

# Homocisteína en mujeres menopáusicas de Lima

## Homocystein levels in menopausal women from Lima, Peru

Marlene Vargas Chávez<sup>1</sup>, Ysela Agüero Palacios<sup>2</sup>, María M. Soberón Lozano<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Escuela de Posgrado, Facultad de Medicina, Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Lima, Perú.

<sup>2</sup> Instituto de Investigación de Ciencias Matemáticas, UNMSM, Lima, Perú.

<sup>3</sup> Centro de Investigación Bioquímica y Nutrición, Facultad de Medicina, UNMSM, Lima, Perú.

### Resumen

**Objetivos:** Comparar los niveles de homocisteína según el estado menopáusico en un grupo de mujeres atendidas en un hospital de Lima. **Diseño:** Estudio descriptivo. **Lugar:** Centro de Investigación de Bioquímica y Nutrición, Facultad Medicina, Universidad Nacional Mayor San Marcos, Lima, Perú. **Participantes:** Mujeres de 40 a 60 años de edad. **Intervenciones:** En 97 mujeres de 40 a 60 años de edad atendidas en el Hospital San Bartolomé, Lima, Perú, se determinó el estado menopáusico en base a evaluación clínica y dosaje de FSH y estradiol en sangre. Para determinar la homocisteína plasmática se usó el método de inmunoanálisis de polarización de fluorescencia. **Principales medidas de resultados:** Niveles de homocisteína en sangre. **Resultados:** Los niveles de homocisteína hallados estuvieron dentro de los valores referenciales internacionales (5 a 15  $\mu\text{mol/L}$ ). Las mujeres posmenopáusicas presentaron niveles de homocisteína significativamente mayores comparados con las mujeres premenopáusicas ( $p < 0,05$ ). **Conclusiones:** Los niveles plasmáticos de homocisteína fueron mayores en las mujeres menopáusicas y su incremento podría ser considerado en la predicción de la enfermedad cardiovascular.

**Palabras clave:** Homocisteína, premenopausia, posmenopausia, HFE, estradiol, enfermedades cardiovasculares.

### Abstract

**Objectives:** To compare serum homocysteine levels according to menopausal status in a group of women. **Design:** Descriptive study. **Setting:** Biochemistry and Nutrition Research Center, Faculty of Medicine, Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Lima, Peru. **Participants:** Women 40 to 60 year-old. **Interventions:** The menopausal status was determined clinically and by serum FSH and estradiol in 97 women 40 to 60 year-old attended at San Bartolome Hospital, Lima, Peru. Plasma homocysteine was determined by fluorescence polarization immunoanalysis. **Main outcome measures:** Homocysteine levels. **Results:** Homocysteine levels were within international referential values (5-15  $\mu\text{mol/L}$ ). Postmenopausal women levels were significantly higher compared to premenopausal women levels ( $p < 0.05$ ). **Conclusions:** Homocysteine levels are increased in menopausal women and could be considered in cardiovascular disease prediction.

**Key words:** Homocysteine, premenopause, postmenopause, FSH, estradiol, cardiovascular diseases.

An Fac med. 2012;73(3):211-4

## INTRODUCCIÓN

La menopausia es un evento natural en la vida de la mujer. Consiste en el cese de las menstruaciones, debido a la pérdida de la actividad folicular cíclica en el ovario, dando lugar al final de los períodos menstruales. Ocurre en la mayoría de las mujeres entre los 45 y 55 años, con un promedio de 51,4 años. La premenopausia es el período anterior a la menopausia, abarca la totalidad del período reproductor hasta el último período menstrual. Sin embargo, también se utiliza este término para señalar su acercamiento a la menopausia. La posmenopausia es el período que

transcurre después de la menopausia; el evento fisiológico más notable es la privación de estradiol y el aumento de los niveles de la hormona foliculo estimulante (FSH). Es un largo período que llega hasta la senectud<sup>(1,2)</sup>.

La menopausia puede constituir un factor de riesgo para diversas enfermedades crónicas, como son las enfermedades cardiovasculares (ECV), las cuales representan la principal causa de morbilidad en mujeres mayores de 50 años. Sin embargo, el riesgo de ECV en la mujer es subestimada frecuentemente, debido a la percepción de que las mujeres están 'protegidas' contra la cardiopatía isquémica por sus

estrógenos. Además, las manifestaciones clínicas de la enfermedad coronaria en las mujeres pueden ser distintas de las observadas en los varones. Todo ello puede llevar a una equivocada atención médica y a un diagnóstico errado.

