

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

KAROL PRIETO¹
REGGIE GARCÍA²
JAIME BERNAL³
MARTHA BERMÚDEZ⁴

Resumen

La enfermedad cardiovascular es la primera causa de muerte en el mundo occidental. Por esta razón, es necesario describir los factores de riesgo conocidos, al igual que los factores genéticos, nutricionales y ambientales emergentes, como la hiperhomocisteinemia y la deficiencia de la vitamina B12 y de ácido fólico en la población colombiana, que permitan proponer estrategias comunitarias de control de la enfermedad.

El objetivo de este estudio fue describir los factores de riesgo conocidos y los emergentes, principalmente la hiperhomocisteinemia y los polimorfismos relacionados con ella en pacientes con síndrome coronario agudo.

El estudio incluyó 156 pacientes, a quienes se les cuantificó perfil lipídico, glucosa, creatinina, urea, homocisteína, vitamina B12 y ácido fólico, y se describieron las frecuencias de las variantes polimórficas c.677C/T, de la MTHFR (*5,10-methylenetetrahydrofolate reductase* y c.699C/T, c.1080 C/T y c.844ins68pb de CBS (*Cystathionine β -Synthase*).

-
- 1 Bacterióloga, joven investigadora, Instituto de Genética Humana, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, D.C., Colombia.
 - 2 Médico, estudiante de Doctorado en Ciencias Biológicas, Instituto de Genética Humana, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, D.C., Colombia.
 - 3 Médico, Ph.D., profesor titular, director, Instituto de Genética Humana, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, D.C., Colombia.
 - 4 Bióloga, Ph.D., profesora asistente, Instituto de Genética Humana, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, D.C., Colombia.

Recibido: 26-01-2009

Revisado: 17-04-2009

Aceptado: 12-06-2009

El 43,6% de los pacientes con síndrome coronario agudo correspondió a las mujeres y el 56,4% a los hombres. Los valores medios de colesterol total, cLDL, cHDL, glucosa, homocisteína, vitaminas B12 y ácido fólico, se encontraron en el rango normal. Sin embargo, se pudo observar que la homocisteína presentaba una tendencia al aumento con la edad, tanto en hombres como en mujeres. Los niveles de cHDL en el grupo de hombres y de mujeres, presentaron diferencia significativa ($p=0,0379$) e, igualmente, la diferencia fue significativa en los niveles de creatinina ($p=0007$), de vitamina B12 ($p=0,0341$) y en la diabetes mellitus ($p=0,0436$).

Con este estudio se realizó una aproximación a la descripción de los niveles del perfil lipídico, glucemia, hiperhomocisteinemia y de polimorfismos en genes involucrados en la vía de la homocisteína-metionina, en pacientes con enfermedad cardiovascular en la población colombiana.

Palabras clave: homocisteína, síndrome coronario agudo, polimorfismos, metilen-tetrahidrofolato reductasa (MTHFR), cistationina β sintasa (CBS).

Title

Descriptive analysis of homocysteine levels, polymorphisms C699T, C1080T and 844Ins68pb of CBS, C677T from the MTHFR, and other cardiovascular risk factors in a Colombian population with acute coronary syndrome

Abstract

Cardiovascular diseases are the main cause of death in the western world. Therefore, it is necessary to describe the associated genetic, nutritional and environmental risk factors, including hyperhomocysteinemia, vitamin B12 and folic acid deficiencies in the Colombian population.

Through this survey we want to propose strategies to the community in order to control cardiovascular diseases. The goal of this study was to describe the known risk factors and also the emerging ones such as hyperhomocysteinemia and some polymorphisms, in a Colombian population.

Our study included 156 patients with acute coronary artery syndrome, whose lipid, glucose, creatinine, homocysteine, vitamin B12 and folic acid levels were measured and the identification of polymorphisms 677C/T, from the MTHFR and 699C/T, 1080C/T, 844ins68pb of CBS.

Overall, 43.6% of patients with acute coronary artery syndrome corresponded to women, and 56.4% to men who participated in this study. The results of cholesterol CLDL, CHDL, glucose, homocysteine, vitamin B12 and folic acid levels were found in normal ranges. However, we were able to observe that the homocysteine presented a tendency to increase with age in men and women, the CHDL levels within the group of men and women showed a significant difference ($p=0.0379$) as well as in the levels of creatinine ($p=0.0007$) of vitamin B12 ($p=0.0341$) and diabetes mellitus ($p=0.0436$).

