

son beneficiosos para el organismo y se correlacionan inversamente con el riesgo de sufrir enfermedad vascular coronaria relacionada a procesos ateroscleróticos (14,15).

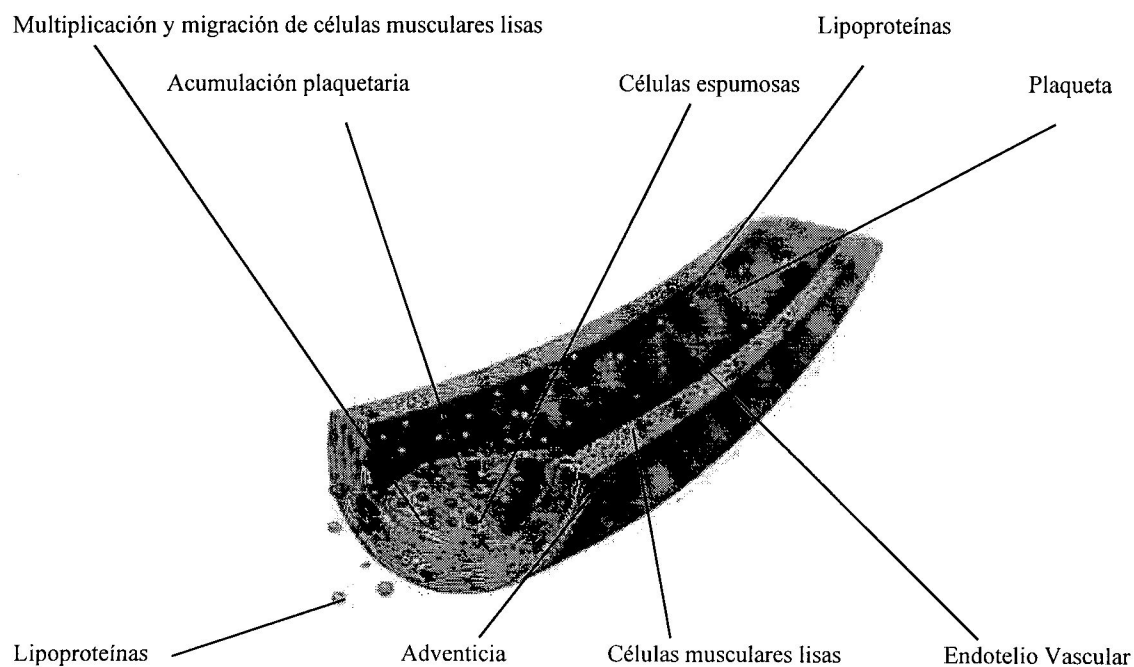
### 5. Lipoproteínas de densidad intermedia (IDL):

Son también conocidas como residuos de VLDL. Se originan durante la conversión de VLDL a LDL, mediada por la enzima lipoproteín-lipasa, la cual produce la remoción de triglicéridos (14,15).

### D. Formación de la Placa Ateromatosa

Este proceso se inicia con la acumulación del exceso de colesterol LDL en circulación, el que junto con las plaquetas sanguíneas penetran a través del endotelio vascular arterial lesionado (16).

**Figura 5** Formación de la Placa Ateromatosa



**Tomado de:** American Society of Clinical Pathologists. Homocysteine vs Cholesterol competing views, or a unifying explanation of arteriosclerotic cardiovascular disease. Laboratory Medicine 1998;29(7).

## **E. Generalidades de Homocisteína**

Es un aminoácido azufrado especial (por poseer un grupo amino más de lo normal) presente en las proteínas y otras moléculas no proteicas con estructura de aminoácido, es por consiguiente un aminoácido básico. La homocisteína es un aminoácido no esencial. Es producida por la desmetilación intracelular de la metionina y exportada al plasma o suero, por donde circula, principalmente en su forma oxidada, unida a las proteínas del plasma o suero como un disulfuro mixto (HCy-proteínas con albúmina). También están presentes pequeñas cantidades de homocisteína reducida y el disulfuro de homocisteína (HCy-SS-HCy) (18, 19).

### **1. Fisiopatología**

Mecanismos fisiopatológicos propuestos mediante los cuales la homocisteína podría causar arteriosclerosis incluyen:

- a. Disminución sobre el control del tono vasomotor.
- b. Inhibición de la polimerización de la elastina y desintegración de la elástica interna.
- c. Hiperplasia de las células musculares lisas y aumento de la síntesis del tejido conectivo extracelular.
- d. Degradación del glicocálix vascular y de la membrana basal debido a una acumulación de proteoglicanosaminoglicanos.
- e. Favorecimiento de la agregación plaquetaria, por:
  - i* Exposición del colágeno de la media vascular.
  - ii* Aumento de secreción del factor von Willebrand por parte de las plaquetas y el endotelio lesionado.

*iii* Inhibición de la retroalimentación de dicha agregación por parte del endotelio (Vía NO, PGI<sub>2</sub> y TXA<sub>2</sub>).

Mecanismos fisiopatológicos propuestos mediante los cuales la homocisteína podría causar trombosis incluyen:

a. Favorecimiento de la formación de microcoágulos, por:

*i* Secreción de factor tisular por parte de los fibroblastos de la adventicia (activación de la Vía extrínseca-fVII).

*ii* Exposición del colágeno de la media (activación de la Vía intrínseca-fXII).

b. Favorecimiento de la formación de placas de ateroma, por:

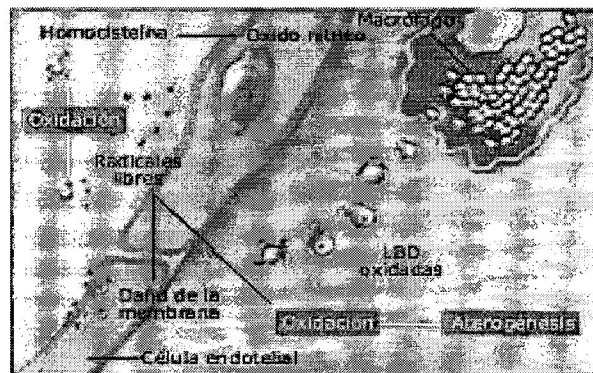
*i* Proliferación de células musculares de la media (por factor mitógeno secretado en la agregación plaquetaria).

*ii* Formación de células espumosas.

c. La homocisteína es un factor de riesgo de trombosis independiente de los factores trombogénicos convencionales (alteración de la proteína C, proteína S, factor V y antitrombina III), pero cuando coexiste con alguno de ellos el riesgo de episodios tromboembólicos aumenta, lo que sugiere un efecto sinérgico.

d. Disminución de la producción de sustancias vaso-relajantes y antiagregantes del endotelio, tales como el óxido nítrico (Fig. 7) (20-24).

**Figura 7** La homocisteína induce disfunción endotelial al bloquear la síntesis de óxido nítrico. Además, al oxidarse libera radicales libres que lesionan las membranas de las células endoteliales.



**Tomado de:** Mashima R, Witting PK, Stocker R. Oxidants and antioxidants in atherosclerosis. *Curr Opin Lipidol.* 2001;12:411.

Distintos estudios *in vivo* e *in vitro*, permiten postular diversos mecanismos de acción por los cuales la homocisteína es causante de patología aterotromboembólica:

1. Lesión endotelial por estrés oxidativo, ya sea por disminución de la producción de NO o por inhibición de los procesos de regeneración celular.
2. Inductor de síntesis de citoquinas con quimiotactismo más para monocitos (MCO-1).
3. Potenciador de la oxidación de las LDL.
4. Potenciación del poder antifibrinolítico de la lipoproteína (a).
5. Potenciador de la adhesividad plaquetaria, en combinación con LDL oxidadas.
6. Inhibición de efectos anticoagulantes mediados por la antitrombina III, la proteína C y el activador tisular del plasminógeno.
7. Potenciación de los efectos procoagulantes mediados por el factor V (inhibe a la proteína C), tromboxano A<sub>2</sub> y factor tisular.

Para la comprensión del papel fisiopatológico de la homocisteína en las enfermedades vasculares es necesario considerar el metabolismo de la homocisteína

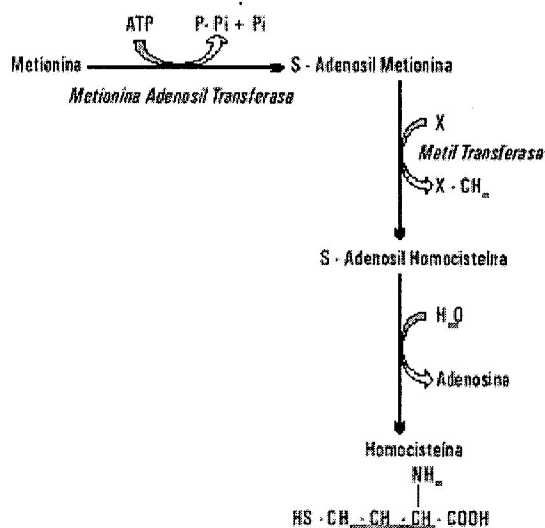
(25-27).

## 2. Metabolismo de la Homocisteína.

La homocisteína plasmática se encuentra mayoritariamente unida a proteínas (80 por ciento aproximadamente) plasmáticas, y en menor grado formando dímeros con ella misma y con la cisteína (10 por ciento aproximadamente en cada dímero), o bien libre en forma reducida (1-2 por ciento) (28, 29).

La homocisteína aparte de ser precursor y componente de péptidos y proteínas, desempeña una importante función metabólica al participar en un sistema de transferencia de grupos metilos. Se representa la secuencia de reacciones de éste sistema. La metionina, luego de ser activada, sede su grupo metilo en una reacción catalizada por una metiltransferasa, y da lugar a la S-adenosilhomocisteína, la cual se desembaraza por hidrólisis de la adenosina, y se obtiene homocisteína libre (Fig. 8)(29, 30).

Figura 8 Formación de homocisteína a partir de metionina.



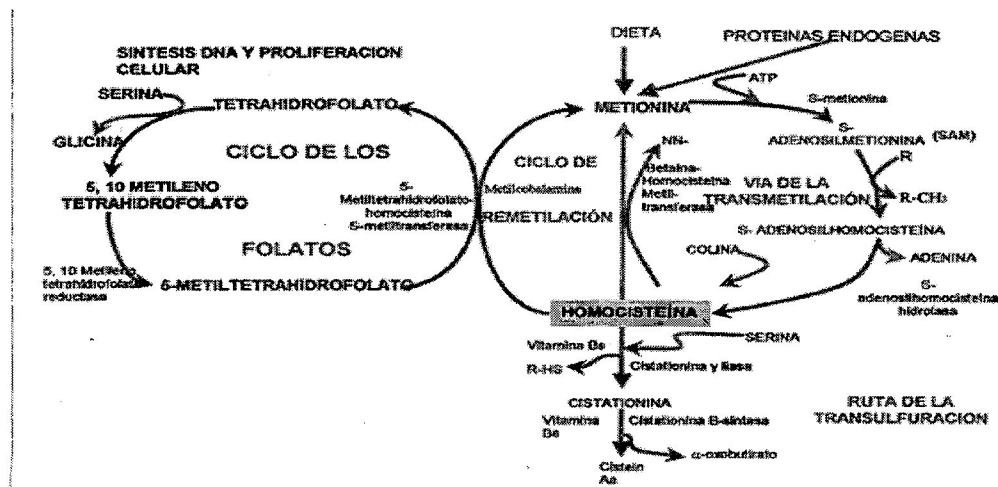
Tomado de: Ueland PM, Refsum H, Stabler SP, Malinow MR, Andersson A, Allen RH. Total homocysteine in plasma or serum: methods and clinical applications. Clin Chem 1993;39:1764.

cistationina. En condiciones fisiológicas esta reacción es irreversible. En la segunda reacción, la cistationina gamma-liasa cataliza la formación de cisteína y alfa-oxobutirato a partir de la cistationina (Fig. 10) (32, 33).

