



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO**



FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

**HOMOCISTEÍNA COMO FACTOR DE RIESGO EN LA
ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR.**

T E S I N A

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

C I R U J A N A D E N T I S T A

P R E S E N T A:

MARGARITA OLVERA SÁNCHEZ

TUTORA: Esp. LUZ DEL CARMEN GONZÁLEZ GARCÍA

ASESOR: Mtro. CESAR AUGUSTO ESQUIVEL CHIRINO

MÉXICO, D.F.

2010



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

A MI **PADRE** POR APOYARME INCONDICIONALMENTE Y HACERME VER QUE TENGO LA CAPACIDAD DE HACER TODO LO QUE ME PROPONGA, SIEMPRE Y CUANDO ME ESFUERCE PARA LOGRAR MIS OBJETIVOS, ADEMÁS DE SER LA FUENTE DE INSPIRACIÓN DE ESTE TRABAJO.

A MI **MADRE** POR SU EXIGENCIA Y DISCIPLINA QUE ME HAN LLEVADO A SUPERARME Y PORQUE A PESAR DE TODO SIEMPRE ME PROTEGE.

A ULISES Y VALERIA QUE SIEMPRE HAN ESTADO A MI LADO A PESAR DE LAS VICISITUDES QUE HEMOS ATRAVESADO.

A MIS ABUELOS MATERNOS Y PATERNOS POR SER LA RAÍZ DE MI FAMILIA.

A LA DOCTORA MARU QUE ME HA APOYADO DE UNA FORMA EXCEPCIONAL.

A RAÚL, POR ESTAR A MI LADO, ESCUCHARME Y DARME LA MANO Y EL EMPUJE PARA SEGUIR ADELANTE.

A LA DOCTORA LUZ POR AYUDARME A LA ELABORACIÓN DE ESTE TRABAJO.

A LA UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO POR ABRIRME SUS PUERTAS DESDE LA PREPARATORIA Y DARME LA OPORTUNIDAD DE ESTUDIAR UNA LICENCIATURA.

A LA FACULTAD DE ODONTOLOGÍA, SUS PROFESORES, Y EN ESPECIAL A LOS PACIENTES PORQUE SIN ELLOS NO HUBIERA PODIDO APLICAR LOS CONOCIMIENTOS APRENDIDOS EN LAS AULAS Y LABORATORIOS.

A TODOS LOS QUE ESTUVIERON A MI LADO Y CONFIARON EN MI.

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN

CAPÍTULO I

ANATOMÍA DEL CORAZÓN

1.-LOCALIZACIÓN DEL CORAZÓN.....	9
2.- HISTOLOGÍA.....	10
Endocardio.....	10
Miocardio.....	10
Pericardio.....	13
3.- ARTERIAS CORONARIAS. RIEGO SANGUINEO DEL CORAZÓN.....	14
4.-VENAS Y VASOS LINFÁTICOS.....	16
5.-INERVACIÓN DEL CORAZÓN.....	16
6.-SISTEMA ESPECÍFICO DE CONDUCCIÓN.....	19
Nodo sinusal.....	19
Vías internodales o haces auriculares.....	20
Nodo aurículo ventricular o de Aschoff-Tawara.....	20
Haz de His.....	21
7.-ASPECTOS NORMALES.....	22
8.-CICLO CARDÍACO.....	22
Sístole auricular.....	22

Sístole ventricular.....	23
9.-GASTO CARDÍACO.....	25
10.-CONTRACTILIDAD O INOTROPISMO.....	27
Ley del todo o nada.....	27
Fenómeno de la escalera.....	28
Periodo Refractario.....	29

CAPÍTULO II

ANTECEDENTES DE LA HOMOCISTEÍNA

1.- ANTECEDENTES DE LA HOMOCISTEÍNA.....	30
2.- FACTORES DE RIESGO.....	31
3.-DEFINICION DE HOMOCISTEÍNA.....	33
4.-FÓRMULA QUÍMICA.....	33
5.-RUTAS METABÓLICAS.....	35
Remetilación.....	35
Transulfuración.....	35
Transmetilación.....	35
6.-DETERMINACIÓN DE LA HOMOCISTEÍNA PLASMÁTICA Y VALORES DE REFERENCIA.....	36
7.-PATOGENIA DE LA HIPERHOMOCISTEÍNA.....	37
8.-DE ORIGEN GENÉTICO.....	38
9.-DEFICIENCIAS NUTRICIONALES.....	39

10.- OTRAS.....	40
11.- FISIOPATOLOGÍA DE LA HIPEROMOCISTEÍNA EN LA LESIÓN VASCULAR.....	42
12.- ENFERMEDAD VASCULAR.....	46
13.- REGULACIÓN DEL SISTEMA CARDIOVASCULAR.....	47
14.- METABOLITOS VASODILATADORES.....	48
15.- AUTORREGULACIÓN.....	48
16.- SUSTANCIA SECRETADAS POR EL ENDOTELIO.....	48
17.- PROSTAGLANDINAS Y TROMBOXANOS.....	49
18.- ÓXIDO NÍTRICO.....	50
19.- ENDOTELINAS.....	52
20.- HORMONAS CIRCULANTES QUE AFECTAN EL MÚSCULO LISO VASCULAR.....	53
Cininas.....	53
Hormonas natriuréticas.....	54
21.- CONTROL NEURAL EN LA VÍA DEL SISTEMA SIMPÁTICO VASOMOTOR.....	55
22.- SISTEMA SIMPÁTICO VASODILATADOR.....	57
23.- TRATAMIENTO DE LA HIPERHOMOCISTEÍNA.....	58
Vitamina B6.....	58
Vitamina B12.....	62

Ácido fólico ó Vitamina B9.....	65
---------------------------------	----

CAPÍTULO III

ATEROSCLEROSIS

1.- PREVALENCIA E IMPORTANCIA.....	70
2.- PATOGÉNESIS.....	72
3.- RELACIÓN ENTRE COLESTEROL DIETÉTICO Y OTROS LÍPIDOS.....	74
4.- MANIFESTACIONES CLÍNICAS.....	76
5.- FACTORES DE RIESGO.....	77
Tabaquismo.....	77
Hipertensión Arterial.....	78
Hipercolesterolemia.....	79
LDL colesterol.....	79
HDL colesterol.....	79
Diabetes mellitus.....	80
Hipertrigliceridemia.....	81
Dieta.....	81
Sedentarismo.....	81
Obesidad.....	82
Edad.....	83

Género.....	83
Factores Raciales.....	84
Factores genéticos.....	84
Otros factores.....	84
6.- TRATAMIENTO ODONTOLÓGICO EN PACIENTES BAJO TRATAMIENTO MÉDICO.....	85
7.-PROCEDIMIENTOS ODONTOLÓGICOS EN PACIENTES CON ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR.....	85
8.- CONSIDERACIONES CON RELACIÓN A LA PREVENCIÓN DE LA ENDOCARDITIS BACTERIANA.....	87
CONCLUSIONES.....	89
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	91

INTRODUCCIÓN

En los últimos años las enfermedades cardiovasculares aparecen como una de las principales causas de muerte a nivel mundial, debido a las complicaciones que estas ocasionan a consecuencia de que no han sido diagnosticadas y por lo tanto no tienen un tratamiento médico adecuado, o ya fueron identificadas, pero los pacientes no llevan a cabo ordenadamente las indicaciones médicas; o muy posiblemente a que los profesionales de la salud, no están lo suficientemente capacitados para tratar a este tipo de pacientes.

Es por estos motivos que el Cirujano Dentista debe tener los conocimientos y estar actualizado para identificar a los pacientes con algún problema cardiovascular; así remitirlo hacia un adecuado tratamiento médico y llevar a cabo el tratamiento dental, sin que surjan dificultades, ya que hay que recordar que los pacientes con problemas cardíacos son más susceptibles a tener complicaciones durante los procedimientos dentales.

Recientemente se han identificado nuevos marcadores de enfermedades cardiovasculares, entre los que destaca la homocisteína, aminoácido azufrado derivado del metabolismo de la metionina que en varios estudios se ha registrado que su aumento predispone y acompaña a este grupo de patologías. Por tal motivo se realiza esta revisión bibliográfica con el fin de actualizar al Cirujano Dentista y tomar en consideración que es necesario incluir a este aminoácido dentro de los estudios de rutina para el riesgo de enfermedad cardiovascular, corroborar sus niveles y prevenir con esto las complicaciones en el consultorio dental.

CAPÍTULO I

ANATOMÍA DEL CORAZÓN

LOCALIZACIÓN

El corazón es un músculo hueco aproximadamente cónico con la base en la parte alta y el ápex en la parte baja, dirigida hacia la izquierda. Está situado en el mediastino anterior, tiene cuatro cavidades o cámaras cardíacas: dos aurículas y dos ventrículos. Su situación general es oblícuo hacia abajo, ligeramente hacia adelante y a la izquierda. Su cara posterior está en íntima relación con el esófago el cual se adosa a la cara posterior de la aurícula izquierda y con el bronquio izquierdo. Su cara inferior descansa sobre del diafragma, debajo del cual y a la izquierda está la cámara gástrica, y a la derecha el hígado. Sus caras laterales están en íntima relación con la pleura pulmonar. Hacia adelante solo una pequeña porción del corazón se pone en relación con la cara anterior del tórax; corresponde a una parte del ventrículo derecho y a una porción mucho menor del ventrículo izquierdo.^{1,2}

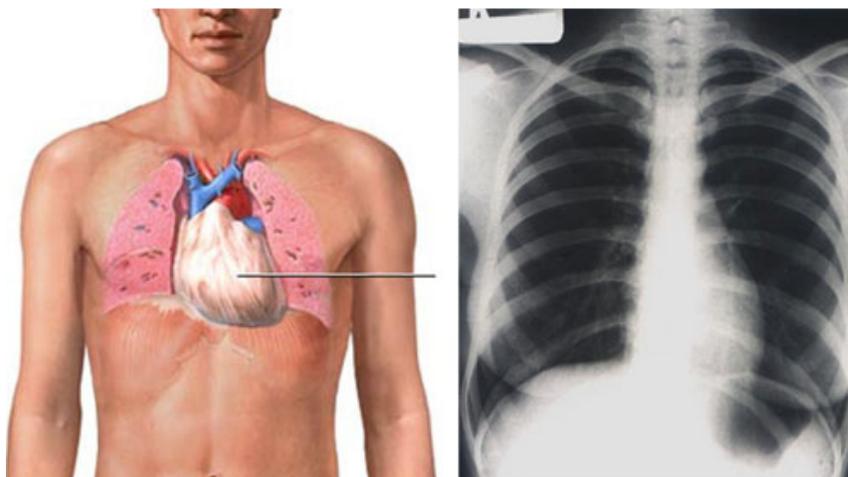


Figura 1. Localización del corazón.³

HISTOLOGÍA

El corazón está formado por tres capas:

ENDOCARDIO: Cubierta interior de las cavidades cardíacas que se continúa con el endotelio de las grandes arterias; forma las válvulas auriculoventriculares, que son repliegues de endocardio. Está constituido por un epitelio plano no estratificado ni queratinizado y por una sustancia intercelular de sostén, la cual es más abundante en las valvas auriculoventriculares y sigmoideas. La nutrición de los velos valvulares es pobre en vasos sanguíneos, que solo existen en la cercanía de su borde de implantación.^{1, 4}

MIOCARDIO: Es la capa muscular constituida por músculo estriado, este es más abundante en ventrículo izquierdo que en derecho. Es susceptible a hipertrofiarse en caso de que las demandas de trabajo del corazón aumenten. Histológicamente las fibras del miocardio se disponen en varios planos. La capa más cercana al endocardio tiene una ubicación en ángulo recto con relación a las capas cercanas a la superficie epicárdica del corazón. Las capas intermedias se disponen oblicuas con relación a las otras dos. Entre las aurículas o atrios, solo hay dos capas que se ubican en ángulo recto entre sí.²

La unidad contráctil del corazón es la miofibrilla que muestra zonas claras y zonas oscuras. Entre ambas hay bandas finas llamadas discos intercalados, que son divisiones entre elementos celulares. Cada fibra mide de 10 a 15 micras de diámetro y 30 a 60 micras de longitud. Está surcada por numerosas miofibrillas que forman sarcómeros, estructuras que se repiten en serie. Los sarcómeros se componen de miofilamentos, hilillos de proteínas contráctiles. La interacción de estos miofilamentos entre sí, deslizándose unos entre otros conduce al acortamiento de la fibra muscular y a generar energía.¹

La aurícula derecha recibe las venas cavas superior e inferior y el seno coronario; en las cercanías de éste se observa en ocasiones una formación trabeculada, la red de Chiari. Esta aurícula se identifica por los músculos pectíneos y por la crista Terminalis.

Por su cara derecha el tabique auricular muestra la fosa oval y a veces el foramen oval es permeable pero no tiene expresión funcional. La aurícula derecha comunica al ventrículo derecho por el orificio aurículo ventricular derecho, provisto de la válvula tricúspide, con una valva septal y dos valvas externas.

El ventrículo derecho muestra la cresta supraventricular, banda muscular en forma de arcada en la parte alta del ventrículo. Por delante de la cresta se halla el nacimiento de la arteria pulmonar; por detrás, la valva septal de la tricúspide. La pared septal también es trabeculada, exhibe un pilar muscular en la pared libre, músculo papilar anterior en el que se insertan cuerdas tendinosas de la valva anterior de la tricúspide. En la inserción septal de la cresta supraventricular se encuentra el músculo papilar del cono, que recibe otro grupo de cuerdas tendinosas de la valva anterior de la tricúspide. Muestra una banda muscular (banda moderadora) que va del septum ventricular a la pared libre del ventrículo y termina en la base del músculo papilar anterior. Su configuración es en forma de arco, pero de concavidad superior.

La porción del ventrículo derecho, situada entre la tricúspide y la punta, se denomina cámara de llenado. La situada entre la punta y el origen de la arteria pulmonar es la cámara de salida es el infundíbulo del ventrículo derecho, que es una pequeña cámara incompleta de forma cilíndrica, limitada hacia atrás por la cresta supraventricular, hacia afuera por la pared libre del ventrículo derecho. El límite superior de este infundíbulo está constituido por las válvulas sigmoideas de la arteria pulmonar, el inferior, por

un plano imaginario horizontal que pasa por el límite inferior de la cresta supraventricular.

La arteria pulmonar nace del ventrículo derecho. Es un vaso corto de calibre ligeramente mayor que la aorta, a la que cruza por delante y luego por su cara izquierda. En su origen tiene tres valvas sigmoideas. Se divide en una rama izquierda, que es corta, y que se dirige sobre todo hacia atrás y hacia abajo; y una rama derecha, de mayor longitud, por detrás de la aorta. Después de ramificarse, la red arterial pulmonar, al transformarse en venosa, lleva la sangre a la aurícula izquierda por medio de las cuatro venas pulmonares, dos para cada pulmón, superiores e inferiores.

La aurícula izquierda comunica con el ventrículo izquierdo por medio de la válvula mitral, que es bicúspide: una valva septal, que es la más extensa y otra menor. Las valvas están sujetas por sus bordes libres móviles, por cuerdas tendinosas que las unen a los músculos papilares ventriculares.

El ventrículo izquierdo también tiene una cámara de llenado y una cámara de expulsión. Su septum es liso en su tercio superior. De ese ventrículo nace la aorta por detrás de la pulmonar. Su primera porción, la aorta ascendente, se sitúa a la derecha de la arteria pulmonar. Tiene tres valvas sigmoideas. Entre éstas y la pared aórtica se forman pequeñas cavidades llamadas senos de Valsalva, y de dos de ellos, los anteriores, nacen las arterias coronarias.^{1, 2, 10}

La tercera porción de la aorta (la descendente) se sitúa a la izquierda de la tráquea y del esófago, y ya cerca de la columna vertebral se sitúa un poco a la izquierda de la línea media, casi en contacto con aquélla. Más abajo vuelve a la línea media para penetrar en el diafragma y alcanzar el abdomen. En algunos padecimientos congénitos, como la tetralogía de Fallot, el arco aórtico puede en ocasiones incurvarse a la derecha (arco aórtico a la derecha).⁵

PERICARDIO: es el saco o cubierta exterior del corazón. Consta de dos hojas, una visceral, íntimamente adherida al miocardio y otra parietal, en contacto con la pleura y las estructuras que rodean el corazón. Entre las dos hojas hay un espacio virtual dentro del cual hay unos 10 mL. de líquido citrino. Las grandes arterias que nacen del cayado aórtico son, en orden de aparición, el tronco braquiocefálico, la carótida primitiva.^{2, 5}

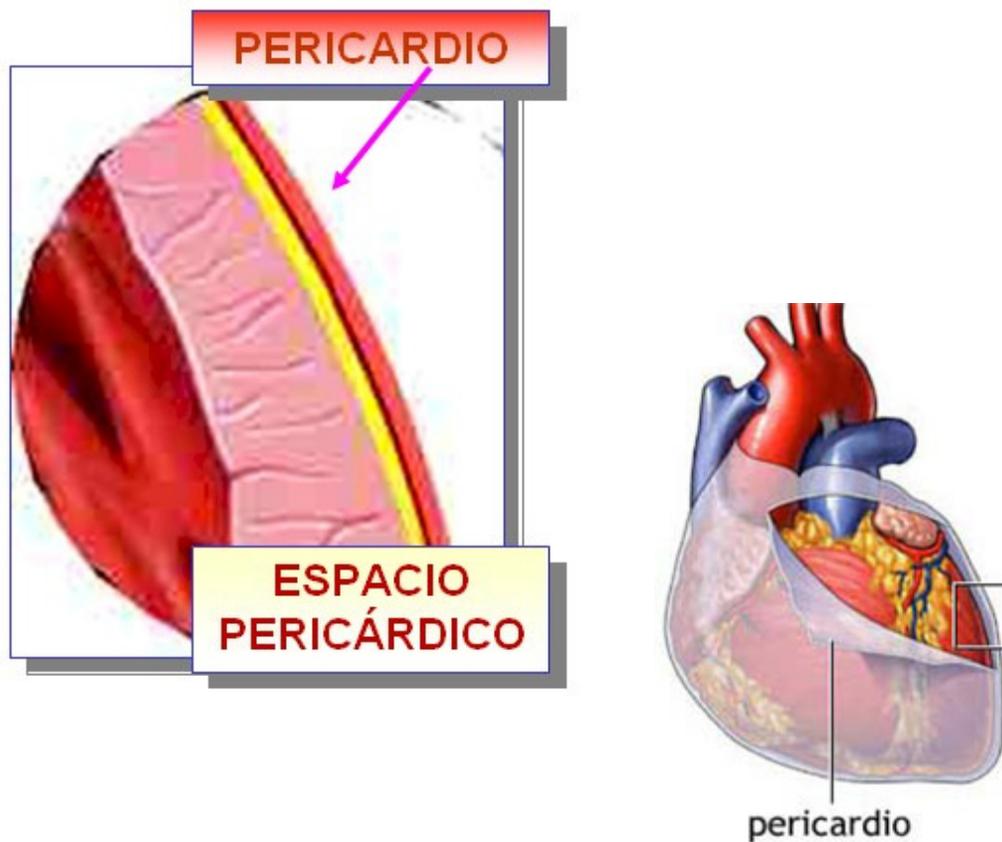


Figura 2. Pericardio.⁶

ARTERIAS CORONARIAS. RIEGO SANGUINEO DEL CORAZÓN.

