

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIO DE POSTGRADO
E INVESTIGACIÓN

INSTITUTO DE SEGURIDAD SOCIAL Y SERVICIOS SOCIALES
DE LOS TRABAJADORES DEL ESTADO

“MEDICION DE NIVELES SERICOS DE HOMOCISTEINA EN PACIENTES CON
SINDROME DE PSEUDOEXFOLIACION EN COMPARACION CON SUJETOS SANOS“

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN QUE PRESENTA:
DRA. NANCY PAULINA RENTERIA RUIZ

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE LA ESPECIALIDAD
OFTALMOLOGÍA

ASESORES DE TESIS
DR. GUILLERMO DE WIT CARTER
DR. LUIS FELIPE MONTAÑO ESTRADA
DR. LUIS ALBERTO SALAZAR LOPEZ

NO. DE REGISTRO DE PROTOCOLO
248-2010
2011



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.

DR. FÉLIX OCTAVIO MARTÍNEZ ALCALÁ
COORDINADOR DE CCAPADESI

DR. GUILIBALDO PATIÑO CARRANZA
JEFE DE ENSEÑANZA

DRA. MARTHA EUNICE RODRÍGUEZ ARELLANO
JEFE DE INVESTIGACIÓN

DRA. JUDITH SANDRA SARMINA

PROFESOR TITULAR

DR. GUILLERMO DE WIT CARTER

ASESOR DE TESIS

DR. LUIS FELIPE MOTAÑO ESTRADA

ASESOR DE TESIS

DR. LUIS ALBERTO SALAZAR LOPEZ

ASESOR DE TESIS

AGRADECIMIENTOS

***Gracias a mis padres por su enorme esfuerzo y apoyo incondicional,
el cual siempre me ha impulsado a cumplir metas y buscar nuevos retos.***

***Gracias a los maestros que con paciencia e interés me enseñaron lo interesante
pero sobre todo lo humano de la Oftalmología,
y que con su entrega y capacidad fueron un ejemplo para mí.***

***Gracias a los compañeros que tuvieron para mi paciencia y apoyo,
sin duda son valiosas personas y me considero afortunada por su compañía.***

***Gracias al Dr. Luis F. Montaña y al Dr. L. Alberto Salazar
por su desinteresado apoyo sin el cual este trabajo no hubiera sido posible.***

INDICE

	Página
1 RESUMEN	5
2 INTRODUCCION	8
3 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	4
4 HIPÓTESIS	12
5 OBJETIVOS	12
5.1 Objetivo General	
5.2 Objetivos Específicos	
6 JUSTIFICACION	13
7 MATERIAL Y MÉTODOS	14
7.1 Diseño Metodológico	
7.2 Tipo de Estudio	
7.3 Definición de la población	
7.4 Criterios de Selección	
7.5 Análisis de variables	
7.5.1 Tipo de variable, escala de medición	
7.6 Descripción general del estudio	16
8 DISEÑO ESTADISTICO	17
9 RESULTADOS	18
10 DISCUSION	23
11 CONCLUSIONES	26
12 BIBLIOGRAFIA	27
13 ANEXOS	31

1. RESUMEN

OBJETIVO: Evaluar la concentración de homocisteína en plasma en pacientes con síndrome de pseudoexfoliación (SPX) en comparación con sujetos normales, y determinar si existe correlación entre la presencia de enfermedades concomitantes asociadas al SPX y los niveles séricos de homocisteína.

MATERIAL Y METODOS: Estudio transversal, retrospectivo que incluyó a 33 pacientes con SPX (grupo estudio) y 16 sujetos normales (grupo control), atendidos en el Hospital Regional Lic. Adolfo López Mateos del ISSSTE en el periodo de Marzo de 2009 a Junio de 2010. A todos los individuos se les tomo muestra de sangre periférica en ayuno posterior obtención de suero. Se determino la concentración de homocisteína sérica por Enzimo-inmunoanálisis (Axym, Abbot). Todos los individuos de este estudio otorgaron su consentimiento previa explicación de los objetivos del estudio. El análisis de los resultados se efectuó utilizando la T de Student (SigmaStat v. 3.5). Se considero como estadísticamente significativo cualquier valor de $p < 0.05$.

RESULTADOS: La edad promedio de los pacientes en el grupo estudio fue de 78 años (53-96), mientras que en el grupo control fue de 68 años (53-80). El 25% de los pacientes con SPX tenía Diabetes Mellitus y 56% Hipertensión arterial. Ningún individuo en el grupo control tenía Diabetes y solo el 6% tenía hipertensión arterial. El Índice de Masa Corporal (IMC) en el grupo estudio fue de $26.9 \pm 6.3 \text{ kg/m}^2$ vs $27.6 \pm 3.7 \text{ kg/m}^2$ en el grupo control. Se confirmo la presencia de Glaucoma en el 62% de los pacientes con SPX en comparación con un 18% en los sujetos control. La media de homocisteína sérica en el grupo estudio fue de $21.08 \pm 4.08 \text{ } \mu\text{mol/l}$ versus $14.04 \pm 3.82 \text{ } \mu\text{mol/l}$ en el grupo control ($p < 0.001$).

CONCLUSIONES: Niveles elevados de homocisteína sérica fueron encontrados en población mexicana con SPX. Esta elevación fue estadísticamente significativa. Debido a que no encontramos ninguna correlación entre la homocisteína y la gravedad, evolución o mejora del SPX per se o las enfermedades concomitantes, concluimos que el manejo de estos pacientes debe incluir el uso de antioxidantes para disminuir así la concentración sérica de homocisteína.

Palabras clave: *Pseudoexfoliación, lesión endotelial, homocisteína, riesgo vascular,*

ABSTRACT

AIMS: To evaluate serum homocysteine in patients with pseudoexfoliation syndrome and normal controls. Analyze the results between the two groups and determine if there is correlation between the pseudoexfoliation syndrome (SPX) and serum levels of homocysteine.

METHODS: Cross-sectional retrospective study included 33 patients with SPX (study group) and 16 normal subjects (control group) treated at the Regional Hospital Adolfo Lopez Mateos ISSSTE in the period March 2009 to June 2010. All individuals were peripheral blood samples obtained after fasting serum. We determined the serum homocysteine concentration by enzyme-linked immunoassay (Axym, Abbot). All individuals in this study gave their consent after explaining the objectives of the study. The analysis of the results was performed using the Student t test (SigmaStat v. 3.5). Was considered as statistically significant any value of $p < 0.05$.

