

## Revisiones

### • Homocisteína: factor de riesgo cardiovascular

Una revisión sobre la función de la homocisteína, su metabolismo y su importancia en el estudio del riesgo cardíaco.

Pag. 6

## Novedades y Agenda

- Variantes genéticas de PCR y su valor pronóstico en el proceso inflamatorio crónico
- Microalbuminuria: buen predictor de insuficiencia renal en hipertensión

Pag. 8

## Artículos de investigación

### Enfermedad de Chagas: estudios serológicos y electrocardiográficos en comunidades Wichi y Criolla de Misión Nueva Pompeya, Chaco, Argentina

Edgardo Moretti 1, Irma Castro 1, Claudio Franceschi<sup>2</sup>, Beatriz Basso<sup>1</sup>

1: Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Córdoba y Coordinación Nacional de Control de Vectores, Argentina.

2: Centro Interdepartamental Luigi Galvani, Facultad de Medicina de la Universidad de Bologna, Italia.

Publicado con la autorización de Memorias do Instituto Oswaldo Cruz, Río de Janeiro, Brasil. La cita original del trabajo es: E. Moretti, I. Castro, C. Franceschi, B. Basso. Chagas disease: serological and electrocardiographic studies in Wichi and Creole communities of Misión Nueva Pompeya, Chaco, Argentina. Mem. Inst. Oswaldo Cruz 105:621-626.2010

#### Resumen

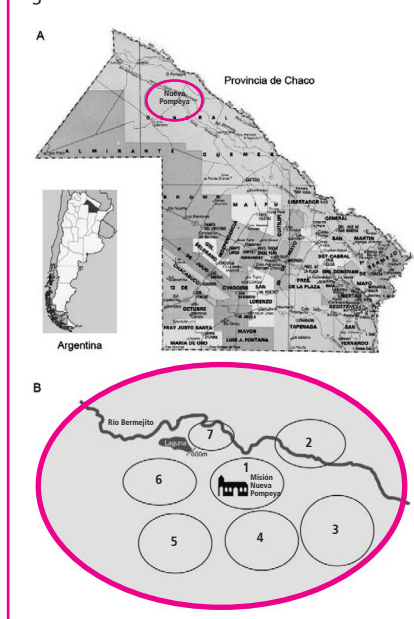
La Enfermedad de Chagas, producida por el *Trypanosoma cruzi*, afecta a aproximadamente 16 millones de personas en América Latina y 75 a 90 millones se encuentran en situación de riesgo. Asimismo, la enfermedad se está urbanizando y globalizando debido a las frecuentes migraciones. Existen regiones de alta prevalencia de infección, como las provincias del noreste argentino, Chaco y Formosa y toda la región fitogeográfica conocida como el Gran Chaco. En la provincia del Chaco, Argentina, se encuentran parajes habitados por poblaciones originarias como Wichi y Tobas, entre otros. Con estas poblaciones conviven criollos, productos del mestizaje con colonizadores e inmigrantes principalmente europeos. En general, se acepta que en la fase crónica de la enfermedad entre el 25 y el 30 % de los individuos desarrolla algún grado de patología cardíaca, siendo el bloqueo completo de rama derecha la alteración más típica descripta hasta el momento. El objetivo del presente trabajo fue estudiar la prevalencia de infección chagásica en población wichi y criolla de Misión Nueva Pompeya, en la zona conocida como el Monte impenetrable chaqueño,

así como su perfil electrocardiográfico, con el objetivo de conocer la incidencia y el tipo de cardiopatía producida por la Enfermedad de Chagas en esta región.

#### Introducción

La enfermedad de Chagas es una antroponosis que afecta a casi 16 millones de personas en América Latina y es la causa de que 75 a 90 millones de personas se encuentren en riesgo de infección (1). El agente etiológico, *Trypanosoma cruzi*, se transmite por vectores como el Triatoma infestans, Pastrongilus megistus y Rhodnius prolixus, entre otros, así como a través del tracto digestivo y por contacto interhumano: congénito, a través de transfusiones o trasplantes. Debido a las migraciones, esta última vía hizo posible la diseminación de la infección a áreas tradicionalmente libres de esta enfermedad, como Estados Unidos de América y algunos países de Europa (12, 15, 16). Existen áreas de alta prevalencia de la infección en diversas regiones de América Latina incluyendo las provincias del noreste argentino como Chaco y Formosa, habitadas por una población criolla y nativa americana como son las comunidades Wichi y Toba entre otros.

Figura 1



Por causas que aún se desconocen, existe un gran número de individuos infectados en los cuales los parásitos no causan enfermedad aparente. En contraste, muchos años después de la infección original, el 25 a 30 % de los pacientes desarrollan una enfermedad que afecta en primer término al corazón o el sistema digestivo (1). La cardiopatía chagásica crónica presenta

# Artículos de investigación - Enfermedad de Chagas: estudios serológicos y electrocardiográficos en comunidades Wichi y Criolla en Misión Nueva Pompeya, Chaco, Argentina.

una evolución variable. Algunos autores encontraron que los factores de riesgo asociados, tales como hipertensión, aterosclerosis, diabetes mellitus, obesidad y hábito de fumar entre otros, influyen sobre la severidad de la cardiopatía chagásica (11) La mayoría de los estudios sobre el perfil cardíaco han sido realizados en poblaciones rurales, predominantemente criollos.

El objetivo de este trabajo fue investigar la prevalencia de infección de Chagas en un área de la provincia del Chaco, Argentina, conocida como El Impenetrable y analizar el perfil electrocardiográfico de la población Wichi, comparándola con la de la población Criolla de la misma región.

## Pacientes, materiales y métodos

**Población en estudio:** individuos de las comunidades Wichi y Criolla del área urbana y rural de Misión Nueva Pompeya, un pueblo situado en el monte chaqueño conocido como El Impenetrable, localizado en la región noroeste de la provincia de Chaco, Argentina (Fig. 1 A). Como se muestra en la figura 1B, la población urbana se localiza en la zona 1 y la población rural en las zonas 2 a 7.

