

**EFFECTOS DE LA HIPERHOMOCISTEINEMIA EN LOS NIVELES DE LOS
LIPIDOS SANGUINEOS Y SU RELACION CON EL DESARROLLO
ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR (ECV)**

DIANA LORENA GÓNIMA ROMERO.

**TRABAJO DE GRADO
Presentado como requisito parcial
Para optar el título de
BACTERIÓLOGA**

**PONTIFICIA UNIVERSIDAD JAVERIANA
FACULTAD DE CIENCIAS
CARRERA DE BACTERIOLOGÍA
BOGOTA, D.C
MAYO DE 2010**

**EFFECTOS DE LA HIPERHOMOCISTEINEMIA EN LOS NIVELES DE LOS
LIPIDOS SANGUINEOS Y SU RELACION CON EL DESARROLLO
ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR (ECV)**

DIANA LORENA GÓNIMA R.

APROBADO

**Dra. Ingrid Schuler.
DECANA ACADEMICA**

**Dra. Luz Amparo Maldonado.
DIRECTORA DE CARRERA**

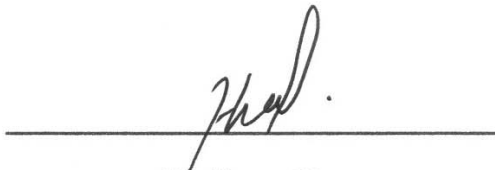
**EFFECTOS DE LA HIPERHOMOCISTEINEMIA EN LOS NIVELES DE LOS
LIPIDOS SANGUINEOS Y SU RELACION CON EL DESARROLLO
ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR (ECV)**

DIANA LORENA GÓNIMA R.

APROBADO



**Dra. Diana Patiño
DIRECTORA**



**Dr. Hugo Diez
JURADO**

NOTA DE ADVERTENCIA

Artículo 23 de la Resolución No 13 de Julio de 1946.

“La Universidad no se hace responsable por los conceptos emitidos por sus alumnos en sus trabajos de tesis. Solo velará porque no se publique nada contrario al dogma y a la moral católica y porque la tesis no contenga ataques personales contra persona alguna, antes bien se vea en ellas el anhelo de buscar la verdad y la justicia”.

TABLA DE CONTENIDO

	Pág.
1. Introducción.....	9
2. Justificación y Planteamiento del Problema.....	10
3. Marco Teórico.....	11
3.1 Metabolismo de la Homocisteína.....	11
3.2 Metabolismo de Lípidos.....	14
3.3 Enfermedad Cardiovascular (ECV).....	15
3.4 Hiperhomocisteinemia, lípidos sanguíneos y su relación con Enfermedad Cardiovascular (ECV).....	18
3.5 Posibles mecanismos responsables de la alteración de niveles lipídicos en pacientes con hiperhomocisteinemia.....	19
4. Objetivos.....	24
4.1 Objetivo General.....	24
4.2 Objetivos Específicos.....	24
5. Metodología.....	25
5.1 Palabras Claves para la Búsqueda.....	25
5.2 Criterios de Exclusión.....	25

6.	Discusión.....	26
7.	Conclusiones.....	27
8.	Recomendaciones.....	28
9.	Referencias.....	29

LISTA DE FIGURAS

	Pág.
FIGURA 1. Formación del a Homocisteína.....	12
FIGURA 2. Vía de Remetilación.....	12
FIGURA 3. Vía de transulfuración.....	13
FIGURA 4. Metabolismo de Lípidos.....	15
FIGURA 5. Mecanismo propuesto para la Lp (a) o la interacción de HMC.....	21
FIGURA 6. Disminución de la biodisponibilidad de NO.....	23

LISTA DE TABLAS

Pág.

TABLA 1. Factores de riesgo clásicos (independientes mayores).....	16
TABLA 2. Otros factores de riesgo (predisponentes).....	17
TABLA 3. Factores de riesgo emergentes o no clásicos (condicionales).....	17

RESUMEN

Se realizó una revisión de literatura nacional e internacional acerca del metabolismo de la homocisteína, aminoácido azufrado que se forma a partir de la metionina; este puede continuar su destino metabólico a partir de dos vías metabólicas: la vía de **remetilación** donde la homocisteína se transforma de nuevo a metionina ó la vía de **transulfuración** donde la homocisteína se transforma en cisteína para ser eliminada por orina.

Se analizaron las causas de origen genético y adquirido que pueden desarrollar hiperhomocisteinemia, y diferentes mecanismos fisiopatológicos que vinculan la hiperhomocisteinemia con la aterogénesis, los cuales son: **a)** Reducción de la expresión de apoA-I. **b)** Aumento de la remoción de HDL-C **c)** Inhibición de la fibrinólisis **d)** Oxidación de la homocisteína y, **e)** disminución de la biodisponibilidad de NO. Estos mecanismos tratan de explicar la relación entre hiperhomocisteinemia, aterogénesis y enfermedad cardiovascular (ECV).

1. INTRODUCCIÓN

Muchos ataques cardíacos ocurren a personas con bajo riesgo de enfermedad cardiovascular aterosclerótica; casi el 80 % de los pacientes coronarios tienen niveles de colesterol similares a los de la población aparentemente sana. Buscando una explicación a este fenómeno se han hallado otros factores asociados a la enfermedad vascular aterosclerótica y se los ha denominado nuevos factores de riesgo cardiovascular. Algunos pueden considerarse predictores independientes. La homocisteína es uno de los factores más destacados. Recientes estudios confirman que un moderado aumento de su concentración en plasma está relacionado en forma lineal con un aumento del riesgo de aterosclerosis y trombosis, relacionándose niveles aumentados de homocisteína plasmática con mayor riesgo de enfermedad coronaria, accidente cerebrovascular y arteriopatía periférica (Genaro,col.2006).

La hiperhomocisteinemia es el aumento de homocisteína (aminoácido azufrado) en el plasma sanguíneo, esto puede ser causada por factores genéticos como

deficiencias enzimáticas o por factores adquiridos fisiológicos como la edad, sexo, masa muscular o determinadas por el estilo de vida como el tabaquismo, sedentarismo, dieta pobre en vitamina B6 y B12.