La *National Health and Nutrition Examination Survey-NHANES* observó un incremento de 4,6% en la prevalencia de cardiopatía isquémica de una población femenina entre las edades de 20 a 24 años de edad, mientras que en mujeres mayores de 75 años encontró un incremento de 79%<sup>(3)</sup>.

Según el Ministerio de Salud en el Perú, en el 2004, la enfermedad isquémica

mica del corazón ocupaba el segundo lugar como causa de mortalidad (25,7 por 100 000 habitantes), siendo mayor en hombres (29,7) que en mujeres (21,7). Entre las personas de 45 a 64 años, la tasa de mortalidad fue 41,4 por 100 000 (58,1 en hombres y 24,9 en mujeres) y llegó a 352,1 entre los mayores de 65 años (405,3 en hombres y 306,1 en mujeres de esa edad) <sup>(4)</sup>.

Un estudio realizado en 300 pacientes mujeres con diagnóstico de infarto al miocardio y de angina inestable, de la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI-COR) del Hospital Arzobispo Loayza, Lima, Perú, y que asistieron a dicho hospital desde mayo de 1998 hasta agosto del 2004, mostró que la incidencia de la enfermedad coronaria en la mujer aumentaba con la edad; 94% de las pacientes tenía más de 49 años de edad <sup>(5)</sup>.

Las proyecciones relativas a las ECV a nivel global resultan preocupantes; mientras en los países desarrollados se calcula para el año 2020 un incremento de ECV 29% en mujeres y 48% en varones, en América del Sur se estima que el incremento de ECV será de nada menos que 144% en mujeres y 148% en varones <sup>(6)</sup>.

Recientemente, se ha relacionado otro factor de riesgo independiente de los factores de riesgo tradicionales: los niveles elevados de homocisteína (Hcy) <sup>(7-9)</sup>. La Hcy es un aminoácido con un grupo sulfhidrilo libre, que se sintetiza en el organismo a partir de un aminoácido esencial, la metionina. Cuando la Hcy se acumula en el organismo, promueve la aterogénesis y aterosclerosis <sup>(10-12)</sup>.

Debido a que la ECV está dentro de las primeras causas de muerte de la población adulta en el Perú, y que es en la población de mujeres que su incidencia aumenta al llegar a la etapa de la menopausia, es necesario estudiar si factores de riesgo emergentes, como la Hcy, se alteran durante las etapas de la menopausia. Por lo que, el objetivo de este trabajo fue comparar los niveles de Hcy según el estado menopáusico en

un grupo de mujeres atendidas en un hospital de la ciudad de Lima. Para ello, se determinó el estado menopáusico de las mujeres seleccionadas y sus niveles de Hcy plasmática. Seguidamente, se comparó estos valores con el estado menopáusico. Los resultados de esta investigación permitirían establecer un mejor diagnóstico y manejo clínico, considerando los niveles diferenciales de Hcy según el estado menopáusico; además, constituirá un inicio en el estudio y monitoreo de este factor de riesgo.

## MÉTODOS

Se realizó un estudio descriptivo y de corte transversal, en una población aproximada de 482 mujeres pre y posmenopáusicas que recibió atención en los consultorios de Ginecología del Hospital San Bartolomé, Lima, Perú, durante los meses de setiembre y octubre del año 2004. El tamaño de la muestra fue de 97 mujeres (prevalencia de 50%, nivel de significación 5% y error relativo de 1%). La muestra fue estratificada según el estado menopáusico en premenopáusicas (FSH <40 mIU/mL y estradiol  $\geq$ 10 pg/mL) y posmenopáusicas (FSH  $\geq$  40 mIU/mL y estradiol <10 pg/mL). Se excluyó aquellas mujeres con histerectomía y/o ovariectomía, aquellas que recibían un tratamiento de reemplazo hormonal y/o medicación antihipertensiva, aquellas con ausencia de información o menos de tres años de suspensión de la menstruación, y las mujeres diabéticas, resultando seleccionadas 55 mujeres premenopáusicas y 42 posmenopáusicas <sup>(13)</sup>.