Existen dos arterias coronarias la derecha y la izquierda: la coronaria izquierda irriga el ventrículo izquierdo y la mitad anterior del septum ventricular. Nace del seno de Valsalva izquierdo; se dirige hacia adelante por el lado izquierdo de la arteria pulmonar, se divide en dos grandes ramas, la descendente anterior y la circunfleja. La descendente anterior va por el surco interventricular anterior; en su curso va dando origen a numerosas ramitas que penetran las partes adyacentes del miocardio ventricular, finalmente alcanza el ápex cardíaco. La circunfleja va por el surco aurículo ventricular izquierdo del corazón y varias ramas que irrigan la pared aórtica y la aurícula izquierda, así como el resto del ventrículo izquierdo. Al rodear la cara posterior del corazón, se anastomosa de la arteria coronaria derecha.⁷

La coronaria derecha irriga el ventrículo derecho y la porción posterior del tabique interventricular. Nace del seno de Valsalva anterior derecho y se aloja en el surco aurículo ventricular derecho. Da una rama preventricular, otra denominada marginal derecha, y una muy importante, pequeña, poco después de su nacimiento: la arteria del nodo sinusal o marcapaso, en un alto porcentaje de casos. Finalmente, contribuye a irrigar la cara diafragmática del ventrículo izquierdo.^{4, 5}

En clínica, cuando se habla de padecimientos coronarios, se dice que hay tres, y aún cuatro arterias coronarias, a saber: tronco principal de la coronaria izquierda; coronaria descendente anterior; coronaria circunfleja; coronaria derecha. Entre las tres arterias (salvo el tronco principal de la coronaria izquierda) existen muchas ramas comunicantes que funcionan relativamente poco en circunstancias normales, ya que todas reciben la misma presión aórtica. Su importancia como red colateral se manifiesta cuando se ocluye alguna de las ramas principales de cualquier coronaria, en cuyo caso se

establece un gradiente de presión y un funcionamiento efectivo de dicha circulación colateral.^{7, 5}

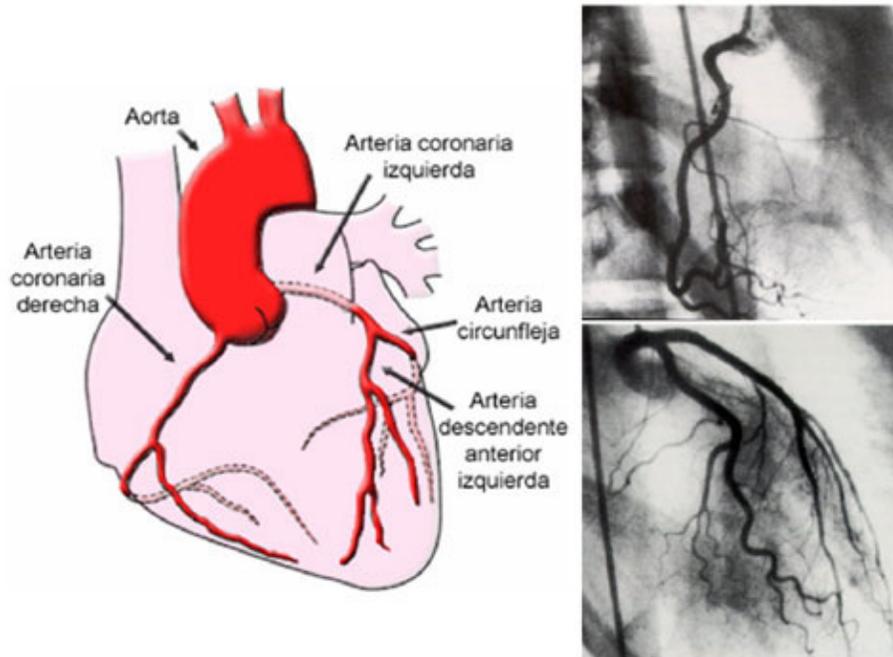


Figura 3. Sistema arterial coronario constituido por la arteria coronaria derecha y la coronaria izquierda, su tronco principal y sus dos ramas la arteria descendente anterior y la circunfleja.⁸

En el espesor del miocardio, las ramas de las arterias coronarias terminan en una red capilar cuyos vasos se orientan en el sentido de las fibras miocárdicas. Cada fascículo muscular posee una vascularización individual. Extraordinariamente rica la irrigación del miocardio, y 3 o 4 veces más abundante que la del músculo esquelético; 3 340 capilares por milímetro del músculo cardíaco y virtualmente un capilar por cada fibra cardíaca.^{1, 9}

Finalmente, hay un sistema arterial de vasos que comunican directamente el músculo con la cavidad ventricular directamente el músculo con la cavidad ventricular, son los vasos arterioluminales, que reciben sangre durante la sístole ventricular. Su papel probablemente es modesto, salvo en condiciones patológicas.¹

VENAS Y VASOS LINFÁTICOS

Todo el sistema venoso del corazón, que sigue aproximadamente el trayecto de las arterias coronarias, se colecta en el seno venoso coronario que va por el surdo aurículo ventricular posterior y desemboca en la aurícula derecha. Existe una red capilar venosa que comunica con la cavidad del corazón: venae cordis minimae o venas de Tebesio. Existen tres grupos de vasos linfáticos: subepicárdicos, intramiocárdicos y subendocárdicos. Los subepicárdicos forman una red abundante distribuida de manera uniforme por toda la superficie ventricular. Se reúnen en dos gruesos troncos colaterales, derecho e izquierdo, que abocan al ganglio preaórtico y retroaórtico, respectivamente. No se ha estudiado a fondo la función de los vasos linfáticos en distintos padecimientos cardíacos, pero con seguridad son muy importantes en padecimientos inflamatorios como las miocarditis, así como padecimientos, obstructivos, y en las fibroelastosis y las miocardiopatías. Se han identificado vasos linfáticos en la válvula mitral y no hay motivo para pensar que no los hay en otras válvulas.¹⁰

INERVAÇÃO DEL CORAZÓN

El corazón recibe nervios simpáticos y parasimpáticos; los primeros están representados por neuronas que provienen de los 4 o 5 primeros segmentos de la médula. Los segundos, por fibras del vago que se encuentran en el núcleo aferente de la propia médula.

Hay varios grupos mixtos de plexos nerviosos cardíacos: el coronario derecho y el coronario izquierdo, sobre los ventrículos derecho e izquierdo, respectivamente; el plexo cardíaco superficial en la cara anterior del cayado aórtico y el cardíaco profundo en el lado opuesto del cayado; por último el plexo pulmonar.^{2, 10}

Existen nervios que acompañan al sistema de conducción específico del corazón. Los que provienen del simpático influyen sobre dicho sistema produciendo aceleración; los que provienen del parasimpático producen disminución de la frecuencia en la ritmicidad del sistema de conducción.

Estimulación parasimpática:

- La estimulación parasimpática libera acetilcolina a nivel de los receptores donde mayoritariamente se encuentra (nódulos seno auricular y aurículo ventricular).
- La acetilcolina disminuye el ritmo por el cual se general los estímulos en el nódulo seno auricular.
- La acetilcolina también aumenta el umbral por el cual se excita el nódulo aurículo ventricular.

En conclusión, dicho estímulo tiene la capacidad de frenar la producción de estímulos por parte del nódulo seno auricular y disminuir la velocidad de paso por el nódulo aurículo ventricular. Llegado el caso, de una estimulación vagal muy energética puede incluso bloquearse al completo la transmisión del estímulo por el nódulo aurículo ventricular. En estos casos suele darse un fenómeno denominado escape ventricular, que no es más que una generación de un estímulo ectópico por parte de alguna fibra del sistema de Purkinje.

Estimulación simpática:

- Libera noradrenalina, la cual aumenta la intensidad de descarga del nódulo seno auricular.
- También la misma hormona disminuye el umbral de excitación de todas las células del corazón.
- Aumenta la fuerza de contracción de toda la musculatura cardíaca.

En conclusión la estimulación simpática produce un aumento de la frecuencia cardíaca, con mayor fuerza contráctil.

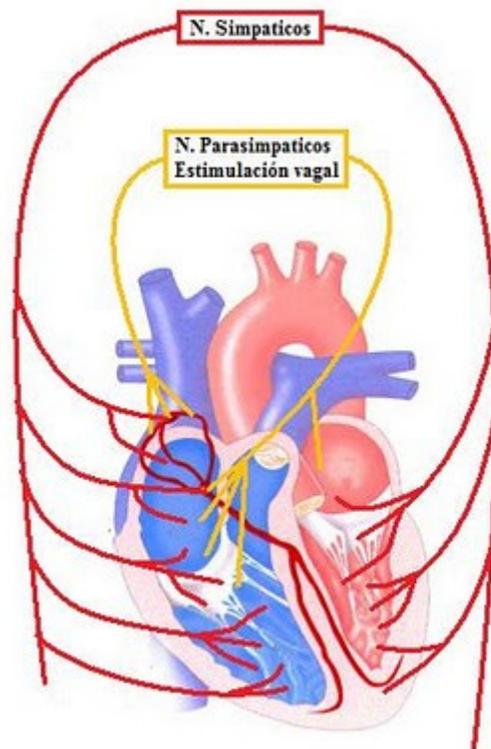


Figura 4. Nervios simpáticos y parasimpáticos.

SISTEMA ESPECÍFICO DE CONDUCCIÓN

Se trata de un sistema eléctrico cuya base anatómica comienza con el nodo sinusal o nodo Keith y Flack; se continúa por una serie de conductores auriculares o haces internodales, que conectan con el nodo aurículo ventricular o de Aschoff-Tawara; sigue por el haz de His, que se bifurca en dos grandes ramas y termina en delgadísimos filamentos que constituyen la red de Purkinje.

Este sistema es automático y se puede comparar con un sistema eléctrico en el que el nodo sinusal es la estación generadora de energía o marcapasos: La energía es conducida por “cables” especiales en las aurículas, llega a una estación de relevo (el nodo aurículo ventricular) y es conducida por un grueso “cable” (el haz de His) a cables secundarios (la rama derecha e izquierda del haz) y finalmente a la red de distribución de Purkinje.^{1, 4, 7, 10}

NODO SINUSAL: Es una estructura formada por células altamente especializadas que poseen la mayor capacidad para iniciar de manera espontánea un potencial de acción. Este conjunto de células se halla en el sulcus terminalis, en la pared auricular derecha, cerca de su unión con la vena cava inferior. Mide entre 10 y 15mm y unos 3mm de ancho por 1mm de espesor. Histológicamente el nodo está formado de sustancia colágena dentro de la cual hay dos tipos principales de células: Las llamadas células P, responsables del automatismo, y las células transicionales. Al aumentar la edad, la cantidad relativa de sustancia colágena se eleva, lo que explica algunos de los problemas del ritmo de la senectud, como el síndrome del seno enfermo.

El nodo está irrigado por una sola arteria situada en su centro, que nace de la arteria coronaria derecha en el 55% de los casos y la circunfleja izquierda en el 45%.^{1, 4, 7, 10}

VÍAS INTERNODALES O HACES AURICULARES: Hace años se pensaba que la energía eléctrica originada en el nodo sinusal se distribuía de manera uniforme por las aurículas; hoy se sabe que hay conducción eléctrica preferencial a lo largo de conjuntos de células miocárdicas y células de tejido diferenciado que han dado en llamarse fascículos o haces que conectan el nodo sinusal con el nodo aurículo ventricular.

El haz intermodal anterior nace del nodo sinusal, rodea por delante la vena cava superior; se divide en una porción que se dirige a la aurícula izquierda y otra que alcanza el nodo aurículo ventricular. La vía intermodal media (haz de Wenckebach) también nace del nodo sinusal, rodea la vena cava superior y se dirige al nodo aurículo ventricular. La vía intermodal posterior (haz de Thorel) va por la crista terminalis a la vena cava inferior y pasa por encima del seno coronario para alcanzar el nodo aurículo ventricular.

Además de las vías internodales, existen otros conjuntos de fibras de tejidos de conducción, en particular el haz de James y el haz de Mahaim, responsables desde el punto de vista clínico, de los fenómenos de “preexcitación”, por ser vías cortas o verdaderos cortos circuitos que dan origen a los síndromes Wolff-Parkinson-White o al síndrome Lown-Ganong-Levine. Finalmente hay un haz que pone en comunicación el tejido auricular con el ventricular, el haz de Kent. 1, 4, 7, 10

NODO AURÍCULO VENTRICULAR O DE ASCHOFF-TAWARA

Es otro grupo de células específicas situado en el septum auricular cerca de la válvula tricúspide y del ventrículo derecho, bajo el endocardio derecho y ligeramente por delante del seno coronario. Mide 6 por 3mm y es aplanado. También está compuesto por dos tipos de células, las células P y las transicionales; además tiene células de Purkinje y miocitos. Este nodo está irrigado por la arteria del nodo aurículo ventricular, que en 90% de los casos

nace de la arteria coronaria derecha y en el 10% de la circunfleja izquierda.1, 4, 10

HAZ DE HIS

Es un fascículo especializado que se origina en el nodo derecho aurículo ventricular y penetra hacia el subendocardio del ventrículo derecho, pasando por el margen inferior de la porción membranosa del tabique interventricular. Mide unos 10mm de longitud y 3mm de ancho en el adulto. 1, 4, 7,10

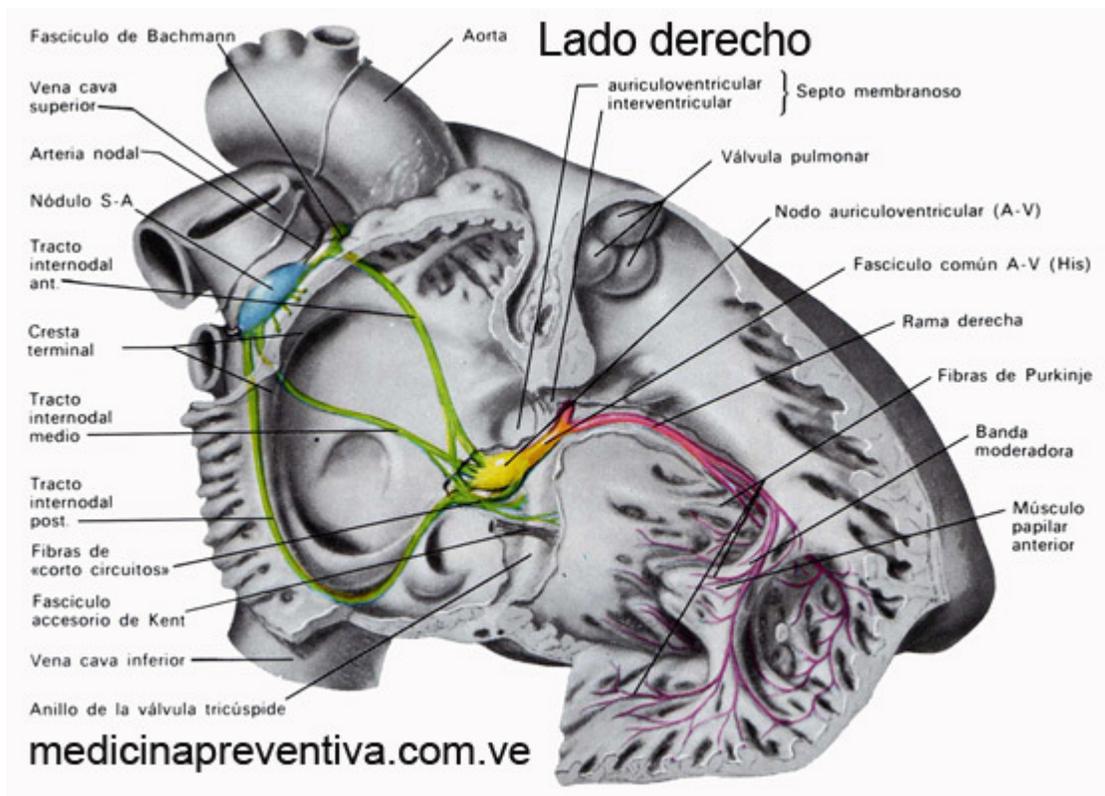


Figura 5. Sistema de conducción.

ASPECTOS NORMALES

En la mujer suele aceptarse que el peso normal es de 200 a 300 g, y que en el varón es de 300 a 350 gramos. Debe tomarse en cuenta la talla y la estructura ósea.

En estado normal el grosor del ventrículo derecho es de 3 a 5 mm, y el izquierdo de 1.3 a 1.5 mm; el grosor ventricular que excede de estas cifras indica hipertrofia y cardiomegalia; las cifras inferiores a estos límites normales significarían dilatación.

Los valores normales aproximados para la circunferencia de los anillos son:

Válvula tricúspide 12.0 mm; válvula pulmonar 8.5 mm; válvula mitral 10.0 mm y válvula aortica 7.5 mm.²

CICLO CARDÍACO

Cada latido del corazón lleva consigo una secuencia de eventos que en conjunto forman el ciclo cardíaco, constando principalmente de tres etapas: sístole atrial, sístole ventricular y diástole. El ciclo cardíaco hace que el corazón alterne entre una contracción y una relajación aproximadamente 72 veces por minuto, es decir el ciclo cardíaco dura unos 0,8 segundos.^{1, 4}

SÍSTOLE AURICULAR: Para que exista paso de sangre de una cavidad a otra del corazón, la presión de la cavidad impulsora ha de ser siempre mayor que la de la cavidad receptora.

Durante la sístole auricular, las aurículas se contraen y proyectan la sangre hacia los ventrículos, si bien este paso de sangre es esencialmente pasivo, por lo que la contracción auricular participa poco en condiciones de reposo, sí que cobra importancia durante el ejercicio físico. Una vez que la sangre ha sido expulsada de las aurículas, las válvulas atrioventriculares entre las aurículas y los ventrículos se cierran. Esto evita el reflujo de sangre hacia las

aurículas. El cierre de estas válvulas produce el sonido familiar del latido del corazón. Dura aproximadamente 0,1 s. En este momento el volumen ventricular es máximo, denominándose volumen de fin de diástole o telediastólico. 1, 4

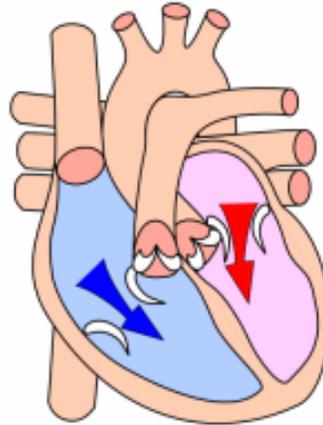


Figura 6. Esquema de la sístole auricular. 13

SÍSTOLE VENTRICULAR: implica la contracción de los ventrículos expulsando la sangre hacia el aparato circulatorio. En esta fase se contrae primeramente la pared del ventrículo sin que haya paso de sangre porque hay que vencer la elevada presión de la aorta o de la arteria pulmonar; cuando esto se produzca tendrá lugar la eyección, la cual ocurre en dos fases, una rápida y otra lenta. Una vez que la sangre es expulsada, las dos válvulas sigmoideas, la válvula pulmonar en la derecha y la válvula aórtica en la izquierda, se cierran. Dura aprox. 0,3 s. Hay que decir que los ventrículos nunca se vacían del todo, quedando siempre sangre que forma el volumen de fin de sístole o telesistólico. 1, 4

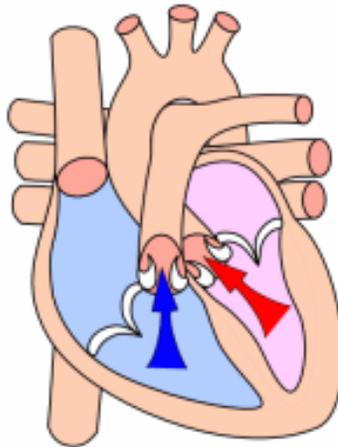


Figura 7. Esquema de la sístole ventricular.¹⁴

Por último la diástole es la relajación de todas las partes del corazón para permitir la llegada de nueva sangre. Dura aproximadamente 0,4 s.

En el proceso se pueden escuchar dos ruidos:

- Primer ruido cardíaco: cierre de válvulas tricúspide y mitral.
- Segundo ruido cardíaco: cierre de válvulas sigmoideas (válvulas pulmonares y aortas).

Ambos ruidos se producen debido al cierre súbito de las válvulas, sin embargo no es el cierre lo que produce el ruido, sino la reverberación de la sangre adyacente y la vibración de las paredes del corazón y vasos cercanos. La propagación de esta vibración da como resultado la capacidad para auscultar dichos ruidos.

Este movimiento se produce unas 70 a 80 veces por minuto.

La expulsión rítmica de la sangre provoca el pulso que se puede palpar en las arterias radiales, carótidas, femorales, etc.

Si se observa el tiempo de contracción y de relajación se verá que las atrios están en reposo aprox. 0,7 s y los ventrículos unos 0,5 s. Eso quiere decir que el corazón pasa más tiempo en reposo que en trabajo.

En la fisiología del corazón, cabe destacar, que sus células se despolarizan por sí mismas dando lugar a un potencial de acción, que resulta en una contracción del músculo cardíaco. Por otra parte, las células del músculo cardíaco se "comunican" de manera que el potencial de acción se propaga por todas ellas, de tal manera que ocurre la contracción del corazón. El músculo del corazón jamás se tetaniza (los cardiomiocitos tienen alta refractariedad, es por eso que no hay tétanos).

El nodo sinusal tiene actividad marcapasos, esto significa que genera ondas lentas en el resto del tejido sinusal.^{1.4}

GASTO CARDÍACO

La cantidad de sangre expulsada por el corazón en la unidad de tiempos es el gasto cardíaco. En un hombre reposando en posición supina, tiene un promedio aproximado de 5.0L/minuto (70mL x 75 latidos/minuto). Hay una correlación entre el gasto cardíaco en reposo y la superficie corporal (el índice cardíaco) es de 3.2 litros en promedio. Los efectos de diversas situaciones sobre el gasto cardíaco se resumen a continuación. ^{1,2}

No cambia con: Sueño
Cambios moderados en la temperatura
Ambiente

Aumenta con: Ansiedad y excitación (50-100%)
Comida (30%)
Ejercicio (700%)
Temperatura ambiente alta
Embarazo
Adrenalina
Histamina

Disminuye con: Sentarse o levantarse de la posición
Supina (20-30%)
Arritmias rápidas
Enfermedades cardíacas

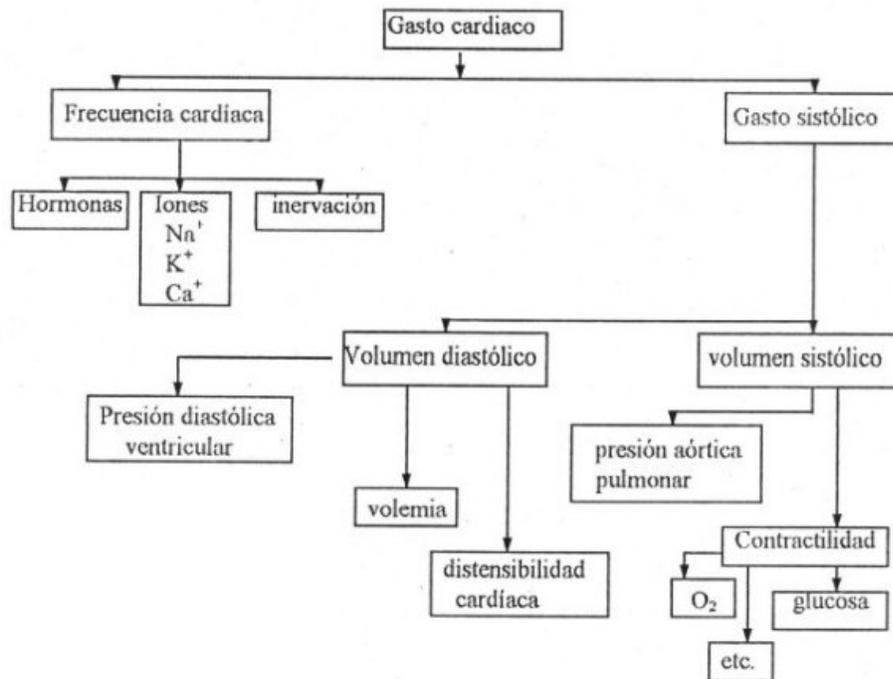


Figura 8. Factores que regulan el gasto cardíaco.¹⁵

CONTRACTILIDAD O INOTROPISMO

El corazón responde a los estímulos con la contracción, es decir, con el acortamiento universal de sus fibras. Gracias a esta propiedad, dentro de las cavidades cardíacas se genera energía de presión que impulsa a la sangre hacia las arterias y mantiene la presión intraarterial.

