

11205



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO

INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGÍA  
"IGNACIO CHÁVEZ"

DETERMINACIÓN DE HOMOCISTEINA EN  
PACIENTES JÓVENES SUPERVIVIENTES  
DE INFARTO DEL MIOCARDIO

TESIS  
PARA OBTENER EL TÍTULO DE:  
MEDICO CARDIOLOGO

PRESENTA:

DR. HIRAMM ORLANDO GARCIA Y LEMUS

TUTOR DE TESIS:

DR. RAÚL IZAGUIRRE ÁVILA  
MÉDICO HEMATÓLOGO  
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE HEMATOLOGÍA  
INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGÍA  
"IGNACIO CHÁVEZ"

MÉXICO, D.F., SEPTIEMBRE DEL 2005



0350779



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).

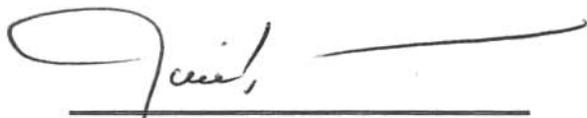
El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición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

## HOJA DE FIRMAS



---

Dr. José Fernando Guadalajara Boo  
Director de Enseñanza



---

Dr. Raúl Izaguirre Avila  
Asesor de tesis



SUBDIVISIÓN DE ESPECIALIZACIÓN  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
FACULTAD DE MEDICINA  
C. N. A. M.

## COLABORADORES

QFB. Eveliya Cortina De la Rosa

Químico farmacobiólogo

Laboratorio de trombosis y fibrinólisis

Departamento de Hematología

Instituto Nacional de Cardiología

“Ignacio Chávez”

# INDICE

1) Antecedentes	.....	1
2) Material y método	.....	20
3) Resultados	.....	22
4) Discusión	.....	27
5) Conclusiones	.....	29
6) Bibliografía	.....	30

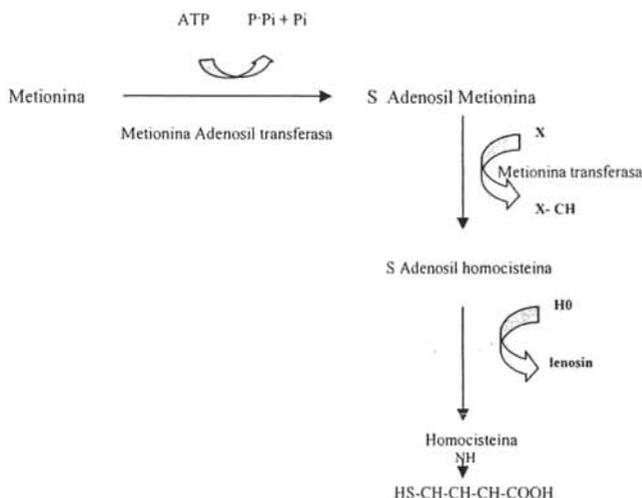
## **ANTECEDENTES**

En los últimos años han aparecido en la literatura médica mundial diversos artículos originales y revisiones acerca de la relación entre la hiperhomocisteinemia y la aterogénesis. Por lo tanto, es de interés realizar una revisión sobre el metabolismo de este aminoácido, los factores o circunstancias que pueden provocar o evolucionar con elevación de su concentración plasmática y los posibles mecanismos que lo relacionan con el complejo fenómeno de la aterosclerosis.

### **HOMOCISTEINA**

La homocisteína es un aminoácido azufrado originado metabólicamente de la metionina, aminoácido esencial que, aparte de ser precursor y componente de péptidos y proteínas, desempeña una importante función metabólica al participar en un sistema de transferencia de grupos metilos.

La metionina, luego de ser activada, cede su grupo metilo en una reacción catalizada por una metiltransferasa, y da lugar a la adenosil-homocisteína, que es producto de la hidrólisis de la adenosina y así se obtiene homocisteína libre.



*Figura 1. Formación de homocisteína a partir de metionina.*

## **Hiperhomocistinemia: fisiopatología e implicaciones médicas.**

En 1969 McCully hizo la observación clínica de que las concentraciones elevadas de homocisteína en el plasma se asociaban con enfermedad vascular. La homocisteína es un aminoácido intermediario formado por la conversión de metionina a cisteína. La homocistinuria o hiperhomocistinemia grave es una patología autosómica recesiva caracterizada por el incremento anormal de la homocisteína en el plasma. Las manifestaciones clínicas de homocistinuria

incluyen retardo en el crecimiento, osteoporosis, anormalidades oculares, enfermedad tromboembólica y aterosclerosis prematura.

El incremento moderado de la homocisteína en el plasma ocurre en el 5% a 7% de la población, y constituye un factor de riesgo independiente para enfermedad vascular aterosclerótica y tromboembolia recurrente.<sup>1,2</sup>

## **Etiología**

La homocisteína se metaboliza fundamentalmente a través de 2 posibles vías: la remetilación y la transulfuración.<sup>3,4,5</sup>

La vía de remetilación permite la recuperación de metionina. Se trata de una reacción catalizada por la homocisteína metiltransferasa (también denominada metionina sintasa) y representa un punto metabólico con peculiaridades que le confieren singular importancia.

La homocisteína se metaboliza por dos vías: transulfuración y remetilación. La transulfuración de la homocisteína a cisteína se cataliza por la cistation-beta-sintetasa, un proceso que requiere fosfato de piridoxina (B6) como cofactor.

Por otro lado, la remetilación de la homocisteína produce metionina. Esta reacción se cataliza por la metiltransferasa (también denominada metionin sintasa). La cobalamina (B12) es el precursor de metilcobalamina, que es cofactor de la metionin sintetasa.