**Muestras:** Fueron tomadas de sangre venosa en adultos y de sangre capilar en niños. En el primer caso, el suero fue separado y conservado a -20°C hasta su uso. La sangre capilar fue conservada en glicerina tamponada a temperatura ambiente (Serokit).

**Métodos serológicos:** las muestras se analizaron por ELISA y Hemaglutinación Indirecta utilizando kits comerciales (Wiener lab.) siguiendo las instrucciones del fabricante. Se utilizó también inmunofluorescencia indirecta con antígeno preparado en nuestro laboratorio, como fue descrito previamente (3). Las reacciones se llevaron a cabo utilizando una técnica convencional con anti-inmunoglobulina humana total conjugada con isotiocianato de fluoresceína. En sangre capilar se utilizó ELISA y las muestras positivas se confirmaron con muestras de sangre venosa utilizando los tres métodos descriptos.

**Estudios electrocardiográficos:** Para el registro de los electrocardiogramas (ECG) se utilizaron electrocardiógrafos marca Fukuda, con fuente de energía eléctrica local o mediante generador de corriente. Se realizó ECG convencional de doce derivaciones (seis del plano frontal y seis del plano horizontal) con derivación D2 prolongada para control del ritmo. En caso

Tabla I

**Prevalencia de serología positiva para enfermedad de Chagas en poblaciones Criolla y Wichi de Nueva Pompeya, Chaco, Argentina**

Grupo étnico	Casos n	Positivos n (%)
Wichi	367	261 (71,1)
Criollo	232	144 (62,1)
Total	599	405 (67,6)

Odds ratio: Wichi vs. Criollo 1,5 (1,05 – 2,16) p<0,0027

Tabla II

**Prevalencia serológica por área geográfica en zonas rurales y urbanas de Nueva Pompeya, Argentina.**

Área	Casos n	Positivos n (%)
1	240	137 (57,1)
2	28	20 (71,8) <sup>a</sup>
3	65	54 (83,1) <sup>a</sup>
4	61	46 (75,4) <sup>a</sup>
5	58	47 (81,0) <sup>a</sup>
6	18	16 (88,9) <sup>a</sup>
7	37	24 (64,9) <sup>b</sup>

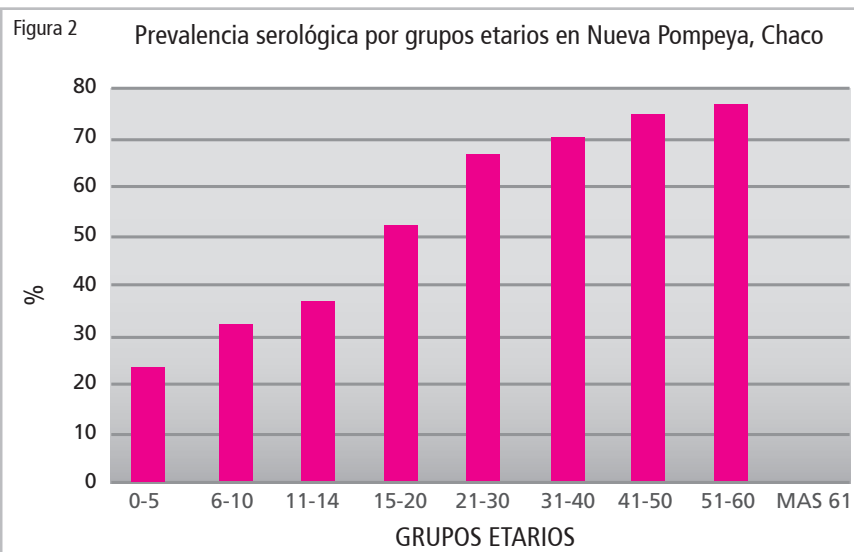
a: p < 0,0001 (Área 1 vs. áreas 2-6); b: p < 0,017 (área 1 vs. área 7).

Tabla III

**Prevalencia serológica entre niños en zonas rurales (pueblos) y urbanas de Nueva Pompeya, Argentina**

Área	Casos n	Positivos n (%)
Rural (2-7)	88	26 <sup>a</sup> (29,6)
Urbana (1)	107	5 <sup>a</sup> (4,7)
Total	195	-

a: Odds ratio 8,55 (2,92-26,91) p< 0,000006



## Artículos de investigación - Enfermedad de Chagas: estudios serológicos y electrocardiográficos en comunidades Wichi y Criolla en Misión Nueva Pompeya, Chaco, Argentina.

de encontrar alteraciones, se prolongó el registro para asegurar su permanencia o transitoriedad. Las alteraciones electrocardiográficas fueron informadas según criterios establecidos (13). Además, se realizó anamnesis habitual y examen clínico completo, con especial énfasis en el aparato cardiovascular. Se interrogó sobre antecedentes de patologías concurrentes conocidas en el individuo y en el grupo familiar, así como tratamientos realizados. Ética: Los procedimientos se llevaron a cabo de acuerdo a las normas de ética de la declaración del Helsinki (1975) revisada en 1983. La investigación fue sometida a revisión por los comités de Ética de la Universidad de Bologna y el Hospital Universitario de Maternidad y Neonatología, Universidad Nacional de Córdoba, Argentina. Para llevar a cabo este estudio se contó con la autorización del Ministerio de Salud de la provincia de Chaco.

Las personas que voluntariamente participaron en el estudio fueron informadas de los objetivos a través de traductores de su propia comunidad y se les leyó el consentimiento a firmar tanto en lengua Wichi como en español.

### Resultados

La tabla I muestra la prevalencia de serología positiva para Chagas en ambos grupos estudiados. Como puede observarse, la prevalencia en la población Wichi fue del 71,1 %, mientras que en la población Criolla fue del 62,1%.

