

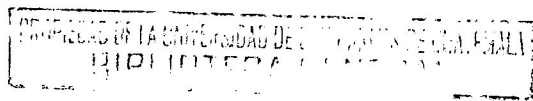
Universidad de San Carlos de Guatemala
Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia

Determinación de niveles de homocisteína sérica como predictor de riesgo de enfermedad cardíaca en pacientes que asisten a la Liga Guatemalteca Contra Enfermedades del Corazón



Ana Lucrecia Miranda Muñoz
Estudiante de la Carrera de Química Biológica

Guatemala, abril del 2003



DL

06

T(2120)

JUNTA DIRECTIVA

M.Sc. GERARDO LEONEL ARROYO CATALÁN	DECANO
LICDA. JANNETTE MAGALY SANDOVAL DE CARDONA	SECRETARIA
LICDA. GLORIA ELIZABETH NAVAS ESCOBEDO	VOCAL I
LIC. JUAN FRANCISCO PÉREZ SABINO	VOCAL II
DR. FEDERICO ADOLFO RICHTER MARTÍNEZ	VOCAL III
BR. JORGE JOSE GARCÍA POLO	VOCAL IV
BR. LIZA LEONOR CARRANZA JUI	VOCAL V

DEDICO ESTA TESIS

- A DIOS
Por iluminar siempre mi camino y por permitirme llegar a este ansiado momento.
- A MIS PADRES
Por apoyarme en todo momento, por su confianza y sobre todo su amor incondicional.
- A MI ESPOSO WALTHER
Por su apoyo en todo momento, paciencia y amor.
- A MI HIJA
Michelle Alejandra, por ser el regalo más grande que me ha dado la vida y por ser quien me da fuerzas para seguir adelante.
- A MIS HERMANOS
Yenni Liset, Oscar René y Aura Marina por su amor y que este logro les sirva de incentivo para seguir adelante.
- A MI CUÑADO
Julio Rivera.
- A MIS SOBRINAS
Stefani Liseth, Cindy y Michelle con mucho cariño.
- A MIS TÍOS
Armando García, Evangelina de García, Thelma Maldonado, Mario Maldonado, Luis Maldonado y Leonel Maldonado, por su apoyo en todo momento.
- A MIS PRIMOS
Oscar Armando y José Alberto por ser como mis hermanos y que este logro les sirva de incentivo para seguir adelante.
- A MIS ABUELITOS
Oscar Muñoz, Aurora Vizcaino, Herman Maldonado y Victoria Miranda, por sus consejos, apoyo y amor. †
- A MI AMIGA
Auri Florian por su apoyo en los momentos más difíciles.
- A MI SUEGRO
Arturo Tobias, por su apoyo en todo momento.
- A MIS AMIGOS Y COLEGAS
Sharon, Nancy, Carola, Karen, Lili, Laura, Rosario, Mario, Karla, Ronald, Wendy, por los momentos compartidos inolvidables y en quienes puedo confiar plenamente.

AGRADECIMIENTO

Licda. Alba Marina Valdés de García, por su valiosa y desinteresada colaboración en la elaboración de la presente.

Licda. Kenia Caballeros, por su colaboración.

Lic. Jorge Luis de León Arana, por su asesoría en el área de estadística.

Licda. Vivían Matta, por su colaboración.

Licda. Dionicia Barranco, por su valiosa colaboración.

Doctor. Javier Fernández, por su valiosa colaboración.

Doctor. Franklin Hasse. Por abrirme las puertas de la Liga del Corazón.

Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia.

Liga Guatemalteca contra Enfermedades del Corazón.

Personal del Laboratorio Clínico y de enfermería de la Liga del Corazón, en especial a: Betty, Ernesto, Nora y Lidia. Por su colaboración en todo momento.

Todas las personas que colaboraron en el desarrollo de esta tesis.

ÍNDICE

I. Resumen	1
II. Introducción	3
III. Antecedentes	5
A. Generalidades	5
B. Metabolismo de la homocisteína	7
C. Componentes de la homocisteína en el plasma	9
D. Toxicidad	12
E. Factores que influyen en la concentración de homocisteína	13
F. Defectos genéticos por el metabolismo de la homocisteína	14
G. Asociación de la homocisteína con el ácido fólico, vitamina B ₁₂ y vitamina B ₆	16
H. Asociaciones de la homocisteína con varias patologías	17
1. Homocisteína y aterosclerosis	17
2. Homocisteína e hipotiroidismo	20
3. Homocisteína y osteoporosis	21
4. Homocisteína y trasplantes	21
5. Homocisteína en pacientes pediátricos	22
6. Homocisteína en pacientes postmenopáusicas con cáncer de pecho	23
7. Homocisteína en pacientes diabéticos	25
8. Homocisteína e hipertensión arterial	26
I. Tratamiento de hiperhomocisteinemia	28
J. Metodologías utilizadas para la determinación de homocisteína	31
IV. Justificación	34
V. Objetivos	35
VI. Hipótesis	36
VII. Materiales y métodos	37
VIII. Resultados	43
IX. Discusión de resultados	48
X. Conclusiones	50
XI. Recomendaciones	51
XII. Referencias bibliográficas	52
XIII. Anexos	56

I. RESUMEN

La enfermedad arterial es el tipo más frecuente de enfermedad cardíaca y la principal causa de muerte en Estados Unidos (1). En Guatemala, el Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social reportó para el año de 1999, 1.21 por ciento de incidencias de infarto al miocardio (3). La Liga Guatemalteca contra Enfermedades del Corazón reportó un 62 por ciento de enfermedades cardíacas entre los pacientes que los visitaron en el año 2001, entre los cuales el 31 por ciento padecen de hipertensión arterial, un 8 por ciento de dislipidemias, 5 por ciento enfermedad isquémica, 2 por ciento cardiopatía hipertensiva y arritmias, y un 4 por ciento consumen tabaco (38).

El objetivo de este estudio fue contribuir al diagnóstico temprano de enfermedades cardiovasculares por medio de la determinación de homocisteína sérica en las personas que asisten a la Liga Guatemalteca contra Enfermedades del Corazón y determinar la asociación que existe entre varios factores de riesgo con la elevación de homocisteína sérica y por consiguiente padecer de enfermedad cardíaca.

Para la realización de este estudio se seleccionaron 100 pacientes, de los cuales 25 fueron pacientes sanos, 25 con hipertensión arterial, 25 diabéticos y 25 con cardiopatía isquémica demostrado con prueba de esfuerzo.

A los pacientes se les extrajo 5 ml de sangre por el sistema vacutainer sin anticoagulante, separándose el suero por medio de una centrífuga, los cuales fueron almacenados a - 20 ° Celsius hasta el momento de su análisis.

El análisis se llevó a cabo por **FPIA (Inmunofluorescencia Polarizada)**, utilizando el reactivo y el aparato (IMX) de la casa comercial Abbot Laboratorios. Esta prueba utiliza homocisteína en su forma oxidada la cual es reducida a homocisteína libre por medio de ditiorenitol, la cual es convertida a S-adenosil-1-homocisteína (SHA). El analito presente en la muestra y el analito marcado con un trazador compiten por los sitios de unión presentes en el anticuerpos del suero. Se mide la concentración de homocisteína utilizando un equipo con emisión de luz polarizada, el cambio en la intensidad de la luz polarizada es inversamente proporcional a la concentración del analito presente en la muestra

Los datos de los pacientes fueron ingresados en el programa **EPI INFO 6.0**, luego analizados por el método estadístico **Prevalence Odds Ratio (POR)**. El análisis estadístico POR arrojó un valor de 0.275 en pacientes con diabetes mellitus tipo II, por lo que no podemos afirmar la asociación entre la elevación de homocisteína sérica y el aumento de glucosa con el riesgo de padecer enfermedad cardiovascular, ya que un POR significativo es mayor de 1.

En los pacientes con hipertensión arterial que participaron en el estudio, el análisis estadístico reveló una asociación directa con los niveles séricos de homocisteína, indicando que el riesgo a padecer enfermedad cardiovascular se aumenta 3 veces (**POR 2.87**). A los pacientes con enfermedad cardiovascular (cardiopatía isquémica) que participaron en el estudio, no se les determinó el valor de **POR**, debido a que estos pacientes ya tienen una enfermedad cardiovascular, verificándose solamente si tienen niveles altos de homocisteína sérica como lo indica la literatura. Siendo los resultados los siguientes: 15/25 el 60 por ciento, tenía niveles séricos de homocisteína normales sin riesgo a enfermedad cardiovascular (0-11.4 $\mu\text{mol/L}$), 5/25 el 20 por ciento presentaron niveles de homocisteína sérica normales con riesgo a enfermedad cardiovascular (11.4-15 $\mu\text{mol/L}$) y 5/15 el 20 por ciento presentaron niveles de homocisteína sérica ligeramente aumentada (15-30 $\mu\text{mol/L}$). Los resultados de este estudio concuerdan con los reportados por la literatura, la cual indica que el veinte por ciento de las personas con enfermedad cardiovascular presentan niveles elevados de homocisteína.

En los pacientes fumadores, con cálculos renales, hipotiroidismo, con cateterismo, pacientes que han sufrido infartos al miocardio, cáncer tiroideo, pacientes con bypass y pacientes que consumen bebidas alcohólicas, no se puede afirmar en este estudio si existe una asociación entre los factores de riesgo antes mencionados y los niveles de homocisteína sérica, y por lo tanto, el padecer enfermedad cardiovascular o el de acelerar un proceso trombótico.

II. INTRODUCCIÓN

La enfermedad arterial es el tipo más frecuente de enfermedad cardíaca y la principal causa de muerte en Estados Unidos (1). A nivel mundial existen 50 millones de muertes por infartos al miocardio, de estos el 80 por ciento ocurren en países en vías de desarrollo (2). En Guatemala, el Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social reportó para el año de 1999, 1.21 por ciento de incidencias de infartos al miocardio, ascendiendo la incidencia para el año 2000 a un 3.4 por ciento (3).

Se ha logrado identificar una cantidad de factores que están asociados con un incremento de probabilidades de desarrollar un ataque cardíaco. Estos factores han sido denominados "factores de riesgo", entre los que podemos mencionar hipertensión arterial, tabaquismo, elevación del colesterol total, disminución del colesterol de alta densidad (HDL), obesidad, edad, estrés, diabetes mellitus e historial familiar (1).

Hace 30 años se hizo por primera vez la observación clínica que asociaba a la homocisteína plasmática con enfermedad cardiovascular notándose defectos metabólicos como la homocisteinuria y enfermedad trombótica prematura (4,5). Los pacientes con estos defectos enzimáticos sufren de aterosclerosis prematura y pueden sufrir su primer infarto al miocardio a la edad de 20 años (5).

En el año 2,000 se realizó en Guatemala el primer estudio de hiperhomocisteinemia, en el cual se comparó las concentraciones de homocisteína sérica de dos grupos de pacientes, el primero de ellos con enfermedad cardíaca y el segundo grupo eran pacientes controles, concluyendo que la media de la concentración de homocisteína de los dos grupos fue menor o igual a 15 $\mu\text{mol/l}$, no encontrando relación entre la edad de los pacientes y los niveles de homocisteína (6).

Estudios recientes han mostrado que niveles plasmáticos elevados de homocisteína están asociados con el riesgo de mortalidad cardiovascular independientemente de factores de riesgo clásicos. Demostrando también que dosificaciones altas de ácido fólico, vitamina B₁₂, y B₆ disminuyen los niveles de homocisteína plasmática reduciendo así el riesgo de padecer enfermedad cardiovascular (7).

Este estudio tiene como propósito instituir la determinación de homocisteína sérica en el laboratorio de la Liga Guatemalteca contra Enfermedades del Corazón, utilizando los reactivos de Abbott laboratorios, lo cual permitirá detectar tempranamente los niveles elevados de homocisteína en la población de este centro, con el fin de detectar el riesgo de padecer enfermedad cardiovascular y por ende evitar un infarto al miocardio.

IMPRESA...
BIBLIOTECA CENTRAL

III. ANTECEDENTES

A. Generalidades

La palabra "infarto" es capaz de causar alarma y preocupación en cualquier persona del mundo, sin embargo pocas de ellas conocen o entienden lo que significa la palabra aterosclerosis, una de las principales causas de infarto al miocardio (IM) (1).

La palabra aterosclerosis proviene de los vocablos griegos *Athero* (pasta) y *Skleros* (duro) que consisten en el depósito de colesterol en las paredes de las arterias en forma de placas (ateromas), la cual es producida por un proceso largo, silencioso e imperceptible. Entre las consecuencias más comunes se encuentran el infarto, ya que cuando éste se presenta, la aterosclerosis se encuentra ya en una etapa avanzada e irreversible. El tratamiento se orientará principalmente a reducir el riesgo de un nuevo infarto, pero los daños producidos por la aterosclerosis permanecerán amenazando la vida del paciente (1,8).

La secuencia de los mecanismos que llevan a la obstrucción severa de las arterias coronarias es desconocida. Las grasas, principal fuente de colesterol pasan directamente a los vasos sanguíneos y se depositan por lo común cerca del comienzo de la arteria. Los depósitos de grasas provocan una reacción en el interior de la pared del vaso sanguíneo y producen la proliferación de tejido cicatrizal alrededor del depósito de grasa, obstruyendo la luz arterial y estrechándola progresivamente hasta que en algunos casos se produce una obstrucción total. La enfermedad arterial coronaria puede existir entonces sin que existan indicios de enfermedad cardíaca coronaria (1).

La enfermedad arterial coronaria es mucho más frecuente en los hombres que en las mujeres, ya que afecta 10 veces más a los hombres que a las mujeres menores de 45 años. La frecuencia es casi la misma entre los 45 y los 60 años, aunque los hombres en este grupo padecen aproximadamente el doble de ataques cardíacos en relación a las mujeres. En las personas de edad muy avanzada la incidencia es aproximadamente la misma para ambos sexos (1).

Entre los factores de riesgo que últimamente se han asociado con enfermedad cardiovascular podemos mencionar los niveles plasmáticos elevados de lipoproteína (a), fibrinógeno y homocisteína, estos factores aumentan el riesgo de padecer aterosclerosis, la

cual tarde o temprano conducirá a un infarto al miocardio (9). En el cuadro No 1 se presentan los factores de riesgo de enfermedad cardiovascular.

Cuadro No.1. Nuevos factores de riesgo de enfermedad cardiovascular

Hipertrofia ventricular izquierda.
Hiperhomocisteinemia.
Lipoproteína (a) elevada.
Hipertrigliceridemia.
Estrés oxidativo.
Hiperfibrinogemia.
Agentes infecciosos (<i>Clamidia pneumoniae</i> , <i>Helicobacter pylori</i> y citomegalovirus).
Marcadores de inflamación (Proteína C reactiva y suero amiloide).
Substancias procoagulantes (plasminógeno, factor VII, plásmínógeno activador-1 y factor Von Willebrand).

Harjai J K. Potential new cardiovascular risk factors: Left ventricular hypertrophy, homocysteine, lipoprotein (a), triglicerides, oxidative stress, and fibrinogen. *Ann Intern Med.* 1999;131:376-38

Estudios realizados a partir de 1962 indican que debido a defectos genéticos hay personas que presentan niveles elevados de homocisteína plasmática demostrando que pacientes con homocisteinuria presentan frecuentemente problemas trombóticos (10).

