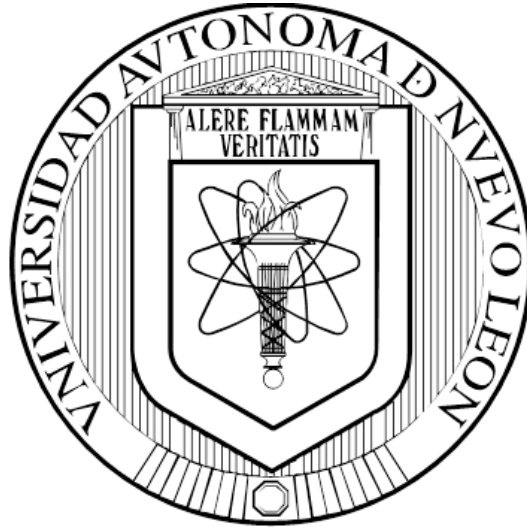


**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN  
FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS**



**ASOCIACIÓN DEL POLIMORFISMO C677T DEL GEN MTHFR  
CON PERFILES LIPÍDICOS EN UNA POBLACIÓN ESTUDIANTIL  
DEL NORESTE DE MÉXICO**

**POR**

**Q. F. B. SILVANA ABIGAIL VÁZQUEZ RODRÍGUEZ**

**COMO REQUISITO PARCIAL PARA OBTENER EL GRADO DE  
MAESTRÍA EN CIENCIAS CON ORIENTACIÓN EN FARMACIA**

**JULIO, 2016**

**Revisión de la Tesis:**

**“Asociación del Polimorfismo C677T del Gen MTHFR  
con Perfiles Lipídicos en una Población Estudiantil  
del Noreste de México”**

---

Dr. Omar González Santiago  
Director de Tesis

---

Dr. Isaías Balderas Rentería  
Co-Director de Tesis

---

Dra. Yolanda Araceli Gracia Vásquez  
Comité de Tesis

---

Dra. María del Rosario González González  
Comité de Tesis

---

Dra. Mónica Azucena Ramírez Cabrera  
Comité de Tesis

---

Dra. María Aracely Hernández Ramírez  
Subdirectora de Estudios de Posgrado

Julio, 2016

**Aprobación de la Tesis:**

**“Asociación del Polimorfismo C677T del Gen MTHFR  
con Perfiles Lipídicos en una Población Estudiantil  
del Noreste de México”**

---

Dr. Omar González Santiago  
Presidente

---

Dra. Yolanda Araceli Gracia Vásquez  
Secretaria

---

Dra. Mónica Azucena Ramírez Cabrera  
Vocal

---

Dra. María Aracely Hernández Ramírez  
Subdirectora de Estudios de Posgrado

Julio, 2016

# RESUMEN

Silvana Abigail Vázquez Rodríguez

Fecha de Graduación: Julio de 2016

Universidad Autónoma de Nuevo León

Facultad de Ciencias Químicas

**Título del Estudio:** ASOCIACIÓN DEL POLIMORFISMO C677T DEL GEN MTHFR CON PERFILES LIPÍDICOS EN UNA POBLACIÓN ESTUDIANTIL DEL NORESTE DE MÉXICO

**Número de páginas:** 72

Candidato para el grado de Maestría en Ciencias con Orientación en Farmacia

**Área de Estudio:** Farmacia

**Propósito y Método del Estudio:** Las dislipidemias son alteraciones metabólicas de los lípidos, además de ser consideradas como un factor de riesgo cardiovascular ya que su prevalencia es muy común a nivel mundial y en nuestro país se encuentra ligado fuertemente a la epidemia de obesidad. De acuerdo a su etiología se clasifican en primarias y secundarias, siendo estas últimas el resultado de una mala alimentación, enfermedades, fármacos y variaciones en la estructura del genoma, denominadas polimorfismos genéticos, cuyos cambios aumentan la susceptibilidad a padecer una determinada enfermedad. En este estudio se analizó el polimorfismo C677T del gen metilentetrahidrofolato reductasa (MTHFR), una enzima clave en el metabolismo del ácido fólico y de algunos fármacos como el metotrexato (MTX), y que actualmente, las recientes investigaciones lo han relacionado con las dislipidemias. Se realizó un estudio aleatorio con un total de 139 muestras previo consentimiento informado debidamente firmado y se les tomó muestras de sangre para llevar a cabo el perfil lipídico, posteriormente se realizó la extracción de DNA para cada una de las muestras y se sometieron a análisis genotípico por medio de PCR-RFLP para finalmente obtener resultados a través de la realización del análisis estadístico.