In this study, we propose a rough description of the lipid, glycemia, and hyperhomocysteinemia levels and polymorphisms in genes involved the homocysteine-methionine metabolism in patients with cardiovascular disease in the population of Colombia.

Key words: homocysteine, acute coronary syndrome, polymorphisms, methylene-tetrahydrofolate reductase (MTHFR), cistationine β sintase (CBS).

Introducción

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 in-

flamatorio (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[1]. Esta enfermedad es la principal causa de muerte en el mundo occidental[2].

El síndrome coronario agudo es un conjunto de manifestaciones de cardiopatía isquémica o insuficiencia coronaria, con empeoramiento clínico del paciente en horas o días. Comprende tres grupos de afecciones: angina de pecho inestable aguda, infarto agudo del miocardio y muerte cardiaca súbita. El síndrome coronario agudo puede acompañarse de cambios electrocardiográficos, aparición de marcadores de la lesión del miocardio o ambos.

La *Public Health Association* de los Estados Unidos ha clasificado los factores de riesgo cardiovasculares en: moderados, como hipertensión arterial, tabaquismo, colesterol elevado y diabetes; en débiles, como obesidad, sedentarismo, ser fumador pasivo; y en posibles, como factores psicológicos, consumo moderado a intenso de alcohol y niveles elevados de homocisteína en plasma, cuyo papel es aún difícil de interpretar, especialmente, por la independencia de su efecto con respecto al de los otros factores conocidos.

Las enfermedades vasculares se generan a partir de un proceso multi-

factorial, 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[3]. Varios estudios epidemiológicos han demostrado que la hiperhomocisteinemia moderada, definida como la concentración basal de homocisteína total plasmática ($>X+2DE$), que es mayor de 17 μM para la población colombiana[4], es un factor de riesgo de la arteriosclerosis y que es independiente de otros factores como tabaco, colesterol e hipertensión arterial[5, 6].

Se puede producir hiperhomocisteinemia por anomalías en el transporte o metabolismo de la vitamina B12 y del ácido fólico, alteraciones en la actividad de las enzimas que regulan el metabolismo de la metionina, como la cistationina β sintasa (CBS EC.4.2.1.22 MIM# 236200) por causa de la presencia de polimorfismos como c.699C/T, c.1080C/T o c.844ins68pb y de la metilen-tetra-hidrofolato reductasa (MTHFR) por la presencia de c.677C/T[7, 8].

El objetivo de este trabajo fue describir los factores conocidos de riesgo cardiovascular, como también los niveles de homocisteína, e identificar las frecuencias alélicas de las variantes polimórficas que intervienen en el metabolismo de la homocisteína-

metionina, en una población colombiana con síndrome coronario agudo.

Materiales y métodos

Población analizada

Se realizó un estudio descriptivo en el que se incluyeron 156 participantes no relacionados, todos con diagnóstico de síndrome coronario agudo, seleccionados a partir de listados de pacientes del Servicio de Cardiología del Hospital Universitario San Ignacio, el Hospital San Rafael de Pacho, el Hospital Departamental del Meta, el Hospital San Rafael de Cáqueza y el Hospital Universitario de Cartagena, previo consentimiento informado, por un periodo de 18 meses. Se excluyeron 5 pacientes que manifestaron su deseo de no participar en el estudio y pacientes con estados protrombóticos (síndrome antifosfolípido, lupus eritematoso sistémico, enfermedad hepática, trombocitosis, cáncer, etc.).

A los 156 participantes se les diligenció un cuestionario para indagar sobre los factores de riesgo cardiovascular conocidos, analizando las variables categóricas de la siguiente forma: hipertensión, individuos con diagnóstico de hipertensión arterial por antecedentes, con tratamiento farmacológico o sin él; diabetes mellitus, individuos con diagnóstico previo de diabetes mellitus tipos I ó II, con ma-

nejo farmacológico y nutricional o sin ellos; según el consumo de cigarrillo, se clasificaron en ex fumadores, no fumadores y fumadores actuales. A partir del mismo cuestionario se obtuvo información sobre los antecedentes farmacológicos y familiares, que se incluyeron sólo cuando se había presentado enfermedad arteroesclerótica o trombótica en familiares de primero y segundo grado.