### b. En la ruta de la remetilación

Para la remetilación son fundamentales la vitamina B<sub>12</sub> y el ácido fólico. La homocisteína se metila para formar metionina mediante dos rutas metabólicas independientes, en las que participan respectivamente las enzimas 5-metil-tetrahidrofolato-homocisteína S-metiltransferasa y la betaína-homocisteína metiltransferasa. La primera de estas enzimas se encuentra en la mayoría de estirpes celulares y requiere de 5-metiltetrahidrofolato como fuente de grupos metilo y de metilcobalamina como cofactor. La segunda, se encuentra en hígado y, en menor proporción, en riñones y glándulas suprarrenales; empleando betaína como fuente de grupos metilo. La acción de ambas reacciones permite conservar la metionina y mantener ciertas concentraciones de S-adenosilmetionina. En humanos, aproximadamente el 50 por ciento de la homocisteína es convertida en metionina mediante remetilación (Fig. 10)(32-33).

Figura 10 Metabolismo de la Homocisteína.



Tomado de: Donelly, JG. Homocisteyne: Biochemistry, measurement, and role in vascular disease. Biotech Lab. International 1998;3(1):6-8.

La concentración plasmática de metionina determina la ruta de transulfuración o transmetilación que debe seguir la homocisteína. Cuando la metionina se encuentra aumentada se ponen en marcha dos mecanismos de adaptación que estimulan la transulfuración. Uno, de acción inmediata, que aumenta el flujo de la transulfuración, la concentración de la S-adenosilmetionina, y disminuye la tasa de remetilación. El aumento de la S-adenosilmetionina a su vez, regula la transulfuración y la transmetilación de la homocisteína. Cuando aumenta su concentración tisular, se activa la cistationina beta-sintasa y aumenta el flujo de la transulfuración. Paralelamente, se inhibe la enzima metilenoetrahidrofolato reductasa y disminuye la tasa de remetilación hepática de la homocisteína. Por tanto, a corto plazo, aumenta la síntesis de cistationina y disminuye la formación de 5-metiltetrahidrofolato. A largo plazo, disminuye la síntesis de las enzimas que participan en la remetilación y se incrementa la de cistationina beta-sintasa. Cuando disminuye la concentración de metionina en la sangre, la concentración de los metabolitos y la actividad de las enzimas cambia en dirección opuesta. Este mecanismo de regulación asegura una conservación eficiente de metionina a través de la remetilación (33, 34).

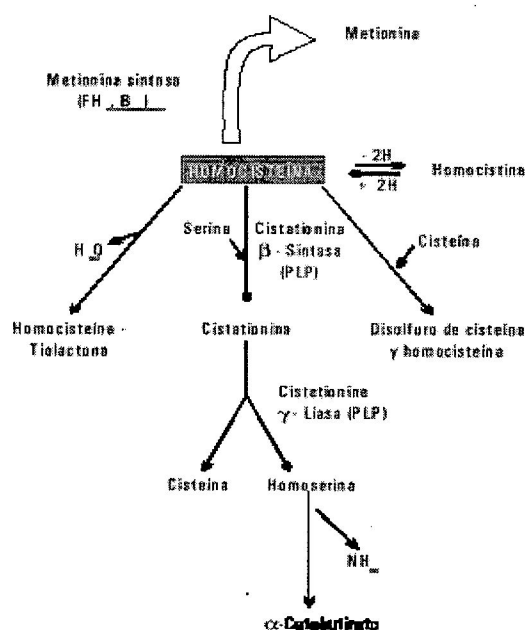
La síntesis endógena de metionina y de S-adenosilmetionina está regulada por las necesidades metabólicas de las células, y paralelamente permite mantener las concentraciones de homocisteína en un intervalo no tóxico. La concentración intracelular de homocisteína es, en condiciones fisiológicas, muy reducida (1-5 nmol/g). Cuando se aumenta la síntesis de homocisteína o se inhibe su catabolismo, aumenta la exportación hacia el espacio extracelular. La tasa de exportación refleja el balance entre la síntesis y la utilización de la homocisteína. Por esta razón, la concentración extracelular de homocisteína, y en particular la del plasma, son indicadores de la actividad de las enzimas y de la disponibilidad de cofactores y sustratos involucrados en su metabolismo. La semi-vida de la homocisteína en la sangre oscila entre 12 y 24 horas (34, 35).

### 3. Otros posibles destinos de la Homocisteína

El grupo tiol le confiere a este metabolito la posibilidad de múltiples interacciones y por tanto diversos destinos (Fig. 3 y 4). Por oxidación 2 moléculas de homocisteína se condensan mediante la formación de un puente disulfuro, y se obtiene así la homocistina (36).

La formación de puentes disulfuro puede ocurrir con otros metabolitos que posean grupo tiol, esto pasa fundamentalmente con la cisteína, y se obtienen disulfuros mixtos de homocisteína con cisteína libre o con restos de cisteína de péptidos y proteínas. A ésta última variante se le conoce como **Homocisteína ligada a proteína**, la forma predominante de la homocisteína circulante. Otra posibilidad es que por pérdida de una molécula de agua se obtenga la tiolactona de homocisteína (Fig. 11) (36, 37).

**Figura 11** Obtención de la homocistina por oxidación de 2 moléculas de homocisteína, mediante la formación de un puente disulfuro.

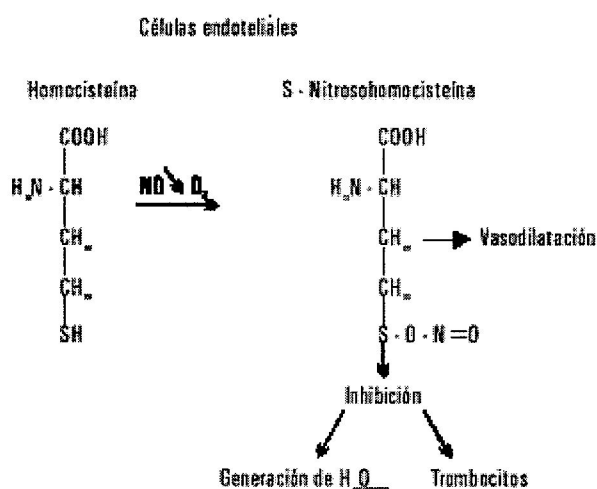


**Tomado de:** Ueland PM, Refsum H, Stabler SP, Malinow MR, Andersson A, Allen RH. Total homocysteine in plasma or serum: methods and clinical applications. Clin Chem 1993;39:1764.



Aparte de estos destinos metabólicos descritos, resulta de interés una vía específica en células endoteliales que implica al óxido nítrico. Este interesante mensajero químico en presencia de oxígeno reacciona con el grupo sulfhidrilo de la homocisteína y forma la S-nitroso homocisteína, y así se bloquean las posibles reacciones de ese grupo (Fig. 12) (31, 32, 35).

Figura 12 Reacción del óxido nítrico (NO) en presencia de oxígeno



Tomado de: Ueland PM, Refsum H, Stabler SP, Malinow MR, Andersson A, Allen RH. Total homocysteine in plasma or serum: methods and clinical applications. Clin Chem 1993;39:1765.

#### 4. Causas de hiperhomocisteinemia

La homocisteína por sí sola no revela el origen último del defecto metabólico. En efecto, existen diversos factores hereditarios, patológicos, nutricionales y tratamientos farmacológicos capaces de inducir homocisteína, que a continuación se detallan:

##### a. Hereditarias:

*i* **Deficiencia de la enzima cistationina beta-sintasa:** Es la causa más frecuente de homocistinuria y se suele denominar homocistinuria clásica. Se hereda de forma autosómica recesiva. Se presenta en aproximadamente 1 de cada 334.000 nacimientos en todo el mundo. En algunas regiones y países, esta incidencia es considerablemente

mayor (en Irlanda 1 de cada 10.000) (38).

Los pacientes con homocistinuria I o clásica presentan manifestaciones clínicas como retardo mental, aterosclerosis prematura, luxación del cristalino y anomalías esqueléticas. Sin embargo, es el desarrollo de enfermedad vascular prematura, y en concreto el tromboembolismo, lo que hace peligrar su vida desde edad muy temprana. Se caracteriza por una hiperhomocisteinemia severa de hasta 500 mmol/L en ayunas. Los pacientes heterocigóticos desarrollan sólo una hiperhomocisteinemia entre moderada e intermedia (38, 39).

*ii* **Alteración de la remetilación o de la síntesis de metionina:** Las alteraciones en la remetilación originan otras formas de homocistinuria II. Los pacientes homocigóticos con deficiencia de esta enzima de la vía de remetilación desarrollan también una hiperhomocisteinemia severa, con un pronóstico incierto por causa en parte de la ausencia total de una terapéutica efectiva (40).

En estas variantes hay un suministro inadecuado del cosustrato 5-metiltetrahidrofolato, la principal forma de folato en la sangre y tejidos, o de la coenzima metilcobalamina, debida a un defecto en una de las enzimas involucradas en el proceso de activación de estas coenzimas (40, 41).

**b. Adquiridas:**

Este tipo de homocisteína son inducidas por la deficiencia nutricional de folato, cobalamina o vitamina B<sub>6</sub>.

*i* Deficiencia de folato: La deficiencia de folato, además de anemia megaloblástica, induce H en el 94.8 por ciento de los casos. Este porcentaje es del 84 por ciento de los casos cuando la concentración de folato está ligeramente disminuida (deficiencia subclínica) (42).

*ii* Deficiencia de cobalamina: En los pacientes con evidencia clínica de deficiencia de cobalamina, la concentración basal de homocisteína es, en el 98.7 por ciento de los casos, significativamente superior a las observadas en los individuos controles. En la

deficiencia subclínica de cobalamina, la concentración de homocisteína en sangre es dos veces superior a la de los individuos controles y significativamente mayor que la encontrada en los heterocigotos para la deficiencia de cistationina beta-sintasa. La administración de 1 mg de hidroxicobalamina por vía parenteral durante dos semanas normaliza los valores de homocisteína (43).

*iii* Deficiencia de vitamina B<sub>6</sub>: Afecta significativamente la velocidad de las reacciones que transforman la homocisteína en cisteína al disminuir la actividad de las enzimas cistationina beta-sintasa y cistationina gamma-liasa e induce un aumento de las concentraciones de homocisteína en sangre tras una sobrecarga oral de metionina en humanos y en ratas. Esta alteración se corrige con la inclusión de B<sub>6</sub> en la dieta (44).

**c. Alteración renal:** En los pacientes con fallo renal crónico o recién transplantados los niveles de homocisteína plasmáticos aumentan de 2 a 4 veces, probablemente por una disminución en la excreción renal o del catabolismo de la homocisteína, lo cual se correlaciona con la concentración sérica de creatinina y albúmina. No obstante, aún no está claro si la hiperhomocisteinemia de los pacientes renales en estadio final se debe a una reducción de la excreción o a la alteración de la metabolización del aminoácido en las células renales (32, 45).