La mecánica de la contracción cardíaca y la dinámica están gobernadas por leyes que ayudan a comprender el ciclo cardíaco, las variaciones del gasto cardíaco y los trastornos del tipo de las arritmias.

LEY DEL TODO O NADA

El corazón se comporta mecánicamente como sincitio, de manera que la propagación de cualquier impulso ocurre en todo el miocardio siempre que

sea suficientemente intenso para producir una respuesta. Así sucede con el impulso normal de marcapaso sinusal: es suficientemente intenso para desencadenar una respuesta. Los estímulos que no alcanzan a originar una respuesta por su poca intensidad reciben el nombre de subliminales (por debajo del umbral). Los que producen respuesta se llaman liminales.

Cuando un estímulo es suficientemente intenso para hacer responder al corazón se obtiene la respuesta mecánica contráctil de todo el miocardio. Si el estímulo experimental o patológico aumenta de intensidad, la respuesta contráctil del corazón no será mayor que la obtenida con el estímulo liminal. En otras palabras el miocardio responde por completo si el estímulo es liminal o supraliminal y no responde si es subliminal. ¹⁰

FENÓMENO DE LA ESCALERA

Una experiencia fisiológica sugiere que la magnitud de la respuesta de acuerdo a la ley del todo o nada no es absoluta, sino relativa a las condiciones del miocardio en un momento dado, puesto que hay estímulos repetidos de la misma intensidad que producen respuestas progresivamente crecientes en la energía de contracción del miocardio. Aún cuando esto no desvirtúa la ley del todo o nada, se ha sugerido que este fenómeno llamado de la escalera se debe a que las fibras del miocardio adquieren mejor capacidad de respuesta y contracción con estímulos en sucesión. Esto se debería a que probablemente las fibras acumulan ácido láctico y aumenta su temperatura local como resultado de su contracción, lo cual en fases iniciales y en condiciones semejantes a las fisiológicas mejora la contracción de las fibras miocárdicas. Bowditch, quien describió a este fenómeno le llamó *treppe* (escalera en alemán).¹⁰

PERIODO REFRACTARIO

Durante la contracción mecánica, el corazón no es excitable aún cuando se aplique un estímulo excesivo. Esta fase, igual que para la célula cardíaca, se llama periodo refractario absoluto. Conforme el corazón regresa a la diástole, retorna gradualmente la excitabilidad. Esta propiedad explica que el músculo cardíaco a diferencia del músculo esquelético, no puede tetanizarse. Con el principio de la diástole mecánica (que en la célula aislada ocurre en la fase descendente de la fase 3 del potencial de acción y entorno a un potencial variable, -70mV según Motte, pero que puede ser mucho menor, de -50mV o todavía más bajo) se inicia el periodo refractario relativo, durante el cual estímulos mayores o incluso menores que el normal, pueden hacer responder al músculo cardíaco. ¹⁰

CAPÍTULO II

ANTECEDENTES DE LA HOMOCISTEÍNA

El tabaquismo, las dislipidemias, la hipertensión arterial y la diabetes son los factores de riesgo que se asocian convencionalmente con la aparición prematura de enfermedad cardiovascular, sin embargo muchos pacientes con manifestaciones clínicas de aterosclerosis precoz no presentan ninguno de estos factores. Por tal motivo, cuando se identifican nuevos marcadores de riesgo ateroesclerótico no solo se logra comprender mejor la fisiopatología de esta enfermedad, sino que se pueden desarrollar nuevas medidas de prevención.^{16,17, 20}

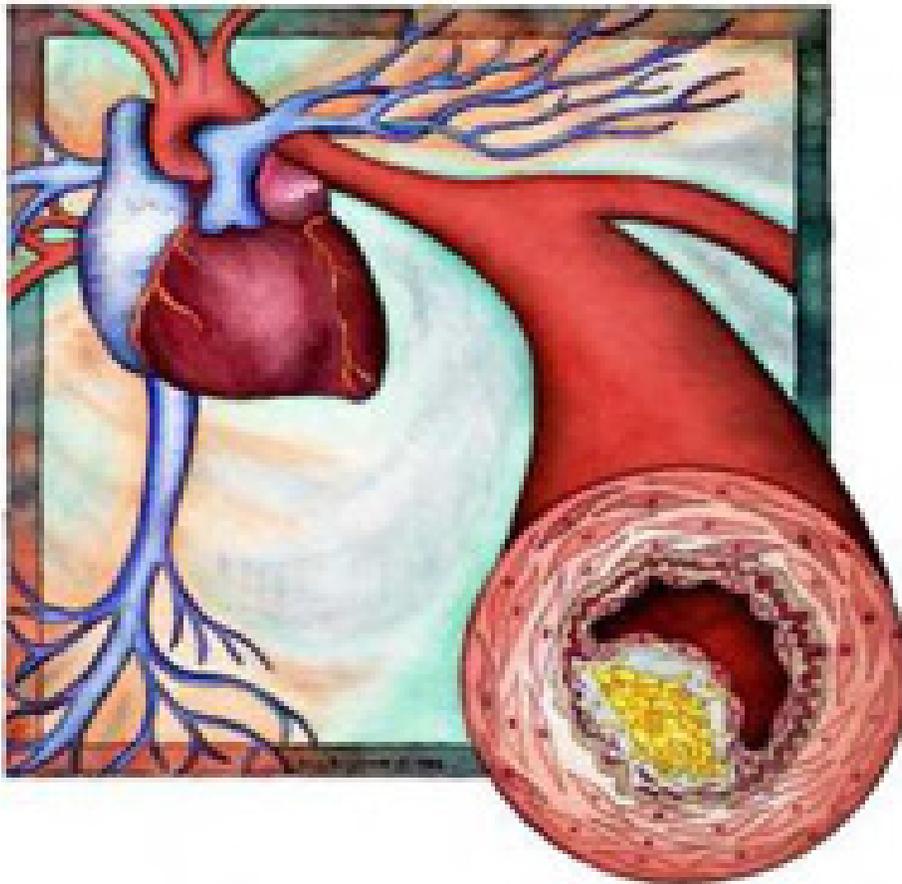


Figura 9. Enfermedades cardiovasculares.

FACTORES DE RIESGO DE ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR

Los factores de riesgo constituyen elementos que predisponen a las enfermedades cardiovasculares y los mismos se presentan, condicionados por factores genéticos y ambientales. Si bien, no tienen manifestaciones clínicas, muchas veces pueden en diferentes grados determinar daño cardiovascular, aún en personas asintomáticas.^{16,17}

El término de factor de riesgo se utilizó por primera vez en 1961, como una consecuencia del estudio cardíaco de Framingham (iniciado en 1948) donde se pudo concluir que no hay un factor esencial, que se puede utilizar como un o unos parámetros para identificar individuos con un riesgo aumentado de enfermedad cardiovascular y de asociaciones estadísticas entre factores que modulan los procesos aterogénicos en la pared arterial.^{17,19}

Aún hoy, continúa la investigación sobre factores de riesgo, ya que entre 25-40% de los pacientes con enfermedad cardiovascular incipiente no presentan alteraciones de los factores ya establecidos o clásicos, y es por esto que en los últimos años, se han propuesto nuevos factores que siguen siendo objeto de estudio. ^{17,19}

En 1932, Du Vigreand descubrió la presencia de la homocisteína y demostró a partir de la investigación básica que se forma a partir del metabolismo de la metionina y que es un aminoácido necesario para el crecimiento y desarrollo normal de los mamíferos.

Por otra parte, a partir de los estudios de investigación clínica se obtuvieron los siguientes antecedentes: Carey y colaboradores en 1968, describieron complicaciones aterotrombóticas de aparición temprana en 9 pacientes homocigotos con homocisteinuria. En 1969, Mc Cully planteó la posible relación entre la hiperhomocisteinemia (niveles elevados de homocisteína total en plasma) como un factor de riesgo de la enfermedad vascular a nivel

cardíaco, cerebral y periférico. Más recientemente, en el 2001, Hofman y colaboradores reportaron resultados similares en un modelo murino, donde demostraron que la hiperhomocisteinemia aumentaba la inflamación vascular y aceleraba la aterosclerosis.

También, se ha encontrado una relación entre los factores de riesgo clásicos (consumo de cigarrillos, edad, sexo, niveles plasmáticos de colesterol) y los niveles de homocisteína. Nygard y colaboradores encontraron una asociación positiva en un artículo llamado "Estudio de homocisteína de Hordaland" en 7591 hombres y 8585 mujeres.¹⁶

Es por todos los argumentos anteriormente planteados que algunos autores, entre ellos Blum y colaboradores proponen incorporar la medición de rutina de los niveles de homocisteína en pacientes con otros factores de riesgo y con historia de enfermedad arterial coronaria, tromboembolismo o con trombosis venosa.

Se han realizado estudios a nivel básico y epidemiológico que en su gran mayoría soportan esta hipótesis. Desde el punto de vista fisiopatológico se está desarrollando una gran cantidad de investigaciones que proponen diversos mecanismos tales como son: el estrés oxidativo, la disfunción endotelial, la disminución de los niveles de óxido nítrico, los aumentos de factores de la coagulación e inflamatorios. El efecto de la hiperhomocisteína parece ser multifactorial y afectaría tanto la estructura de la pared vascular como el sistema de coagulación.^{16,17,19,20,21,22,23}

Tabla 1

Factores de riesgo de la enfermedad cardiovascular	
Clásicos	Nuevos
<p>No modificables</p> <ul style="list-style-type: none"> - Edad - Sexo - Historia familiar 	<p>Proaterogénicos</p> <ul style="list-style-type: none"> - Homocisteína - Partícula de oxidación de la lipoproteína
<p>Modificables</p> <ul style="list-style-type: none"> - Tabaquismo - Obesidad - Hipertensión Arterial - Sedentarismo - Diabetes mellitus - Colesterol 	<p>Protrombogénicos</p> <ul style="list-style-type: none"> - Plasminógeno - Fibrinógeno - Factor VII <p>Antiaterogénicos</p> <ul style="list-style-type: none"> - Apolipoproteína A-1 y E - Lipasa hepática - Receptor de LDL y VLDL

FIGURA 10. Factores de riesgo de la enfermedad cardiovascular.²⁴

DEFINICIÓN DE HOMOCISTEÍNA

La homocisteína es un aminoácido azufrado no esencial derivado de la conversión metabólica de la metionina (precursor y componente de péptidos y proteínas), dependiente de vitaminas (B₆, B₁₂ y ácido fólico) que desempeña un papel fundamental en la transferencia de grupos metilos. Se ha planteado que la homocisteína es un marcador bioquímico o indicador metabólico de consideración en el desarrollo de enfermedad cardiovascular.²⁵

FÓRMULA QUÍMICA

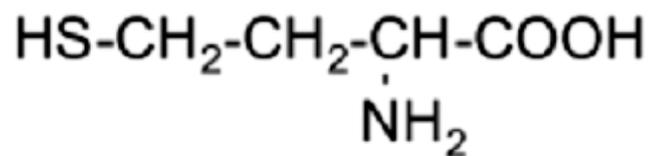


Figura 11. Estructura química de la homocisteína.²⁶

Fórmula estructural de la S-adenosil metionina

La S-adenosil metionina (SAM) es una coenzima que participa en la transferencia de grupos metilo. La SAM se descubrió por primera vez en Italia por Giulio Cantoni en 1952. Se compone de adenosina trifosfato (ATP) y metionina, en una reacción donde participa la enzima metionina adenosiltransferasa. Las rutas metabólicas que utiliza la SAM son la transmetilación, trans-sulfuración y aminopropilación. Aunque estas reacciones anabólicas se producen en todo el cuerpo, la mayoría de SAM se produce y se consume en el hígado. Sólo el isómero (S) es biológicamente activo.

El grupo metilo (CH₃) adjunto al átomo de azufre de la metionina en la SAM es químicamente reactivo. Esto permite la donación de este grupo a un sustrato aceptor en las reacciones de transmetilación. Más de 40 reacciones metabólicas implican la transferencia de un grupo metilo desde la SAM a diversos sustratos tales como ácidos nucleicos, proteínas y lípidos.^{33,34}

En las bacterias, la SAM se enlaza mediante un riboswitch, que regula los genes implicados en la biosíntesis de metionina o cisteína.^{17,23}

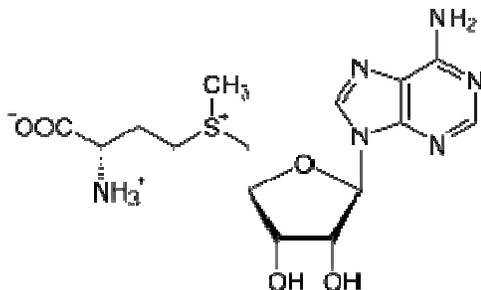


Figura 12. Fórmula estructural de la S-adenosil metionina

RUTAS METABÓLICAS

REMETILACIÓN

La remetilación permite la recuperación de la metionina, es catalizada por la homocisteína metiltransferasa también denominada metionina sintasa y es un punto metabólico con mucha importancia porque:

-Participan varios cofactores y enzimas.

-Se produce una importante interrelación entre cofactores derivados del complejo B, B12 y B6.^{19,20,22}

TRANSULFURACIÓN

Es una alternativa cuando la metionina está en relativo exceso en el organismo y no requiere de recuperación. Su reacción clave es la catalizada por Sistationa B Sintasa que tiene como grupo prostético al fosfato de piridoxal (PLD) derivado de la vitamina B6.^{20,22}

TRANSMETILACIÓN

Ocurre el catabolismo de la colina y la betaína.

Existe otra vía menor, sólo presente en el hígado (algunos autores indican que también existe en los riñones) que es la de la betaína, donde la Hcy se remetila a metionina.^{19,20}

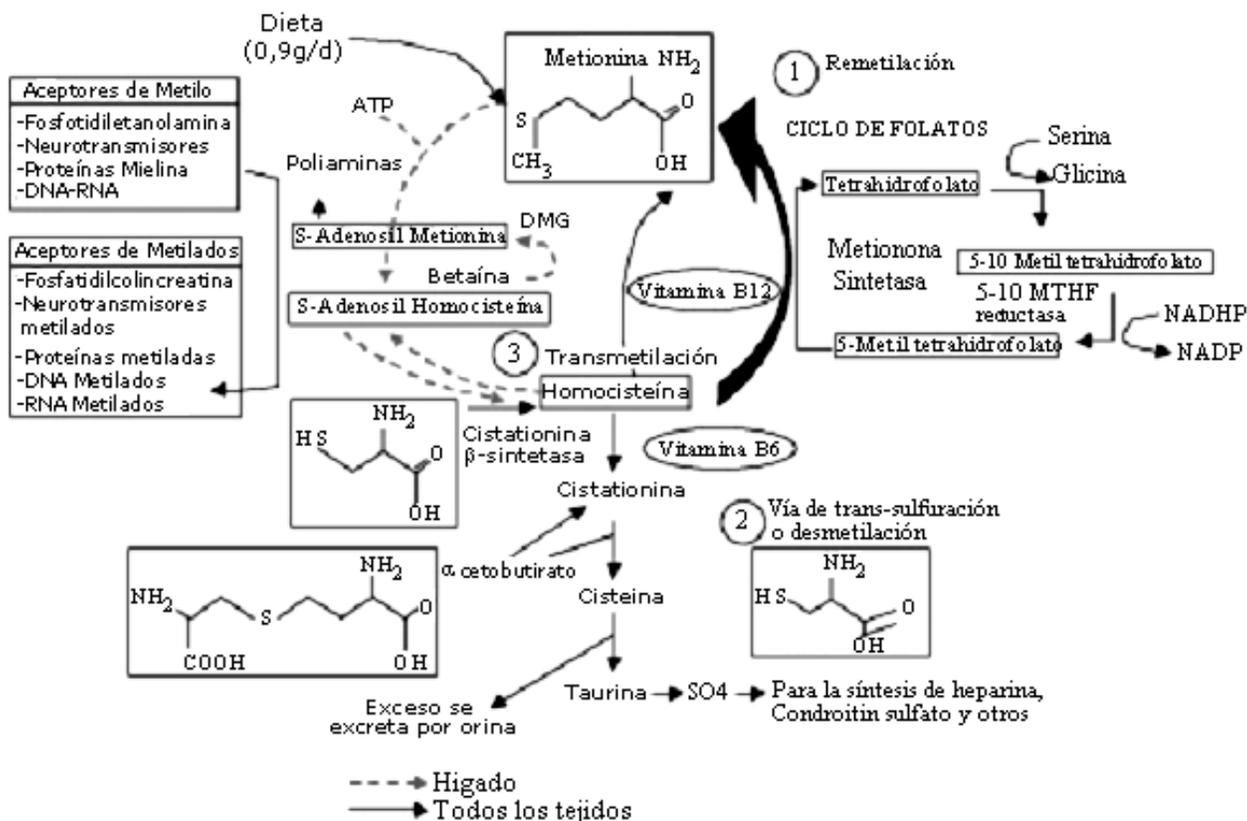


Figura 13. Rutas Metabólicas de la homocisteína.²⁸

DETERMINACIÓN DE LA HOMOCISTEÍNA PLASMÁTICA Y VALORES DE REFERENCIA

Los métodos de estimación de los niveles plasmáticos o séricos de homocisteína total comienzan a desarrollarse a mediados de la década de los años 80 mediante técnicas relativamente complejas y costosas que en general consisten en:

1. Generar homocisteína libre por reducción de los puentes disulfuros mediante la utilización de diferentes agentes reductores.
2. Separar la homocisteína de otros metabolitos de bajo peso molecular con grupo tiol mediante cromatografía líquida de alta resolución o por cromatografía gaseosa capilar.

3. Determinar la homocisteína mediante detección electroquímica, espectrofotometría de masa o la fluorimetría previo marcaje con un fluorocromóforo.

4. Utilizar anticuerpos monoclonales por inmunoensayo.

Aunque aún no puede hablarse de valores de referencia estandarizados sí hay consenso en aceptar, según los estudios realizados en países altamente desarrollados, una media para adultos de concentración plasmática de homocisteína total en ayunas de casi 10 mmol/L, con un rango de 5 a 15 mmol/L. Los valores tienden a ser mayores en el sexo masculino y se elevan con la edad en ambos sexos.^{17, 20,30, 31, 32,33,34}

Las personas con valores en ayunas por encima de 15 $\mu\text{mol/L}$ (el percentil 95) son consideradas como portadoras de hiperhomocisteinemia, la cual, según Kang y otros puede ser clasificada en: ^{17,20,29,30,31,32,33,34,42,43}

Moderada (15 a 30 $\mu\text{mol/L}$).

Intermedia (31 a 100 $\mu\text{mol/L}$).

Severa (>100 $\mu\text{mol/L}$).

PATOGENIA DE LA HIPERHOMOCISTEINEMIA

En general se acepta que los determinantes de la hiperhomocisteinemia son complejos e incluyen factores muy diversos de carácter demográfico, genético, adquiridos y que tienen que ver con el estilo de vida. En un intento de clasificación patogénica pueden plantearse 3 grupos de causas^{17,22,23,35}:

1. De origen genético.
2. Por deficiencias nutricionales.
3. Otras causas.

HIPERHOMOCISTEINEMIAS DE ORIGEN GENÉTICO

-Homocistinuria congénita (homocistinuria I o clásica):

Se trata de un error congénito del metabolismo con patrón autosómico recesivo, bastante raro (1: 200 000 nacimientos), en el cual hay una deficiencia de la cistationina B-sintasa, la principal enzima de la vía de transulfuración. Se caracteriza por una hiperhomocisteinemia severa de hasta 500 mmol/L en ayunas, con homocistinuria y varias manifestaciones clínicas, entre las que se destacan la aterosclerosis prematura con pronóstico negativo, retraso mental, hábito marfanoide y fenómenos tromboembólicos.