Se midió el peso y la altura durante la realización de la entrevista y se determinó el índice de masa corporal (IMC), el cual nos permite clasificar a los individuos mediante la relación peso/talla (kg/m^2), en bajo peso, peso normal, sobrepeso y obesidad[9]. El cálculo del riesgo estimado a 10 años de enfermedad de las arterias coronarias, se evaluó según las *ATP III Guidelines At-A-Glance Quick Desk Reference* con el *Framingham Risk Score*[10].

Análisis de las muestras de sangre

Las muestras de sangre se obtuvieron por punción venosa en pacientes con un ayuno no menor de 10 horas. Se utilizaron métodos enzimáticos de punto final para el análisis de los niveles séricos de colesterol total, HDL, LDL y triglicéridos, además, técnicas cinéticas para urea y creatinina. Todas las pruebas se realizaron con los debidos controles de calidad mediante espectrofotometría estándar. En el

plasma con heparina, se midieron los niveles de homocisteína por inmunoanálisis de polarización de la fluorescencia (*fluorescence polarization immunoassay*, FPIA) en el equipo IMX System[11]. Para la vitamina B12 y el ácido fólico se utilizó un inmunoensayo enzimático quimioluminiscente competitivo en fase en un Immulite 1000 de Siemens[12].

Análisis de polimorfismos

Se extrajo el ADN genómico a partir de sangre total obtenida en tubos con EDTA (ácido etilen-diamino-tetraacético tripotásico). Posteriormente, se realizó la amplificación de los 4 exones a analizar por reacción en cadena de la polimerasa (PCR), utilizando un par de iniciadores para cada exón (tabla 1). Las condiciones de la

PCR para el análisis del polimorfismo c.677 C/T de la MTHFR y de los polimorfismos c.699 C/T, c.1080 C/T y c.844 inserción de 68 pb de la CBS, fueron descritas en detalle anteriormente[13].

Después de la amplificación los productos de la PCR correspondiente a los polimorfismos c.844 inserción de 68 pb, se observaron en geles de agarosa al 1,5% reveladas con bromuro de etidio. Para los demás polimorfismos, se analizaron los fragmentos polimórficos generados con enzimas de restricción (*restriction fragment length polymorphism*, RFLP) en geles de poliacrilamida al 12% y se utilizaron las enzimas de restricción que se mencionan en la tabla 1. Posteriormente, se realizó coloración con nitrato de plata.

Tabla 1
Iniciadores para la detección de polimorfismos de la CBS y un polimorfismo de la MTHFR

| | Iniciadores con sentido Iniciadores antisentido | Frag- mento (pb) | Temperatura de anillamiento (°C) | Enzima de restricción (gana + o pierde -) |
|-----------------------------|--|------------------------|--|---|
| Exón 8 | 5'CCGCAGGGTGGTCTGTCTGGACTG3' 5'AGCCCCACTGAGCATCCGTGTGAC3' | 805 | 60 | |
| Polimorfismo 699C/T | 5'CAGCAACCCCTGGCTCAGT3' 5'CAGCATGCCCTGTGTTGCTATT3' | 289 | 64 | -RsaI |
| Polimorfismo 1080 C/T | 5'CAGTGCCACCCAGCTCATTA3' | | | |
| MTHFR 677 C/T | 5'GGCCTCCTCCCCTCCCAGTTCT3' 5'TGAAGGAGAAGGTGTCTGCGGA3' 5'AGGACGGTGCGGTGAGTG3' | 465 198 | 66 62 | -BstUI +TaqI |

Tomado de: M. Bermúdez (14)

Análisis estadístico

La totalidad de los datos se recopilaron mediante una base generada en el programa Excel Microsoft Office 2007®. Los datos se analizaron a partir del total de la muestra y se estratificaron según el sexo. Para este análisis, se utilizó estadística descriptiva, se hallaron las medias y las desviaciones estándar para las variables continuas; para el análisis de las variables categóricas, se hallaron las frecuencias mediante porcentajes de aparición del

evento. Posteriormente, se analizó la significancia estadística con un nivel de confianza del 95%. Las pruebas estadísticas fueron realizadas con los programas Statistix versión 7, Epidat versión 3.1 y Stata versión 8.0.

Resultados

De los 156 participantes, 43,6% correspondió a mujeres y 56,4% a hombres; la media de edad fue de 60 años, como se observa en la tabla 2.