**Contribuciones y Conclusiones:** Determinar el genotipo de cada paciente nos permitirá establecer el probable impacto del polimorfismo C677T del gen MTHFR en las dislipidemias. En este trabajo las concentraciones urea ( $p=0.012$ ), triglicéridos (TG) ( $p=0.014$ ), lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) ( $p=0.017$ ) y la relación de colesterol total (CT)/ lipoproteínas de alta densidad (HDL) ( $p=0.036$ ), mostraron diferencias estadísticamente significativas entre los tres genotipos de MTHFR para el grupo de  $IMC<25$  ( $p<0.05$ ), además se utilizó la prueba de Tukey y se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre las variables bioquímicas antes mencionadas y el genotipo TT del gen MTHFR. En el grupo  $IMC\geq 25$ , no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en las concentraciones de las variables bioquímicas entre los distintos genotipos. En cuanto a la frecuencia alélica y genotípica, en el grupo  $IMC<25$ , el genotipo predominante es el CT con 48.19%, seguido del CC con 44.58% y finalmente el TT con 7.23%. Por otro lado, el genotipo más común que se encuentra en el grupo de  $IMC\geq 25$  es el CC con el 53.57%, seguido de CT y TT con 33.57% y 12.50%, respectivamente. Se calculó el Equilibrio de Hardy-Weinberg y  $\chi^2$  y se observó que no hay diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos, por lo que se puede decir que la población se encuentra en equilibrio. Finalmente, se realizó una regresión logística a través de un modelo codominante para el grupo  $IMC\geq 25$  y se obtuvo como resultado que el OR para el genotipo TT en comparación con el genotipo CC se estimó como 1.40 (IC 95%: 0.44-4.70), mientras que el OR del genotipo CT fue de 0.60 (IC 95%: 0.28-1.20). Por otro lado, para determinar el riesgo de dislipidemia se determinó el OR de 1.16 (IC 95% 0.41-3.30) para el genotipo CT, mientras que para el genotipo TT, el OR fue de 1.34 (IC 95%: 0.25-7.2), por lo tanto, se puede concluir que el genotipo TT se encuentra asociado a riesgo cardiovascular.

---

FIRMA DEL ASESOR: Dr. Omar González Santiago

El presente trabajo se realizó en el Laboratorio de Ingeniería Genética y Genómica bajo la dirección del Dr. Omar González Santiago y en el Laboratorio de Análisis Clínicos QFB Iris Guajardo Guajardo, a través de la MES Marcela Aydeé Luna Treviño, ambos laboratorios pertenecientes a la Facultad de Ciencias Químicas de la Universidad Autónoma de Nuevo León.

## AGRADECIMIENTOS

Primero quiero agradecer a la Universidad Autónoma de Nuevo León y a la Facultad de Ciencias Químicas por permitirme cursar mis estudios de Maestría.

Al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (Conacyt) por el apoyo financiero que me otorgaron en estos dos años.

A mi asesor, el Dr. Omar González Santiago por sus consejos, amistad, paciencia, dedicación y apoyo en las buenas y en las malas situaciones que nos ha tocado vivir en estos dos años. ¡Muchas gracias!

A mi co-asesor, el Dr. Isaías Balderas Rentería por compartir sus valiosos conocimientos, su amistad y permitirme trabajar a su lado.

A la MES Marcela Aydee Luna Treviño y al Laboratorio de Análisis Clínicos de la Facultad de Ciencias Químicas por las facilidades que me otorgaron para llevar a cabo parte del análisis experimental.

Al Comité Tutorial conformado por la Dra. Yolanda Gracia, Dra. María del Rosario González y Dra. Mónica Ramírez por aportar valiosas ideas y conocimientos durante la realización de este proyecto.

A mis amigos y compañeros de maestría e IngGen: Eduardo “el muchacho”, Jorge Yáñez; Annel, Alejandra, Yuri, Jorge, Elizeth, Dalila, Cecy, David, Ángel, Suzzy, Ana, Diego, Tania, Adriana, Héctor, Óscar y el Dr. Eder Arredondo, por compartir buenos y malos momentos, además de motivarme para seguir adelante.

A MDA Karla Fernández Quiroga por apoyarme en la logística para llevar a cabo el reclutamiento de los pacientes. ¡Mil gracias!

A Irma Vega por ser mi amiga, psicóloga y confidente en estos dos años. ¡Muchas gracias por considerarme parte de tu familia y te quiero mucho!

A María del Rosario González Presas, Alejandra Pinochet Morales y Silvia Aldana por brindarme su amistad. ¡Gracias pequeñas!

## DEDICATORIAS

*A mi familia por estar a mi lado  
en esta maravillosa aventura de dos años.*

*¡¡Gracias Totales!!*

***“...I never found it easy.  
We stuck for many years with no progress  
until we eventually succeeded.  
It was not luck, it was bloody hard work...”***

***“...Nunca fue fácil.  
Por mucho tiempo estuvimos estancados  
hasta que sucedió.  
No fue suerte.  
Fue trabajo duro...”***