RESULTS: The mean age of patients in the study group was 78 years old (53-96), while in the control group was 68 years old (53-80). 25% of patients with SPX had Diabetes Mellitus and 56% arterial hypertension. No individual in the control group had diabetes and only 6% had hypertension. Body Mass Index (BMI) in study group was $26.9 \pm 3.7 \pm 6.3 \text{ kg/m}^2$ vs 27.6 kg/m^2 in the control group. It confirmed the presence of glaucoma in 62% of patients with SPX compared with 18% in control subjects. The mean serum homocysteine in the study group was $21.08 \pm 4.08 \text{ } \mu\text{mol / L}$ versus $14.78 \pm 4.37 \text{ } \mu\text{mol / L}$ in the control group ($p < 0.001$).

CONCLUSION: Elevated homocysteine levels were found in the mexican population with SPX. This increase was statistically significant. Because we find no correlation between homocysteine and severity, progression or improvement of SPX and concomitant diseases, we conclude that the management of these patients should include use of antioxidants to decrease serum homocysteine levels.

Key Words: *pseudoexfoliation syndrome, endothelial injury, homocysteine, vascular risk.*

2. INTRODUCCION

El Síndrome de pseudoexfoliación (SPX) es una manifestación ocular de una elastosis sistémica [1]. Su etiología aun se desconoce aunque esta relacionado con factores genéticos, ambientales, traumáticos y/ o inmunológico [2,3].

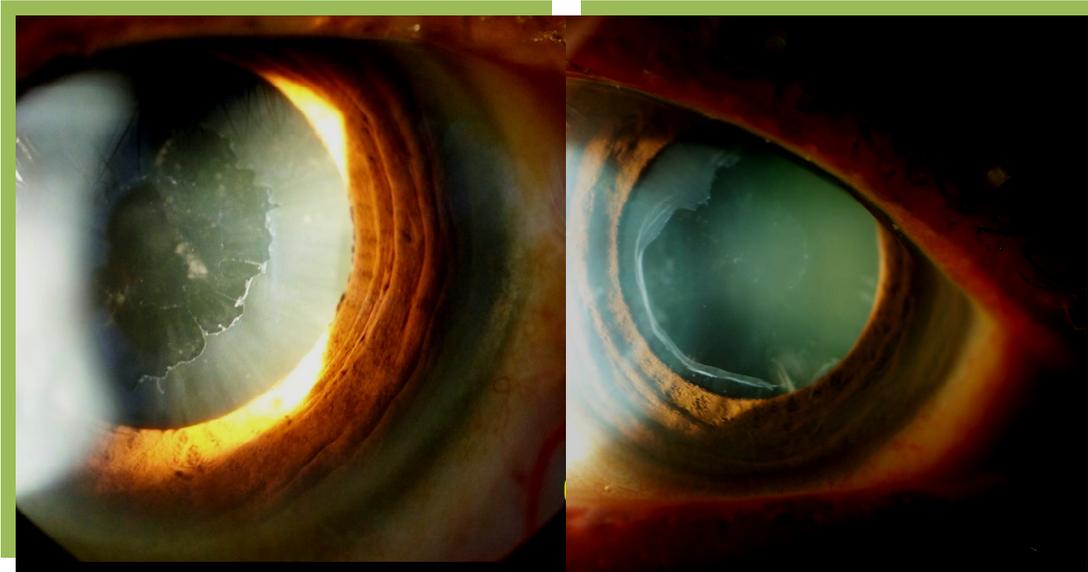
Su prevalencia va del 0.67% en individuos entre los 52-64 años de edad, hasta 5% en personas mayores de 78 años de edad.

La prevalencia también varía dependiendo de la raza, ausencia total de este síndrome en esquimales hasta 0.4% en asiáticos, 1.8% en caucásicos de Norteamérica, 1.9-13.5% en las diferentes etnias de la India, 6.3% en Noruegos, 10.1% en Españoles y 22% en Finlandeses. La prevalencia más elevada (38%) se ha encontrado entre los indios Navajo de los Estados Unidos de Norteamérica [3].

Se caracteriza por una producción excesiva, en el adulto mayor, de proteína fibrilar la cual se acumula en el cristalino y la zónula, preferencialmente, que se observa de un color blanco grisáceo, y no se degrada. Esta proteína se sintetiza en el epitelio no pigmentado del cuerpo ciliar, el pigmento posterior del iris, y el epitelio de la capsula anterior del cristalino [4]. Se asocia, como el factor de riesgo más frecuente para glaucoma secundario de ángulo abierto [5,6].

Las células oculares principalmente afectadas son las que están asociadas en forma más cercana con la circulación del humor acuoso, como son: epitelio no pigmentado del cuerpo ciliar, epitelio pigmentado del iris y sus vasos, células epiteliales del ecuador del cristalino y células endoteliales del trabéculo [8].

Las manifestaciones clínicas de este síndrome se observan en la capsula anterior del cristalino, borde pupilar, zónula, cuerpo ciliar y en el endotelio corneal, aunque en este último es difícil evidenciarlo clínicamente (figuras 1,2,3,4).



Figuras 1 y 2. Depósito fibrilar en la capsula anterior del cristalino

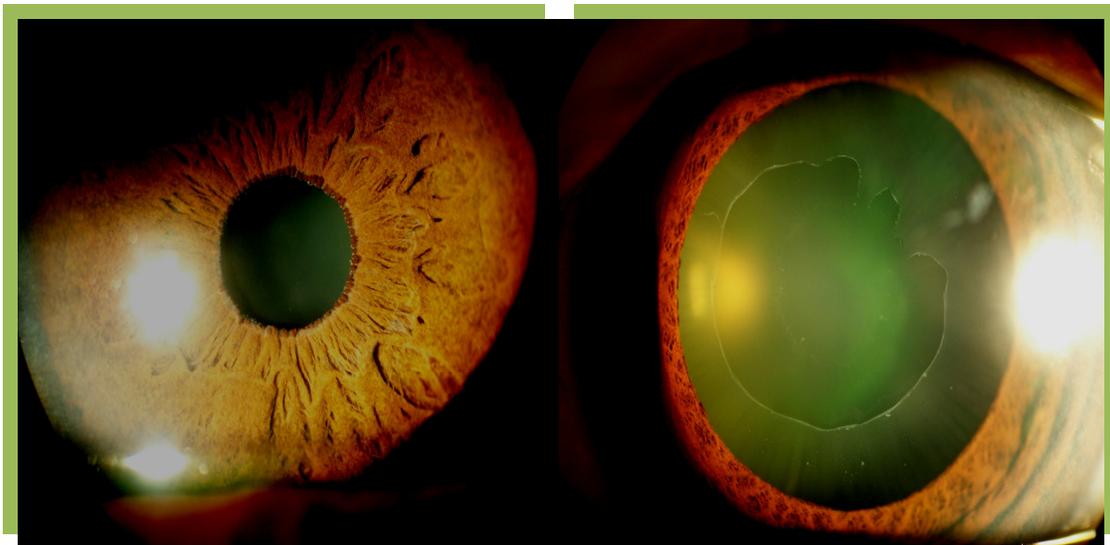


Figura 3. Depósito fibrilar en borde pupilar

Figura 4. Midriasis que evidencia el depósito

La proteína fibrilar, compuesta por filamentos de 10-12 nm de espesor y en espiral, se compone de glucoproteínas proteoglicanos y glucosaminoglucanos (heparan sulfato, condroitina sulfato, dermatan sulfato, y ácido hialurónico).