Tabla 2
Características de los participantes en el estudio

| Parámetros | Total n=156 | Mujeres n=68 (43,6%) | Hombres n=88 (56,4%) | Valor de p |
|--|----------------|-------------------------|-------------------------|------------|
| Variables continuas | X±DE | X±DE | X±DE | |
| Edad (años) | 60,1 ± 10,4 * | 61,1 ± 10,6 * | 59,4 ± 10,2 * | 0,3118 |
| Glucosa (mg/dl) VR: 70-110 mg/dl | 97,2 ± 34,0 | 98,1 ± 36,5 | 96,3 ± 32,2 | 0,7582 |
| Colesterol total (mg/dl) VR: <200 mg/dl | 178,3 ± 44,3 | 181,8 ± 44,8 | 175,6 ± 44,0 | 0,3879 |
| Colesterol ¹ HDL (mg/dl) VR: >35 mg/dl | 41,5 ± 13,5 | 44 ± 11,9 | 39,5 ± 14,3 | 0,0379 * |
| Colesterol ² LDL (mg/dl) VR: <150 mg/dl | 107,2 ± 44,8 | 108,7 ± 43,6 | 106,1 ± 45,8 | 0,7296 |
| Triglicéridos (mg/dl) VR: <150 mg/dl | 147,9 ± 97,7 | 145,7 ± 109,8 | 149,6 ± 87,9 | 0,8057 |
| Creatinina (mg/dL) VR: 0,7-1,4 | 1,05 ± 0,57 | 0,92 ± 0,20 | 1,2 ± 0,72 | 0,0007 * |
| Urea (mg/dl) VR: 15-45 | 40,6 ± 17,04 | 38,9 ± 19,3 | 42,0 ± 15,0 | 0,2762 |

| Parámetros | Total n=156 | Mujeres n=68 (43,6%) | Hombres n=88 (56,4%) | Valor de p |
|---|----------------|-------------------------|-------------------------|------------|
| Variables continuas | X±DE | X±DE | X±DE | |
| Homocisteína (nmol/L) | | | | |
| VR: <17 nmol/L | 11,1 ± 3,8 | 10,6 ± 3,9 | 11,5 ± 3,8 | 0,1491 |
| Vitamina B12 (pg/ml) | | | | |
| 174-878 pg/ml | 409,9 ± 191,9 | 447,7 ± 188,8 | 401,8 ± 174,0 | 0,0341 * |
| Folato (ng/ml) | | | | |
| 3-17 ng/ml | 13,6 ± 6,7 | 14,2 ± 6,9 | 13,0 ± 6,7 | 0,2573 |
| Índice de masa corporal | | | | |
| 18-25 kg/m ² | 26,8 ± 4,3 | 27,3 ± 4,4 | 26,4 ± 4,1 | 0,1899 |
| Variables categóricas | | | | |
| Hipertensión arterial (%) | 114 (73,1) | 54 (79,4) | 60 (68,2) | 0,1657 |
| Diabetes mellitus (%) | 31 (19,9) | 19 (27,9) | 12 (13,6) | 0,0436 |
| Consumo de estatinas (%) | 58 (37,2) | 22 (32,4) | 36 (40,9) | 0,3527 |
| ³ Antecedentes familiares (%) | 106 (67,9) | 53 (77,9) | 53 (60,2) | 0,0294 |
| Riesgo de ⁴ EAC a 10 años | 10 (6,4) | 0 (0) | 10 (11,4) | |
| Alto: >20% (%) | 58 (37,2) | 23 (33,8) | 35 (39,8) | |
| Medio: 6-20% (%) | 88 (56,4) | 43 (48,8) | 0,003* | |
| Bajo: <6% (%) | 45 (66,2) | | | |
| Fumadores (%) | | | | |
| Ex fumadores | 81 (53,8) | | 24 (35,3) | 57 (64,8) |
| Fumadores actuales | 3 (1,9) | 1 (1,5) | 2 (2,3) | |
| Nunca fumadores | 72 (46,2) | 43 (63,2) | 29 (33,9) | 0,000 |

¹ HDL: lipoproteína de alta densidad;

² LDL: lipoproteína de baja densidad; ⁴EAC: enfermedad arterial coronaria

³ Antecedentes arteroescleróticos y trombóticos. Los datos se presentan como (X±DS) media±desviación estándar. El valor de P es significativo si es menor de 0,05 (entre hombres y mujeres).