Según los estudios realizados por el autor Liao y Colaboradores, la relación que existe entre hiperhomocisteinemia y aterosclerosis se debe a que existe una correlación inversa entre los niveles de homocisteína y HDL-C, es decir los niveles aumentados de homocisteína produce una disminución en la HDL-C, lo cual impide que se realice el transporte reverso del colesterol y este pueda ser eliminado por el hígado.

Otro mecanismo estudiado por Foody y colaboradores, es la disociación que causa la homocisteína en la lipoproteína (a) liberando la apo (a); lo que lleva a la exposición de un sitio de unión de lisina adicional en la apo (a). Este sitio de unión adicional para la lisina puede aumentar la afinidad de la apo (a) para plasmina modificada por la fibrina, impidiendo así la fibrinólisis.

2. JUSTIFICACIÓN Y PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Según la Organización mundial de Salud la principal causa de muerte mundial esta dada por la enfermedad cardiovascular (ECV). Se calculó que en el 2005 murieron por esta causa 17,5 millones de personas, lo cual representa un 30% de todas las muertes registradas en el mundo; 7,6 millones de esas muertes se debieron a la cardiopatía coronaria, y 5,7 millones a los AVC. Las muertes por ECV afectan por igual a ambos sexos, y más del 80% se producen en países de ingresos bajos y medios.

Se calcula que en 2015 morirán cerca de 20 millones de personas por ECV, sobre todo por cardiopatías y AVC, y se prevé que sigan siendo la principal causa de muerte. (OMS, 2009).

En Colombia, la ECV es la segunda causa de muerte, siendo superada únicamente por la violencia. (Díaz, J.2007)

Este alto índice de mortalidad lo convierte en uno de los principales problemas de Salud Pública.

Por esta razón es importante evaluar factores que aumentan el riesgo de presentar esta enfermedad como lo son las concentraciones en plasma de homocisteína y los niveles de los lípidos; siendo estos unos marcadores prematuros de la enfermedad.

El detectarse tempranamente en riesgo que tiene la persona por presentar la enfermedad cardiovascular permite que se le de un mejor manejo evitando de esta manera que la enfermedad progrese.

3. MARCO TEÒRICO

3.1 METABOLISMO DE HOMOCISTEÌNA

La homocisteína es un aminoácido azufrado, no esencial, no proteinógeno, que se origina a partir de la metionina (figura 1), este último es un aminoácido esencial que proviene de las proteínas de la dieta (Couce ML, 1998).

El metabolismo de la homocisteína está muy relacionado con las vitaminas B6, B12 y ácido fólico. La metionina se metaboliza, principalmente en el hígado, en homocisteína. A partir de aquí, la homocisteína puede seguir dos vías; **la vía de remetilación** (figura 2), donde la homocisteína se transforma de nuevo en metionina, mediante un proceso catalizado por la enzima metionina sintasa y dependiente de la vitamina B12 y del N5-metil-tetrahidrofolato (que actúan como cofactor y como dador de metilo respectivamente), **la vía de transulfuración** (figura 3), donde la homocisteína se une a la serina y transforma en cisteína, que se elimina por la orina. Esta segunda vía depende de la enzima cistationina β sintasa, que tiene a la vitamina B6 como cofactor (Welch, 1998).

Figura 1.

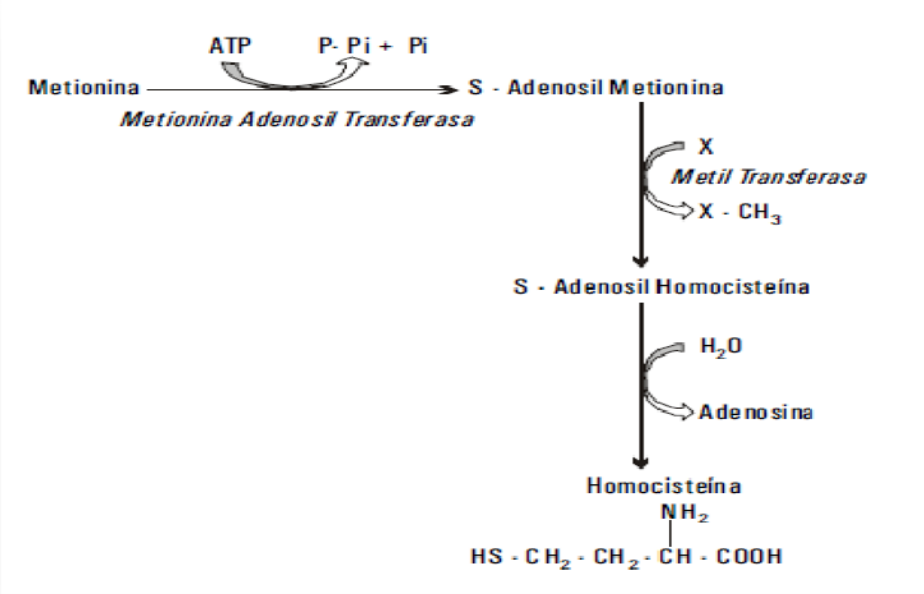


Figura1: Formación de homocisteína apartir de metionina. (A. Menéndez,col.1999)

Figura 2.