**\*\*\*\*\***

**Sir James Whyte Black  
Farmacólogo escocés  
Premio Nobel de Medicina  
(1924-2010)**



## TABLA DE CONTENIDOS

Capítulo	Página
1. INTRODUCCIÓN.....	1
1.1. Enfermedades cardiovasculares.....	1
1.1.1. Epidemiología y costos de las ECV.....	2
1.1.2. Factores de riesgo cardiovascular.....	3
1.2. Generalidades de los lípidos y el colesterol.....	5
1.2.1. Lípidos: Composición química y funciones.....	5
1.2.2. Colesterol: Composición química, funciones y fuentes.....	6
1.3. Estructura, clasificación y metabolismo de las lipoproteínas.....	8
1.3.1. Estructura y función de las lipoproteínas.....	8
1.3.2. Clasificación y características de las lipoproteínas.....	8
1.3.2.1. Quilomicrones.....	9
1.3.2.2. Lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL).....	9
1.3.2.3. Lipoproteínas de densidad intermedia (IDL).....	10
1.3.2.4. Lipoproteínas de baja densidad (LDL).....	10
1.3.2.5. Lipoproteínas de alta densidad (HDL).....	10
1.3.2.6. Lipoproteín(a) (LPA).....	11
1.3.3. Clasificación y características de las apolipoproteínas.....	12
1.3.4. Metabolismo de las lipoproteínas.....	14
1.3.4.1. Vía endógena.....	14
1.3.4.2. Vía exógena.....	15
1.3.4.3. Transporte reverso de colesterol (TRC).....	16
1.4. Dislipidemias.....	18
1.4.1. Clasificación de las dislipidemias.....	18
1.4.1.1. Clasificación de Friedrickson.....	18
1.4.1.2. Clasificación fenotípica.....	19
1.4.2. Formación de la placa aterosclerótica.....	20
1.4.3. Causas de las dislipidemias.....	21
1.4.4. Diagnóstico de las dislipidemias.....	21
1.4.5. Tratamiento farmacológico y no farmacológico.....	23
1.4.6. Conexión dislipidemia-obesidad.....	25
1.5. Metilentetrahidrofolato reductasa (MTHFR).....	25
1.5.1. Generalidades.....	25
2. ANTECEDENTES.....	28

3. PLANTEAMIENTO DE LA INVESTIGACIÓN.....	30
3.1. Justificación.....	30
3.2. Hipótesis.....	30
3.3. Objetivo general.....	31
3.4. Objetivos específicos.....	31
4. METODOLOGÍA EXPERIMENTAL.....	32
4.1. Estrategia general.....	32
4.2. Materiales y ubicación de equipo.....	33
4.3. Población de estudio.....	34
4.3.1. Tamaño de muestra y recolección de datos personales.....	34
4.3.2. Criterios de inclusión y exclusión.....	34
4.3.3. Aspectos éticos.....	35
4.4. Análisis genotípico.....	35
4.4.1. Extracción de sangre periférica para determinación de DNA y análisis bioquímico.....	35
4.4.2. Extracción y purificación de DNA.....	35
4.4.3. Determinación alélica y genotípica de MTHFR C677T.....	36
4.4.3.1. Reacción de Cadena de la Polimerasa (PCR).....	36
4.4.3.2. Análisis de Polimorfismos de Longitud de Fragmentos de Restricción (RFLP).....	37
4.5. Análisis estadístico de la información.....	37
4.6. Tratamiento de residuos generados.....	38
5. RESULTADOS.....	39
5.1. Datos antropométricos de la población de estudio.....	39
5.2. Datos bioquímicos de la población de estudio.....	40
5.3. Frecuencias alélicas y genotípicas de MTHFR C677T en la población de estudio.....	42
6. DISCUSIÓN.....	45
7. CONCLUSIONES.....	48
8. REFERENCIAS.....	50
9. APÉNDICE.....	70
10. RESUMEN AUTOBIOGRÁFICO.....	72

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura</b>	<b>Página</b>
1. Clasificación de las enfermedades cardiovasculares.....	1
2. Clasificación estructural de los lípidos.....	5
3. Estructura general de los triglicéridos.....	6
4. Estructura del colesterol.....	6
5. Biosíntesis del colesterol.....	7
6. Estructura de las lipoproteínas.....	8
7. Estructura de Lipoproteín(a).....	11
8. Estructura de apolipoproteína A-I en HDL.....	13
9. Vía endógena del metabolismo lipoproteico.....	15
10. Vía exógena del metabolismo lipoproteico.....	16
11. Transporte reverso de colesterol.....	17
12. Formación de la placa aterosclerótica.....	20
13. Manifestaciones clínicas de las dislipidemias.....	22
14. Electroforesis de lipoproteínas.....	23
15. Biosíntesis de MTHFR.....	26
16. Polimorfismo C677T del gen MTHFR.....	26
17. Diagrama de metodología experimental.....	32
18. Electroforesis de PCR-RFLP.....	43

## LISTA DE TABLAS

<b>Tabla</b>	<b>Página</b>
1. Clasificación de las enfermedades cardiovasculares.....	4
2. Factores de riesgo cardiovascular modificables y no modificables.....	9
3. Características de las lipoproteínas.....	11
4. Clasificación de Alaupovic para apolipoproteínas.....	13
5. Clasificación de Friedrickson para dislipidemias.....	18
6. Clasificación fenotípica para dislipidemias.....	19
7. Causas de dislipidemias secundarias.....	21
8. Parámetros para el diagnóstico de dislipidemias.....	22
9. Fármacos hipolipemiantes.....	24
10. Datos antropométricos de la población estudiada.....	39
11. Parámetros bioquímicos para el grupo IMC<25.....	40
12. Prueba de Tukey para el grupo IMC<25.....	41
13. Parámetros bioquímicos para el grupo IMC≥25.....	42
14. Frecuencias alélicas y genotípicas de los grupos estudiados.....	44
15. Regresión logística para IMC≥25 y dislipidemia.....	44