Analizando la distribución de seroprevalencia de acuerdo al hábitat de los sujetos estudiados (Tabla II, Fig. 1B) se observó que la prevalencia en individuos habitantes del área urbana de Misión Nueva Pompeya (Área 1) fue del 57,1% mientras que en áreas rurales osciló entre 64,9-88,9%, con un promedio de 77,5%. La diferencia fue estadísticamente significativa al comparar la prevalencia en las áreas urbanas con la de los parajes circundantes y el total de la población rural ( $p < 0.0001$  comparando área 1 con áreas 2-6  $p < 0.017$  vs. zona 7). Es de interés destacar que en el área 2, único paraje habitado casi exclusivamente por población Criolla, la prevalencia fue muy alta, similar a otras áreas habitadas por población Wichi.

En niños en edad escolar, las diferencias fueron muy amplias dependiendo del lugar de residencia (área urbana o rural). En el área rural se encontró una tasa de infección del 29,6% mientras que en áreas urbanas se registro una tasa de infección del 4,7% según lo muestra la tabla III.

Tabla IV

**Prevalencia serológica en poblaciones Wichi y Criollas en zona urbana (Nueva Pompeya) y zonas rurales aledañas**

Grupo étnico	Wichi <sup>a</sup>		Criollo <sup>b</sup>	
	Casos n	Positivos n (%)	Casos n	Positivos n (%)
Zona urbana	62	40 (64,5)	128	71 (55,5)
Zona rural	235	180 (76,6)	82	61 (74,3)

a: Odds ratio (OR) 1,77 (0,90-3,47)  $p < 0,1$  (no significativo); b: OR 2,25 (1,15-4,42)  $p < 0,016$

Tabla V

**Resultados electrocardiográficos patológicos en poblaciones serológicamente positivas de enfermedad de Chagas**

Serología/grupo étnico	Wichi ECG patológico/total de sujetos estudiados (%)	Criollo ECG patológico/total de sujetos estudiados
Positivo	55/204 (26,9)	40/121 (33,1)
Negativo	12/70 (17,1)	16/74 (21,6)

El análisis por edad en ambas poblaciones como un todo (Fig 2) mostró una tasa de infección alta desde la infancia. Así es que en niños de 0-5 años, la prevalencia encontrada alcanzó a 21% y fue mayor al 50% a los 20 años. A partir de los 30 años, se observó una meseta cercana o algo superior al 70%.

Cuando cada comunidad se investigó en relación al lugar de residencia, se observó que la seropositividad de la comunidad Wichi fue del 64,5% en zonas urbanas y el 76,6 % en zonas rurales. Esta diferencia no fue estadísticamente significativa (Odds ratio: 1,77). En cambio, en la población Criolla se observó una diferencia estadísticamente significativa: 55,5 % en el área urbana y 74,3 % en el área rural (Odds ratio: 2,25). Tabla IV.

En relación con los estudios electrocardiográficos, la prevalencia de alteraciones en el ECG fue de 26,9% entre la población Wichi y 33,1% en la Criolla (Tabla V), con un promedio de edad de 46 a 52 años, respectivamente (datos no mostrados). En la población con serología negativa para enfermedad de Chagas, la frecuencia de ECG alterado fue de 17,1% y 21,6 % respectivamente.

Como puede verse en la tabla VI, la alte-

ración más común en el ECG en la población Wichi fue el hemibloqueo anterior izquierdo (HBAI), que fue observado en el 36,4 de los pacientes con ECG patológicos tanto aislado como asociado a otras anormalidades. Un grupo de seis pacientes (10,9%) mostró hemibloqueo anterior incompleto. También fueron frecuentes las alteraciones primarias de repolarización ventricular (APRV) que sumaron el 21,8 % de los casos de enfermedad cardíaca detectada por ECG. El bloqueo de rama derecha (BRD) se observó en un solo paciente. No se observó bloqueo atrioventricular o bradicardia, que sugiriera enfermedad del nódulo sinusal. Se observó arritmia ventricular moderada. En 16,4% de los pacientes hubo desviación a la izquierda del eje eléctrico del complejo QRS mayor del  $-30^\circ$ , en ausencia de otros factores que lo justifiquen.

En la población Criolla los hallazgos fueron: 27,5% de HBAI, 22,5% de hemibloqueo anterior incompleto, 10% de APRV y 5% de BRD. Nuevamente la incidencia de BRD fue baja (10%) pero más alta que la observada en la población Wichi. El 17,5% de los pacientes presentó desviación a la izquierda del eje eléctrico QRS mayor de  $-30^\circ$ .

# Artículos de investigación - Enfermedad de Chagas: estudios serológicos y electrocardiográficos en comunidades Wichi y Criolla en Misión Nueva Pompeya, Chaco, Argentina.

Tabla VI

## Alteraciones electrocardiográficas en pacientes con serología positiva para Enfermedad de Chagas

Alteración	Población Wichi n = 55 (%)	Población Criolla n = 40 (%)
Hemibloqueo anterior izquierdo	20 (36,4)	11 (27,5)
Hemibloqueo ant. Izquierdo incompleto	6 (10,9)	9 (22,5)
Alteración primaria de la repolarización ventricular	12 (21,8)	4 (10,0)
Bloqueo incompleto de rama derecha	7 (12,7)	2 (5,0)
Bloqueo completo de rama derecha	1 (1,8)	4 (10,0)
Eje Eléctrico -30 a -45	9 (16,4)	7 (17,5)
Extrasístoles ventriculares	4 (7,2)	3 (7,5)
Extrasístoles supraventriculares	4 (7,2)	1 (2,5)
Hipertrofia ventricular izquierda	2 (3,6)	6 (15,0)
Hipertrofia auricular izquierda	1 (1,8)	3 (7,5)
Bradicardia sinusal	2 (3,6)	4 (10,0)
Trastorno de conducción de rama derecha	2 (3,6)	1 (2,5)
Bloqueo completo de rama izquierda	0	2 (5,0)
Bloqueo incompleto de rama izquierda	0	1 (2,5)
Hemibloqueo posterior izquierdo	0	1 (2,5)
Fibrilación auricular	0	2 (5,0)
Fibrosis septal	0	1 (2,5)
Isquemia subepicárdica	0	1 (2,5)
Taquicardia supraventricular	0	1 (2,5)

La cantidad total de alteraciones es mayor que el número de pacientes debido a la asociación de enfermedades

En ambas poblaciones todos los pacientes fueron asintomáticos sin antecedentes de enfermedad cardiovascular. Sólo tres pacientes con hipertensión no detectada anteriormente en la población Wichi y siete en la población criolla mostraron factores de riesgo de enfermedad cardíaca. Todos estos pacientes eran mayores de 60 años.