En 1968 en el hospital General de Massachussets en Boston, el Doctor McCully tuvo la oportunidad de conocer a dos niños con desorden genético conocido como homocisteinuria, sus autopsias mostraban un estado avanzado de aterosclerosis, siendo los hallazgos similares a los de pacientes con enfermedad aterosclerótica coronaria con la diferencia, que las placas aretomatosas no contenían lípidos (5). Este estudio sugirió que niveles elevados de homocisteína plasmática podrían ser un factor de riesgo de padecer enfermedad cardiovascular (10).

B. Metabolismo de la homocisteína

La homocisteína es un aminoácido natural derivado de la dieta, los niveles normales de homocisteína plasmática en ayuno son de 5-15 μ mol/L. En el cuadro No 2 se encuentran los rasgos clínicos de homocisteína plasmática (11)

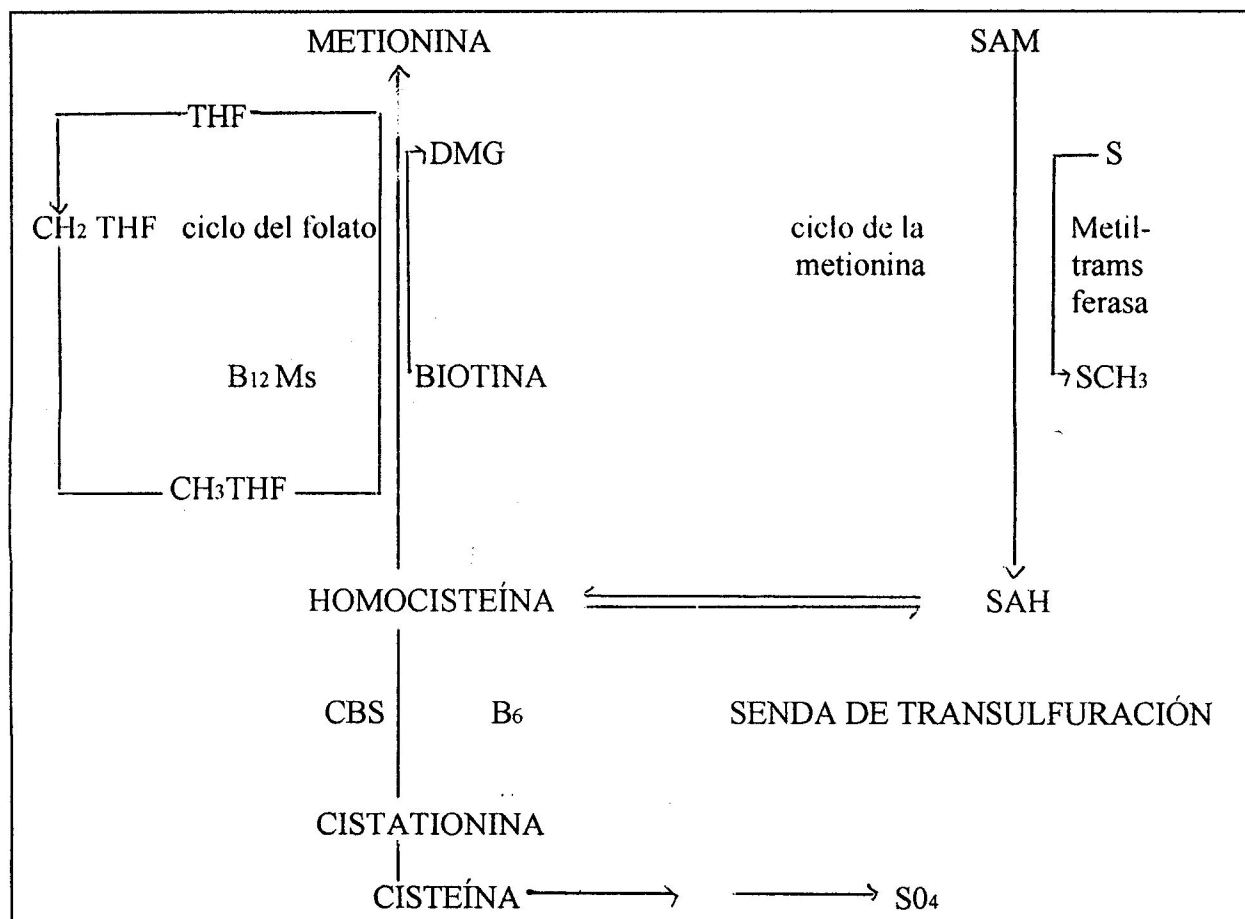
Cuadro No 2. Rangos clínicos de homocisteína plasmática

Condición clínica	Rango (μ mol/L)
Normal sin riesgo	(0- 11.4 μ mol/L)
Normal con riesgo	(>11.4 – 15 μ mol/L)
Hiperhomocisteinemia	
Leve	(>15-30 μ mol/L)
Moderada	(>30-100 μ mol/L)
Severa	(> 100 μ mol/L)

Williams R, Maggiore J A. Hyperhomocisteinemia, pathogenesis, clinical significance, laboratory assessment, and treatment. Lab Med. 1999;30:468-475.

La homocisteína se forma a partir de la S-adenosilhomocisteína, producida a su vez de la S-adenosilmetionina la cual ha sido previamente dimetilada (12). La homocisteína puede ser metabolizada por dos vías: la remetilación y transulfuración; en el ciclo de la remetilación la homocisteína adquiere un grupo metilo formando metionina por medio de la enzima metionina sintetasa. Se requiere folato y vitamina B₁₂ para la remetilación de la homocisteína a metionina, mientras que la vitamina B₆ se requiere para la transulfuración de homocisteína a cisteína. El proceso de remetilación y transulfuración se muestran en la figura No 1. La cisteína formada de la homocisteína es convertida a sulfato y excretada en la orina (13).

FIGURA No 1. Interacción vitamínica en las sendas de remetilación y transulfuración del metabolismo de la homocisteína



Se requiere vitamina B12 y ácido fólico, como 5-metiltetrahidrofolato (CH₃THF), para la metionina sintetasa (MS)-dependiente de la remetilación de la homocisteína. La vitamina B6 se requiere para la actividad de la cistationina \square -sintetasa (CBS) y la conversión de cistationina en cisteína en la senda de la transulfuración. DGM= dimetilglicina; S = sustrato; SAH = S-adenosilhomocisteína; SAM = S-adenosilmetionina; SCH₃ = sustrato metilado; THF = tetrahidrofolato.

Hussein I W. Normalization of hyperhomocysteine with L-thyroxine in hypothyroidism. *Ann Intern Med.* 1999;131:348-351.

La homocisteína posee un átomo de azufre y está íntimamente ligada en su metabolismo a los complejos vitamínicos B, particularmente las vitaminas B₆ (piridoxina), vitamina B₁₂ (cobalamina) y los folatos (12). El ácido fólico y la cianocobalamina regulan las vías metabólicas catalizadas por las enzimas N₅, N₁₀-metilentetrahidrofolato reductasa (RMTHF) y metionina sintetasa, respectivamente, mientras que la piridoxina (vitamina B₆) es un cofactor de la cistationina \square -sintetasa (14,15). De allí que las deficiencias o trastornos

de estos complejos vitamínicos, incidan en el incremento en la sangre de la homocisteína, ya que las vitaminas mencionadas son esenciales en la conversión de la cisteína o metionina, sin tener efecto alguno en la pared vascular (14).

La homocisteína se reabsorbe en el filtrado glomerular por las células de los tubulos renales. Solo un 1 por ciento de la homocisteína es excretado a través de los riñones. Esto se debe a que las células tubulares renales pueden metabolizar la homocisteína, un deterioro de la función de las células tubulares pueden elevar la concentración de homocisteína en el plasma (11).

C. Componentes de la homocisteína en el plasma

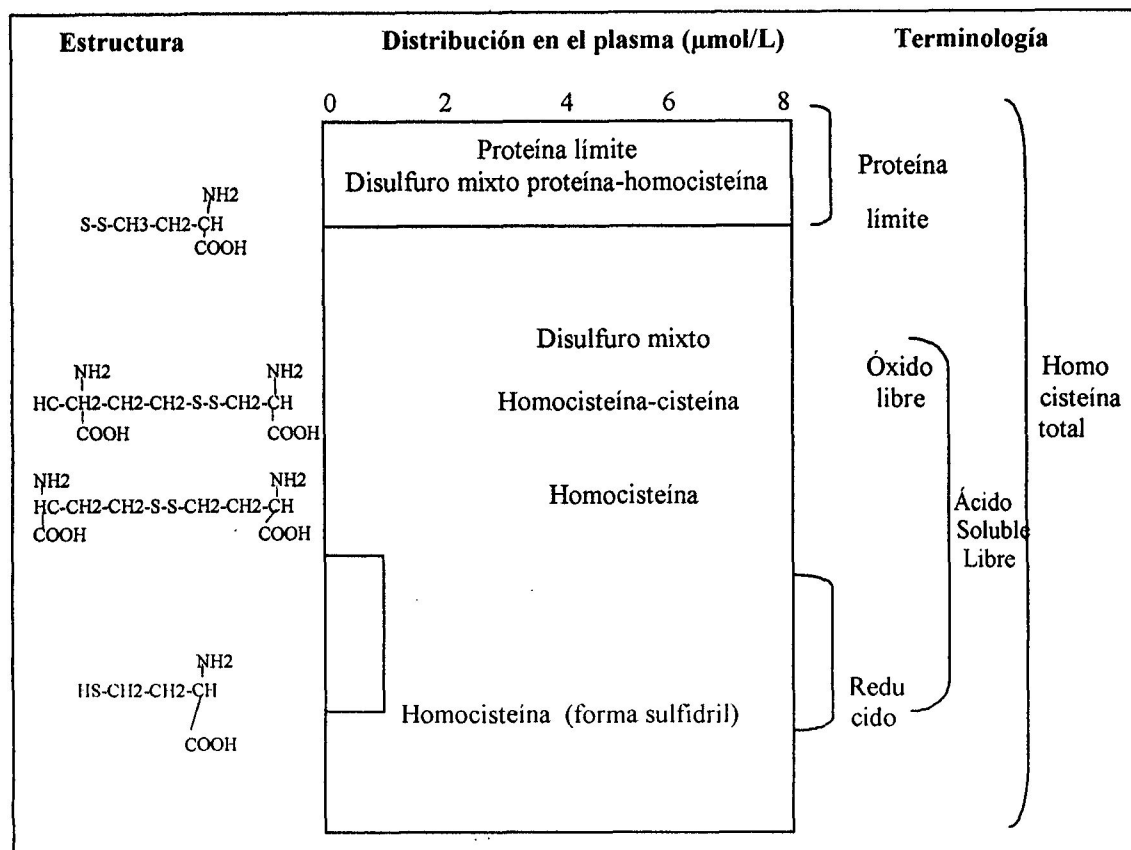
La medición de la concentración plasmática de la homocisteína en la mayoría de los estudios clínicos se basa en la medición del fragmento ligado a la proteína, predominantemente el fragmento oxidado libre (disulfuro simétrico o mixto) y cantidades pequeñas de la forma reducida (sulfidril) (16).

La concentración de homocisteína total no se ve afectado por la oxidación rápida y redistribución de las especies de homocisteína en el plasma fresco. Las diferentes formas de homocisteína presentes en el plasma se muestran a continuación en la figura No.2 (16).

Mansoor *et al* (16), ha desarrollado recientemente técnicas para cuantificar separadamente las formas de homocisteína en el plasma. El ensayo se basa en atrapar las especies reducidas colectando la sangre directamente en tubos los cuales deben contener el reactivo sulfidril como monobromobrimane o N-etilmaliemide y separar de inmediato las células sanguíneas (17).

Recientemente Anderson *et al* (16), describió una estrategia alternativa para medir en forma reducida, el óxido libre, y la homocisteína ligada a la proteína y otros tioles en el plasma humano. La sangre se debe enfriar inmediatamente y separar las células rojas por centrifugación por un minuto. Las especies de sulfidril se protegen contra la oxidación agregando ácido sulfosalisílico (16).

Figura No.2. Estructura y distribución de las diferentes formas de homocisteína en el plasma humano



Editorial. Homocysteine species as componenta of plamsma redox thiol status. Clin Chem. 1995,41:340-34

En pacientes saludables la cisteína es el aminotiol más abundante (250 $\mu\text{mol/L}$), aproximadamente el 65 por ciento está ligado a las proteínas, el 30 por ciento son óxidos libres, del 3-4 por ciento se encuentran reducidos. Las concentraciones de cisteína glicina son menores (30 $\mu\text{mol/L}$); aproximadamente el 65 por ciento están ligados a la proteína, el 30 por ciento son Óxido libres y un 10 por ciento están reducidos. El glutatión se encuentra reducido, pero su concentración intracelular es alta, la cual hace su determinación inestable en presencia de hemólisis. Las concentraciones de todos estos compuestos más las especies de homocisteína en el plasma comprenden el estado redox-tiol en el plasma (16). Los constituyentes de homocisteína en el plasma se muestran a continuación en la figura No.3.

Figura No. 3. Constituyentes de la homocisteína total y porcentaje de cada uno en el plasma

Forma reducida:		Porcentaje
Homocisteína.	$\begin{array}{c} \text{NH}_3^+ \\ \\ -\text{OOCCHCH}_2\text{CH}_2\text{-SH} \end{array}$	1%
Forma oxidada:		
Homocisteína.	$\begin{array}{c} \text{NH}_3^+ \\ \\ -\text{OOCCHCH}_2\text{CH}_2\text{-S} \\ \\ -\text{OOCCHCH}_2\text{-S} \\ \\ \text{NH}_3^+ \end{array}$	5-10 %
Disulfuros mixtos		
Proteína límite		
Homocisteína	$\begin{array}{c} \text{NH}_3^+ \\ \\ -\text{OOCCHCH}_2\text{CH}_2\text{-S} \\ \\ \text{Proteína-S} \end{array}$	80-90%
Cisteína-		
homocisteína	$\begin{array}{c} \text{NH}_3^+ \\ \\ -\text{OOCCHCH}_2\text{CH}_2\text{-S} \\ \\ \text{OOCCHCH}_2\text{-S} \\ \\ \text{NH}_3^+ \end{array}$	5-10 %

Williams R, Maggiore J A. Hyperhomocysteinemia, pathogenesis, clinical significance, laboratory assessment, and treatment. *Lab Med.* 1999;30:468-475.

Varios estudios han demostrado que la homocisteína reducida se encuentra en concentraciones bajas en condiciones fisiológicas, pero existe un aumento en cuanto a la homocisteína total, además la alteración del estado redox de la homocisteína afecta rápidamente el estado redox de otros tioles en el plasma (16).

El estudio realizado por Anderson *et al* (16), proporciona resultados preliminares en 19 pacientes con infarto cerebral, que presentaban hiperhomocisteinemia moderada, disminución en la concentración de cisteína reducida y cistiglicina y concentraciones altas de cisteína total. Coincidiendo los resultados con los reportados por otros estudios, reportado Araki A. *et al* (16).

En otros estudios se encontró que en pacientes con fallo renal existen concentraciones elevadas de homocisteína y cisteína (18).

El conocimiento del efecto de la hiperhomocisteinemia en estado redox y de otros aminotioles, deber guiar a la investigaciones futuras para buscar los mecanismos responsables de lesiones vasculares. Además los mecanismos de disminución de lesiones

vasculares. Además los mecanismos de disminución de homocisteína plasmática y los que causan enfermedad cardiovascular deben ser ampliamente estudiados (16).