## LISTA DE ABREVIATURAS

<b>DNA</b>	Ácido desoxirribonucleico
<b>CH<sub>3</sub>DNA</b>	Ácido desoxirribonucleico metilado
<b>EDTA</b>	Ácido etilendiaminotetraacético
<b>RNA<sub>m</sub></b>	Ácido ribonucleico mensajero
<b>Apo A-I</b>	Apolipoproteína A-I
<b>Apo A-II</b>	Apolipoproteína A-II
<b>Apo A-IV</b>	Apolipoproteína A-III
<b>Apo B-48</b>	Apolipoproteína B-48
<b>Apo B-100</b>	Apolipoproteína B-100
<b>Apo C-I</b>	Apolipoproteína C-I
<b>Apo C-II</b>	Apolipoproteína C-II
<b>Apo C-III</b>	Apolipoproteína C-III
<b>Apo E</b>	Apolipoproteína E
<b>AR</b>	Artritis Reumatoide
<b>ATP III</b>	Adult Treatment Panel III
<b><math>\chi^2</math></b>	Chi cuadrada
<b>CYP7A1</b>	Citocromo P450 7A1 hidroxilasa
<b>MgCl<sub>2</sub></b>	Cloruro de magnesio
<b>NaCl</b>	Cloruro de sodio
<b><math>\beta</math></b>	Coeficiente beta

<b>CT</b>	Colesterol Total
<b>r</b>	Densidad de flotación
<b>dUMP</b>	Desoxiuridina 5`-monofosfato
<b>dTMP</b>	Desoxitimidina 5`-monofosfato
<b>dNTP</b>	Desoxinucleótido trifosfato
<b>SD</b>	Desviación estándar
<b>DM</b>	Diabetes mellitus
<b>DHFR</b>	Dihidrofolato reductasa
<b>SDS</b>	Dodecilsulfato de sodio
<b>EA</b>	Enfermedad de Alzheimer
<b>ECV</b>	Enfermedad Cardiovascular
<b>Hinfl</b>	Enzima de restricción <i>Haemophilus influenzae</i> I
<b>ERO</b>	Especies reactivas de oxígeno
<b>CE</b>	Ésteres de colesterol
<b>FAD</b>	Flavín adenin dinucleótido
<b>CHOTHF</b>	5,10-Formiltetrahidrofolato
<b>°C</b>	Grados centígrados
<b>HMG-CoA reductasa</b>	Hidroximetilglutaril Coenzima A reductasa
<b>HTA</b>	Hipertensión arterial
<b>Hcy</b>	Homocisteína
<b>IAM</b>	Infarto agudo al miocardio
<b>IC</b>	Intervalo de confianza
<b>IMC</b>	Índice de masa corporal

<b>Kb</b>	Kilobases
<b>LCAT</b>	Lecitin colesterol acetil transferasa
<b>HDL</b>	Lipoproteína de alta densidad
<b>IDL</b>	Lipoproteína de densidad intermedia
<b>Kg/m<sup>2</sup></b>	Kilogramos por metro cuadrado
<b>LDL</b>	Lipoproteína de baja densidad
<b>LDL-ox</b>	Lipoproteína de baja densidad oxidada
<b>VLDL</b>	Lipoproteína de muy baja densidad
<b>LPA</b>	Lipoprotein(a)
<b>LPL</b>	Lipoproteín lipasa
<b>LES</b>	Lupus eritematoso sistémico
$\bar{X}$	Media
<b>CHTHF</b>	Meteniltetrahidrofolato
<b>CH<sub>2</sub>THF</b>	5, 10-Metilentetrahidrofolato
<b>CH<sub>3</sub>THF</b>	Metiltetrahidrofolato
<b>MTHFR</b>	Metilentetrahidrofolato reductasa
$\mu$ l	Microlitros
ml	Mililitros
mM	Milimolar
<b>NOM</b>	Norma Oficial Mexicana
<b>OR</b>	Odds Ratio
<b>OMS</b>	Organización Mundial de la Salud
<b>NO</b>	Óxido nítrico

<b>p</b>	Valor p
<b>bp</b>	Par de base
<b>pmoles</b>	Picomoles
<b>RFLP</b>	Polimorfismos de longitud de fragmentos de restricción
<b>CETP</b>	Proteína transportadora de ésteres de colesterol
<b>PCR</b>	Reacción en Cadena de la Polimerasa
<b>SR-B1</b>	Receptor Scavenger clase B tipo 1
<b>rpm</b>	Revoluciones por minuto
<b>SNP</b>	Polimorfismo de un sólo nucleótido
<b>s</b>	Segundos
<b>AdoMet</b>	S-adenosil-metionina
<b>HAART</b>	Terapia antirretroviral de gran actividad
<b>ABCA1</b>	Transportador dependiente de adenosín trifosfato
<b>TRC</b>	Transporte reverso de colesterol
<b>TG</b>	Triglicérido
<b>Tris-HCl</b>	Tris(hidroximetil)aminometano
<b>TSNT</b>	Tris-SDS-NaCl-Tritón
<b>U</b>	Unidades internacionales
<b>VIH</b>	Virus de la Inmunodeficiencia Humana