### Discusión

En el área estudiada del Impenetrable, en la provincia de Chaco, Argentina, la prevalencia de enfermedad de Chagas fue sumamente alta. De hecho, los resultados indican que la prevalencia serológica fue más de 10 veces mayor tanto para la población Wichi como Criolla que el promedio para el país (14). Las diferencias encontradas entre las dos poblaciones fueron relacionadas con el hábitat más que con la etnia, ya que la mayor prevalencia fue observada en individuos de zonas rurales y hubo un mayor impacto en los niños, lo que demuestra un incremento del riesgo de infección en individuos de hábitat rural. De hecho, las viviendas de la zona urbana y rural son bastante diferentes y la presencia de vectores es mucho mayor en la zona rural, donde las viviendas están

construidas con adobe y en forma precaria, con techos de paja que facilitan la colonización de los vectores. En cambio, en la zona urbana las casas son de ladrillo. Es de interés destacar que la mayor diferencia entre población rural y urbana adulta corresponde a los criollos. Estos hallazgos eran de esperar, considerando que en los años '80 se produjo el asentamiento de un barrio Wichi en la zona urbana de Misión Nueva Pompeya y muy probablemente los adultos Wichi hayan nacido en casas rurales y se hayan mudado luego a esta zona urbana, ya infectados. Es importante notar que en los individuos estudiados, incluso antes de los 20 años, la tasa de infección alcanza al 50% y que existe una marcada diferencia entre niños que habitan en zonas rurales (29,5%) y urbanas (4,6%).

Estos resultados muestran claramente la importancia de la implementación de políticas que permitan aumentar el control, la vigilancia epidemiológica y el mantenimiento de medidas de salud sustentables y mantenidas a lo largo del tiempo. La cardiopatía chagásica crónica ocurre en Argentina con una frecuencia de 25 a 30% de individuos chagásicos, depen-

diendo de los autores y del área geográfica estudiada (17). Resultados similares se han obtenido en Brasil (9). Estos informes coinciden con los resultados mostrados en el presente artículo, en el que la incidencia de alteraciones electrocardiográficas fue de 26,9% en Wichis y 33,1% en Criollos con una incidencia aparentemente un poco mayor en hombres, aunque estadísticamente no significativa.

En relación con las características de las alteraciones del ECG, predominan los trastornos de la conducción intraventricular, arritmias ventriculares y APRV, las cuales son anomalías no específicas que ocurren tanto aisladas como asociadas. En la mayoría de los estudios llevados a cabo con pacientes seropositivos de áreas endémicas el BRD es la anomalía más frecuente. Así es que Rosebaum y Alvarez (17) informaron BRD en el 55,7% de pacientes con cardiopatía chagásica en Argentina, mientras que de acuerdo a Santamarina, (19) el BRD correspondía al 72,3% de las alteraciones de la conducción intraventricular, solo o asociado con HBAI o menos frecuentemente posterior izquierdo. En Brasil (9) informaron una prevalencia de 48,3% para BRD. En

## Artículos de investigación - Enfermedad de Chagas: estudios serológicos y electrocardiográficos en comunidades Wichi y Criolla en Misión Nueva Pompeya, Chaco, Argentina.

contraste con estos resultados un estudio de la comunidad Toba migrada de la provincia de Chaco a la ciudad de Rosario, Argentina, el 28% de los pacientes chagásicos mostraron alteraciones en el ECG y sólo en el 13,5 % se detectó BRD (7). Estos autores notaron que la prevalencia de HBAI es significativamente mayor en individuos que han pasado más de 20 años en áreas altamente endémicas. Estos hallazgos son consistentes con los resultados del presente trabajo, que informa el HBAI como el desorden más común, encontrándose en 36,4% de los pacientes chagásicos de la población Wichi y el 37,8% de la población Criolla, todos ellos residentes permanentes en el área. Es interesante notar que esta anomalía estuvo predominantemente presente en individuos asintomáticos menores de 50 años (menores de 40 en los individuos Wichi) con exámenes clínicos normales y sin evidencia clínica de otras patologías que pudieran causarla. Sólo en tres individuos Wichi y cuatro criollos se detectó hipertensión asintomática e inaparente.

En este estudio el BRD fue raro y tuvo una clara tendencia a la baja prevalencia en la población Wichi: 1,8% vs. 10% en criollos. Estos resultados fueron similares a los informados por Basso y cols (4) en un estudio de seguimiento a lo largo de 30 años realizado sobre una población Criolla y Huarpe en la provincia de Mendoza. La frecuencia de BRD también fue cercana a la reportada por Dávila y cols. (7) en la comunidad Toba de Rosario. En contraste, fue significativamente menor que la informada por otros autores.(17, 19). Los resultados de este trabajo no permiten explicar las diferencias, sin embargo se abre una perspectiva muy interesante para el estudio de la dinámica de la infección y enfermedad en áreas hiperendémicas, con población que ha estado cohabitando con los vectores y los parásitos desde mucho tiempo atrás. En este sentido es importante destacar la baja prevalencia de BRD, particularmente en la población Wichi. Además, la presencia de esta alteración en 1/13 de los individuos no chagásicos de la población Wichi y 3/18 de la población criolla, sugiere que la enfermedad de Chagas no tendría un impacto particular en la ocurrencia de BRD, por lo menos en el grupo estudiado aquí. La misma tendencia fue observada en relación con PVRA y HBAI que muestran frecuencias similares en chagásicos y no chagásicos (datos no mostrados). Se necesitarán estudios posteriores para confirmar esta

