

# Archivos de Cardiología de México

Volumen  
*Volume*

**73**

Suplemento  
*Supplement*

**1**

Abril-Junio  
*April-June*

**2003**

*Artículo:*

La hiperhomocisteinemia como factor de riesgo en una población mexicana

Derechos reservados, Copyright © 2003  
Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez

Otras secciones de este sitio:

- ☞ Índice de este número
- ☞ Más revistas
- ☞ Búsqueda

*Others sections in this web site:*

- ☞ *Contents of this number*
- ☞ *More journals*
- ☞ *Search*



**Medigraphic.com**

## *La hiperhomocisteinemia como factor de riesgo en una población mexicana*

JJ Morales,\* B Sánchez,\* J Verdejo,\*\* S Ponce de León,\* OM Mutchinick\*

### **Resumen**

La hiperhomocisteinemia se considera como un factor de riesgo emergente para la cardiopatía isquémica. Para conocer los niveles de homocisteína en pacientes con cardiopatía isquémica precoz (< 50 años) y su asociación con factores de riesgo, se llevó al cabo un estudio donde se midieron los niveles de homocisteína, otros factores de riesgo en población con cardiopatía isquémica precoz, como control un grupo de pacientes sin evidencia de aterosclerosis coronaria y finalmente, se compararon las cifras con pacientes ancianos con cardiopatía isquémica. Los resultados mostraron un mayor número de factores de riesgo en los enfermos con cardiopatía isquémica precoz, especialmente diabetes mellitus, así como niveles más elevados de homocisteína en sangre. Existe una tendencia genética por una prevalencia mayor de la mutación TT homocigota que afecta el metabolismo de la MTHFR y de los folatos que predisponen a la cardiopatía isquémica por aterosclerosis.

### **Summary**

HYPERHOMOCYSTEINEMIA AS RISK FACTOR IN A MEXICAN POPULATION

Hyperhomocysteinemia is considered one of the emerging risk factors for the development of coronary artery disease (CAD). In order to know the prevalence of this metabolic disorder in a Mexican population with early CAD (< 50 years), we studied a group of these patients and compared the levels of homocysteine with a group of patients, paired by age and gender, without angiographic evidence of coronary atherosclerosis. Preliminary results show that the population with early CAD has more traditional risk factors, specially diabetes mellitus, and higher levels of homocysteine in plasma. Moreover there is a genetic factor with higher incidence of a TT homozygotic mutation of the MTHFR that increases homocysteine because of an altered folate metabolism.

**Palabras clave:** Aterosclerosis. Homocisteína. Factores de riesgo.

**Key words:** Atherosclerosis. Homocysteine. Risk factors.

**L**a aterosclerosis se considera como una enfermedad de carácter inflamatorio en la que confluyen diversos elementos para mantener su evolución y progreso. A estos elementos se desconoce como factores de riesgo y existen algunos que se han reconocido desde hace más de 50 años, entre ellos, destaca la hipertensión arterial, el tabaquismo, la diabetes, las dislipidemias y recientemente el síndrome metabólico. Existe un número de factores de riesgo que se consideran emergentes o de nueva aparición, entre los que se destacan los diferentes tipos de lipoproteínas y otros elementos en sangre que se

han encontrado en los pacientes con manifestaciones y complicaciones de la aterosclerosis. La homocisteína es un elemento que se ha relacionado a la cardiopatía isquémica desde hace más de 30 años, en los últimos años se le considera ya como un factor de riesgo independiente para el desarrollo de aterosclerosis y sus complicaciones.

La homocisteína, cuando se encuentra elevada en sangre, representa una amenaza para la enfermedad aterosclerótica. Se sabe que incrementa la actividad del factor V, el nivel de expresión de la trombomodulina en la superficie

\* Departamento de Genética, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán".

\*\* Departamento de Cardiología Adultos INCICH.

Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez". (INCICH, Juan Badiano No. 1. Col. Sección XVI, Tlalpan, 14080 México, D.F.).

endotelial y la activación del heparan sulfato. Por todas estas características, la homocisteína reduce las propiedades anticoagulantes naturales del endotelio normal.