Las muestras de sangre fueron recolectadas en tubos *vacutainer* con anticoagulante EDTA K<sub>3</sub>, centrifugadas inmediatamente y almacenadas a -20°C hasta su respectivo análisis. El dosaje de Hcy plasmática fue por inmunoensayo de polarización fluorescente (FPIA) de los Laboratorios Abbott SA, basado en un proceso de reducción, conversión enzimática e inmunoensayo <sup>(14)</sup>. El análisis de las hormonas FSH y estradiol se realizó mediante la técnica de inmunoensayo de micropartículas (MEIA) <sup>(15-16)</sup>.

El análisis estadístico se efectuó mediante la prueba t de student para comparación de dos muestras independientes y la prueba no paramétrica U de Mann-Whitney. Este estudio fue autorizado por el Comité de Ética del Hospital San Bartolomé. Las mujeres en estudio firmaron un consentimiento informado, explicándoles los beneficios y riesgos del trabajo.

## RESULTADOS

La tabla 1 resume las características generales de las mujeres seleccionadas según su estado menopáusico. La edad de las mujeres premenopáusicas osciló entre 40 y 50 años. El grupo formado por mujeres posmenopáusicas tuvo entre 51 y 60 años.

En la figura 1 se observa que la mediana para los niveles de Hcy fue mayor en las mujeres posmenopáusicas (10,40  $\mu$ mol/L) comparadas con las premenopáusicas (9,32  $\mu$ mol/L). Se observa también que los niveles de Hcy son más heterogéneos en el grupo de posmenopáusicas.

Tabla 1. Característica general e indicadores bioquímicos según estado menopáusico.

Variables	Estado menopáusico	
	Mujeres premenopáusicas (n = 55)	Mujeres posmenopáusicas (n = 42)
Edad (años)	46 $\pm$ 3,2	55 $\pm$ 3,6
Estradiol (pg/mL)	75,5 $\pm$ 3,49	12,72 $\pm$ 3,57
FSH (mIU/mL)	9 $\pm$ 5,34	63 $\pm$ 19,91

Los valores son expresadas como promedios (x)  $\pm$  DE; n = números de personas; p<0,001 (t de student para dos muestras independientes).

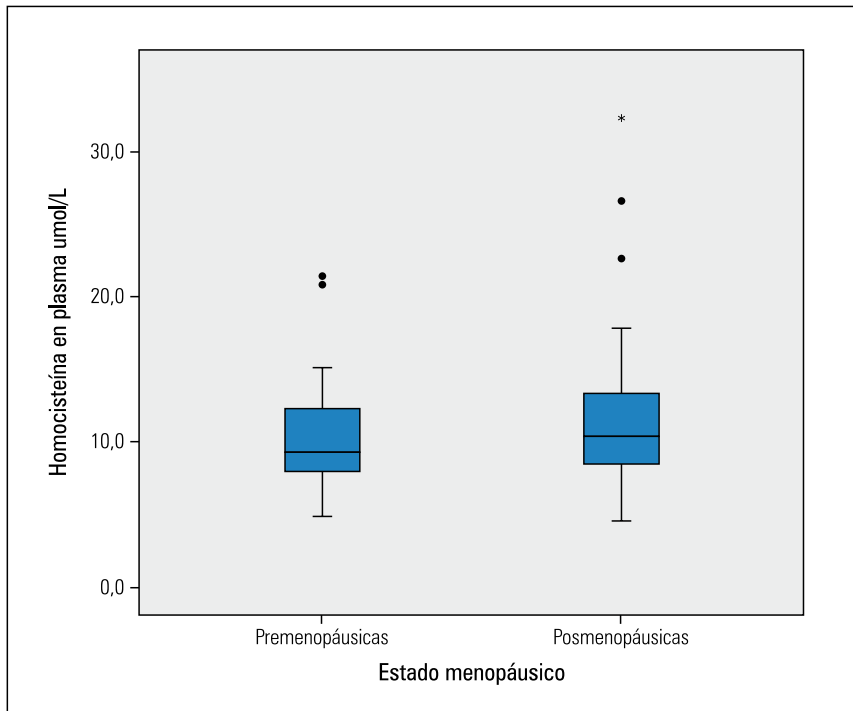


Figura 1. Niveles de homocisteína según estado menopáusico.