Los pacientes heterocigóticos desarrollan sólo una hiperhomocisteinemia entre moderada e intermedia.^{21,35,36,37,38,41,42}

-Deficiencia de la N5, N10-metileno tetrahidrofolato reductasa (homocistinuria II): Los pacientes homocigóticos con deficiencia de esta enzima de la vía de remetilación desarrollan también una hiperhomocisteinemia severa, con un pronóstico incierto por causa en parte de la ausencia total de una terapéutica efectiva.^{21,35,36,37,38}

-Variante termolábil de la N5, N10 –metileno tetrahidrofolato reductasa: En 1988 Kang y otros reportaron una variante de la enzima N5, N10-metileno tetrahidrofolato reductasa con actividad disminuida, causada por una mutación puntual (677 C T) que produce una sustitución de un resto de valina por uno de alanina. Esta mutación ha sido encontrada en 38 % de los francocanadienses, en 5 a 15 % de la población general de Canadá, en 25 a 39 % de otros grupos poblacionales y en sólo 10 % de los afronorteamericanos. Los homocigóticos presentan hiperhomocisteinemia moderada o intermedia y se ha planteado su posible relación con los defectos del tubo neural. Resulta interesante el hallazgo reciente de otra variante de la enzima por una mutación 1298 A C, resultante en la sustitución

de un resto de glutamato por uno de alanina y una disminución de la actividad catalítica, pero no se acompaña de hiperhomocisteinemia. Sin embargo, en los heterocigóticos combinados en ambas mutaciones se observa una marcada reducción de la actividad de la enzima e hiperhomocisteinemia, y se reporta en 28 % de los recién nacidos estudiados con defectos del tubo neural. Estos y otros posibles casos de mutaciones del gen de la enzima MTHFR pueden presentar una interesante combinación de factores patogénicos de carácter genético y ambiental, ya que si al debilitamiento de la actividad de la enzima se añade el déficit de la folacina, es lógico que se desarrolle una hiperhomocisteinemia con sus probables consecuencias.^{35,39,40}

-Errores innatos del metabolismo de la vitamina B12: Se trata de alteraciones de origen genético de la absorción, el transporte y la activación de la cobalamina, que traen como consecuencia una reducción de la actividad de la metionina sintasa y por ende hiperhomocisteinemia. Aunque también se han descrito mutaciones del gen de la metionina sintasa, aún queda por aclarar su prevalencia y su contribución a la elevación plasmática de homocisteína en pacientes heterocigóticos.^{17,20,41,42}

HIPERHOMOCISTEINEMIAS POR DEFICIENCIAS NUTRICIONALES.

Hasta el momento se conoce que la deficiencia individual o combinada de 3 vitaminas del complejo B: la B12, la folacina y la B6 pueden ser causa de hiperhomocisteinemia, lo cual es lógico al considerar la participación de los cofactores derivados de estas vitaminas en las dos principales vías metabólicas de la homocisteína. Numerosos reportes refieren la elevada concentración plasmática de homocisteína total en pacientes con deficiencia nutricional de cobalamina y folacina, así como de la correlación negativa entre los niveles séricos de folato, vitaminas B12 y B6 y los valores plasmáticos de homocisteína. Algunos autores han llegado a sugerir que los

niveles séricos bajos de 1 o de las 3 vitaminas son factores coadyuvantes en casi dos terceras partes de todos los casos de hiperhomocisteinemia.^{40,42,43,44,45}

Por otra parte la suplementación con una, fundamentalmente folacina, o diferentes combinaciones de estas vitaminas han resultado exitosas en la reducción de los niveles plasmáticos de homocisteína total.

OTRAS CAUSAS DE HIPERHOMOCISTEINEMIA

Enfermedad renal crónica: Los niveles plasmáticos de homocisteína se elevan de 2 a 4 veces en pacientes con insuficiencia renal crónica, lo cual se correlaciona con la concentración sérica de creatinina y albúmina. No obstante aún no está claro si la hiperhomocisteinemia de los pacientes renales en estado final se debe a una reducción de la excreción o a la alteración del metabolismo del aminoácido en las células renales.^{17,19,20,21,42,43,44,45}

Hipotiroidismo: Se ha reportado la presencia de hiperhomocisteinemia en pacientes hipotiroideos sin que haya una explicación clara del porqué.

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

Cáncer: Se han reportado altos niveles plasmáticos de homocisteína en pacientes con diferentes tipos de carcinoma, fundamentalmente de mama, ovario y páncreas, así como en casos de leucemia linfoblástica aguda. Esto puede explicarse a partir de la observación experimental de que células transformadas en cultivo no son capaces de metabolizar la homocisteína.^{17,35}

Drogas o fármacos: En el arsenal terapéutico actual se cuenta con algunas drogas que de alguna u otra forma pueden causar elevación de la

concentración plasmática de homocisteína. El metrotexate, droga anticancerosa, tiene potente acción de folato reductasa, enzima clave de la activación de la folacina, de ahí que el consumo de este fármaco provoque aumentos no permanentes de la homocisteína circulante. La fenitoína (difenilhidantoína), anticonvulsivante de acción en el nivel de la corteza motora, aparte de su acción principal se ha establecido su interferencia en el metabolismo del folato, lo que explica la hiperhomocisteinemia moderada observada durante su uso terapéutico. La teofilina, de la familia conocida de las metilxantinas, cuya acción inhibitoria de la fosfodiesterasa es bien conocida, puede causar hiperhomocisteinemia por interferir en las síntesis de piridoxal fosfato, la forma coenzimática de la vitamina B6. Se ha sugerido que el colestipol y el ácido nicotínico, drogas reductoras del nivel circulante de lípidos, puede elevar los niveles plasmáticos de homocisteína por alteración de la absorción del folato. ^{41,45}

Hábitos tóxicos: en el estudio Hordaland en Noruega se encontró asociación entre el tabaquismo y excesivo consumo de café y la aparición de hiperhomocisteinemia, probablemente por interferencia con la síntesis de piridoxal folato. También el alcoholismo crónico se ha reportado como causal de elevación plasmática de homocisteína, esto parece deberse a los déficits nutricionales de estos pacientes.

Pacientes con trasplante cardíaco: los receptores de trasplante de corazón presentan hiperhomocisteinemia moderada a intermedia, lo que en parte puede estar relacionado con insuficiencia renal.

Por su parte Kronenberg, investigador estudioso de los factores metabólicos relacionados con las complicaciones vasculares de los pacientes con enfermedad renal crónica, hace referencia a 3 estudios prospectivos recientes que demuestran una asociación fuerte entre altas concentraciones plasmáticas de homocisteína y alteraciones ateroscleróticas. ^{17,20,29,30,34}

FISIOPATOLOGÍA DE LA HIPERHOMOCISTEÍNA EN LA LESIÓN VASCULAR

Numerosos estudios realizados en modelos animales e in vitro sugieren que las concentraciones elevadas de homocisteína son aterogénicas. La homocisteína induciría el desarrollo de enfermedad cardiovascular a través de distintos mecanismos, que incluyen:

Disfunción endotelial. Estudios in vivo. Harker y colaboradores observaron que la infusión intravenosa de homocisteína en Babuinos (especie distinta de primate) producía la descamación del endotelio de la aorta y la disminución de la sobrevida plaquetaria. El estudio anatomopatológico de la aorta de estos animales mostró engrosamiento de la íntima, acúmulo de lípidos y proliferación de células musculares lisas. El daño endotelial fue proporcional a la concentración de homocisteína. El uso de agentes antiagregantes plaquetarios evitó la función de agregación plaquetaria y la proliferación de la íntima, pero no la descamación endotelial. Estos autores postularon que la homocisteína lesiona el endotelio en forma directa y como consecuencia de este daño se produce el aumento de la agregación plaquetaria con formación de trombos y aterogénesis.^{16,17,19,20}

Otros investigadores que utilizaron posteriormente diferentes modelos animales, obtuvieron resultados contradictorios, estas diferencias podrían deberse a una especificidad de respuesta relacionada con las diferencias metodológicas. Un ejemplo de esto último es la utilización de diferentes formas de homocisteína, como la homocisteína tiolactona o su isómero D en los distintos experimentos realizados.^{30, 31,32,33}

Recientemente, Watanabe y colaboradores generaron ratones con deficiencia de la enzima cistationina beta-sintetasa. Los ratones homocigotas fallecieron en su mayoría a las 5 semanas del nacimiento con importante

retraso del crecimiento y cambios histopatológicos hepáticos. Los hepatocitos eran de tamaño normal, binucleados, con nucléolos y con inclusiones lipídicas intracitoplasmáticas.^{17,20}

Por otra parte, otros autores que desarrollaron nuevos modelos animales en los que la hiperhomocisteinemia se produjo a través de modificaciones en la dieta, comprobaron la aparición de fenómenos tromboembólicos, alteraciones en la reactividad vascular, agentes vasodilatadores, cambios degenerativos en la pared arterial y proliferación de células musculares lisas con acumulación de colágeno.

Estudios in vitro han demostrado el efecto citotóxico directo de la homocisteína en las células endoteliales en cultivo. La homocisteína produciría el daño endotelial a través de un mecanismo oxidativo. El grupo sulfhidrilo de la homocisteína al oxidarse forma anión superóxido y peróxido de hidrógeno. Estas moléculas derivadas del oxígeno son las implicadas en la lesión endotelial que produce la homocisteína. Asimismo, se ha observado que la generación de radicales libres incrementa la oxidación de las lipoproteínas de baja densidad y, por lo tanto, su captación por parte de los macrófagos en la pared vascular. La lipoproteína también cambia su estructura frente a diversos compuestos sulfhidrúlicos y su afinidad por la fibrina aumenta con concentraciones de homocisteína tan bajas como 8 μ mol / L.

Las propiedades vasodilatadoras de la célula endotelial normal se ven afectadas por la homocisteína, principalmente debido a una disminución en la producción de óxido nítrico. Por el contrario, los estudios que evaluaron la producción de prostaciclina, otro potente inhibidor plaquetario y vasodilatador, por las células endoteliales en cultivo incubadas con homocisteína arrojaron resultados contradictorios.^{34,35}

La superficie endotelial dañada puede expresar sustancias procoagulantes. Rodgers y colaboradores demostraron que las células endoteliales, en presencia de homocisteína, aumentaban la expresión del factor V y la activación de la protrombina. Por otra parte, la homocisteína inhibe una importante vía fisiológica anticoagulante como es la activación de la proteína C y la expresión de la trombomodulina en la superficie endotelial.^{16,17,19,20,21,22,23}

Se han encontrado, además, alteraciones en la unión de la antitrombina III, reducción de la unión del activador tisular del plasminógeno a su receptor endotelial, anomalías en la secreción del factor de von Willebrand, y un aumento de la expresión del factor tisular por parte del endotelio expuesto a la homocisteína. La homocisteína induce también la proliferación de las células musculares lisas y disminuye la síntesis del ADN endotelial.

Alteraciones en la función plaquetaria y factores de coagulación.

Los estudios sobre el efecto de los niveles elevados de homocisteína en la función y en la sobrevivencia plaquetaria resultan controvertidos. Recientemente se han comunicado anomalías del metabolismo del ácido araquidónico con una síntesis plaquetaria de tromboxano A₂, tanto in vitro como in vivo. Este incremento podría reflejar una activación plaquetaria que contribuiría a la aparición de episodios tromboembólicos en estos pacientes. La utilización de aspirina en dosis bajas y de probucol, fármaco con acción antioxidante, inhibió la producción de tromboxano en el grupo estudiado.^{17,33,34}

Por otra parte, la relación entre hiperhomocisteinemia y alteraciones en los niveles de los factores de la coagulación fue evaluada en pocos estudios. Algunos autores han descrito una disminución en el nivel del factor VII y de la antitrombina III en pacientes con homocistinuria. No se hallaron en estos pacientes signos clínicos ni de laboratorio de función hepática alterada que

explicasen estas anormalidades. El tratamiento con piridoxina y ácido fólico normalizó los niveles de antitrombina III. Es por eso que Palaretti y col postularon qué podría existir una correlación entre la síntesis de aminoácidos sulfurados y la de proteína pertenecientes al sistema de la coagulación que justificaría estos hallazgos.^{16,17,19,30,32}

Por el contrario, en otra publicación afirman que no existió asociación entre los niveles de homocisteína y los de antitrombina III en un grupo de pacientes a los que se les realizó trasplante de médula ósea. Estos pacientes tenían niveles variables de hiperhomocisteinemia asociados a carencias de folatos y vitamina B12, aunque el grado de aumento de la homocisteína y la duración de la misma eran menores que las halladas en los trabajos previos. Es necesario señalar que el número total de sujetos evaluados es reducido y que, por lo tanto, se necesitan nuevos estudios para obtener conclusiones válidas.

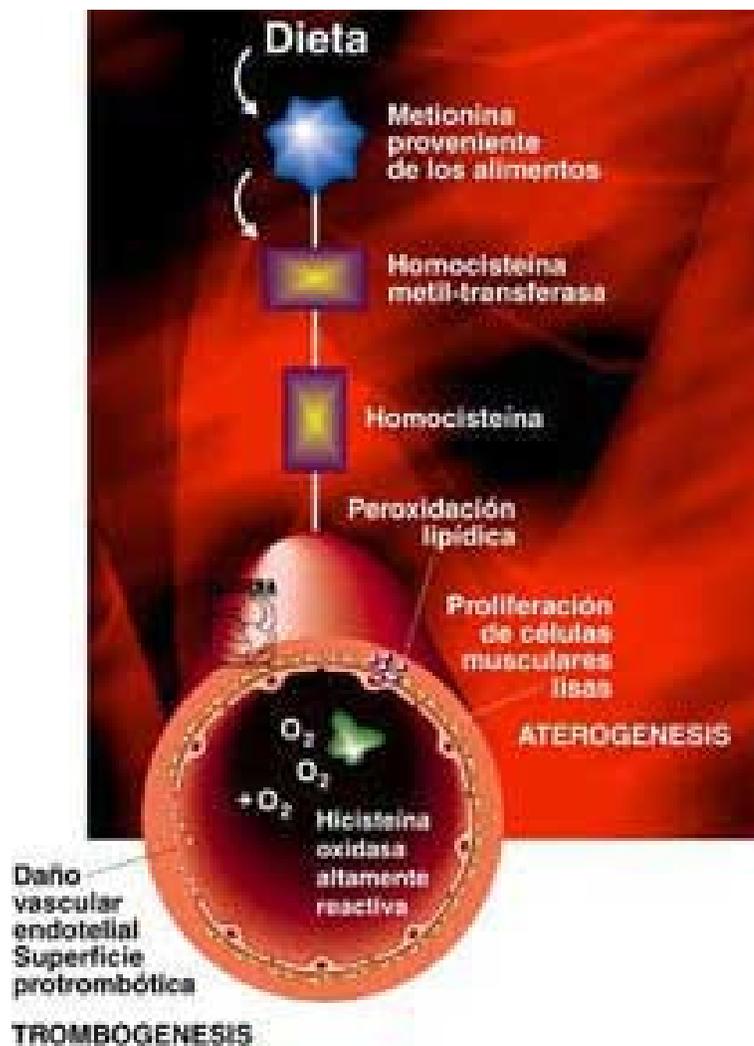


Figura 14. Homocisteína y enfermedad vascular.⁴⁶

ENFERMEDAD VASCULAR

Los sujetos homocigotas para el defecto de la enzima cistationina beta-sintetasa se caracterizan por presentar alteraciones esqueléticas, luxación del cristalino, retardo mental, aterosclerosis precoz y fenómenos tromboembólicos. Mudd y colaboradores pusieron en evidencia que la principal causa de morbimortalidad en estos pacientes son los episodios de tromboembolismo. El 25% de los pacientes que no recibían tratamiento

fallecían antes de los 30 años de edad como consecuencia de la enfermedad vascular. Estos hallazgos clínicos y los resultados de los estudios realizados, tanto en modelos animales como in vitro, han llevado a postular que los niveles moderadamente elevados de homocisteína, como los que se observan en sujetos heterocigotas constituyen un factor de riesgo independiente de enfermedad cardiovascular.^{5,10,41,50,51}

REGULACIÓN DEL SISTEMA CARDIOVASCULAR

Si se considera la naturaleza vital del sistema cardiovascular en la conservación del flujo sanguíneo hacia los órganos vitales y en el ajuste de dicho flujo de manera que aumente en los tejidos activos y disminuya en los inactivos, no es de sorprender que haya desarrollado múltiples mecanismos reguladores cardiovasculares. Los ajustes cardiovasculares se efectúan mediante la modificación del gasto de la bomba (corazón), cambio en el diámetro de los vasos de resistencia (sobre todo las arteriolas), y modificación en la cantidad de sangre almacenada en los vasos de capacitancia (venas).^{10,41,50,51}

El calibre de las arteriolas se regula con metabolitos vasodilatadores producidos en los tejidos activos metabólicamente mediante el proceso de autorregulación; diversas sustancias vasorreguladoras producidas por las células endoteliales; las hormonas vasoactivas circulantes y un sistema de nervios vasomotores en los vasos sanguíneos y el corazón. La descarga en los nervios vasomotores se regula en una modalidad de retroalimentación mediante el seno carotídeo y los barorreceptores del cayado aórtico, los cuales vigilan la presión en las arterias (sistema barorreceptor de alta presión) y barorreceptores en las aurículas cardíacas y en las grandes venas (sistema barorreceptor de baja presión).

METABOLITOS VASODILADORES

Diversos cambios metabólicos que tienen lugar en los tejidos activos producen sustancias que dilatan los vasos que suministran a los tejidos. Esto ayuda a asegurar el mayor flujo sanguíneo necesario para apoyar el incremento de la actividad tisular. El CO₂ es un vasodilatador importante. Otro es el K⁺ y la adenosina dilata los vasos sanguíneos en algunos tejidos. Además el aumento de la temperatura y la disminución del pH que acontecen en algunos tejidos metabólicamente activos tienen un efecto vasodilatador.^{41,50,51}

AUTORREGULACIÓN

Muchos tejidos poseen la capacidad de conservar el flujo sanguíneo relativamente constante durante los cambios en la presión de perfusión; este proceso se denomina autorregulación. Un factor es la respuesta miogénica al estiramiento del músculo liso en las arteriolas; conforme la presión en los vasos aumenta el músculo liso se estira y la respuesta de éste consiste en la contracción. El músculo liso se contrae en ausencia de inervación extrínseca. Otro factor puede corresponder a la acumulación de metabolitos vasodilatadores; con la disminución de flujo hacia un tejido, los metabolitos no se lavan y se acumulan incluso en ausencia de mayor actividad.^{5,41,50,51}

SUSTANCIAS SECRETADAS POR EL ENDOTELIO

Los vasos sanguíneos están recubiertos por una capa continua de células endoteliales, y éstas tienen una participación vital en la regulación de la función vascular. Responde a los cambios en el flujo (fuerzas de fricción), al estiramiento, a diversas sustancias circulantes y a los mediadores inflamatorios. En respuesta a estos estímulos secretan sustancias reguladoras del crecimiento y vasoactivas. Los factores de crecimiento regulan el desarrollo vascular y tienen importancia en diversas

enfermedades. Las sustancias vasoactivas producidas por el endotelio por lo general actúan en una modalidad parácrina para regular el tono vascular local. Entre estas sustancias se incluyen las prostaglandinas como la prostaciclina y también los tromboxanos, el óxido nítrico y las endotelinas.

5,41,50,51

PROSTAGLANDINAS Y TROMBOXANOS.

La prostaciclina se produce por las células endoteliales y el tromboxano A₂ por las plaquetas a partir de un precursor común, el ácido araquidónico. El tromboxano A₂ produce agregación plaquetaria y vasoconstricción, en tanto que la prostaciclina promueve la vasodilatación. El equilibrio entre las dos es uno de los mecanismos favorecedores de la vasoconstricción local y la formación de coágulo en los sitios de lesión vascular a tiempo que se evita la extensión del coágulo y de esta manera se conserva el flujo normal en la vecindad de las paredes lesionadas. El equilibrio entre el tromboxano A₂ plaquetario y la prostaciclina endotelial se puede cambiar mediante la administración de pequeñas dosis de ácido acetilsalicílico. El tromboxano A₂ y la prostaciclina se produce a partir del ácido araquidónico en la vía de la ciclooxigenasa. Sin embargo, las células endoteliales producen más ciclooxigenasa en el lapso de unas cuantas horas, en tanto que las plaquetas circulantes no lo hacen y la nueva ciclooxigenasa proveniente de las plaquetas aparece solo conforme entran a la circulación nuevas plaquetas en el transcurso de los días. Por tanto la administración crónica de pequeñas dosis de ácido acetilsalicílico disminuye la coagulación intravascular durante periodos prolongados, y es de utilidad para la prevención de los infartos del miocardio, la angina inestable, los ataques transitorios de isquemia y el evento vascular cerebral.^{41,50,51}

ÓXIDO NÍTRICO.

