

RELACIÓN DE LA CONCENTRACIÓN DE HOMOCISTEÍNA CON FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR EN PACIENTES CON LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO.

María Navarro^{1,2}, Fanny País¹, Wilfredo López¹, Román Cabello², Milay Salazar³, Anaiz Zerpa³

RELATIONSHIP OF HOMOCYSTEINE WITH CARDIOVASCULAR RISK FACTORS IN PATIENTS WITH SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS.

ABSTRACT

The cardiovascular complications are a leading cause of death in systemic lupus erythematosus (SLE), there is an association between hyperhomocysteinemia and the risk of cardiovascular disease. The objective was to establish the relationship between hcys with classic cardiovascular risk factors in patients with SLE and apparently healthy individuals (control group, CTR). SLE patients (female n = 19 and male n = 1) and the CTR group (female n = 14 and male n = 6) were determined: blood pressure, body mass index (BMI), waist / hip (ICC), blood glucose, lipid profile (cholesterol, HDL-c, LDL-c, VLDL-c and triglycerides) and hcys. Both groups had blood pressure, ICC (0.81 ± 0.06 vs 0.85 ± 0.07) and BMI (26.05 ± 5.33 vs 25.35 ± 3.66 kg/m² kg/m²), BG (LES, 76.7 ± 19.81 mg / dL vs 75.8 ± 11.70 mg / dL), cholesterol (170.3 ± 58.1 vs 167.40 ± 39.4 mg / dL), triglycerides (104.9 ± 55.4 vs 115.1 ± 63.6 mg / dL, P = 0.593), HDL-c (41.45 ± 6.54 mg / dL vs 42.35 ± 9.4 mg / dL), LDL-c (107.9 ± 55.1 vs 101.7 ± 34.3 mg / dL), VLDL-c (20.9 ± 11.02 vs 23.3 ± 12.7 mg / dL) and Hcys (LES, 12.73 ± 4.91 mmol / L vs 16.08 ± 8.61 CTR mol / L) were within the reference values without statistically significant differences (P > 0.05). A correlation between Hcys, total cholesterol and LDL in SLE was found. It can be concluded that changes in total cholesterol and LDL is a direct consequence of Hcys.

KEY WORDS: Systemic lupus erythematosus, homocysteine, cholesterol.

RESUMEN

La enfermedad arterial coronaria es una de las primeras causas de morbi-mortalidad a nivel mundial por lo que se convierte en un problema de salud pública. Esta es producida por diferentes factores de riesgos modificables y no modificables los cuales desencadenan en el individuo la aparición de la enfermedad, siendo el trabajador de la salud un individuo cuya actividad, exposición y estrés laboral es especial y determina su estado de salud, pudiendo desencadenar condiciones para afectar su área cardiovascular; se decide evaluar el riesgo de enfermedad arterial coronaria a corto plazo en una muestra de 99 profesionales que laboraban en la dirección municipal de salud del Municipio Bolívar estado Aragua, Venezuela, a los cuales se les realizó perfil lipídico (colesterol total, HDL colesterol, LDL colesterol, VLDL colesterol y triglicéridos, colesterol no HDL), glicemia y proteína C reactiva ultrasensible. La prevalencia de los factores de riesgo cardiovascular encontrados en estos individuos se categorizó según la escala de Framingham en: bajo riesgo (< 1 - 9%) resultó el 98,55% de las mujeres y 96,67% de los hombres, el riesgo moderado (10-19%) estuvo representado por 1,45% en mujeres y 3,33% en hombres de los trabajadores. Así mismo, el perfil lipídico, el IMC, los hábitos tabáquicos y alcohólicos fueron las variables más resaltantes de este estudio, siendo todos modificables con cambios de estilo de vida en estos trabajadores.

PALABRAS CLAVE: Lupus eritematoso sistémico, homocisteína, colesterol.

INTRODUCCIÓN

El Lupus Eritematoso Sistémico (LES), es una enfermedad de etiología desconocida en la que se produce una lesión tisular y citológica por el depósito de autoanticuerpos e inmunocomplejos de carácter

patógeno; 90% de los casos ocurre en mujeres, habitualmente en edad fértil. La mayor incidencia ocurre entre los 15 y 40 años de edad; el comienzo de la enfermedad puede ocurrir en la infancia o la vejez. Es más frecuente en personas de raza negra que en blancos, pero también están predispuestos al LES las personas de origen hispanico y asiático.¹

Recibido: Junio, 2014 Aprobado: Octubre, 2014

¹Unidad de Investigación de Lípidos y Lipoproteínas (INLIP).

²Departamento Clínico Integral. Escuela de Bioanálisis. Facultad de Ciencias de la Salud. Sede Aragua. Universidad de Carabobo.

³Servicio de Reumatología del Hospital Central de Maracay. Correspondencia: sapianma2712@gmail.com

Estudios de prevalencia han demostrado que estos pacientes presentan manifestaciones clínicas de enfermedad isquémica cardiaca entre 8-16%, anomalías de perfusión alrededor de 38% y aterosclerosis en 28-40% de los casos estudiados.