**d. Hipotiroidismo:** Se ha reportado la presencia de hiperhomocisteinemia en pacientes hipotiroideos sin que haya una explicación clara del porqué. En un reporte reciente los autores encontraron valores mayores de homocisteína plasmática en pacientes hipotiroideos en comparación con pacientes hipertiroideos y con los individuos de un grupo control. Resulta interesante que los pacientes con hipofunción tiroidea también presentaron niveles superiores de creatinina sérica que los controles (28, 32).

**e. Anemia perniciosa:** Teniendo en cuenta el papel de la cobalamina en la vía de remetilación, es lógico que en los pacientes con insuficiente absorción de esa vitamina se produzca elevación plasmática de homocisteína (32).

**f. Cáncer:** Se han reportado altos niveles plasmáticos de homocisteína en pacientes con diferentes tipos de carcinoma, fundamentalmente de mama, ovario y páncreas; así como en casos de leucemia linfoblástica aguda. Esto puede explicarse a partir de la observación experimental que células transformadas en cultivo no son capaces de metabolizar la homocisteína (32, 46).

**g. Tratamiento Farmacológico**

*i* Antifolatos: Las sustancias como el metotrexate y sus derivados hepáticos, los poliglutamatos, inhiben la enzima dihidrofolato reductasa. Al interferir con la remetilación de la homocisteína pueden producir H. Las fenotiacinas, los antidepresivos tricíclicos, los contraceptivos orales, los tuberculostáticos y el trimetropin pueden actuar por mecanismos similares. Las sustancias anticonvulsivantes (fenitoína, fenobarbital, primidona, carbamacepina, ácido valproico) alteran el metabolismo del folato, disminuyen su absorción intestinal y alteran algunas de las enzimas involucradas en la transferencia de un átomo de carbono induciendo deficiencia de folato e hiperhomocisteinemia (44).

*ii* Antivitamina B<sub>12</sub>: El óxido nitroso empleado como anestésico oxida el cobalto de la cobalamina, bloquea el transporte de grupos metilos por la cobalamina, inactiva irreversiblemente la enzima 5-metiltetrahidrofolato-homocisteína S-metiltransferasa e induce homocisteína (43, 44).

*iii* Antagonistas de la vitamina B<sub>6</sub>: El azabirina (triacetato-6-azaurina) empleado en el tratamiento de la psoriasis refractaria interfiere con la síntesis de uridina-5-monofosfato, es un antagonista de la vitamina B<sub>6</sub>, por lo tanto, inhibe la cistationina beta-sintasa e induce aumento de la concentración de homocisteína en la sangre. La isoniacida, cicloserina, hidralacina, carbamacepina y la teofilina también interfieren con la función de la vitamina B<sub>6</sub> (44).

**h. Hábitos tóxicos:** En el estudio Hordaland en Noruega se encontró asociación entre el tabaquismo y excesivo consumo de café y la aparición de hiperhomocisteinemia, probablemente por interferencia con la síntesis de piridoxal

fosfato. También el alcoholismo crónico se ha reportado como causal de elevación plasmática de homocisteína (47, 48).

**i. Pacientes con trasplante cardíaco:** Los receptores de trasplante de corazón presentan hiperhomocisteinemia moderada a intermedia, lo que en parte puede estar relacionado con insuficiencia renal (49).

## **F. La hiperhomocisteinemia como factor de riesgo de enfermedad vascular**

Numerosos estudios han demostrado que los pacientes con diferentes tipos de enfermedad vascular presentan con frecuencia homocisteína en estado de ayuno y/o tras una sobrecarga oral de metionina. La homocisteína se observa con mayor frecuencia en pacientes con enfermedad cerebrovascular o vascular periférica, seguidos por los pacientes con patología arteriocoronaria (32).

### **1. Hiperhomocisteinemia y accidente cerebrovascular.**

Las concentraciones plasmáticas de homocisteína en estado de ayuno son significativamente superiores en los pacientes con accidente cerebrovascular que en los controles (1.1 - 1.6 veces;  $p < 0.05$ ). Una proporción importante de pacientes con accidente cerebrovascular también presenta una homocisteína tras la sobrecarga de metionina (20-42 por ciento), comparable a la observada en los heterocigotos para la deficiencia de la cistationina beta-sintasa (32, 33).

La frecuencia de homocisteína en los pacientes con accidente cerebrovascular es independiente del tipo de accidente (infarto aterotrombótico, infarto embólico, infarto lacunar e infarto hemorrágico) (33).

La relación entre la homocisteína y la enfermedad cerebrovascular se evidencia en los resultados de un metanálisis que evidencia una odds ratio de 2.3 a la homocisteína en estado de ayuno. Por cada 5  $\mu\text{mol}$  que aumenta la concentración de homocisteína, aumenta la odds ratio en 1.9 (33).

Recientemente Perry *et al* en un estudio prospectivo, encontraron que en 107 pacientes de los 147 que padecieron accidente cerebrovascular, la homocisteína total

en estado de ayuno estaba aumentada respecto a los controles (13.7 frente a 11.7  $\mu\text{mol/l}$  en los casos y controles, respectivamente;  $p < 0.005$ ) y fue considerada un poderoso factor de riesgo para esta enfermedad. Este estudio es de particular interés porque a diferencia de otros confirma los hallazgos anteriores y, además, establecen la relación causa-efecto entre homocisteína y accidente cerebrovascular (50).

## **2. Hiperhomocisteinemia y enfermedad vascular periférica.**

La evaluación de la influencia de la homocisteína en la enfermedad vascular periférica ha sido objeto de diferentes estudios. Las concentraciones basales de homocisteína en la sangre en el grupo de pacientes con enfermedad vascular periférica son entre 1.21 y 1.7 veces superiores a las de los controles. Entre el 20 y el 37 por ciento de estos pacientes presentan concentraciones anormales de homocisteína tras una sobrecarga oral con metionina (51).

En los pacientes con enfermedad vascular periférica confirmada mediante angiografía, y sin hipertensión esencial, diabetes mellitus o hiperlipidemia, se encontró que la concentración de homocisteína libre, después de una sobrecarga de metionina, estaba aumentada en el 28 por ciento de los pacientes respecto al grupo control. Las concentraciones de homocisteína libre fueron similares a las observadas en los heterocigotos para la deficiencia de cistationina beta-sintasa. En estos pacientes también se ha encontrado aumentada la homocisteína total en estado de ayuno, y tras la sobrecarga oral de metionina. Las concentraciones de homocisteína tras sobrecarga de metionina se correlacionaron con la extensión de la enfermedad vascular periférica en miembros inferiores, la progresión de la enfermedad también fue mayor en los pacientes con homocisteína (51, 52).

Independientemente de los factores de riesgo convencionales para la enfermedad vascular periférica temprana, la homocisteína podría contribuir a la lesión aterosclerótica periférica en el 28-50 por ciento de los pacientes. El riesgo de enfermedad vascular periférica en los pacientes con homocisteína es 6.8 veces superior respecto a los controles (52).

### 3. Hiperhomocisteinemia y enfermedad arteri coronaria.

Se han realizado un cierto número de estudios clínicos encaminados a estudiar la relación de las concentraciones plasmáticas de homocisteína y la enfermedad arteri coronaria. Los resultados indican que los pacientes estudiados con enfermedad arteri coronaria objetivada presentan una concentración de homocisteína en estado de ayuno que es entre 1.13 y 1.32 veces la observada en los controles ( $p < 0.05$ ) (52).

Diversos estudios sugieren que la homocisteína en los pacientes con enfermedad arteri coronaria, en una proporción significativa, es debida a alteración de las enzimas cistationina beta-sintasa y metilentetrahidrofolato reductasa. La presencia de la variante termolábil de la enzima metilentetrahidrofolato reductasa es considerada un potente factor de riesgo para la enfermedad coronaria (52, 53).

Los resultados de un metaanálisis indica una odds ratio de 1.8 para la enfermedad arteri coronaria en los individuos con homocisteína. Los incrementos de 5  $\mu\text{mol/l}$  de homocisteína, respecto a los controles, aumenta la odds ratio en 1.7 de la misma forma que lo harían 518  $\mu\text{mol/l}$  de colesterol. En la población con enfermedad arteri coronaria, el riesgo aparente atribuible a la homocisteína es del 10 por ciento (53).

#### G. Tratamiento

Las deficiencias nutricionales y la mayoría de deficiencias genéticas de estas vitaminas pueden ser corregidas con suplementos dietéticos.

Se está estudiando la utilidad a largo plazo de la suplementación vitamínica rutinaria para gente en riesgo de enfermedad arterial oclusiva.

Mientras tanto, muchos especialistas recomiendan, como mínimo, tomar **1 mg de ácido fólico diariamente**. El estado de folato y la homocisteína total plasmática mejoran tan pronto como después de la primera semana de la suplementación. La ingesta mínima efectiva de folato, así como la duración óptima de la suplementación, no están claras. I.A. Brower reporta que **500 mg/d de ácido fólico** durante 4 semanas

disminuye en 22 por ciento los niveles de homocisteína de mujeres sanas normohomocisteinémicas (42).

Un tratamiento alternativo es el suplemento de:

**1. Piridoxina (Vitamina B<sub>6</sub>):** El proceso de absorción de las tres formas primarias de la vitamina B<sub>6</sub> se lleva a cabo principalmente por un proceso de transporte pasivo no saturable, principalmente en el yeyuno. Después de la hidrólisis de las formas fosforiladas y su captación por el intestino, cada una es fosforilada y luego retenida. Sin embargo, las formas de vitamina B<sub>6</sub> que son liberadas del lado basolateral de la membrana del intestino son, principalmente, formas no fosforiladas. En términos generales, los estudios en humanos muestran una correlación inversa entre la cantidad de glucósido de piridoxina de la dieta y la biodisponibilidad. Cerca de 58 por ciento del glucósido de piridoxina se encuentra biodisponible. La digestión de los alimentos y la presencia de fibra en la dieta pueden limitar la biodisponibilidad de la vitamina B<sub>6</sub>. La vitamina B<sub>6</sub> se transporta en la sangre, plasma y eritrocitos. El piridoxal y en menor grado el fosfato de piridoxal se encuentran unidos a la albúmina y a la hemoglobina (44).