D. Toxicidad

Hay evidencias experimentales *in vitro* e *in vivo* que ligan a la homocisteína con varios efectos potencialmente tóxicos a nivel circulatorio y de la pared endotelial. El daño tóxico en la célula del endotelio se relaciona principalmente a: 1) generación de oxígeno reactivo potente, 2) daño producido por óxido nitroso en el endotelio y la reactividad vascular dependiente de niveles elevados de homocisteína, 3) estímulo de la proliferación de células del músculo liso, 4) anormalidades de lípidos incluyendo niveles elevados de triglicéridos y el aumento de la susceptibilidad de oxidación por la lipoproteína de baja densidad (LDL) (7).

La elevación de homocisteína plasmática causa daño al endotelio y subsecuentemente se produce la activación plaquetaria y formación de trombos, promoviendo un daño oxidativo (19,20). Durante la auto oxidación en el plasma se producen radicales libres como el superóxido, el peróxido de hidrógeno y el radical hidroxilo, los cuales están implicados en el daño causado por la homocisteína, en especial en el caso del peróxido de hidrógeno considerado como el más importante de los radicales libres. El efecto dañino de la homocisteína en el endotelio ocurre a diferentes niveles, incluyendo la alteración de la naturaleza antitrombótica del endotelio, aumentando las actividades de los factores V, X, XII, disminuyendo la actividad de la proteína C, aumentando la expresión del factor tisular, incrementando la adhesión plaquetaria e inhibiendo la expresión de la trombomodulina y de heparin sulfato (7) cuadro No .3.

Todo lo anterior promueve la formación de trombina y la creación de un estado protombótico (19). También se ha descrito el efecto de los radicales libres de la homocisteína en la activación del factor de transcripción el cual es esencial en proliferación de las células del músculo liso (20).

Cuadro No.3. Mecanismos potencialmente tóxicos de la homocisteína

1.- Auto oxidación de la homocisteína que genera peróxido de hidrógeno y radicales libres.
2.- Intensifica la actividad procoagulante.
3.- Inhibe la actividad anticoagulante.
4.- Promueve las uniones de lipoproteína (a) con fibrinas.
5.- Reacciona con el óxido nítrico inhibiendo la producción de óxido nitroso.
6.- Estimula las células musculares lisas.
7.- Produce daño endotelial severo (aterotrombosis).
8.- Inhibe la activación de la proteína C.
9.- Incrementa los niveles de fibrinógeno.
10.- Inhibe la liberación de trombomodulina.

Starkebaum G, et al. Endothelial cell injury due to cooper catalyzed hydrogen peroxide generation from homocysteine. Clin. 1986;77:1370-137.

E. Factores que influyen en la concentración de homocisteína (22)

1. Genéticos.

a. Deficiencia de la cistationina-beta-sintetasa.

b. Actividad deteriorada de la metionina sintetasa.

i. Carencia de cobalamina metilasa.

ii. Absorción defectuosa de la Vitamina B₁₂.

- Deficiencia del factor intrínseco.
- Mala absorción de la cobalamina por el eritrocito.
- Deficiencia de la transcobalamina II.

- c. Deficiencia de la 5,10-metilentetrahidrofolato reductasa.
 - i. Deficiencia primaria.
 - ii. Mala absorción hereditaria de folato.
 - iii. Deficiencia parcial (sustitución de alanina, valina, por la enzima termolabil).
- 2. Nutricionales.
 - a. Deficiencia de folato.
 - b. Deficiencia de vitamina B₁₂
 - c. Deficiencia de vitamina B₆.
- 3. Otros.
 - a. Enfermedad renal.
 - b. Hipotiroidismo.
 - c. Síndrome de mala absorción.
 - d. Interacción de drogas.
 - i. Anticonvulsivos (fenitoína, pirimidona).
 - ii. Quimioterapias inmunosupresoras.
 - iii. Cualquier droga que potencialmente interfiera con la vitamina B₆, B₁₂ y folato.

F. Defectos genéticos por el metabolismo de la homocisteína

Se acepta ampliamente que la enfermedad arterial coronaria es multifactorial y poligénica con muchos factores genéticos y ambientales que contribuyen al desarrollo clínico de la enfermedad. Además, cada uno de los factores de riesgo (niveles elevados de colesterol, fibrinógeno, homocisteína, etc) también son multifactoriales y poligénicos. Cualquier mutación específica tendrá sólo un efecto de riesgo pequeño y esto sólo será perceptible en un estudio apropiadamente grande (23).

Defectos genéticos que llevan a deficiencias en las enzimas involucradas en el metabolismo de la homocisteína provocan concentraciones elevadas de homocisteína plasmática y en la orina. La causa genética más común de hiperhomocisteinemia es la deficiencia de cistationina β -sintetasa, que convierte a la homocisteína en cistationina, es muy probable que las personas con esta deficiencia en especial los niños desarrollen aterosclerosis a temprana edad y muchos de ellos mueran jóvenes por enfermedad cardiovascular (5).

La homocisteinuria es una enfermedad autosómica recesiva (1:200,000 nacimientos). Los pacientes con este defecto pueden tener niveles elevados de homocisteína plasmática de 400 $\mu\text{mol/L}$ en ayunas, así como varias anormalidades, entre las cuales tenemos deformidades del esqueleto, retraso mental, trombosis venosa, y aterosclerosis severa prematura. En cambio, las personas heterocigotas tienen niveles disminuidos de homocisteína entre 20-40 $\mu\text{mol/L}$ (11).

La deficiencia de $\text{N}_5, \text{N}_{10}$ -metilendetrahidrofolato reductasa, también puede llevar a padecer de hiperhomocisteinemia. Los pacientes con deficiencia de esta enzima pueden tener retraso en el desarrollo motor, perturbaciones psiquiátricas y problemas al caminar.

Estos pacientes tienden a tener un mal pronóstico que aquellos pacientes con deficiencia de cistationina β -sintetasa. El tratamiento para ambos desórdenes involucra administración de vitamina B_{12} , y ácido fólico (11).

La prevalencia de una mutación del gen MTHFR(metilendetrahidrofolato) se localiza en el cambio de C-T (en el punto de citosina a timidina) en posición 677. El MTHFR es responsable de la remetilación de la homocisteína a metionina, usando un derivado del folato presente en la dieta, siendo de importancia para el metabolismo de la homocisteína. En el estudio realizado por Epstein *et al*, se encontró que esta mutación estaba presente en un 38 por ciento de las personas canadienses de origen francés y un 15 por ciento en personas de otro origen, presentando niveles elevados de homocisteína. Se han reportado valores de homocisteína más altos en los homocigotos T/T que en los homocigotos C/C (no hay presencia de mutación citosina a timidina) o heterocigotos C/T que tenían niveles de ácido fólico menores a la población media. En pacientes con niveles normales de ácido fólico no se detectaron diferencias entre los diferentes genotipos (6,14).

El interés de esta mutación está enfocado principalmente en su papel potente como un factor de riesgo para defectos del tubo nervioso y recientemente en su posible papel como un factor de riesgo para la enfermedad arterial coronaria. Este riesgo es estadísticamente independiente pero se relaciona con otros factores de riesgo de enfermedad arterial como colesterol LDL elevado, hipertensión y tabaquismo (24).

En los Estados Unidos y en Australia se ha observado que la administración de ácido fólico en la dieta, reducen los niveles de homocisteína, lo cual puede contribuir a reducir la incidencia de defectos del tubo nervioso, pero no hay ningún estudio controlado que determine si ayuda a la reducción de la enfermedad coronaria (23). De esta manera se debe confirmar el papel de esta mutación como riesgo de padecer enfermedad coronaria y determinar la administración óptima del folato en la dieta en especial, porque el 10 por ciento de la población en general lo constituyen individuos TT (23).

G. Asociación de la homocisteína con el ácido fólico, vitamina B₁₂ y vitamina B₆

La concentración de homocisteína plasmática es un marcador sensible de la disminución de folato y vitamina B₁₂ en el plasma, las concentraciones elevadas de homocisteína plasmática están asociadas con el riesgo de padecer enfermedad vascular (24). Se ha sugerido que niveles elevados de homocisteína indican bajo nivel socio-económico y por ende una nutrición pobre en la población (10).

Las concentraciones inadecuadas de estas vitaminas tienen consecuencias de salud importantes que pueden ser independientes del papel que juegan en el metabolismo de la homocisteína. Las concentraciones bajas de folato aumentan el riesgo a tener defectos en el tubo nervioso y una concentración inadecuada de vitamina B₁₂ puede producir varios cambios neurológicos y efectos cognoscitivos (25).

Las personas con un bajo nivel de folato y vitamina B₁₂ en ayunas, presentan altas concentraciones de homocisteína en el plasma, las que pueden ser normalizadas con tratamiento de ácido fólico y vitamina B₁₂. Sin embargo, poco se conoce sobre la importancia de estas vitaminas con relación a la disminución de homocisteína plasmática en una población grande (número de muestra). Únicamente, tres estudios realizados con

residentes en Estados Unidos han demostrado la relación que existe entre la concentración elevada de homocisteína plasmática y su disminución con la administración de vitamina B₁₂ y folato (25).

Selhub *J et al* realizaron un estudio con 3,563 participantes masculinos y 4,523 participantes femeninos, entre los cuales se encontraban personas no hispanas blancas, no hispanos de color y México americanos, comprendidos entre las edades de 12 años a 60 años (25). En este estudio, se encontró que los niveles de homocisteína plasmática aumenta con la edad, siendo los rangos de 4.5 a 9.9 $\mu\text{mol/L}$ para los participantes masculinos y de 3.3 a 7.2 $\mu\text{mol/L}$ para las participantes femeninas que oscilaron entre las edades de 12 a 19 años de edad y de 5.9 a 15.3 $\mu\text{mol/L}$ para el sexo masculino y 4.9 a 11.6 $\mu\text{mol/L}$ para el sexo femenino de 60 años o con más edad. Aproximadamente dos tercios de los pacientes en los que la concentración de homocisteína fueron elevadas se relacionaron con concentraciones de vitaminas bajas. Demostrando así la importancia de las concentraciones de folato y vitamina B₁₂ en el plasma como determinantes en la concentración plasmática de homocisteína tanto en muestras de adolescentes saludables y de adultos en los Estados Unidos (25).

Más del 60 por ciento de las concentraciones elevadas de homocisteína están relacionadas con niveles bajos de vitamina B₁₂ y folato. Sin embargo, la vitamina B₁₂ es mucho menos importante que la concentración de folato como causa de elevación de homocisteína plasmática y la concentración baja de vitamina B₆ es menos frecuente (25). La edad influye en la elevación de la concentración de homocisteína y concentraciones bajas de vitaminas. Entre las personas de 12 a 39 años, aproximadamente el 75 por ciento de los casos con concentraciones de homocisteína elevada estaban asociadas con concentración de folato y vitamina B₁₂ bajas. Sin embargo, estos valores disminuyeron aproximadamente un 30 por ciento entre las personas de 60 años o más edad (25).

H. Asociaciones de la homocisteína con varias patologías

1. Homocisteína y aterosclerosis

Se ha demostrado que los niveles sanguíneos de colesterol disminuyen al dejar de fumar al igual que la presión arterial, lo que puede prevenir la enfermedad cardiovascular.

Sin embargo, los factores de riesgo clásicos por los cuales se puede padecer enfermedad cardiovascular son: la edad, el sexo, tabaquismo, hipertensión arterial e historial familiar, no pudiéndose explicar totalmente porque algunas personas desarrollan infarto al miocardio y otras enfermedades cardiovasculares (7).

Se han investigado muchos factores de riesgo de enfermedad cardiovascular entre los cuales tenemos niveles de homocisteína elevados (hiperhomocisteinemia) Cuadro No. 4.

Cuadro No 4. Asociaciones entre nuevos factores de riesgo y factores de riesgo clásicos de enfermedad cardiovascular

NUEVO FACTOR DE RIESGO	ASOCIACION CON FACTORES DE RIESGO ESTABLECIDOS
Hipertrofia ventricular izquierda:	La incidencia de hipertrofia ventricular izquierda se incrementa por la edad, presión en la sangre y la obesidad.
Homocisteína:	Existen niveles de homocisteína altos en personas de edad avanzada, en hombres y mujeres postmenopáusicas.
Lipoproteína (a):	Los niveles de lipoproteína (a) son más altos en mujeres postmenopausicas.
Hipertrigliceridemia:	Hipertrigliceridemia se ve con frecuencia en personas con diabetes mellitus, niveles de colesterol HDL, niveles altos de colesterol LDL, partículas de liproteína de proteína de densidad intermedia, obesidad, fumar y mujeres declaradas postmenopáusicas.
Estrés Oxidativo:	La susceptibilidad de oxidación del Colesterol LDL se aumenta con la presencia de hipertrigliceridemia, fumar, hipertensión, diabetes, concentraciones bajas de colesterol HDL y predominio del colesterol LDL.
Fibrinógeno:	Los niveles elevados de fibrinógeno son asociados con la edad avanzada, hipertensión, diabetes, hipertrigliceridemia, niveles elevados de colesterol LDL, niveles bajos de colesterol HDL, obesidad, fumar e historial familiar de enfermedad arterial coronaria prematura.

Recientes estudios epidemiológicos han mostrado que los niveles elevados de homocisteína están asociados a enfermedad cardiovascular independiente de los factores de riesgo clásicos (7).

El desarrollo de aterosclerosis y enfermedad cardiovascular es un proceso continuo que ocurre en varias fases; empezando con una lesión endotelial que lleva a la proliferación del músculo liso (11). Experimentalmente se sugiere que la propensión a padecer aterosclerosis se relaciona con la hiperhomocisteinemia cuando hay trastorno endotelial y la lesión va seguida de la activación de plaquetas y la formación de un trombo (7).

Las observaciones derivadas de 80 estudios clínicos y epidemiológicos han sugerido a la homocisteína como un factor de riesgo para la enfermedad aterosclerótica y trombo embolia venosa (26). Se estima que un aumento de 5 $\mu\text{mol/L}$ sobre el nivel normal (5-15 $\mu\text{mol/L}$) aumenta la incidencia de padecer enfermedad vascular (9).

Todavía no ha sido ampliamente investigada la asociación de la concentración elevada de homocisteína plasmática y cambios genéticos y por ende tampoco la asociación de padecer enfermedad cardiovascular (10).

En 1995, un meta-análisis de 27 estudios en donde se involucró un total de aproximadamente 4000 participantes, concluyó que niveles plasmáticos elevados de homocisteína están asociados con un riesgo fatal de padecer aterosclerosis, sin tener en cuenta si los valores de colesterol son normales o elevados (7). Cuando se observa un aumento de 5 $\mu\text{mol/L}$ de homocisteína plasmática existe un 60 por ciento de probabilidad de padecer enfermedades coronarias en hombres y un 80 por ciento en mujeres. En este informe se estimó que una reducción de 5 $\mu\text{mol/L}$ de homocisteína plasmática disminuye el riesgo de enfermedad vascular y se concluyó que un 10 por ciento de la enfermedad coronaria puede deberse a un exceso de homocisteína plasmática (7,5).