Adicionalmente, se ha confirmado que estos pacientes exhiben un riesgo de presentar infarto al miocardio entre 9-50 veces más en comparación con la población general, y mujeres con LES entre 35 a 44 años de edad tienen 50 veces más riesgo de desarrollar un evento cardiovascular.^{2,3,4}

Una posible explicación al incremento de riesgo cardiovascular en LES es la presencia de los factores de riesgo cardiovasculares clásicos (hábito tabáquico, dislipidemia, diabetes mellitus e hipertensión arterial). En un estudio caso-control realizado por Bruce y colaboradores² demostraron una tasa más alta de hipertensión y de diabetes mellitus en los pacientes con LES en comparación con los controles, quienes además, fueron menos activos físicamente y presentaron niveles más elevados de VLDL-c y triglicéridos. Además, de los factores antes mencionados, niveles elevados de colesterol están asociados con un incremento de riesgo cardiovascular en sujetos que padecen esta enfermedad. Bruce y colaboradores⁵ en su estudio sobre hipercolesterolemia en pacientes con LES, encontraron que los eventos cardiovasculares de 134 pacientes, ocurrieron en 28% en quienes presentaron niveles elevados de colesterol en comparación a 3% de aquellos que presentaron niveles de colesterol normal.

La alteración de algunos de estos factores de riesgo cardiovascular clásicos pueden explicar en ciertos casos el incremento de riesgo que presentan estos pacientes para sufrir algún evento cardiovascular; sin embargo, existen otros factores que se deben tomar en cuenta como lo son: tiempo de evolución de la enfermedad, menopausia temprana, uso de fármacos como los corticosteroides, daño de la función renal, resistencia a la insulina, hiperhomocisteinemia, incremento de los niveles de proteína C-reactiva (PCR), elevados niveles plasmáticos de fibrinógeno, presencia de inmunocomplejos circulantes y de proteínas del complemento encontrados en esta enfermedad.^{6,7}

La homocisteína (hcys) es un aminoácido (aa) sulfurado no esencial originado del metabolismo de la metionina, y que en las últimas tres décadas ha despertado un creciente interés a raíz de su conexión con las enfermedades cardiovasculares. Este aa que no circula en grandes cantidades puede ser reciclado a través de la vía de recuperación de la metionina o de la vía para la formación de cisteína: la vía de la remetilación y de la vía de la transsulfuración, respectivamente.⁸ La relación de la hcys como factor de riesgo cardiovascular independiente, ha sido determinado en diversas investigaciones clínicas, epidemiológicas y de laboratorio,⁹ que evidencian el efecto tóxico de la hcys

debido a su capacidad de auto-oxidación con la formación de radicales libre que actúan sobre la pared arterial promoviendo la disminución en la producción del óxido nítrico (ON), originando mayor proliferación de células musculares lisas, aumento del estrés oxidativo, oxidación de LDL-c, activación de la plaquetas, lo que conduce finalmente a la formación de la placa de ateroma.¹⁰

Numerosas causas influyen en la elevación de la concentración de hcys en plasma (hiperhomocisteinemia), siendo una de estas la deficiencia de ácido fólico y vitamina B12, ya que estos actúan como cofactores, de diferentes enzimas que regulan las rutas del metabolismo de dicho aminoácido.¹¹

La hiperhomocisteinemia también puede ser de origen genético, causada por mutaciones en uno o varios de los genes que codifican las enzimas que se encuentran involucradas en el metabolismo de la hcys, tales como: polimorfismo de la enzima Metionina Sintasa Reductasa (MTRR) y el polimorfismo de la enzima Metileno tetrahidrofolato Reductasa (MTHFR), lo que resulta de una actividad reducida de estas enzimas, relacionándose con un incremento de hcys, así como con el creciente riesgo de desarrollar aterosclerosis y trombosis venosa en pacientes que presentan estas mutaciones.⁹

También, la hiperhomocisteinemia se ha observado en pacientes con LES y ha sido identificada como un factor de riesgo en episodios aterotrombóticos en esta patología.¹²

Es importante señalar, que existen muy pocos estudios donde se relacione o se hayan determinado en conjunto la hcys con los factores de riesgo cardiovascular en pacientes con LES y esto podría ayudar a explicar mejor el mecanismo fisiopatológico por el cual, estos pacientes presentan una mayor incidencia de enfermedades cardiovasculares. Hasta el momento no se ha demostrado la significancia clínica de la determinación de estos parámetros bioquímicos en esta patología. Por todo ello, la presente investigación se realizó con la finalidad de relacionar los niveles séricos de hcys con factores de riesgo cardiovascular en este tipo de pacientes. De esta manera, se mejoraría la calidad de vida de esta población, ya que los medicamentos, así como la dosis y el tiempo de duración del tratamiento pueden afectar la actividad y la función biológica de los parámetros bioquímicos antes mencionados, favoreciendo el inicio y el desarrollo de una enfermedad cardiovascular o un evento aterotrombótico.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó una investigación de tipo descriptivo, correlacional y de corte transversal.

La población estuvo representada por los pacientes que acudieron al servicio de reumatología del Hospital Central de Maracay Estado Aragua, durante el periodo Mayo-Junio, 2013. La muestra estuvo conformada por 20 individuos aparentemente sanos (grupo control) y 20 pacientes diagnosticados con LES de ambos géneros con edades comprendidas entre $30 \pm 4,3$ y $36,5 \pm 9,5$ años. Para la selección de los casos se revisaron las historias clínicas de los pacientes, con la finalidad de seleccionar aquellos que no presentaban: Infecciones activas o recientes, cirugías recientes, embarazo, trastornos cardiovasculares, renales y/o hepáticas, Diabetes mellitus tipo 1 y/o tipo 2. Los pacientes seleccionados se les contactó y se les informó del estudio, solicitándoles su participación mediante la firma de un consentimiento informado aprobado por el comité de bioética del citado hospital. La aceptación a participar en la investigación, incluyó la aplicación de una entrevista y el llenado de una ficha clínica epidemiológica.