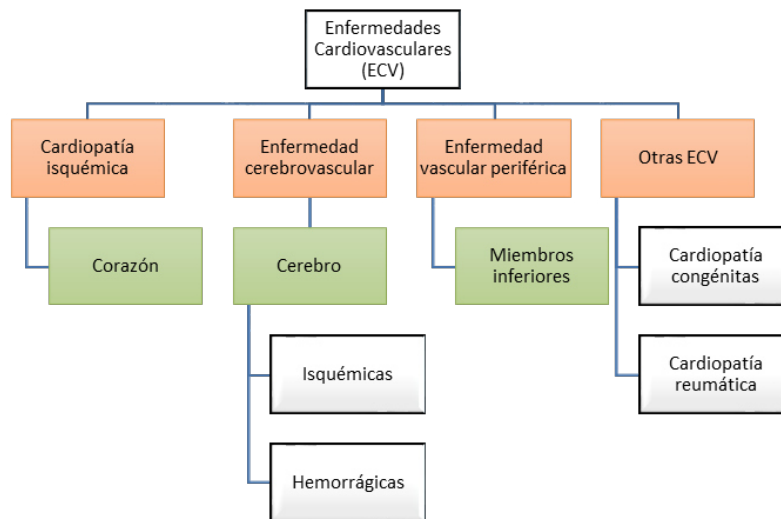


# CAPÍTULO 1

## Introducción

### 1.1. Enfermedades cardiovasculares (ECV)

De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (OMS), las ECV son un conjunto de patologías que afectan al corazón y a los vasos sanguíneos<sup>1</sup>. De acuerdo a su localización y etiología, se clasifican en cuatro grupos que comprenden a las enfermedades isquémicas cardiacas, enfermedades cerebrovasculares, enfermedades vasculares periféricas y otras enfermedades cardiovasculares que no caen dentro de las categorías antes mencionadas (ver figura 1)<sup>2</sup>.



**Figura 1.** Clasificación de enfermedades cardiovasculares

Las cardiopatías isquémicas, enfermedades cerebrovasculares y enfermedades vasculares periféricas se producen cuando hay una disminución en el calibre de los vasos sanguíneos debido a la formación de placas ateromatosas en el endotelio vascular causando desde trombos y necrosis tisular hasta la rotura de la placa y/o vaso acompañado de extravasación de sangre<sup>3</sup>.

Por otra parte, si hay presencia de lesiones anatómicas en el corazón desde el nacimiento se habla de cardiopatías congénitas<sup>4</sup>, mientras que las cardiopatías reumáticas se manifiestan como consecuencia de una infección faríngea causada por microorganismos del género *Streptococcus*<sup>5</sup>.

#### **1.1.1. Epidemiología y costos de las ECV**

Las estadísticas muestran que las ECV causan 17.5 millones de muertes al año<sup>6</sup> y se estima que para el 2030 se alcanzará la cifra de 23.6 millones, por lo tanto, se le considera un problema de salud pública a nivel global<sup>7</sup>. En nuestro país constituye la primera causa de muerte y su incidencia va en aumento debido a la fuerte conexión que existe con la epidemia de obesidad<sup>8</sup>.

A nivel socioeconómico, las ECV tienen un fuerte impacto financiero ya que a menor productividad laboral mayor es el costo para el sector salud en el tratamiento de enfermedades derivadas y por ende, disminución en la calidad de vida de los pacientes<sup>9</sup>.

Por ello es necesario hacer hincapié en la cultura de la prevención primaria es decir, poner especial atención en los factores de riesgo que provocan las ECV y a los que la población está expuesta, para así evitar un aumento en las cifras de mortalidad y los costos que conllevan éstas<sup>10</sup>.

### **1.1.2. Factores de riesgo cardiovascular**

La historia de las enfermedades cardiovasculares se remota a finales del siglo XIX y principios del siglo XX<sup>11</sup>, cuando la Revolución Industrial trajo consigo múltiples cambios a la sociedad<sup>12</sup>. En las grandes ciudades se estableció una dieta estrictamente urbana que consistía en un mayor consumo de grasas saturadas y azúcares refinados<sup>13</sup>. Por otra parte, la automatización en la industria hizo que se prescindiera de la mano de obra y por lo tanto hubo una reducción en la actividad física haciendo hincapié en el sedentarismo<sup>14</sup>.

Es en esta misma época y de manera independiente, cuando los patólogos Rudolph Virchow<sup>15</sup>, Karl Rokitansky<sup>16</sup>, Félix Marchand<sup>17</sup> y Adolph Windaus<sup>18</sup>, intentan explicar la fisiopatología de las ECV; pero ninguno de ellos propuso un método experimental para demostrar sus teorías<sup>19</sup>.

Mientras tanto, en Rusia, los médicos Alexander Ignatowsky y Nikolai Anichkov indujeron por primera vez la formación de placas ateromatosas, utilizando como modelo de experimentación conejos alimentados a base de leche y huevos<sup>20</sup>.

La conclusión a la que llegaron fue que las proteínas presentes en la dieta de los conejos eran las responsables de la formación de ateromas; sin embargo, esta idea fue refutada por Nikolai Stuckey y Sergei Chalator en 1912, en donde observaron que los conejos alimentados exclusivamente con yema de huevo mostraban lesiones ateroscleróticas provocadas por el colesterol<sup>21,22</sup>.