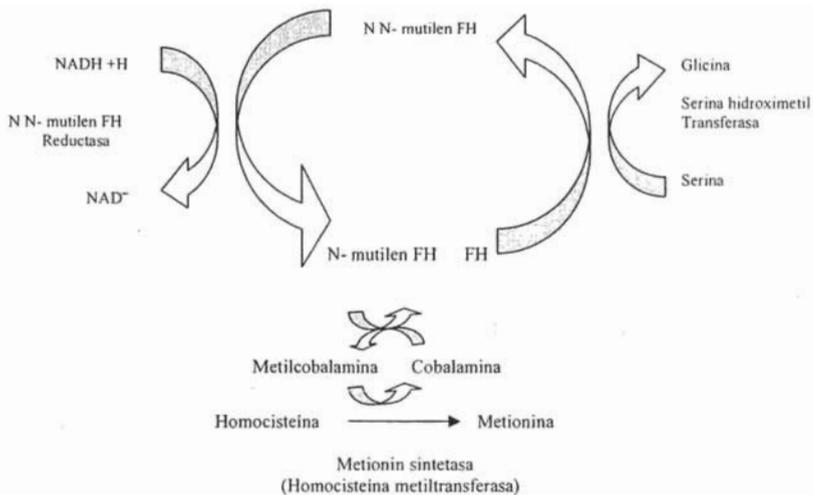


Figura 2. Recuperación de metionina por la vía de remetilación

Este punto metabólico confiere particularidades de singular importancia:

- Se produce una interesante interrelación entre cofactores derivados de vitaminas del complejo B, la vitamina  $B_{12}$ , que en forma de metilcobalamina es el donante directo del grupo metilo a la homocisteína; la folacina, que en forma de  $N^5$ -metiltetrahidrofolato sirve de fuente del grupo metilo para la formación de la metilcobalamina y la vitamina  $B_6$ , en la forma de fosfato de piridoxina, como cofactor en el proceso de regeneración del  $N^5$ -metiltetrahidrofolato

La vía de transulfuración representa la alternativa en el caso de que la metionina esté en relativo exceso en el organismo y no se requiera su recuperación. Permite la síntesis del aminoácido cisteína. Su reacción clave es la catalizada por la cistationina  $\beta$ -sintasa, que tiene como grupo prostético al fosfato de piridoxina, derivado de la vitamina B<sub>6</sub>.

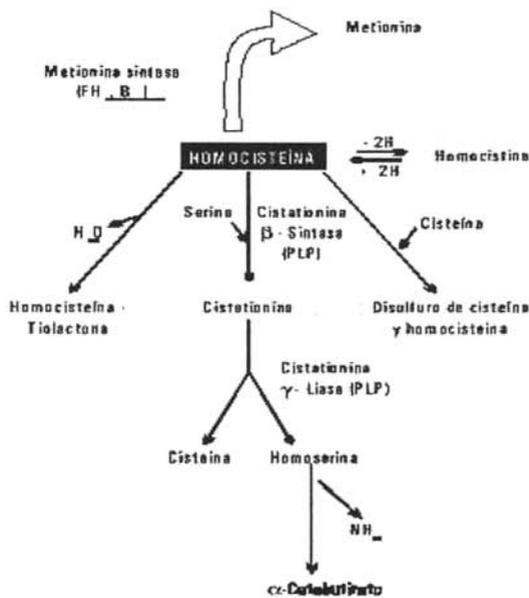


Figura 3. Obtención de la homocisteína por oxidación de 2 moléculas de homocisteína, mediante la formación de un puente disulfuro.

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

La formación de puentes disulfuro puede ocurrir con otros metabolitos que posean grupos tiol; esto pasa fundamentalmente con la cisteína y se obtienen disulfuros mixtos de homocisteína con cisteína libre o con restos de cisteína de péptidos y proteínas. A esta última variante se le conoce como homocisteína ligada a proteína,<sup>3,4</sup> la forma predominante de la homocisteína circulante.<sup>6</sup> Otra posibilidad es que por pérdida de una molécula de agua se obtenga la tiolactona de homocisteína.<sup>4</sup>

En la mayoría de los estudios clínicos relacionados con este metabolito se ha determinado la concentración plasmática de homocisteína total, de la que 70 a 90% corresponde a la ligada a proteína, de 5 a 10 % a la homocisteína, de 5 a 10 % a homocisteína-cisteína, y sólo alrededor de 1 % a la homocisteína reducida.<sup>3,4</sup> La no ligada a proteína se filtra a través de los glomérulos renales y la mayor parte es reabsorbida en los túbulos renales, por lo que sólo muy pequeñas cantidades se excretan por la orina.<sup>7</sup>

La homocisteína es, por tanto, un producto normal del metabolismo de la metionina que no circula en grandes cantidades, pues puede ser reciclada a través de la vía de recuperación de la metionina o de la vía de formación de cisteína. Durante su permanencia en la circulación general y en los tejidos, la cisteína tiende a formar puentes disulfuro, debido al grupo tiol, de modo que puede considerarse a la homocisteína y los disulfuros que ella forma como pares redox:

forma reducida-homocisteína, formas oxidadas-disulfuros (homocistina, homocisteína-cisteína).

Aparte de estos destinos metabólicos descritos, resulta de interés la vía del óxido nítrico específica de las células endoteliales.<sup>8</sup> Este mensajero químico reacciona con el grupo sulfhidrido de la homocisteína y forma la S-nitroso homocisteína y así se bloquean las posibles reacciones de ese grupo.

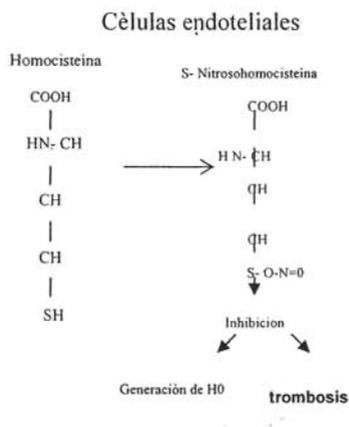


Figura 4. Reacción del óxido nítrico (NO) en presencia de oxígeno

Las elevaciones en el plasma pueden resultar de una variedad de patologías por mecanismos diferentes.