A los participantes, con ayuno previo de 12 horas, se les tomó una muestra de 10 mL previa asepsia de la región antebraquial por punción venosa. La muestra se adicionó en un tubo de ensayo seco para obtener suero, para la determinación los parámetros bioquímicos incluidos en el perfil lipídico.

Medición de variables antropométricas:

Para la determinación del índice de masa corporal (IMC), se determinó el peso con una balanza Health-Meter, previamente calibrada, con el paciente descalzo y con ropa ligera; los valores obtenidos se expresaron en Kg. Para la talla se utilizó el tallímetro y las medidas obtenidas se expresaron en metros. Se calculó el IMC a través de la fórmula $\text{peso}/\text{talla}^2$ (Kg/m^2), considerándose déficit: $<18,5 \text{ Kg}/\text{m}^2$; normal: $18,5$ a $24,9 \text{ Kg}/\text{m}^2$; sobrepeso: 25 a $29,9 \text{ Kg}/\text{m}^2$; obesidad: $>30 \text{ Kg}/\text{m}^2$.¹³

La circunferencia abdominal (CA) se determinó con una cinta métrica no extensible calibrada en centímetros, tomando como punto de referencia entre el reborde costal inferior y la cresta ilíaca, por encima de la cicatriz umbilical; se consideró riesgo: Mujeres >88 cm; Hombres >102 cm.¹⁴

El índice cintura/cadera (ICC) se obtuvo midiendo el perímetro de la cintura a la altura de la última costilla flotante y el perímetro máximo de la cadera a nivel de los glúteos,¹³ con interpretación de $0,71$ - $0,85$ normal para mujeres y $0,78$ - $0,94$ normal para hombres.

Determinación de presión arterial:

Se utilizó el método indirecto de auscultación de la arteria radial con un estetoscopio y un esfigmomanómetro anaeroide (Lumiscop), de acuerdo a protocolo establecido, efectuándose dos mediciones posteriormente promediadas; la primera fue con un descanso previo de 5 minutos y la segunda 5 minutos después. Se consideró estado de pre-hipertensión, valores de presión arterial sistólica (PAS) 120 - 139 mmHg o presión arterial diastólica (PAD) 80 - 89 mmHg; y un estado de hipertensión arterial (HTA) valores de PAS 140 mmHg o PAD 90 mmHg.¹³

Determinación de la concentración sérica de glucosa:

La determinación de la concentración sérica de glicemia se realizó a través del método enzimático colorimétrico realizado en forma manual, usando el reactivo Bioscience. Valores de referencia: 70 - 110 mg/mL

Determinación del perfil lipídico:

La determinación del colesterol total (CT) se realizó por el método colesterol-esterasa, colesterol oxidasa (CHOD-PAP, Bioscience), considerando riesgo un valor ≤ 200 mg/dL.

El HDL-c, a través de la precipitación diferencial de las lipoproteínas de polianiones; se consideró riesgo: <50 mg/dL.¹⁵

El LDL-c y el VLDL-c se obtuvieron mediante la aplicación de la fórmula de Friedewald, con valores de referencia ≤ 150 mg/dL¹⁵ y ≥ 30 mg/dL, respectivamente, y para los triglicéridos a través del método G.P.O TRINDER, considerando riesgo: >150 mg/dL.¹⁴

El índice de aterogenicidad se determinó mediante las siguientes fórmulas: $\text{Colesterol total}/\text{HDL-c}$. Valores de referencia: Mujeres $<3,9$; Hombre $<4,5$, $\text{LDL-c} / \text{HDL-c}$ Femenino <3 Hombres $<3,5$ 13.

Determinación de la concentración sérica de homocisteína:

La determinación de homocisteína se realizó a través del método: Inmunoensayo Competitivo

Quimioluminiscente, INMULITE HOMOCISTEINA,¹⁶ el cual requiere un pre-tratamiento manual de la muestra. Para ello, la homocisteína presente en el plasma o suero del paciente es liberada de sus proteínas de unión y convertida en S-adenosil-homocisteína (SAH) durante una incubación de 30 minutos a 37°C en presencia de la S-adenosil-L-homocisteína hidrolasa y ditiotriol (DTT). La muestra tratada y anticuerpos anti-SAH marcados con Fosfatasa Alcalina son introducidos simultáneamente en la unidad de reacción que contiene una bola de poliestireno recubierta con SAH. Durante 30 minutos de incubación, la SAH obtenida de la muestra del paciente, compete con la inmovilizada por la unión anticuerpo anti-SAH unido a fosfatasa alcalina. Valores de referencia: 2-15 $\mu\text{mol/L}$.

