sello bioquímico de la DCS.

Es fundamental entender que la gravedad de la deficiencia enzimática se correlaciona directamente con las manifestaciones clínicas. Los pacientes pueden clasificarse en función de su respuesta a la terapia con vitamina B6: aquellos que responden a la administración de [piridoxina](#) (vitamina B6) y aquellos que no responden. Esta distinción es crucial para el manejo terapéutico, ya que la piridoxina actúa como un cofactor para la CBS. En los casos leves o moderados donde la enzima conserva cierta actividad residual y afinidad por el cofactor, la suplementación puede restaurar parcialmente la función enzimática. Sin embargo, en la mayoría de los casos de DCS severa, la mutación genética resulta en una enzima completamente inactiva o ausente, haciendo que la respuesta a la piridoxina sea nula o insignificante, lo que requiere intervenciones dietéticas y farmacológicas mucho más rigurosas para controlar los niveles tóxicos de homocisteína.

## 2. Etiología Molecular y Genética

La deficiencia de cistationina sintasa es causada por mutaciones en el gen *CBS*, que codifica la enzima cistationina beta-sintasa. Este gen está localizado en el cromosoma 21 (21q22.3) y el trastorno se hereda de manera **autosómica recesiva**. Esto significa que un individuo debe heredar una copia mutada del gen de cada progenitor para desarrollar la enfermedad. Los padres son típicamente portadores asintomáticos. La alta frecuencia de portadores en ciertas poblaciones geográficas explica la variabilidad en la prevalencia global, aunque en general, la DCS es considerada una enfermedad rara, con una incidencia que oscila entre 1 de cada 50,000 y 1 de cada 200,000 nacidos vivos, dependiendo de la población estudiada.

Se han identificado cientos de mutaciones diferentes en el gen *CBS*, lo que contribuye significativamente a la heterogeneidad clínica y bioquímica observada en los pacientes. Entre las mutaciones más comunes a nivel mundial se encuentran p.I278T y p.G307S. La naturaleza específica de la mutación influye directamente en la actividad residual de la enzima y, por lo tanto, determina si el paciente será sensible o insensible a la piridoxina. Las mutaciones que resultan en un plegamiento incorrecto de la proteína a menudo responden a dosis farmacológicas de vitamina B6, que ayuda a estabilizar la enzima. Por otro lado, las mutaciones de cambio de marco o sin sentido que resultan en una proteína truncada o ausente suelen ser las responsables de las formas más graves de la enfermedad, caracterizadas por una nula respuesta al cofactor.

La comprensión de la estructura cuaternaria de la CBS ha sido fundamental para dilucidar la patogénesis molecular. La CBS existe como un tetrámero, y su actividad es regulada alostéricamente por la S-adenosilmetionina (SAM), que actúa como un activador. Las mutaciones pueden afectar la unión del **cofactor PLP**, la dimerización de la proteína, la unión de SAM, o la estabilidad general de la enzima, cada una resultando en grados variables de disfunción. La correlación genotipo-fenotipo no siempre es lineal, ya que factores ambientales, como la ingesta dietética de metionina y el estado de vitaminas del grupo B, pueden modular la expresión clínica de la enfermedad, haciendo que el manejo genético y nutricional sea un desafío continuo en la práctica clínica.

## 3. Manifestaciones Clínicas y Patofisiología

Las manifestaciones clínicas de la deficiencia de cistationina sintasa son el resultado directo de la toxicidad de la **homocisteína** acumulada y la deficiencia secundaria de **cisteína**. Si no se trata, la enfermedad generalmente se presenta en la infancia tardía o la adolescencia, aunque las formas más leves pueden diagnosticarse solo en la edad adulta. La homocisteína elevada es altamente reactiva y causa daño oxidativo, afectando múltiples sistemas orgánicos, siendo los más vulnerables el sistema ocular, esquelético, vascular y nervioso central. La patología vascular es quizás la más peligrosa, ya que la hiperhomocisteinemia daña el endotelio, promoviendo la

**trombosis** arterial y venosa, lo que puede llevar a eventos cerebrovasculares o infartos de miocardio a edades tempranas.

A nivel ocular, una de las características cardinales y a menudo el primer signo clínico es la **ectopia lentis** (subluxación del cristalino), que ocurre en más del 90% de los pacientes no tratados. A diferencia de otros trastornos que causan subluxación (como el síndrome de Marfan), en la DCS el desplazamiento del cristalino es típicamente inferior y medial. Esto se debe a la desorganización de las fibras zonulares, posiblemente mediada por la homocisteinilación de proteínas estructurales. La ectopia lentis conduce a miopía severa y, si no se corrige, puede causar glaucoma secundario y ceguera. Además, los pacientes a menudo presentan un hábito marfanoide, aunque con diferencias clave, como la piel pálida, cabello fino y rubio, y mejillas sonrojadas (rubor malar).