Se sabe que el SPX está relacionado con lesiones endoteliales y de hecho se le considera como una manifestación de aterosclerosis focal [9,23]. Una de las causas más comunes de daño endotelial se relaciona con la producción excesiva de especies reactivas de oxígeno, formación de trombos y agregación plaquetaria [10,11].

La homocisteína, molécula homóloga de la cisteína (fig.5), derivada de la conversión metabólica de la metionina, dependiente de vitaminas B₆, B₁₂ y ácido fólico (fig. 6) que está implicada en el desarrollo de la arteriosclerosis. También parece ser que la homocisteína aumenta la agregación plaquetaria, favoreciendo la formación de trombos [12]. Además influye en el mecanismo de pérdida de elasticidad en los vasos con lesión endotelial severa (fig.7). Se sabe que niveles sanguíneos elevados de homocisteína pueden aumentar el riesgo de enfermedad cardiovascular [13].

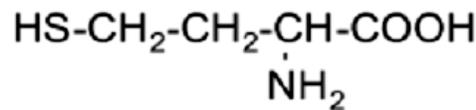


Figura 5. Estructura química de la homocisteína

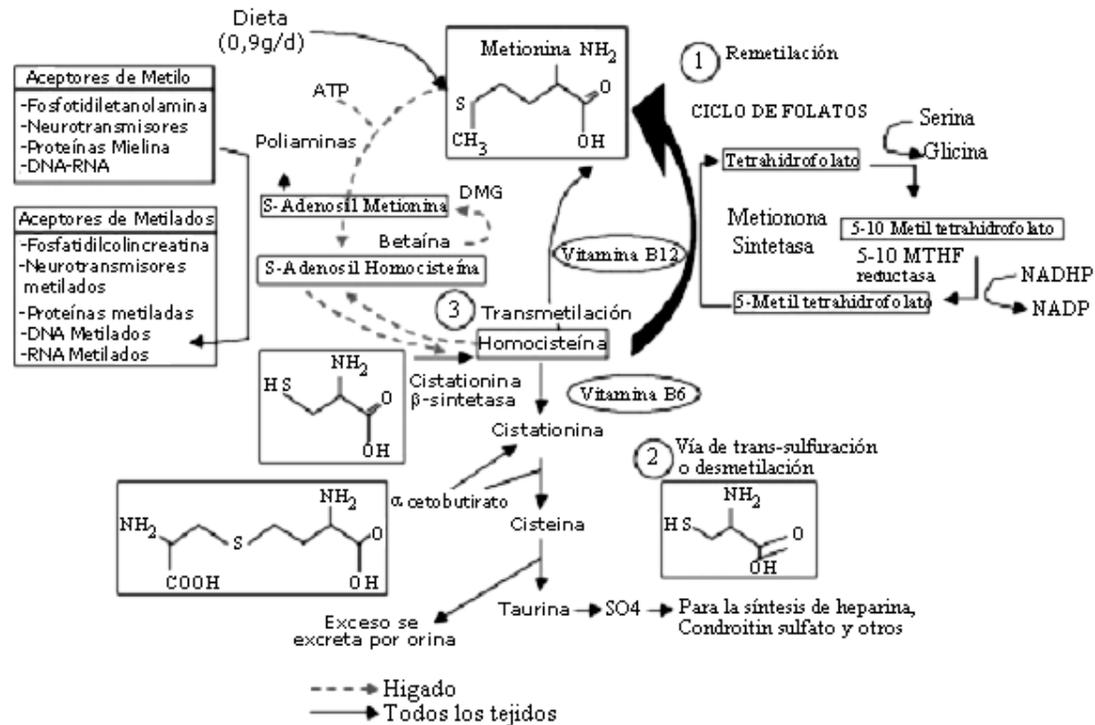


Figura 6. Metabolismo de la Homocisteína

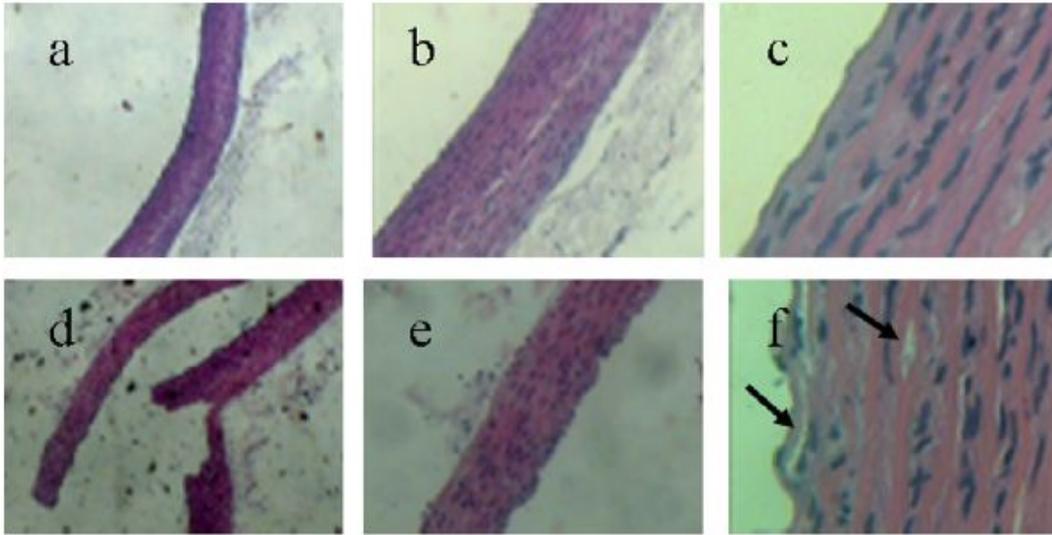


Figura 7. Daño endotelial (d,e,f) a distintos aumentos, inducido por dieta rica en metionina en ratones
(tomado de *J Vasc Surg* 2011;53:156-64)

Debido a que el SPX se presenta en el adulto mayor y es en este grupo etario en el que la incidencia de enfermedades cardiovasculares es muy elevado, el objetivo de este trabajo fue evaluar si en estos pacientes había: A) elevación en la concentración sérica de homocisteína, y B) si existe correlación entre los valores de homocisteína y lesiones cardiovasculares en estos pacientes.