El nivel promedio de Hcy en las muestras de mujeres pre y posmenopáusicas fue  $9,96 \pm 3,3$  y  $11,78 \pm 5,2$   $\mu\text{mol/L}$ , respectivamente, encontrándose en ambos casos dentro de los valores referenciales (5 a 15  $\mu\text{mol/L}$ ). Si bien en ambos grupos se observó algunas mujeres con mediciones de Hcy más elevadas que la mayoría, en la muestra de posmenopáusicas una mujer tuvo la medición atípica de Hcy de 32,23  $\mu\text{mol/L}$ , por lo que si bien la prueba t de student de comparación de los dos grupos independientes mostró diferencias significativas ( $p < 0,05$ ), se optó por utilizar también la prueba no paramétrica de Mann-Whitney de comparación de dos grupos independientes, encontrándose diferencias significativas al 10% ( $p = 0,06$ ).

## DISCUSIÓN

En el Perú, la edad promedio de personas que sufren infarto de miocardio agudo es 66,3 años (64,9 para varones y 70,1 para mujeres), siendo la mayoría de los casos (72,3%) de sexo mas-

culino. La distribución del sexo según edad muestra diferencias significativas, presentándose en los varones en edades menores que en las mujeres; el 37,8% de los casos en varones y 21,7% en mujeres se presenta en menores de 60 años. Esta diferencia disminuye en el grupo etéreo de 60 a 80 años y se invierte en los mayores de 80 años, pasando a ser las mujeres las que presentan más infarto de miocardio agudo<sup>(4)</sup>.

En el presente estudio, la determinación de niveles hormonales de estradiol y FSH en las mujeres permitió confirmar el estado menopáusico, además de los datos de la edad y la presencia o no de menstruaciones<sup>(13)</sup>.

Estudios previos han mostrado que los niveles de Hcy en mujeres premenopáusicas difieren significativamente de los valores obtenidos en mujeres posmenopáusicas. La tendencia es que este valor se incrementa significativamente a medida que avanza la menopausia<sup>(17-20)</sup>. Eso es lo que también se observó en los resultados obtenidos en el presente trabajo.

La *Third National Health and Nutrition Examination Survey*, durante los años 1991 a 1994, encontró valores de Hcy para mujeres premenopáusicas (17 a 54 años de edad) de 8,1  $\mu\text{mol/L}$  (UC95% 7,9 a 8,2). Las mujeres de 55 años de edad a más y que no hacían uso de terapia de reemplazo hormonal presentaron niveles de Hcy más altos (10,7  $\mu\text{mol/L}$ , IC95% 10,3 a 11,1)<sup>(21)</sup>. Nuestros resultados difieren de esta referencia ( $9,96 \pm 3,3$   $\mu\text{mol/L}$  para las premenopáusicas y  $11,78 \pm 5,2$   $\mu\text{mol/L}$  para las posmenopáusicas). Probablemente esto se deba al amplio rango de edad seleccionada en las mujeres premenopáusicas por la *Third National Health*, ya que los valores de Hcy también se ven influenciados por la edad. Un estudio de los niveles de Hcy realizado en una población limeña de jóvenes adultos (18 a 30 años de edad) de ambos sexos encontró valores de Hcy plasmática de  $8,32 \pm 5,46$ <sup>(22)</sup>, valor que coincide con el valor informado por la *Third National Health* para las mujeres premenopáusicas.

Nuestros resultados en mujeres pre y posmenopáusicas son similares a lo encontrado para una población holandesa estudiada por Hak y col.<sup>(17)</sup>, con valores promedio de 10,7  $\mu\text{mol/L}$  y 11,5  $\mu\text{mol/L}$  ( $p = 0,04$ ), respectivamente, y por Wouters y col.<sup>(23)</sup>, con valores de  $10 \pm 3$   $\mu\text{mol/L}$  y  $12 \pm 4$   $\mu\text{mol/L}$  ( $p < 0,05$ ) para mujeres pre y posmenopáusicas, respectivamente. Sin embargo, difieren de los valores obtenidos para una población española,  $7,7 \pm 1,6$  en mujeres premenopáusicas y  $8,6 \pm 2,1$  para mujeres posmenopáusicas ( $p < 0,05$ )<sup>(24)</sup>, y para una población africana,  $6,8 \pm 1,2$   $\mu\text{mol/L}$  y  $16,4 \pm 6,6$   $\mu\text{mol/L}$ , respectivamente ( $p < 0,05$ )<sup>(18)</sup>.