### Causas de hiperhomocisteinemia.

En general, los determinantes de la hiperhomocisteinemia son complejos e incluyen factores muy diversos de carácter demográfico, genético, ambientales y

que tienen que ver con el estilo de vida.<sup>3</sup> En un intento de clasificación patogénica pueden plantearse tres grupos de causas:

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 trastorno congénito del metabolismo con patrón autosómico recesivo, 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 de hasta 500  $\mu\text{mol/L}$  en ayunas, con homocistinuria y varias manifestaciones clínicas, entre las que se destacan la aterosclerosis prematura con pronóstico negativo.<sup>19,20</sup> Los pacientes heterocigóticos desarrollan sólo una hiperhomocisteinemia entre moderada e intermedia.<sup>20,21</sup>

**Deficiencia de la  $\text{N}^5$ ,  $\text{N}^{10}$ -metileno tetrahidrofolato reductasa (homocistinuria II).** Los pacientes homocigóticos con deficiencia de esta enzima de la vía de remetilación desarrollan también una hiperhomocisteinemia, con un pronóstico incierto por causa en parte de la ausencia total de una terapéutica efectiva.<sup>22,23</sup>

**Variante termolábil de la  $\text{N}^5$ ,  $\text{N}^{10}$ -metileno tetrahidrofolato reductasa.** En 1988 Kang y otros<sup>24,25</sup> reportaron una variante de la enzima  $\text{N}^5$ ,  $\text{N}^{10}$ -metileno tetrahidrofolato reductasa (D -MTHFR) con actividad disminuida, causada por una

mutación puntual (677 C T) que produce una sustitución de un residuo de valina por uno de alanina. Esta mutación ha sido encontrada en 38 % de los franco-canadienses, en 5 a 15 % de la población general de Canadá,<sup>4</sup> en 25 a 39 % de otros grupos de población<sup>3,4,7,26</sup> y en sólo 10 % de los afronorteamericanos.<sup>27</sup> Los homocigotos presentan hiperhomocisteinemia moderada o intermedia y se ha planteado su posible relación con los defectos del tubo neural.<sup>28</sup> Es el hallazgo de otra variante de la enzima por una mutación 1298 A C, resultante de la sustitución de un residuo de glutamato por uno de alanina y una disminución de la actividad catalítica, pero no se acompaña de hiperhomocisteinemia. Sin embargo, en los heterocigotos combinados en ambas mutaciones se observa una marcada reducción de la actividad de la enzima e hiperhomocisteinemia. La prevalencia es de 28% de los recién nacidos estudiados con defectos del tubo neural.<sup>29</sup> 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 a la disminución de la actividad de la enzima se añade el déficit de ácido fólico, es lógico que se desarrolle una hiperhomocisteinemia con sus probables consecuencias.

***Errores innatos del metabolismo de la vitamina B<sub>12</sub>.*** 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.

### Deficiencias vitamínicas.

Las concentraciones plasmáticas de folatos y vitamina B12 son determinantes de la concentración de homocisteína.

Las concentraciones de homocisteína se relacionan inversamente con el consumo de folatos. Cuando la ingesta de folatos excede a los 400 microgramos/día las concentraciones plasmáticas se mantienen estables. La vitamina B6 es un determinante débil por la acción indirecta que manifiesta en el metabolismo de la homocisteína.

### **Otras causas de hiperhomocisteinemia.**

**Enfermedad renal crónica.** Las concentraciones plasmáticas 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.<sup>7</sup> No obstante, aún no está claro si la hiperhomocisteinemia de los pacientes renales en estadio final se debe a una reducción de la excreción o a la alteración de la metabolización del aminoácido en las células renales.<sup>2</sup>

**Hipotiroidismo.** Se ha informado la presencia de hiperhomocisteinemia en pacientes hipotiroideos sin que haya una explicación clara del porqué.<sup>1,2</sup> En un comunicado reciente<sup>28</sup> los autores encontraron valores mayores de homocisteína

plasmática en pacientes hipotiroideos en comparación con pacientes hipertiroideos y con los individuos de un grupo control. Resulta interesante que los pacientes con hipofunción tiroidea también presentaron concentraciones superiores de creatinina sérica que los controles.

**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.<sup>2</sup>

**Cáncer.** Se han informado concentraciones plasmáticas elevadas 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.<sup>2,29</sup>

**Drogas o fármacos.** Se cuenta con algunos fármacos que de una u otra forma pueden causar elevación de la concentración plasmática de homocisteína. El metotrexate tiene potente acción inhibitoria de la folato reductasa, enzima clave en la activación del ácido fólico, de ahí que el consumo de este fármaco provoque aumentos no permanentes de la homocisteína circulante.<sup>29</sup> La fenitoína (difenilhidantoína), aparte de su acción principal, se ha establecido la interferencia con el metabolismo de los folatos, lo que explica la hiperhomocisteinemia moderada observada durante su uso terapéutico.<sup>2,29</sup> La teofilina, cuya acción

inhibitoria de la fosfodiesterasa es bien conocida, puede causar hiperhomocisteinemia por interferir en la síntesis de piridoxina fosfato, la forma coenzimática de la vitamina B<sub>6</sub>.<sup>2</sup> Se ha sugerido que el colestipol y el ácido nicotínico, drogas reductoras del nivel circulante de lípidos, pueden elevar los concentraciones plasmáticos de homocisteína por alteración de la absorción de folato.<sup>30</sup>

**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 piridoxina fosfato.<sup>31</sup> También el alcoholismo crónico se ha reportado como causal de elevación plasmática de homocisteína; Esto parece deberse a las deficiencias nutricionales de esos pacientes.<sup>31</sup>