La prevalencia de factores de riesgo cardiovascular en nuestro ámbito fue: hipertensión arterial (73,1%), hipercolesterolemia mayor de 240 mg/

dl (9,6%), diabetes mellitus tipo II (19,9%), sobrepeso con IMC mayor de 25 (58,3%), obesidad con IMC mayor de 27 (41,7%) y tabaquismo (51,7%).

Tabla 3
Genotipos observados en los individuos incluidos en el estudio

| Polimorfismo CBS *** | n=156 | | | | | | Frecuencia del alelo | Frecuencia del alelo | HW: P |
|-------------------------|-------|------|-------|------|-----|------|-------------------------|-------------------------|-------|
| | w/w* | % | w/m** | % | m/m | % | w* | m** | |
| C699T | 60 | 38,5 | 84 | 53,8 | 12 | 7,7 | 0,65 | 0,35 | 0,061 |
| C1080T | 77 | 49,4 | 74 | 47,4 | 5 | 3,2 | 0,73 | 0,27 | 0,037 |
| 844 ins 68 pb | 135 | 86,5 | 20 | 12,8 | 1 | 0,6 | 0,13 | 0,07 | 0,963 |
| MTHFR **** | | | | | | | | | |
| C677T | 36 | 23,1 | 99 | 63,5 | 21 | 13,5 | 0,55 | 0,45 | 0,002 |

* w: alelo normal

** m: alelo mutado

*** CBS: cistationina beta sintasa

**** MTHFR: metilen-tetrahidrofolato reductasa

Discusión

Este estudio es el primero que describe en Colombia, además de los factores de riesgo conocidos, los niveles de homocisteína y de factores reguladores del metabolismo de este aminoácido, en 156 pacientes con síndrome coronario agudo. El 56% de los participantes en el estudio, con una edad promedio de $59,4 \pm 10,2$ años, correspondió al grupo de los hombres y 43%, con una edad promedio de $61,1 \pm 10,6$, correspondió a las mujeres. Un mayor número de hombres presentaron el síndrome coronario agudo a menor edad, resultados que concuerdan con los reportados por otros investigadores, en los que la edad y el sexo son factores de riesgo para la enfermedad vascular[14, 15] (tabla 2). Por otra parte, las mujeres tienen un riesgo menor de desarrollar enfer-

medad cardiovascular hasta llegar a la menopausia, lo cual posiblemente se relaciona con el efecto protector de los estrógenos[16].

En este estudio se encontraron niveles séricos de cHDL más altos en mujeres, y la diferencia fue estadísticamente significativa con respecto a la encontrada en los hombres. Esta diferencia puede estar relacionada con una mayor actividad física periódica en las mujeres, al manejo de la dieta o al hecho de encontrar entre el grupo de las mujeres un mayor porcentaje de no fumadoras (63,2%), al compararlas con el de hombres no fumadores (33,9%) (tabla 2), si se tiene en cuenta que Burnette y Meilahn[17] señalan que en el estudio de Framingham se evidenció que las mujeres fumadoras tienen un promedio 13% mayor de alteración en el cHDL que las no fuma-

doras. Por otra parte, desde hace varios años se conoce que un bajo nivel de cHDL es un factor pronóstico del incremento del riesgo cardiovascular[18].

Los niveles de creatinina sérica muestran una diferencia significativa ($p=0,0007$) entre el grupo de los hombres y de las mujeres, resultados que concuerdan con lo informado por Pottel *et al.* en 2008[19].

Los resultados del índice de masa corporal muestran un mayor rango de sobrepeso ($27,3\pm 4,4$) en mujeres, en comparación con el rango encontrado en los hombres ($26,4\pm 4,1$). El sobrepeso y la obesidad han sido identificados como factores de riesgo en la aparición de la diabetes mellitus tipo II y de enfermedad cardiovascular[15]. En este estudio, el mayor porcentaje de pacientes con diabetes mellitus II correspondió al grupo de las mujeres (27,9%), con una diferencia estadísticamente significativa ($p=0,0436$) con respecto al porcentaje del grupo de los hombres (13,6%).