Un trabajo realizado en mujeres italianas halló el promedio de Hcy para un grupo de 107 mujeres premenopáusicas (edades menores a 47 años) de 7,7  $\mu\text{mol/L}$ , y para 383 mujeres posmenopáusicas (edades mayores a 59 años) de 8,3  $\mu\text{mol/L}$ , por lo que los autores concluyeron que era la edad y no el estado menopáusico el principal determinante de los valores de Hcy en mujeres

menopáusicas<sup>(25)</sup>. A similar conclusión llegaron Christodoulakos y col., quienes investigaron los valores de Hcy en 200 mujeres posmenopáusicas, encontrando que estos valores se elevaron significativamente en mujeres después de los 60 años de edad<sup>(26)</sup>.

Nuestra población de mujeres posmenopáusicas en este estudio, si bien no alcanzó a más de los 60 años, presentó un aumento significativo de los valores de Hcy ( $11,78 \pm 5,2 \mu\text{mol/L}$ ) con respecto a las mujeres premenopáusicas seleccionadas para este estudio ( $9,96 \pm 3,3 \mu\text{mol/L}$ ).

La diferencia de los niveles de Hcy entre mujeres pre y posmenopáusicas podría ser explicada por la variación en los niveles de estrógeno que ocurre en la menopausia. Esto tiene sustento en trabajos realizados con mujeres que siguieron una terapia de reemplazo hormonal en quienes se evaluó los niveles de Hcy plasmática antes y durante la terapia. Christodoulakos y col. estudiaron 95 mujeres posmenopáusicas entre las edades de 41 a 68 años de edad, de las cuales 31 recibieron terapia a base de estrógenos equinos 0,625 mg combinado con acetato de medroxiprogesterona 5 mg (CEE/MPA). Al cabo de 18 meses de tratamiento, se observó que los niveles Hcy sérica disminuyeron en mujeres tratadas con CEE/MPA con respecto a las mujeres control (-3,9%,  $P < 0,05$ ). La disminución de Hcy sérica fue mayor en mujeres con niveles basales de Hcy por encima de la mediana obtenida (-15,0%,  $P < 0,01$ )<sup>(27)</sup>. Savaria y col. realizaron un estudio en un grupo de mujeres americanas posmenopáusicas en edades de 55 a 69 años, encontrando valores de Hcy de  $9,5 \mu\text{mol/L}$  (IC95% 8,9 a 10,1). Al comparar estos resultados con un grupo de mujeres de similar rango de edad y que consumían estrógenos, encontró valores de Hcy de  $8,2 \mu\text{mol/L}$  (IC95% 7,6 a 8,9), lo que los llevó a concluir que el uso de estrógenos disminuía la concentración de Hcy sérica, independiente del estado nutricional de las participantes<sup>(28)</sup>. El estrógeno podría ser un regulador de

los niveles plasmáticos de Hcy, pero se desconoce de qué manera lo hace.

Los resultados obtenidos con el grupo de mujeres pre y pos menopáusicas limeñas nos llevan a concluir que los niveles plasmáticos de Hcy tienden a aumentar cuando la mujer se acerca a la posmenopausia y su incremento podría ser considerado como predictor de enfermedad cardiovascular.

## AGRADECIMIENTOS

El presente trabajo fue financiado por el Consejo Superior de Investigaciones-Vicerrectorado de Investigación, UNMSM.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- National American Menopause Society (NAMS). Menopause Practice: A Clinician's Guide. Disponible en: <http://www.menopause.org/edumaterials/cliniciansguide/cliniciansguide.htm>. Obtenido el 17 de diciembre de 2005.
- WHO Scientific Group. Research on the menopause in the 1990's. WHO: Geneve. 1996;866:1-79.
- Morris MS, Jacques PF, Rosenberg IH, Selhub J, Bowman BA, Gunter EW, Wright JD, Johnson CL. Serum total homocysteine concentration is related to self-reported heart attack or stroke history among men and women in the NHANES III. *J Nutr*. 2000;130(12):3073-6.
- Ministerio de Salud de Perú. Análisis Situacional de Salud de Perú 2003. Lima, julio 2004.
- Pimentel C, Pacussich J, Pinto J. Enfermedad coronaria en la mujer. Experiencia en 300 pacientes en el Hospital Nacional Arzobispo Loayza. *Rev Per Cardiol*. 2004;30(3):133-149.
- Heart Disease and Stroke Statistics 2008 Update: A report from the American. *Circulation*. 2008;117:e25-e146.
- Matadamas Zárate C, Pérez Campos E, Hernández Jerónimo J, Majluf Cruz A. Nuevos factores de riesgo cardiovascular: hiperhomocisteinemia. *Rev Méd IMSS*. 2003;41(3):235-49.
- Knopp RH. Risk factors for coronary artery disease in women. *Am J Cardiol*. 2002;89(12A):28E-34E.
- Kardesoglu E, Uz O, Isilak Z, Cebeci BS. Homocysteine as a new risk factor for cardiovascular events in heart failure. *Int J Cardiol*. 2011;146(1):126-7.
- Selhub J, Jacques PF, Rosenberg IH, Rogers G, Bowman BA, Gunter EW, et al. Serum total homocysteine concentrations in the Third National Health and Nutrition Examinations Survey (1991-1994): population reference ranges and contribution of vitamin status to high serum concentrations. *Ann Intern Med*. 1999;131:331-9.
- Faraci FM. Hyperhomocysteinaemia a million ways to lose control. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2003;23:371-3.
- Boot MJ, Steegers-Theunissen RPM, Poelmann RE, van Iperen L, Gittenberger-de Groot AC. Ho-