El hígado es el órgano responsable de la mayor parte del metabolismo de la vitamina B<sub>6</sub>. Como resultado de esto, dicho órgano aporta la forma activa de la vitamina B<sub>6</sub> (el fosfato de piridoxal) a la circulación y a otros tejidos. Las tres formas no fosforiladas son convertidas a sus respectivas formas fosforiladas por la piridoxin-cinasa, la cual utiliza como cofactores el zinc y al ATP. El fosfato de piridoxamina y el fosfato de piridoxina pueden ser transformados a fosfato de piridoxal mediante una flavin-mononucleótido-oxidasa. El piridoxal que proviene de esta desfosforilación, así como el derivado de fuentes nutricias o medicamentosas, puede ser convertido a ácido 4-piri-dóxico en una reacción no reversible donde participa el flavin-adenil-dinucleótido y una aldehído-oxidasa. Esta reacción se presenta en el hígado humano, pero se desconoce si sucede lo mismo en otros tejidos. El fosfato de piridoxal y el piridoxal comprenden cerca del 75 a 80 por ciento de la vitamina B<sub>6</sub> total que circula en el plasma, después de estas formas, la piridoxina es la forma más común, la cual es captada por los tejidos para ser convertida a fosfato de piridoxina, sin embargo,



muchos tejidos carecen de suficiente actividad de oxidasa para convertir el fosfato de piridoxina a fosfato de piridoxal. Las diversas funciones de la vitamina B<sub>6</sub> en los seres humanos son complejas y están interrelacionadas. Debido a la reactividad del fosfato de piridoxal con los aminoácidos y varios compuestos nitrogenados, las funciones bioquímicas de la vitamina B<sub>6</sub> se concentran alrededor de estas moléculas. En estas funciones el fosfato de piridoxal actúa como un catalizador de numerosas reacciones. El fosfato de piridoxal está involucrado en la gluconeogénesis a través de su participación en las reacciones de transaminación y en la acción de la glucógeno-fosforilasa. Las actividades de la glucógeno-fosforilasa en el hígado y en el músculo están disminuidas en ratas con deficiencia de vitamina B<sub>6</sub>, pero una deficiencia de la vitamina, por sí sola, no produce movilización de la vitamina B<sub>6</sub> almacenada en el músculo. En animales de experimentación se han observado concentraciones incrementadas de ácido linoleico y d-linolénico y concentraciones bajas de ácido araquidónico en los fosfolípidos hepáticos. Este efecto se acompaña de alteraciones en el metabolismo de aminoácidos (homocisteína) y de cambios en los fosfolípidos y en los ácidos grasos relacionados con ellos. La correlación entre la vitamina B<sub>6</sub> y el colesterol también permanece poco clara. En humanos, una deficiencia de vitamina B<sub>6</sub> no se acompaña de cambios significativos en el colesterol sérico. En el eritrocito, el fosfato de piridoxal funciona como una coenzima de las transaminasas. Tanto el fosfato de piridoxal como el piridoxal se unen a la hemoglobina. El fosfato de piridoxal unido a la cadena alfa de la hemoglobina, incrementa la afinidad de la molécula por el oxígeno, mientras que el fosfato de piridoxal unido débilmente a la cadena beta disminuye la afinidad de la unión por el oxígeno. La deficiencia grave y crónica de la vitamina B<sub>6</sub> puede producir anemia microcítica-hipocrómica. Algunos pacientes con anemia sideroblástica y otras formas de anemia responden favorablemente a la terapia con piridoxina. El fosfato de piridoxal es una coenzima que interviene en las reacciones enzimáticas que conducen a las síntesis de varios neurotransmisores, tal es el caso de la serotonina (a partir de triptófano), taurina, dopamina, noradrenalina, histamina y ácido alfa-aminobutírico. Se han descrito alteraciones neurológicas en infantes y en animales deficientes en vitamina B<sub>6</sub>. Los niños alimentados con fórmulas carentes con vitamina B<sub>6</sub> muestran

electroencefalogramas anormales y presentan convulsiones. El tratamiento con vitamina B<sub>6</sub> puede corregir las alteraciones del electroencefalograma. Los adultos alimentados con dietas bajas en vitamina B<sub>6</sub> durante tres a cuatro semanas también han presentado anomalías electroencefalográficas. Los estudios en animales que recibieron ingesta deficiente de vitamina B<sub>6</sub> mostraron que la progenie de las ratas deficientes en esta vitamina tuvieron alteraciones en las concentraciones de ácidos grasos en el cerebelo y en el cerebro. Otros cambios que se observaron en las células nerviosas son concentraciones bajas de ácido alfa-amino-butírico y alteración de la concentración de aminoácidos. Estas observaciones puntualizan la necesidad de un aporte adecuado de vitamina B<sub>6</sub> durante el desarrollo del sistema nervioso. La ingesta de vitamina B<sub>6</sub> tiene un impacto significativo sobre la función inmune. En estudios con animales y humanos se ha encontrado que una ingesta baja de vitamina B<sub>6</sub> se acompaña de trastornos inmunitarios. La producción de interleucina-2 (IL-2) y la proliferación de linfocitos están disminuidas en humanos con deficiencia de vitamina B<sub>6</sub>. El fosfato de piridoxal se une a los receptores de los esteroides. En uno de los sitios de unión, el fosfato de piridoxal inhibe la unión del receptor esteroideo al ADN. La vitamina B<sub>6</sub> se almacena principalmente en hígado y en menor grado en músculo y cerebro. El depósito corporal total de la vitamina B<sub>6</sub> se ha estimado en 1000 mmol, del cual de 800 a 900 mmol están presentes en el músculo. El recambio del fosfato de piridoxal en el plasma se ha relacionado con un modelo de doble compartimiento y se ha estimado que el lento recambio de la porción almacenada ocurre en 25 a 33 días. La vida media biológica de la piridoxina parece ser de 15 a 20 días, en el hígado el piridoxal es oxidado a ácido piridóxico, el cual es excretado por la orina (44, 54).

**2. Cianocobalamina (Vitamina B<sub>12</sub>):** Las cobalaminas están unidas con alta afinidad con las glucoproteínas presentes en todos los tejidos de los mamíferos. Una de ellas, es el factor intrínseco, el cual es necesario para que se lleve a cabo la absorción normal de la vitamina B<sub>12</sub>. Otras glucoproteínas son las haptocorrinas (Hc, también llamada ligadores R, TC I y III) y la transcobalamina II (TC II). La transcobalamina II se une a la vitamina B<sub>12</sub> en las células del íleon terminal y la transporta por el plasma a las células del organismo. El factor intrínseco es secretado por las células parietales

gástricas, pero también está presente en las células del fondo, en las células G del antro de la mucosa gástrica y en las glándulas salivales. Para que las cobalaminas se unan al factor intrínseco y a la TC II se requiere un reacomodo de su unión al Co-N, esto implica que tanto el factor intrínseco como la TC II no pueden unirse a los corrinoides no cobalamínicos. En el estómago, la vitamina B<sub>12</sub> de la dieta es liberada de su unión con otros compuestos orgánicos mediante la acción del ácido gástrico y de la pepsina. La vitamina, que es predominantemente metilcobalamina (MCb) y adenosilcobalamina (AdoCb), se une enseguida a las haptocorrinas. Hasta el 0.2 por ciento del depósito de cobalamina corporal total es excretado por día en la bilis y se encuentra unido a la haptocorrina. También, la apoptosis de las células de la mucosa intestinal que contiene cobalamina ocurre a velocidad constante. La eliminación proteolítica parcial de la haptocorrina proveniente de la cobalamina y la reabsorción subsecuente del receptor para cobalamina en enterocito en el íleon terminal puede constituir el ciclo enterohepático de vitamina B<sub>12</sub> cuando las cantidades de vitamina B<sub>12</sub> son mayores de 1.0 mg, por día. Esto puede explicar por qué la absorción de la vitamina B<sub>12</sub> ocurre específicamente en los 60 centímetros finales del íleon. Una vez dentro de la célula del íleon por un mecanismo de endocitosis, la cobalamina es liberada y el factor intrínseco es degradado por mecanismos separados que están relacionados con la región ácida prelisosomal. La cobalamina absorbida es convertida a metilcobalamina y adenosilcobalamina, probablemente dentro de la mitocondria de la célula del íleon. En el humano el 90 por ciento de la cobalamina circulante está unida a la transcobalamina I, en donde tiene una vida media de 9.3 a 9.8 días. La cobalamina unida a la TC I probablemente es la única forma disponible de vitamina B<sub>12</sub> que se encuentra almacenada en las células del hígado y del sistema reticulo-endotelial. El contenido total de vitamina B<sub>12</sub> en el organismo de los adultos es de 3 a 5 mg, del cual el 50 por ciento se encuentra en el hígado. La adenosilcobalamina constituye más del 70 por ciento de la cobalamina en el hígado, eritrocitos, cerebro y riñón; mientras la metilcobalamina conforma sólo del 1 al 3 por ciento. La cobalamina plasmática es principalmente metilcobalamina (60-80 por ciento); el resto corresponde a hidroxicobalamina y adenosilcobalamina. La excreción de cobalamina ocurre por medio de un proceso de apoptosis celular dentro del tubo gastrointestinal, riñón y piel.

Este es un proceso excesivamente lento, puesto que en casos de gastrectomía total, la cual reduce la absorción de la cobalamina, virtualmente a cero, sólo produce una deficiencia de cobalamina suficiente para producir anemia megaloblástica después de un periodo de 4 a 7 años. Esto es debido a la circulación enterohepática. En las células la vitamina B<sub>12</sub> funciona como una coenzima de la metilmalonil-CoA y de la metionina-sintetasa.

La metionina-sintetasa establece una unión entre dos procesos metabólicos importantes del metabolismo: la síntesis de ADN y ARN mediante las purinas y pirimidinas. Otra función de esta enzima es actuar como un portero para la entrada de folato al interior de las células. A diferencia de lo que se pensaba hace algunos años, el organismo no tiene forma de controlar los efectos de la deficiencia de la vitamina B<sub>12</sub>, por lo que la carencia resulta en una serie de complicaciones entre las que se distinguen las que pueden tener una asociación posible y las que tienen una relación bien definida. Entre las que tienen una asociación definida se encuentra la anemia megaloblástica y la neuropatía asociada con la deficiencia de vitamina B<sub>12</sub> y con una asociación posible están la formación de ateromas que pueden causar trombosis, la enfermedad vascular cerebral y periférica, los defectos del tubo neural y la esteatosis hepática. En especial la neuropatía asociada con la deficiencia de vitamina B<sub>12</sub> se relaciona con cambios en la tasa de metilación. Cuando la metionina-sintetasa se encuentra inhibida a causa de la deficiencia de vitamina B<sub>12</sub>, se produce el incremento de la homocisteína y de la adenosilhomocisteína, lo cual deteriora la síntesis de adenosilmetionina y de metionina, causando la reducción de la tasa de metilación, éste estado de hipometilación deteriora la síntesis de la proteína básica de mielina. Órganos como el hígado y el riñón pueden remetilizar la homocisteína para producir metionina mediante una metiltransferasa, sin embargo, esta enzima no se encuentra disponible en el cerebro (44, 54).



3. **Ácido Fólico:** Debido a que los pacientes con **enfermedad renal terminal** tienden a tener hiperhomocisteinemia marcada y folato sérico bajo, 5 mg de ácido fólico al día parecen sensatos (42).

#### IV. JUSTIFICACIÓN

Este estudio se centró en la cuantificación de Homocisteína (HCy) en pacientes con hiperlipidemias tipo IIb, para proporcionar un diagnóstico preventivo y correctivo a los pacientes que asisten a la Clínica de control de Sobrepeso, Metabolismo y Nutrición.

En Guatemala el Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social reportó para el año 2,001, 5.15 por ciento de incidencia de infartos al miocardio, la incidencia asciende a un 6.6 por ciento en el año 2,002.

La determinación de Homocisteína (HCy) en pacientes con sobrepeso según el Índice de Masa Corporal (IMC) o Índice de Quetelet mayor de 30, contribuirá a detectar el efecto directo e indirecto de las hiperlipidemias sobre la Homocisteína (HCy), y así permitir detectar otro factor de riesgo en las enfermedades arteri coronarias en pacientes que asistan a la Clínica de control de Sobrepeso, Metabolismo y Nutrición.

El método propuesto ayudó a evaluar las principales causas de enfermedades arteri coronarias como infarto al miocardio causadas por las elevadas concentraciones séricas de éstos lípidos en la sangre (Hiperlipoproteinemias).