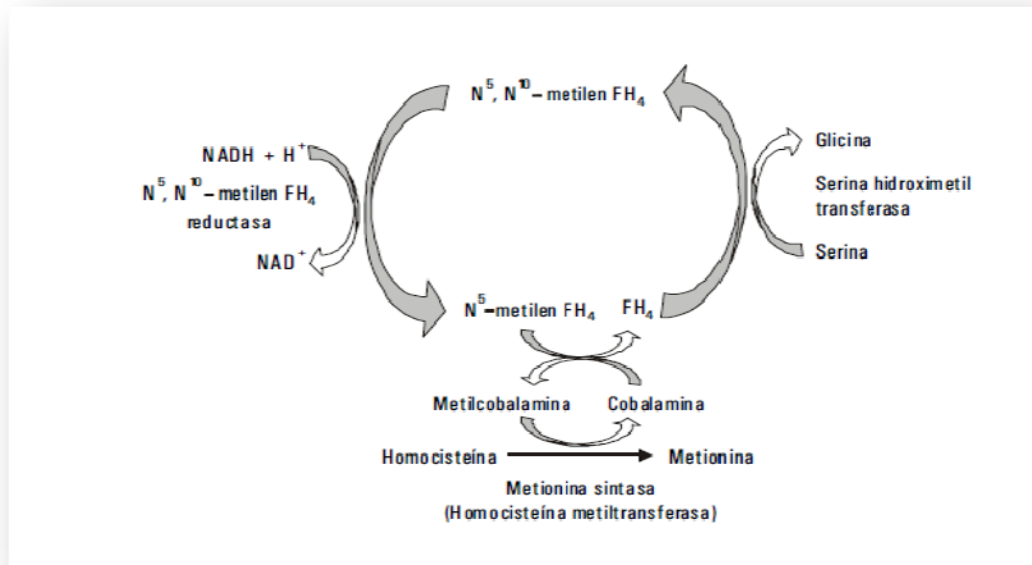


Figura 2: Recuperación de metionina por la vía de remetilación. (A. Menéndez, col.1999).

Figura 3.

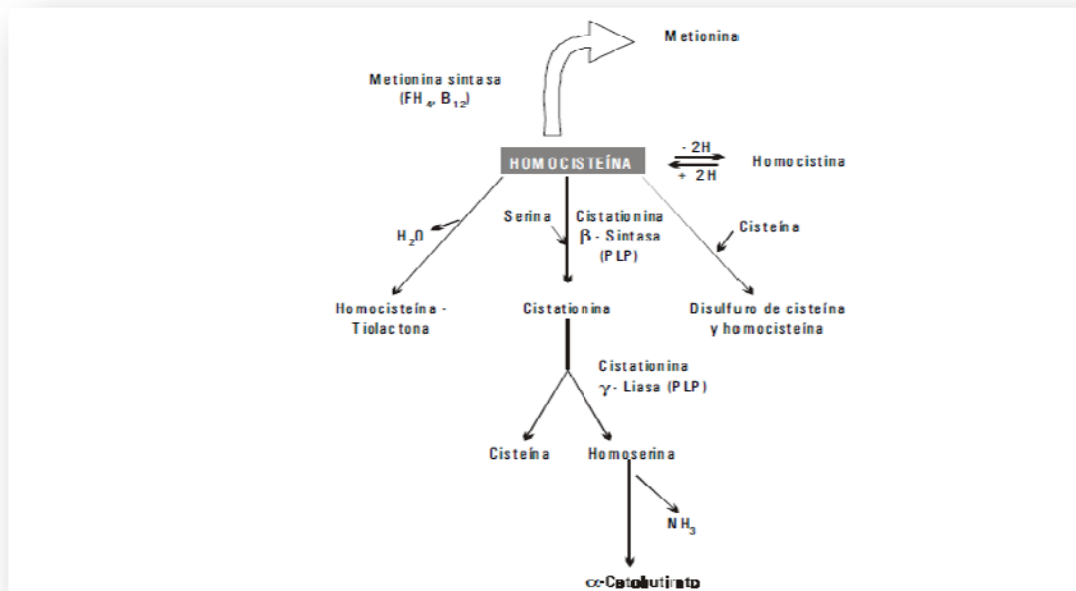


Figura 3: Obtención de la homocisteína por oxidación de 2 moléculas de homocisteína, mediante la vía de transulfuración. . (A. Menéndez, col.1999).

Cuando la concentración de este aminoácido se eleva en el plasma sanguíneo, es denominado **hiperhomocisteinemia**.

La hiperhomocisteinemia se genera cuando existen alteraciones en el metabolismo de la homocisteína. Estas alteraciones pueden deberse a dos causas:

- 1. Origen Genético:** puede estar causada por la condición de portador para las deficiencias enzimáticas (cistationina B sintasa (CBS), metilendetrahydrofolato reductasa (MTHFR), metionina sintasa (MS) y metionina sintasa reductasa (MSR).
- 2. Origen Adquirido:** puede estar causada por factores relacionados con el estilo de vida, ciertas condiciones clínicas y fármacos. Unas son fisiológicas (edad, sexo, masa muscular); otras vienen determinadas por un estilo de vida (sedentarismo, tabaquismo, ingesta excesiva de café y/o alcohol, baja ingesta de vitamina B12 y folatos) (Couce ML, 1998).

La hiperhomocisteinemia puede ser clasificada según el nivel de concentración en el plasma sanguíneo de la siguiente manera:

Moderada cuando la homocisteína total en plasma se encuentra en el rango de (17-30 μM), Intermedia (30-100 μM) y Severa (>100 μM) (Bermúdez.M.2006)