La primera vez que se sospecho de la producción de un potente vasodilatador por células endoteliales fue cuando se observó que el retiro del endotelio en los anillos de tejido arterial convertía la respuesta dilatadora normal a la acetilcolina, en una respuesta presora. El agente responsable se denominó primero factor relajante derivado del endotelio, pero ahora se conoce como óxido nítrico (NO). El (NO) se produce a partir de la arginina en una reacción catalizada por el óxido nítrico sintasa (NOS). Se han clonado tres variantes de (NOS): La NOS1 presente en el sistema nervioso; la NOS2 presente en los macrófagos y células inmunitarias vinculadas y la NOS3 presente en células endoteliales. La NOS1 y la NOS3, se activan mediante agentes que incrementan el Ca^{2+} intracelular, incluso los vasodilatadores acetilcolina y bradicinina; en tanto que las NOS2 se activan mediante las citocinas. El NO formado en las células endoteliales difunde hacia las células adyacentes del músculo liso vascular, en las cuales la guanilato ciclasa soluble para producir monofosfato de guanosina cíclico (cGMP). El GMP cíclico media la relajación del músculo liso vascular.^{10,48}

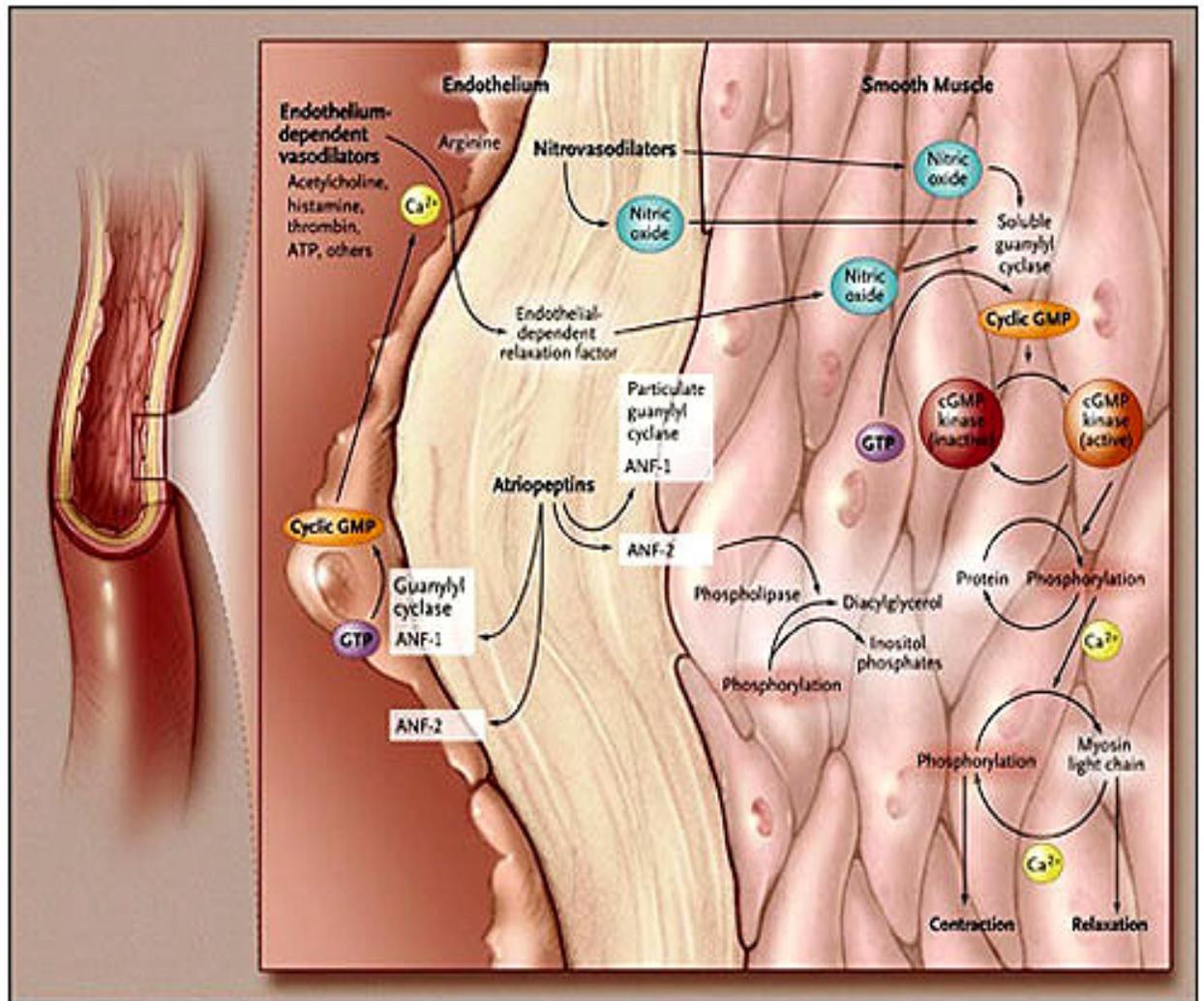


Figura 15. Relajación del músculo liso endotelial. Los vasodilatadores endoteliales producen óxido nítrico que activa la guanilciclase soluble para formar GMP cíclico. Este activa las proteinquinasa dependientes produciendo fosforilización proteica, disminución del calcio del citosol, desfosforilización de la cadena liviana de la miosina y relajación muscular. 47

Los vasodilatadores que actúan en la vía del NO in vivo incluyen, además de la acetilcolina y la bradisinina, al polipéptido intestinal vasoactivo (VIP), la sustancia P y algunos otros polipéptidos. Además, diversas sustancias productoras de vasoconstrucción in vivo podrían tener un efecto constrictor

mucho mayor si no liberaran la manera simultánea NO. Por tanto, el NO es el principal regulador local del flujo sanguíneo. Su amplia participación en la regulación del sistema vascular se indica por el hecho de que la infusión de aminoácidos análogos de la arginina inhibidores de los NOS producen aumento de la presión arterial. Por tanto, al parecer la NOS actúa en una modalidad crónica para conservar la dilatación del sistema vascular.^{10,48}

El NO es en gran parte responsable de la hiperemia reactiva, la vasodilatación y el incremento del flujo sanguíneo que tienen lugar en los tejidos y en los órganos después de retirar una obstrucción transitoria del flujo sanguíneo. Esto se puede observar en el antebrazo después de la oclusión del suministro sanguíneo por abajo del codo, y puede cuantificarse mediante la medición del volumen del antebrazo en la pletismografía. La vasodilatación dependiente del NO también puede medirse en la clínica mediante la determinación de la respuesta de la dilatación a dosis graduales de acetilcolina inyectada por vía intraarterial.⁴⁸

ENDOTELINAS

Las células endoteliales también producen endotelina 1 (ET1), el vasoconstrictor más poderoso conocido hasta ahora. En los mamíferos se han identificado tres endotelinas estrechamente vinculadas: la ET1, la endotelina 2 (ET2) y la endotelina 3 (ET3). Todas son polipéptidos vinculados con la sarafotoxinas, polipéptidos presentes en los venenos de serpientes. Contienen 21 residuos aminoácidos y dos puentes disulfuro. Al parecer todas se liberan a partir de prohormonas mayores (endotelinas grandes) mediante enzimas convertidores de endotelina. La ET-2 y ET-3 se presentan en el intestino y los riñones; y la ET-3 en el encéfalo. No se han establecido las funciones que tienen en tales órganos. Algo de la ET-1 producida en las células endoteliales ingresa a la circulación, pero la mayor

parte difunde hacia el músculo liso vecino. Por tanto, la ET-1 es principalmente un vasoconstrictor local con acción paracrina. ¹⁰

HORMONAS CIRCULANTES QUE AFECTAN EL MÚSCULO LISO VASCULAR

Las hormonas en la circulación con efectos generales sobre el sistema vascular incluyen vasoconstrictoras y vasodilatadoras. Las principales vasoconstrictoras corresponden a la noradrenalina y a la adrenalina, la vasopresina y la angiotensina II. Las principales vasodilatadoras corresponden al péptido intestinal vasoactivo, las cininas y los péptidos natriuréticos. ^{10,41,50}

Cininas

Las cininas son dos polipéptidos interrelacionados denominados bradicinina y lisilbradicina. El decapeptido lisilbradicina se puede convertir en el nonapéptido bradicina mediante aminopeptidasa. Ambas se pueden metabolizar a fragmentos inactivos mediante la carboxipeptidasa cininasa I, o la dipeptidilcarboxipeptidasa cininasa II. La cininasa II y la enzima convertidora de angiotensina constituyen la misma enzima, de manera que la inhibición de la enzima convertidora de angiotensina para el tratamiento de la hipertensión o de la insuficiencia cardiaca incrementa las cininas plasmáticas y tisulares.

Las cininas se forman a partir de dos cininógenos: el cininógeno de alto peso molecular (HMW) y el cininógeno de bajo peso molecular (LMW). Estas proteínas precursoras de la cinina son productos de sólo un gen generadas mediante "enlace" alterno. Las proteasas responsables de la escisión de los cininógenos se denominan calicreínas, una familia de enzimas codificadas en los humanos por tres genes situados en el cromosoma 19. ^{10,41}

La lisilbradiginina y la bradiginina son principalmente hormonas tisulares producidas, por ejemplo, por los riñones y glándulas activas, pero también se encuentran cantidades pequeñas en la sangre circulante. Actúan sobre dos receptores, el B1 y el B2, ambos acoplados a proteínas G. Las cininas incrementan el flujo sanguíneo de las glándulas secretoras activas mediante la producción de vasodilatación, e inyectadas por vía sistémica son vasodilatadores relativamente potentes.

Hormonas natriuréticas

El péptido natriurético auricular (ANP) consiste en un polipéptido de 28 residuos de aminoácidos secretado en las aurículas durante el estiramiento de los miocitos auriculares. En los humanos también se presenta el péptido natriurético encefálico (BNP) se aisló originalmente del cerebro de animales experimentales, pero en los humanos es secretado por los miocitos ventriculares, y se conoce en forma común como péptido natriurético tipo B. El CNP, un tercer tipo de péptido natriurético, también se encuentra en los humanos. Estos péptidos producen natriuresis, probablemente mediante el incremento de la velocidad de filtración glomerular, y esto, a su vez, produce excreción de sal y de agua, lo cual disminuye el volumen sanguíneo y alivia el estiramiento de los miocitos auriculares. Antagonizan los efectos presores de la angiotensina II y de otras hormonas presoras. Actúan mediante el incremento del cGMP intracelular. Todos poseen actividad vasodilatadora, pero al parecer el CNP difiere por tener mayor efecto sobre las venas que sobre las arteriolas. No se ha establecido su función. Sin embargo, sus niveles circulantes están aumentados en la insuficiencia cardiaca congestiva, y hay un aumento de uso de la medición del péptido natriurético tipo B circulante para el diagnóstico diferencial. Los tres péptidos natriuréticos se encuentran en diversos tejidos además del corazón.^{10,41,50,51}

En la circulación existe una hormona natriurética adicional, la cual actúa mediante la inhibición de la Na⁺-K⁺ATPasa (adenosín trifosfatasa), pero esta hormona incrementa la presión arterial en vez de disminuirla. Se dispone de evidencia importante respecto a que dicha hormona en realidad corresponde a la ouabaína y que su secreción la realizan las glándulas suprarrenales.

CONTROL NEURONAL EN LA VÍA DEL SISTEMA SIMPÁTICO VASOMOTOR

La descarga de los nervios vasomotores noradrenérgicos produce constricción de las arteriolas inervadas por dichos nervios, y con la descarga general, en vez de local, se presenta un incremento en la presión arterial al aumentar la fuerza y la frecuencia de la contracción cardíaca (efectos inotrópico y cronotrópico), y aumentar el volumen por latido y el gasto cardíaco. La estimulación noradrenérgica también inhibe el efecto de la estimulación vagal, la cual normalmente enlentece el corazón y disminuye el gasto cardíaco.^{10,41,50}

El principal control de la descarga vasomotora consiste en la regulación por retroalimentación en la vía de los barorreceptores en las porciones de alta y baja presiones del sistema circulatorio. Los barorreceptores consisten en terminales nerviosas sensibles al estiramiento, localizadas en los senos carotídeos y en el arco aórtico del lado arterial, así como en las paredes de las grandes venas y de la aurícula cardíaca en el lado venoso. Las fibras nerviosas envían impulsos a través de los nervios IX y X hacia el bulbo raquídeo, en el cual las fibras terminan en el núcleo del tracto solitario. A partir de éste, neuronas de segundo orden pasan a la porción caudal del bulbo raquídeo ventrolateral y porciones circundantes. Desde aquí, las neuronas de tercer orden pasan a la parte rostral del bulbo raquídeo ventrolateral; sitio en el cual se localizan los cuerpos celulares de las neuronas que controlan la presión arterial. Los axones de estas neuronas

descienden en el cordón gris intermediolateral de la médula espinal e inervan los cuerpos celulares de las neuronas simpáticas preganglionares reguladoras de la presión arterial.^{10,41,50}

Los axones de las neuronas preganglionares abandonan la médula espinal y hacen sinapsis con las neuronas posganglionares en la cadena ganglionar y en los ganglios colaterales, así como con las células secretoras de catecolaminas en la médula suprarrenal. Los axones de las neuronas posganglionares noradrenérgicas inervan los vasos sanguíneos y el corazón en la figura se muestran estas vías y el probable mediador sináptico en cada sinapsis de la cadena. Obsérvese en particular que el aumento de la actividad en las aferentes barorreceptoras producida por los incrementos en la presión arterial inhibe la descarga vasomotora simpática; en tanto que la disminución de la descarga aferente barorreceptora estimula la descarga vasomotora simpática. Esto se lleva a cabo mediante las sinapsis neuronales inhibitorias por la secreción de GABA entre la porción caudal del bulbo raquídeo ventrolateral y la porción rostral de éste. Además, el incremento de la descarga barorreceptora estimula las aferentes provenientes del núcleo del tracto solitario hacia el núcleo motor dorsal del vago y hacia el corazón para hacer más lenta la frecuencia cardíaca y disminuir el gasto cardíaco.

Entre el núcleo del tracto solitario y las porciones más dorsales del tallo encefálico y el hipotálamo existen circuitos recíprocos subordinados, los cuales suavizan y ajustan la respuesta de la vía barorreceptora, pero la regulación neural primaria de la presión arterial está mediada por la vía barorreceptora en el bulbo raquídeo.^{4,41,50,51}

La vía barorreceptora, además del efecto directo sobre la descarga vasomotora, da origen a cambios en la función endocrina que promueven el valor homeostático de las respuestas barorreceptoras. La secreción de la

médula suprarrenal aumenta mediante la descarga del sistema nervioso simpático, aunque las contribuciones de las catecolaminas circulantes sobre el incremento de la presión arterial son relativamente pequeñas. El aumento de la descarga simpática también incrementa la secreción de renina a cargo de los riñones, y el incremento concomitante en la angiotensina II actúa directamente sobre el músculo liso vascular para producir vasoconstricción y, también, incrementa la secreción de aldosterona. Esto, a su vez, incrementa las retenciones de Na⁺ y de agua para expandir el volumen del líquido extracelular. Concomitante con el incremento en la descarga vasomotora también se presenta un aumento en la secreción de vasopresina. Esto se media en una vía que va del bulbo raquídeo al hipotálamo. La vasopresina expande el agua corporal total y de esta manera ayuda a restaurar el volumen del líquido extracelular, aunque esta contribución es relativamente pequeña.

La función barorreceptora puede evaluarse en los animales de experimentación, y cuidadosamente en los humanos, mediante la infusión del vasopresor fenilefrina en dosis diferentes y la determinación de la disminución en la frecuencia cardíaca con la medición del intervalo entre las ondas R (intervalo RR) en el electrocardiograma (ECG), que se presenta en cada dosis administrada.

SISTEMA SIMPÁTICO VASODILATADOR

Al parecer existe un sistema simpático vasodilatador, además del sistema simpático vasoconstrictor, el cual consiste en neuronas anatómicamente simpáticas, pero colinérgicas, que inervan los vasos sanguíneos en el músculo esquelético. Este sistema se activa en una vía que pasa sin interrupción por el hipotálamo y el bulbo raquídeo proveniente de la corteza cerebral hasta el cordón gris intermediolateral de la médula espinal. La función y la importancia de este sistema en el control cardiovascular

permanecen como materia de debate, pero puede ser responsable de la disminución súbita de la presión arterial que puede presentarse concomitante con la emoción intensa.^{5,10,41,50}

TRATAMIENTO DE HIPERHOMOCISTEINEMIA.

Los niveles elevados de homocisteína pueden ser reducidos mediante el aporte de folatos, piridoxina, cobalamina y/o betaina. Los sujetos carentes de alguna de las vitaminas involucradas en el metabolismo de la homocisteína corrigen la hiperhomocisteinemia con el aporte de la vitamina faltante.^{44,45}

El efecto de aporte de los cofactores y/o cosubstratos en sujetos normales fue evaluado por algunos factores. En 2 estudios realizados en sujetos normales, el aporte de 2 a 5 mg por día de ácido fólico durante 2 a 4 semanas, redujo un 30% los niveles de homocisteína basales; esta disminución no se produjo con la administración de piridoxina y/o cobalamina. Esta última, dado que es un cofactor de la remetilación de la homocisteína y no cosubstrato, solo corregiría la hiperhomocisteinemia en los casos de carencia de la misma. Sin embargo, la administración parenteral de dosis altas de cobalamina disminuyó los niveles de homocisteína en sujetos con niveles normales de vitamina B12.^{17,20,44,46,49}

Vitamina B6

Vitamina hidrosoluble. Se presenta en tres formas: piridoxal, piridoxamina y piridoxina. Esta última, la piridoxina, en su forma activa como piridoxal fosfato, es una coenzima que interviene en múltiples procesos químicos de nuestro cuerpo, la mayoría de los mismos están dirigidos a la síntesis de neurotransmisores.^{35,44,55}

Funciones:

- Interviene en la transformación de hidratos de carbono y grasas en energía para el organismo.
- Interviene en el proceso metabólico de las proteínas.
- Mejora la circulación general porque disminuye los niveles de homocisteína.
- Ayuda en el proceso de producción de ácido clorhídrico en el estómago.
- Mantiene el sistema nervioso en buen estado.
- Mantiene el sistema inmune en perfecto funcionamiento.
- Interviene en la formación de hemoglobina en sangre.
- Es fundamental su presencia para la formación de Niacina o vitamina B3.
- Ayuda a absorber la vitamina B12 o cobalamina.



Figura 16. Vitamina B6.⁵²

Fuentes de origen animal: La principal fuente son las carnes, de ternera, de cerdo, aves; los mariscos, el hígado de pescado, la yema de huevo y los lácteos.

Fuentes de origen vegetal: las cantidades elevadas de piridoxina las encontramos en los cereales integrales y sus derivados (puesto que siempre llevan vitamina añadida) como así también en las nueces. En general en los vegetales la presencia de vitamina B6 es baja.

Suplementos en forma de comprimidos: se presentan como hidrocloretrato de piridoxina y también como piridoxal-5-fosfato, esta última es la forma química activa, y que mejor se absorbe en nuestro organismo.^{35,44,55}

En la siguiente tabla se menciona los miligramos de vitamina B6 presentes por porción de alimento.

Alimentos	Cantidad	Vitamina b6(mg)
Cereales, listos para comer, copos de maíz	1 1/3 taza (30 gr)	2.0
Garbanzo, cocidos	1 taza (240 gr)	1.13
Atún, fresco, cocido	85 gr	0.88
Atún enlatado, en agua	85 gr	0.29
Salmón, fresco, cocido	150 gr	0.33
Hígado de vaca, cocido	85 gr	0.87
Papa, horneada, con piel	200 gr	0.68
Banana	1 taza (150 gr)	0.55
Carne de pollo, cocida	1/2 pechuga (85 gr)	0.56
Puré de papa, casero, con leche	1 taza (200 gr)	0.48
Carne de vaca, solomillo, cocida	85 gr	0.47
Lomo de cerdo, cocido	85 gr	0.43
Pistacho	30 gr	0.36
Nueces	30 gr	0.15
Arroz blanco, cocido	1 taza (175 gr)	0.27

Requerimientos diarios de vitamina B6

En la siguiente tabla se establecen la ingesta diaria recomendada de vitamina B6 según el Departamento de Nutrición del IOM (Institute of Medicine: Instituto de Medicina) y USDA (United States Department of Agriculture: Departamento de Agricultura de Estados Unidos) tanto para infantes, niños y adultos.

Edad	Hombres (mg/día)	Mujeres (mg/día)
0 a 6 meses	0.1	
7 a 12 meses	0.3	
1 a 3 años	0.5	
4 a 8 años	0.6	
9 a 13 años	1.0	
14 a 18 años	1.3	1.2
19 a 50 años	1.3	1.3
>50 años	1.7	1.5
Embarazo		1.9
lactancia		2.0

Vitamina B 12

Descubierta en 1948. También se la conoce como cobalamina debido a que en su estructura química encontramos cobalto. Se la encuentra en diferentes formas siendo las más activas la hidroxicobalamina y la cianocobalamina. Es esencial para que nuestro organismo funcione bien, ya que sin esta vitamina el cuerpo no puede sintetizar glóbulos rojos. El sistema nervioso, el corazón y el cerebro no desarrollan bien sus funciones, si la cobalamina no se encuentra en los niveles adecuados.

La vitamina B12 se almacena en el hígado (80%); el metabolismo la va utilizando a medida que el organismo lo necesita, las cantidades que se almacenan pueden satisfacer nuestras necesidades por un periodo de 3 a 5 años.

La cobalamina es obtenida a través de las proteínas de los alimentos de origen animal, durante el proceso digestivo, para ello es necesaria la participación de las enzimas del jugo gástrico y de un componente llamado factor intrínseco. Cuando existe una gastritis atrófica o déficit de factor intrínseco, puede aparecer una carencia de esta vitamina. Esto se produce normalmente en personas mayores de 50 años y afecta al 40% de las personas mayores de 80 años.^{35,44,55}

Funciones:

- Interviene en la síntesis de ADN, ARN y proteínas.
- Interviene en la formación de glóbulos rojos.
- Mantiene la vaina de mielina de las células nerviosas.
- Participa en la síntesis de neurotransmisores.
- Es necesaria en la transformación de los ácidos grasos en energía.

- Ayuda a mantener la reserva energética de los músculos.
- Interviene en el buen funcionamiento del sistema inmune.
- Necesaria para el metabolismo del ácido fólico.