**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.

### **Determinación de la homocisteína plasmática y valores de referencia.**

Los métodos de estimación de la concentración plasmática o sérica 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:<sup>3,10-16</sup>

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 gases.
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 se puede hablar de valores de referencia estandarizados, sí hay consenso en aceptar, según los estudios realizados en países desarrollados, una media para adultos de concentración plasmática de homocisteína total en ayunas de casi 10 mmol/L, con un intervalo 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.<sup>3,4,9</sup>

Las concentraciones normales de homocisteína son de 5 a 15  $\mu\text{mol/L}$  en ayuno. Se han clasificado la hiperhomocistinemia como leve con concentraciones de 15 a 30  $\mu\text{mol/L}$ , intermedia 30 a 100  $\mu\text{mol/L}$  y grave arriba de 100  $\mu\text{mol/L}$  según Kang y colaboradores <sup>17</sup> No obstante, Jaconsen<sup>3</sup> plantea que se hablara de "valores deseables" que serían menores que 10  $\mu\text{mol/L}$ . En los pacientes con la fuerte sospecha de hiperhomocistinemia como agente causal de fenómenos trombóticos pero con concentraciones basales normales, se debe realizar la carga oral de metionina (100 mg por kg). La concentración plasmática se determina

después de la carga de metionina y un cambio mayor a 2 desviaciones estándar por arriba de lo normal es considerado hiperhomocistinemia.<sup>18</sup>

### **Asociación de hiperhomocistinemia con aterosclerosis.**

La asociación entre concentraciones elevadas de homocisteína y enfermedad coronaria, periférica y cerebrovascular se ha hecho evidente en varios estudios

#### **Hiperhomocistinemia e infarto del miocardio.**

Hay evidencia de que las concentraciones de homocisteína se relacionan con infarto al miocardio<sup>2,32</sup> en mujeres jóvenes. Un estudio de casos y controles comparó 79 mujeres menores de 45 años quienes habían tenido infarto contra 386 sujetos control. Aquéllos con infarto tenían concentraciones mayores de homocisteína y menores concentraciones de folatos, correlacionando la variante termolábil homocigota con estas concentraciones, más que la hiperhomocistinemia aislada sin demostración de variante V/V. Por otro lado los hombres con concentraciones arriba de la percentil 95 tienen 3 veces mayor riesgo de infarto, comparado con aquéllos por debajo de la percentil 90, estimando que un 7% de los infartos observados en población abierta puede ser atribuido a hiperhomocistinemia.

#### **Homocisteína en pacientes con enfermedad coronaria conocida.**

La importancia de la homocisteína en los pacientes con cardiopatía conocida es contradictoria, pero existe con mayor frecuencia una asociación fuerte y constante hacia la causalidad de la hiperhomocistinemia en este grupo de pacientes.

Un estudio mostró mortalidad de 4% entre los pacientes con concentraciones de homocisteína debajo de 9 micromoles/ L comparado con 25% de aquéllos con concentraciones de 15 o más, dejando a un lado factores que confunden la evidencia de que la homocisteína es un factor de riesgo independiente para enfermedad cardiovascular, incluyendo afección renal, tabaquismo, concentraciones de fibrinógeno, dímero D y proteína C reactiva.

El riesgo incrementado de eventos vasculares en base a la concentración plasmática de homocisteína no está del todo bien establecido, pero numerosos son los estudios que demuestran esta asociación, siendo importante recalcar el corte seccional del estudio de Framingham donde se encontró riesgo incrementado de estenosis carotídea arriba del 25%, y otros trabajos donde es mayor la frecuencia de enfermedad coronaria prematura e isquemia cerebral.

#### **Relación entre folatos, B6 y aterosclerosis.**

Las concentraciones plasmáticas elevadas de homocisteína reflejan quizá deficiencia de folatos, vitamina B6, y/o B12 asociadas tales deficiencias con un riesgo incrementado de aterosclerosis, independientemente de los factores de riesgo convencional.

El riesgo más bajo se ve en las mujeres con ingesta de folatos mayor de 400 microgramos/día e ingesta de vitamina B6 arriba de 3 mg/día, valores superiores de las dosis diarias recomendadas (180 microgramos y 1.6 mg/día respectivamente).

### **Asociación de hiperhomocistinemia con tromboembolia.**

Se fundamenta por las siguientes aseveraciones:

Existen estudios prospectivos como los de Ridker en que se encontró una asociación positiva entre hiperhomocisteinemia y trombosis venosa idiopática. Sin embargo existen otros estudios como el Longitudinal Investigation Thromboembolism Etiology (LITE )<sup>32</sup> en donde esta asociación no se logró demostrar.

Las concentraciones de homocisteína tienen una relación proporcional con los fenómenos trombóticos, al igual que los episodios recurrentes de tromboembolia (18.2 vs. 8.1 de aquéllos pacientes sin hiperhomocistinemia ).<sup>32</sup>

En la actualidad la hiperhomocisteinemia constituye un factor de riesgo cardiovascular modificable para la población general. Estudios epidemiológicos han demostrado consistentemente que las concentraciones elevadas de

homocisteína plasmática constituyen un factor de riesgo independiente para el desarrollo de enfermedades ateroscleróticas. La prevalencia de la hiperhomocisteinemia por la deficiencia homocigota de la enzima metilentetrahidrofolato reductasa, ocurre con baja frecuencia, el 5% de la población es heterocigoto para éste defecto genético, presentando un defecto parcial en la enzima, una mutación homocigota de la enzima cistation beta sintetasa, que cataliza la condensación de homocisteína con serina, para formar cistationina, (reacción de transulfuración). La prevalencia de éste defecto genético es de 1:332,000 en la población mundial, el 0.3% de la población estadounidense es heterocigota para éste defecto y en poblaciones como la japonesa y de Europa del Este ésta proporción es cercana al 15%.<sup>34,35,36</sup>

### **Fisiopatología.**

Los mecanismos fisiopatológicos propuestos mediante los cuales la hiperhomocisteinemia podría causar arterioesclerosis y trombosis incluyen: 1) inhibición de la polimerización de la elastina y desintegración de la elástica interna; 2) hiperplasia de las células musculares lisas y aumento de la síntesis del tejido conectivo extracelular; 3) degradación del glicocáliz vascular y de la membrana basal debido a una acumulación de proteoglicanos; 4) activación de algunos factores de la coagulación; 5) estimulación de la síntesis de tromboxanos

B2 por las plaquetas; 6) disminución de la producción de sustancias vasorrelajantes y antiagregantes del endotelio, tales como el óxido nítrico, y 7) inhibición de la proteína C de la coagulación.