Se realizó un análisis estadístico de tipo descriptivo por medio del paquete estadístico SPSS versión 7.0. Para establecer las comparaciones entre los factores de riesgo cardiovascular o las concentraciones séricas de homocisteína en pacientes con LES y en el grupo control se realizó la prueba Two-Samples T test. La correlación de los niveles séricos de homocisteína con los factores de riesgo cardiovasculares clásicos en ambos grupos de estudio, se realizó a través de la correlación de Pearson. Los resultados se consideraron estadísticamente significativos con un valor de $P < 0,05$.

RESULTADOS

Un total de 20 pacientes con LES (19 mujeres y 1 hombre) y 20 individuos aparentemente sanos (grupo control, CTR, 14 mujeres y 6 hombres) fueron evaluados en este estudio. El promedio de edad $\pm$ DS de los pacientes y de los CTR fue $36,5 \pm 9,5$ años y $30 \pm 4,3$ años, respectivamente, ($p=0,666$). La duración de la enfermedad en la muestra en estudio osciló entre 8 meses y 5 años. Por otra parte, los pacientes presentaron valores normales de tensión arterial con un promedio de la presión sanguínea sistólica 122 ± 19 mmHg y de la diastólica 76 ± 10 mmHg. Asimismo, 60% (12/20) de los pacientes con LES y 80% (16/20) de los controles mostraron un estilo de vida sedentario, por el contrario 40% (8/20) y 20% (4/20) manifestaron tener un ritmo de vida agitado, encontrándose también que 10% (2/20) y 45% (9/20) consumían alimentos con altos niveles de grasa en los respectivos grupos de estudio. Por otra parte, 25% (5/20) de las pacientes con LES han padecido enfermedad cardiovascular (EC) tales como: hipertensión o derrame pericárdico. Igualmente, 25% (5/20) y 15% (3/20) respectivamente, referían antecedentes familiares de EC (hipertensión, infarto agudo al miocardio, isquemia).

Al evaluar las historias clínicas de las 20 pacientes con LES se encontró que las mismas presentaban otras afecciones que en orden de frecuencia fueron enfermedad renal (proteinuria, glomerulonefritis, nefritis lúpica) 20% (4/20), infecciones urinarias (cistitis) 10% (2/20), problemas respiratorios (neumonía) 25% (5/20). En cuanto a los controles, no se reportó ninguna afección renal, respiratoria, hepática o cardiovascular. Respecto al tratamiento de las pacientes con LES 55% (11/20) recibió esteroides (prednisona 5-50 mg/dL), 50% (10/20) es tratado con anticoagulantes orales, 5% (1/20) con antimaláricos y 15% (3/20) con antihipertensivos, mientras que el grupo control no presentó ningún tipo de tratamiento (Tabla 1).

En la Tabla 2, se puede observar que 15% (3/20) de los pacientes con LES eran hipertensas diagnosticadas. Al analizar los resultados del índice cintura/cadera (ICC) no se obtuvo diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos en estudio ($0,81 \pm 0,06$ vs $0,85 \pm 0,07$; $p=0,095$); sin embargo, 5/20 (25%) del grupo con LES y 2/20 (10%) del grupo CTR presentaron síndrome androide, ya que tenían un ICC $>0,94$ hombres y $>0,85$ mujeres. Asimismo, 1/20 (5%) y 1/20 (5%) mostraron síndrome ginecoide, respectivamente, puesto que su ICC fue $<0,71$ mujeres.

Una vez evaluados los valores obtenidos del IMC (Kg/m^2) entre los grupos de estudio no se obtuvo diferencia estadísticamente significativa ($26,05 \pm 5,33$ vs $25,35 \pm 3,66$, $p=0,631$). Sin embargo, es importante destacar que 15% (3/20) de las mujeres con LES tenían un peso insuficiente ($<18,5 \text{ Kg/m}^2$), 30% (6/20) de los pacientes con LES y 20% (4/20) del grupo control presentaban sobrepeso ($26,9\text{-}30 \text{ Kg/m}^2$); 10% (2/20) del grupo con LES y 15% (3/20) del grupo control, presentaron obesidad, ya que obtuvieron valores elevados de este índice antropométrico ($>30 \text{ kg/m}^2$), mientras que 50% (10/20) del grupo con LES y 65% (13/20) del grupo control tenían un peso adecuado ($18,5\text{-}26,9 \text{ Kg/m}^2$).

Los valores promedio para colesterol ($170,3 \pm 58,1$ vs $167,40 \pm 39,4 \text{ mg/dL}$, $p=0,854$), triglicéridos ($104,9 \pm 55,4$ vs $115,1 \pm 63,6 \text{ mg/dL}$, $p=0,593$), HDL-c ($41,45 \pm 6,54 \text{ mg/dL}$ vs $42,35 \pm 9,4 \text{ mg/dL}$, $p=0,728$), LDL-c ($107,9 \pm 55,1$ vs $101,7 \pm 34,3 \text{ mg/dL}$, $p=0,669$), VLDL-c ($20,9 \pm 11,02$ vs $23,3 \pm 12,7 \text{ mg/dL}$, $p=0,519$) se encontraron dentro de los valores de referencia en las muestras analizadas tanto en las pacientes con LES como en el grupo control y al comparar estos parámetros bioquímicos en ambos grupos no se encontró una diferencia estadísticamente significativa ($p > 0,05$). Con

Tabla 1
Datos demográficos y clínicos de los pacientes con LES y en el Grupo Control.