Por otra parte, teniendo en cuenta que la enfermedad cardiovascular se origina por la interacción entre los genes y el medio ambiente y crea un gradiente de susceptibilidad a la enfermedad, y que el elevado riesgo de mortalidad por enfermedad cardiovascular no puede ser totalmente explicado por los factores de riesgo, como

hiperlipidemia, tabaquismo e hipertensión, entonces, deben considerarse los factores emergentes, como actualmente se considera a la hiperhomocisteinemia, la cual se reconoce como un factor de riesgo independiente en el desarrollo de esta enfermedad[6].

Con respecto a los niveles de homocisteína, en este estudio, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la comparación de los valores medios entre los grupos de hombres y mujeres. Sin embargo, se identificaron 12 pacientes con hiperhomocisteinemia, 8 (9%) correspondientes al grupo de los hombres y 4 (5,88%) al grupo de las mujeres; aun cuando la diferencia no es significativa ($p=0,6579$), estos resultados muestran una tendencia al aumento de homocisteína relacionada con el sexo, como lo informan Boers *et al.*[16], quienes sugieren la existencia de un efecto protector de los estrógenos.

Por otra parte, las mujeres de este estudio mostraron niveles medios de vitamina B12 (otro factor de protección del riesgo de hiperhomocisteinemia) más altos que los hombres, con diferencia estadísticamente significativa ($p=0,0341$).

Hasta el momento, no se conoce con exactitud cómo la hiperhomocisteinemia contribuye al desarrollo de la enfermedad cardiovascular, ni cuáles son los factores que desencadenan el

aumento de homocisteína observado en estos pacientes[20]. Para algunos investigadores, la homocisteína promueve la agregación plaquetaria por inhibición del óxido nítrico (21) y, de esta forma, generan un estado protrombótico. Por otra parte, otros autores encontraron una asociación entre hiperhomocisteinemia y daño de la regulación endotelial[22].

Además, varios grupos han demostrado que la homocisteína estimula la proliferación del músculo liso de los vasos y proponen que el efecto puede estar mediado por mecanismos oxidativos[23]. Otros investigadores encuentran una correlación positiva entre la homocisteína del plasma y la peroxidación de los lípidos, lo cual sugiere que el posible rol de la homocisteína sea el de liberar especies reactivas de oxígeno[24]; las especies oxidativas pueden ser H_2O_2 , anión superóxido y radical hidroxilo.

Recientemente, se reportó que la homocisteína produce una doble estimulación del crecimiento celular e incremento de 1,5 veces de la síntesis de ADN en células musculares tratadas con catalasa, en una vía independiente de la producción de H_2O_2 [25].

Teniendo en cuenta que la homocisteína podría estar involucrada por mecanismos genéticos y epigenéticos en la expresión de genes directamente relacionados con las enfermedades

en que se ha visto asociada (26), en este estudio se describieron las frecuencias alélicas de las variantes polimórficas en genes candidatos a riesgo cardiovascular, como lo reportan Lievers *et al.* (2003)[27], c.699 C>T (0,35) c.1080 C>T (0,27) y 844ins68pb del gen de la CBS (0,07); éstos no se encontraron en equilibrio de Hardy-Weinberg, excepto el polimorfismo 844ins68pb, probablemente, por el tamaño de la muestra (tabla 3).

Este polimorfismo ha sido investigado como factor de riesgo en la enfermedad vascular, con resultados contradictorios para algunos investigadores; entre ellos, se encuentran Kluijtmans *et al.* (1998) [28] quienes, luego de analizar un grupo de 184 casos, no encontraron asociación. Otros, como Orendac *et al.* (1999)[29], encontraron una alta prevalencia del polimorfismo 844ins68pb de la CBS en forma heterocigota, en un grupo de 161 pacientes con enfermedad oclusiva arterial periférica. Franchis *et al.* (2000)[30] reportaron que la presencia en estado heterocigótico del polimorfismo c. 844ins68pb no es *per se* un factor de riesgo para el desarrollo de la enfermedad oclusiva prematura, pero, si este polimorfismo se encuentra en combinación con otros genotipos, incrementa cuatro veces el riesgo de enfermedades oclusivas por aumento del grado de hiperhomocisteinemia.