La hiperhomocisteinemia es un factor de riesgo de trombosis independiente de los factores trombogénicos convencionales (alteración de la proteína C, proteína S, factor V Leiden y antitrombina III), pero cuando coexiste con alguno de ellos el riesgo de episodios tromboembólicos aumenta, lo que sugiere un efecto sinérgico.<sup>33</sup>

#### **Propiedades aterotrombóticas de la homocisteína.**

Como mencionamos, la homocisteína tiene propiedades aterogénicas y protrombóticas que explican un riesgo incrementado de enfermedad vascular. Los marcadores histopatológicos de la lesión vascular por homocisteína incluyen engrosamiento de la íntima, laceración de la lámina elástica, hipertrofia del músculo, agregabilidad plaquetaria, y formación de trombo oclusivo plaquetario.

Hay múltiples mecanismos por los cuales la homocisteína induce lesión vascular; el metabolito tiolactona puede combinarse con las lipoproteínas de baja densidad (LDL) y producir agregados, que provocan quimiotaxis a macrófagos en la íntima arterial, condicionando la placa aterosclerosa.

El daño endotelial directo puede ocurrir mediado en parte por los radicales libres formados durante la oxidación de la homocisteína reducida, la marcada

acumulación plaquetaria secundaria a un efecto proagregatorio directo de la homocisteína o a una inadecuada inhibición plaquetaria mediada por el endotelio.

Los efectos protrombóticos de la homocisteína incluyen inhibición del plasminógeno tisular, activación del factor V, inhibición de la proteína C y heparán sulfato, así como una actividad antitrombótica endotelial reducida, aunado a los cambios en la función de la trombosmodulina.

#### **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.**

¿Cuál es la prevalencia de la hiperhomocisteinemia en pacientes jóvenes supervivientes de infarto del miocardio?

#### **JUSTIFICACIÓN.**

La hiperhomocisteinemia produce un estado procoagulante y disfunción endotelial. En el momento actual se desconoce la prevalencia de

- hiperhomocisteinemia en pacientes jóvenes supervivientes de infarto del miocardio en el Instituto Nacional de Cardiología

### **HIPÓTESIS.**

La prevalencia de la hiperhomocisteinemia entre los pacientes jóvenes supervivientes a un infarto del miocardio es mayor que en la población general.

### **OBJETIVOS.**

Determinar la prevalencia de la hiperhomocisteinemia en los supervivientes a un infarto del miocardio.

Determinar la asociación entre la presencia de hiperhomocisteinemia y el número de vasos coronarios afectados.

**DISEÑO DEL ESTUDIO.** Observacional, retrospectivo, transversal y abierto.

### **MATERIAL Y METODO**

#### **GRUPO DE ESTUDIO.**

Pacientes del Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez" con diagnóstico de infarto agudo de miocardio, a quienes se les solicitaron pruebas para descartar trombofilia como causa del infarto.

#### **CRITERIOS DE INCLUSIÓN.**

Enfermos menores de 56 años de edad, de ambos sexos, que sean supervivientes a un infarto del miocardio, de cualquier localización, estudiados de 4 a 12 semanas después del evento coronario.

#### **CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.**

Enfermos mayores de 56 años.

Enfermos en quienes no encuentren los datos completos en los expedientes.

#### **CRITERIOS DE ELIMINACIÓN.**

Enfermos menores de 56 años, supervivientes de un infarto del miocardio que no hayan sido enviados a estudio de trombofilia o que no hayan completado su estudio.

La asignación de los casos se realizó en forma secuencial.

Para la determinación de las concentraciones de homocisteína se utilizaron muestras de sangre venosa. Como anticoagulante EDTA (7.2mg). Se realizó

separación del plasma por centrifugación (3,500 rpm durante 15 minutos a 4°C); se usó el método de inmunoanálisis enzimático (ELISA), y un equipo Lector de placas Dynatech RM5000.

## **DEFINICION DE VARIABLES**

**Independientes:** Sexo, edad, hiperhomocisteinemia, tabaquismo, diabetes mellitus, hipertensión arterial sistémica, infarto del miocardio.

**Dependientes:** Número de vasos afectados.

## **DEFINICION OPERACIONAL DE VARIABLES.**

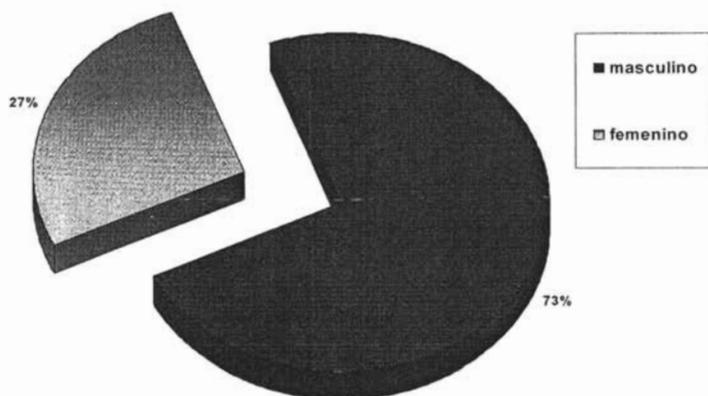
**Infarto del miocardio:** Elevación del segmento ST de 1 mV en dos o más derivaciones continuas en derivaciones precordiales y de 0.5 mV en derivaciones unipolares, con elevación enzimática de al menos dos veces del límite superior establecido por el laboratorio local.