Las anomalías esqueléticas son prominentes, incluyendo **osteoporosis**, que resulta en fracturas vertebrales, y deformidades esqueléticas como la escoliosis y la aracnodactilia (dedos largos y delgados). La patogénesis de la osteoporosis en DCS es compleja, involucrando posiblemente la alteración del colágeno debido a la interferencia de la homocisteína con el entrecruzamiento de las fibras de colágeno. Neurológicamente, la enfermedad se asocia con un espectro de disfunciones que van desde el retraso del desarrollo y la **discapacidad intelectual** hasta convulsiones y trastornos psiquiátricos. La alta concentración de homocisteína y sus metabolitos puede ser neurotóxica, alterando la función de los receptores de N-metil-D-aspartato (NMDA) y afectando la mielinización, contribuyendo a la morbilidad neurológica a largo plazo.

#### 4. Diagnóstico y Detección

El diagnóstico de la deficiencia de cistationina sintasa se basa principalmente en la detección de niveles elevados de **homocisteína total** y **metionina** en plasma y orina. La implementación del cribado neonatal (*newborn screening*) utilizando la espectrometría de masas en tándem (MS/MS) ha revolucionado el diagnóstico precoz. En el cribado, se mide la concentración de metionina en la gota de sangre seca del recién nacido. Aunque la detección de metionina alta es altamente sugestiva de DCS, esta prueba puede ser menos sensible para detectar casos leves o aquellos que responden a B6, ya que los niveles de metionina pueden no estar significativamente elevados en los primeros días de vida.

Una vez que el cribado neonatal o la presentación clínica sugieren la DCS, el diagnóstico se confirma mediante la cuantificación de aminoácidos en plasma. Los niveles muy altos de homocisteína libre y ligada a proteínas, junto con niveles elevados o normales de metionina (dependiendo de la respuesta a B6 y la dieta), son diagnósticos. También se pueden detectar niveles elevados de metabolitos relacionados, como el ácido homocistéico. La confirmación definitiva se realiza mediante pruebas genéticas, identificando las mutaciones en el gen *CBS*. La

secuenciación del gen es crucial no solo para confirmar el diagnóstico, sino también para proporcionar asesoramiento genético y, en algunos casos, predecir la posible respuesta a la piridoxina.

Históricamente, el diagnóstico se confirmaba midiendo la actividad enzimática de la CBS en fibroblastos cultivados o linfocitos, un método que sigue siendo útil para casos ambiguos o cuando las pruebas genéticas son negativas a pesar de una fuerte sospecha clínica. Sin embargo, dado que la DCS puede presentarse de forma leve o atípica, es esencial diferenciarla de otras causas de hiperhomocisteinemia, como la deficiencia de metilentetrahidrofolato reductasa (MTHFR) o deficiencias de cobalamina (vitamina B12) o folato. La combinación de la bioquímica plasmática (patrones de metionina y homocisteína) y la genética molecular permite una clasificación precisa del subtipo de homocistinuria y guía las decisiones terapéuticas.

## 5. Manejo y Tratamiento Terapéutico

El objetivo principal del tratamiento de la deficiencia de cistationina sintasa es reducir los niveles plasmáticos de homocisteína a un rango seguro, idealmente por debajo de 50  $\mu\text{mol/L}$ , para prevenir el daño tisular irreversible, especialmente la trombosis y el daño neurológico. El tratamiento debe iniciarse inmediatamente después del diagnóstico, siendo crítico en el período neonatal para asegurar un desarrollo neurológico óptimo. El régimen terapéutico es multimodal y varía significativamente dependiendo de si el paciente es sensible o insensible a la piridoxina.

La piedra angular del manejo en pacientes respondedores es la suplementación con [piridoxina](#) (vitamina B6). Se administran dosis farmacológicas (generalmente entre 100 y 1000 mg/día), que actúan como cofactor para aumentar la actividad residual de la enzima CBS. La respuesta se evalúa monitoreando los niveles de homocisteína. Los pacientes no respondedores, que constituyen aproximadamente la mitad de los casos, requieren una intervención dietética estricta: una **dieta baja en metionina**. Dado que la metionina es el precursor de la homocisteína, su restricción dietética es esencial para limitar la producción de homocisteína. Esto a menudo implica el uso de fórmulas médicas especializadas que proporcionan proteínas sin metionina, suplementadas con cisteína para asegurar la suficiencia nutricional, ya que la cisteína se vuelve condicionalmente esencial en este trastorno.