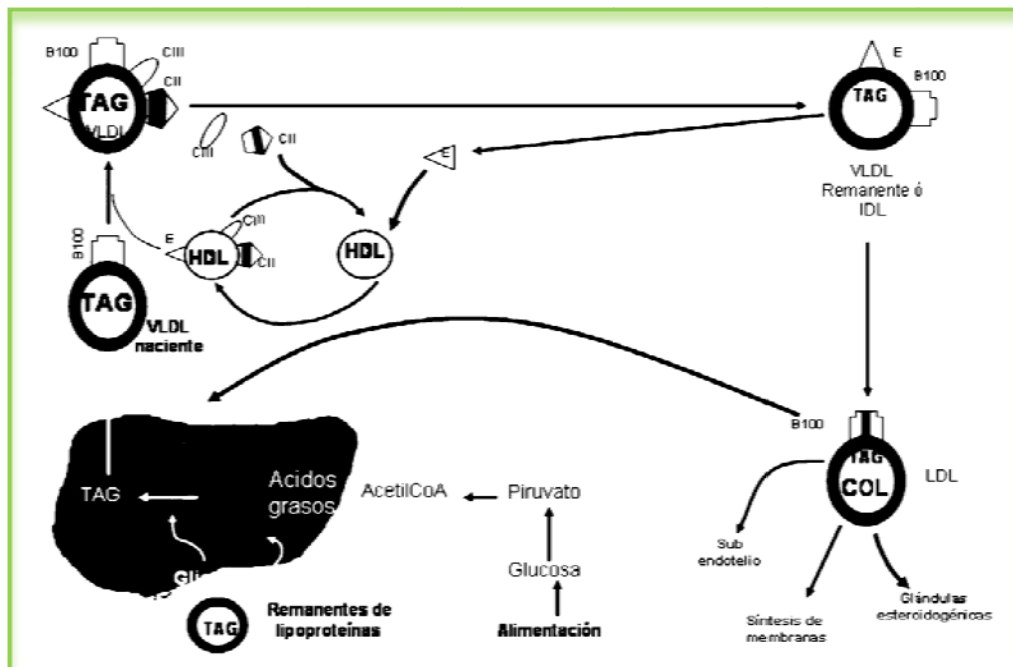
3.2 METABOLISMO DE LÍPIDOS

El colesterol está presente en los tejidos y en el plasma como colesterol libre o almacenado, combinado con un ácido graso de cadena larga como éster de colesterilo. En el plasma, ambas formas son transportadas en lipoproteínas plasmáticas. Se sintetiza a partir de acetil coA en muchos tejidos, y es el precursor de todos los otros esteroides en el cuerpo, como corticosteroides, hormonas sexuales, ácidos biliares y vitamina D. (Harper 2007)

Las lipoproteínas plasmáticas son partículas constituidas por un único núcleo hidrofóbico que contiene los triglicéridos y el colesterol esterificado y apolipoproteínas en la superficie. Las lipoproteínas muestran alguna similitud con la membrana plasmática que consiste en una capa de fosfolípidos de superficie y un núcleo de los lípidos no polares. Apo-AI y apoB son las principales

apolipoproteínas asociadas a lipoproteínas de alta densidad (HDL) y lipoproteína de baja densidad (LDL), respectivamente. Esta partícula se forma en el hígado como VLDL y contiene triglicéridos, apoE y apoB. La VLDL es excretada por el hígado, a continuación, se transforma en LDL después poco a poco perdiendo su contenido de triglicéridos. La LDL es absorbida por el hígado y los tejidos periféricos a través de receptor de LDL (fig. En contraste, La lipoproteína HDL responsable del transporte inverso de colesterol de los tejidos periféricos hacia el hígado es el que tiene la densidad más alta y la más rica en proteínas y fosfolípidos. Esta lipoproteína HDL, participa en la recolección de otras lipoproteínas de membranas celulares y esterificación del colesterol por la lecitina-colesterol acil transferasa (LCAT) (W. Herrmann, 2009)

Figura 4.



<http://www.scielo.org.ve/scielo.php?pid=S0798-026420>

3.3 ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR (ECV)

Según la Organización Mundial de Salud (OMS), la enfermedad cardiovascular (ECV) es uno de los mayores problemas de salud pública en el mundo, siendo la primera causa de muerte al ocasionar 17 millones de decesos al año. La ECV es responsable de 32 millones de eventos coronarios y accidentes cerebrovasculares entre los cuales el 40 - 47% son fatales en países desarrollados. Se estima que este problema es mayor en países en vía de desarrollo y se considera que millones de personas padecen los factores de riesgo que comúnmente no son diagnosticados tales como hipertensión arterial, tabaquismo, diabetes, hiperlipidemias y dieta inadecuada. (E. Jesús, 2007)

La enfermedad cardiovascular tiene una enorme importancia en Colombia y en los países occidentales, por su elevada tasa de morbimortalidad, el grado de discapacidad que origina y su gran repercusión socioeconómica. La aterosclerosis es una enfermedad cardiovascular en la que mecanismos celulares y extracelulares producen una acumulación de lípidos y material inflamatorio (ateroma) que, inicialmente, conduce a una remodelación del vaso, con agrandamiento de su diámetro sin compromiso de la luz y, posteriormente, a estrechamiento en la luz de los vasos sanguíneos (Prieto.k.2009)

Los factores de riesgo mayores clásicos para el desarrollo enfermedad coronaria arterosclerosa son: tabaquismo, hipertensión arterial sistémica, elevación del colesterol total y colesterol de baja densidad (C-LDL), y disminución de los niveles del colesterol de alta densidad (C-HDL), *diabetes* mellitus, y edad avanzada entre otros (tabla1) La relación entre estos factores y la enfermedad aterosclerotica ha sido derivada de estudios como el Framingham Heart Study (E, Manuel 2002).

Otros factores asociados se definen como:

Predisponentes: aquellos que empeoran el riesgo de los factores clásicos.

Emergentes o no clásicos: asociados con riesgo aumentado de enfermedad arterosclerosa, aunque su relación causal, independiente y contribución cuantitativa no están bien documentadas (tabla 3) (E.Manuel,2002)

Tabla 1.

FACTORES DE RIESGO CLÁSICOS (INDEPENDIENTES MAYORES)

Tabaquismo
Hipertensión arterial sistémica
Colesterol total sérico elevado
Colesterol-LDL sérico elevado
Colesterol-HDL sérico bajo
Diabetes mellitus
Edad avanzada

(E. Manuel, Evaluación de Riesgo Vascular. Facultad de Medicina. Pontificia Universidad javeriana. 2002).

Tabla 2.

OTROS FACTORES DE RIESGO (PREDISONENTES)

Obesidad (IMC>30kg/m2)
Obesidad abdominal*
Inactividad física
Historia familiar de enfermedad coronaria prematura
Características étnicas
Factores psicosociales

* **Perímetro abdominal en hombres >102 cm y en mujeres > 88 cm**

(E. Manuel, Evaluación de Riesgo Vascular. Facultad de Medicina. Pontificia Universidad javeriana. 2002)

Tabla 3.

FACTORES DE RIESGO EMERGENTES O NO CLÁSICOS (CONDICIONALES)

Triglicéridos séricos elevados
Partículas pequeñas densas de LDL
Homocisteína sérica elevada (>10nmol/L)
Lipoproteína (a) sérica elevada (>20mg/dL)
Factores protrombóticos (por ej.: fibrinógeno, factores VII y VIII)
Marcadores inflamatorios (por ej.: proteína C-reactiva)
Índices de función fibrinolítica (t-PA, PAI-1)
Resistencia a la insulina con hiperinsulinemia
Elevación de los leucocitos y/o del hematocrito
Estado estrogénico
Genotipo DD para enzima convertidora de angiotensina
Deficiencia de vitaminas antioxidantes
Infección por Chlamydia
Arco senil, soplos vasculares, deficiencia de pulsos

(E. Manuel, Evaluación de Riesgo Vascular. Facultad de Medicina. Pontificia Universidad Javeriana. 2002)

Sin embargo según el autor Berson y Col; las enfermedades vasculares se generan a partir de un proceso multifactorial, en el cual ningún factor de riesgo individual tiene la suficiente capacidad para considerarse como causal. De esta manera, los factores de riesgo en su conjunto confluyen para iniciar el proceso patológico de la aterosclerosis. (Berson y Col. 1998).