Con respecto al polimorfismo c677 C/T de la MTHFR, asociado por algunos autores a la cardiopatía isquémica[31], en este estudio en el que la población estudiada corresponde a pacientes procedentes de varias regiones del país, se observó una frecuencia para el alelo T de 0,45, la cual es menor que la frecuencia de 0,5 previamente informada por Bermúdez *et al.*[4], en un grupo de 102 personas colombianas sanas de Bogotá. Este hallazgo puede indicar un efecto protector de este polimorfismo en el desarrollo del síndrome coronario agudo en la población estudiada o a la heterogeneidad étnica de la población colombiana.

En este estudio se encontró una diferencia estadísticamente significativa ($p=0,003$), que muestra mayor riesgo de enfermedad arterial coronaria a 10 años en hombres que en mujeres, lo cual podría corresponder a que, en este grupo de pacientes con síndrome coronario agudo, las mujeres presentaron menores niveles de los factores de riesgo conocidos como cHDL y había un menor porcentaje de fumadoras; por otra parte, tienen niveles medios más altos de vitamina B12 y un menor porcentaje de hiperhomocisteinemia.

Dado que la descripción de los factores de riesgo ha resultado fundamental para la prevención de la enfermedad cardíaca coronaria, es necesario con-

tinuar el estudio de un mayor número de pacientes con síndrome coronario agudo y compararlos con su respectivo grupo control. Este conocimiento permitirá aproximarse al entendimiento de los mecanismos implicados en enfermedades con alto impacto en la morbimortalidad, como sucede con la enfermedad cardiovascular en la población colombiana, y plantear estrategias de prevención y manejo de esta enfermedad.

Agradecimientos

Este trabajo se realizó con el apoyo financiero de la Pontificia Universidad Javeriana mediante el proyecto de la Iniciativa Genómica (código de registro 00001155) y de Colciencias (Apoyo a jóvenes investigadores convocatoria 2007).

Bibliografía

1. Guyton A. *Tratado de fisiología médica*. Séptima edición. México. Interamericana McGraw-Hill; 1989. p. 813-4.
2. The World Health Report 2002: reducing risks, promoting healthy life. Geneva: WHO, 2002. Consultado el 9 de febrero de 2009. Disponible en: <http://www.who.int/whr/2002/en/>
3. 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. For

- the Bogalusa Heart Study. *N Engl J Med.* 1998;338:1650.
4. Bermúdez M, Briceño I, Gil F, Bernal J. Homocisteína y polimorfismos de cistationina ? sintasa y metilentetrahidrofolato reductasa en población sana de Colombia. *Colombia Médica.* 2006;27:296.
 5. Clarke R, Daly L, Robinson K, Naughten E, Cahalane S, Fowler B, *et al.* Hyperhomocysteinemia: an independent risk factor for vascular disease. *N Engl J Med.* 1991;324:1149-55.
 6. Graham IM, Daly LE, Refsum HM, Robison K, Brattsrom LE, Ueland PM, *et al.* Plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease. *JAMA.* 1997;277:1777-81.
 7. Aras Ö, Hanson NQ, Yang F, Tsai M. Influence of 699CàT and 1080 CàT polymorphisms of the cystathionine b-synthase gene on plasma homocysteine leves. *Clin Gent.* 2000;58:455-9.
 8. Kang S, Zhou J, Wong P, Kowalisyn J, Strokosch G. Intermediate homocysteinemia: a thermolabile variant of methylenetetrahydrofolate reductase. *Am J Human Genet.* 1988;43:414-21.
 9. WHO. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO Consultation. WHO Technical Report Series 894. Geneva: World Health Organization; 2000.
 10. Expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults. Executive summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (adult treatment panel III). *JAMA.* 2001;285:2486-97.
 11. Shipchandler M, Moore E. Rapid, fully automated measurement of plasma homocyst(e)ine with the Abbott IMx analyzer. *Clin Chem.* 1995;41:991-4.
 12. Babson AL, Olson DR, Palmieri T, Ross AF, Becker DM, Mulqueen PJ. The IMMULITE assay tube; a new approach to heterogeneous ligand. *Clin Chem.* 1991;37:1521-2.
 13. Bermúdez M, Briceño I, Gil F, Bernal J. Homocisteína y polimorfismos de cistationina ? sintasa y metilentetrahidrofolato reductasa en población sana de Colombia. *Colombia Médica.* 2006;27:296.
 14. Bermúdez M. *Caracterización bioquímica y molecular de hiperhomocisteinemia en una población colombiana* (tesis de doctorado). Bogotá: Pontificia Universidad Javeriana. 2006.
 15. Cupples LA, D'Agostino RB. Section 34: some risk factors related to the annual incidence of cardiovascular disease and death in pooled repeated biennial measurements. In: Kannel WB, Wolf PA, Garrison RJ, editors. *Framingham Heart Study: 30 year follow-Up.* Bethesda, Md: US Department of Health and Human Services; 1987.
 16. Boers G, Smal A, Trijbels F, Leermakers A, Kleijer W, Kloppenborg P. Unique efficiency of methionine metabolism in premenopausal women may protect against vascular disease in the reproductive years. *J Clin Invest.* 1985; 72:1971-6.
 17. Burnette M, Meilahn E, Wing R. Smoking cessation, weight gain, and changes