Variables	LES (n=20)	CTR (n=20)	p
Género			
Femenino	19/20 (95%) 1/20	14/20 (70%)	
Masculino	1/20 (5%)	6/20 (30%)	
Edad (años)	36,5 ± 9,5	30 ± 4,3	0,666
Talla (mts)	1,62 ± 0,07	1,71 ± 0,06	
Peso (kg)	67,08 ± 16,56	75,17 ± 15,41	
TA Sistólica (mmHg)	122 ± 19	118 ± 7,7	
TA Diastólica (mmHg)	76±10	74 ± 7,0	
Estilo de vida:			
Sedentarios	12/20 (60 %)	16/20 (80 %)	
Agitado	8/20 (40%)	4/20 (20 %)	
Hábitos alimenticios (consumo de comidas altas en grasas)	2/20 (10%)	9/20 (45%)	
Enfermedad Cardiovascular (EC)	5/20 (25%)	0/20 (0%)	
Antecedentes familiares de EC	5/20 (25%)	3/20 (15%)	
Otras Afecciones			
Infecciones respiratorias	5/20 (25%)	0/20 (0%)	
Infecciones urinarias	2/20 (10%)	0/20 (0%)	
Enfermedad renal	4/20 (20%)	0/20 (0%)	
Tratamiento con esteroides (Prednisona)	11/20 (55%)	0/20 (0%)	
Tratamiento con anticoagulantes	10/20 (50%)	0/20(0%)	
Tratamiento con antimaláricos	1/20 (5%)	0/20(0%)	

Los valores están presentados como media ± desviación estandar.; grupo control (CTR), significancia estadística p<0,05, LES vs CTR (Two- Sample T Tests).

Tabla 2

Factores de Riesgo Cardiovascular Tradicionales y Convencionales en las pacientes con LES y en el Grupo Control.

	LES (n=20)	CTR (n=20)	p
Hipertensión Arterial	3/20 (15 %)	0/20 (0%)	
Índice de cintura/cadera (ICC)	0,81 ± 0,06	0,85 ± 0,07	0,095
Normal (0,71- 0,85)	14/20 (20 %)	17/20 (85 %)	
Síndrome androide (> 0,85 y>0,94)	5/20 (15%)	2/20 (10%)	
Síndrome ginecoide (< 0,71)	1/20 (5%)	1/20 (5%)	
Índice de masa corporal (IMC)	26,05 ± 5,33	25,35 ± 3,66	0,631
Peso insuficiente (<18,5 Kg/m ²)	3/20 (15%)	0/20 (0%)	
Peso normal (18,5- 26,9 Kg/m ²)	10/20 (50%)	13/20 (65%)	
Sobrepeso (26,9- 30 Kg/m ²)	6/20 (30%)	4/20 (20%)	
Obesidad (>30 Kg/m ²)	2/20 (10%)	3/20 (15%)	
Colesterol total	170,3 ± 58,1	167,40 ± 39,4	0,854
Hipercolesterolemia(≥180 mg/dL)	8/20 (40 %)	3/20 (15%)	
Triglicéridos (mg/dL)	104,9 ± 55,4	115,1 ± 63,6	0,593
Hipertrigliceridemia (≥150 mg/dL)	2/20 (10%)	4/20 (20%)	
HDL-c (<35 mg/dL)	41,45 ± 6,54	42,35 ± 9,4	0,728
	2/20 (10%)	5/20 (25%)	
LDL-c (>130 mg/dL)	107,9 ± 55,1	101,7 ± 34,3	0,669
	7/20 (35 %)	3/20 (15%)	
VLDL-c (>30 mg/dL)	20,9 ± 11,02	23,3 ± 12,7	0,519
	2/20 (10%)	4/20 (20%)	
Índices de aterogenicidad:			
Colesterol total/ HDL (>5)	4,18 ± 1,62	4,09 ± 1,18	0,831
	2/20 (20 %)	4/20 (20 %)	
Colesterol LDL/HDL(>3,5)	2,63 ± 1,45	2,46 ± 1,04	0,666
	3/20 (15 %)	3/20 (15 %)	
Glicemia (mg/dL)	76,7 ± 19,81	75,8 ± 11,70	0,862
	0/20 (0 %)	0/20 (0%)	

Los valores están presentados como media ± desviación estandar; HDL-colesterol (HDL-c); LDL-colesterol (LDL-c); VLDL-colesterol (VLDL-c), grupo control (CTR); significancia estadística p<0,05, LES vs CTR (Two- Sample T Tests).

relación a estas variables lipídicas es importante resaltar que 40 % (8/20) de los pacientes con LES y 15% (3/20) del grupo control en estudio presentaron hipercolesterolemia, 10% (2/15) en el grupo LES y 20% (4/20) del grupo control tenían hipertrigliceridemia. Una dislipoproteinemia se encontró en 45% (9/15) en los sujetos con LES y 35% (7/15) de los pacientes aparentemente sanos, debido a que tenían concentraciones séricas LDL-c >130 mg/dL o VLDL-c >30 mg/dL. Al determinar los índices de aterogenicidad tanto en el grupo con LES como en el grupo control estos se encontraron dentro de los valores de referencia y además no se encontró diferencia estadísticamente significativa al comparar estos índices entre los grupos en estudio.

Asimismo, ninguno de los grupos en estudio presentó alteraciones en las concentraciones de glicemia.