3.4 HIPERHOMOCISTEINEMIA, LÍPIDOS SANGUÍNEOS Y SU RELACIÓN CON ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR (ECV).

La arteriosclerosis es un proceso generalizado en todo el organismo. Consiste en hipertrofia de la capa media arterial acompañada de fibrosis, este subíntima y cierta degeneración hialina intra y extracelular. Sin embargo, el proceso se relaciona directamente con el envejecimiento y puede conllevar lesiones diferentes, con fibrosis y engrosamiento de la íntima, con ruptura por debilitamiento de la lámina elástica de la pared de los grandes vasos y atrofia subsiguiente de la capa muscular, cuya debilidad de pared favorece la aparición de una ectasia o aneurisma.; mientras que la placa ateromatosa constituye la lesión definitoria de **la aterosclerosis**. Al contrario de la arteriosclerosis que expresa fragilidad vascular constituida, en la aterosclerosis se manifiesta como pura sedimentación de colesterol y sales de colesterol en las capas musculares

media e íntima de la pared arterial. Este simple proceso se ve agravado por una reacción proliferativa de las células musculares arteriales del entorno, por la acción hipertrofiante de factores plaquetarios y sobre todo por la llegada de mucho más colesterol proveniente de lipoproteínas de baja densidad (LDL) (Fundación Europea de Medicina.2010)

El papel del colesterol en forma de LDL oxidada en los procesos patológicos es principalmente en la génesis de la aterosclerosis que causa la enfermedad cardiovascular en sus tres formas de presentación: cerebrovascular, coronaria y vascular periférica (Harper, 2007).

La enfermedad cardiovascular es compleja y multifactorial, y es la mayor causa de muerte en los países industrializados. Se origina por la interacción entre los genes y el medio ambiente pues crea un gradiente de susceptibilidad a la enfermedad. El elevado riesgo de mortalidad por enfermedad cardiovascular no se puede explicar totalmente por los factores de riesgo tradicionales como hiperlipidemia, tabaquismo e hipertensión; en la actualidad, un factor independiente, la hiperhomocisteinemia, se relaciona con el desarrollo de esta enfermedad. (Bermúdez.M.2006).

Las altas concentraciones plasmáticas de homocisteína y de lípidos tienen un efecto tóxico en las células vasculares y en los hepatocitos, lo que podría indicar una relación entre estos dos factores. La interacción entre los lípidos y el metabolismo de homocisteína se ha probado en varios modelos animales con hiperhomocisteinemia y / o hipercolesterolemia. El modelo animal clásico para hiperhomocisteinemia es de ratones con deficiencias para cistationina beta-sintasa (CBS). Estos animales desarrollaron la esteatosis hepática y lesiones ateroscleróticas, que es consistente con las observaciones de los estudios en humanos en pacientes con deficiencia CBS. La metilentetrahidrofolato reductasa (MTHFR) deficiente en ratones, disminuye la capacidad de metilación y se ha observado el depósito de lípidos en la aorta (W. Herrmann, 2009).

Es bien conocido que los bajos niveles de C-HDL están asociados con la patología vascular, dado que la lipoproteína HDL transporta el colesterol desde las células periféricas al hígado para su eliminación mediante el transporte reverso del colesterol, además la lipoproteína HDL está involucrada en la entrega de colesterol a los tejidos esteroideogénicos (glándula suprarrenal, ovarios y testículos). (Liao y col, 2007).

3.5 POSIBLES MECANISMOS RESPONSABLES DE LA ALTERACIÓN DE NIVELES LIPIDICOS EN PACIENTES CON HIPERHOMOCISTEINEMIA.

Liao y colaboradores proponen dos posibles mecanismos por lo que la hiperhomocisteinemia inhibe la biosíntesis y función del colesterol HDL:

- 1) Reducción de la expresión de apoA-I**
- 2) Aumento de la depuración de HDL-C.**

La apoA-I es la estructura de la proteína principal de HDL y también funciona como un cofactor de la enzima LCAT, que se localiza en las partículas de HDL. Es probable que la reducción de la proteína apoA-I conduce a la disminución de la reactividad de los sustratos de LCAT y además inhibe la maduración de HDL. (Liao, col.2007).

En recientes estudios Liao y colaboradores informaron que los niveles de HMC están inversamente correlacionados con los niveles de HDL-C y apoA-I en el plasma. Este estudio se realizó en una pequeña cohorte de pacientes de sexo masculino. Los niveles de HDL-C disminuyeron en pacientes con enfermedad en la arteria coronaria; en los pacientes con hiperhomocisteinemia moderada (plasma HMC 31-100 mmol / L) se redujeron de 49 a 37 mg / dL (1,30-0.96mmol / L) en comparación con los pacientes con niveles de HMC normales (plasma HMC \leq 10 mmol / L) Esto se confirmó en ratones de fenotipo cistationina b-sintasa (CBS) / apoE. En HHMC severa (plasma HMC 210 mmol / L) en ratones CBS - / apoE- / se asocia con disminución de concentración de HDL-C y apoA-I en el plasma; la reducción de las concentraciones de partículas grandes de HDL, suprimen su función y esto provoca la aceleración de la aterosclerosis espontánea. La HHMC aumenta la expresión de los receptores hepáticos SRB1 incrementando de esta manera la remoción del HDL-C (Liao,col 2007).