La presencia de hiperhomocisteinemia, considerada por arriba de 15 mol/L, en la población tiene un franco componente de tipo genético que se ha estudiado a través de los diferentes genotipos de la mutación del gen C677T de la metilén tetra hidro folato reductasa (MTHFR) en la que se clasifica a la CC sin mutación, la CT como mutación heterocigota y la TT como mutación homocigota.<sup>1</sup> La mutación del tipo de TT se ha encontrado en una alta proporción en la población mexicana con una incidencia cercana al 35%,<sup>2</sup> lo cual predispone a complicaciones de carácter eminentemente trombótico. Además de ello, factores de carácter ambiental primordialmente de alimentación, también favorecen a que la homocisteína se encuentre elevada, por arriba de las 15 mol/L, en una gran proporción de la población mexicana.<sup>3</sup>

Con estos antecedentes, se desarrolló un trabajo en conjunto del Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez" y el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán" para determinar si los pacientes con complicaciones de aterosclerosis en edad joven, esto es menores de 50 años, existía la elevación de homocisteína en sangre como un factor de riesgo agregado para el desarrollo de complicaciones cardiovasculares.

Dado que en el contexto de nuestra población las variaciones de alimentación pueden condicionar una elevación de la homocisteína en sangre, se midió el nivel de folatos a nivel eritrocitario con el objeto de poder seleccionar aquellos pacientes en donde una baja ingesta de folatos pudiera ser la responsable de los niveles incrementados de homocisteína en sangre.

El trabajo se llevó a cabo bajo la hipótesis de que si el genotipo homocigoto para la mutación (TT) del gen de la MTHFR condiciona hiperhomocisteinemia, la cual es un factor de riesgo para AC, esta asociación se presentaría más frecuente en sujetos con aterosclerosis coronaria (AC) de inicio temprano, sumándose al efecto de otros factores de riesgo tradicionales.

Los objetivos y métodos que se han llevado a cabo para la realización de este trabajo se enumeran a continuación y los mismos fueron sometidos a la aprobación de los comités de investigación y ética de los respectivos institutos,

mismos que fueron aprobados, así como el consentimiento informado que se presentó a cada uno de los pacientes para su aprobación previa a la inclusión en este estudio.

El objetivo principal fue determinar los genotipos del gen de la MTHFR, niveles séricos de homocisteína (HC), folatos y vitamina B12, folato eritrocitario y cuantificación de la ingesta de folatos y otras vitaminas del grupo B, en pacientes con AC menores de 50 años de edad y en 2 grupos de comparación, uno de individuos sin AC menores de 50 años y el otro de pacientes con AC de 65 a 75 años de edad.

El tamaño de muestra se calculó tomando en consideración la frecuencia del homocigoto TT en la población general del 35% y para el grupo problema del 50%, con un error a de .05 y un error b de .20, obteniéndose un número de 100 individuos por grupo.

**Criterios de inclusión:** Se incluyeron individuos masculinos menores de 50 años de edad con AC corroborada mediante arteriografía coronaria y que además hubiesen tenido alguna complicación cardiovascular documentada, a este grupo se le denominó grupo a.

Como grupo b se eligieron a individuos masculinos menores de 50 años de edad con enfermedad valvular y sin AC, descartada por arteriografía coronaria y que además no tuviesen ninguna manifestación clínica de aterosclerosis en ningún otro territorio.

Como grupo control (c) de pacientes con manifestaciones de aterosclerosis, se incluyeron individuos masculinos de 65 a 75 años de edad con AC confirmada por arteriografía, en quienes se conoce que las cifras de homocisteína se elevan progresivamente por efecto tanto de la edad, como de las modificaciones dietéticas.

De todos los sujetos se obtuvieron muestras sanguíneas para extracción de ADN, medición de folato y vitamina B12 séricos y folato eritrocitario.

La evaluación de la ingesta de folatos, vitaminas B2, B6 y B12 se realizó mediante una encuesta de evaluación de alimentos validada para población mexicana por el Instituto Nacional de Salud Pública.