3. DEFINICION DEL PROBLEMA

“¿Existe diferencia en los niveles séricos de homocisteína en pacientes con Síndrome de Pseudoexfoliación en comparación con sujetos sanos?

4. HIPOTESIS

Los niveles séricos de Homocisteína se encuentran elevados en los pacientes con Síndrome de Pseudoexfoliación en comparación con sujetos sanos.

5. OBJETIVOS

General

Cuantificar y comparar los niveles séricos de homocisteína en los pacientes con Síndrome de Pseudoexfoliación (grupo estudio) y en individuos sanos (grupo control).

Específicos

- 1.- Determinar la concentración sérica de homocisteína en ambos grupos.
- 2.- Analizar la probable asociación del nivel de homocisteína con las enfermedades concomitantes (especialmente alteraciones cardiovasculares) en los pacientes con SPX.

6. JUSTIFICACION

La literatura disponible hasta el momento afirma que en los pacientes con Síndrome de Pseudoexfoliación los niveles séricos de homocisteína se encuentran elevados y a su vez se reconocen como un factor de riesgo cardiovascular, para enfermedad arterial oclusiva y trombótica; sin embargo, en nuestro país no se encuentran hasta el momento datos publicados de dichos niveles, por lo cual el beneficio de este trabajo es comprobar si en la población mexicana también se encuentran elevados y que secundariamente logremos un manejo más integral y seguimiento apegado de éstos pacientes identificando sus riesgos cardiovasculares.

Otra ventaja de este estudio es concientizar al laboratorio de ésta unidad de la importancia de contar con el reactivo para la medición sérica de homocisteína, ya que la toma de la muestra es relativamente sencilla e inocua para el paciente y los resultados que se obtienen son muy relevantes para un óptimo manejo y mejor tratamiento del paciente.

7. MATERIAL Y METODOS

7.1 Diseño Metodológico

Estudio de tipo Retrospectivo Observacional, Transversal y Descriptivo que se realizó en el Servicio de Oftalmología, del Hospital Regional Lic. Adolfo López Mateos ISSSTE, México DF, de Marzo del 2009 a Junio del 2010.

7.2 Tipo de Estudio

Estudio de Casos y controles

7.3 Definición de la población

33 pacientes con Diagnostico de Síndrome de Pseudoexfoliación y 16 individuos sanos.

7.4 Criterios de Selección

7.4.1 Criterios de Inclusión

- Ser derechohabientes del ISSSTE
- Pacientes mayores de 50 años de edad que acudan a la Consulta del Servicio de Oftalmología con Diagnostico Clínico de Síndrome de Pseudoexfoliación.

7.4.2 Criterios de Exclusión

- No ser derechohabientes del ISSSTE
- No contar con el diagnóstico establecido de Síndrome de Pseudoexfoliación.
- Pacientes con Uveítis Anterior Activa ó cuadros de uveítis de repetición.

7.5 Análisis de variables

7.5.1 Tipo de variable y Escala de medición

Nombre de la variable	Tipo de variable	Escala de medición
Edad	Ordinal Cuantitativa	Años
Sexo	Nominal Cualitativa	---
Talla	Ordinal Cuantitativa	Metros (m)
Peso	Ordinal Cuantitativa	Kilogramos (kg)
Índice de masa corporal	Ordinal Cuantitativa	Kg/m ²
Tensión arterial	Ordinal Cuantitativa	mmHg
Frecuencia cardiaca	Ordinal Cuantitativa	Latidos por minuto (lpm)
Tabaquismo	Nominal Cualitativa	---
Antecedente de Hipertensión arterial sistémica	Nominal Cualitativa	---
Antecedente de Diabetes Mellitus	Nominal Cualitativa	---
Antecedente de Glaucoma	Nominal Cualitativa	---
Antecedente de Cardiopatía	Nominal Cualitativa	---
Colesterol	Ordinal Cuantitativa	mg/dl
Triglicéridos	Ordinal Cuantitativa	mg/dl
Glucemia	Ordinal Cuantitativa	mg/dl
Homocisteína sérica	Ordinal Cuantitativa	μmol/l

7.6 Descripción general del estudio

Se estudiaron 33 sujetos con Síndrome de pseudoexfoliación y 16 individuos sanos que fungieron como grupo control, evaluados en el Servicio de Oftalmología del Hospital Regional Lic. Adolfo López Mateos del ISSSTE en el periodo de Marzo de 2009 a Junio de 2010.

Se obtuvo consentimiento informado escrito de todos los pacientes, así como la aprobación del comité institucional de investigación.

Se elaboro historia clínica detallada enfocada en padecimientos tales como Diabetes mellitus, Hipertensión arterial sistémica, enfermedad arterial periférica y coronaria, eventos tromboticos, enfermedad cerebro vascular, y uso de medicamentos.

Todos los sujetos fueron sometidos a una exploración oftalmológica completa que incluyó, capacidad visual, exploración con lámpara de hendidura, presión intraocular medida con tonómetro de Goldman por aplanación, gonioscopia y examinación de fondo de ojo bajo dilatación.

El diagnostico de síndrome de pseudoexfoliación se realizo basado en la presencia de depósito de material blanco-grisáceo en la superficie anterior del cristalino, o en el borde pupilar, la superficie anterior del iris, el endotelio corneal o en el ángulo de la cámara anterior. Además se buscaron defectos de transiluminación del iris, especialmente en el margen pupilar y el collarete.

Los sujetos control se eligieron de un grupo de individuos en el mismo rango de edad que el grupo de estudio. Ninguno de los individuos del grupo control padecía enfermedades crónico-degenerativas tales como Diabetes mellitus, Hipertensión arterial sistémica, enfermedad cerebro vascular, trombosis venosa e insuficiencia periférica vascular.

A todos los pacientes y los individuos del grupo control se les solcito, el mismo día que se tomo la muestra de sangre para evaluar la concentración sérica de homocisteina, una química sanguínea completa, biometría hemática y perfil de lípidos.

Cuantificación de Homocisteina en suero

La muestra de 10ml de sangre venosa obtenida en un tubo vacutainer sin anticoagulante, previo ayuno de 8hrs, fueron centrifugadas a 1200 rpm durante 10 min a temperatura ambiente. El suero de cada muestra fue alicuotado y almacenado a -20°C.

La concentración de homocisteina en suero fue cuantificada usando Enzimoimmunoanálisis (Axym, Abbot). Los valores de referencia que maneja el laboratorio son de 3.36-11 $\mu\text{mol/l}$. La diferencia en los rangos de valores de homocisteina obtenidos entre hombres y mujeres es mínima.