## V. OBJETIVOS

### A. GENERAL

Determinar los niveles séricos de homocisteína (HCy) en pacientes con hiperlipoproteinemias tipo IIb que asisten a la Clínica para Control de Sobrepeso, Metabolismo y Nutrición.

### B. ESPECÍFICOS

1. Determinar la correlación entre los niveles séricos elevados de colesterol total (CT), colesterol HDL, colesterol LDL, triglicéridos y la concentración plasmática de homocisteína (HCy) en pacientes con sobrepeso.
2. Determinar que existe correlación entre los niveles séricos de homocisteína (HCy) y el índice de masa corporal o índice de Quetelet mayor de 30.

## VI. HIPÓTESIS

Los niveles séricos de Homocisteína (HCy) están elevados en pacientes con hiperlipoproteinemias tipo IIb, aumentando así el riesgo de padecer enfermedades arteri coronarias.

PROPIEDAD DE LA UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA  
BIBLIOTECA CENTRAL



## VII. MATERIALES Y MÉTODOS

### A. Universo de trabajo

Pacientes con sobrepeso entre 30 a 45 años de edad, de ambos sexos, y en base al índice de masa corporal o índice de Quetelet mayor de 30, que asistieron a la Clínica de Control Sobrepeso, Metabolismo y Nutrición en el período de Julio a Diciembre del 2,002.

### B. Muestra

Constituída por 50 pacientes con sobrepeso, determinado por el índice de masa corporal o índice de Quetelet y 50 pacientes control que asistirán a la clínica de control de sobrepeso en el período de Julio a Diciembre del 2,002.

### C. Recursos

#### 1. Recursos Humanos:

Tesista: Wendy Bereoska López Flores.

Asesora de Tesis: Licda. Alba Marina Valdéz de García.

Personal y usuarios de la Clínica de Control de Sobrepeso, Metabolismo y Nutrición "Health Body".

#### 2. Recursos Institucionales:

- a. Clínica de Control de Sobrepeso, Metabolismo y Nutrición "Health Body".
- b. Abbott Diagnosticos de Guatemala
- c. Universidad de San Carlos de Guatemala
- d. Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia

éste estudio. La sangre se colocó en tubos sin anticoagulante, luego se centrifugó a 1,000 revoluciones por 5 minutos, se separó el suero el que se mantuvo en congelación a  $-20^{\circ}\text{C}$  hasta el momento del procedimiento.

Luego se procedió a realizar las determinaciones de homocisteína (HCy), por el método de polarización de fluorescencia (FPIA), así como los niveles séricos de Colesterol total, Colesterol HDL, Colesterol LDL y Triglicéridos.

## **2. Principio de la prueba:**

IMX homocisteína se basa en la tecnología de inmunoensayo de polarización de la fluorescencia (FPIA) combinando las tecnologías de unión competitiva de anticuerpos a las proteínas y la polarización fluorescente para la determinación cuantitativa de los anticuerpos ligados.

La homocisteína unida (forma oxidada) se reduce a homocisteína libre y ésta se convierte enzimáticamente en S-adenosil-L-homocisteína (SAH). Bajo condiciones fisiológicas la SAH hidrolasa convierte la SAH en Homocisteína (HCy). El exceso de adenosina en la solución de pretratamiento convierte la HCy en SAH utilizando la SAH hidrolasa bovina.

## **3. Procedimiento determinación de Homocisteína (HCy):**

- a. Se agregó 200  $\mu\text{l}$  de cada uno de los calibradores a las cubetas (0.0, 2.5, 5.0, 10.0, 20.0 y 50.0  $\mu\text{mol/L}$ ), luego el conjunto sonda/electrodo dispensó los calibradores (50  $\mu\text{l}$ ), la solución de pretratamiento, las enzimas y el tampón de dilución FPIA (fosfatos) en la cubeta de predilución del cartucho para elaborar la curva.
- b. Después se agregó 200  $\mu\text{l}$  de los controles a cada una de las cubetas (7.0, 12.5 y 25.0  $\mu\text{mol/L}$ ) y seguidamente las muestras donde se procedió como se describió anteriormente en el inciso (3.1).
- c. La solución de pretratamiento reduce la homocistina y las formas de homocisteína como disulfuro mixto y unidas a proteínas presentes en el suero

- a una forma química, la homocisteína.
- d. Se dispensó en las cubetas una alícuota de la mezcla de predilución, los anticuerpos monoclonales de ratón y el tampón de dilución FPIA (fosfatos) midiendo la intensidad de fondo según el sistema óptico FPIA.
  - e. Se transfirió a la cubeta el trazador (S-adenosil-L-cisteína) marcado con fluoresceína, el tampón de dilución FPIA (fosfatos) y una segunda alícuota de la mezcla de predilución.
  - f. Se midieron los controles y las muestras con el sistema óptico FPIA la intensidad de la luz polarizada fluorescente (525-550 nm, luz verde) para determinar la concentración del analito marcado con las trazas sin unirse.

#### 4. Procedimiento determinación de lipoproteínas:

##### a. Determinación de Colesterol Total (CT):

**Principio:** Es hidrolizado en colesterol libre y ácidos grasos por la colesterol esterasa. El colesterol es oxidado en colesterol colesteno-3-ona y peróxido de hidrógeno en la reacción catalizada por la colesterol-oxidasa. La peroxidasa cataliza la reacción entre agua, 4-aminofenazona y hidroxibenzoato para producir una quinoneimina roja de la cual la intensidad del color es proporcional al colesterol presente en la muestra (Casa Comercial Clonital).

Se utilizó el método de hidrólisis enzimática del colesterol:

- i* Se pipeteó en tubos de ensayo 1,000  $\mu$ l de reactivo y 10  $\mu$ l de muestra.
- ii* Se incubó 10 minutos a 37° C en Baño María.
- iii* Se leyó el resultado a una longitud de onda de 510 nm.

##### b. Determinación de Colesterol de lipoproteínas de alta densidad (HDL):

**Principio:** La suspensión para el HDL en donde son separadas de los quilomicrones, VLDL y LDL para adición de un reactivo precipitante PEG 6,000 en suero y plasma. Después la centrifugación al contenido de colesterol de la fracción HDL en donde permanece en el sobrenadante el cual es determinado por un método colorimétrico enzimático (Casa Comercial Clonital).

**Precipitación previa:**

- i* Se pipeteó 500  $\mu$ l del reactivo precipitante y 500  $\mu$ l de muestra se agitó y se dejó en reposo durante 10 minutos a temperatura ambiente.
- ii* Luego se centrifugó a 1,500 revoluciones por minuto durante 5 minutos, separando el sobrenadante.
- iii* Se pipeteó en tubos de ensayo 1,000  $\mu$ l de reactivo de colesterol total y 100  $\mu$ l del sobrenadante de muestra. Se incubó 10 minutos a 37° C en Baño María, leyendo el resultado a una longitud de onda de 546 nm..

**c. Determinación de Colesterol de lipoproteínas de baja densidad (LDL):**

Se calcula según la ecuación de Friedewald.

$$\text{Colesterol LDL} = \text{Colesterol Total} - \text{Colesterol HDL} - \text{Triglicéridos (TG)}/5$$

**d. Determinación de Triglicéridos (TG):**

**Principio:** El glicerol liberado de los triglicéridos después de la hidrólisis con lipoprotein-lipasa es transformado por la glicerol-quinasa en glicerol-3-fosfato el cual es oxidado por la glicerol fosfato-oxidasa en fosfato dihidroxiacetona y peróxido de hidrógeno. En la presencia de peroxidasa, el peróxido de hidrógeno oxida el cromógeno 4-aminofenazona/N-etil-metil-anilina-propano sulfonato sódico (ESPT) para formar una quinoneimina púrpura de la cual la intensidad del color es proporcional a la concentración de triglicéridos en la muestra (Casa Comercial Clonital).

Se utilizó el método de hidrólisis enzimática de los triglicéridos:

- i* Se pipeteó en tubos de ensayo 1,000  $\mu$ l de reactivo y 10  $\mu$ l de muestra.
- ii* Se incubó 10 minutos a 37° C en Baño María.
- iii* Se leyó el resultado a una longitud de onda de 546 nm.

**F. Diseño de investigación:****1. Diseño de estudio:**

- a. Por la temporalidad: Descriptivo.
- b. Tipo de muestreo: No probabilístico por conveniencia.

**2. Variables: Niveles séricos**

- a. Colesterol total (CT) mayor de 200 mg/dl .
- b. Lipoproteína de alta densidad (HDL) menor de 35 mg/dl.
- c. Lipoproteína de baja densidad (LDL) mayor de 150 mg/dl.
- d. Triglicéridos (TG) mayor de 200.
- e. Homocisteína (HCy) de 5 a 15  $\mu$ mol/l.

**3. Análisis de datos:**

- a. Análisis Univariado: (Medias, porcentajes) de las variables individuales (edad, sexo, IMC= Índice de Masa Corporal (Peso/Talla ( $m^2$ ) mayor de 30), sedentarismo, obesidad), se utilizó el programa Epi Info versión 6.04 d.
- b. Análisis Bivariado: Se relacionaron los niveles séricos de homocisteína (HCy) con los factores de riesgo utilizando POR (Prevalence Odds Ratio).

## VIII. RESULTADOS

Las muestras séricas de 100 pacientes, cumplieron con los criterios de inclusión (50 patológicos y 50 control relacionando el índice de masa corporal o índice de Quetelet mayor de 30 Kg/m<sup>2</sup>) y se clasificaron en hiperlipidemias tipo IIb (colesterol total (CT) mayor de 200 mg/dl, lipoproteína de alta densidad (HDL) menor de 35 mg/dl, lipoproteína de baja densidad (LDL) mayor de 150 mg/dl y triglicéridos (TG) mayor de 200). En las Tablas 1-4 se muestran las medidas de tendencia central y dispersión de las variables peso, talla, índice de masa corporal (IMC), colesterol total, colesterol HDL, colesterol LDL, triglicéridos y homocisteína.

La distribución de los valores de homocisteína en la población estudiada no siguió una distribución normal (P-value = 0.002).

El índice de confiabilidad (IC) de homocisteína encontrado fue de 1.39 a 135.63 con un POR (Prevalence Odds Ratio) = 13.82.

La asociación entre el sobrepeso y la homocisteína se ve considerada entre los 30 a 45 años con un índice de masa corporal (IMC) de  $34.25 \pm 1.20$  Kg/m<sup>2</sup> (68.5 por ciento) en hombres y  $32.99 \pm 0.98$  Kg/m<sup>2</sup> (65.98 por ciento) en mujeres, lo que favorece el riesgo de manifestar un infarto cardiovascular, en comparación con hombres y mujeres de su misma edad, por lo que existe una relación significativa entre el sobrepeso y la homocisteína.

De las 50 muestras patológicas con hiperlipidemias tipo IIb, los valores medios de homocisteína fueron mayores en los hombres  $14.48 \pm 2.30$   $\mu$ mol/L (28.96 por ciento) que en las mujeres de  $10.73 \pm 1.70$   $\mu$ mol/L (21.46 por ciento). En la cual, ésta fue encontrada en 8 casos del sexo masculino (16 por ciento) y 3 casos del sexo femenino (6 por ciento) (Ver Tablas 1 y 2).