Se realizó una encuesta de hábitos de vida y genealogía hasta parientes de 3er grado para determinar la presencia de antecedentes familiares de aterosclerosis temprana y sus complicaciones. Del expediente clínico se obtuvieron los datos referentes a diabetes mellitus, hipertensión arte-

rial, obesidad y los valores de colesterol total, triglicéridos, lipoproteínas de alta densidad y de baja densidad.

El análisis de la mutación C677T se realizó por amplificación por PCR de un fragmento de ADN de 142 pares de bases, digestión con enzima de restricción (Taq1) y electroforesis en agarosa. La cuantificación de HC se realizó por espectrofotometría de fluorescencia, y los folatos y vitamina B12 séricos, y el folato eritrocitario se analizaron por quimioluminiscencia.

Los resultados parciales de este estudio cuando se han analizado 250 de los 300 pacientes calculados, muestran niveles muy semejantes de homocisteína sérica entre los tres grupos de pacientes estudiados hasta ahora, los niveles de folatos séricos, eritrocitario, así como de vitamina B12 y la ingesta de folatos se encontró mayor en los pacientes con aterosclerosis precoz.

Por lo que toca a los factores de riesgo tradicionales se encontró una prevalencia muy importante de colesterol total elevado por arriba de 200 mg de los pacientes con aterosclerosis precoz con un 50%, mientras que sólo se encontró en el 21.7% en el grupo de valvulares y del 23.4% en el grupo con aterosclerosis de 65 a 75 años de edad. La hipertensión arterial se encontró en un 36% en los pacientes con aterosclerosis precoz, la diabetes mellitus en un 30% y el tabaquismo en un 69%, asimismo el sobrepeso y la obesidad se encontraron en un 66.7%.

Los resultados muestran que los pacientes con AC < 50 años de edad presentan una frecuencia signifi-

cativamente mayor de factores de riesgo tradicionales como CT, Tg, LDL, y tabaquismo a la observada en pacientes con AC de 65-75 años. Llama la atención la alta frecuencia de DM en < 50a.

Los niveles más altos de HC en pacientes con AC de 65-75 años que en < 50 años con AC, se explica por la elevación de la HC sérica con la edad y por los altos niveles séricos y de ingesta de folatos y B12 en estos últimos.

Los niveles de HC sérica en pacientes valvulares, levemente mayores que en los sujetos con AC < 50 años, puede explicarse por los niveles más bajos de folato sérico, eritrocitario y vitamina B12 en los primeros. Esto debido a una dieta restrictiva en alimentos de hoja verde que tienen un alto contenido de folatos y B12, pero también de vitamina K, este tipo de dietas se utiliza normalmente en aquellos enfermos que están sometidos a tratamiento anticoagulante. La gran mayoría de los pacientes valvulares se encontraban bajo este tipo de terapia.

Si bien el genotipo homocigoto TT del gen de la MTHFR, por sí mismo no incrementa el riesgo para AC, sí se observa que eleva los niveles de homocisteína, independientemente del grupo estudiado y de los niveles séricos de folato y vitamina B12.

Estos resultados sugieren que el homocigoto para la mutación C677T tiene un mayor riesgo de presentar hiperhomocisteinemia, la cual junto con los factores de riesgo tradicionales confiere una mayor susceptibilidad para desarrollar aterosclerosis coronaria en individuos jóvenes (< 50 a).

## Referencias

1. FALLON UB, BEN-SHLOMO Y, KELLY PJ, ROSAND J, SHIH V, KISTLER J, FURIE KL: *Homocysteine, MTHFR 677CT polymorphism, and risk of ischemic stroke: Results of a meta-analysis*. Neurology 2003; 60: 526-527.
2. MUNCHINICK OM, LOPEZ MA, LUNA L, WAXMAN J, BABINSKY VE, RYVEMCE Collaborative Group: *High Prevalence of the Thermolabile Me-*  
*thylenetetrahydrofolate Reductase Variant in Mexico: A Country with a Very High Prevalence of Neural Tube Defects*. Mol Gen Met 1999; 68: 461-7.
3. STEIN JH, McBRIDE PE: *Hyperhomocysteinemia and atherosclerotic vascular disease: pathophysiology, screening and treatment*. Arch Intern Med 1998; 158: 1301-1306.