8. DISEÑO ESTADISTICO

Los datos categóricos están descritos como frecuencia y porcentaje y los numéricos como Media \pm 1 desviación estándar y se presentan como cuadros.

Las diferencias se analizaron utilizando la T de Student (SigmaStat v 3.5).

Un valor de $p < 0.05$ fue considerado estadísticamente significativo.

9. RESULTADOS

Un total de 33 pacientes con Síndrome de pseudoexfoliación (grupo de estudio) y 16 sujetos sanos (grupo control) fueron estudiados.

La edad promedio de los pacientes en el grupo estudio fue de 78 años (53-96), mientras que en el grupo control fue de 68 años (53-80). En el grupo estudio 16 pacientes del sexo masculino (48%) y 17 del sexo femenino (52%); en el grupo control 5 pacientes del sexo masculino (31%) y 11 del sexo femenino (69%).

La edad de los pacientes no mostró diferencias significativas entre ambos grupos. Aunque el tamaño de la muestra de individuos control fue 50% menor a la de los pacientes, esta diferencia no significo ninguna imposibilidad de realizar el análisis estadístico de manera valida.

En el grupo estudio, el porcentaje de pacientes con Diabetes Mellitus fue de 25%, por otro lado, ningún paciente en el grupo control presentó diabetes, esta diferencia tuvo significancia estadística con $p < 0.05$. En el 75% de los diabéticos del grupo en estudio la glucemia no estaba bien controlada (>126 mg/dl).

En cuanto a la hipertensión arterial sistémica, 56% de los pacientes con SPX la presentaron contra solo el 6% del grupo control siendo estadísticamente significativo con $p < 0.05$.

Se confirmo la presencia de Glaucoma en el 62% de los pacientes con SPX en comparación con un 18% en los sujetos control, que muestra una tendencia muy marcada de los pacientes con SPX a desarrollar glaucoma. (Gráfico1).

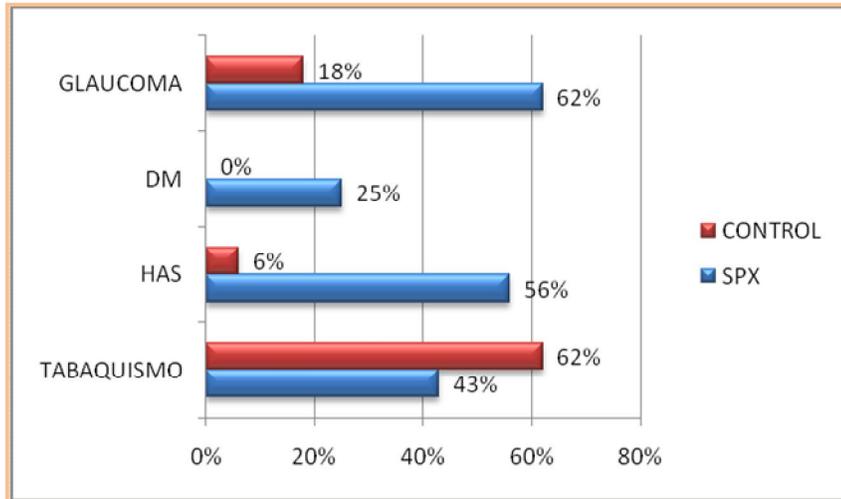


Gráfico 1. Enfermedades Concomitantes (%)

La media del Índice de Masa Corporal (IMC) en el grupo estudio fue de $26.9 \pm 6.3 \text{ kg/m}^2$ vs $27.6 \pm 3.7 \text{ kg/m}^2$ en el grupo control.

Los valores de homocisteína sérica (Gráfico 2) en los pacientes con síndrome de pseudoexfoliación mostraron un valor promedio de $21.08 \pm 4.08 \text{ } \mu\text{mol/l}$; este valor fue significativamente mayor que el observado en los controles que tuvieron una cifra promedio de $14.04 \pm 3.82 \text{ } \mu\text{mol/l}$ ($p < 0.001$).

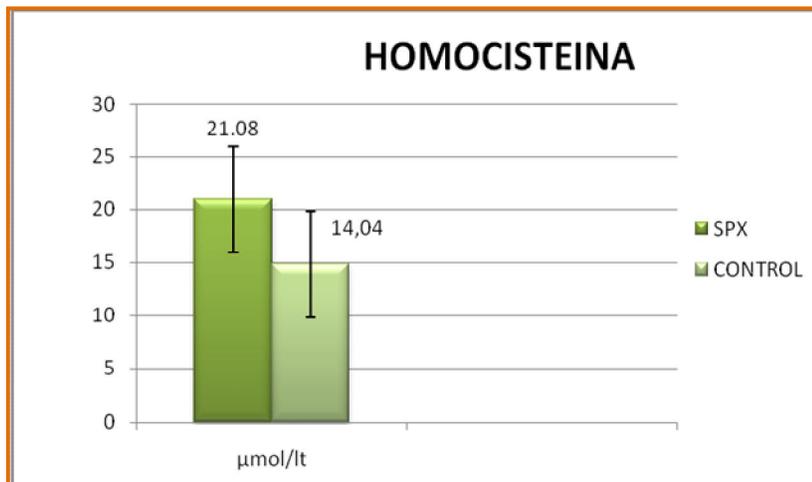


Gráfico 2. Concentraciones de Homocisteína ($\mu\text{mol/l}$)

No se encontraron diferencias en la concentración de homocisteína sérica relacionadas ni con género ni tampoco con la concentración sérica de glucosa.

Tampoco se encontró relación con la concentración sérica de colesterol ni de triglicéridos, ni de ninguna otra patología concomitante (insuficiencia venosa, EPOC, cardiopatía, enfermedad autoinmune).

Cabe señalar que una paciente del grupo en estudio, de 77 años de edad, con historia de fibrilación auricular, anticoagulada, hipertensa, con glaucoma y con un valor de homocisteína de 22 $\mu\text{mol/l}$ falleció por Infarto Agudo al Miocardio masivo durante el periodo de desarrollo del estudio.

TABLA DE VARIABLES 1

(En lugar de esta hoja son las 2 hojas de tablas de Excel que vienen en el archivo de word aparte que se llama tabla variables pau) por favor

TABLA DE VARIABLES 2

10. DISCUSION

El síndrome de pseudoexfoliación se caracteriza por el depósito de microfibrillas en el cristalino y la zónula, debilitando esta última. También se localiza en el endotelio corneal y en el ángulo camerular, alterando la función del trabéculo.

Este material también se deposita en otros órganos (corazón, riñón, hígado, vesícula biliar, pulmón, meninges [14]. Entre las alteraciones que se han descrito en este síndrome sobresale la descompensación endotelial de la cornea que refuerza, de manera clara, el importante papel de las lesiones severas del endotelio, en la fisiopatología de este síndrome [15,16].