Framingham realizó un estudio durante 9 años y 9 meses el cual incluyó 1947 pacientes de los cuales 1158 fueron mujeres y 789 hombres. De ellos 413 pacientes eran fumadores, 340 tenían historial de enfermedad coronaria, 182 eran diabéticos y 81 tenían historial de fibrilación arterial. A todos ellos se les determinaron los niveles de homocisteína plasmática, encontrando que los niveles de homocisteína en hombres fueron más altos que en las mujeres (12.35 $\mu\text{mol/L}$ 11.32 $\mu\text{mol/L}$), y que en los pacientes con historial de fibrosis

arterial fueron más altos que aquellos que no la tenían (13.17 $\mu\text{mol/L}$, 11.66 $\mu\text{mol/L}$). Los pacientes con historial de enfermedad coronaria presentaron valores elevados en comparación con aquellos que no la tenían (12.49 $\mu\text{mol/L}$, 11.57 $\mu\text{mol/L}$). Sin embargo, los niveles de homocisteína no difirieron en aquellos que tenían o no diabetes (11.67 $\mu\text{mol/L}$, 11.74 $\mu\text{mol/L}$). Se encontraron correlaciones débiles entre los niveles de homocisteína plasmática y las concentraciones de creatinina, presión arterial y la edad (27).

Durante el tiempo que duró el estudio se observaron 165 shock, de ellos 153 fueron hemorrágicos, 100 infartos cerebrales antitrombóticos. Quinientos veinticuatro pacientes que participaron en el estudio fallecieron por otras causas como: fumar, diabetes, fibrilación arterial e historial de enfermedad cardíaca. En esta investigación se concluyó que los niveles de homocisteína plasmática era un factor de riesgo de padecer enfermedad cardíaca en personas mayores de 70 años (27).

2. Homocisteína e hipotiroidismo

El hipotiroidismo está asociado con el riesgo de padecer enfermedad cardiovascular. En una autopsia se puede observar como la aterosclerosis es dos veces más común en pacientes con hipotiroidismo, el cual disminuye en el hipertiroidismo. Se ha atribuido el aumento de la mortalidad en pacientes con hipotiroidismo cuando el nivel del colesterol de baja densidad (LDL) está elevado y existe hipertensión arterial. Sin embargo no todos los pacientes con hipotiroidismo tienen anormalidad de lípidos e hipertensión arterial, esto se debe a que pueda ser que otro mecanismo está involucrado. Estudios experimentales han indicado que las hormonas tiroideas afectan el metabolismo del folato (13).

Se ha observado un aumento en la presencia del metilentetrahidofolato en el hipertiroidismo pero no obstante hay una disminución en el hipotiroidismo lo cual puede ser pertinente para la relación entre los niveles elevados de homocisteína plasmática y el hipotiroidismo. En base a hallazgos preliminares sobre la elevación de homocisteína en pacientes con hipotiroidismo, se investigó el efecto de L-tiroxina para normalizar los niveles de homocisteína en estos pacientes (13).

El resultado de este estudio fue que los niveles de homocisteína plasmática son más altos en pacientes con hipotiroidismo que en pacientes saludables. Además la terapia con

L-tiroxina normaliza los niveles de lípidos y mejora la hipertensión arterial en estos pacientes. Sugiriendo este estudio que la hiperhomocisteinemia puede ser corregida por lo menos tempranamente con la terapia de L-tiroxina (13).

3. Homocisteína y osteoporosis

La osteoporosis es una enfermedad que afecta la matriz del hueso. El proceso de la formación normal del hueso depende de la matriz del colágeno, y requiere la síntesis de eslabones cruzados de colágeno. Los grupos sulfidril (-SH) de la homocisteína interfieren en la formación de estos enlaces cruzados precursores del colágeno, y así en la síntesis normal del colágeno y de la formación del hueso. Es así que los pacientes con hiperhomocisteinemia desarrollan osteoporosis en una proporción más alta que las personas con niveles normales de homocisteína. El riesgo global de padecer osteoporosis en presencia de hiperhomocisteinemia es de 50 por ciento a partir de la edad de 16 años, en países en vías de desarrollo (11).

4. Homocisteína y transplantes

El transplante cardíaco es un tratamiento reconocido para la deficiencia cardíaca, con un 90 por ciento de supervivencia después de 1 año y un 70 por ciento después de 5 años. A pesar de la mejora de la tasa de supervivencia, las complicaciones mayores han cambiado poco (27). En pacientes con transplantes cardíacos la aterosclerosis se ve acelerada siendo últimamente la causa más importante del fracaso de la angiografía (28).

En un estudio con 72 pacientes con 4 años después de realizado el transplante cardíaco se encontró que todos tenían concentraciones de homocisteína plasmática arriba del nivel normal ($15\mu\text{mol/L}$) (28).

Un estudio realizado por Berger *et al* (29) con 44 pacientes informó un aumento de 70 por ciento en la concentración de homocisteína en 3 meses después de realizar un transplante cardíaco. Estos resultados son diferentes en estudios a largo plazo en pacientes con transplante los que los niveles de homocisteína plasmática disminuyen. También observó que el folato y la vitamina B₁₂, así como la filtración glomerular estaban reducidas tres

meses después del trasplante (30). Gettosnesel *et al* (30) estiman que la eliminación de homocisteína está disminuida en un 70 por ciento en pacientes con daño renal crónico. Además se sabe que el 50-100 por ciento de los pacientes destinados a trasplantes cardíacos desarrollan hiperhomocisteinemia después del trasplante.

Utilizando un modelo de regresión lineal, más del 50 por ciento de la variación de la concentración de homocisteína podría ser explicado por cuatro variantes independientes; tiempo del trasplante, concentración de creatinina, concentración de folato, y concentración de homocisteína en la sangre entera (30).

Gupa *et al* en 189 pacientes cardíacos encontró que el 60 por ciento tenían concentraciones de homocisteína de 14.6 $\mu\text{mol/L}$. La edad era un factor no predisponente, a diferencia de la concentración de creatinina, folato, cobalamina y peridacin. Además no se encontró ninguna asociación entre la concentración de homocisteína y el tiempo de trasplante ni con el uso de ciclosporina (28,29,30).

No se puede excluir la posibilidad que las concentraciones de ciclosporina pueden variar con alguna otra intervención quirúrgica, porque la mayoría de los pacientes reciben inmunosupresores múltiples como, prednisona, que también podría afectar el metabolismo de la homocisteína (28).

Arnodottin *et al* (27) fue el primero en documentar la asociación entre el tratamiento con ciclosporina y el aumento de homocisteína plasmática en un grupo de pacientes con trasplante renal. La correlación entre la concentración de homocisteína y ciclosporina indica que el efecto de ciclosporina no es el responsable de un daño renal. Sin embargo la disminución de ciclosporina es crucial para el metabolismo normal de la homocisteína plasmática (28).

5. Homocisteína en pacientes pediátricos

La hiperhomocisteinemia en niños puede ser útil para la investigación de pacientes con rasgos de homocisteinuria y para evaluar el estado nutricional de estos pacientes (31).

Recientemente la muerte prematura de un grupo de niños con enfermedad cardiovascular se atribuyó al aumento de la homocisteína en el plasma, como también en parte a factores genéticos. Se ha informado que un número creciente de episodios de shock

en jóvenes eran causados por varios factores entre los que se encuentran: defectos genéticos en el metabolismo de la homocisteína, factores de riesgo como trombosis (factor V, proteína C) o factores exógenos (diarrea, deshidratación, cirugía) (31).

También parece que la homocisteína está presente en pacientes con anemias atípicas, por defecto del metabolismo de la cobalamina (30).

Aunque la hiperhomocisteinemia se ha informado en adultos con fallo renal crónico, también se han informado de valores de homocisteína en niños con cistinuria-lisinuria y en niños con tirosinemia tipo I. Sin embargo la concentración de homocisteína incrementa significativamente en la orina, en un grupo de niños con el síndrome de Fanconi y Cistinuria-Lisinuria, en cambio los niveles de homocisteína plasmática en niños diabéticos bien controlados con función renal normal se encuentra totalmente normales (31).

6. Homocisteína en pacientes postmenopausadas con cáncer de pecho

Los inhibidores aromáticos tienen un papel bien definido en el tratamiento del cáncer de pecho avanzado. La primera droga de la generación es la aminoglutamida la cual se ha usado durante décadas y se han desarrollado actualmente nuevas drogas más potentes y específicas (32).

Numerosos estudios han demostrado que el tamoxifen (agente antiestrógeno) induce la remisión en el cáncer de pecho avanzado, su uso prolonga la supervivencia cuando se administra en pacientes con cáncer que utilizan un adyuvante (32). Existe una preocupación relacionada al uso a largo plazo de los inhibidores aromáticos por su posible influencia en la supresión de estrógenos en factores de riesgo cardiovascular. Existen evidencias en las que el tamoxifen reduce la mortalidad cardiovascular cuando se administra en pacientes con cáncer de pecho temprano. Se encontró que el tratamiento con tamoxifen es similar en la terapia de sustitución de estrógenos los cuales reducen la concentración plasmática de homocisteína (32).

Un estudio con un número pequeño de pacientes, comparó los efectos a largo plazo de la administración de aminoglutamina. El cual hizo pensar que existía una incidencia en aumento de eventos cardiovasculares relacionados con el uso de este tratamiento (32).

El tratamiento con aminoglutamina está asociado con un cambio significativo en las concentraciones de homocisteína en el plasma. A corto plazo el tratamiento con aminoglutamina no tiene efecto sobre la concentración de homocisteína en el plasma, pero tratamiento mayor de 2 meses está asociado con un aumento significativo, después de 3-5 meses de tratamiento la concentración de homocisteína aumenta entre 12.2 a 15-8 $\mu\text{mol/L}$ (32).

El riesgo de un aumento de enfermedad cardiovascular se asocia al tratamiento con aminoglutamida con el uso de un adyuvante, que puede ser en parte al aumento en las concentraciones de colesterol y triglicéridos en el plasma (32).

La posibilidad de alteraciones en la concentración de homocisteína plasmática en pacientes con tratamiento de aminoglutamida podría ser secundaria a las alteraciones de lípidos en la sangre. Sin embargo, la mayoría de los datos hace pensar que solo existe una correlación débil entre la homocisteína y el colesterol en el plasma, considerando entonces en general que estos factores de riesgo son independientes para la enfermedad cardiovascular (32).

En conclusión, el tratamiento con aminoglutamida en personas con cáncer de pecho aumenta el nivel de homocisteína plasmática, teniendo implicaciones significantes en el uso de un adyuvante. El efecto parece ser droga-específico y no se relaciona con la supresión de estrógenos, ya que ningún paciente tratado con inhibidores aromáticos como el forestane, exemestane y el acetato de megestrol han presentado alteraciones (32).

Se ha demostrado que pacientes tratados con exemestane y forestane los cuales pertenecen al subgrupo de inhibidores aromáticos esteroideos no tienen influencia en la concentración de homocisteína plasmática, al igual que el acetato de megestrol (32).

James Wu, profesor de patología en el Hospital Universitario Emory en Atlanta indica que se han encontrado concentraciones elevadas de homocisteína plasmática en pacientes con carcinoma de pecho, carcinoma ovárico, carcinoma de colon y de próstata, pero esto no indica que la concentración de homocisteína sea la causa de estas patologías. En muchos pacientes la concentración elevada de homocisteína plasmática correlaciona con los niveles de marcadores tumorales en el suero y fiablemente hay un declive de los niveles de homocisteína cuando el tumor retrocede por efecto del tratamiento. Lo cual indica que algún

día se pueda usar clínicamente con toda seguridad como un marcador de cánceres epiteliales (5).

Se debe de hacer énfasis a la evaluación del papel farmacológico y efectos colaterales del uso de drogas en pacientes con tratamientos a largo plazo con cánceres tempranos (32).

7. Homocisteína en pacientes diabéticos

Los infartos al miocardio representan un 60 por ciento y las embolias un 25 por ciento de muertes en personas diabéticas (33).

En los sujetos con diabetes mellitus tipo I la mortalidad por enfermedad coronaria asciende a 35 por ciento (mientras que tal porcentaje es de apenas 7 por ciento en los individuos no diabéticos) y de igual modo, la incidencia de infarto del miocardio, calculada a 7 años, en pacientes con diabetes mellitus tipo II, sin antecedentes previos de eventos isquémicos, es muy superior a la que corresponde a sujetos sin diabetes, de la misma edad y sexo. La diabetes mellitus se produce cuando los niveles de insulina son de normales a elevados, pero el cuerpo es incapaz de usar la insulina para regular el metabolismo de azúcar en sangre y guardarlo para obtener energía. En tales casos, el cuerpo compensa esto aumentando los niveles de insulina (hiperinsulinemia), que a su vez aumentan los niveles de triglicéridos y reduce el colesterol HDL. Normalmente, la insulina estimula la liberación de dos sustancias, la endotelina (sustancia que induce la contracción de las células musculares lisas e interviene en los procesos de remodelación vascular) y el óxido nítrico, que son importantes para mantener elásticas y abiertas las arterias. La disminución en la producción de óxido nítrico, el cual no sólo es un potente agente vasodilatador, sino que inhibe la adhesión de monocitos y neutrofilos al endotelio, interfiere la proliferación del músculo liso, inhibe la agregación plaquetaria y disminuye la permeabilidad del endotelio a las lipoproteínas (33).

Mc Audelin y Genest realizaron una revisión de literatura sobre la relación entre la homocisteína y la enfermedad cardiovascular en personas con diabetes mellitus. Analizaron los datos de artículos publicados en Medline entre enero de 1991 y octubre del 2000 que trataban sobre la homocisteína, la diabetes mellitus y la enfermedad cardiovascular y

comprobaron que los niveles plasmáticos de homocisteína total eran bajos o normales en los pacientes diabéticos, excepto en aquéllos con nefropatía, en quienes los niveles tendían a ser superiores a los observados en los pacientes no diabéticos (34).

En estudios retrospectivos realizados en pacientes diabéticos se comprobó una asociación independiente entre la homocisteína total y la enfermedad cardiovascular. Los estudios prospectivos revisados por estos autores, ponen en evidencia la existencia de una asociación entre los valores aumentados de homocisteína total y la mortalidad total en estos pacientes. La relación de homocisteína total y la evolución fue más notoria en diabéticos que en no diabéticos, independientemente del tipo de estudio (34).

Concluyendo que la relación entre la homocisteína total y el riesgo de enfermedad cardiovascular en diabéticos todavía resta ser confirmada en estudios prospectivos específicamente diseñados para tal fin. No obstante, reconocen que el hecho de que la hiperhomocisteinemia sea potencialmente reversible con suplementos vitamínicos podría tener importantes consecuencias en las conductas de prevención primaria y secundaria en pacientes diabéticos con alto riesgo de padecer eventos cardiovasculares adversos (34).

8. Homocisteína e hipertensión arterial

La presión arterial se categoriza como normal, alta normal, leve moderada, severa y muy severa. La presión arterial óptima es menos de 120/80mmHg (sistólico/diastólico). La presión arterial normal está por debajo de 130/85; alto normal es 130-139/85-89. Una persona se considera hipertensiva por encima de 140/90, aunque ahora se recomienda que una persona con 135/99 debe vigilarse la presión arterial en casa. La hipertensión se divide en cuatro etapas: leve es 140-159/90-99; moderada es 160-179/100-109; severa es 180-209/110-119; muy severa es sobre 210/120 (35).