El índice de masa corporal (IMC) en los pacientes patológicos y con hiperlipidemias tipo IIb, correspondiente al sexo femenino fue de una media de  $33.9 \pm 1.29$  Kg/m<sup>2</sup> (67.8 por ciento) y en el sexo masculino la media encontrada fue de  $35.58 \pm 1.21$  Kg/m<sup>2</sup> (71.16 por ciento) por lo que en los pacientes control, la media encontrada en el sexo femenino fue de  $33.0 \pm 0.98$  Kg/m<sup>2</sup> (66.0 por ciento) y en el sexo masculino la media fue de  $34.25 \pm 1.20$  Kg/m<sup>2</sup> (68.5 por ciento) (Ver Tablas 3 y 4).

De los resultados analíticos se desprende que la cifra media del colesterol total (CT) en los pacientes patológicos con hiperlipidemias tipo IIb fue de  $273.94 \pm 20.22$  mg/dl (73.01 por ciento) en el sexo femenino y  $271.17 \pm 14.42$  mg/dl (73.75 por ciento) en el sexo masculino, con respecto a los resultados esperados en los pacientes control la media fue de  $179.88 \pm 6.50$  mg/dl (89.94 por ciento) en el sexo femenino y  $176.46 \pm 8.32$  mg/dl (88.23 por ciento) en el sexo masculino.

En el colesterol de lipoproteína de alta densidad (HDL) la media encontrada en los pacientes patológicos con respecto al sexo femenino fue de  $33.23 \pm 0.51$  mg/dl (66.46 por ciento) y la media en el sexo masculino fue de  $33.48 \pm 0.53$  mg/dl (66.96 por ciento), a su vez también se observaron las muestras de los pacientes control en la cual, la cifra media fue de  $41.83 \pm 2.79$  mg/dl (83.66 por ciento) en el sexo femenino y  $41.30 \pm 1.48$  mg/dl (82.6 por ciento) en el sexo masculino lo cual es deseable que se encuentre arriba de 35 mg/dl.

En el colesterol de lipoproteínas de baja densidad (LDL), se encontró que la cifra media en pacientes patológicos del sexo femenino fue de  $184.42 \pm 17.92$  mg/dl (81.34 por ciento) y en el sexo masculino la media fue de  $182.87 \pm 13.00$  mg/dl (82.03 por ciento), situando a los pacientes control con una media de  $110.82 \pm 5.55$  mg/dl (73.9 por ciento) en el sexo femenino y una media de  $104.57 \pm 7.76$  mg/dl (69.71 por ciento), siendo estas cifras deseables en ambos géneros.

Con los triglicéridos (TG) la cifra media encontrada en los pacientes patológicos fue de  $280.22 \pm 28.65$  mg/dl (71.37 por ciento) en el sexo femenino y la media del sexo masculino fue de  $275.35 \pm 19.48$  mg/dl (72.63 por ciento). En los pacientes control, la media fue de  $179.88 \pm 6.50$  mg/dl (89.94 por ciento) en el sexo femenino y la media en el sexo masculino fue de  $176.46 \pm 8.32$  mg/dl (88.23 por ciento).

## IX. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

Se encontró que al medir la magnitud y dirección del sobrepeso según el índice de masa corporal o índice de Quetelet y la homocisteína, existía una relación entre los siguientes valores:

El POR (Prevalence Odds Ratio) fue de 13.82, con un índice de confiabilidad (IC) de 1.39 a 135.63, lo que indica un intervalo amplio, ya que en la mayoría de estudios los valores aceptables estarían entre 1.2 y 4.5, sin embargo no se puede descartar la relación, ya que el  $X^2$  muestra un valor significativo,  $P\text{-value} = 0.002$ . No se estratificó por edad ya que en éste caso el grupo estudiado de ambos sexos estaba entre 30 y 45 años.

Se estratificó por sexo, por lo que los valores tienden a ser mayores en individuos del sexo masculino que en el femenino con respecto a la homocisteína. De acuerdo con los datos, los pacientes con niveles superiores a  $15 \mu\text{mol/L}$  pueden ser consideradas como portadoras de hiperhomocisteinemia, la cual es tóxica para el endotelio, es procoagulante, e incrementa la producción de colágeno y disminuye la disponibilidad de óxido nítrico, por lo que los resultados obtenidos tienen significancia, a su vez se observa que con un incremento en el sobrepeso la concentración de homocisteína se asocia independientemente con tasas elevadas de mortalidad destinadas a todo tipo de causas y a trastornos cardiovasculares.

Los pacientes con sobrepeso y con factores de riesgo cardiovasculares como índice de masa corporal (IMC), colesterol total (CT), colesterol LDL, triglicéridos (TG) y la homocisteína (HCy) tienden a aumentar los valores séricos produciendo estados procoagulantes y pretrombóticos y a disminuir el colesterol HDL, lo cual presenta un doble riesgo para una enfermedad coronaria.

Los valores medios de colesterol fueron mayores en las mujeres  $273.94 \pm 1.29$  mg/dl (73.75 por ciento) que en los hombres  $271.17 \pm 1.21$  mg/dl (73.01 por ciento), esto es debido a que en la mujer las grasas se depositan más fácilmente en todo el cuerpo y en el hombre la mayor parte se deposita a nivel de abdomen, lo que produce que los niveles séricos de los lípidos contribuyen a manifestar problemas de fatiga, insuficiencia



respiratoria, debilidad muscular y a su vez se ve favorecido el aumento de los niveles séricos de homocisteína, provocando enfermedades arteri coronarias como trombosis, cardiopatía isquémica.

Cuando los niveles séricos de colesterol se encuentran arriba de 265 mg/dl, la mortalidad por enfermedad coronaria es 4 veces mayor, en comparación con mujeres del mismo grupo de edad con colesterol menor de 1 mg/dl.

Por estudios previos se sabe que el tipo de grasas que se ingieren en la dieta es lo determinante en el aumento de los niveles de lipoproteínas en pacientes con hiperlipidemias tipo IIb, lo que aumenta a su vez, los niveles séricos de homocisteína provocando el riesgo de padecer de enfermedades arteri coronarias. El aumento de sobrepeso por sí sólo, no es determinante en el aumento de las hiperlipidemias tipo IIb.

## X. CONCLUSIONES

1. El valor promedio de homocisteína en pacientes con hiperlipidemias tipo IIb fue de  $14.48 \pm 2.30 \mu\text{mol/L}$  (28.96 por ciento) en los hombres y  $10.73 \pm 1.70 \mu\text{mol/L}$  (21.46 por ciento) en las mujeres, encontrándose 8 casos del sexo masculino (16 por ciento) y 3 casos del sexo femenino (6 por ciento) con un incremento en los valores de homocisteína, siendo el valor normal 5-15  $\mu\text{mol/L}$ .
2. No se encontró relación entre la homocisteína y el índice de masa corporal en la población estudiada.
3. Se encontró que existe correlación entre los niveles séricos de las lipoproteínas con respecto a la concentración plasmática de homocisteína (HCy) en la población estudiada.
4. Se encontró diferencia estadísticamente significativa entre los valores séricos de las variables investigadas y el índice de masa corporal (IMC), la cual es mayor en hombres  $35.58 \pm 1.21 \text{ Kg/m}^2$  (71.16 por ciento) que en mujeres  $33.9 \pm 1.29 \text{ Kg/m}^2$  (67.8 por ciento).
5. Se encontró diferencia estadísticamente significativa entre colesterol total (CT), colesterol de lipoproteínas de baja densidad (LDL) y triglicéridos (TG) siendo mayores en mujeres que en hombres.
6. No se encontró diferencia estadísticamente significativa en el colesterol de lipoproteínas de alta densidad (HDL) en hombres y mujeres.

7. Los niveles séricos de homocisteína (HCy) se encuentran elevados con mayor frecuencia en hombres  $14.48 \pm 2.30 \mu\text{mol/L}$  (28.96 por ciento) que en las mujeres  $10.73 \pm 1.70 \mu\text{mol/L}$  (21.46 por ciento).

## XI. RECOMENDACIONES

1. Se recomienda la determinación de niveles séricos de homocisteína en todos los pacientes con desarrollo prematuro y grave de enfermedad arterioesclerótica en territorio coronario, cerebrovascular o periférico.
2. Se puede prevenir el aumento de los niveles séricos de homocisteína con una dieta balanceada, ejercicios físicos de mediana intensidad realizados en forma constante y el cuidado de no prescribir medicamentos en los pacientes con sobrepeso como ácido nicotínico, teofilina y resinas captadoras de ácidos biliares.
3. Se aconseja examinar los niveles de homocisteína en suero, sólo en aquellos pacientes que posean un alto riesgo, por ejemplo con historia familiar o personal de enfermedad cardíaca prematura, síndrome de malabsorción, hipotiroidismo, falla renal, lupus eritematoso sistémico, obesidad, sedentarismo.
4. Para personas con niveles séricos elevados de colesterol y triglicéridos se recomienda disminuir la ingesta de alimentos ricos en grasas saturadas y poliinsaturadas, además efectuar pruebas específicas que indican riesgo de enfermedades arteriocoronarias, como colesterol HDL y colesterol LDL.
5. A las Instituciones dedicadas a la nutrición y al control del metabolismo humano, se recomienda evaluar a sus pacientes periódicamente para determinar los cambios en el metabolismo de los lípidos, debido al alto porcentaje de pacientes con sobrepeso e hiperlipidemias tipo IIb, al mismo tiempo llevar un control sobre la ingesta calórica y grasas de sus pacientes, ya que su alimentación influirá en los niveles séricos de triglicéridos y colesterol, y así de ésta manera evitar el alto riesgo de enfermedades arteriocoronarias.

## XII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Informe del grupo de estudio de la Organización Mundial de la Salud (OMS), Ginebra, 1,997;4.
2. Memoria anual del sistema general de información de la situación de la salud pública y asistencia social, mayo-junio 2,000;3-8.
3. American Society of Clinical Pathologists. **Homocysteine vs Cholesterol competing views, or a unifying explanation of arteriosclerotic cardiovascular disease.** *Laboratory Medicine* 1998;29(7).
4. Fridman O, D'Eramo J.L, Finkelstein, A.E. **Homocisteína plasmática: Factor de riesgo independiente de afecciones vasculares oclusivas.** *Rev Argent Cardiol* 1997;65(5):571-581.
5. Salas S.R, Rodríguez S, Álvarez V.E. y cols. **Metodología e implicaciones clínicas de la homocisteína.** *Análisis Clínicos AEFA* 1999;24(1):7-236.
6. Córdoba A, Blanco F, González F. **Hiperhomocistinemia, un nuevo marcador de riesgo vascular; territorios vasculares afectados, papel en la patogénesis de la arteriosclerosis y la trombosis y tratamiento.** *Med Clin (Barc)* 1,997;109:715-725.
7. Hankey G.J, Eikelboom J.W. **Homocysteine and vascular disease.** *Lancet* 1,999 Jul 31;354 (9,176):407-413.
8. Malinow M.R. **Homocyst(e)ine, vitamins and genetic interactions in vascular disease.** *Can J Cardiol* 1,999 Apr; 15 Suppl B:31B-34B.
9. Gordon T, Kannel W.B, Castelli W.P. *et al.* **Lipoproteins, cardiovascular disease, and death. The Framingham study.** *Arch Intern Med.*, 1,981, 141:1,128-1,131.
10. Velasco J.A, Cosin J, López Sendón J.L, de Teresa E. *et al.* **La prevención secundaria del infarto de miocardio en España.** Estudio PREVESE. *Rev Esp Cardiol* 1997;50:406-410.
11. Euroaspire Study Group. **A European Society of Cardiology Survey of secondary prevention of coronary heart disease: principal results.**