Desde el punto de vista fisiopatológico del SPX se proponen diversos mecanismos tales como son: el estrés oxidativo, la disfunción endotelial, la disminución de los niveles de óxido nítrico [17], los aumentos de factores de la coagulación e inflamatorios [18], entre otros.

El efecto del incremento en los niveles de homocisteína en los pacientes con Síndrome de Pseudoexfoliación parece ser multifactorial y afectaría tanto la estructura de la pared vascular como el sistema de coagulación; es sabido que éstos pacientes tienen una incidencia muy alta de Glaucoma (secundario a la pseudoexfoliación) [19].

La homocisteína es un homólogo de la cisteína, que participa en dos vías metabólicas, la remetilación de la metionina (requiere ácido fólico y vitamina B₁₂) y la transulfuración de la cisteína a cistationa (requiere vitamina B₆). Ambas vías requieren de cofactores derivados de vitaminas (cianocobalamina, riboflavina, piridoxina, ácido fólico entre otros) (figura 6).

No hay consenso en cuanto a los valores de referencia, pero los más aceptados como hiperhomocisteinemia son valores mayores de 15 μ moles/L [20,21].

Existen causas genéticas para la elevación de la homocisteína en plasma, pero también se ha encontrado que deficiencias nutricionales, la edad, el sexo así como algunas patologías y el uso de ciertos fármacos también pueden aumentarla [3,24].

La exposición prolongada del endotelio a la homocisteína altera la producción de óxido nítrico afectando la función vasodilatadora [22]. Se sabe que la concentración mínima que induce este daño es de 50 μM , en nuestros pacientes no encontramos cifras tan elevadas sin embargo los valores que obtuvimos estuvieron dos veces por arriba del valor de corte del ensayo estandarizado en nuestro laboratorio (11 $\mu\text{mol/l}$). Este resultado significa que nuestros pacientes en teoría aun no tienen daño endotelial.

Se han encontrado niveles elevados de homocisteína en plasma y en humor acuoso de los pacientes con Síndrome de Pseudoexfoliación [25]. La hiperhomocisteinemia se asocia con un riesgo mayor de eventos vasculares sistémicos incluyendo enfermedad coronaria, enfermedad cerebrovascular, trombosis venosa e insuficiencia vascular periférica; pero también oculares como oclusión de arteria y vena central de la retina, neuropatía óptica isquémica y otras [23,26,27,28,29].

Se ha reportado, que pacientes con hiperhomocisteinemia cursan con una fase asintomática de disfunción diastólica del ventrículo izquierdo. La homocisteína produce daño endotelial vascular debido a la sobreproducción de especies reactivas de oxígeno, las cuales ocasionan lesión de la íntima y activación de elastasa en las células de músculo liso de las arterias, que originan elastosis en la capa media de las arterias a través de activación de la matriz metaloproteínasa 2 [30]. Además existe un proceso inflamatorio crónico de etiología desconocida.

El **ácido fólico** puede proteger los vasos cerebrales y prevenir el daño neuronal por el estrés oxidativo facilitado por la homocisteína [31]. Dieta rica en **polifenoles** provee de numerosos beneficios: anti inflamación y anti oxidación, produciendo menores especies reactivas de oxígeno, estrés oxidativo y menor daño celular. Sustancias químicas que provienen del metabolismo de las plantas. Polifenoles en la dieta de 800mg/día proporciona un nivel importante de antioxidantes [32]. Se encuentran en hortalizas (tomate, cebolla, ajos, pimientos), legumbres (lentejas), frutas, bebidas (té, café, cerveza y vino tinto), aceite de oliva, cereales.

Debido a que no encontramos ninguna asociación con la gravedad de las enfermedades crónicas degenerativas concomitantes y la concentración sérica de homocisteína, y dada la avanzada edad de

estos pacientes, consideramos que la única conducta terapéutica a seguir en estos pacientes es incrementar o incluir medicamentos antioxidantes. Dado el metabolismo de la homocisteína (figura 8) nuestra sugerencia es iniciar terapia con **ácido fólico** en estos pacientes, con el objetivo de disminuir la concentración sérica de homocisteína y así, probablemente, retardar el daño endotelial vascular que caracteriza al SPX [32,33,34].



Figura 8. Papel del Acido Fólico para disminuir los niveles de homocisteína.

11. CONCLUSIONES

1. El SPX es una entidad con severo daño endotelial local y sistémico.
2. Se relaciona con mayor incidencia de enfermedad cardiovascular, de diabetes mellitus e hipertensión arterial.
3. Un elevado porcentaje de los pacientes con Síndrome de Pseudoexfoliación cursan con glaucoma, la cual es una entidad que también conlleva daño endotelial.
4. La concentración sérica de homocisteína esta significativamente elevada en los pacientes Con Síndrome de Pseudoexfoliación.
5. Sugerimos que además de un adecuado control médico de las enfermedades concomitantes se añada al tratamiento el uso de antioxidantes así como Vitamina B6y B12.
6. Sugerimos el acido fólico (0.5-0.8 mg/diarios) y los polifenoles (por ejemplo, una copa de vino tinto diariamente) como complementos terapéuticos.

12. BIBLIOGRAFIA

1. Schlotzer-Schrehardt UM, K.M., Naumann GO, Volkholz H., *Pseudoexfoliation syndrome. Ocular manifestation of a systemic disorder?* Arch Ophthalmol, 1992. 110: p. 1752-1756.
2. Ahti, T., *Is exfoliation syndrome a sign of systemic vascular disease.* Acta Ophthalmologica, 2008. 86: p. 832-836.
3. Bao Jian Fan, et al Lack of association of polymorphisms in homocysteine metabolism genes with pseudoexfoliation syndrome and glaucoma. *Molecular Vision* 2008; 14:2484-2491
4. Epidemiology of the pseudoexfoliation syndrome, A review. Amund Ringvold. Eye Department, National Hospital, University of Oslo, Oslo, Norway. ACTA OPHTHALMOLOGICA SCANDINAVICA 1999.
5. Ocular and systemic pseudoexfoliation syndrome. Schlötzer-Schrehardt U, Naumann GO Am J Ophthalmol 2006; 141:921-37.
6. Clement CI, Plasma homocysteine, MTHFR gene mutation, and open-angle glaucoma. J Glaucoma. 2009 Jan;18(1):73-8.
7. Jeng SM, et al, The risk of glaucoma in pseudoexfoliation syndrome. J Glaucoma 2007; 16:117-21.
8. Ludwisiak-Kocerba L, et al, Pseudoexfoliation syndrome- etiopatogenesis and clinical course. Klin Oczna. 2006;108(1-3):82-6, Mol Vis. 2008;14:2484-91.
9. Wang JJ, Smith W. Association of pseudoexfoliation syndrome with increased vascular risk. Mitchell P, Am J Ophthalmol 1997;124:685–687.
10. Shrum KR, Hattenhauer MG, Hodge D. Cardiovascular and cerebrovascular mortality associated with ocular pseudoexfoliation. Am J Ophthalmol 2000;129:83–86.
11. Citirik M, Acaroglu G, Batman C, et al. A possible link between the pseudoexfoliation syndrome and coronary artery disease. Eye 2007;21:11–15.
12. Zhiwei, X., The effects of ginsenoside Rb1 on endothelial damage and ghrelin expression induced by hyperhomocysteine. Journal of vascular surgery, 2010.
13. Abahji TN, Nill L, Ide N, Keller C, Hoffmann U, Weiss N. Acute hyperhomocysteinemia induces microvascular and macrovascular endothelial dysfunction. Arch Med Res. 2007 May;38(4):411-6.