Los valores séricos de homocisteína obtenidos en los pacientes con LES fue $12,73 \pm 4,91$ $\mu\text{mol/L}$ con un valor mínimo 6,1 $\mu\text{mol/L}$ y un valor máximo 50 $\mu\text{mol/L}$, y para el grupo control fue $16,08 \pm 8,61$ $\mu\text{mol/L}$ con un valor mínimo y un valor máximo 2 $\mu\text{mol/L}$ y 36,6 $\mu\text{mol/L}$, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas ($p=0,138$) entre ambos grupos en estudio. Sin embargo, es importante destacar que 30% (6/20) de las pacientes con LES y 35% (7/20) del grupo control presentaron valores elevados de concentración sérica de homocisteína (Tabla 3).

En la tabla 4, se puede observar que la homocisteína se correlaciona sólo con dos factores de riesgo cardiovascular clásico en los pacientes con LES, los cuales fueron colesterol total ($r=0,7338$, $p=0,0002$) y LDL-colesterol ($r=0,7332$, $p=0,0002$). Para el grupo CTR este metabolito se correlacionó con LDL-colesterol ($r=0,5478$, $p=0,0124$).

DISCUSIÓN

Estudios epidemiológicos han demostrado una asociación positiva entre la homocisteína y el riesgo de padecer trombosis arteriales, venosas y arteriopatía aterosclerótica coronaria, cerebral o periférica. Sin embargo, se desconoce el significado clínico de dicha asociación y se discute si la homocisteína es un factor causal, que puede actuar de manera independiente, bien potenciando otros factores de riesgo, o sólo un epifenómeno benigno con escasa trascendencia clínica. Se tiene, por tanto, un conocimiento limitado sobre la importancia clínica de homocisteína total plasmática, tanto en la población general como en los pacientes con LES. Es por ello, que en esta investigación se planteó

determinar la concentración sérica de hcys en pacientes con LES y en individuos aparentemente sanos y establecer la relación entre hcys con los factores de riesgo cardiovasculares clásicos en ambos grupos de estudio.

Los resultados en nuestro estudio demuestran que las concentraciones de hcys en los pacientes con LES se encontraron dentro de los valores de referencia, esto puede atribuirse a que los pacientes que participaron en el estudio tenían tratamiento médico con complejos vitamínicos (B6 y B12) y ácido fólico. Es importante resaltar, que tanto las vitaminas B y el ácido fólico pueden prevenir una hiperhomocisteinemia, ya que actúan como cofactores, de diferentes enzimas que regulan las rutas del metabolismo de dicho aminoácido.¹¹ Sin embargo, nuestros hallazgos difieren del estudio realizado por Martínez-Berriotxo¹⁷ quienes encontraron hiperhomocisteinemia en un grupo de pacientes con LES, lo cual se pudo atribuir a que presentaban deterioro de la función renal y tenían hábitos tabáquicos. Estas variables son los determinantes clínicos más importantes de los valores elevados de este aminoácido en esta patología.

Es necesario considerar varias limitaciones en nuestra investigación para poder analizar los valores obtenidos de hcys en los pacientes con LES; la primera, es el número reducido de pacientes con LES en comparación con el tamaño grande de los grupos en diversos estudios epidemiológicos, a su vez, el predominio de género femenino en los pacientes en este estudio; la segunda, es el tipo de investigación desarrollado (descriptivo y de corte transversal), ya que permite conocer la concentración de hcys en un momento determinado y conocer la relación con las variables clínicas que se recogen retrospectivamente. El hecho de haber obtenido una única determinación de hcys total basal supone un problema añadido, ya que las concentraciones plasmáticas de este aminoácido pueden variar de 7% a 9% en diversas determinaciones realizadas a una misma persona,¹⁸ y se han comunicado datos contradictorios sobre los efectos que los fenómenos cardiovasculares recientes podrían ejercer sobre las cifras basales de hcys.¹⁷ Además, no se conoce el efecto de ciertas complicaciones que se presenta en LES (infecciones, fenómenos aterotrombóticos arteriales o venosos, exacerbación de la respuesta inflamatoria, modificaciones del tratamiento con glucocorticoides o inmunosupresores, alteración de la función renal), sobre las concentraciones de hcys plasmáticas.

Es importante resaltar que el grupo control, presentó hiperhomocisteinemia en comparación con los

Tabla 3

Concentraciones séricas de Homocisteína en pacientes con LES y en el grupo control.

	LES (n=20)	CTR (n=20)	p
Concentraciones de Homocisteína (μmol/L)	12,73 ± 4,91	16,08 ± 8,61	0,138
Elevadas concentraciones de Homocisteína (%)	15% (6/20)	35% (7/20)	

Los valores están presentados como media ± desviación estandar; grupo control (CTR); significancia estadística p<0,05, LES vs CTR (Two-Sample T Tests).

Tabla 4

Correlación de las concentraciones séricas de homocisteína con factores de riesgo cardiovascular clásicos en pacientes con LES y en el grupo control.