Por cuestiones ajenas al estudio, los resultados de éste no salieron a la luz pública sino hasta el año de 1950, cuando el patólogo John Gofman los dio a conocer a la comunidad científica a través de la revista *Science*<sup>23,24</sup>.

Al mismo tiempo, surgieron estudios epidemiológicos que tuvieron como resultado el hallazgo de los factores de riesgo cardiovascular<sup>25</sup>, los cuales consisten en una serie de características, que aumentan la probabilidad de padecer una ECV y pueden ser modificables o no modificables tal y como se muestra en la tabla 1<sup>26</sup>.

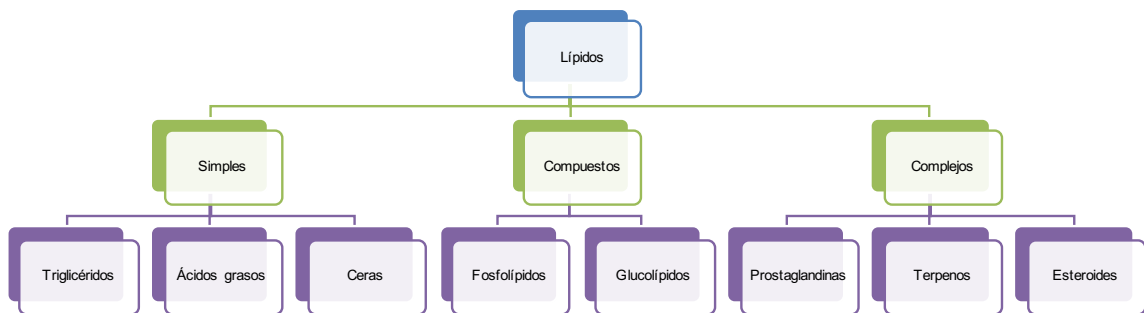
**Tabla 1.** Factores de riesgo cardiovascular modificables y no modificables

Modificables	No modificables
Hipertensión arterial (HTA)	Edad
Diabetes mellitus (DM)	Género
Sobrepeso y obesidad	Genética
Alimentación rica en grasas saturadas	Etnicidad

## 1.2. Generalidades de los lípidos y el colesterol

### 1.2.1. Lípidos: Composición química y funciones

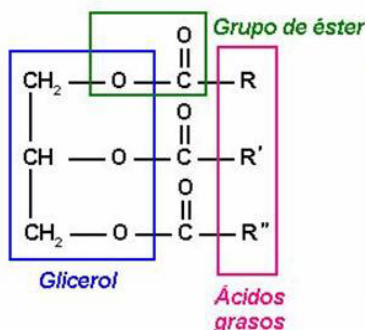
Los lípidos constituyen un grupo amplio de moléculas orgánicas cuya característica principal es su hidrofobicidad; sin embargo, son altamente solubles en disolventes orgánicos y de acuerdo a su estructura se clasifican en tres grupos (ver figura 2) <sup>27</sup>.



**Figura 2.** Clasificación estructural de los lípidos

Los lípidos simples se componen de ésteres derivados de glicerol y ácidos grasos (acilglicéridos), donde R- son ácidos carboxílicos de cadena larga, como lo muestra la figura 3 <sup>28</sup>. Por otro lado, las ceras resultan de la fusión entre ácidos grasos superiores y alcoholes de alto peso molecular<sup>29</sup>.

Cuando los lípidos simples se combinan con proteínas, carbohidratos y fósforo se denominan lípidos compuestos<sup>30</sup>. Por otro lado, los llamados lípidos complejos son aquellos que no entran en las categorías anteriores, tal es el caso de las prostaglandinas, los terpenos, así como el colesterol y sus derivados<sup>31</sup>.

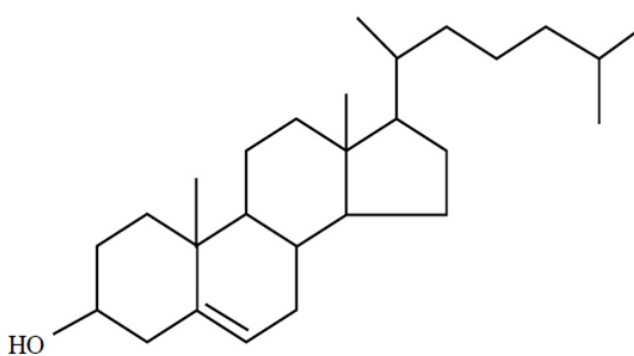


**Figura 3.** Estructura general de los triglicéridos (TG)

Las funciones de los lípidos son diversas ya que forman parte de la membrana celular, protegen órganos vitales, son una fuente energética y poseen actividad como mensajeros químicos<sup>32</sup>.

### 1.2.2. Colesterol: Composición química, funciones y fuentes

Los esteroides son una familia de compuestos orgánicos cuya estructura general está compuesta por cuatro anillos fusionados, siendo su máximo representante el colesterol (ver figura 4)<sup>33</sup>.