tendencia y tratar de encontrar las causas. La influencia de la tríada huésped-parásito-ambiente todavía permanece desconocida. Aunque existen numerosos estudios acerca de la influencia del linaje del parásito, este no parece ser el único factor involucrado y existe una considerable controversia a este respecto. Sanchez y Guillen (17) establecen en un trabajo de 2006 que "la relación entre genotipos y características biológicas en las cepas de *T. cruzi* todavía se está debatiendo y no está claramente comprendido". Además, Añez y cols (2) informaron que "la predominancia de *T. cruzi* 1 humano aislado en Venezuela asociado a síntomas severos en pacientes chagásicos infectados por esta línea no corroboran la inocuidad de *T. cruzi* 1 en humanos". Además, observando las características genéticas del huésped, las poblaciones Criolla y Wichi en nuestro estudio no muestran diferencia ni en términos de susceptibilidad a la infección ni de incidencia y perfil de la enfermedad cardíaca, excepto por las diferencias en la incidencia de BRD, lo cual debe ser confirmado estudiando una mayor cantidad de casos. Estos hallazgos sin embargo, no descartan posibles influencias genéticas, tomando en consideración que la definición de "criollo" hace referencia al producto de mestizaje entre españoles e indígenas. Finalmente, el entorno, incluyendo hábitos, alimentación y otros factores que no han sido totalmente clarificados a la fecha también podrían tener una influencia en la dinámica de la infección, incluyendo la resistencia natural de individuos que han convivido con el parásito y el vector por más de 60 años, pero no se infectaron o no desarrollaron anticuerpos contra el parásito. En síntesis, de acuerdo a la opinión de Devera y cols (8) es probable que "la interacción de diferentes clones infectantes del *T. cruzi* y del huésped humano determinen la morbilidad de la enfermedad".

En conclusión, desde el punto de vista de la salud, este trabajo claramente demuestra la necesidad de implementación de una política de prevención continua y sustentable en esta amplia área del país. En este sentido Briceño (5) demuestra claramente los beneficios económicos y sociales de la prevención de la enfermedad. Del mismo modo, Pinto y Borges Díaz (10) destacan los aspectos culturales y sociales que deben tenerse en cuenta para la prevención del control de la endemia chagásica. Desde la perspectiva de la enfermedad cardíaca, el presente estudio

muestra una realidad que difiere de la clásicamente aceptada y plantea preguntas que no pueden ser respondidas con el conocimiento actual sobre la materia. ■

### Referencias

1. Andrade ZA, Andrade SG 1979. Patología. In Z Brenner, AZ Andrade, Trypanozoma cruzi e doença de Chagas, Guanabara Koogan, Rio de Janeiro, p. 199-248. 1979
2. Añez N, et.al. Trop Med Intl Health 29: 1319-1326. 2004
3. Basso B, et.at. Parasitol 47:15-21. 1987
4. Basso G, Basso R, Bibiloni A. Investigaciones sobre la enfermedad de Chagas-Mazza, Buenos Aires, 280 pp. 1978
5. Briceño Leon R2007. Pub OPS/CD/426-06, p. 219-230. 2007
6. Coura JR 2007. Mem Inst Oswaldo Cruz 102: 113-122. 2007
7. Dávila H, et.al. Medicina (B Aires) 47: 154-158. 1987
8. Devera R, et.al. Mem Inst Oswaldo Cruz 98: 1-12. 2003
9. Días E, et.al. Circulation 14: 1035-1060. 1956
10. Días JCP, et.al. Cienc Cult 31 (Suppl.): 105-118. 1979
11. Diez C, et.al. FEMS Immunol Med Microbiol 48: 26-33. 2006
12. Kirchoff LV, et.al. N Engl J Med 329: 639-644. 1993
13. Lázzari JO, et.al. Rev Panam Salud Pública 4: 317-330. 1998
14. Moncayo A, et.al. Mem Inst Oswaldo Cruz 104 (Suppl. 1): 17-30. 2009
15. Moretti E, et.al. Pub OPS/CD/426-06, p. 167-178. 2007
16. Paricio-Talayero JM, et.al. Enferm Infecc Microbiol Clin 26: 609-613.2008
17. Rosenbaum MB, et.al. Am Heart J 50: 492-527. 1955
18. Sánchez-Guillén MC, et.al. Mem Inst Oswaldo Cruz 101: 585-590. 2006
19. Santamarina NO 1981. Rev Fed Arg Cardiol 10: 154-160. 1981

### Agradecimientos:

Los autores agradecen a María Cristina Dasso, Zelda Franceschi, Diego Gauna, Patricia Gil, Andrea Tarditti, Olga Zorrilla, María L. Sánchez, Sabina Maguna, Ianina Moretti Basso, Julio Sosa y los miembros de la comunidad Wichi, principalmente María E. Polo y Fabían Matorras, que participaron en distintas partes del trabajo. Asimismo, a Oscar Bottasso, Juan Beloscar, al Director y personal del Hospital de Nueva Pompeya, a las FM locales, Maestras y Líderes comunitarios por su valiosa y desinteresada colaboración.

# Homocisteína: factor de riesgo cardiovascular

Cristina Crepaldo - Gustavo Capriotti  
Centro de Investigación y Biotecnología (CIBIO) Wiener lab.

La homocisteína es un aminoácido sulfurado, intermediario natural en el metabolismo de la metionina, un aminoácido esencial aportado al organismo por la dieta. Cuando se produce un desbalance en este metabolismo y como consecuencia aparece exceso en la producción de homocisteína, éste se ve reflejado en un aumento en el torrente sanguíneo. El hígado y los riñones remueven el exceso de homocisteína de la sangre.

En muchos individuos con enfermedad renal o hepática, deficiencias nutricionales, errores congénitos de metabolismo de la homocisteína o ingestión concomitante de fármacos, los niveles de homocisteína pueden elevarse más de lo normal y conducir a estados de salud adversos.