Factores de riesgo cardiovascular	Homocisteína (p<0,05)			
	LES	p	CTR	p
	(r)		(r)	
T.A sistólica	-0,2500		0,3107	
T.A diastólica	-0,2210		0,3040	
Colesterol	0,7338**	0,0002	0,4080	0,0002
Triglicéridos	0,2166		0,0524	
HDL	-0,0366		0,3400	
VLDL	0,2217		0,0666	
LDL	0,7332**	0,0002	0,5478*	0,0124
Glicemia	-0,1440		0,0855	

Los valores están presentados como media ± desviación estandar; grupo control (CTR), significancia estadística *p<0,05, **p<0,001, ***p<0,0001 LES vs CTR, r= Correlación de Pearson.

pacientes con LES, este hallazgo podría ser explicado debido a que la mayoría de los pacientes con LES se encontraban con la enfermedad inactiva, ya que se encontraban bajo estricto control médico. Algunos estudios han demostrado que ciertos factores del estilo de vida (hábito tabáquico, consumo fuerte de café, deficiencias en el consumo de vitaminas, consumo de alcohol, sedentarismo) independientes del sexo y la edad, pueden conllevar a un incremento de las concentraciones plasmáticas de hcys.¹⁹

Otro hallazgo importante es este estudio fue la correlación de hcys con el colesterol total y la LDL-colesterol, los cuales se combinan para dañar las células endoteliales induciendo el desarrollo de aterosclerosis. Esto puede explicarse, porque la hcys al ser transferida a la sangre se oxida rápidamente en el plasma liberándose en el proceso radicales de oxígeno libre en forma de iones superóxido y peróxido de hidrógeno, los cuales a su vez, desencadenan la cascada de estrés oxidativo, lo que conlleva a la oxidación de los lípidos de las membranas celulares endoteliales y de las LDL, alterando de esta manera la estructura de las glicoproteínas que protegen la pared arterial, lo que induce daño de las células del revestimiento vascular e interfiere en la dilatación y constricción de los vasos sanguíneos, favoreciendo de esta manera al endurecimiento de las arterias e impidiendo la irrigación de sangre al propio corazón.²⁰

Karmín²¹ en su estudio encontró que este aminoácido interfiere con la inhibición alostérica de la enzima hidroximetilglutaril-CoA (HMGCoA) reductasa por las LDL, por lo que un pequeño incremento de la concentración plasmática de hcys estimula la producción de colesterol, aumentando la citotoxicidad en las células endoteliales^{22,23}, proliferación de células musculares lisas y plaquetas, así como la oxidación y modificación de las partículas de LDL. La alteración de las lipoproteínas plasmáticas, debido al incremento en la concentración de hcys, ha sido observada en más de un 30% de los individuos diabéticos no insulino dependientes con enfermedades vasculares; siendo la aterosclerosis la principal causa de muerte en estos pacientes.²⁴

Lo antes expuesto, podría explicar el motivo por el cual algunas personas sobreviven muchos años a pesar de tener hipercolesterolemia; mientras que otras que llevan una dieta sana y tienen concentraciones normales de colesterol padecen vasculopatías periféricas o mueren de una apoplejía o de un infarto al miocardio. Las investigaciones actuales apuntan a una relación entre el colesterol total y la hcys de las enfermedades

cardiovasculares. No obstante, se deben determinar otros factores de riesgo (factores de la coagulación, concentración de estrógenos en mujeres postmenopáusicas, concentraciones elevadas de hierro). El hecho de mantener la concentración de hcys dentro de los valores de referencia no es por sí mismo un seguro de vida.²⁰

En tal sentido, en la muestra en estudio se encontró una concentración sérica normal de colesterol, triglicéridos, LDL-c, HDL-c y VLDL-c en los pacientes con LES, lo cual es un hallazgo inusual en los pacientes con LES, resultado que probablemente pueda explicarse probablemente al estado inactivo de la enfermedad y al uso de drogas hipolipidémicas y de esteroides. En contraste a lo anteriormente, Santos²⁵ encontró alteración del perfil lipídico caracterizado por una hipertrigliceridemia y una dislipoproteinemia.

Adicionalmente, se encontró que los pacientes con LES presentaban niveles de tensión arterial normal, a pesar que en la investigación había pacientes diagnosticados con HTA. Este hallazgo difiere de otros estudios de carácter epidemiológico,^{2,26,27} en donde la HTA constituyó uno de los principales factores de riesgo cardiovascular que con mayor frecuencia se presentan en esta patología. Este resultado podría explicarse debido a que los pacientes se encontraban con la enfermedad en un estado inactivo y además presentaban tratamiento con anti-hipertensivos.