14. Schlötzer-Schrehardt U, et al Ocular and systemic pseudoexfoliation syndrome, Am J Ophthalmol. 2006 May;141(5):921-937
15. Suqin Guo, MD, Matthew Gewirtz, MD, Rajesh Thanker, MD, Matthew Reed, MD
Characterizing pseudoexfoliation syndrome through the use of ultrasound biomicroscopy.. J Cataract Refract Surg 2006; 32:614-617.
16. Efsthios T MD, PhD; Koukoula, Stavrenia MD; Chrisohoou, Fotios MD; Konstas, Anastasios G MD, PhD; Kozobolis, Vassilios P MD, PhD. Central Corneal Mechanical Sensitivity in Pseudoexfoliation Syndrome. Detorakis, Cornea: August 2005 - Volume 24 - Issue 6 - pp 688-691 Clinical Sciences.
17. Schlötzer-Schrehardt, Jürgen Lommatzsch, Michael Küchle, Anastasios G. P. Konstas, and Gottfried O. H. Naumann. Matrix Metalloproteinases and Their Inhibitors in Aqueous Humor of Patients with Pseudoexfoliation Syndrome/ Glaucoma and Primary Open-Angle Glaucoma. Ursula Investigative Ophthalmology and Visual Science, March 2003, Vol. 44, No. 3.
18. **Matthias Zenkel[®], Piotr Lewczuk[†], Anselm Jünemann^{*}, Friedrich E. Kruse^{*}, Gottfried O.H. Naumann^{*}, and Ursula Schlötzer-Schrehardt.** Proinflammatory Cytokines Are Involved in the Initiation of the Abnormal Matrix Process in Pseudoexfoliation Syndrome/Glaucoma. American Journal of Pathology, april 2010.
19. Altıntaş O, Maral H, Yüksel N, Karabaş VL, Dillioğlugil MO, Çağlar Y. Homocysteine and nitric oxide levels in plasma of patients with pseudoexfoliation syndrome, pseudoexfoliation glaucoma, and primary open-angle glaucoma. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 2005 Jul;243(7):677-83.
20. Vessani RM, Plasma homocysteine is elevated in patients with exfoliation syndrome, Am J Ophthalmol. 2003 Jul;136(1):41-6
21. Puustjärvi T, Blomster H, Kontkanen M, Punnonen K, Teräsvirta M. Plasma and aqueous humor levels of homocysteine in exfoliation syndrome. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 2004 Sep;242(9):749-54
22. Asfar S, Safar HA Homocysteine levels and peripheral arterial occlusive disease: a prospective cohort study and review of the literature J Cardiovasc Surg (Torino). 2007 Oct;48(5):601-5.
23. Bojić L, Ermacora R, Polić S, Ivanisević M, Mandić Z, Rogosić V, Lesin M.

- Pseudoexfoliation syndrome and asymptomatic myocardial dysfunction. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 2005 May;243(5):446-9.
24. Damji KF, Bains HS, Stefansson E, Loftsdottir M, Sverrisson T, Thorgeirsson E, Jonasson F, Gottfredsdottir M, Allingham RR.
Is pseudoexfoliation syndrome inherited? A review of genetic and nongenetic factors and a new observation. Ophthalmic Genet. 1998 Dec;19(4):175-85.
25. Leibovitch I, Kurtz S, Shemesh G, Goldstein M, Sela BA, Lazar M, Loewenstein A.
Hyperhomocystinemia in pseudoexfoliation glaucoma.
J Glaucoma. 2003 Feb;12(1):36-9.
26. Vine AK. Hyperhomocysteinemia: a risk factor for central retinal vein occlusion. *Am J Ophthalmol* 2000;129:640–644.
27. Brown BA, Marx JL, Ward TP, et al. Homocysteine: a risk factor for retinal venous occlusive disease. *Ophthalmology* 2002;109:287–290.
28. Pianka P, Almog Y, Man O, et al. Hyperhomocysteinemia in patients with nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy, central retinal artery occlusion, and central retinal vein occlusion. *Ophthalmology* 2000;107:1588–1592.
29. Weger M, Stanger O, Deutschmann H, et al. Hyperhomocystinaemia, but not MTHFR C677T mutation, as a risk factor for non-arteritic ischaemic optic neuropathy. *Br J Ophthalmol* 2001;85:803–806.
30. Ursula Schlötzer-Schrehardt, Jürgen Lommatzsch, Michael Küchle, Anastasios G. P. Konstas, and Gottfried O. H. Naumann. Matrix Metalloproteinases and Their Inhibitors in Aqueous Humor of Patients with Pseudoexfoliation Syndrome/ Glaucoma and Primary Open-Angle Glaucoma. *Investigative Ophthalmology and Visual Science*, March 2003, Vol. 44, No. 3.
31. Natia Qipshidze et al, Folic Acid Improves Acetylcholine-induced vasoconstriction of Coronary Vessels Isolated from hyperhomocysteinemic mice: An Implication to Coronary Vasospasm, *Journal of Cellular Physiology* 2010.
32. J.M. Morillas-Ruiz, Vidal-Guevara Effect of an antioxidant drink on homocysteine levels in Alzheimer's patients, *Journal of Neurological Sciences* 2010, 299: 175–178

33. Clarke R, Smith AD, Jobst KA, Refsum H, Sutton L, Ueland PM. Folate, vitamin B12 and serum total homocysteine levels in confirmed Alzheimer's disease. *Arch Neurol* 1998;55:1449–55.
34. Smith AD. The worldwide challenge of the dementias: a role for B vitamins and homocysteine? *Food Nutr Bull* 2008;29:S143–72.