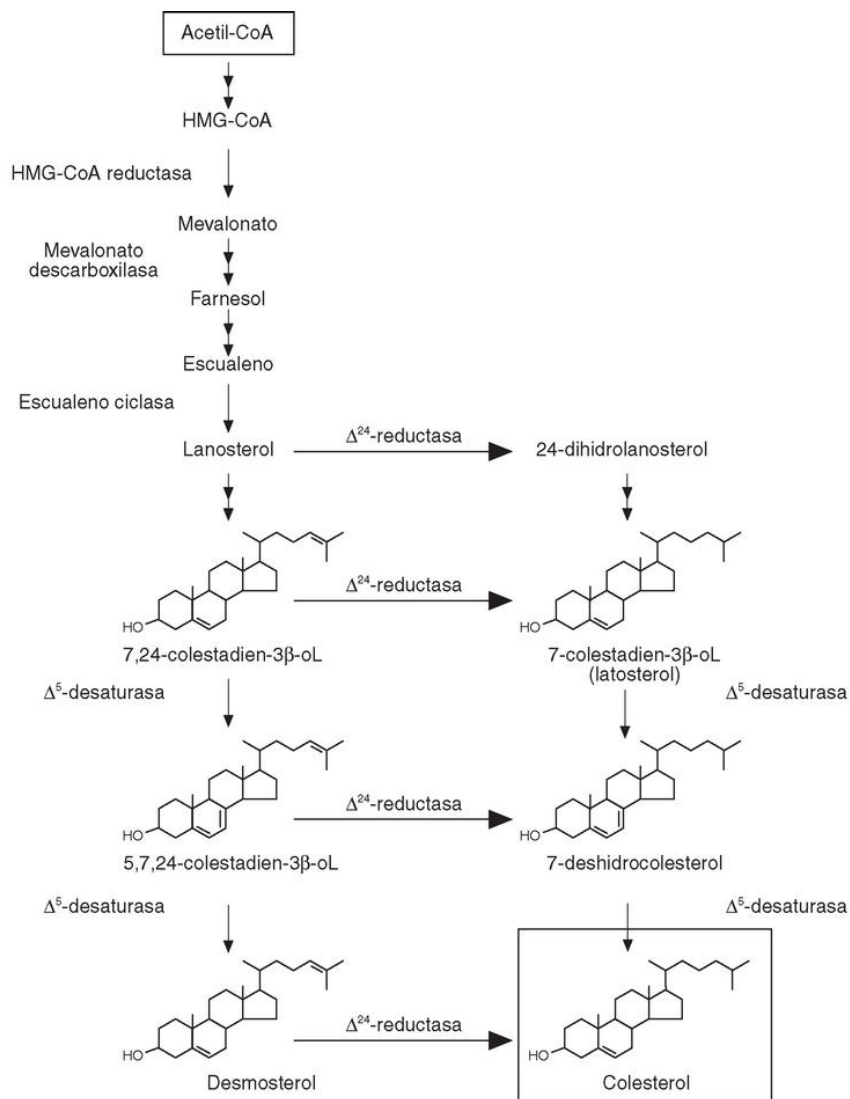


**Figura 4.** Estructura del colesterol

El colesterol o 3-hidroxi-5,6-colestano es la molécula precursora de vitaminas, hormonas y ácidos biliares, su función principal es la correcta permeabilidad y la fluidez de la membrana celular y participa en la transducción

de señales a través de las balsas lipídicas<sup>34</sup>.

El colesterol proviene de dos fuentes: la vía exógena, debido al consumo de alimentos de origen animal y la vía endógena por medio del acetil CoA en dónde interviene la hidroximetilglutaril-coenzima A reductasa (HMG-CoA reductasa), una enzima clave en la regulación de la síntesis que se lleva a cabo múltiples etapas (ver figura 5)<sup>35</sup>.



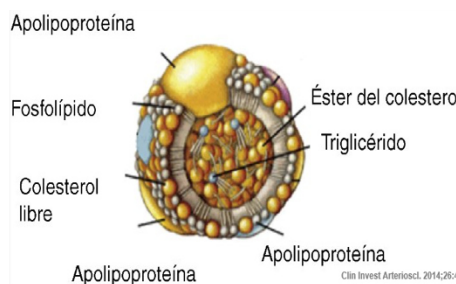
**Figura 5. Biosíntesis del colesterol**

### 1.3. Estructura, clasificación y metabolismo de las lipoproteínas

#### 1.3.1. Estructura y función de las lipoproteínas

Los lípidos son altamente hidrofóbicos por lo que difícilmente se solubilizarían en los líquidos corporales. Sin embargo, éstos viajan empaquetados en forma de micelas denominadas lipoproteínas, cuya función es la de transportar lípidos (colesterol libre y esterificado, triglicéridos y fosfolípidos) de manera más fácil a través del torrente sanguíneo<sup>36</sup>.

Básicamente, las lipoproteínas están constituidas por dos partes<sup>37</sup>. La primera consiste en un núcleo hidrofóbico compuesto por ésteres de colesterol y triglicéridos, mientras que la superficie está cubierta por una monocapa lipídica de fosfolípidos y proteínas, denominada apolipoproteína la cual interactúa con el medio acuoso (ver figura 6)<sup>38</sup>.