Se describieron errores congénitos relacionados con el metabolismo de degradación de la homocisteína en niños, los que conducían a niveles circulantes extremadamente altos. Estos resultaban en retraso mental y muerte temprana, frecuentemente causada por eventos cardiovasculares. Luego de estudios post-mortem de una gran cantidad de casos similares, se vio un patrón emergente de arteriosclerosis debido a la formación de placas fibrosas y pérdida de la elasticidad de los vasos sanguíneos. Se concluyó entonces que los niveles severamente elevados de la homocisteína eran directamente responsables de las lesiones en individuos con defectos genéticos relacionados con el metabolismo de este aminoácido. (1)

Posteriormente se postuló que una elevación moderada de la homocisteína debido a mutaciones heterocigotas en los genes relacionados con el aminoácido o por niveles bajos de vitamina del complejo B puede también aumentar el riesgo cardiovascular en la población en general.

A fines de los 90, los niveles de homocisteína elevados ya se consideraban un factor de riesgo independiente para la enfermedad cardiovascular. Esta conclusión fue avalada también en 1995, un trabajo publicado en JAMA, en informando los resultados de 27 estudios llevados a cabo sobre 4000 individuos. (2)

De acuerdo a estudios recientes se considera que disminuyendo los niveles de homocisteína total en plasma, puede reducirse la probabilidad de riesgo isquémico cardíaco.

## Metabolismo de la homocisteína

La figura 1 muestra los pasos del metabolismo de la homocisteína, intermediario en el metabolismo de la metionina.

La homocisteína es convertida nuevamente en metionina por remetilación en el ciclo del folato o metabolizada a cisteína por trans-sulfuración.

En el metabolismo de la homocisteína se requiere folato y el complejo vitamínico B6 / B12.

## Hiperhomocisteinemia y determinación de riesgo

### Aumento de la mortalidad

Los valores elevados de homocisteína plasmática constituyen un factor de riesgo independiente en la enfermedad cardiovascular así como en la mortalidad relacionada con causas extra cardiovasculares.

En estudios prospectivos llevados a cabo sobre 2127 hombres y 1639 mujeres a lo largo de 4 años se observó que niveles elevados de homocisteína plasmática estaban directamente relacionados con un incremento de la mortalidad. La población se dividió en quintiles basándose en el valor plasmático inicial y seguido de la sobrevivencia. Luego de ajustar los valores para otros riesgos cardiovasculares se observó una mortalidad creciente en relación 1; 1,3; 2,02; 2,48; y 3,56 para los 5 quintiles. Los autores del estudio concluyeron que luego de un ajuste multivariable, un aumento en 5  $\mu\text{mol/l}$  de homocisteína total, se relacionaban en aumentos de la mortalidad por causas generales en un 49% y por causas cardiovasculares en un 50%. (3)

### Aumento de síndromes coronarios agudos

Existe en la actualidad suficiente evidencia epidemiológica como para sugerir que incrementos moderados en la homocisteína plasmática aumentan los eventos cardiovasculares. Sin embargo ¿Qué sucede en los episodios coronarios agudos con angina inestable o infarto de miocardio? Esta situación fue estudiada en 440 admisiones consecutivas en unidades coronarias. (4) Se determinó homocisteína en cada uno de los pacientes diagnosticados en estas situaciones. De los pacientes que

sobrevivieron los primeros 28 días se observó que en los pacientes con mayor valor de homocisteína plasmática era más probable encontrar complicaciones posteriores al primer evento.

Estos datos sugieren que la determinación de homocisteína puede ser un buen predictor de eventos cardiovasculares recurrentes. Adicionalmente, los investigadores del estudio Framingham, patrocinado por el National Heart, Lung and Blood Institut, Lung and Blood Institut, Boston, EEUU, que estudia una cohorte de individuos en relación con factores de riesgo cardíaco desde hace tres generaciones, han identificado a la hiperhomocisteinemia también es un factor de riesgo independiente para enfermedad cardíaca congestiva en pacientes sin eventos cardiovasculares previos. (5)

### Riesgo elevado de accidentes cerebrovasculares

Dado que los eventos cerebrovasculares son similares en cierto modo a los eventos cardiovasculares no resulta sorprendente que la homocisteína también se comporte como factor de riesgo independiente en los accidentes isquémicos cerebrales. (6) Al estudiar la incidencia de accidentes cerebrovasculares de una cohorte del Estudio Framingham, los individuos con mayores valores de homocisteína poseían un riesgo relativo de 1,8 comparados con los de menor concentración.

Un estudio llevado a cabo sobre 75 pacientes que experimentaron un evento isquémico cerebral puso en evidencia que niveles elevados de homocisteína eran concomitantes con riesgo de mala recuperación. (7)

### Hábitos dietarios

Resulta claro a partir del metabolismo de la homocisteína que cuando los aportes de ácido fólico y vitamina B6 y B12 son sub-óptimos en la dieta, los niveles de homocisteína se encontrarán elevados. De hecho, la hiperhomocisteinemia puede ser inducida en monos aumentando la administración de metionina y disminuyendo la ingesta de ácido fólico. Numerosos estudios epidemiológicos han mostrado que la concentración de homocisteína correlaciona inversamente con los niveles de folato y vitaminas B6 y B12.

Las dietas indicadas para disminución de la hipertensión, abundantes en frutas y vegetales, que proveen más ácido fólico y vitamina B y menores cantidades de metionina también contribuyen a disminuir los niveles circulantes de homocisteína. Sin embargo, las dietas exclusivamente vegetarianas, suelen ser concurrentes con hiperhomocisteinemia debido a su carencia de vitamina B12.

Otros hábitos relacionados con el aumento de la homocisteína en sangre son el consumo de café, alcohol y cigarrillo.

## Desórdenes genéticos y homocisteína circulante

El metabolismo de la homocisteína depende de enzimas dadoras de metilo y varios cofactores. Todas estas vías metabólicas están controladas por genes que codifican la síntesis de enzimas y como con cualquier otro gen, existen errores congénitos que afectan la eficiencia con la que este aminoácido puede ser metabolizado.