La hipertensión se denomina esencial, o primaria cuando el médico no puede identificar una causa específica. Este es definitivamente el tipo más común de presión arterial alta, ocurriendo en el 90 por ciento de los pacientes. Varios factores genéticos pueden interactuar con influencias ambientales para producir presión arterial alta esencial:

- i. Anormalidades en el sistema angiotensina-renina. Los genes bajo intenso estudio son aquellos que afectan un grupo de hormonas conocidas como el sistema angiotensina-renina, el cual influye en todos los aspectos del control de la presión arterial, entre otros la contracción de vasos sanguíneos, sal y balance hídrico y el desarrollo de células en el corazón (35).
- ii. Anormalidades en el sistema nervioso simpático. Algunas personas con hipertensión esencial pueden heredar las anormalidades del sistema nervioso simpático, que es la parte del sistema nervioso autónomo que controla el ritmo cardíaco, la presión arterial y el diámetro de los vasos sanguíneos (35).
- iii. Resistencia a la insulina. La resistencia a la insulina ocurre cuando los niveles de insulina son de normal a alto, pero el cuerpo no puede emplear la insulina para metabolizar el azúcar sanguíneo en las células musculares y almacenarla para lograr energía. La resistencia a la insulina es una característica principal del tipo II, o no dependiente a la insulina, la diabetes, que a menudo va acompañada de presión arterial alta. No todas las personas con resistencia a la insulina tienen hipertensión, y no todas las que tienen presión arterial alta tienen ese problema.
- iv. Niveles bajos de óxido nítrico. Los niveles bajos de óxido nítrico han sido observados en las personas con presión arterial alta y pueden ser un factor importante en la hipertensión esencial. El óxido nítrico afecta las células de los músculos lisos que revisten los vasos sanguíneos, ayuda a mantenerlos relajados y también puede ayudar a prevenir la coagulación de la sangre (35).
- v. Niveles elevados del aminoácido homocisteína. Los niveles sanguíneos anormalmente del aminoácido homocisteína están altamente vinculados con un mayor riesgo de coronariopatía y accidente cerebrovascular. Los niveles de homocisteína altos también pueden contribuir a la hipertensión sistólica causando que las arterias pierdan elasticidad y se tornen rígidas. Se dan niveles excesivos con carencias de las vitaminas B₆, B₁₂ y ácido fólico. Parece que la homocisteína es tóxica para las células que revisten las arterias y que contribuyen a que la sangre se coagule (35).

I. Tratamiento de Hiperhomocisteinemia

La elevación de homocisteína puede reducirse o normalizarse con modificaciones en la dieta diaria y con terapia vitamínica, excepto en los pacientes con homocisteinemia severa.

Como se muestra en el cuadro No.5, la terapia inicial con vitaminas incluye ácido fólico, vitaminas B₆ y B₁₂, la terapia suplemental incluye dosis más altas de vitamina B₆ y B₁₂ (11).

Cuadro No. 5. Recomendaciones para el tratamiento de hiperhomocisteinemia

Terapia	Dosificación		
	Inicial	Suplemento	Hiperhomocisteina resistente
Acido fólico	200-400 ug/d	1-2 mg/d	5mg/d
Vitamina B ₆	en multivitaminas	10-25 mg/d	100mg/d
Vitamina B ₁₂	en multivitaminas	400 ug/d (oralmente) o 1 mg intramuscular (mensual)	1mg/d (oralmente)
Biotina	ninguno	ninguno	6 g/d
Colina	ninguno	ninguno	6g/d

Williams R, Marriore J A. Hyperhomocysteinemia, pathogenesis, clinical significance, laboratory assessment and treatment. Lab Med. 1999;30:468-475.

Los niveles de vitamina B₁₂ y ácido fólico plasmáticos son a menudo medidos para supervisar los efectos de la terapia del paciente. Sin embargo la determinación de B₆ no se usa rutinariamente (11).

Se ha demostrado que la administración de ácido fólico, vitaminas B₁₂ y B₆ en pacientes con hiperhomocisteinemia, disminuye los niveles de homocisteína plasmática. El ácido fólico es el agente más poderoso para reducir los niveles de homocisteína y es eficaz en dosis tan bajas como 0.65 mg/dl. Pero se requieren dosis más altas en pacientes con insuficiencia renal. La dosis exacta y duración de la terapia con folato está definida, sobre todo en vista de la reciente fortificación con folato a productos como cereales en los Estados Unidos, los cuales pueden ayudar a elevar las concentraciones de folato en el plasma y disminuir la concentración de homocisteína plasmática. La administración de vitamina B₁₂

sólo es menos eficaz que la terapia con folato, exceptuándose en pacientes con deficiencia vitamínica de B₁₂ (9).

La terapia más simple segura y barata para disminuir los niveles de homocisteína plasmática en la mayoría de los pacientes corresponde al tratamiento multivitamínico, los cuales responden al tratamiento entre 2 a 6 semanas de haberlo iniciado (7).

Un reciente estudio comparó el efecto de los suplementos vitamínicos con ácido fólico con los niveles de homocisteína demostrando que el suplemento vitamínico redujo los niveles de homocisteína plasmático (7).

El ácido fólico en una dosificación de 0.5 a 5 mg/dl está asociado aproximadamente con una reducción de homocisteína plasmática del 25 por ciento. La dosificación de 0.5 mg/dl de vitamina B₁₂ está asociado con una reducción de homocisteína plasmática del 7 por ciento, en cambio, la dosificación de 16.5 mg/dl de vitamina B₆ no proporcionó un extenso beneficio (7).

La dosificación mínima diaria de 0.4 mg de ácido fólico decrece la concentración de homocisteína plasmática. Las dosificaciones altas de ácido fólico no son eficaces, excepto en pacientes con daño renal y dosificaciones por debajo de 0.1 mg son inadecuadas. Sin embargo, la respuesta de la terapia para disminuir la concentración de homocisteína plasmática no es uniforme y depende de varios factores como: genotipo, enzimas involucradas en el metabolismo de la homocisteína, las concentraciones de ácido fólico, vitaminas B₆ y B₁₂ en el plasma y sobre todo las necesidades nutritivas de cada paciente, además la dosificación del tratamiento de hiperhomocisteinemia puede ser modificado dependiendo de la respuesta individual del paciente (7).

Un posible efecto lateral de la terapia de ácido fólico son los daños neurológicos degenerativos de la espina en personas con deficiencia de vitamina B₁₂. En estos pacientes la terapia con ácido fólico puede enmascarar el desarrollo hematológico de la enfermedad de esta deficiencia (7).

Si una combinación de vitaminas fuera eficaz para disminuir la concentración de homocisteína plasmática o por ende llegara a reducir el riesgo de enfermedad cardiovascular, sería una terapia barata, fácilmente administrada a lo largo del mundo y tendría un efecto mayor en salud pública a nivel mundial (7). Además de la deficiencia de vitaminas se ha

demostrado que varias drogas terapéuticas pueden afectar los niveles de homocisteína plasmática como se muestra a continuación en el cuadro No.6 (11).

Cuadro No 6. Drogas o agentes conocidos que afectan el nivel de homocisteína plasmática

Droga o agente	Mecanismo propuesto
Incrementan la concentración de homocisteína en el plasma	
Anticonvulsivos Carbazepina, fenobarbital, Fenitol, pirimida, ácido valproico.	Interfieren con el metabolismo del folato, dañando la absorción intestinal inducida por enzimas hepáticas y interfieren con el metabolismo de la coenzimas del folato.
6-azauridina	Antagonista de la vitamina B6.
Ciclosporina	Posible antagonista del folato, interfiere con la remetilación de la homocisteína.
Metformin	Afecta la homeostasis de la homocisteína.
Metotrexate	Bloquea el ciclo del folato; es inhibidor de la reductasa dihidrofolato; reduce la 5-metiltetrahidrofolato.
Óxido nitroso	Inhibidor de la metionina sintetasa; inactiva el cofactor de la vitamina B12.
Teofilina	Antagonista de la vitamina B6 (fosfodiester inhibidor de el fosfato de piridoxal).
Disminuyen la concentración de homocisteína en el plasma	
Penicilina-D	Formas mixtas de difulfuros.
Ácido fólico	Refuerza la remetilación.
Anticonceptivos orales	Desconocido.
Tamoxifen	Desconocido.

Williams R, Maggiore J A. Hyperhomocysteinemia, pathogenesis, clinical significance, laboratory assessment and tretment. Lab Med. 1999;30:478-475.

J. Metodologías utilizadas para la determinación de homocisteína

Los niveles de homocisteína pueden ser medidos por varias técnicas; entre las que se encuentran la cromatografía líquida de alta resolución (HPLC), espectro de cromatografía de gases (GS/MS) y recientemente inmunoensayo enzimático (EIA) (11). Solo unos procedimientos de HPLC se han desarrollado para medir homocisteína libre (reducida, formas oxidadas o ambas) estos requieren de pH bajo como un paso de pre-tratamiento (11).

La mayoría de procedimientos de HPLC requieren pre-tratamiento con disulfuro el cual es un agente reductor que convierte la homocisteína en cisteína-homocisteína y otros tioles, llevando a cabo un paso de derivatización para formar un derivado fluorescente con el uso de un grupo -SH o amino (-NH₂) utilizando para su análisis un detector fluorométrico. Los métodos en HPLC que usan un detector de electroquímica no requieren del paso de derivatización (11).

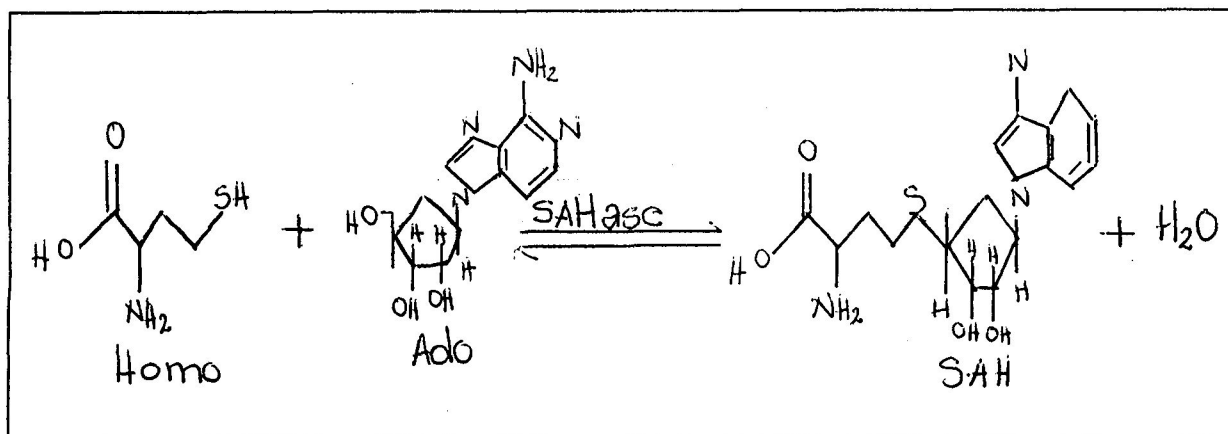
La desventaja mayor de la determinación de homocisteína por HPLC es que los métodos no se regularizan (11) y el costo por prueba es de aproximadamente de \$80.00 (28).

El rango normal de concentración de homocisteína en HPLC es de aproximadamente de 3 $\mu\text{mol/L}$ y no se conoce ninguna sustancia interferente (10). La ventaja de la cromatografía de gases se encuentra en los límites de lectura de concentraciones bajas de homocisteína siendo su rango analítico de (0.2-300 $\mu\text{mol/L}$) y es posible determinar simultáneamente otros metabolitos como lo es la cistationina, otros aminoácidos que contienen azufre, cisteína y metionina (36).

El inmunoensayo utiliza una fase sólida, en la cual la homocisteína está en su forma oxidada, la cual es reducida a homocisteína libre por medio de ditiorenitól, la cual es convertida en S-adenosil-1-homocisteína (SAH) por medio de una hidrolasa más (Figura No. 4). La competencia por los sitios de unión tiene lugar entre los SHA presentes en la muestra y la SHA inmovilizada en las microplacas. Después de la unión del antígeno con el anticuerpo, un anticuerpo secundario etiquetado con peroxidasa de rábano se une al complejo. Siendo la absorbancia inversamente proporcional a la concentración de la homocisteína en la muestra (11). El rango normal en EIA es de 4-12 $\mu\text{mol/L}$, su sensibilidad

analítica es de 0.5 $\mu\text{mol/L}$ usa 6 calibradores y 6 controles (bajo, medio, alto) el costo aproximado por prueba es de \$ 15.00 (29).

Figura No. 4. Conversión enzimática de la homocisteína en SAH con SAHase



Jacobsen W D. Acquired hyperhomocysteine in heart transplant recipient. Clin Chem. 1998;44:2238-2239.

El método de la determinación de la homocisteína por Abbott Laboratorios usa polarización fluorescente con la ayuda del IMX. También utiliza la conversión de la homocisteína en SHA, el ensayo consta de tres pasos; 1) Reducción con ditiorenilol y la conversión enzimática de SAH-hidrolasa para producir SHA., 2) La suma de la unión con el anticuerpo, 3) Unión con la fluoroseína (11).

Los métodos normalmente usados para el análisis de homocisteína y sus características, se ilustran en el cuadro No.7 (11).

La determinación de la concentración de homocisteína requiere de cuidado especial al manejar las muestras de sangre, debido a que las concentraciones de la muestra aumentan dependiendo de la temperatura, además hay una descarga de concentración de parte de las células sanguíneas. Las concentraciones son adecuadas cuando la sangre se centrifuga y el plasma es separado después de una hora desde su recolección. El fluoruro se ha sugerido como un aditivo a las muestras de sangre para impedir la elevación en la concentración de homocisteína. Sin embargo la concentración de homocisteína disminuye moderadamente cuando el tubo colector contiene fluoruro/heparina lo cual hace necesario una investigación amplia sobre su efecto (29).

Cuadro N.7. Características de los métodos más comunes utilizados para el análisis de homocisteína plasmática

HPLC						
Araki y Sako	Reducción de TBP-F derivatización	500	90-120 min	3-4 h	2-65	A,D
Fermo <i>et al</i>	Reducción de NaBH ₄ , derivatización opA	200	60-90 min	5h	0-320	A,B,D
Fiskerstrand <i>et al</i>	Reducción de NaBH ₄ , derivatización mBrB	301	1-2h	4h	0.5-100	A,B,D
Diaz <i>et al</i> (Bio-Rad) ++	Reducción TBP, derivatización ABD-F	50	1h	30-45 min	0.5-100	B,C,D
Solomon y Duda (BAS)++	Reducción propietaria, detección electroquímica	200	15-20 min	100 min	2-60	E
EIA						
Frantzen <i>et al</i> (Bio-Rad)++	Reducción con DTT, conversión enzimática de homocisteína a SAH, por ELISA	50	2h	30-15 min	2-50	C,F
Altheim <i>et al</i> (Abbott IMX)+ +	Reducción con DDT, conversión enzimática de homocisteína a SAH por FPIA.	50	5 min	60 min	0-50	C,F

Williams R, Maggiore J A. Hyperhomocysteinemia, pathogenesis, clinical significance, laboratory assesment and treatment. Lab Med. 1999;30:478-475.

ABD-F indica 4(aminosulfonyl)-7-flouro-benzo-2-oxa-1,3 diazole; DTT, ditiorenilol; EIA inmunoensayo enzimático; ELISA ensayo inmunoabsorbente de enzima ligada; FPIA, inmunoensayo de polarización fluorescente; HPLC, cromatografía líquida de alta resolución; mBRB bromobonobrimane; NaBh₄, borohidrato de sodio; opA, 0-faldealdehído, SHA, s-adenosilhomocisteína; SBD-F, amonio-7-fluorobenzeno-2-oxa-1,3-diazole-4-sulfonato; TBP, tri-n-butilfosfine.