- European action on secondary prevention through interventions to reduce events.** Eur Heart J 1997;18:569-1,592.
12. Chambless L, Keil U, Dobson A. *et al.* **Results from the WHO-MONICA Project 1985-1990.** Circulation 1997;96:3,849-3,859.
  13. Keys A. *et al.* **Serum-Cholesterol response to dietary cholesterol; a re-evaluation.** Am J Clin Nutr 1,986;44:299-305.
  14. Montagnani M. *et al.* **High Level Homocysteine, LDL, Modification and CHD.** Atherosclerosis Abstracts of 11 International Symposium on Atherosclerosis. 1997. V 134, 1,2. Abstract 2.P.177p.(p.153).
  15. Hernán A. 1,998. **Lipoproteína (a).** Buenos Aires, Argentina. Consultado en Junio del 2,002. Disponible en <http://www.Argenet.Com.ar/hernan/docs/análisis/f-z/lipoproteina.a/html>.
  16. Veland P.M. **Homocysteine Species as Componentes of Plasma Redox Thiol Status.** Clin Chem 1,995;41:340-342.
  17. Malinow M.R. **Plasma Homocyst(e)ine and Arterial Occlusive Diseases; A Mini-Review.** Clin Chem 1,995;41:173-176.
  18. J. Kullo, G. T, Gau and A. J. Tajik. **Novel Risk Factor for Atherosclerosis.** Mayo Clinic Procedures, 2,000;75:369-380.
  19. **Homocysteine new 'risk factor' for coronary heart disease, says Dutch team. American Heart Association.** Consultado en Enero de 1,997. Disponible en <http://www.americanheart.org>.
  20. Hankey J.G, Eikelboom J.W. **Homocysteine and vascular disease.** Lancet 1,999;354:407-413.
  21. Hong Sy, Yan D.H, Chang S.K. **The relationship between plasma homocysteine and amino acid concentrations in patients with end-stage renal dislac.** J.Rev Nutr 1,998;8:34-39.
  22. Motti C, Gnasso A, Bernardini S. *et al.* **Common mutation in methylenetetrahydrofolate reductase. Correlation with homocysteine and other risk factors for vascular disease.** Atheroscler 1,998;139:377-383.
  23. Guevara N.V. **Apoptosis in atherosclerosis: pathological and pharmacological implications.** Pharmacol Res. 2,001;44(2):59-71.

24. Ihling C, Szombathy T, Bohrmann B, Brockhaus M. *et al.* **Coexpression of endothelin-converting enzyme-1 and endothelin-1 in different stages of human atherosclerosis.** *Circulation.* 2,001;104:864-869.
25. Daugherty A. **Atherosclerosis: cell biology and lipoproteins.** *Curr Opin Lipidol.* 2,001;12:467-469.
26. Kinlay S, Libby P, Ganz P. **Endothelial function and coronary artery disease.** *Curr Opin Lipidol.* 2,001;12:383-389.
27. Schoenhagen P, Ziada K.M, Vince D.G, Nissen S.E, Tuzcu E.M. **Arterial remodeling and coronary artery disease: the concept of "dilated" versus "obstructive" coronary atherosclerosis.** *J Am Coll Cardiol.* 2,001;38:297-306.
28. Mayer E.L, Jacobsen E.W. *et al.* **Homocysteine and Coronary Atherosclerosis.** *JACC.* 1,996;27(3):517-527.
29. Harker L.A. *et al.* **Homocysteine Vascular Injury and Arterial Thrombosis.** *N. England J. Me.* 1,974;291:537-543.
30. Harker L.A. *et al.* **Homocysteine Induce Artherosclerosis. The Role of Endothelial Cell Injury and Platelet Response in Homocysteine Genesis.** *J. Clin. Investg.* 1,976;58:731-740.
31. M.R. Malinow M.D, A.G. Bostom M.D, R.M. Krauss M.D. **Homocyst(e)ine, Diet, and Cardiovascular Diseases.** A Statement for Healthcare Professionals From the Nutrition Committee, American Heart Association. Consultado en Noviembre de 1,999. Disponible en <http://www.americanheart.org>.
32. Miner S.E, Evroski J, Cole D.E. **Clinical chemistry and molecular biology of homocysteine metabolism: an update.** *Clin Biochem.* 1,997;30:189-201.
33. Superko H.R. **New aspects of risk factors for the development of atherosclerosis, including small low-density lipoprotein, homocyst (e) ine, and lipoprotein (a).** *Curr Opin Cardiol* 1,995;10:347-354.
34. Kronenberg F. **Homocysteine lipoprotein (a) and fibrinogen: metabolic risk factors for cardiovascular complications of chronic renal disease.** *Curr Opin Nephrol Hypertens* 1,998;7:271-278.

35. Ueland P.M, Refsum H, Stabler S.P, Malinow M.R, Andersson A, Allen RH. **Total homocysteine in plasma or serum: methods and clinical applications.** Clin Chem 1993;39:1,764-1,779.
36. Zittoun J, Tonetti C, Bories D, Pignon J.M, Tulliez M. **Plasma homocysteine levels related to interactions between folate status and methylene tetrahydrofolate reductase: a study in 53 healthy subjects.** Metabolism 1,998;47:1,413-1,418.
37. McCully K.S. **Homocysteine metabolism in scurvy, growth and arterioclerosis.** Nature 1,971;231:391-393.
38. Carey M.C, Donovan D.E, Fitzgerald O, McAuley F.D. **Homocystinuria I. A clinical and pathological study of nine subjects in six families.** Am J Med 1,968;45:7-25.
39. Malinow M.R, Sexton G, Averbuch M, Wilson O, Upson B. **Homocysteine in daily practice: levels in coronary heart disease.** Coronary Artery Dis 1,990;2:4-12.
40. Mudd S.H, Uhlenhof B.W, Freeman J.M, Finkelstein J.D, Shih V.E. **Homocystinuria associated with decreased methylene-tetra hydrofolate reductase activity.** Biochem Biophys Res Commun 1,972;46:905-912.
41. Wilcken D. *et al.* **The pathogenesis of CHD. A Possible Role of Methionine Metabolism.** J. Clinic. Invest. 1,976;57:1,079-1,082.
42. Hirose S, Kim S, Matsuda A, Itakura Y, Matsumura O, Tamura H, *et al.* **Effects of folic acid supplementation on hyperhomocysteinemia in CAPD patients: effects on unsaturated fatty acids.** Nippon Jinzo Gakkai Shi 1,998;40:8-16.
43. Selhub J, Jacques P.F, Wilson P.W.F, Rush D, Rosenberg I.H. **Vitamin status and intake as primary determinants of homocysteinemia in an elderly population.** JAMA 1,993;270:2,693-2,698.
44. Ubbink J.B, Vermack W.J.H, Merwe A. van der, Becker, P.J. **Vitamina B<sub>12</sub>, Vitamin B<sub>6</sub>, folate nutritional status in men with hyperhomocysteinemia.** Am J Clin Nutr 1,993;57:47-53.



45. Stamler J.S, Osborne J.A, Jaraki O, Simon D.I, Welch G.N, Upchurch G.R Jr, Loscalzo J. **Adverse vascular effects of homocysteine are modulated by endothelium-derived relaxing factor and related oxides of nitrogen.** *J Clin Invest* 1,993;9:308-318.
46. Refsum H, Wesenberg F, Ueland P.M. **Plasma homocysteine in children with acute lymphoblastic leukemia: changes during a chemotherapeutic regimen including methotrexate.** *Cáncer Res* 1,991;51:828-835.
47. Nyard O, Refsum H, Ueland P.M, Stensvold I, Nordrehaug J.E, Kvale G, *et al.* **Coffee consumption and plasma total homocysteine the Hordaland homocysteine study.** *Am J Clin Nutr* 1,997;65:136-143.
48. Cravo M.L, Gloria L.M, Selhub J, Nadeau M.R, Camilo M.E, Resende M.P, *et al.* **Hyperhomocysteinemia in chronic alcoholism: correlation with folate, vitamin B<sub>12</sub>, and vitamin B<sub>6</sub> status.** *Am J Clin Nutr* 1,996;63:220-224.
49. McCully K.S. **Vascular pathology of homocysteinemia: implications for the pathogenesis of arteriosclerosis.** *Am J Pathol* 1969;56:11-28.
50. Loscalzo J. **The oxidant stress of hyperhomocystein(e)mia.** *J Clin Invest* 1,996;98:5-7.
51. Heinecke J.W, Rosen H, Suzuki L.A, Chait A. **The role of sulfur-containing amino acids in superoxide production and modification of low density lipoprotein by arterial smooth muscle cells.** *J Biol Chem* 1,987;262:10,098-10,103.
52. Tang L, Mamotte C.D, Bockxmeer F.M, van Taylor R.R. **The effect of homocysteine on DNA synthesis in cultured human vascular smooth muscle.** *Atherosclerosis* 1,998;136:169-173.
53. Welch G.N, Upchurch G.R, Loscalzo J. **Hyperhomocysteinemia and atherothrombosis.** *Ann NY Acad Sci* 1,997;811:48-58.
54. **Boosting B Vitamins May Help Prevent Heart Disease By Lowering Homocysteine Levels,** Heart Information Network. Consultado en Octubre de 1,998. Disponible en <http://www.heartinfo.org>.

## **XIII. ANEXOS**

ANEXO No. 1  
Clínica de Control de Sobrepeso, Metabolismo y Nutrición "Health Body"  
Homocisteína (HCy) en pacientes con Hiperlipidemias tipo IIb

Nombre del Paciente: \_\_\_\_\_

Edad: \_\_\_\_\_ Peso: \_\_\_\_\_ Estatura: \_\_\_\_\_ Sexo: \_\_\_\_\_

Favor de marcar con una X las preguntas siguientes:

- |    |                                  |        |         |
|----|----------------------------------|--------|---------|
| 1. | Ingiera alcohol                  | Sí     | No      |
| 2. | Fuma cigarrillos                 | Sí     | No      |
| 3. | Cuántos cigarrillos fuma diarios | _____  |         |
| 4. | Es diabético                     | Sí     | No      |
| 5. | Qué tipo de diabetes tiene       | Tipo I | Tipo II |
| 6. | Padece de presión alta           | Sí     | No      |
| 7. | Ha perdido peso últimamente      | Sí     | No      |
| 8. | Ha subido peso últimamente       | Sí     | No      |

• **Sólo para las mujeres:**

- |     |                           |    |    |
|-----|---------------------------|----|----|
| 9.  | Ya entró en la menopausia | Sí | No |
| 10. | Toma estrógenos           | Sí | No |

• **Niveles séricos de lípidos:**

Colesterol Total \_\_\_\_\_ mg/dl

Colesterol HDL \_\_\_\_\_ mg/dl

Colesterol LDL \_\_\_\_\_ mg/dl

Triglicéridos \_\_\_\_\_ mg/dl

- Yo \_\_\_\_\_ estoy de acuerdo en participar en éste estudio, entendiendo que se me harán algunas preguntas para observar la influencia que tiene el sobrepeso sobre mis niveles de colesterol, sé que no estaré expuesto a ningún riesgo y que mi participación es completamente voluntaria y confidencial, además no recibiré remuneración alguna por participar.