Por lo anteriormente expuesto, se puede concluir que las alteraciones en la concentraciones de colesterol total y de LDL-colesterol tanto en pacientes con LES como en individuos aparentemente sano podría deberse a un efecto directo de la homocisteína. Por otra parte, el hecho de presentar ciertos parámetros clínicos (tensión arterial) y/o parámetros bioquímicos (Glucosa, perfil lipídico y hcys) dentro del valor de referencia, no descarta que un individuo con o sin alguna patología per se esté exento de presentar una complicación cardiovascular.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1) Meesteer E., Hjalmar H., Spronk H., Hamulyak K., Rosing J., Rowshali A., teen Berge J.M., teen Cate H.() The inflammation and coagulation cross-talk in patients with systemic lupus erythematosus. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2007; 18:21-28.
- 2) Bruce I.N, Urowitz M.B, Gladman D. Risk factors for coronary heart disease in women with Systemic Lupus Erythematosus: the Toronto Risk Factor Study. *Arthritis Rheumatology* 2003; 48 (11):3159-167.
- 3) Bruce I.N. Atherogenesis and autoimmune disease: the model of lupus. *Lupus* 2005; 14:688-690.
- 4) Zeller C. y Appenzeller S. Cardiovascular disease in systemic lupus erythematosus: The role of traditional and lupus related risk factors. *Current Cardiology Reviews* 2008; 4: 116-122.
- 5) Bruce I., Urowitz M., Gladman D., Hallet D. Natural history of hypercholesterolemia in systemic Lupus erythematosus. *Rheumatology* 1999; 43:924-9.
- 6) Alvarenga, F. Lupus Eritematoso Sistémico, nuevos marcadores de riesgo para Aterotrombosis. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia* 2006; 87 (3): 300-306.
- 7) Soubrier M., Mathew S., Dubost L. Atheroma and Systemic Lupus Erythematosus. *Joint Bone Spine* 2007; 74:566-670.
- 8) Menéndez A. y Fernández J. Metabolismo de la homocisteína y su relación con la aterosclerosis. *Revista Cubana de Investigaciones Biomedicas* 1998; 18(3):155-168.
- 9) Gaustadnes M., Rüdigr N., Rasmussen K., Inerslev J. Intermediate and Severe Hyperhomocysteinemia with Thrombosis: A study of Genetic Determinants. *Revista Thromb Haemost* 2000; 83: 554 - 558.
- 10) Lorenzatti A., Guzman L., Cuneo C. Nuevos factores de riesgo cardiovascular. *Revista de la Federación Argentina de Cardiología* 1999; 28: 539 - 544.
- 11) Salas Z., Cantú P., Berrún L., González B. Polimorfismo de la Metilentetra Hidrofolato Reductasa y su asociación con los defectos del tubo Neural. *Revista de la Facultad de la Salud Pública y Nutrición* 2001; 2 (3).
- 12) Petri M., Roubenoff R, Dallal G, Nadeau M, Selhub J, Rosenberg I. Plasma homocysteine as a risk factor for atherothrombotic event in systemic lupus erythematosus. *Lancet* 1996; 348(9035):1120-4.
- 13) OMS. Dieta, nutrición y prevención de enfermedades crónicas. Informe de un Grupo de Estudio de la OMS. Serie de Informes Técnicos 1990; 797.
- 14) Adult Treatment Panel III 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). *JAMA* 2001; 285: 2486-496.
- 15) Lu B, Zhang S, Wen J, Yang Y, Yang G, Zhang Z *et al.* The New Unified International Diabetes Federation/ American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Metabolic Syndrome Definition: Does it correlate better with C-reactive protein. *J Int Med Res* 2010, 38:1923-32.
- 16) Ueland P, Refsum H, Stabler S, Malinow M, Andreson A, Allen R. Total Homocysteine in plasma o serum: methods and clinical applications. *Clin Chem* 1993; 39:1764-1769.
- 17) Martínez-Berriotxo A, Ruiz-Irastorza G, Arberas M. Homocisteína plasmática en pacientes con lupus eritematoso sistémico. *Med Clin (Bar)* 2003; 120 (18):681-5.
- 18) Rasmussen K, Moller J, Lyngbak M. Within-person variation of plasma homocysteine and effects of posture and tourniquet application. *Clin Chem* 1999; 45:1850-5.
- 19) Pezzini A, Del Z, Padovani A. Homocysteine and cerebral ischemia: pathogenic and therapeutical implications. *Curr Med Chem*, 2007; 14(3):249-63.
- 20) Garcés P, Morón A, Gárces A, Garcés A. Disminución de homocisteína plasmática con vitamina B6 y B12 y ácido fólico. Su efecto en la concentración de los lípidos en pacientes con hiperlipoproteinemia secundaria tipo IV, con y sin tratamiento con Lovastatina. *ALAN* 2006; 56(1):36-42.
- 21) Karmin O., Lynn E., Chung Y., Siw Y., Man R., Choy P. Homocysteine stimulates the production and secretion of cholesterol in hepatic cells. *Bioch Biophys Acta* 1998; 1393:317-324.
- 22) Wang X. A theory for the mechanism of homocysteine-induced vascular pathogenesis. *Med Hypotheses* 1999; 53(5):386-394.
- 23) Stanger O. y Weger M. Interactions of homocysteine, nitric oxide, folate and radicals in the progressively damaged endothelium. *Clin Chem Lab Med* 2003; 41(11):1444-454.

24. Becker A, Kostense P, Bos G, Heine R, Dekker J, Nijpels G, Bouter L, Stehouwer C. Hyperhomocysteinaemia is associated with coronary events in type 2 diabetes. *J Intern Med* 2003; 253(3):293-300.
25. Santos M, Vinagre F, Da Silva J, Gil V, Fonseca J. Cardiovascular risk profile in systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis: a comparative study of female patients. *Acta Reumatol Port* 2010; 35: 325-332.
26. Bessant R, Duncan R, Ambler G, Swaton J, Isenberg D, Gordon C, Rahman A. Prevalence of conventional and lupus-specific risk factors for cardiovascularArthritis Care and Research 2006; 55(6), 892-899.
27. Erdozain JG1, Villar I, Nieto J, Ruíz-Irastorza GPeripheral arterial disease in systemic lupus erythematosus: prevalence and risk factors. *J Rheumatol*. 2014 Feb;41(2):310-7.