Figura 17. Vitamina B 12.⁵³

Fuentes de origen animal: Los alimentos ricos en B12 son las vísceras como el hígado, riñones, y en general las carnes, huevos y lácteos. De los pescados podemos nombrar el atún y las sardinas como así también las almejas. Esta vitamina se encuentra presente de forma natural solo en el reino animal.

Fuentes de origen vegetal: en el reino vegetal, la presencia de vitamina B12 es casi nula, por lo tanto los vegetarianos estrictos presentan carencia o déficit de esta vitamina, y como consecuencia de ellos necesitan suplementar su dieta con suplementos vitamínicos.

Suplementos en forma de comprimidos: Siempre bajo control médico, serán diagnosticados cuando la dieta no cubre las necesidades.

En la siguiente tabla se menciona la cantidad de microgramos (mcg) de vitamina B12 presente en una porción de alimentos:^{35,44,55}

Alimento	Porción	Cobalamina (µg) en microgramos
Moluscos (almejas) enlatada	85 gr.	84.1
Hígado de vaca, cocido	85 gr.	70.6
Salmón, cocido	1/2(medio) filete (150 gr.)	9.0
Cereales listos para comer fortificados	3/4 taza (30 gr.)	6.4
Sardinas, enlatada en aceite	85 gr.	7.6
Salmón, enlatado	85 gr.	3.7
Carne de vaca, picada, magra, cocida	85 gr.	2.4
Atún, enlatado en agua	85 gr.	2.5
Leche	1 taza (250cc)	1.1
Huevo entero, crudo	1 (grande)	0.75
Queso, cottage	1 taza (220 gr.)	1.3
Queso suizo	30 gr.	0.95
Pollo, pechuga, cocida, sin piel	1/2 pechuga (85 gr.)	0.30
Yogur, sin sabor-bajas calorías	230 gr.	1.28

Requerimientos diarios de vitamina B12 o Cobalamina

En la siguiente tabla se establecen la ingesta diaria recomendada de vitamina B12.

edad	Hombres ($\mu\text{g}/\text{día}$)	Mujeres (microgramos/día)
0 a 6 meses		0.4*
7 a 12 meses		0.5*
1 a 3 años		0.9
4 a 8 años		1.2
9 a 13 años	1.8	1.8
14 a 18 años	2.4	2.4
19 a 50 años	2.4	2.4
>50 años	2.4	2.4
Embarazo		2.6
lactancia		2.8

*debido a datos insuficientes para establecer la dosis recomendada diaria de vitamina B12 para infantes, se ha establecido la ingesta adecuada en base a la cantidad de vitamina B12 consumida por infantes saludables que se alimentan con leche materna. $\mu\text{g}/\text{día}$: microgramo por día.

Ácido fólico o vitamina B9

Descubierta en los años 40, el ácido fólico también se conoce como folacina o folatos cuya etimología proviene del latín 'folium' que significa hoja.^{35,44,55}

Esta vitamina es fundamental para llevar a cabo todas las funciones de nuestro organismo. Su gran importancia radica en que el ácido fólico es esencial a nivel celular para sintetizar ADN (ácido desoxirribonucleico), que transmite los caracteres genéticos, y para sintetizar también ARN (ácido ribonucleico), necesario para formar las proteínas y tejido del cuerpo y otros procesos celulares. Por lo tanto la presencia de ácido fólico en nuestro organismo es indispensable para la correcta división y duplicación celular.

Los folatos funcionan en conjunto con la vitamina B12 y la vitamina C en la utilización de las proteínas. Es importante señalar que el ácido fólico es básico para la formación del grupo hemo (parte de la hemoglobina que contiene el hierro), por eso está relacionado con la formación de glóbulos rojos. También brinda beneficios al aparato cardiovascular, al sistema nervioso, y a la formación neurológica fetal entre otros. Dada su gran importancia para el ser humano, muchos de los alimentos que hoy consumimos llevan ácido fólico adicionado.^{35,44,55}

Este ácido se forma en el intestino a partir de nuestra flora intestinal. Se absorbe principalmente en el intestino delgado (yeyuno), luego se distribuye en los tejidos a través de la circulación sanguínea y se almacena en el hígado. Se excreta por orina y heces.

Funciones:

- Actúa como coenzima en el proceso de transferencia de grupos monocarbonados,
- Interviene en la síntesis de purinas y pirimidinas, por ello participa en el metabolismo del ADN, ARN y proteínas,
- Es necesario para la formación de células sanguíneas.
- Reduce el riesgo de aparición de defectos del tubo neural del feto como lo son la espina bífida y la anencefalia,
- Disminuye la ocurrencia de enfermedades cardiovasculares,
- Previene algunos tipos de cáncer,
- Ayuda a aumentar el apetito,
- Estimula la formación de ácidos digestivos.



Figura 18. Vitamina B 9.⁵⁴

Fuentes de origen animal: se encuentra presente en niveles muy bajos en el reino animal; lo encontramos en el hígado de ternera y pollo, en la leche y sus derivados.

Fuentes de origen vegetal: el reino vegetal es rico en esta vitamina, las mayores concentraciones las encontramos en: legumbres (lentejas, habas soja), cereales integrales y sus derivados, vegetales de hoja verde (espinacas, coles, lechugas, espárragos), el germen de trigo, y las frutas (melón, bananas, plátanos, naranjas y aguacate o palta entre otros.)

Suplementos: los comprimidos de ácido fólico deben tomarse siempre bajo supervisión médica y en situaciones donde el médico lo indique.

Con la manipulación de los alimentos, se puede llegar a perder o destruir más de la mitad del contenido natural de ácido fólico. Se destruye con las

cocciones prolongadas en abundante agua, con el recalentamiento de las comidas y también con el almacenamiento de los alimentos a temperatura ambiente.^{35,44,55}

En la siguiente tabla se menciona la cantidad de microgramos (mcg) de vitamina B9 o ácido fólico presente en una porción de alimentos

Alimento	porción	ácido fólico (µg)
Cereales (cocidos), copos de maíz	1 taza	222
Hígado de vaca, cocido	85 gr.	185
Espinaca, cocida, hervida, sin sal	1 taza (180 gr.)	263
Habas , blancas, enlatadas	1 taza	170
Espárragos, hervidos	8 (120 gr.)	160
Arroz, blanco, grano largo común, cocido	1taza (190 gr.)	153
Espinaca, cruda	1 taza (30 gr.)	60
Lechuga romana	1 taza	75
Lentejas, hervidas, sin sal	1 taza (200 gr.)	358
Coles o repollitos de Bruselas, cocidos	1 taza (150 gr.)	94
Aguacate, en rodajas	1/2 taza	45
Semilla de soja, verde, hervida	1 taza (180 gr.)	200
Banana	1 (120 gr.)	24
Naranjas	1 (40 gr.)	39
Melón, cantaloupe, rocío de miel	1 taza (160 gr.)	35

Dosis diarias recomendadas

edad	Hombres $\mu\text{g}/\text{día}$	Mujeres $\mu\text{g}/\text{día}$
1 a 3 años	150	
4 a 8 años	200	
9 a 13 años	300	
14 a 18 años	400	
19 años y mas	400	
Embarazo		600
Lactancia		500

Debido a información insuficiente con respecto a la dosis recomendada de folatos para infantes, se ha establecido la ingesta adecuada basada en la cantidad de folato consumido por infantes sanos y que se alimentan a través de la leche materna. Esta es de 60 microgramos diarios hasta los 6 meses y 80 hasta los 12 meses de edad.^{25,35,44,55}

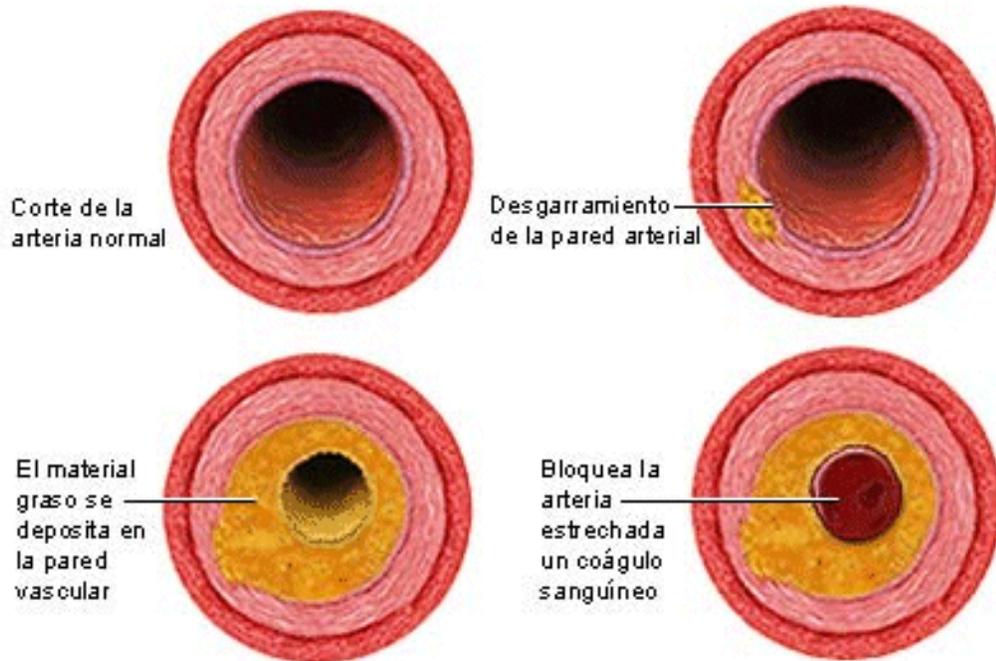
CAPÍTULO III

ATEROSCLEROSIS

PREVALENCIA E IMPORTANCIA

Un padecimiento que afecta las arterias grandes y medianas de casi todos los humanos, al menos en las sociedades en las cuales abundan los alimentos “chatarra” ricos en colesterol, corresponde a la aterosclerosis. Este padecimiento inicia en la infancia y, en ausencia de factores aceleradores, se desarrolla lentamente hasta alcanzar la diseminación en la edad avanzada. Sin embargo, se acelera por una gran variedad de factores genéticos y ambientales. Se caracteriza por engrosamientos fibrosos arteriales localizados, relacionados con placas lipídicas infiltrantes, las cuales pueden finalmente calcificarse. Las placas antiguas también son proclives a la ulceración y a la rotura, lo que inicia la formación de un trombo que obstruye el flujo. La aterosclerosis, entonces, da lugar a la insuficiencia vascular de las extremidades, a anomalías en la circulación renal, y a dilataciones (aneurismas) y rotura eventual de la aorta y de otras grandes arterias. También da origen a enfermedades del corazón y del encéfalo graves que ponen en peligro la vida, debidas a la formación de coágulos intravasculares en el sitio de las placas.^{10,41,50,5}

Proceso de evolución de la aterosclerosis



La aterosclerosis arterial puede manifestarse cuando los depósitos de colesterol y de placa se acumulan y desgarran el revestimiento interno de la arteria. A medida que los depósitos se endurecen y ocluyen el lumen o luz arterial, disminuye la irrigación sanguínea a tejidos distantes y se puede alojar un coágulo, causando la obstrucción total de la arteria.

Figura 19. Formación de la placa aterogénica.⁵⁶

En EUA y en la mayor parte de los demás países desarrollados, se calcula que la aterosclerosis es la causa subyacente del 50% de todas las muertes. Casi todos los pacientes con infarto de miocardio y la mayoría de aquellos con enfermedades vasculares cerebrales debidos a trombos cerebral, tienen aterosclerosis. En EUA las incidencias de la cardiopatía isquémica y de las enfermedades vasculares cerebrales han ido en disminución desde 1963, pero la aterosclerosis todavía es muy común. Por tanto, la aterosclerosis subyace, y tiene una responsabilidad básica, en una gran proporción de los problemas clínicos atendidos por médicos cuyos pacientes son adultos.

PATOGÉNESIS

El fenómeno inicial en la aterosclerosis es la infiltración de lipoproteínas de baja densidad (LDL) en la región subendotelial. El endotelio está sometido a fuerzas de fricción, que es la tendencia a ser jalado o deformado por la sangre que fluye. Esta fuerza es más intensa en los puntos de ramificación arterial, y es ahí donde se acumulan los lípidos en mayor medida.

Las LDL son oxidadas, o modificadas por otras vías, y posteriormente capturadas por los macrófagos, con lo que se forman las células espumosas. Estas células forman estrías adiposas. Las estrías aparecen en la aorta en los primeros 10 años de vida, en las arterias coronarias en el segundo decenio y en las arterias cerebrales en el tercero y cuarto decenios.

Los macrófagos no capturan las LDL normales a una velocidad suficiente para formar células espumosas, pero a las LDL oxidadas sí. Los macrófagos expresan una familia de receptores carroñeros que son los que realizan esta captación. Las LDL oxidadas tienen varios efectos nocivos, incluida la estimulación de la liberación de citocinas y la inhibición de la producción de NO. Se estimulan las células del músculo liso vascular en la vecindad de la lesión inicial y se mueven desde la media hacia la intima, en este lugar proliferan, expresan colágena y otras moléculas de la matriz, y contribuyen al cuerpo de la lesión. Además, las células de músculo liso también captan las LDL oxidadas y se convierten en células espumosas. Los lípidos se acumulan tanto dentro como fuera de las células.^{2,5,7,10,50}

Conforme las lesiones ateroscleróticas envejecen, atraen a las células T del sistema inmunológico y los macrófagos. La “sopa” intercelular en las plaquetas contiene una variedad de sustancias que dañan la célula, incluyendo el ozono. En conjunto, las lesiones han mostrado tener muchas características de una infección ligera. Los factores de crecimiento y las citocinas implicados en la migración y proliferación celulares también se producen en las células de músculo liso y las células endoteliales, y hay

evidencia de elementos de respuesta a la fuerza de fricción en el DNA flanqueador de genes relevantes en las células endoteliales. Varios investigadores han buscado bacterias en las placas, y en una cantidad significativa se ha encontrado otros microorganismos y aún es demasiado pronto para decir si las clamidias son los agentes causales o meros habitantes coincidentales de las lesiones.

Conforme las placas maduran, se forma una cubierta fibrosa sobre ellas. Las placas con cubiertas defectuosas o fracturadas son los que tienden a romperse. Las lesiones solas pueden distorsionar los vasos hasta el punto de ocluirlos, pero casi siempre es la rotura o ulceración de las placas lo que desencadena las trombosis que bloquea el flujo sanguíneo.^{5,7,10}

Una característica de la aterosclerosis que actualmente recibe mucha atención es su relación con la liberación deficiente de NO y la vasodilatación defectuosa. Como se menciona antes, la LDL oxidada inhibe la producción de NO. Si se infunde acetilcolina mediante un catéter hasta las arterias coronarias normales, los vasos se dilatan, pero si se infunde en presencia de aterosclerosis, los vasos se constriñen. Esto indica que la secreción endotelial de NO es defectuosa. En los antebrazos de las personas con aterosclerosis se observa disminución de la respuesta vasodilatadora medida por NO hasta la terminación de la isquemia (hiperemia reactiva), lo que indica la presencia de un endotelio defectuoso en este lecho vascular también. Sin embargo, la respuesta endotelial de NO también es insuficiente en las extremidades de las personas en riesgo de desarrollar aterosclerosis, pero que no han desarrollado todavía una enfermedad detectable. Esto ha dado origen a la hipótesis de que las personas que desarrollan aterosclerosis tienen un defecto difuso en la producción endotelial de NO, y éste puede resultar la causa primaria o un factor predisponente en el desarrollo de la enfermedad.^{10,50}

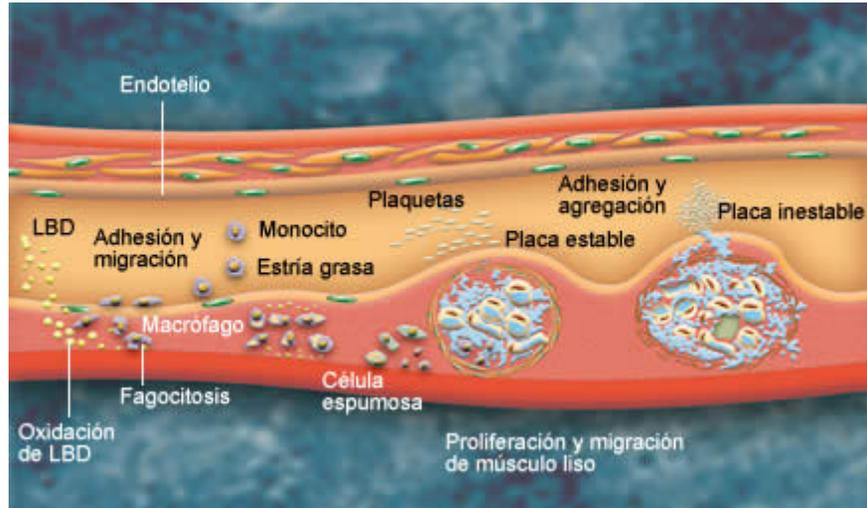


Figura 17. Factores que intervienen en la formación de la placa aterosclerótica.⁵⁷

RELACIÓN ENTRE EL COLESTEROL DIETÉTICO Y OTROS LÍPIDOS

También se acumulan los linfocitos T del sistema inmunitario, y éstos secretan al menos uno de los factores responsables de la conversión de los monocitos en macrófagos. Las células del músculo liso y las células endoteliales también producen los factores de crecimiento y las citocinas involucradas en la migración y la proliferación celulares, y se dispone de evidencia respecto de la existencia, en las células endoteliales, de elementos de respuesta al fuerzas de fricción en las regiones del DNA que flanquean los genes relevantes. La transformación de un monocito en un macrófago que ingiere lípidos involucra la aparición en la superficie del primero de un tipo único de receptor de la LDL oxidada: el receptor “carroñero”. La estimulación de los monocitos para producir estos receptores deriva de la acción del factor estimulante de las colonias de macrófagos secretado por las células endoteliales y las células de músculo liso, vasculares. Una vez que se forman los complejos LDL oxidada-receptor, éstos se ingresan a la célula y los receptores regresan a la membrana, al tiempo que los lípidos se almacenan.^{5,6,10}

Resulta obvio que la acumulación de lípido en las células espumosas constituye un evento crucial en la evolución de las lesiones ateroscleróticas, y está bien establecido que la disminución del colesterol plasmático hace más lenta la evolución de la aterosclerosis. Toda vez que los lípidos son relativamente insolubles, se transportan como partículas lipoproteínicas especiales en las cuales se incrementa la solubilidad. En las células epiteliales del intestino, el colesterol y los triglicéridos dietéticos se empaquetan en los quilomicrones recubiertos de proteína. Estas partículas liberan triglicéridos en los depósitos de grasa y en los músculos bajo la influencia de la enzima lipasa de lipoproteína y los resultantes remanentes de quilomicrones se captan en el hígado. El hígado también sintetiza colesterol y lo empaqueta con proteínas específicas para formar las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL). Estas partículas lipoproteínicas ingresan a la circulación y bajo la influencia de la enzima lipasa de lipoproteína donan triglicéridos a los tejidos. De esta manera se convierten en lipoproteínas de densidad intermedia (IDL) abundantes en colesterol y en lipoproteínas de baja densidad (LDL). El LDL suministra colesterol a los tejidos. Provee a todas las células con el colesterol para la producción de membranas celulares y otros usos. También proveen la mayor parte del colesterol precursor para la síntesis de todas las hormonas esteroideas. Como se menciona antes, LDL oxidada se capta por los macrófagos y las células de músculo liso en las lesiones ateroscleróticas. Por otro lado, las lipoproteínas de alta densidad (HDL) toman el colesterol de las células periféricas y lo transportan al hígado donde se metaboliza conservando bajo el colesterol plasmático y el tisular. Por esta razón, se le conoce como “colesterol bueno” en oposición al colesterol LDL, que es el “colesterol malo”. En la actualidad se están llevando a cabo esfuerzos para aumentarlo HDL por medios farmacéuticos en el tratamiento de aterosclerosis.^{5,10,50,51}

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Toda vez que la aterosclerosis consiste en una anormalidad de los vasos sanguíneos arteriales, puede afectar casi cualquier órgano en el cuerpo. Las placas ateroscleróticas calcificadas en ocasiones se detectan con las radiografías, y es posible la visualización angiográfica de las paredes arteriales deformadas. Sin embargo, en general, la aterosclerosis permanece asintomática hasta que se desarrolla alguna de sus complicaciones.

La angina de pecho se produce cuando el estrechamiento aterosclerótico en las arterias coronarias disminuye el lumen arterial más el 75%; el dolor torácico resulta cuando las sustancias productoras de dolor se acumulan en el miocardio. Clásicamente, el dolor llega durante el ejercicio y desaparece con el reposo, conforme la sangre elimina las sustancias. Cuando las lesiones ateroscleróticas producen coágulos y oclusión de una arteria coronaria, se da lugar a la muerte del miocardio irrigado por dicha arteria (infarto del miocardio).