La HHMC también tiene efecto sobre la formación de las células espumosas, según el estudio realizado por Liao y colaboradores; los receptores scavenger extrahepáticas son responsables de la unión y la captación de LDL modificada lo que contribuye a la formación de células espumosas en la aterosclerosis. La HHMC puede favorecer la aterosclerosis a través de cambios en la actividad de los receptores scavenger (SR-A) de los macrófagos o células de la pared vascular, los cuales son responsables de la absorción de lecitina-LDL o LDL modificado, haciendo que estos capturen moléculas de LDL oxidada.

Foody y colaboradores proponen otro posible mecanismo, que explica la relación entre la HMC y la aterogenesis, estudiando la influencia que tiene la HMC sobre la lipoproteína (a).

La Lipoproteína (a) (Lp (a)), es una partícula LDL unida con la apo (a) por un puente disulfuro, se encuentra elevada en aproximadamente un tercio de pacientes con enfermedad arterial coronaria . La apo (a) tiene similitudes estructurales con el plasminógeno, y esta puede constituir un vínculo entre aterotrombosis y la aterosclerosis. La evidencia de que la Lp (a) es un factor de riesgo en enfermedad de la arteria coronaria se deriva de múltiples estudios epidemiológicos y clínicos. (Foody, col.2000).

La lipoproteína (a) y la homocisteína son dos factores importantes de riesgo independiente para enfermedad arterial coronaria (EAC). Cada uno puede desempeñar un papel importante en el desarrollo de la aterosclerosis a través de efectos sobre la trombólisis, el endotelio y las plaquetas, pero los mecanismos exactos por los que ejercen su patogenicidad no han sido claramente definidos. Se ha sugerido que las concentraciones de HMC pueden modular la toxicidad de la Lp (a) mediante la unión con plasmina modificada por fibrina (Foody, col.2000).

Harpel et al inicialmente sugirió que las concentraciones de HMC promueven a que la Lp (a) se vincule con plasmina modificada por fibrina. Todo ello puede conducir a una mayor aterogénesis y aterotrombosis asociados con las elevaciones de HMC y Lp(a). Ahora se sabe que la Lp (a) está compuesta de apo (a) vinculada a una partícula apoB-100-LDL en un único puente disulfuro. Tioles, como HMC, disocian a la apo (a) del complejo Lp (a), lo que lleva a la exposición de un sitio de unión de lisina adicional en la apo (a). Este sitio de unión adicional de lisina puede aumentar la afinidad de la apo (a) por la plasmina modificada por la fibrina, impidiendo así la fibrinólisis (Figura 5). Esta modificación de la hipótesis original Harpel explica cómo la presencia de HMC aumenta la Lp (a) de fibrina vinculante. Esta teoría es consistente con la sugerencia de que la apo (a) es la fracción aterogénica de la Lp (a), como se señala en el modelo del ratón transgénico. (Foody,col.2000).

Figura 5.

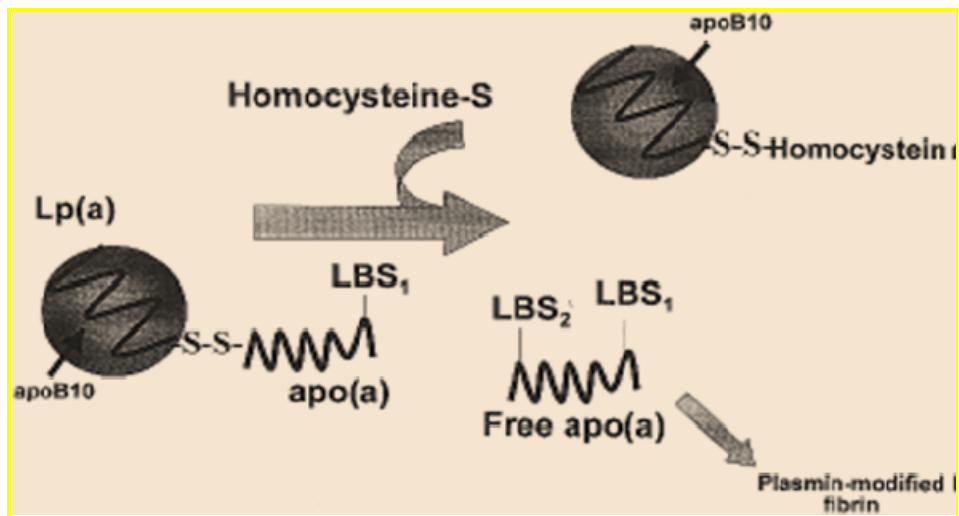


FIGURA 4: Mecanismo propuesto para la Lp (a) o la interacción de HMC. Como se ha demostrado in vitro, la tHcy puede disociar la apo (a) de Lp (a) in vivo, exponiendo así a un sitio de unión de lisina adicionales (LBS2) en apo libre (a). Esta apo libre (una de fibrina) tiene una afinidad mayor a la plasmina modificada, lo que impide la fibrinólisis y la promoción de la aterotrombosis, en consonancia con el papel significativo apo (a) parece desempeñar en modelos de ratón transgénico de la aterogénesis. (Foody,col.2000).

Otro mecanismo analizado en esta revisión, se refiere al estudio realizado por Faraci F., donde exponen como la hiperhomocisteinemia produce cambios en la pared del vaso haciendo un daño en la vasculatura.

Se han realizado diferentes estudios con ratones, donde son alterados genéticamente haciéndolos de esta manera deficientes en la expresión de enzimas como cistationina-sintetasa (CBS), metilentetrahidrofolato reductasa (MTHFR), y metionina sintasa (MS). (Faraci F.2004)

El desarrollo de estos animales, junto con las intervenciones dietéticas combinadas, permitió estudiar los efectos de la hiperhomocisteinemia de leve a moderado en la vasculatura. Este hallazgo sugiere que la homocisteína en sí, o un metabolito estrechamente relacionado, tal como S-adenosil, puede ser el mediador que produce la disfunción vascular cerebral. En segundo lugar, el nivel de la hiperhomocisteinemia que se necesita para producir la disfunción endotelial en la microvasculatura cerebral parece ser menor que la necesaria para producir disfunciones similares en la aorta. El mecanismo (s) responsables del aparente aumento de la sensibilidad de las arteriolas cerebrales a la hiperhomocisteinemia es desconocido. Algunas observaciones clínicas apoyan el concepto de que la

hiperhomocisteinemia produce inflamación y disfunción endotelial en la microvasculatura cerebral en los seres humanos. En tercer lugar, los estudios en ratones con deficiencia de CBS reveló que la HHMC produce hipertrofia y mecanismos alterados en la microcirculación cerebral. (Faraci F.2004)

Muchos estudios en animales experimentales y en humanos en los vasos sanguíneos extracraneales apoyan el concepto de que la oxidación y / o el estrés nitroso desempeña un papel importante en la disminución de la biodisponibilidad de NO (figura 6) y por ende la producción de la disfunción endotelial (Faraci F.2004)

Figura 6.