Existen tres errores principales que pueden tener significancia clínica:

- deficiencia de la cistationina β sintetasa
- error en el metabolismo o absorción de la cobalamina
- error en el metabolismo del folato.

En todos estos casos como consecuencia se produce un aumento de la homocisteína en circulación.

## Medicamentos

Gran cantidad de productos farmacéuticos contribuyen a un aumento de este aminoácido (tabla I). En algunos casos el mecanismo es una obstaculización al metabolismo o absorción del folato, como en los anticonceptivos orales, metotrexate, anticonvulsivos y sulfasalazina.

También producen aumento de la homocisteína algunas drogas como diuréticos y colestiramina, indicados para prevenir el riesgo cardiovascular.

## Métodos analíticos y valores de referencia

Existen varias técnicas para la determinación de homocisteína. Todas incluyen la conversión de la totalidad de las formas a una especie única, por reducción.

Luego la cuantificación se realiza por diferentes metodologías: ensayos enzimáticos, enzimoimmunoensayos y detección por fluorescencia polarizada, HPLC con detección electroquímica y HPLC con detección fluorescente.

Los valores basales de homocisteína plasmática oscilan entre 5 y 15 mmol/l. El ran-

Tabla 1. Factores causantes de hiperhomocisteinemia

Generales	Hábitos	Dieta	Enfermedades o causas hereditarias	Medicamentos
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Edad</li> <li>• Sexo masculino</li> <li>• Menopausia</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cigarrillo</li> <li>• Elevado consumo de café</li> <li>• Alcoholismo</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Bajo consumo de frutas y vegetales</li> <li>• Ausencia de consumo de vitaminas</li> <li>• Bajo consumo de ácido fólico</li> <li>• Alto consumo de proteínas conteniendo metionina</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Deficiencia de cistationin-b-dintetasa</li> <li>• Errores de SMTHFR</li> <li>• Deficiencia de metionina sintetasa</li> <li>• Insuficiencia renal crónica</li> <li>• Diabetes</li> <li>• Hipotiroidismo</li> <li>• Psoriasis</li> <li>• Tumores</li> <li>• Síndrome de malabsorción</li> <li>• Artritis reumatoide</li> <li>• Infección por Helicobacter pylori</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Anticonvulsivos</li> <li>• Diuréticos</li> <li>• Metotrexate</li> <li>• Oxido nitroso</li> <li>• Colestiramina</li> <li>• Fenofibrate</li> <li>• Anticonceptivos estrogénicos</li> <li>• Niacina</li> <li>• Teofilina</li> <li>• Sulfalazina</li> </ul>

go de normalidad varía según el método utilizado, la edad y el sexo. Los valores de homocisteinemia son mayores en el hombre que en la mujer, y a su vez, son mayores en la mujer postmenopáusica que premenopáusica. Esta diferencia puede estar relacionada con una mayor masa muscular en el hombre que en la mujer y también a los efectos hormonales.

La homocisteína también aumenta con la edad, esto sería ocasionado por un deterioro en la función renal.

## Conclusiones

Aún cuando se necesitan estudios adicionales acerca de los beneficios de la determinación de homocisteína, existe evidencia suficiente como para sugerir que ignorar los valores de este aminoácido en pacientes en riesgo cardiovascular no sería apropiado.

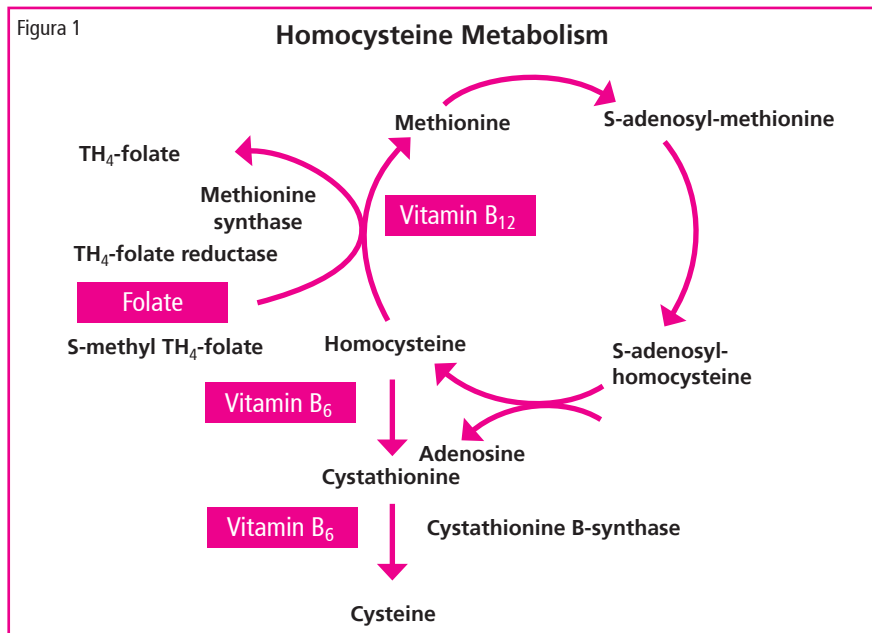
El conocimiento de los valores de base de la homocisteína en los adultos también es una forma sencilla de determinar el estado de folato, vitamina B6 y B12.

Si bien hasta hace poco tiempo la homocisteína requería técnicas analíticas muy sofisticadas que impedían su aplicación clínica, actualmente se cuenta con técnicas de laboratorio accesibles, que permiten detectar y monitorear el nivel de homocisteinemia, y también los niveles vitamínicos una vez iniciado el tratamiento.