* Preparación y tiempo del análisis son estimaciones, y puede variar con el grado de automatización del laboratorio.

+ Ventajas /desventajas: A, puede utilizarse para analizar orina y otras muestra biológicas; B, ensayo con linealidad más alta; C, estandarización de calibradores; D, preparación laboriosa de la muestra; E, la muestra no requiere derivatización; F, análisis automático.

++ Abbott IMX, Abbott laboratorios, Abbott Park, III, BSA, sistema bioanalítico, Bio-Rad, California Hercules.

IV. JUSTIFICACIÓN

Este estudio se centró en el enfoque clínico que proporciona otra estrategia diagnóstica y preventiva a los pacientes que asisten a la Liga Guatemalteca contra Enfermedades del Corazón, centro en el cual se trata especialmente a pacientes con problemas cardiovasculares. Datos proporcionados por esta institución indican que aproximadamente el 31 por ciento de los pacientes que asisten presentan hipertensión arterial, un 8 por ciento dislipidemias, 2 por ciento cardiopatía hipertensiva y 5 por ciento enfermedad isquémica. La presencia de estas enfermedades es un problema de salud que se ha visto incrementado en los últimos años debido al estilo de vida y hábitos alimenticios en la población. Por ello, se buscó establecer la determinación de homocisteína sérica como método de rutina lo que permitirá contribuir a predecir enfermedad cardiovascular y prevenir un infarto al miocardio, permitiendo la aplicación del tratamiento oportuno el cual consiste en dosificaciones de vitaminas B₁₂ (400 ug/d), vitamina B₆ (10-25 mg/d) y ácido fólico (200-400 ug/d).

El método propuesto se considera eficaz para el monitoreo de pacientes con riesgo de padecer aterosclerosis y/o infarto al miocardio y para evaluar la eficacia de la terapia farmacológica para la prevención de esta enfermedad.

V. OBJETIVOS

A. Objetivo general

Contribuir al diagnóstico temprano de enfermedad cardiovascular por medio de la determinación de homocisteína sérica en pacientes que asisten a la Liga Guatemalteca contra Enfermedades del Corazón.

B. Objetivos específicos

1. Instituir la prueba para la determinación de homocisteína sérica en el laboratorio clínico de la Liga Guatemalteca contra Enfermedades del Corazón.
2. Determinar los niveles de homocisteína sérica en pacientes que asisten a la Liga Guatemalteca contra Enfermedades del Corazón.

VI. HIPÓTESIS

Por estar este estudio en el nivel descriptivo, no manipulando a los sujetos de investigación, no se plantea una hipótesis de investigación.

A. HIPÓTESIS ESTADÍSTICAS

1. Los niveles de homocisteína sérica se encuentran elevadas en pacientes con hipertensión arterial.
2. Los niveles de homocisteína sérica se encuentran elevados en pacientes con diabetes mellitus tipo II.
3. Los niveles de homocisteína sérica se encuentran elevados en pacientes con cardiopatía esquémica.
4. Los niveles de homocisteína sérica se encuentran normales en pacientes sanos.

VII. MATERIALES Y MÉTODOS

A. Universo:

1. Universo de trabajo:

Pacientes que asisten a la Liga Guatemalteca contra Enfermedades del Corazón.

B. Muestra:

La muestra la constituyen un total de 100 pacientes distribuidos de la siguiente manera: pacientes con hipertensión arterial (presión arterial mayor de 130/85mmg), diabéticos tipo II (con glucosa arriba de 110 mg/dl), con cardiopatía isquémica demostrada (prueba de esfuerzo positiva) y pacientes sanos.

C. Recursos.

1. Recursos humanos.

Bachiller: Lucrecia Miranda. Tesista

Asesores:

Licda. Alba Marina de García

Doctor: Javier Fernández

Colaboradores:

Doctor: Franklin Hasse.

Licda. Dionicia Barranco.

Personal del laboratorio y de enfermería de la Liga Guatemalteca contra Enfermedades del Corazón.

Personal técnico de Abbott Laboratorios.

2. Institucionales.

Liga Guatemalteca contra Enfermedades del Corazón.

Universidad de San Carlos de Guatemala.

Biblioteca de la Universidad de San Carlos de Guatemala.

3. Físicos.

Laboratorio de la Liga Guatemalteca contra Enfermedades del Corazón.

D. Materiales

1. Equipos.

Centrífuga

Refrigeradora

Equipo IMX (Abbott Laboratorios)

Vortex

2. Material.

Tubos de ensayo de 10 cc

Tubos de ensayo de 5cc

Carrurel

Cubetas de reacción

Pipetas graduadas de 200 μ l y de 500 μ l

Vacutainer

Tips amarillo y azules

Algodón

Guantes

Alcohol

E. Reactivos.

Los reactivos que usa esta prueba son los siguientes:

1. Solución de pretratamiento la cual contiene ditiorenitol (DTT) y adenosina con ácido cítrico.
2. S-adenosil-L-homocisteína hidrolasa (bovina) con buffer de fosfato con proteína (bovina) estabilizante y como preservantes; azida de sodio y agentes antimicobianos.

3. Conjugado, anticuerpos marcados con Anti-S-adenosil-L-homocisteína (monoclonales de ratón), buffer de fosfato con proteína (porcina) como estabilizante, y como preservante azida de sodio.
4. Trazador, fluoroseína S-adenosil-L-cisteína, buffer de fosfato con proteína (bovina) como estabilizante, y como preservante azida de sodio.
5. Calibradores, que contienen un preparado de S-adenosil-L-homocisteína en buffer de fosfato a diferentes concentraciones.

Cuadro No. 8. Concentración de calibradores de homocisteína

Frasco	Concentraciones de homocisteína ($\mu\text{mol/L}$)
A	0.0
B	2.5
C	5.0
D	10.0
E	20.0
F	50.0

Fuente: Inserto de kit de calibradores.

5. Controles:

Tabla No. 9 Concentración de controles de homocisteína

Frasco	Concentración de homocisteína ($\mu\text{mol/L}$)	Rango ($\mu\text{mol/L}$)
L (bajo)	7.0	5.25-6.75
M (medio)	12.5	10.0-15.0
H (alto)	25.0	20.0-30.0

Fuente: Inserto del kit de controles

F. Metodología:

1. Obtención de la muestra:

Se seleccionaron 100 pacientes, 25 con hipertensión arterial (presión arterial mayor de 130/85mmg), 25 diabéticos tipo II (glucosa arriba de 110mg/dl), 25 pacientes con cardiopatía isquémica (prueba de esfuerzo positiva) y 25 pacientes sanos.

Asépticamente se extrajo a cada paciente en ayunas y por punción venosa 5cc de sangre utilizando el sistema vacutainer, en tubos sin anticoagulante.

Se separó la sangre en una centrífuga a 1,000 revoluciones por 10 minutos, para obtener el suero.

Se congelaron los sueros a -20 grados Celsius hasta el momento de su procedimiento, como máximo 6 semanas después de su recolección

2. Principio de la prueba:

Se determinó la concentración de homocisteína sérica por medio de FPIA (inmunofluorescencia polarizada), en el aparato IMX, de la casa comercial Abbott laboratorios. La prueba se basa en el principio de inmunofluorescencia polarizada. Este ensayo utiliza la homocisteína en su forma oxidada, la cual es reducida a homocisteína libre por medio de ditiorenitol, yes convertida en S-adenosil-1-homocisteína (SHA) por medio de hidrólisis más adenosina. El analito presente en la muestra y el analito marcado con un trazador compiten por los sitios de unión presentes en los anticuerpos del suero. El sistema FPIA mide los cambios de luz polarizada (525-550nm, luz verde) para determinar la concentración del analito marcado con las trazas sin unirse y por ende la concentración del analito en la muestra. El cambio en la intensidad de la luz polarizada es inversamente proporcional a la concentración del analito presente en la muestra. La concentración normal es de 5-15 $\mu\text{mol/L}$.

3. Determinación de homocisteína: Se descongelaron los sueros y se agitaron en un vortex. La concentración de homocisteína se determinó por FPIA, en el aparato IMX, utilizar un carrusel en el cual se colocan las cubetas de reacción a utilizar, agregando 200 μl de suero a analizar y 200 μl de cada control, colocando el

carrusel y el kit del reactivo a utilizar en su lugar correspondiente, los resultados se obtuvieron aproximadamente en 45 minutos expresados en $\mu\text{l/L}$.

F. Diseño de investigación:

1. Diseño del estudio:

- a) Por su temporalidad: Transversal.
- b) Por su nivel: Descriptivo.
- c) Por su objetivo metodológico: Estudio de corte.
- d) Tamaño de muestra: por cuota.

2. Tamaño de Muestra:

Se tomaron 100 pacientes por conveniencia (debido al alto costo del kit y al número de pruebas del mismo) que asisten a la Liga Guatemalteca contra Enfermedades del Corazón en el período de Octubre del 2000 a abril del 2001.

3. Forma de Muestreo:

Se seleccionaron 100 pacientes que asisten a la Liga Guatemalteca contra Enfermedades del Corazón. Los cuales se identificaron con un número en cada papeleta, correspondiente a la recolección de datos (Anexo No.2). Se incluyó una autorización por escrito de cada paciente para poder participar en el estudio (Anexo No 1).

Los datos se almacenaron en el programa Epi Info 6.0 y se analizaron a través de la relación exposición/efecto, utilizando Prevalence Odds Ratio (POR).

4. Factores de riesgo predisponentes:

Los factores de riesgo predisponentes incluidos en la boleta de recolección de datos individual son: Alcoholismo, tabaquismo, diabetes mellitus tipo II, hipertensión arterial, transplantes, desórdenes tiroideos, consumo de medicamentos (teofilina).

VIII. RESULTADOS

Los factores de riesgo de padecer enfermedad cardiovascular incluidos en este estudio son: Diabetes mellitus tipo II, hipertensión arterial, cardiopatía isquémica, tabaquismo, alcoholismo y enfermedad renal, las cuales se detallan en lo anexos 3, 4, 5 y 6.

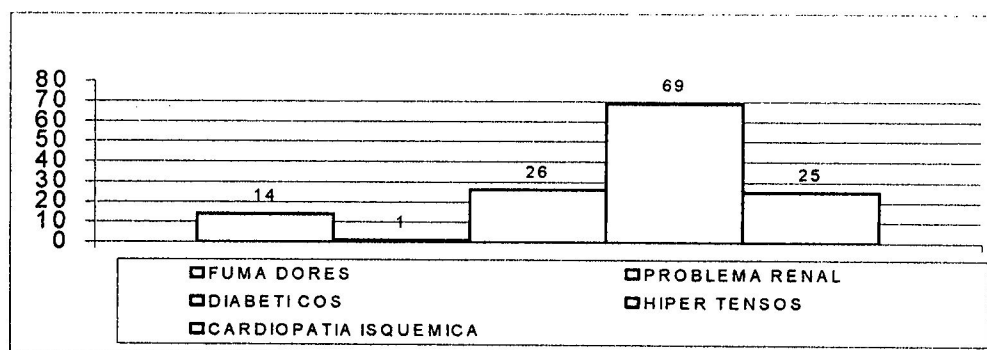
El análisis estadístico se realizó por el método **Prevalence Odds Ratio (POR)** (**Razón de desigualdades de probabilidad**), creando una base de datos en EPI Info 6.0, realizando el análisis de POR para poder obtener asociación entre los diferentes factores de riesgo descritos anteriormente y los niveles de homocisteína sérica, siendo significativo un OR (Riesgo Relativo) > de 1.

Homocisteína sérica

Factor de riesgo		(+)	(-)	A x D = Prevalence B x C odds ratio
		A	B	
(+)				
(-)				

La gráfica No.1 muestra la distribución de los factores de riesgo que presentaron los pacientes que participaron en el estudio, en donde algunos presentaron dos factores predisponentes.

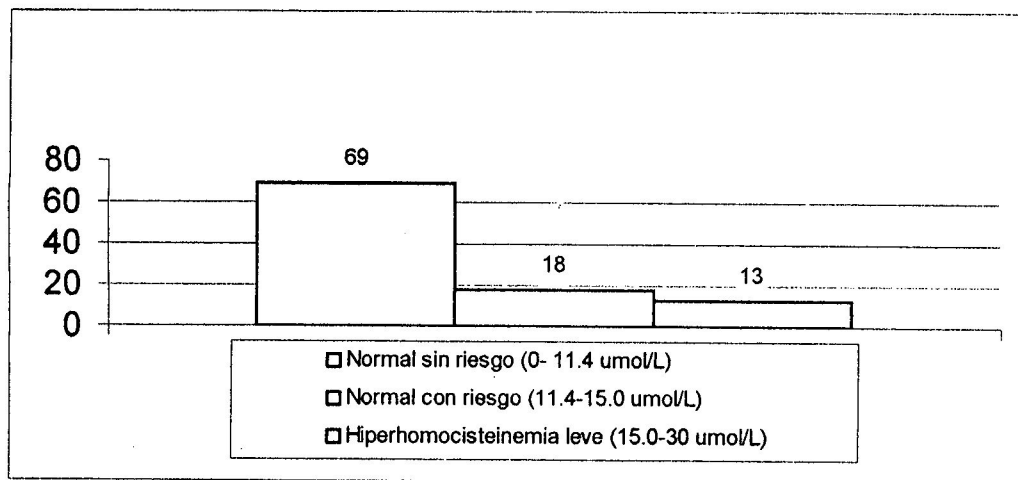
Gráfica No.1. Pacientes con factores de riesgo de enfermedad cardiaca (n=100)



Fuente: Datos experimentales.

La gráfica No.2 muestra la distribución de homocisteína sérica en los pacientes que participaron en este estudio.

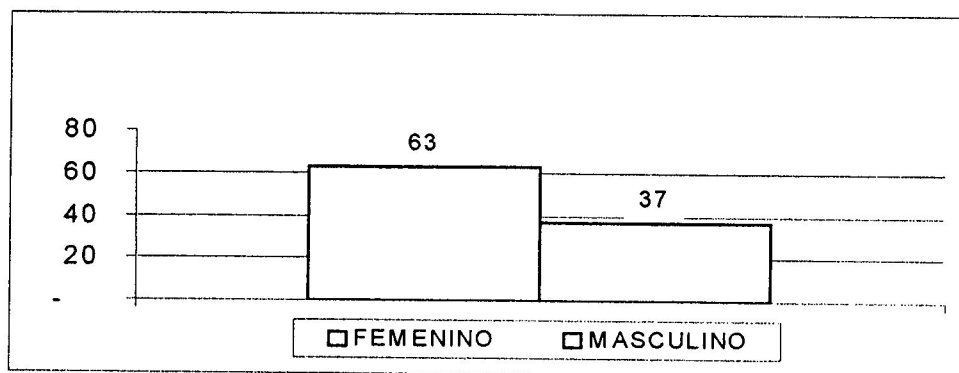
Gráfica No. 2. Determinación de homocisteína sérica en los pacientes que participaron en el estudio (n=100)



Fuente: Datos experimentales.

La gráfica No 3 muestra la distribución respecto al sexo.