\_\_\_\_\_  
Firma o Huella

TABLA 1

ESTADÍSTICAS DESCRIPTIVAS DE PACIENTES CON HIPERLIPIDEMIAS TIPO IIb Y SUS VARIABLES INVESTIGADAS SEGÚN EL SEXO FEMENINO

FEMENINO	Peso Kg	Talla m <sup>2</sup>	IMC Kg/m <sup>2</sup>	Col. T mg/dl	Col. HDL mg/dl	Col. LDL mg/dl	TG mg/dl	HCy μmol/L
Media	87.49	2.582105263	33.9	273.9368421	33.48421053	184.4157895	280.2157895	10.73052632
Error típico	2.134592693	0.048144391	0.612102598	9.622078688	0.25423468	8.527983737	13.63747688	0.809867318
Mediana	85.31	2.56	33.51	263.9	33.8	174.1	254.5	9.98
Moda	85.28	2.56	#N/A	254.3	34.1	174.1	236.5	#N/A
Desviación estándar	9.304473834	0.209856537	2.668093368	41.94166863	1.108183277	37.1726193	59.44438356	3.530129796
Varianza de la muestra	86.57323333	0.044039766	7.118722222	1759.103567	1.228070175	1381.803626	3533.634737	12.46181637
Curtosis	-0.221385447	-1.129986682	4.196201591	8.556575248	-1.50977946	10.68332381	-1.014359897	-0.036076331
Coefficiente de asimetría	0.299386623	0.320797325	1.789684568	2.623397326	-0.238151912	2.992330622	0.683979657	0.640888504
Rango	37.2	0.64	11.13	187.4	3.1	167.2	173.4	12.42
Mínimo	70.76	2.28	31.04	234	31.8	153.6	215	5
Máximo	107.96	2.92	42.17	421.4	34.9	320.8	388.4	17.42
Suma	1662.31	49.06	644.1	5204.8	636.2	3503.9	5324.1	203.88
Cuenta	19	19	19	19	19	19	19	19
Mayor (2)	98.83	2.89	37.13	319	34.9	220	386.1	17.39
Menor(2)	76.66	2.31	31.16	239	31.9	153.6	219	6.32
Límite de error	4.484616306	0.101147691	1.285980835	20.21525283	0.534127655	17.91664286	28.65129792	1.701469414
Intervalo de confianza	(83.01, 91.97)	(2.48, 2.68)	(32.61, 35.19)	(253.72, 294.15)	(32.95, 34.02)	(166.50, 202.33)	(251.56, 308.87)	(9.03, 12.43)

IMC= Índice de Masa Corporal; CT= Colesterol Total; HDL= Colesterol de lipoproteína de alta densidad; LDL= Colesterol de lipoproteína de baja densidad; TG= Triglicéridos; HCy= Homocisteína; #N/A= No Aplica.

TABLA 2

ESTADÍSTICAS DESCRIPTIVAS DE PACIENTES CON HIPERLIPIDEMIAS TIPO IIb Y SUS VARIABLES INVESTIGADAS SEGÚN EL SEXO MASCULINO

MASCULINO	Peso Kg	Talla m <sup>2</sup>	IMC Kg/m <sup>2</sup>	Col. T mg/dl	Col. HDL mg/dl	Col. LDL mg/dl	TG mg/dl	HCy μmol/L
Media	93.27677419	2.632903226	35.58129032	271.1677419	33.22903226	182.8709677	275.3483871	14.4816129
Error típico	2.138813679	0.060686385	0.593730459	7.05985072	0.24835777	6.363611596	9.540594503	1.127888321
Mediana	92.08	2.56	35.14	261.2	33.3	175.1	258	12.93
Moda	92.08	3.13	#N/A	245	33.3	#N/A	312	#N/A
Desviación estándar	11.90841058	0.337887492	3.305751293	39.30758525	1.382797538	35.43108987	53.11978207	6.279816397
Varianza de la muestra	141.8102426	0.114167957	10.92799161	1545.086258	1.912129032	1255.362129	2821.711247	39.43609398
Curtosis	-0.083869515	-1.068397786	-0.926369537	6.102335335	-0.255522775	6.765345624	-1.077161257	5.782120794
Coefficiente de asimetría	0.385687105	0.15990478	0.350661764	2.077572278	-0.760406212	2.271549332	0.427690304	2.115255033
Rango	50.35	1.23	10.88	190.4	4.8	170.3	186.4	30.49
Mínimo	71.67	2.01	31.08	231	30.1	150.5	202	7.58
Máximo	122.02	3.24	41.96	421.4	34.9	320.8	388.4	38.07
Suma	2891.58	81.62	1103.02	8406.2	1030.1	5669	8535.8	448.93
Cuenta	31	31	31	31	31	31	31	31
Mayor (2)	115.21	3.13	41.63	336.4	34.9	237.9	360.1	25.93
Menor(2)	74.84	2.13	31.17	232	30.2	150.6	212.3	8.65
Límite de error	4.368035767	0.123938005	1.212558115	14.41812382	0.50721371	12.9962153	19.4844733	2.303452879
Intervalo de confianza	(88.91, 97.64)	(2.51, 2.76)	(34.37, 36.79)	(256.75, 285.59)	(32.72, 33.74)	(169.87, 195.87)	(255.86, 294.83)	(12.18, 16.78)

IMC= Índice de Masa Corporal; CT= Colesterol Total; HDL= Colesterol de lipoproteína de alta densidad; LDL= Colesterol de lipoproteína de baja densidad; TG= Triglicéridos; HCy= Homocisteína; #N/A= No Aplica.

TABLA 3

## ESTADÍSTICAS DESCRIPTIVAS DE PACIENTES CONTROL Y SUS VARIABLES INVESTIGADAS SEGÚN EL SEXO FEMENINO

FEMENINO	Peso Kg	Talla m <sup>2</sup>	IMC Kg/m <sup>2</sup>	Col. T mg/dl	Col. HDL mg/dl	Col. LDL mg/dl	TG mg/dl	HCy μmol/L
Media	88.93333333	2.694583333	32.99291667	179.875	41.83333333	110.8208333	136	9.634166667
Error típico	1.819879721	0.051326531	0.47156557	3.141766615	1.34694591	2.684867546	6.013270349	0.600877956
Mediana	88.465	2.655	31.89	183.5	39.25	113.4	147	9.88
Moda	#N/A	2.62	31.58	194	37.5	#N/A	150	#N/A
Desviación estándar	8.915553418	0.25144762	2.310190053	15.3914502	6.598660382	13.15311103	29.45888808	2.943688778
Varianza de la muestra	79.48709275	0.063225906	5.33697808	236.8967391	43.54231884	173.0043297	867.826087	8.665303623
Curtosis	0.349052546	0.440532759	0.709156176	4.052807613	3.122967456	-0.02577145	1.060146932	-1.256198035
Coefficiente de asimetría	0.697934003	0.390823915	1.28657962	-1.883500866	1.959657853	-0.506237826	-1.299797231	0.20106622
Rango	35.04	1.12	7.85	64	24.9	56.1	108	9.21
Mínimo	74.84	2.19	31.03	130	36.1	79.9	60	5.5
Máximo	109.88	3.31	38.88	194	61	136	168	14.71
Suma	2134.4	64.67	791.83	4317	1004	2659.7	3264	231.22
Cuenta	24	24	24	24	24	24	24	24
Mayor (2)	107.96	3.04	37.89	194	57.9	123.2	167	14.27
Menor(2)	77.61	2.34	31.11	150	36.8	91.1	70	5.93
Límite de error	3.764702909	0.106176874	0.975506377	6.49923057	2.786366115	5.55406412	12.43938054	1.243009064
Intervalo de confianza	(85.17, 92.70)	(2.59, 2.80)	(32.02, 33.97)	(173.38, 186.37)	(39.05, 44.62)	(105.27, 116.37)	(123.56, 148.44)	(8.39, 10.88)

IMC= Índice de Masa Corporal; CT= Colesterol Total; HDL= Colesterol de lipoproteína de alta densidad; LDL= Colesterol de lipoproteína de baja densidad; TG= Triglicéridos; HCy= Homocisteína; #N/A= No Aplica.

TABLA 4

## ESTADÍSTICAS DESCRIPTIVAS DE PACIENTES CONTROL Y SUS VARIABLES INVESTIGADAS SEGÚN EL SEXO MASCULINO

MASCULINO	Peso Kg	Talla m <sup>2</sup>	IMC Kg/m <sup>2</sup>	Col. T mg/dl	Col. HDL mg/dl	Col. LDL mg/dl	TG mg/dl	HCy μmol/L
Media	89.67653846	2.628076923	34.25153846	176.4615385	41.29615385	104.5730769	152.9615385	11.55923077
Error típico	1.482590347	0.044178029	0.584757331	4.03912815	0.71962556	3.77020529	5.164518227	0.468956263
Mediana	88.81	2.64	32.575	182.5	40.45	109.1	158	11.77
Moda	79.85	2.4	#N/A	151	39.5	#N/A	171	14.12
Desviación estándar	7.559757108	0.225264631	2.981689041	20.59559326	3.669384773	19.22435034	26.33397922	2.391217135
Varianza de la muestra	57.14992754	0.050744154	8.890469538	424.1784615	13.46438462	369.5756462	693.4784615	5.717919385
Curtosis	-0.669657985	-0.365544684	-0.935772562	6.757862869	1.269555966	4.34487466	2.131437741	-1.117721994
Coefficiente de asimetría	0.270819333	-0.135767324	0.63020776	-2.281422398	0.999289836	-1.728343266	-1.081409879	-0.349832333
Rango	28.1	0.89	9.88	94	16.2	94.1	119	7.09
Mínimo	78.04	2.1	31	100	35.7	39.4	75	7.31
Máximo	106.14	2.99	40.88	194	51.9	133.5	194	14.4
Suma	2331.59	68.33	890.54	4588	1073.7	2718.9	3977	300.54
Cuenta	26	26	26	26	26	26	26	26
Mayor (2)	102.06	2.99	38.67	194	46.5	122.4	193	14.39
Menor(2)	78.83	2.4	31.03	151	37.2	72.3	104	7.44
Límite de error	3.053449838	0.09098629	1.204329423	8.318734316	1.482095546	7.764877706	10.63651694	0.965832826
Intervalo de confianza	(86.62, 92.73)	(2.54, 2.72)	(33.05, 35.46)	(168.14, 184.78)	(39.81, 42.78)	(96.81, 112.34)	(142.33, 163.60)	(10.59, 12.53)

IMC= Índice de Masa Corporal; CT= Colesterol Total; HDL= Colesterol de lipoproteína de alta densidad; LDL= Colesterol de lipoproteína de baja densidad; TG= Triglicéridos; HCy= Homocisteína; #N/A= No Aplica.



Wendy Bereoska López Flores

Autora



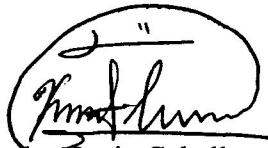
Licda. Alba Marina Valdés de García

Asesora



Licda. Anna Gabriella Soto

Revisora



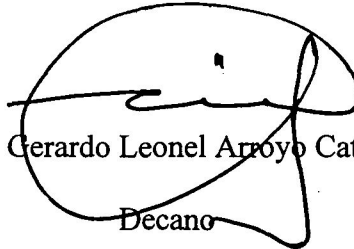
Licda. Kenia Caballeros

Revisora



Licda. Alba Marina Valdés de García

Directora



M.Sc. Gerardo Leonel Arroyo Catalán

Decano