Además de la restricción de metionina, la terapia farmacológica complementaria incluye el uso de [betaína anhidra](#) (trimetilglicina). La betaína actúa estimulando la vía de remetilación, convirtiendo el exceso de homocisteína en metionina a través de la enzima betaína-homocisteína metiltransferasa (BHMT). Aunque esto aumenta los niveles de metionina (lo que debe ser monitoreado), el efecto neto es una reducción significativa en la homocisteína tóxica. Finalmente, la suplementación con folato (ácido fólico) y cobalamina (vitamina B12) es común, ya que estos cofactores son esenciales para la vía de remetilación y ayudan a mejorar la eficiencia de la BHMT.

El manejo requiere un seguimiento bioquímico riguroso y multidisciplinario que involucre a genetistas, neurólogos, oftalmólogos y nutricionistas especializados.

## 6. Pronóstico y Calidad de Vida

El pronóstico de los pacientes con deficiencia de cistationina sintasa ha mejorado drásticamente desde la introducción del cribado neonatal y los regímenes de tratamiento temprano. Cuando el diagnóstico se establece al nacer y el tratamiento se inicia de manera inmediata y rigurosa, especialmente en los respondedores a la piridoxina, el desarrollo neurológico puede ser casi normal, y el riesgo de complicaciones vasculares y oculares se reduce significativamente. Sin embargo, el cumplimiento estricto de la dieta y la medicación es crucial y representa un desafío de por vida, particularmente en la adolescencia y la edad adulta.

Para aquellos pacientes diagnosticados tarde o que han tenido un control metabólico deficiente, el pronóstico es menos favorable. La discapacidad intelectual, los trastornos psiquiátricos y el riesgo elevado de eventos tromboticos permanecen como las principales fuentes de morbilidad y mortalidad. Las complicaciones vasculares, como la aterosclerosis prematura y la tromboembolia, siguen siendo la causa más común de muerte en pacientes no tratados o mal controlados. El manejo de la ectopia lentis a menudo requiere intervención quirúrgica (extracción del cristalino) y corrección óptica, afectando la calidad de vida visual.

La investigación continua se centra en terapias más avanzadas, como el desarrollo de terapias de reemplazo enzimático o la terapia génica, para proporcionar una solución curativa en lugar de solo paliativa. Mientras tanto, la educación del paciente y la familia sobre la importancia del control metabólico y la monitorización regular de los niveles de homocisteína y metionina son esenciales para maximizar la esperanza de vida y la integración social. El pronóstico es, por lo tanto, altamente dependiente de la adhesión al tratamiento y la precocidad del diagnóstico.

## 7. Historia y Nomenclatura

La deficiencia de cistationina sintasa fue descrita por primera vez en 1962 por Carson y Neill, quienes identificaron a cuatro pacientes con discapacidad intelectual, subluxación del cristalino y características esqueléticas anómalas que presentaban una excreción urinaria masiva de homocisteína. Este hallazgo histórico estableció el vínculo entre la acumulación de homocisteína y el síndrome clínico multisistémico, dando origen al nombre de **homocistinuria clásica**. El descubrimiento de que la acumulación se debía a la deficiencia de la enzima cistationina beta-sintasa (CBS) solidificó la comprensión bioquímica del trastorno y su clasificación como un error innato del metabolismo.

El siguiente avance significativo ocurrió con el descubrimiento de la respuesta variable a la vitamina B6. En 1968, Barber y Spaeth demostraron que algunos pacientes con homocistinuria

clásica respondían a altas dosis de piridoxina, normalizando sus niveles de homocisteína. Este descubrimiento no solo proporcionó una terapia efectiva para una subpoblación de pacientes, sino que también iluminó la función crucial de la piridoxal-5'-fosfato (PLP) como cofactor de la CBS y estableció la base para la clasificación fenotípica de los pacientes en respondedores y no respondedores a la B6.

A pesar de que el término "homocistinuria" se utiliza a menudo como sinónimo de DCS, es importante señalar que la homocistinuria es un hallazgo bioquímico que puede ser causado por otros trastornos metabólicos, aunque la deficiencia de CBS es, con mucho, la causa más común y grave. La nomenclatura actual, **Deficiencia de Cistationina Sintasa**, es la más precisa, ya que se refiere directamente al defecto enzimático primario. La implementación del cribado neonatal a gran escala a finales del siglo XX y principios del XXI transformó la historia natural de la enfermedad, pasando de ser una causa de morbilidad y mortalidad temprana a un trastorno crónico manejable.

## Further Reading

[Metionina](#)

[Cistationina beta-sintasa](#)

[Homocisteína](#)

[Piridoxal-5'-fosfato](#)

[Herencia Autosómica Recesiva](#)

[Ectopia Lentis](#)

[Osteoporosis](#)

[Homocistinuria Clásica \(NIH/GARD\)](#)

[Piridoxina](#)

[Betaína Anhidra \(DailyMed\)](#)