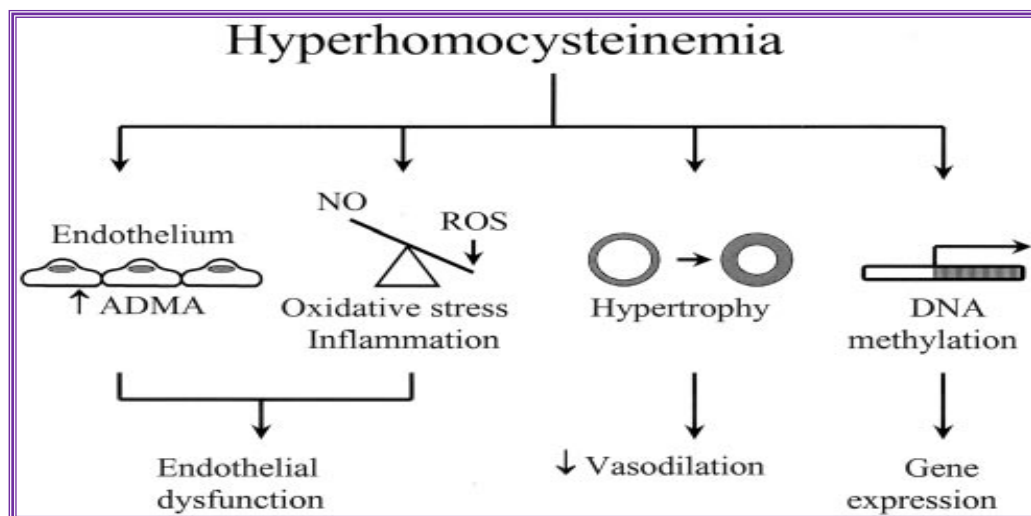


Figura 5 : Resumen esquemático de los cambios seleccionados dentro de la pared del vaso en respuesta a la hiperhomocisteinemia. Después de la formación de la metionina, la homocisteína puede ejercer efectos múltiples dentro de los vasos sanguíneos. Estos efectos incluyen un mayor nivel de

dimetilarginina asimétrica (ADMA), aumento de la formación de especies reactivas de oxígeno (ROS), el estrés oxidativo, la reducción de la biodisponibilidad de NO, inflamación, hipertrofia del músculo vascular, y los cambios en la metilación del ADN. Los cambios que se incluyen el deterioro de la señalización por el NO, la disfunción endotelial, la reducción de la capacidad vasodilatadora máxima, y las alteraciones en la expresión génica. (Faraci. F.2004)

Arturo Menéndez en su trabajo de revisión, dentro de los diferentes mecanismos que nombra para relacionar la hiperhomocisteinemia con la aterosclerosis hace alusión al daño oxidativo.

Durante la autoxidación de homocisteína se generan potentes especies reactivas del oxígeno, como son el anión superóxido, el peróxido de hidrógeno y el anión hidroxilo, los que a su vez pueden provocar disfunción endotelial, con el consiguiente daño de la pared vascular y sus graves consecuencias (regulación vasomotora alterada, cambio del fenotipo antitrombótico, activación y agregación plaquetaria, activación de la elastasa, aumento de la deposición de Ca²⁺ en la íntima arterial) y peroxidación de los lípidos de las lipoproteínas plasmáticas, fundamentalmente de las lipoproteínas de baja densidad (LDL), con la formación de hidroxicolesteroles altamente aterogénicos.(A. Menéndez,col.1999)

4. OBJETIVOS

4.1 OBJETIVO GENERAL.

- Hacer una revisión de la literatura científica reciente que permita determinar los efectos de la Hiperhomocisteinemia en los niveles de lípidos sanguíneos y su relación con el desarrollo de la enfermedad cardiovascular.

4.2 OBJETIVOS ESPECIFICOS.

- Evaluar la prevalencia que tiene la hiperhomocisteinemia sobre la población colombiana, mediante la revisión de literatura científica nacional.
- Evaluar, según reportes recientes, si los niveles de homocisteína y lípidos sanguíneos pueden ser predictores tempranos de la enfermedad cardiovascular.
- Definir los posibles mecanismos mediante los cuales la hiperhomocisteinemia altera el metabolismo de los lípidos y su efecto en el desarrollo de la enfermedad cardiovascular.

5. METODOLOGÍA

- Desarrollar una revisión a partir de los estudios realizados, teniendo en cuenta las actualizaciones sobre el tema a tratar; esta se hará a nivel mundial teniendo predilección por los estudios realizados en Colombia para así poder llegar a una conclusión de la situación actual de nuestro país frente a la problemática que se planteó.
- Realizar una revisión en las bases de datos de PubMed, Oxford Journals, Chest Journals, EBM Reviews, NCBI, de artículos indexados en inglés.
- Realizar una revisión de artículos nacionales (indexados) de revistas científicas de asociaciones médicas nacionales reconocidas.

- El año de publicación de los artículos a consultar debe estar dentro del rango del año 1998 al año 2010.
- Los artículos a consultar son de tipo experimental, de revisión o teóricos.

5.1 PALABRAS CLAVES PARA LA BUSQUEDA.

- Hiperhomocisteinemia.
- Metabolismo de homocisteína.
- Metabolismo de lípidos.
- Enfermedad Cardiovascular.
- Hiperlipidemias.
- Aterosclerosis.
- HDL-C.
- Lipoproteína (a).

5.2 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.

- Artículos con año de publicación anterior a 1998.
- Artículos no indexados.