El bloque arterial de la circulación cerebral en el sitio de las placas ateroscleróticas produce evento vascular cerebral trombótico. La aterosclerosis extensa en la aorta abdominal puede dar lugar a la dilatación aneurismática y a la rotura del vaso. La constricción localizada de una o ambas arterias renales produce hipertensión renovascular. La insuficiencia vascular en la circulación en la circulación de las piernas produce claudicación intermitente (fatiga y por lo general dolor al caminar que se alivia con el reposo). Con el compromiso grave de la circulación en una extremidad se puede ulcerar la piel y producirse lesiones de lenta cicatrización. También puede presentarse la gangrena franca de las extremidades. Con menor frecuencia se pueden presentar la formación de coágulo y la obstrucción en los vasos que suministran a los intestinos y otras partes del cuerpo.^{5,10,50,51}

FACTORES DE RIESGO

Como se indicó antes, la evolución de la aterosclerosis se acelera con una gran variedad de factores genéticos y ambientales (factores de riesgo) que se resumen a continuación. Es obvio que el tratamiento de los factores acelerantes que son susceptibles de tratamiento y la prevención de aquellos que pueden evitarse debe disminuir la incidencia de infartos del miocardio, eventos vasculares cerebrales y otras complicaciones de la aterosclerosis.^{5,7,10,17,50,51}

Factores de riesgo modificables:

TABAQUISMO

Los varones que fuman una cajetilla de cigarrillos al día tienen un incremento de 70% en la tasa de mortalidad por cardiopatía isquémica, comparados con los no fumadores; y también existe un incremento en las mujeres. La interrupción del tabaquismo aminora los riesgos de muerte y de infarto del miocardio. Los efectos deletéreos del tabaquismo incluyen la lesión endotelial debida a la hipoxia inducida por el monóxido de carbono; disminución de los niveles de HDL, aumento de los niveles de LDL. Así mismo aumenta la actividad plaquetaria y la concentración plasmática de fibrinógeno lo cual incrementa la viscosidad de la sangre. Es posible que también estén involucrados otros factores. Numerosas investigaciones en las cuales se ha medido la capacidad vasodilatadora del endotelio antes y después de fumar un cigarrillo la han encontrado profundamente alterada; las personas que fuman tienen reducidas las pruebas de función endotelial en comparación con los que no fuman, los fumadores pasivos muestran disfunción endotelial. Por tanto, la interrupción del tabaquismo constituye una vía importante para disminuir la evolución de la aterosclerosis.⁶⁵



Figura 21. Cigarros.⁵⁸

HIPERTENSION ARTERIAL.

La hipertensión es un importante factor de riesgo de aterosclerosis, por el estrés que producen las células endoteliales alterando la permeabilidad endotelial y aumentando notablemente la actividad y a las enzimas lisosómicas, también aumenta el grosor del músculo liso y los elementos del tejido conectivo de la intima. Presiones superiores a 160/90 mmHg predisponen 5 veces de padecer cualquier cardiopatía isquémica. La disminución de la presión arterial tiene su mayor efecto en la disminución de la incidencia de evento vascular cerebral, pero también se presentan efectos benéficos sobre la cardiopatía isquémica. Con los métodos modernos de tratamiento es posible disminuir la presión arterial en los hipertensos a valores normales, o casi normales; y las disminuciones en las enfermedades vasculares cerebrales, los infartos del miocardio y la insuficiencia renal producidas por tal tratamiento son un testimonio claro del valor de disminuir o eliminar este factor de riesgo.^{50,55}

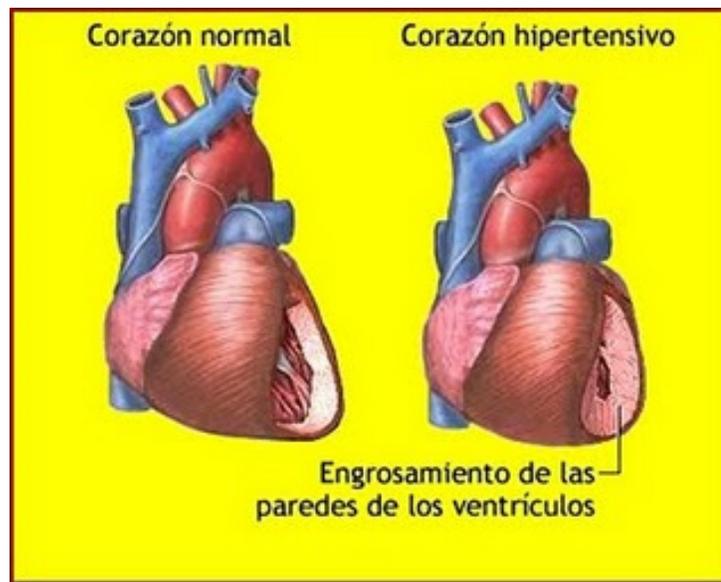


Figura 22. Hipertensión. 59

HIPERCOLESTEROLEMIA.

Se caracteriza por un incremento en sangre de la concentración de colesterol. La concentración total plasmática debe ser menor a 240 mg/dL.⁵

LDL, COLESTEROL.

Conocido como colesterol malo; en concentraciones por encima de 160 mg/dL este colesterol indica en forma precisa el riesgo aterogénico.⁵

HDL, COLESTEROL.

Conocido como colesterol bueno, las concentraciones por debajo de 35 mg/dL de este colesterol se considera de riesgo aterogénico.⁵

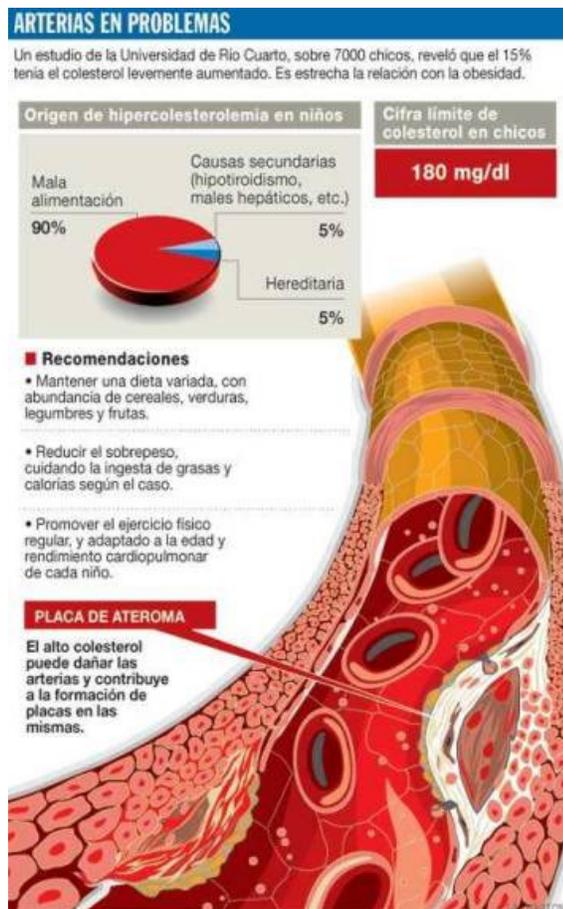


Figura 23. Arterias en problemas.⁶⁰

DIABETES MELLITUS.

En los diabéticos se presentan complicaciones microvasculares y macrovasculares. Las últimas están vinculadas principalmente con la aterosclerosis. Hay un incremento de dos veces en la incidencia de infartos del miocardio en comparación con los no diabéticos; son relativamente frecuentes las insuficiencias circulatorias graves, con gangrena, en las piernas; se presentan la insuficiencia renal es un problema grave. A este respecto, es interesante que el control riguroso de la presión arterial en diabéticos es más eficaz para disminuir las complicaciones cardiovasculares que el control riguroso de la glucemia.^{5,55}



Figura 24. Diabetes.⁶¹

HIPERTRIGLICERIDEMIA.

Se caracteriza por el aumento en plasma de la concentración de triglicéridos. Los niveles por encima de 200 mg/dL indican un riesgo aterogénico.⁵

DIETA.

El aumento de consumo de grasas animales tiende a relacionarse con una mayor proporción de grasas saturadas en la dieta y con una mejor ingestión de carbohidratos complejos y fibras vegetales; estos cambios dietéticos pueden producir un aumento en los niveles de colesterol.^{5,55}

SEDENTARISMO.

La falta de actividad física imposibilita al organismo de aumentar el gasto calórico y disminuye la posibilidad de incrementar el HDL.^{5,55}



Figura 25. Sedentarismo. 62

OBESIDAD.

Estado patológico caracterizado por el aumento excesivo de tejido adiposo debido a un incremento en la ingestión de alimentos o a una disminución de su utilización por el organismo. Existen 5 grados:

Grado 1. Cuando existe un sobrepeso de 10 a 25 %.

Grado 2. Cuando existe un sobrepeso de 26 a 50 %.

Grado 3. Cuando existe un sobrepeso de 51 a 75 %.

Grado 4. Cuando existe un sobrepeso de 76 a 100 %.

Grado 5. Cuando existe un sobrepeso mayor de 100 %.

A mayor grado existe más desarrollo del tejido adiposo y menor desarrollo muscular, disminución de la capacidad para el ejercicio, puede haber dificultad respiratoria, constipación (estreñimiento) así como disminución de la resistencia a las infecciones; expone mas al individuo a sufrir accidentes y se relaciona con la arterioesclerosis, las enfermedades de las arterias coronarias como la angina de pecho y el infarto del miocardio, la hipertensión arterial, varices, caries dental, finalmente aumenta la mortalidad. ^{5,55}

*México ocupa el segundo lugar de obesos y el primero en cuanto a niños con sobrepeso.



Figura 26. Obesidad.⁶³

EDAD.

En un comienzo se considero a la aterosclerosis como una enfermedad degenerativa propia del envejecimiento, posteriormente de ha demostrado que si bien es más frecuente en los sujetos ancianos, estas lesiones pueden observarse en sujetos más jóvenes, incluso en niños que presenten otros factores de riesgo.⁶⁶

GÉNERO.

Se sabe que la aterosclerosis es más frecuente en el hombre; así en las mujeres premenopausicas la presencia de aterosclerosis es menos frecuente o leve y se ha asociado un factor protector de los estrógenos y además a la presencia de una alta concentración de HDL.⁶⁶

FACTORES RACIALES.

La aterosclerosis es más frecuente en pacientes de raza blanca comparada con aquellos de raza negra.^{5,66}

FACTORES GENÉTICOS.

Algunas familias muestran mayor tendencia a presentar aterosclerosis coronaria e infarto del miocardio a temprana edad. Esta predisposición familiar estaría relacionada a una acumulación de otros factores de riesgo, tales como hiperlipidemia (genética o por hábito dietético), hipertensión y diabetes.^{5,55,66}

OTROS FACTORES.

El estrógeno aumenta la eliminación del colesterol en el hígado y la evolución de la aterosclerosis es menos rápida en las mujeres premenopáusicas que en los varones.^{50,55,66}

Además, hay una evidencia epidemiológica de que la reposición de estrógeno protege al sistema cardiovascular de las mujeres posmenopáusicas. Por otro lado, las grandes dosis de estrógenos aumentan la incidencia de coágulos sanguíneos e incluso las dosis bajas producen un ligero incremento en la coagulación. Además, en diversos estudios se observó que el tratamiento con estrógeno en las mujeres posmenopáusicas no previno un segundo infarto del miocardio. Actualmente, la razón para las discrepancias entre los datos epidemiológicos y los experimentales aún no se resuelven.^{50,55,66}

El síndrome nefrótico y el hipotiroidismo también aceleran la evolución de la aterosclerosis y son padecimientos tratables.

TRATAMIENTO ODONTOLÓGICO EN PACIENTES BAJO TRATAMIENTO MEDICO POR ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR.

Muchas drogas utilizadas en el tratamiento de enfermedad cardiovascular, particularmente los antihipertensivos se asocian con sequedad de mucosas e incluso edema de las glándulas y dolor. Otros ejemplos son las lesiones liquenoides con el uso de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y aspirina; tendencia al sangrado, sequedad bucal y lesiones liquenoides con los beta bloqueantes; e hiperplasia conjuntival en asociación con ciclosporina o nifedipina.

La enfermedad cardíaca congénita cianótica se asocia con ciertas anomalías bucales (además de la cianosis); entre ellas, retardo en la erupción de piezas dentarias, mayor frecuencia de anomalías de posición, hipoplasia del esmalte dentario y alteraciones en el color de los dientes.^{64,67,68}

PROCEDIMIENTOS ODONTOLÓGICOS EN PACIENTES CON ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR.

La profilaxis puede evitar el riesgo asociado con muchos de los procedimientos dentales quirúrgicos. Sin embargo, algunos tratamientos odontológicos deben evitarse en situaciones particulares. Algunas drogas utilizadas por el Cirujano Dentista pueden precipitar hipertensión, angina, infarto de miocardio o sangrado excesivo posquirúrgico.

La administración de 5 mg de diazepam es aplicable a pacientes cardíacos para evitar los efectos adversos asociados con ansiedad y liberación de adrenalina. Teniendo en cuenta que la analgesia y anestesia deben ser

adecuadas, generalmente es segura la aplicación de lidocaína al 2% más adrenalina en una dilución de 1/80 000.^{64,67,68}

La sedación consciente con óxido nitroso es agradable y probablemente más segura que la intravenosa. Debe evitarse la anestesia general; de ser necesaria sólo debe realizarse en un centro hospitalario. En sujetos tratados con anticoagulantes debe considerarse la mayor tendencia al sangrado.

^{64,67,68}

La ansiedad que acompaña a los procedimientos odontológicos se asocia con elevación de la presión arterial (muy peligrosa en pacientes hipertensos); puede ser útil la premedicación con una benzodiazepina. La presión arterial debe controlarse antes de iniciar el tratamiento odontológico.^{64,67,68}

El grado de compensación hemodinámica y el tipo de procedimiento dental a realizar determinan la conducta a seguir. En la mayoría de los casos, en pacientes clínicamente estables, el tratamiento odontológico puede efectuarse en forma ambulatoria. Debe evitarse el uso de adrenalina. En sujetos con infarto de miocardio reciente el procedimiento bucal debe postergarse al menos por 3 meses. El infarto de miocardio no es *per se* una indicación de profilaxis de endocarditis bacteriana. En pacientes con angina estable debe evitarse el tratamiento programado, dado el mayor riesgo de disritmias o infarto de miocardio.^{64,67,68}

En enfermos con función cardíaca controlada, el tratamiento puede efectuarse con seguridad bajo anestesia local. Los marcapasos modernos presentan escasos problemas; salvo que el enfermo tenga simultáneamente una lesión valvular no constituyen indicación de antibióticos para prevenir endocarditis bacteriana.

CONSIDERACIONES EN RELACIÓN CON LA PREVENCIÓN DE LA ENDOCARDITIS BACTERIANA.

Debido a que la mayoría de los episodios de endocarditis bacteriana no están precedidos por procesos dentales, es importante la prevención primaria con el mantenimiento de una buena higiene bucal. Sin embargo, el cardiócirujano rara vez tiene en cuenta este aspecto.

La profilaxis antibiótica está indicada antes de procedimientos orales invasivos en pacientes con mayor riesgo de endocarditis bacteriana, fundamentalmente aquellos con endocarditis bacteriana previa -aún en ausencia de patología cardíaca-, sujetos con válvulas protésicas, malformaciones congénitas, disfunción valvular reumática o de otro origen, miocardiopatía hipertrófica idiopática con estenosis subaórtica y prolapso de la válvula mitral, entre otras afecciones.

En cambio, la profilaxis no es considerada esencial después del infarto de miocardio, luego de cirugía de derivación coronaria o colocación de stent, transcurridos 6 meses del trasplante, en pacientes con marcapasos o desfibriladores, en defectos septales auriculares aislados o a 6 meses de haberse reparado un conducto arterioso.

El procedimiento odontológico a realizar también es importante, dado que no todos involucran igual riesgo. Algunos ejemplos de tratamientos de bajo riesgo son la extracción de dientes primarios, inyecciones analgésicas locales no intraligamentarias, terapia endodóntica que no implique instrumentación a través de la raíz del diente y la mayoría de las técnicas no quirúrgicas, protésicas o de restauración.

Las recomendaciones actuales incluyen el uso de clorhexidina para la higiene bucal una hora antes del procedimiento dentario, una dosis única de 3 g de amoxicilina o 600 mg de clindamicina en pacientes alérgicos a la penicilina. La dosis debe reducirse en menores de 10 años.

Los pacientes adultos que no pueden recibir medicación oral pueden tratarse con 2g de amoxicilina por vía intravenosa o intramuscular 30 minutos antes del procedimiento. Los sujetos con historia de endocarditis bacteriana deben recibir profilaxis por vía intravenosa. El tratamiento dentario, concluyen los autores, debe completarse antes que el enfermo sea sometido a un trasplante de corazón. ^{64,67,68}

CONCLUSIONES

Numerosos estudios han concluido que las concentraciones elevadas de homocisteína en plasma total (mayores a $15\mu\text{mol/L}$) son aterogénicas. Los mecanismos por los cuales la hiperhomocisteína induce el desarrollo de enfermedad cardiovascular son principalmente por disfunción endotelial (proporcional a las concentraciones de homocisteína) en los que incluye descamación del endotelio, con aumento de agregación plaquetaria, disminución de la síntesis de ADN endotelial, formación de trombos y aterogénesis. Efecto citotóxico directo en las células endoteliales debido a un mecanismo oxidativo. El grupo sulfhidrilo de la homocisteína al oxidarse forma anión superóxido y peróxido de hidrógeno, estas moléculas son las implicadas en la lesión endotelial. También las propiedades vasodilatadoras de la célula endotelial normal se ven afectadas por la homocisteína, principalmente debido a una disminución en la producción de óxido nítrico.

Por tal motivo diversos investigadores recomiendan incorporar a la medición de rutina los niveles de homocisteína en pacientes con otros factores de riesgo y con historia de enfermedad arterial coronaria, tromboembolismo o trombosis venosa.

Dentro de las principales causas de el aumento de homocisteína total en plasma se encuentran causas genéticas, deficiencias de vitaminas del complejo B (B6, B12 y B9 o folato), uso de fármacos, anemias, hábito de fumar, consumo de café.

Es importante para el Cirujano Dentista actualizarse para elaborar un buen diagnóstico con respecto a la atención de pacientes con algún tipo de patología o que están recibiendo algún tratamiento médico, entre los que cabe destacar a las enfermedades cardiovasculares, debido a que las complicaciones por estos padecimientos dentro del consultorio dental son muy frecuentes y cabe hacer mención que el Cirujano Dentista está

capacitado para hacer recomendaciones con respecto a la dieta, hábitos, e incluso recetar alguna de las vitaminas mencionadas, en pacientes que perciba con ayuda de la historia clínica que tienen un mayor riesgo de sufrir enfermedad cardiovascular.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1.- Ganong. **Fisiología Médica**. México. Editorial manual moderno 2001. 20ª edición.
- 2.- Arthur C. Guyton. **Fisiología y fisiopatología**. Editorial Interamericana Mc Graw Hill. 1994. 3ª edición.
- 3.- www.taringa.net/.../¿Que-es-el-corazón.html. Figura 1. Localización del corazón.
- 4.- Guyton. **Tratado de Fisiología**. Editorial Elsevier. 2006 Madrid España. 11ª edición.
- 5.- Harrison. **Principios de Medicina Interna**. Editorial Mc Graw-Hill-Interamericana. 2009. 17ª edición.
- 6.- www.portalesmedicos.com/publicaciones/articulos. Figura 2. Pericardio.
- 7.- Netter. **Colección Ciba de Ilustraciones Médicas, Tomo V Corazón**. Editorial Masson, Salvat Medicina. 1993.
- 8.- www.cardioquiron.com/.../anatomíacorazón.php Figura 3. Sistema arterial coronario.
- 9.- Latarjet. **Anatomía Humana**. Editorial Interamericana. 2004. 4ª edición
- 10.- Espino Vela José. **Introducción a la Cardiología**. Editorial Manual Moderno. 13ª edición.
- 11.- http://3.bp.blogspot.com/_Ta0HbjUfKSE/R7iaSdEf2VI/AAAAAAAAAFU/IAIMSEIG0qw/s400/corazon.jpg Figura 4. Nervios simpáticos y parasimpáticos.
- 12.- http://www.medicinapreventiva.com.ve/articulos/imagenes/coraz_el_ec_der_ech.jpg Figura 5. Sistema de conducción.

13.- www.wikipedia.org/wiki/archivo:hear_diastole.png Figura 6. Esquema de la sístole auricular.

14.- http://wikipedia.org/wikies/archivo:heart_systole.png Figura 7. Esquema de la sístole ventricular.

15.- <http://www.fac.org.ar/cvirtual/cvirtesp/cientesp/enesp/enc5414c/ccometto/figu2.gif>. Figura 8. Factores que regulan el gasto cardíaco.

16.- Fischer Patricia A., Falcon Cristina, Masnatta Lucas D.

Hiperhomocisteína

Moderada: Fisiopatología de la lesión endotelial e implicancia clínica.

RevFed Arg Cardiol 29:57-66,2000.

17.- Rees, Rodgers. La homocisteína: ***Asociación de un trastorno metabólico con la enfermedad vascular y la trombosis.*** Thromb Res 71:337-359,1993.

18.- www.clinicadeespecialidadesmedicas.com/photo/... Figura 9. Enfermedades cardiovasculares.

19.- Stabler, Marcell, Podell, Allen, Savage, Lindenbaum. ***Elevación de la homocisteína total en suero de pacientes con deficiencia de folato o cobalamina detectado por cromatografía capilar de gases-espectrometría de masas.*** J Clin Invest 81:466-474. 1988.

20.- Menéndez Cabezas Arturo, Fernandez-Britto Rodriguez José E. ***Metabolismo de la homocisteína y su relación con la aterosclerosis.*** Rev Cubana Invest Biomed. 1999; 18(3):155-68.