**Hiperhomocisteinemia:** Concentración sérica de homocisteína de 12 micromoles/litro o mayor.

Se revisaron los expedientes de los enfermos con diagnóstico de infarto agudo del miocardio antes de los 56 años de edad, a quienes se les determinaron las concentraciones séricas de homocisteína. Como herramientas de estadística se utilizarán medidas de dispersión, promedio, mediana, desviación estándar, Chi cuadrada y Prueba exacta de Fisher.

## **RESULTADOS**

Se estudiaron un total de 45 pacientes, de los cuales 33 fueron del sexo masculino (73%) y 12 del sexo femenino (27%) (Figura 5). El promedio de edad fue de 42.8 años  $\pm$  10, con una edad mínima de 16 años y máxima de 56 años (Tabla 1).



**Figura 5. Distribución de pacientes por sexo**

<b>Promedio</b>	<b>42.87 años</b>
<b>Desv. estándar</b>	<b>10.01 años</b>
<b>Mínimo</b>	<b>16 años</b>
<b>Máximo</b>	<b>56 años</b>

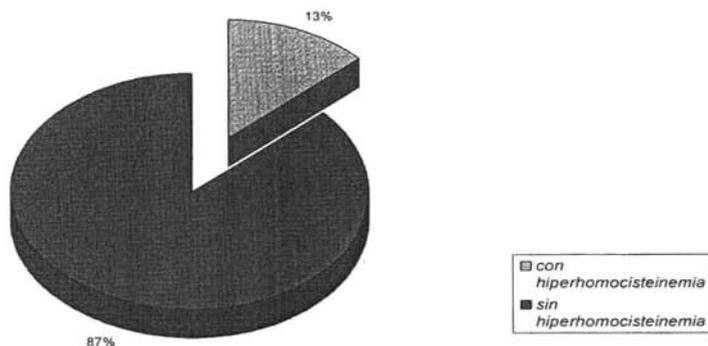
**Tabla 1. Edad**

Las concentraciones plasmáticas de homocisteína oscilaron entre 0.43 y 22.1 micromol/L, con un promedio de 7.7(Tabla 2).

<b>Promedio</b>	<b>7.7018 <math>\mu\text{mol/l}</math></b>
<b>Desv. estándar</b>	<b>4.2720 <math>\mu\text{mol/l}</math></b>
<b>Mínimo</b>	<b>0.43 <math>\mu\text{mol/l}</math></b>
<b>Máximo</b>	<b>22.10 <math>\mu\text{mol/l}</math></b>

**Tabla 2. Niveles de homocisteína**

La prevalencia de hiperhomocisteinemia entre el grupo de estudio fue del 13% (Figura 6), con un número total de 6 pacientes.



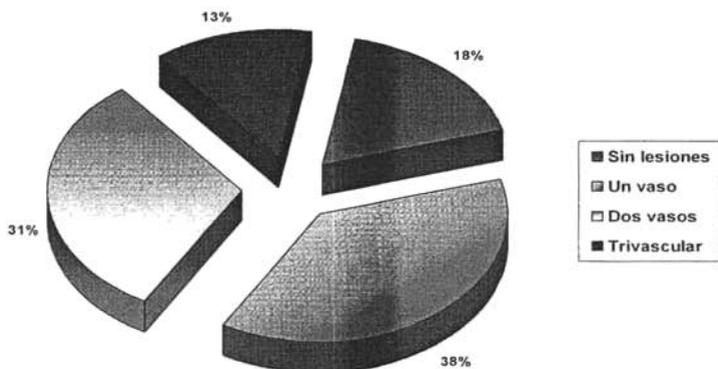
**Figura 6. Distribución de pacientes con hiperhomocisteinemia**

No existió relación entre la presencia de hiperhomocisteinemia y el número de vasos coronarios afectados, con un valor de  $p$ : 0.59. De los enfermos con incremento de homocisteína, dos presentaron enfermedad de un vaso, dos enfermos fueron bivasculares y dos no tuvieron lesiones angiográficas, ninguno de ellos presentó enfermedad trivascular (Tabla 3).

<b><i>Lesiones Coronarias</i></b>	<b><i>Hiperhomocisteinemia</i></b>		<b><i>Total</i></b>
	<b><i>SI</i></b>	<b><i>NO</i></b>	
<b><i>Ninguna</i></b>	<b><i>2</i></b>	<b><i>6</i></b>	<b><i>8</i></b>
<b><i>Un vaso</i></b>	<b><i>2</i></b>	<b><i>15</i></b>	<b><i>17</i></b>
<b><i>Bivascular</i></b>	<b><i>2</i></b>	<b><i>12</i></b>	<b><i>14</i></b>
<b><i>Trivascular</i></b>	<b><i>0</i></b>	<b><i>6</i></b>	<b><i>6</i></b>
<b><i>Total</i></b>	<b><i>6</i></b>	<b><i>39</i></b>	<b><i>45</i></b>

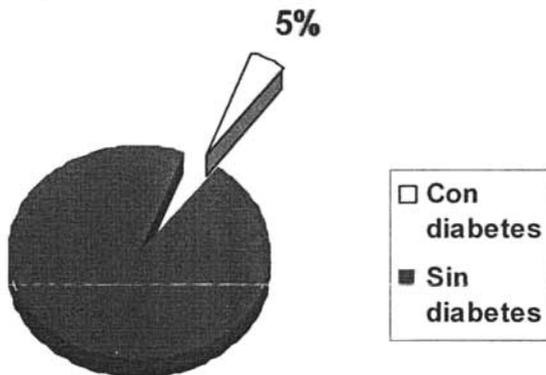
***Tabla 3. Relación hiperhomocisteinemia/Número de vasos afectados***

Del total de los enfermos, 17 tuvieron lesión de un vaso coronario (38%), 14 de ellos, presentaron enfermedad bivascular (31%), 6 enfermos con lesión trivascular (13%) y en 8 casos no se documentaron lesiones aterosclerosas (18%) (Figura 8).