## Referencias

- 1- Mc Cully KS – Am. J. Pathol. 1969; 56: 111-128
- 2- Boushey CL y cols. JAMA 1995; 274 (13): 1049-1057
- 3- Vollset SE y cols. Am.J.Clin.Nutr. 2001; 74 (1): 130-136.
- 4- Stubbs PJ, y cols Circulation 2000; 102 (6): 605-610.
- 5- Vasan, RS y cols JAMA 2003; 289 (10): 1251-1257
- 6- Abbate R, y cols. Neurol Sci 2003; 24 (suppl 1): S11-S12
- 7- Pniewski J, y cols. Acta Neurobiol. Exp (Wars) 2003; 63 (2): 127-130.

Figura 1



**Novedades**

**Variantes genéticas de PCR y su valor pronóstico en el proceso inflamatorio crónico**

En un estudio reciente se demostró que variantes genéticas comunes de PCR pueden influir en la PCR de fase aguda en forma lo suficientemente significativa como para tener un impacto clínico relevante en el estudio de las enfermedades inflamatorias. Los autores sugieren que la determinación de las variantes genéticas de PCR mejoran la exactitud y utilidad de los algoritmos que se utilizan para diagnóstico y monitoreo de enfermedades infecciosas e inflamatorias.

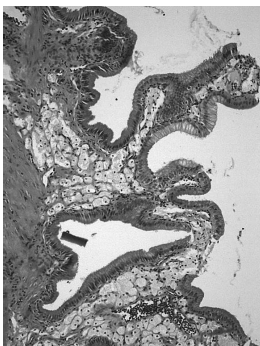


El estudio incluyeron dos grupos independientes de pacientes con inflamación crónica debido a artritis reumatoidea en los cuales más de 40% de los individuos mostraban valores de PCR mayores a 10 mg/l. Los autores se interesaron en la exploración del efecto de las variantes genéticas de PCR en la inflamación crónica debido a que la mayor parte de la literatura existente sobre estas variantes presenta mediciones de luego de un evento único, como infarto de miocardio o bypass coronario.

Los investigadores realizaron la genotipificación de los grupos de pacientes y exploraron la relación entre genotipo y PCR sérica. Utilizaron eritrosedimentación como marcador independiente de inflamación para ajustar los niveles variables de actividad de la enfermedad inflamatoria entre los pacientes.

La investigación encontró que distintas variantes genéticas de PCR se traducen en distintas concentraciones de PCR circulantes durante el proceso inflamatorio. Esta situación trasladada a enfermedades crónicas como la artritis reumatoidea llevan a los autores a postular que las manifestaciones del proceso inflamatorio serán más o menos complicadas de acuerdo a la variante genética del paciente y por lo tanto la posibilidad de detectarlas en el laboratorio sería útil en el diagnóstico y la prevención. Plos Medicine 2010; 7: e10000341.

**Microalbuminuria: buen predictor de insuficiencia renal en hipertensión**



Investigadores italianos informaron que la microalbuminuria aumenta considerablemente el riesgo de insuficiencia renal crónica en pacientes no diabéticos con hipertensión. Los hallazgos enfatizan la utilidad de la determinación de la relación albúmina/creatinina en el seguimiento del paciente con hipertensión. También sugieren que pacientes con microalbuminuria deberían ser exhaustivamente monitoreados para reducir posibles factores riesgos de insuficiencia renal o cardiovascular.

El estudio realizado en Italia se realizó durante 11,8 años, estudiándose 917 pacientes no diabéticos con hipertensión primaria.

El estudio de un total de 10.268 personas por año, reveló que la microalbuminuria basal estaba asociada con un incremento de riesgo de desarrollo de insuficiencia renal crónica, eventos cardiovasculares y eventos cardiorenales. Luego del ajuste de algunas variables, los autores encontraron que la microalbuminuria resultaba un predictor independiente de complicaciones renales o cardiovasculares en pacientes no diabéticos y con hipertensión primaria.

Clin J. Am. Soc. Nephrol.: 10. 2215/CJN. 07271009

**Agenda**

Del 18 al 20 de marzo de 2011  
Reforma - México

**Reunión Nacional para el Análisis de la Garantía de la Calidad en el Laboratorio Clínico y Expoquim - Distrito Federal 2011**

Sede: Fiesta Americana

Más información:  
[www.conaquic.org.mx](http://www.conaquic.org.mx)

Del 7 al 9 de abril de 2011  
Mar del Plata, Argentina

**2° Congreso Bioquímico del Sudeste Bonaerense**

Sede: Sheraton Hotel

Curso Pre congreso  
6 de abril de 2011

Más información:  
[www.congresomdp2011.centrobio9.com.ar](http://www.congresomdp2011.centrobio9.com.ar)

Del 30 de mayo al 1 de junio de 2011  
Buenos Aires, Argentina

**69° Congreso Argentino de Bioquímica - "Los Grandes Síndromes Clínicos: de la sospecha clínica al diagnóstico bioquímico molecular".**

Sede: Complejo Mirador  
Acoyte 754 - Buenos Aires

Más información:  
[www.aba-online.org.ar/](http://www.aba-online.org.ar/)

Del 9 al 11 de junio de 2011  
Santa Fe, Argentina

**1° Congreso Bioquímico del Litoral en Santa Fe**

Sede: Santa Fe

Más información:  
[www.congresolitoral2011.com.ar/](http://www.congresolitoral2011.com.ar/)  
Argentina

**NotiWiener**

**Boletín del Servicio Bibliográfico de Wiener Laboratorios S.A.I.C.**

Número 150 - Año XLIV - Diciembre de 2010

Director: Gustavo A. Capriotti

Redactor: Centro de Investigación y Biotecnología (CIBIO) - Marketing

Editor Responsable: Wiener Laboratorios S.A.I.C.

[www.wiener-lab.com.ar](http://www.wiener-lab.com.ar)



**Wiener Laboratorios S.A.I.C**

Riobamba 2944,

S2003GSD Rosario, Argentina

Tel.: +54 341 4329191/6

Moreno 1850, 2° piso,

C1094ABB Buenos Aires, Argentina

Tel.: +54 11 43754151/4

[marketing@wiener-lab.com.ar](mailto:marketing@wiener-lab.com.ar) - [www.wiener-lab.com.ar](http://www.wiener-lab.com.ar)