Gráfica No. 3. Pacientes por sexo (n=100)



Fuente: Datos experimentales.

La tabla No.5 muestra los niveles promedio de homocisteína sérica por sexo.

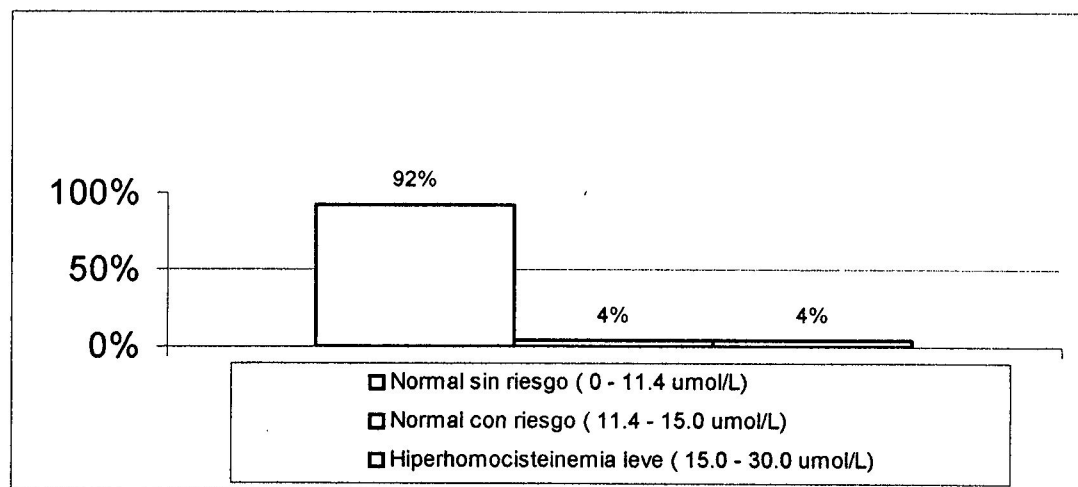
Tabla No. 5. Niveles promedio de homocisteína serica por sexo (n=100)

MASCULINO	FEMENINO
12.37 $\mu\text{mol/L}$	9.42 $\mu\text{mol/L}$

Fuente: Datos experimentales.

La gráfica No.4 muestra la distribución de homocisteína sérica en pacientes con diabetes mellitus tipo II, de los cuales 23/25 el o sea el 92 por ciento tuvieron el nivel de homocisteína en el nivel normal, 1/25, el 4 por ciento en el nivel normal sin riesgo y 1 /25 el 4 por ciento presentaron niveles de homocisteína ligeramente aumentados.

Gráfica No. 4. Determinación de homocisteína sérica en pacientes con diabetes mellitus tipo II (n=100)



Fuente: Datos experimentales.

La tabla No.6 muestra los niveles promedio de homocisteína sérica en pacientes sano y pacientes con diabetes.

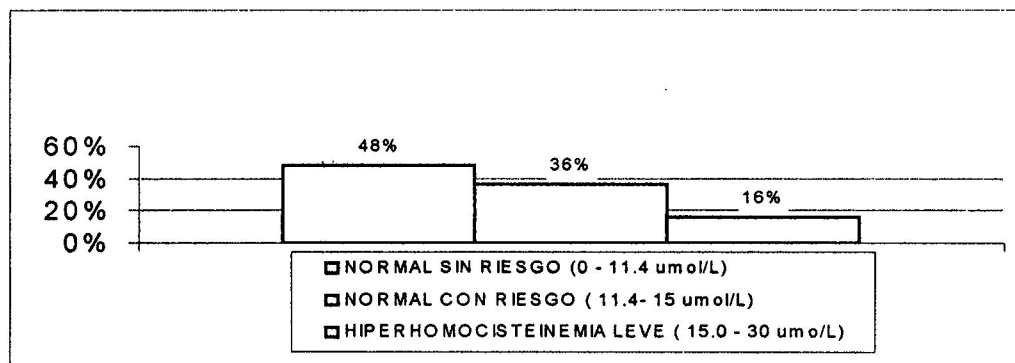
Tabla No. 6. Niveles promedios de homocisteína sérica en pacientes sanos y diabético

	Sanos (n=25)	Diabéticos (n=25)
Normal sin riesgo (0 – 11.4 $\mu\text{mol/L}$)	8.15	8.72
Normal con riesgo (11.4 – 15 $\mu\text{mol/L}$)	13.25	12.15
Hiperhomocisteinemia		
Leve (15 – 30 $\mu\text{mol/L}$)	19.25	17.83
Moderada (30-100 $\mu\text{mol/L}$)	0	0
Severa (>100 $\mu\text{mol/L}$)	0	0

Fuente: Datos experimentales.

La gráfica No. 5 muestra los pacientes con hipertensión arterial, de los cuales 12 /25, el 48 por ciento tuvieron los niveles de homocisteína sérica en el nivel normal sin riesgo, y 9/25 el 36 por ciento en el nivel normal con riesgo y 4 /25 el 16 por ciento presentaron niveles de homocisteína ligeramente aumentados.

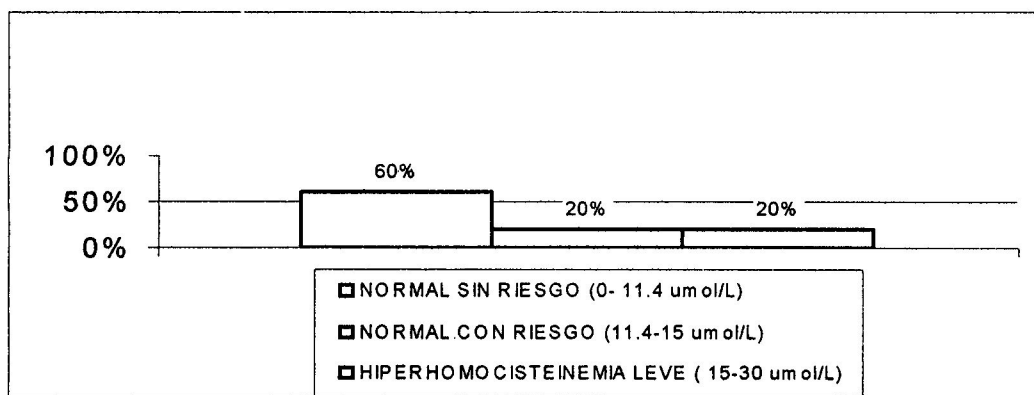
Gráfica No. 5. Determinación de homocisteína sérica en pacientes hipertensos (n=25)



Fuente: Datos experimentales.

La gráfica No. 6 muestra pacientes con cardiopatía isquémica, de los cuales 15 /25, el 60 por ciento presentaron niveles de homocisteína sérica normales sin riesgo, 5 /25, el 20 por ciento presentaron niveles normales con riesgo y 5/25 el 20 por ciento presentaron niveles de homocisteína ligeramente aumentados.

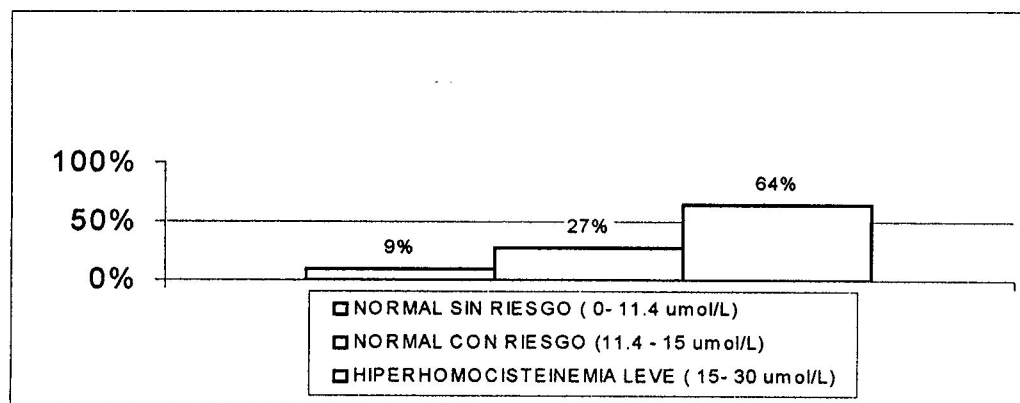
Gráfica No .6. Determinación de homocisteína sérica en pacientes con cardiopatía isquémica, confirmada con prueba de esfuerzo (n=25)



Fuente: Datos experimentales.

La gráfica No.7 muestra la concentración de homocisteína sérica en pacientes mayores de 60 años que participaron en el estudio, en donde 1/11 el 9 por ciento, está en el nivel normal sin riesgo, 3/11, el 27 por ciento en el nivel normal con riesgo y 7/11, el 64 por ciento presentaron niveles de homocisteína sérica ligeramente aumentados.

Gráfica No.7. Determinación de homocisteína sérica en pacientes mayores de 60 años (n=11)



Fuente: Datos experimentales.

IX. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

El presente estudio se realizó con 100 pacientes, de los cuales 11 fueron personas mayores de 60 años, encontrando que 10 de estos pacientes tenían concentraciones de homocisteína en el nivel normal con riesgo 3/11 (11.4-15 $\mu\text{mol/L}$) y hiperhomocisteinemia leve 7/11 (15-30 $\mu\text{mol/L}$), afirmando lo que concluyó el estudio de Selhuab J, *et al* (25), que el nivel de homocisteína aumenta con la edad (25,27) y con niveles bajos de vitamina B₆, vitamina B₁₂ y ácido fólico.

En este estudio no se encontró diferencia entre los niveles de homocisteína sérica de los pacientes sanos (homocisteína promedio 9.98 $\mu\text{mol/L}$) y los pacientes diabéticos (9.23 $\mu\text{mol/L}$) que participaron en este estudio. Lo que concuerda con el estudio realizado por Framingham (26), el cual demostró que los niveles de homocisteína no difieren entre las personas diabéticas y en personas sanas. El análisis estadístico **POR** en las personas con diabetes tipo II arrojó un valor de **0.275**, por lo que permite afirmar que hay asociación entre la elevación de homocisteína sérica y el aumento de glucosa con el riesgo de padecer enfermedad cardiovascular, ya que un POR significativo es mayor de 1. Esto indica que se deben realizar estudios más amplios para afirmar si existe relación entre los niveles elevados de homocisteína sérica y el ser diabético, igualmente el estudio realizado por MC Audelin y J Genest (35), sugieren que la relación de homocisteína total y el riesgo de enfermedad cardiovascular en diabéticos todavía debe ser confirmada con estudios prospectivos.

El análisis estadístico **POR (2.87)** indica que las personas con hipertensión arterial que participaron en el estudio, tienen 3 veces más riesgo de padecer enfermedad cardíaca, que las personas sanas. Estudios recientes indican que niveles altos de homocisteína pueden contribuir también a la hipertensión sistólica causando en las arterias pérdida de elasticidad y que se tornen de rígidas en las arterias (36), lo que sugiere ampliar el número de muestra para un futuro estudio.

En los pacientes con enfermedad cardiovascular, confirmada con prueba de esfuerzo, que participaron en el estudio, no se les determinó el análisis estadístico **POR**, debido a que estos pacientes ya poseían enfermedad cardiovascular, este estudio verificó

que estos pacientes poseen niveles séricos de homocisteína altos, tal como lo indican otros estudios, siendo los resultados los siguientes: 15/25, el 60 por ciento tenían niveles de homocisteína sérica en el nivel normal sin riesgo de enfermedad cardiovascular ($0-11.4 \mu\text{mol/L}$), 5/25 el 20 por ciento en el nivel normal con riesgo a padecer enfermedad cardiovascular ($11.4 - 15 \mu\text{mol/L}$) y 5/25 el 20 por ciento hiperhomocisteinemia leve ($15-30 \mu\text{mol/L}$). Estos resultados son similares a los informados en otros estudios (39) y esto permite confirmar que el 20 por ciento de los pacientes con enfermedad cardiovascular presentan niveles séricos de homocisteína elevados.

Estudios recientes del "Rotterdam Study" indican que niveles superiores de $18 \mu\text{mol/L}$, aumentan la posibilidad de sufrir un infarto al miocardio y trombosis cerebral (39).

En el presente estudio un 13 por ciento de los pacientes presentaron elevación leve de los niveles de homocisteína sérica, para confirmar este hallazgo se debe ampliar el tamaño de muestra y realizar un seguimiento de los pacientes.

En cuanto a los pacientes con hipotiroidismo, fumadores, alcohólicos, con cateterismo, con infarto al miocardio recientes, con bypass, no se logró establecer si existe relación entre los niveles séricos de homocisteína y el riesgo de sufrir enfermedad cardíaca, debido al número de pacientes analizados.

X. CONCLUSIONES

- 1.- Los valores de homocisteína sérica aumentan con la edad.
- 2.- Para los pacientes con hipertensión arterial que participaron en el estudio, se comprobó estadísticamente que la elevación de homocisteína sérica es un factor de riesgo predisponente que se asocia con un aumento de 3 veces de padecer enfermedad cardiovascular.
- 3.- El 20 por ciento de los pacientes con cardiopatía isquémica que participaron en este estudio, presentan niveles de homocisteína sérica ligeramente aumentada.
- 4.- Los niveles de homocisteína sérica determinada en este estudio, únicamente puede aplicarse en grupos de poblaciones en condiciones similares.

XI. RECOMENDACIONES

- 1.- Debido a los resultados obtenidos, es necesario realizar estudios posteriores con mayor número de pacientes y con alguna enfermedad específica (hipotiroidismo, insuficiencia renal, alcoholismo, fumadores, mujeres menopáusicas, cáncer de pecho, etc), para determinar la asociación de homocisteína sérica y el riesgo de padecer enfermedad cardiaca.
- 2.- Para establecer la asociación en cuanto a la disminución de los niveles de homocisteína sérica por medio de la ingesta de vitamina B₆, Vitamina B₁₂ y ácido fólico, se debe realizar cuantificaciones simultáneas.
- 3.- Ampliar el estudio con pacientes diabéticos tipo II para establecer la asociación de homocisteína sérica y el riesgo de padecer enfermedad cardiaca.
- 4.- Monitorear a los pacientes con niveles de homocisteína sérica arriba de 18 $\mu\text{mol/L}$, para poder afirmar su asociación con posibles infartos al miocardio o infartos cerebrales.

XII. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Kaplan L,A. Química clínica. Técnicas de laboratorio, fisiopatología-métodos de análisis-teoría, análisis y correlación. 3a ed. Argentina ,1998. (páginas.571-595).
2. Informe del grupo de Estudio de la Organización Mundial de la Salud (OMS), Ginebra, 1995. (página 4).
3. Memoria anual del sistema general de información de la situación de la salud pública y asistencia social. Guatemala, Mayo-junio, 2000;3-8.
4. Epstein F. Ross R. Atherosclerosis an inflammatory disease. N England Med. 1999;340:115-126.
5. Cramer D. Homocysteine vrs cholesterol, competing views, or a unifying explanation of atherosclerosis cardiovascular disease. Lab Med, 1998;29:410-417.
6. Martínez, D. Estudio de niveles de homocisteína como factor de riesgo en pacientes con enfermedad cardíaca en Guatemala., Universidad Francisco Marroquín (tesis de graduación, facultad de Ciencias Médicas), Mayo 2000:1-51.
7. Eikelboom,W. *et al.* Homocysteine and cardiovascular disease: A critical review of the epidemiologic evidence. Ann Intern Med. 1999;131:363-375.
8. Aterosclerosis. Consultado el 5 de mayo del 2002 WWW.Salud hoy.com/htm/terc/articulo/aterol-htm/-23K-5K.