- in cardiovascular risk factors during menopause. The healthy women study. *Am J Public Health*. 1998;88:93-6.
18. Assmann G, Schulte H, von Eckardstein A, Huang Y. High-density lipoprotein cholesterol as a predictor of coronary heart disease risk: the PROCAM experience and pathophysiological implications for reverse cholesterol transport. *Atherosclerosis* 1996;124(Suppl.):S11 -S20.
 19. Pottel H, Vrydags N, Mahieu B, Vandewynckele E, Croes K, Martens F. Establishing age/sex related serum creatinine reference intervals from hospital laboratory data based on different statistical methods. *Clin Chim Acta*. 2008;396:49-55.
 20. Wald D, Law M, Morris J. Homocysteine and cardiovascular disease: evidence on causality from a meta-analysis. *BMJ*. 2002;325:1202.
 21. Lentz S. Mechanisms of thrombosis in hyperhomocysteinemia. *Curr Opin Hematol*. 1998;5:343-9.
 22. Woo K, Chook P, Lolin Y, Cheung AS, Chan L, Sun Y, *et al*. Hyperhomocyst(e)inemia is a risk factor for arterial endothelial dysfunction in humans. *Circulation*. 1997;96:2542-4.
 23. Tsai J, Wang H, Parrella M, Yoshizumi M, Sibinga N, Tan L, *et al*. Induction of cyclin a gene expression by homocysteine in vascular smooth muscle cells. *J Clin Invest*. 1996;97:146-53.
 24. Moselhy S, Demerdash S. Plasma homocysteine and oxidative stress in cardiovascular disease. *Disease Markers*. 2004;19:27-31.
 25. Ozer N, Negis Y, Aytan N. Molecular mechanisms of cholesterol or homocysteine effect in the development of atherosclerosis: role of vitamin E. *BioFactors*. 2003;19:63-70.
 26. Undas A, Brozek J, Jankowski M, Siudak Z, Szczeklik A, Jakubowski H. Plasma homocysteine affects fibrin clot permeability and resistance to lysis in human subjects. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2006;26:1397-404.
 27. Lievers K, Kluijtmans L, Heil S, Boers G, Verhoef P, den Heijer M, *et al*. Cystathionine B-synthase polymorphisms and hyperhomocysteinemia: an association study. *Eur J Hum Genet*. 2003; 11:23-9.
 28. Kluijtmans L, Verhoef P, Boers G, Heijer M, Huevel L, Trijbels F. Cystathionine b Synthase and mild hyperhomocysteinemia: an association study. *Neth J Med*, 1998;52:34.
 29. Orendac M, Muskova B, Richrerova E, Zvarova J, Stefek M, Zaykova E, *et al*. Is the common 844ins68 polymorphism in the cystathionine b-synthase gene associated with atherosclerosis *J Inher Metab Dis*. 1999;22:674.
 30. Franchis R, Fermo I, Mazzola G, Sebastio G, Minno G, Coppola A, *et al*. Contribution of the cystathionine b synthase gene (844ins68) polymorphism to the risk of early-onset venous and arterial occlusive disease and of fasting hyperhomocysteinemia. *Thromb Haemost*. 2000;84:576-82.
 31. Boushey CJ, Beresford SAA, Omenn GS, Motulsky AG. A quantitative assessment of plasma homocysteine as risk factor for vascular disease: probable benefits of increasing folic acid intake. *JAMA*. 1995;274:1049-57.

Copyright of Universitas Médica is the property of Pontificia Universidad Javeriana and its content may not be copied or emailed to multiple sites or posted to a listserv without the copyright holder's express written permission. However, users may print, download, or email articles for individual use.