13. ANEXOS

ANEXO 1.

HISTORIA CLINICA

ASOCIACIÓN DE NIVELES DE OXIDO NITRICO EN PACIENTES CON SINDROME DE PSEUDDEXFOLIACIÓN, EN COMPARACIÓN CON PACIENTES SANOS PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN Historia Clínica	
1. Ficha de Identificación	
Nombre _____	Edad _____
Sexo _____ Teléfono _____	Ocupación _____
Origen _____	residencia _____
Expediente _____	Elaboración ____/____/____
2. Antecedentes	
ANTECEDENTES HEREDOFAMILIARES	
ANTECEDENTES PERSONALES NO PATOLOGICOS	
Baño _____	Habitación _____
Tabaquismo <input type="checkbox"/>	Alcoholismo <input type="checkbox"/>
Toxicomanías <input type="checkbox"/>	Deportes <input type="checkbox"/>
ANTECEDENTES PERSONALES PATOLOGICOS	
Transfusiones <input type="checkbox"/>	DM <input type="checkbox"/> _____ años de evolución
HAS <input type="checkbox"/>	_____ años de evolución
Cardiopatía <input type="checkbox"/>	(especificar)
Cirugías _____	
Otros _____	
OFTALMOLOGICOS	
Glaucoma _____	
Quirúrgicos _____	
Tratamiento _____	
Aplicación de láser _____	
Otros _____	
EXPLORACIÓN OFTALMOLOGICA	
AV OD _____	CV _____
AV OI _____	CV _____
BMC: _____	
General _____	
Estado de cristalino	
Faquico <input type="checkbox"/>	Catarata <input type="checkbox"/>
Pseudofaco <input type="checkbox"/>	Afaco <input type="checkbox"/>
Sub-luxación <input type="checkbox"/>	
Signos de pseudoexfoliación	
Capsula anterior de cristalino <input type="checkbox"/>	Esfínter pupilar <input type="checkbox"/>
Faco/pseudofacodonesis <input type="checkbox"/>	Iridodonesis <input type="checkbox"/>
PIO OD _____ mmHg	Excavación OD /10
PIO OI _____ mmHg	Excavación OI /10
ELABORO: _____	

ANEXO 2 CONSENTIMIENTO INFORMADO

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPACIÓN EN PROTOCOLOS DE INVESTIGACIÓN CLINICA	
Lugar y	MEXICO DF, HOSPITAL REGIONAL LIC ADOLFO LOPEZ MATEOS ISSSTE
Fecha	A ___ de _____ del ____.
Por medio de la presente acepto participar en el protocolo de investigación titulado:	
"MEDICION DE NIVELES SERICOS DE HOMOCISTEINA EN PACIENTES CON SINDROME DE PSEUDOEXFOLIACION EN COMPARACIÓN CON PACIENTES SANOS QUE ACUDEN AL SERVICIO DE OFTALMOLOGIA DEL HOSPITAL ADOLFO LOPEZ MATEOS DEL ISSSTE EN EL PERIODO 2009-2010"	
Registrado ante el Comité Local de Investigación o la CNIC con el número: 248-2010	
El objetivo del estudio es:	
Evaluar la concentración de homocisteína en plasma en pacientes con síndrome de pseudoexfoliación (SPX) en comparación con sujetos normales, y determinar si existe correlación entre la presencia de enfermedades concomitantes asociadas al SPX y los niveles séricos de homocisteína.	
Se me ha explicado que mi participación consistirá en:	
Permitir se me realice una toma de muestra sanguínea del antebrazo de 10ml aprox. bajo condiciones de asepsia e higiene estrictas, acudir a las revisiones y cooperar con la exploración general, antropométrica y oftalmológica que se me realice durante el estudio.	

Declaro que se me ha informado ampliamente sobre los posibles riesgos, inconvenientes, molestias y beneficios derivados de mi participación en el estudio, que son los siguientes:

Riesgos: Los inherentes a la toma de la muestra como son hematoma de la región (que se autolimita y en la mayoría de los casos no produce complicaciones), dolor leve en el momento de la punción, y sangrado escaso.

Molestias: Dolor y eritema leve de la región de la punción para la muestra.

Beneficios: Conocer los resultados de la exploración general y oftalmológica; así como de las mediciones séricas de homocisteína que se les realicen y una explicación clara y sencilla de lo que sus resultados significan.

El Investigador Responsable se ha comprometido a darme información oportuna sobre cualquier procedimiento alternativo adecuado que pudiera ser ventajoso para mi tratamiento, así como a responder cualquier pregunta y aclarar cualquier duda que le plantee acerca de los procedimientos que se llevarán a cabo, los riesgos, beneficios o cualquier otro asunto relacionado con la investigación o con mi tratamiento.

Entiendo que conservo el derecho de retirarme del estudio en cualquier momento en que lo considere conveniente, sin que ello afecte la atención médica que recibo en el Instituto.

El Investigador Responsable me ha dado seguridades de que no se me identificará en las presentaciones o publicaciones que deriven de este estudio y de que los datos relacionados con mi privacidad serán manejados en forma confidencial. También se ha comprometido a proporcionarme la información actualizada que se obtenga durante el estudio, aunque esta pudiera cambiar de parecer respecto a mi permanencia en el mismo.

Nombre y firma del paciente

Dr. Guillermo De Wit Carter _____

Médico Adscrito del Servicio de Córnea

Dra Paulina Rentería Ruiz _____

Médico Residente 3er año

Números telefónicos a los cuales puede comunicarse en caso de emergencia, dudas o preguntas relacionadas con el estudio: 53 22 23 00 ext. 89122 y 89

Testigos

ANEXO 3 RECURSOS MATERIALES

Recursos Materiales	
Cartilla de Snellen	Carta de lectura con opto tipos para toma de AV lejana a 6 metros de distancia
Lámpara de Hendidura	Lámpara con sistema de microscopio útil en consultorio para explorar segmento anterior y posterior ocular
Oftalmoscopio indirecto	Sistema óptico para explorar fondo de ojo en consultorio, se valora a detalle retina periférica y central
Lente de 20 dioptrías	Lente requerido para el oftalmoscopio indirecto en la exploración.
Tonómetro de Goldman	Dispositivo para toma de presión intraocular.
Tetracaina tópica + fluoresceína	Anestésico tópico con tinción de fluoresceína necesario para la toma de presión intraocular
Reactivos para análisis de muestra	Otorgados por laboratorio.
Equipo médico para toma de muestra sanguínea	Jeringa 10ml, agujas de 20x22G, tubos de ensayo 5ml y gradilla
Libreta para recabar datos	Recopilación de datos personales de los pacientes, antecedentes, datos obtenidos en la exploración física y resultados.