9. Harjai, J. Potential new cardiovascular risk factors: Left ventricular hypertrophy, homocysteine, lipoprotein (a), triglycerides, oxidative stress, and fibrinogen. *Ann Intern Med.* 1999;131:376-386.
10. Graham, I. Homocysteine in health and disease. *Ann Intern Med.* 1999;131:387-388.
11. Williams R, Maggiore J A. Hyperhomocysteinemia, pathogenesis, clinical significance, laboratory assessment, and treatment. *Lab Med.* 1999;30:468-475.
12. Genest JJ, *et al.* Plasma homocysteine in men with premature coronary artery disease. *J Am Col. Cardiol.* 1990;16:1114-1119.
13. Hussein I W. Normalization of hyperhomocysteine with L-thyroxine in hypothyroidism. *Ann Intern Med.* 1999;131:348-351.
14. Epstein R, Welch G, Coscalzo J. Homocysteine and atherothrombosis. *N Eng J Med.* 1998;339:1022-1035.
15. Montgomery R, Conway T, Spector, A. Chappell D. Catabolism y biosíntesis de los aminoácidos. Capítulo 8. *Bioquímica casos y texto.* 6 ed. España. Harcourt Brace. 1998:273-275.
16. Editorial. Homocysteine species as components of plasma redox thiol status. *Clin Chem.* 1995;41:340-342.
17. Mansoor M A., Suardal AM., Veland P M. Determination of the *in vivo* redox status of cysteine, cysteinylglycine, homocysteine and glutathione in human plasma. *Annual Biochem.* 1992;2000:218-229.
18. Mansoor A M, Bergmark C. Suardal A M, Veland P M. Redox status and protein-binding of plasma homocysteine and other aminothiols in patients with early peripheral vascular disease. *Arterioscl Thromab.* 1995;15.

19. Bierman E. Atherosclerosis and other forms of atherosclerosis, Capítulo 208. En Isselbacher K, Braunwald E Wilson J, *et al.*, Harrison principles of internal medicine. 13 ed. Estados Unidos de América. Mc Graw-Hill. 1994;1106-1116.
20. Esptein F, Welch G, Loscalzo J. Homocysteine and atherothrombosis, *N. Eng J Med.* 1998;338:1043-1050.
21. Starkebaum G, *et al.* Endothelial cell injury due to cooper catalyzed hydrogen peroxide generation from homocysteine. *J Clin.* 1986; 77:1370-1376.
22. Boushey C. *et al.* A quantitative assessment of plasma homocysteine as risk a factor for vascular disease. *JAMA.* 1995; 274:1049-1057.
23. Gudnason V. Humphries S E. Hyperhomocysteinemia, genetics and cardiovascular disease risk. *Eur Heart J.* 1999;20:552-553.
24. Jeremy D, *et al.* Nonfasting plasma total homocysteine level and mortality in middle-age and elderly men and women in Jerusalem. *Ann Intern Med.* 1999;131:321-330.
25. Selhub D, *et al.* Serum total homocysteine concentration in the third national health and nutrition examination survey (1991-1994) population reference ranges and contribution of vitamin status to high serum concentrations. *Ann Inter Med.* 1999;131:331-339.
26. Wald N, *et al.* Homocysteine and ischemic heart disease. *Arch Intern Med.* 1998;158:862-867.
27. Andrew G, *et al.* Nonfasting plasma total homocysteine levels and stroke incidence in elderly persons: the Framingham study. *Ann Intern Med.* 1999;131: 352-355.
28. Cole E. Correlation between total homoysteine and cyclosporine concentrations in cardiac transplant recipient. *Clin Chem.* 1998;44:2307-2312.

29. Frantzen F. Enzyme conversion immunoassay for determining total homocysteine in plasma or serum. *Clin Chem*. 1998;44:311-316.
30. Jacobsen W D. Acquired hyperhomocysteine in heart transplant recipient. *Clin Chem*. 1998;44:2238-2239.
31. Vilaseca A M, *et al*. Selective Screening for hyperhomocysteinemia in pediatric potent. *Clin Chem*. 1998;44:662-663.
32. Anker Gun B. Influence of aromatase inhibitors on plasma total homocysteine in postmenopausal breast cancer patients. *Clin Chem*. 1999;45:252-256.
33. Moshage H, Stegeman C A, Jasen L M Pitter. Determination of total homocysteine. *Clin Chem*. 1998;44:1781.

Puesta al día en aterosclerosis. Consultado el 5 de mayo del 2002.

WWW.Registromedico.com/banco.conocimiento/A/Aterosclerosis.a.sp-92K

36. Homocisteína y enfermedades cardiovasculares en pacientes con diabetes mellitus. Consultado el 5 de mayo del 2002. WWW.medic.graphic.com/español/e-htms/e-endoc/e-erzoor/e-erol-4/em-er014b.htm-2K.
37. Freggiaro E. Hipertensión arterial. Consultado el 5 de mayo del 2002. Orbita.starmedic.com/forobioq/art hipertension.htm/-65K
38. Lilienfeld P D. Foundations of epidemiology. Ed Thrird. Abraham M Liliefeld. New York Oxford. 1994(106-109).
39. De Arroyo A. Boletín de Investigación cardiovascular. Liga Guatemalteca del Corazón. Volumen No 1, Marzo 2002 (1-4).
40. Homocisteína, su implicancia en arterosclerosis. Consultado el 5 de mayo del 2002. [Cebac formar /Homocisteína. Htm -14k](#).

XIII. ANEXOS

ANEXO No.1

Hoja de consentimiento para participar en el estudio

“DETERMINACIÓN DE HOMOCISTEÍNA SÉRICA COMO PREDICTOR DE RIESGO DE ENFERMEDAD CARDIACA EN PACIENTES QUE ASISTEN A LA LIGA GUATEMALTECA, CONTRA ENFERMEDADES DEL CORAZÓN”

Yo _____ hago constar que _____
 Me explicó que la determinación de homocisteína sérica puede predecir si padezco de problemas cardiacos debido a la elevación de ésta en la sangre. Me indicó que para el estudio necesita muestras de sangre, la mía la obtendrá del pliegue del brazo con una jeringa estéril, así mismo me explicó que el procedimiento no me causará daño, ocasionalmente se me puede formar una equimosis (morete) en el lugar donde tomarán la muestra. También me informó que el estudio no incluye remuneración por participación y tampoco tratamiento en caso de que alguno de los resultados de los análisis sea anormal. Me indicaron que en el caso de dudas, puedo comunicarme con Ana Lucrecia Miranda o bien con la Licenciada Dionicia Barranco encargada del laboratorio de la Liga Guatemalteca del Corazón.
 Es de mi conocimiento que los resultados de los análisis y mis datos personales, serán procesados confidencialmente y en forma anónima en el informe de estudio, y que tengo la libertad de negarme a participar o de retirarme de la investigación en cualquier momento que desee, sin perjuicio alguno. Habiendo podido realizar todas las preguntas que consideré necesarias, firmo o coloco mi huella digital en esta hoja, para indicar que entendí las explicaciones y que acepté voluntariamente a participar en el estudio.

Nombre del paciente _____
 Firma _____ Fecha _____
 Firma del testigo _____ Fecha _____
 Número de consentimiento _____

ANEXO No.2
LIGA GUATEMALTECA CONTRA ENFERMEDADES DEL CORAZÓN,
DETERMINACIÓN DE HOMOCISTEÍNA SÉRICA

BOLETA No. _____

NOMBRE _____ No. DE REGISTRO _____
 Edad _____ Sexo _____ Peso _____ Talla _____ Fecha _____

	SI	NO	TIEMPO CONTROL	TIEMPO CONTROL
			(meses)	(meses)
1. Padece de diabetes	()	()	()	()
2. Padece de enfermedad relacionada con la tiroides.	()	()	()	()
3. Padece de alcoholismo.	()	()	()	()
4. Padece de presión alta.	()	()	()	()
5. Fuma	()	()	()	()
	Número de cigarrillos diarios _____			
	Número de cigarrillos semanales _____			
6. Estuvo embarazada el último año.	()	()		
7. Padece de menopausia.	()	()	()	
8. Padece de enfermedad renal.	()	()	()	()
9. Toma teofilina.	()	()	()	
10. Usa Anticonceptivos.	()	()	()	
11. Toma café.	()	()		
	Tazas diarias _____			
12. Realiza ejercicios.	()	()		
	Cuántos minutos _____			
13. Qué medicamentos toma	_____			

14. Resultado de glucosa. Pre-prandial	_____		Post-prandial	_____
15. PACIENTE	_____			
Sano	_____			
Diabetes mellitus	_____			
Hipertensión arterial	_____		Presión arterial	_____
Cardiopatía isquémica con prueba de esfuerzo positiva.	_____			

ANEXO No. 3

RESULTADOS DE CONCENTRACIONES DE HOMOCISTEÍNA SÉRICA EN PACIENTES SANOS (n=25)					
No.	SEXO	EDAD (años)	PESO (libras)	TALLA (metros)	HOMOCISTEÍNA (umol/L)
1	M	53	175	1.61	7.97
2	F	35	215	1.74	20.4
3	F	45	233	1.62	7.58
4	F	43	120	1.49	7.01
5	F	49	118	1.52	12.51
6	F	50	134	1.44	8.49
7	F	34	134	1.52	9.76
8	F	32	140	1.6	8.74
9	F	53	146	1.59	6.84
10	M	28	167	1.71	9.05
11	F	33	140	1.60	8.87
12	M	24	156	1.6	13.6
13	F	42	125	1.63	7.24
14	M	49	150	1.62	12.28
15	M	21	192	1.82	14.6
16	F	42	106	1.5	7.53
17	M	40	165	1.76	8.85
18	F	35	185	1.58	7.54
19	M	20	200	1.7	8.22
20	F	32	180	1.6	8.46
21	F	50	125	1.53	10.47
22	F	37	136	1.62	18.09
23	F	27	146	1.57	9.59
24	F	27	130	1.58	5.04
25	M	45	220	1.75	7.52

ANEXO N.4

RESULTADOS DE CONCENTRACIONES DE HOMOCISTEÍNA SÉRICA EN							
PACIENTES DIABÉTICOS (n=25)							
No.	SEXO	EDAD	PESO	TALLA	GLUCOSA PRE-PRANDIAL	GLUCOSA POST-PRANDIAL	HOMOCISTEÍNA
		(años)	(libras)	(metros)	(mg/dl)	(mg/dl)	(umol/L)
1	F	57	182	1.47	160.67	180.15	7.88
2	M	57	124	1.62	73.30	82.40	8.34
3	F	59	130	1.49	204.83	292.00	6.05
4	F	66	135	1.60	119.24	130.40	8.49
5	F	54	150	1.58	109.73	115.14	8.42
6	M	38	165	1.62	279.66	283.40	10.69
7	F	34	137	1.65	154.66	160.20	9.31
8	F	55	122	1.58	157.50	159.00	7.63
9	F	79	120	1.60	108.31	217.00	10.29
10	F	59	143	1.50	221.00	260.10	11.45
11	M	56	156	1.67	189.00	220.00	10.50
12	F	69	134	1.51	217.71	230.55	8.28
13	M	55	170	1.69	223.16	235.30	17.83
14	F	58	220	1.63	73.64	98.00	5.49
15	F	69	125	1.53	363.10	385.00	8.95
16	F	50	213	1.62	127.37	150.83	12.15
17	F	66	141	1.54	110.66	120.16	11.14
18	F	24	130	1.55	190.00	198.15	8.53
19	F	61	150	1.60	127.09	135.00	7.63
20	F	51	165	1.58	151.00	217.00	8.72
21	M	27	180	1.72	94.31	138.00	8.62
22	M	59	153	1.63	168.63	173.15	10.73
23	F	40	185	1.65	92.00	160.00	7.79
24	F	68	128	1.53	159.00	170.00	7.81
25	F	50	156	1.42	157.00	163.00	8.14

ANEXO No.5

RESULTADOS DE CONCENTRACIONES DE HOMOCISTEÍNA SÉRICA EN							
PACIENTES HIPERTENSOS (n=25)							
No.	SEXO	EDAD	PESO	TALLA	PRESIÓN SISTÓLICA	PRESIÓN DIASTÓLICA	HOMOCISTEÍNA
		(años)	(libras)	(metros)	(mmHg)	(mmHg)	(umol/L)
1	F	62	160	1.62	160	110	5.46
2	F	47	126	1.45	160	100	4.74
3	F	57	116	1.56	165	110	5.36
4	F	48	154	1.60	180	90	5.09
5	M	48	216	1.80	120	100	12.27
6	M	38	165	1.72	180	120	11.52
7	M	45	206	1.90	150	120	22.81
8	F	47	162	1.65	160	120	11.05
9	F	61	160	1.68	180	115	16.37
10	F	59	107	1.45	190	105	6.46
11	M	57	270	1.79	160	115	10.99
12	M	38	210	1.70	140	110	12.07
13	F	79	115	1.50	200	100	16.88
14	F	62	110	1.45	200	110	12.69
15	M	49	185	1.68	125	79	8.1
16	M	23	205	1.82	160	110	7.01
17	M	29	174	1.65	140	110	5.58
18	F	55	131	1.63	170	100	19.05
19	M	32	262	1.81	170	120	13.18
20	F	42	147	1.65	200	100	14.28
21	F	52	165	1.54	225	200	11.51
22	F	71	143	1.53	160	95	10.37
23	M	33	213	1.70	170	110	12.63
24	M	65	130	1.58	180	100	28.54
25	F	57	153	1.56	170	110	8.17

ANEXO No.6

RESULTADOS DE CONCENTRACIONES DE HOMOCISTEÍNA SÉRICA EN					
PACIENTES CON CARDIOPATÍA ISQUÉMICA (n=25)					
No.	SEXO	EDAD (años)	PESO (Libras)	TALLA (cm)	HOMOCISTEÍNA ($\mu\text{mol/L}$)
1	F	52	145	1.65	5.35
2	F	49	130	1.55	13.26
3	F	45	120	1.40	6.76
4	M	63	130	1.58	17.69
5	M	75	184	1.72	16.03
6	M	34	140	1.60	5.57
7	F	61	128	1.45	6.95
8	M	61	176	1.68	11.03
9	F	75	150	1.52	7.86
10	M	58	184	1.56	10.88
11	M	77	170	1.66	11.7
12	M	51	199	1.76	6.57
13	M	57	184	1.78	10.22
14	F	53	128	1.54	4.8
15	F	65	110	1.58	17.85
16	M	61	192	1.72	14.21
17	M	63	185	1.72	15.68
18	F	65	152	1.67	7.95
19	M	51	140	1.70	9.92
20	M	58	154	1.70	13.83
21	M	33	190	1.65	8.48
22	F	73	153	1.50	14.94
23	M	58	129	1.58	9.88
24	M	69	170	1.63	8.21
25	F	52	133	1.51	15.17

Ana Lucrecia Miranda Muñoz
Autora

Licda. Alba Marina Valdés Ruiz de García
Asesora

Licda. Kenia María de los Angeles Caballeros Barragán
Revisor

MSc. Vivían Lucrecia Matta Ríos de García
Revisor

Licda. Alba Marina Valdés Ruiz de García
Directora

MSc. Gerardo Leonel Arroyo Catalán
Decano