**Figura 8. Distribución del número de vasos coronarios afectados**

En relación a la presencia de diabetes mellitus, se encontraron cuatro pacientes con dicha enfermedad, los cuales representan el 5% de la población estudiada (Figura 9).



**Figura 9. Distribución de pacientes con diabetes mellitus**

En el grupo de estudio, 29 individuos tuvieron antecedente de tabaquismo (64.4%), pero no se encontró asociación estadísticamente significativa entre la hiperhomocisteinemia y tabaquismo, con un valor de p de 0.64 (Tabla 5).

<b>HIPERHOMOCIS TEINEMIA</b>	<b>TABAQUISMO</b>		<b>TOTAL</b>
	<b>SI</b>	<b>NO</b>	
<b>SI</b>	4	2	6
<b>NO</b>	25	14	39
<b>TOTAL</b>	29	16	45

**Tabla 5. Asociación hiperhomocisteinemia/tabaquismo**

## DISCUSION

La hiperhomocisteinemia se ha convertido en un factor de riesgo cardiovascular estudiado, incluso en algunas series se ha informado la posibilidad de que exista una asociación causal entre esta alteración bioquímica y la presencia de cardiopatía isquémica, así como lesiones aterosclerosas a edad temprana. La prevalencia en la población general es del 7%. En nuestro grupo de estudio, donde sólo fueron incluidos enfermos jóvenes, dicha cifra fue mayor a la informada en la literatura, ya que se encontró en 13% de los individuos. No se encontró una asociación estadísticamente significativa entre las concentraciones séricas elevadas de homocisteína y una mayor presencia de lesiones coronarias. De los enfermos con afectación de tres vasos coronarios, ninguno tuvo hiperhomocisteinemia y en el grupo de enfermos con esta patología, se presentó en igual proporción, tanto enfermedad de uno y dos vasos, así como arterias coronarias sin lesiones angiográficas.

Con respecto a las cifras de homocisteína, los hallazgos de este estudio, fueron similares a lo ya informado en la literatura, ya que el promedio fue de 7.7 micromoles/L y de acuerdo a la desviación estándar, el 95% de los enfermos tuvieron entre 3.5 y 11.9 micromoles/L, lo cual corresponde a lo ya publicado por otros autores.<sup>17</sup>

Se menciona en la literatura una asociación causal entre el tabaquismo y la diabetes mellitus con incremento de homocisteína plasmática que aumenta la prevalencia de enfermedad coronaria, sin embargo, esto aún no ha sido comprobado y podría ser que en conjunto, los tres factores mencionados pudieran contribuir en diferente proporción a la génesis de la enfermedad coronaria aterosclerosa, más que ser factores causales. En este trabajo no se encontró asociación entre los individuos portadores de diabetes mellitus y las concentraciones séricas de homocisteína, incluso ningún paciente con hiperhomocisteinemia fue diagnosticado como diabético. Lo mismo ocurrió con el tabaquismo, si bien el 64.4% de la población estudiada tuvo presente dicho factor de riesgo, no existió asociación estadísticamente significativa con la presencia de hiperhomocisteinemia.

Es de relevancia mencionar que en este estudio, no se realizó carga de metionina en los enfermos con cifras de homocisteína en límites normales altos, por lo que la prevalencia real de hiperhomocisteinemia pudiera ser diferente a la obtenida con los datos hasta ahora disponibles.

**ESTA TESIS NO DEBE  
SALIR DE LA BIBLIOTECA**

## CONCLUSIONES

En el presente estudio se encontró una mayor prevalencia de hiperhomocisteinemia en individuos jóvenes supervivientes a un infarto del miocardio, que la informada en la literatura. La prevalencia pudiera ser aún mayor si se realizara prueba de estrés con metionina, en los enfermos que tienen concentraciones séricas de homocisteína en límites normales altos. No se encontró una asociación entre la edad y la presencia de hiperhomocisteinemia; tampoco hubo diferencia en cuanto al género de los enfermos y las concentraciones séricas de homocisteína.

El tabaquismo y la diabetes mellitus, ambos presentes de manera importante en nuestro grupo de estudio, no mostraron asociación de forma causal con hiperhomocisteinemia.

Los individuos con hiperhomocisteinemia no presentaron enfermedad coronaria aterosclerosa de mayor gravedad que los individuos con concentraciones séricas normales de homocisteína.

Podemos concluir que la hiperhomocisteinemia pudiera ser más frecuente de lo que hasta ahora se considera, además de que debe ser buscada intencionadamente en enfermos jóvenes con infarto del miocardio, ya que el tratamiento es accesible y de fácil administración; así mismo, dada la susceptibilidad genética de éste trastorno, podría beneficiar a otros individuos en riesgo, tomando medidas de prevención.