21.- Abbot, Folstein, Abbey, Pyeritz. ***Psychiatric manifestations of homocystinuria due to cystathionine beta-synthase deficiency:***

prevalence, natural history, and relationship to neurologic impairment and vitamin B(6)-responsiveness. *Am J Med Genet* 1997;26:959-69.

22.-Franken, Boers, Blom, Cruysberg, Trijbels, Hamel. **Prevalence of familial mild hyperhomocysteinemia.** *Atherosclerosis* 1996;125:71-80.

23.-Kim, Gallagher, Guttormsen, Refsum, Ueland, Ose, et al. **Functional modeling of vitamin responsiveness in yeast: a common pyridoxine-responsive cystathionine beta-synthase mutation in homocystinuria.** *Hum Molec Genet* 1997;6:2213-21.

24.- www.scielo.org.ve/img/fbpe/avft/v24n1/art03tab1.gif. FIGURA 10. Factores de riesgo de enfermedad cardiovascular.

25.- M. de la Calle, R. Usandizaga, M. Sancha, F. Magdaleno, E. Cabrillo **Homocisteína, ácido fólico y vitaminas del grupo B en Ginecología y Obstetricia.** Departamento de Obstetricia y Ginecología. Hospital Universitario "La Paz". Madrid

26.-<http://www.nutrinform.com.ar/pagina/info/graficos/hocisti.gif>.
Figura 11. Estructura química de la homocisteína.

27.- www.wikipedia.org/wiki/archivo:hear_diastole.png. Figura 12. Fórmula estructural de la S-adenosil metionina.

28.- [//www.scielo.org.ve/img/fbpe/avft/v24n1/art03img02.gif](http://www.scielo.org.ve/img/fbpe/avft/v24n1/art03img02.gif) Figura 13. Rutas metabólicas de la homocisteína.

29.- Adriana V. Scrigni, Mariana Nastro, Alejandro Ceciliano, Raúl Uicich y María L. Díaz. **Homocistinuria y accidente cerebrovascular en la infancia.** *Arch. argent. pediatr* 2002; 100(3)

- 30.- Mudd, Skovby, Levy, Pettigrew. ***The natural history of homocystinuria due to cystathionine beta synthase deficiency.*** Am J. Hum Gen 1985; 37:1-31
- 31.- Wilcken, Gupta: cisteína- disulfuro mixto homocisteína: ***Las concentraciones plasmáticas diferentes en hombres y mujeres normales.*** Clin Sci 57: 211-215, 1979.
- 32.- Andersson, Brattström, Israelsson, Isaksson, Hamfelt, Hulberg. ***Homocisteína en plasma antes y después de cargar la metionina con respecto a la edad, sexo y estado menopáusico.*** Eur J Clin Invest 22: 79-87, 1992.
- 33.- Refsum, Nygard, Kvale, Ueland, Vollset. ***El estudio de homocisteína Hordaland: las colas frente a los odds ratios revelan efectos diferenciales de género y la ingesta de suplementos de vitamina a en plasma de alta y baja concentración de homocisteína total.*** J Nutr 126 (4 Suppl): 1244S-1248S, 1996.
- 34.- Nordström, Kjellström: ***de dependencia por edad de cistationa beta-sintasa en la actividad de los fibroblastos humanos en homocisteinemia y la enfermedad vascular aterosclerótica.*** Atherosclerosis. 94: 213-221, 1992.
- 35.- Parra Ortega Israel, Estrada Gomez Roberto A. Guzman García Maria Olga. ***La mutación 677 C>T en la 5.10 metilentetrahidrofolato reductasa y el aumento de la homocisteína en pacientes mexicanos con un estado de trombofilia.*** Med Int Mex 2007; 23:15-18
- 36.- Aburawi EH, O'Sullivan J, Hasan A. ***Marfan's syndrome: a review.*** Hosp Med 2001;62(3):153-7.

- 37.-Haddad , Uwaydat, Dakroub, Traboulsi. **Confirmation of the autosomal recessive syndrome of ectopia lentis and distinctive craniofacial appearance.** Am J Med Genet 2001;99(3):185-9.
- 38.-Le Par, Molcard, Tubach. **Bone mineral density in Marfan syndrome.** Rheumatology (Oxford) 2001;40(3):358-9.
- 39.- Torre Delgadillo A, Tellez Zenteno JF, Morales Buenrostro LE. **Hyperhomocysteinaemia: physiopathology and medical implications.** Rev Invest Clin 2000;52(5):557-64.
- 40.- Yoshida Y, Nakano A, Hamada R, Kamitsuchibashi H, Yamamoto K, Akagi H, et al. **Patients with homocystinuria: high metal concentrations in hair, blood and urine.** Acta Neurol Scand 1992;86(5):490-5.
- 41.- Guillian Pocock, Cristopher D. Richards. Fisiología humana la base de la medicina. 2da edición. Editorial Masson. 2005.
- 42.- Kathleen Potter, Graeme J. Hankey, Daniel J. Green, John W, Eikelboom, Leonard F. Arnolda. **Homocysteine or Renal Impairment Which is the Real Cardiovascular Factor?** Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2008; 28:1158-1164
- 43.- George F. Hoffman, Wiilliam L. Nyhan, Johannes Zschocke, Stephen G. Kahler, Ertan Mayatepek. **Enfermedades metabólicas hereditarias.** Editorial Mc. Graw Hill.
- 44.- Mann, Sheridan, McQueen, Held, Arnold, Fodor, Yusuf, Lonn. **Homocysteine Lowering with folic acid and B vitamins in people with chronic Kidney disease results of the renal Hope-2 Study.** Nephrol dial Transplant. 2007.

45.- The Vitatops Trial Study group. ***The vitatops(Vitamins to prevent stroke) trial: rationale and design of an international, large, simple, randomised trial of homocysteine-lowering multivitamin therapy in patients with recent transient ischaemic attack or stroke.*** Cerebrovas dis. 2002; 13:120-126

46.- http://1.bp.blogspot.com/_wDgwHg0DgJg/RXQObSFpChI/AAAAACs/NBtYv_f2bJSQ/s320/homocisteina.jpg. Figura 14. Homocisteína y enfermedad vascular.

47.- www.savall.cl/.../ProgresosMedicos/9102pi002.jpg. *Figura 15. Relajación del músculo liso endotelial.*

48.- Ferid Murad. ***Nitric oxide and cyclic GMP in cell signaling and drug development.*** Institute of Molecular Medicine, University of Texas Health Science Center, Houston, USA. *N Engl J Med.* 2006 Nov 9;355(19):2003-11

49.- Philip J. Lupo, Elizabeth Goldmuntz, and Laura E. Mitchell. ***Gene-Gene Interactions in the Folate Metabolic Pathway and the Risk of Conotruncal Heart Defects.***

50.- Helen Klusek Hamilton, Minnie Bowen Rose. ***Enfermedades cardiovasculares.*** México: Científica plm,1985.

51.- Robbins. ***Patología estructural y funcional.*** Editorial Elsevier. 2007. 7ª edición.

52.- <http://www.juntadeandalucia.es/averroes/~29701428/salud/nuevima/vitab6> (1).gif. Figura 16. Vitamina B6.

53.- <http://img.informador.com.mx/biblioteca/imagen/266x200/73/72749.jpg>. Figura 17. Vitamina B 12.

- 54.- <http://www.juntadeaudiencia.es/averroes/29701429/salud/nuevima/vitab9>. Figura 18. Vitamina B 9.
- 55.- Bertha Higashida Hirose. **Ciencias de la salud**. Editorial Mc Graw Hil, 2008. 6ª Edición.
- 56.- <http://www.juanmaravillas.com/El%20aceite/ateroescle.gif> Figura 19. Formación de la placa aterogénica.
- 57.- <http://www.medilegis.com/BancoConocimiento/T/Tribuna10n7pamc2/imagenes/coronaria1.jpg>. Figura 20. Factores que intervienen en la formación de la placa aterosclerótica.
- 58.- http://agencialavozonline.blogspot.com/2009_05_01_archive.html. Figura 21. Cigarros.
- 59.- http://3.bp.blogspot.com/_jcr363YkHxY/SrEaYDrb-AAAAAAAOeo/BICIFqQTi eU/s1600-h/hipertension+arterial+2+portada.jpg. Figura 22. Hipertensión.
- 60.- <http://www.salud.bioetica.org/images/obcole2.jpg> Figura 23. Arterias en problemas.
- 61.- http://www.elportaldechari.com/wp-content/uploads/2010/01/diabetes_illus250_x03-300x300.png. Figura 24. Diabetes.
- 62.- <http://www.estilosdevida.cl/wp-content/uploads/2007> Figura 25. Sedentarismo.
- 63.- http://homepage.mac.com/hvillega/images/Blogg/2006_07_07_gordos.jpg Figura 26. Obesidad.
- 64.- José Luis Castellanos Suárez, Laura Días Guzmán y Oscar Gay Zárata. **Manejo dental de pacientes con enfermedades sistémicas**. 2ª. Edición.

- 65.- www.proconsulta.ve El endotelio, una piel interna afectada por el tabaco.
- 66.- Mosby/Doyma. ***El manual Merck***. Nueva edición.1994.
- 67.- Crispian Scully, Roderick A. Cawson. ***Medical Probles in dentistry***. Editorial Wright. 1998. 4^a edición.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1.- Ganong. **Fisiología Médica**. México. Editorial manual moderno 2001. 20ª edición.
- 2.- Arthur C. Guyton. **Fisiología y fisiopatología**. Editorial Interamericana Mc Graw Hill. 1994. 3ª edición.
- 3.- www.taringa.net/.../¿Que-es-el-corazón.html. Figura 1. Localización del corazón.
- 4.- Guyton. **Tratado de Fisiología**. Editorial Elsevier. 2006 Madrid España. 11ª edición.
- 5.- Harrison. **Principios de Medicina Interna**. Editorial Mc Graw-Hill-Interamericana. 2009. 17ª edición.
- 6.- www.portalesmedicos.com/publicaciones/articulos. Figura 2. Pericardio.
- 7.- Netter. **Colección Ciba de Ilustraciones Médicas, Tomo V Corazón**. Editorial Masson, Salvat Medicina. 1993.
- 8.- www.cardioquiron.com/.../anatomíacorazón.php Figura 3. Sistema arterial coronario.
- 9.- Latarjet. **Anatomía Humana**. Editorial Interamericana. 2004. 4ª edición
- 10.- Espino Vela José. **Introducción a la Cardiología**. Editorial Manual Moderno. 13ª edición.
- 11.- http://3.bp.blogspot.com/_Ta0HbjUfKSE/R7iaSdEf2VI/AAAAAAAAAFU/IAIMSEIG_0_qw/s400/corazon.jpg Figura 4. Nervios simpáticos y parasimpáticos.
- 12.- http://www.medicinapreventiva.com.ve/articulos/imagenes/coraz_el_ec_der_ech.jpg Figura 5. Sistema de conducción.

13.- www.wikipedia.org/wiki/archivo:hear_diastole.png Figura 6. Esquema de la sístole auricular.

14.- http://wikipedia.org/wikies/archivo:heart_systole.png Figura 7. Esquema de la sístole ventricular.

15.- <http://www.fac.org.ar/cvirtual/cvirtesp/cientesp/enesp/enc5414c/ccometto/figu2.gif>. Figura 8. Factores que regulan el gasto cardíaco.

16.- Fischer Patricia A., Falcon Cristina, Masnatta Lucas D.

Hiperhomocisteína

Moderada: Fisiopatología de la lesión endotelial e implicancia clínica.

RevFed Arg Cardiol 29:57-66,2000.

17.- Rees, Rodgers. La homocisteína: ***Asociación de un trastorno metabólico con la enfermedad vascular y la trombosis.*** Thromb Res 71:337-359,1993.

18.- www.clinicadeespecialidadesmedicas.com/photo/... Figura 9. Enfermedades cardiovasculares.

19.- Stabler, Marcell, Podell, Allen, Savage, Lindenbaum. ***Elevación de la homocisteína total en suero de pacientes con deficiencia de folato o cobalamina detectado por cromatografía capilar de gases-espectrometría de masas.*** J Clin Invest 81:466-474. 1988.

20.- Menéndez Cabezas Arturo, Fernandez-Britto Rodriguez José E. ***Metabolismo de la homocisteína y su relación con la aterosclerosis.*** Rev Cubana Invest Biomed. 1999; 18(3):155-68.

21.- Abbot, Folstein, Abbey, Pyeritz. ***Psychiatric manifestations of homocystinuria due to cystathionine beta-synthase deficiency:***

prevalence, natural history, and relationship to neurologic impairment and vitamin B(6)-responsiveness. *Am J Med Genet* 1997;26:959-69.

22.-Franken, Boers, Blom, Cruysberg, Trijbels, Hamel. **Prevalence of familial mild hyperhomocysteinemia.** *Atherosclerosis* 1996;125:71-80.

23.-Kim, Gallagher, Guttormsen, Refsum, Ueland, Ose, et al. **Functional modeling of vitamin responsiveness in yeast: a common pyridoxine-responsive cystathionine beta-synthase mutation in homocystinuria.** *Hum Molec Genet* 1997;6:2213-21.

24.- www.scielo.org.ve/img/fbpe/avft/v24n1/art03tab1.gif. FIGURA 10. Factores de riesgo de enfermedad cardiovascular.

25.- M. de la Calle, R. Usandizaga, M. Sancha, F. Magdaleno, E. Cabrillo **Homocisteína, ácido fólico y vitaminas del grupo B en Ginecología y Obstetricia.** Departamento de Obstetricia y Ginecología. Hospital Universitario "La Paz". Madrid

26.-<http://www.nutrinform.com.ar/pagina/info/graficos/hocisti.gif>.
Figura 11. Estructura química de la homocisteína.

27.- www.wikipedia.org/wiki/archivo:hear_diastole.png. Figura 12. Fórmula estructural de la S-adenosil metionina.

28.- [//www.scielo.org.ve/img/fbpe/avft/v24n1/art03img02.gif](http://www.scielo.org.ve/img/fbpe/avft/v24n1/art03img02.gif) Figura 13. Rutas metabólicas de la homocisteína.

29.- Adriana V. Scrigni, Mariana Nastro, Alejandro Ceciliano, Raúl Uicich y María L. Díaz. **Homocistinuria y accidente cerebrovascular en la infancia.** *Arch. argent. pediatr* 2002; 100(3)

- 30.- Mudd, Skovby, Levy, Pettigrew. ***The natural history of homocystinuria due to cystathionine beta synthase deficiency.*** Am J. Hum Gen 1985; 37:1-31
- 31.- Wilcken, Gupta: cisteína- disulfuro mixto homocisteína: ***Las concentraciones plasmáticas diferentes en hombres y mujeres normales.*** Clin Sci 57: 211-215, 1979.
- 32.- Andersson, Brattström, Israelsson, Isaksson, Hamfelt, Hulberg. ***Homocisteína en plasma antes y después de cargar la metionina con respecto a la edad, sexo y estado menopáusico.*** Eur J Clin Invest 22: 79-87, 1992.
- 33.- Refsum, Nygard, Kvale, Ueland, Vollset. ***El estudio de homocisteína Hordaland: las colas frente a los odds ratios revelan efectos diferenciales de género y la ingesta de suplementos de vitamina a en plasma de alta y baja concentración de homocisteína total.*** J Nutr 126 (4 Suppl): 1244S-1248S, 1996.
- 34.- Nordström, Kjellström: ***de dependencia por edad de cistationa beta-sintasa en la actividad de los fibroblastos humanos en homocisteinemia y la enfermedad vascular aterosclerótica.*** Atherosclerosis. 94: 213-221, 1992.
- 35.- Parra Ortega Israel, Estrada Gomez Roberto A. Guzman García Maria Olga. ***La mutación 677 C>T en la 5.10 metilentetrahidrofolato reductasa y el aumento de la homocisteína en pacientes mexicanos con un estado de trombofilia.*** Med Int Mex 2007; 23:15-18
- 36.- Aburawi EH, O'Sullivan J, Hasan A. ***Marfan's syndrome: a review.*** Hosp Med 2001;62(3):153-7.

- 37.-Haddad , Uwaydat, Dakroub, Traboulsi. **Confirmation of the autosomal recessive syndrome of ectopia lentis and distinctive craniofacial appearance.** Am J Med Genet 2001;99(3):185-9.
- 38.-Le Par, Molcard, Tubach. **Bone mineral density in Marfan syndrome.** Rheumatology (Oxford) 2001;40(3):358-9.
- 39.- Torre Delgadillo A, Tellez Zenteno JF, Morales Buenrostro LE. **Hyperhomocysteinaemia: physiopathology and medical implications.** Rev Invest Clin 2000;52(5):557-64.
- 40.- Yoshida Y, Nakano A, Hamada R, Kamitsuchibashi H, Yamamoto K, Akagi H, et al. **Patients with homocystinuria: high metal concentrations in hair, blood and urine.** Acta Neurol Scand 1992;86(5):490-5.
- 41.- Guillian Pocock, Cristopher D. Richards. Fisiología humana la base de la medicina. 2da edición. Editorial Masson. 2005.
- 42.- Kathleen Potter, Graeme J. Hankey, Daniel J. Green, John W, Eikelboom, Leonard F. Arnolda. **Homocysteine or Renal Impairment Which is the Real Cardiovascular Factor?** Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2008; 28:1158-1164
- 43.- George F. Hoffman, Wiilliam L. Nyhan, Johannes Zschocke, Stephen G. Kahler, Ertan Mayatepek. **Enfermedades metabólicas hereditarias.** Editorial Mc. Graw Hill.
- 44.- Mann, Sheridan, McQueen, Held, Arnold, Fodor, Yusuf, Lonn. **Homocysteine Lowering with folic acid and B vitamins in people with chronic Kidney disease results of the renal Hope-2 Study.** Nephrol dial Transplant. 2007.

45.- The Vitatops Trial Study group. ***The vitatops(Vitamins to prevent stroke) trial: rationale and design of an international, large, simple, randomised trial of homocysteine-lowering multivitamin therapy in patients with recent transient ischaemic attack or stroke.*** Cerebrovas dis. 2002; 13:120-126

46.- http://1.bp.blogspot.com/_wDgwHg0DgJg/RXQObSFpChI/AAAAACs/NBtYv_f2bJSQ/s320/homocisteina.jpg. Figura 14. Homocisteína y enfermedad vascular.

47.- www.savall.cl/.../ProgresosMedicos/9102pi002.jpg. *Figura 15. Relajación del músculo liso endotelial.*

48.- Ferid Murad. ***Nitric oxide and cyclic GMP in cell signaling and drug development.*** Institute of Molecular Medicine, University of Texas Health Science Center, Houston, USA. *N Engl J Med.* 2006 Nov 9;355(19):2003-11

49.- Philip J. Lupo, Elizabeth Goldmuntz, and Laura E. Mitchell. ***Gene-Gene Interactions in the Folate Metabolic Pathway and the Risk of Conotruncal Heart Defects.***

50.- Helen Klusek Hamilton, Minnie Bowen Rose. ***Enfermedades cardiovasculares.*** México: Científica plm,1985.

51.- Robbins. ***Patología estructural y funcional.*** Editorial Elsevier. 2007. 7ª edición.

52.- <http://www.juntadeandalucia.es/averroes/~29701428/salud/nuevima/vitab6> (1).gif. Figura 16. Vitamina B6.

53.- <http://img.informador.com.mx/biblioteca/imagen/266x200/73/72749.jpg>. Figura 17. Vitamina B 12.

- 54.- <http://www.juntadeaudiencia.es/averroes/29701429/salud/nuevima/vitab9>. Figura 18. Vitamina B 9.
- 55.- Bertha Higashida Hirose. **Ciencias de la salud**. Editorial Mc Graw Hil, 2008. 6ª Edición.
- 56.- <http://www.juanmaravillas.com/El%20aceite/ateroescle.gif> Figura 19. Formación de la placa aterogénica.
- 57.- <http://www.medilegis.com/BancoConocimiento/T/Tribuna10n7pamc2/imagenes/coronaria1.jpg>. Figura 20. Factores que intervienen en la formación de la placa aterosclerótica.
- 58.- http://agencialavozonline.blogspot.com/2009_05_01_archive.html. Figura 21. Cigarros.
- 59.- http://3.bp.blogspot.com/_jcr363YkHxY/SrEaYDrb-AAAAAAAOeo/BICIFqQTi eU/s1600-h/hipertension+arterial+2+portada.jpg. Figura 22. Hipertensión.
- 60.- <http://www.salud.bioetica.org/images/obcole2.jpg> Figura 23. Arterias en problemas.
- 61.- http://www.elportaldechari.com/wp-content/uploads/2010/01/diabetes_illus250_x03-300x300.png. Figura 24. Diabetes.
- 62.- <http://www.estilosdevida.cl/wp-content/uploads/2007> Figura 25. Sedentarismo.
- 63.- http://homepage.mac.com/hvillega/images/Blogg/2006_07_07_gordos.jpg Figura 26. Obesidad.
- 64.- José Luis Castellanos Suárez, Laura Días Guzmán y Oscar Gay Zárata. **Manejo dental de pacientes con enfermedades sistémicas**. 2ª. Edición.

- 65.- www.proconsulta.ve El endotelio, una piel interna afectada por el tabaco.
- 66.- Mosby/Doyma. ***El manual Merck***. Nueva edición.1994.
- 67.- Crispian Scully, Roderick A. Cawson. ***Medical Probles in dentistry***. Editorial Wright. 1998. 4^a edición.