6. DISCUSIÓN

En los últimos años se ha tenido en cuenta una asociación entre la HHMC y la aterogenesis lo que con lleva a la enfermedad cardiovascular (ECV), pero aún no esta completamente clara la forma en la que influye este aminoácido, sin embargo ya se han postulado diferentes mecanismos derivados de los estudios realizados donde de cierta manera encuentran la vinculación entre homocisteína, aterogenesis y enfermedad cardiovascular.

La investigación actual sobre hiperhomocisteinemia es limitada, es necesario realizar mas estudios acerca del tema, teniendo en cuenta que la mayoría de los realizados se han hecho es en animales y en células hepáticas tumorales. Los

estudios deben ser realizados en pacientes con HHMC para confirmar la correlación entre HHMC vs HDL y los desajustes lipídicos vs HHMC

Es importante modificar los regímenes terapéuticos, basándose en los antecedentes genéticos y la alteración del metabolismo lipídico de cada paciente.

7. CONCLUSIONES

- En varios estudios ha sido demostrado que la apoA-I y la HDL-C son agentes protectores frente a la aterogénesis.
- La síntesis de HDL-C depende directamente de la secreción hepática de apoA-I.
- La inhibición de las partículas de HDL se describe en tres mecanismos: 1) reducir la formación de grandes partículas HDL grandes hepática debido a la inhibición de la síntesis / secreción de la proteína apoA-I que a su vez

inhibe la actividad de LCAT, **2)** Aumentar la remoción de HDL-C a través de la regulación de los receptores hepáticos SR-B1, y **3)** La inhibición de HDL, su función y el eflujo de colesterol, lo que limita aún más la síntesis de HDL.

- La autooxidación de la homocisteína, produce especies reactivas del oxígeno lo que puede inducir a un daño endotelial en los vasos y la peroxidación de lípidos, fundamentalmente lipoproteínas de baja densidad LDL.
- La Lp(a) al igual que la homocisteína son consideradas un factor de riesgo independiente para la enfermedad cardiovascular

8. RECOMENDACIONES

- Realizar estudios con pacientes que padezcan de HHMC, para tener evidencias más claras de la relación entre HHMC vs HDL.
- Seguir investigando el efecto potenciador de la homocisteína en la aterogénesis a través de su relación con la inhibición de la fibrinólisis y la baja formación de la lipoproteína HDL-C.

BIBLIOGRAFIA

- Couce ML, Balcells S, Dalmau J;Grinberg D, Rodés M, Vilaseca MA. Protocolo de diagnostic y tratamiento de homocisteinuria. 2005; 12: 325-352.
- W. Hermann. Homocysteine and lipids: S-Adenosyl methionine as a key intermediate. Rev. Elseiver. 2009; 1215-1225.
- <http://med.javeriana.edu.co/publi/vniversitas/serial/v43n1/0002%20Evaluacion.PDF>. Manuel E. Uriana-Triana.2002.

- Harper H. 2004. Harper Bioquímica Ilustrada. Manual Moderno. Pag 233-260.
- Ruth Gil-Prieto, Valentín Hernández, Beatriz Cano, Manuel Oya, Angel Gil. Plasma homocysteine in adolescents depends on the interaction between methylenetetrahydrofolate reductase genotype, lipids and folate: a seroepidemiological study. *Rev. Bio Med.* 2009; 9: 1-9.
- Liao D, Tan H, Hui R, Jiang X, Yang F, Li Z. Hyperhomocysteinemia causes atherogenic HDL metabolism in CBS/apoE mice. *Haematol Rep.* 2005; 45: 1-26.
- Liao D, Tan H, Hui R, Li Z, Jiang X, Gaubatz J. Hyperhomocysteinemia decreases circulating high-density lipoprotein by inhibiting apolipoprotein A-I proteinsynthesis and enhancing HDL cholesterol clearance. *Circ Res.* 2006; 99: 598-606.
- Liao D, Xiaofeng Y, Hong W. Hyperhomocysteinemia and high-density lipoprotein metabolism in cardiovascular disease. *Clin Chem Lab Med.* 2007; 45(12):1652–1659.
- Suárez I, Gómez J, Ríos J, Barbado F, Vásquez J. La homocisteína ¿ El factor de riesgo cardiovascular del próximo milenio? *An. Med. Interna.* 2001; 18: 211-217.
- Frank M. Faraci, Steven R. Lentz. Hiperhomocysteinemia,oxidative Stress, and Cerebral Vascular Dysfunction. *Stroke.*2004; 35: 345-347
- Bernson GS, Srinivasan S, Bao W,Newman W 3rd, Tracy R, Wattigney W. Association between multiple cardiovascular risk factors and atherosclerosis in children and young adults. Forthe Bogalusa Heart Study. *N Engl J Med.* 1998; 338:1650.
- Bermúdez M, Briceño I, Gil F, BernalJ. Homocisteína y polimorfismos de cistationina ? sintasa y metilentetrahidrofolato reductasa en población sana de Colombia. *Colombia Médica.* 2006; 37:46-52.

- Prieto K, Garcia R, Bernal J, Bermúdez M .Análisis descriptivo de los niveles de homocisteína, polimorfismos C699T,C1080T y 844Ins68pb de la CBS, C677T de la MTHFR y otros factores de riesgo cardiovascular en una población colombiana con síndrome coronario agudo. Univ. Med. Bogotá (Colombia).2009; 50: 322-334.
- Dr. Arturo Menéndez Cabezas y José E. Fernández-Britto Rodríguez. Metabolismo de la homocisteína y su relación con la aterosclerosis. Rev Cubana Invest Biomed 1999; 18:155-68.
- Joanne Micale Foody, John A. Milberg, Killian Robinson, Gregory L. Pearce,Donald W. Jacobsen, Dennis L. Sprecher. Homocysteine and Lipoprotein(a) Interact to Increase CAD Risk in Young Men and Women. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2000;20:493-499.
- Jesús E. Diaz Realpe, Liliana Muñoz Martinez, Carlos H. Sierra Torres. Factores de riesgo para enfermedad cardiovascular en trabajadores de una institución prestadora de servicios de salud, Colombia. Rev. Salud Pública. 2007; 9: 64-75.
- Genaro G, González D. Homocisteína y enfermedad vascular oclusiva. Revista de Posgrado de la VIa Cátedra de Medicina. 2006; 154.