## **Bibliografía**

- 1 Córdoba A, Blanco F, González F: Bases moleculares de la hiperhomocistinemia. *Quim Clin* 1998; 17: 5-18.
- 2 Córdoba A, Blanco F, González F: Hiperhomocistinemia, un nuevo marcador de riesgo vascular: territorios vasculares afectados, papel en la patogénesis de la arteriosclerosis y la trombosis y tratamiento. *Med Clin (Barc)* 1997; 109: 715-725.
- 3 Kronenberg F: Homocysteine lipoprotein and fibrinogen: metabolic risk factors for cardiovascular complications of chronic renal disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 1998;7:271-8.
- 4 Welch G.N, Loscalzo J: Homocysteine and atherothrombosis. *N Engl J Med* 1998;338;1042-50.
- 5 Miner SE, Evroski J, Cole DE: Clinical chemistry and molecular biology of homocysteine metabolism: an update. *Clin Biochem* 1997;30:189-201.
- 6 Malinow MR: Plasma homocysteine: a risk factor for arterial occlusive diseases. *J Nutr* 1996;126:1238S- 43S
- 7 Stamler JS, Osborne JA, Jaraki O, et al: Adverse vascular effects of homocysteine are modulated by endothelium-derived relaxing factor and related oxides of nitrogen. *J Clin Invest* 1993;9:308-18.
- 8 Ueland PM, Refsum H, Stabler SP, et al: Total homocysteine in plasma or serum: methods and clinical applications. *Clin Chem* 1993;39:1764-79
- 9 Kronenberg F: Homocysteine, lipoprotein (a) and fibrinogen: metabolic risk factors for cardiovascular complications of chronic renal disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 1998;7:271-8.
- 10 Stabler SP, Marcell PD, Podell ER, et al: Quantitation of total homocysteine, total cysteine, and methionine in normal, serum and urine using capillary gas chromatography-mass spectrometry. *Anal Biochem* 1987;162:185-96.
- 11 Araki A, Sako Y: Determination of free and total homocysteine in human plasma by high-performance liquid chromatography with fluorescence detection. *J Chromatogr* 1987;422:43-52.
- 12 Andersson A, Isaksson A, Brattström L, et al: Homocysteine and other thiols determined in plasma by HPLC and thiol-specific postcolumn derivatization. *Clin Chem* 1993;39:1590-7.

- 13 Fiskerstrand T, Refsum H, Kvalheim G, et al: Homocysteine and other thiols in plasma and urine automated determination and sample stability. *Clin Chem* 1993;39:263-71.
- 14 Frantzen F, Faaren AL, Alfheim I, et al: Enzyme conversion immunoassay for determining total homocysteine in plasma or serum. *Clin Chem* 1998;44:311-6.
- 15 Shipchandler MT, Moore EG: Rapid, fully automated measurement of plasma homocysteine with the Abbot Imx analyzer. *Clin Chem* 1995;41:991-4.
- 16 Bunout D, Petermann M, Maza P, et al: Concentraciones séricas de homocisteína en adultos chilenos sanos. *Rev Med Chil* 1998;126:905-10.
- 17 Dudman NP, Wilcken DE, Wang J, et al: Disordered methionine/homocysteine metabolism in premature vascular disease: its occurrence, cofactor therapy, and enzymology. *Arterioscl Thromb* 1993;13:1253-60.
- 18 Mudd SH, Levy HL, Skovby F: Disorders of transsulfuration. En: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, eds. *The metabolic and molecular basis of inherited disease* 7<sup>th</sup> ed. New York: McGraw-Hill, 1995; vol 1:1279-1327
- 19 Carey MC, Donovan DE, Fitzgerald O, et al: Homocystinuria I. A clinical and pathological study of nine subjects in six families. *Am J Med* 1968;45:7-25.
- 20 Malinow MR, Sexton G, Averbuch M, et al: Homocysteine in daily practice: levels in coronary heart disease. *Coronary Artery Dis* 1990;2:4-12.
- 21 Mudd SH, Uhlendorf BW, Freeman JM, et al: Homocystinuria associated with decreased methylene-tetra hydrofolate reductase activity. *Biochem Biophys Res Commun* 1972;46:905-12.
- 22 Erbe RW: Inborn errors of folate metabolism. En: Blakely RL, Whitehead VM, eds. *Folate and Pterins: nutritional, pharmacological, and physiological aspects*. New York: Marcel Dekker, 1986:413-25.
- 23 Kang SS, Zhou J, Wong PWK, et al: Intermediate homocystinuria: a thermolabile variant of methylene tetrahydrofolate reductase. *Am J Hum Genet* 1988;43:414-21.
- 24 Izumi M, Iwai N, Ohmichi N, et al: Molecular variant of 5,10- methylene tetrahydrofolate reductase: risk factor of ischemic heart disease in the Japanese population. *Atherosclerosis* 1996;121:293-4.
- 25 Wilcken DEL, Wang XL, Sim AS, et al: Distribution in healthy and coronary populations of the methylene tetrahydrofolate reductase (MTHFR) C<sub>677</sub>T mutation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1996;16:878-82.

- 26 McAndrew PE, Brandt JT, Pearl DK, et al: The incidence of the gene for the thermolabile methylene tetrahydrofolate reductase in African Americans. *Thromb Res* 1996;83:195-8.
- 27 Wagner WE, Levine B: Folic acid and neural tube defects. *Curr Concepts Nutr* 1993;8:1-12.
- 28 Mayer EL, Jacobsen DW, Robinson K: Homocysteine and coronary atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol* 1996;27:517-27.
- 29 Blankenhorn DH, Malinow MR, Mack WJ: Colestipol plus Niacin therapy elevates plasma homocysteine levels. *Coronary Artery Dis* 1991;2:357-60.
- 30 Nygard O, Vollset SE, Refsum H, et al: Total plasma homocysteine and cardiovascular risk profile- the Hordaland homocysteine study. *JAMA* 1995;274:1526-33.
- 31 Nyård O, Refsum H, Ueland PM, et al: Coffee consumption and plasma total homocysteine-the Hordaland homocysteine study. *Am J Clin Nutr* 1997;65:136-43.
- 32 Ross R: The pathogenesis of atherosclerosis- an update. *N Eng J Med* 1986;314:488-500
- 33 Tsai A, Cushman M, Rosamond WD, et al: *Arch Intern Med.* 2002;162:1182-1189