mocysteine induces endothelial cell detachment and vessel wall thickening during chick embryonic development. *Circ Res*. 2004;94:542.

- Vargas Chávez M. Niveles de homocisteína según el estado menopáusico y riesgo cardiovascular en un grupo de mujeres atendidas en un hospital de Lima. Tesis de Maestría. Universidad Nacional Mayor de San Marcos. 2011.
- Abbott Diagnostics Division. IMx System Homocysteina. Germani. 1998, 2002. Nº 3D39-20.
- Abbott Diagnostics Division. IMx System FSH. Germani. 1991, 2002. Nº 2223-20.
- Abbott Diagnostics Division. IMx System Estradiol. Germani. 1991, 2003. Nº 2215-22.
- Hak E, Polderman K, Westendorp I, Jakobs C, Hofman A, Witteman J, Stehouwer C. Increased plasma homocysteine after menopause. *Atherosclerosis*. 2000;149:163-8.
- Chillemi R, Sempore J, Persichilli Silvia, Minucci Angelo, DAGata Alfonsina, Musumeci S. Elevated levels of plasma homocysteine in postmenopausal women in Burkina Faso. *Clin Chem Lab Med*. 2005;43:765-71.
- Masse PG, Dossy J, Cole DE, Evrovski J, Mahuren JD, Coburn SP. Elevation of plasma homocysteine in natural menopause cannot be explained by a lack of vitamin coenzyme availability: relevance to the risk of cardiovascular disease. *J Nutr Health Aging*. 2005;9(1):59-64.
- Gambacciani M, Mannella P. Homocysteine, menopause and cardiovascular disease. *Menopause Int*. 2007;13:23-6.
- Sah S, Bell RJ, Davis SR. Homocysteine, estrogen and cognitive decline. *Climateric*. 2006;9:77-87.
- Soberón M, Charaja A, Agüero Y, Oriondo R, Sandoval M, Núñez M. Distribución de los niveles de homocisteína plasmática en una población de la sierra. *An Fac med*. 2004;65(2):89-96.
- Wouters MG, Moorrees MT, Van der Mooren MJ, Blom HJ, Boers GH, Schellekens LA, et al. Plasma homocysteine and menopausal status. *Eur J Clin Invest*. 1995;25:801-5.
- Fernández-Miranda C, de la Calle M, Bris JM, Muelas M, Gómez P. Influencia de la menopausia en la concentración plasmática de homocisteína. *Med Clin (Barc)*. 2001;116:206-8.
- Bruschi F, Daguati R, Parazzini F, Dal Pino D, Fiore V, Di Pace R, Melotti D, Moroni S, Maffioletti C, Rossi M, Crosignani PG. Age, menopausal status and homocysteine levels in women around menopause. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2005;120(2):195-7.
- Christodoulakos G, Panoulis C, Rizos D, Moustakarias T, Phocas I, Creatsas G. Homocysteine and folate levels in postmenopausal women. *Maturitas*. 2001;39:161-7.
- Christodoulakos G, Panoulis C, Lambrinoukaki N, Dendrinou SG, Rizos DA, Creatsas GC. Effect of hormone replacement therapy and tibolone on serum total homocysteine level in postmenopausal women. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2004;112:74-9.
- Savaria M, Jacques P, Selhub J, Rosenberg I. Total homocysteine and estrogen status indicators in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Epidemiol*. 2000;152(2):140-8.

Correspondencia:

Dra. María Mercedes Soberón Lozano

Correo electrónico: [msoberon@hotmail.com](mailto:msoberon@hotmail.com)