**Figura 6.** Estructura de las lipoproteínas

#### 1.3.2. Clasificación y característica de las lipoproteínas

Las lipoproteínas se clasifican en función de su densidad por ultracentrifugación, de tal manera que podamos determinar su fracción apolipoproteica y lipídica; por lo tanto, las lipoproteínas menos densas tienen tamaño más grande y contienen mayor cantidad de lípidos<sup>39</sup> (ver tabla 2)<sup>40</sup>.



**Tabla 2.** Características de las lipoproteínas

	Quilomicrones	VLDL	IDL	LDL	HDL
<b>Diámetro (nm)</b>	75-1000	25-70	20-30	20-28	4-10
<b>Síntesis</b>	Intestinal	Hígado	VLDL	IDL	Hígado, intestino y plasma
<b>Eliminación</b>	Hepática, tras su delipidación	Transformación a IDL	Hepática, tras su delipidación o transformación a LDL	Periférica y hepática	¿Hígado?
<b>Función</b>	Distribución de colesterol y TG intestinales	Distribución de TG endógenos	Distribución de TG endógenos residuales	Transporte de colesterol a las células periféricas	Transporte de colesterol de la periferia al hígado
<b>Apolipoproteínas principales</b>	B-48, A-I, A-II, A-IV, C, E	B-100, C, E	B-100, E	B-100	A-I, A-II, A-IV, C, D, E

### 1.3.2.1. Quilomicrones

Son las lipoproteínas más grandes, conformadas por un núcleo compuesto alrededor de un 90% de TG<sup>41</sup> y una superficie de fosfolípidos, colesterol libre y proteínas, como la apolipoproteína B-48 (Apo B-48) seguida de otras fracciones apolipoproteicas<sup>42</sup>; se producen en las células de la mucosa intestinal y su función es la de transportar los TG provenientes de la dieta<sup>43</sup> desde el intestino hacia el hígado<sup>44</sup>, músculos y tejido adiposo<sup>45</sup>.

### 1.3.2.2. Lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL)

Las VLDL son partículas ricas en TG, pero a diferencia de los quilomicrones, la apolipoproteína presente es la apolipoproteína B-100 (Apo B-100)<sup>46</sup>. Su función es la de transportar los TG, provenientes de la lipogénesis endógena<sup>47</sup> que tiene lugar en el hígado, llevándolos a los tejidos<sup>48</sup>.

### **1.3.2.3. Lipoproteínas de densidad intermedia (IDL)**

Durante la modificación de las VLDL a lipoproteínas de baja densidad (LDL), la lipoproteína lipasa (LPL), produce residuos de dicha reacción<sup>49</sup>. A estos últimos se les conoce como lipoproteínas de densidad intermedia (IDL) y están formadas por ésteres de colesterol, apolipoproteínas B-100, E y TG<sup>50</sup>. Cabe mencionar que las IDL poseen alta capacidad aterogénica<sup>51</sup>, es decir, inducen lesiones en el endotelio vascular provocando ECV<sup>52</sup>.

### **1.3.2.4. Lipoproteínas de baja densidad (LDL)**

Las LDL son partículas compuestas de ésteres de colesterol (CE), esfingomielina y Apo B-100<sup>53</sup>. Son las responsables de transportar el colesterol procedente del hígado hacia el interior de las células, a través de un receptor de LDL (LDLR)<sup>54</sup>. Las LDL al igual que las IDL son susceptibles a procesos oxidativos, los cuales juegan un papel importante en el proceso de la aterogénesis<sup>55</sup>.

### **1.3.2.5. Lipoproteínas de alta densidad (HDL)**

Conocido también como alfa-lipoproteína<sup>56</sup> o popularmente llamado “colesterol bueno”<sup>57</sup>, las HDL son las lipoproteínas con mayor fracción proteica, siendo la apolipoproteína A-I (Apo A-I), la más abundante<sup>58</sup>. Cabe mencionar que las HDL poseen 5 subtipos, los cuales son clasificados de acuerdo a parámetros como la morfología, densidad de flotación ( $\rho$ ) y carga (ver tabla 3)<sup>59</sup>.

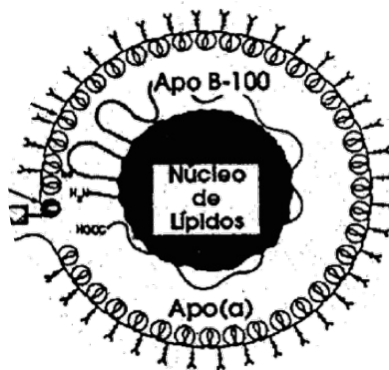
**Tabla 3.** Clasificación de HDL

Subtipos	Morfología	Densidad de flotación (r)	Carga electroforética
HDL2a	Discoidal	HDL2 (mayor densidad)	Partícula Pre- $\alpha$
HDL2b	Esférica	HDL3 (menor densidad)	Partícula Pre- $\beta$
HDL3a			Partícula $\alpha$
HDL3b			
HDL3c			

Su función principal es la de transportar el exceso de colesterol desde los tejidos periféricos hacia el hígado en un proceso denominado “transporte reverso de colesterol” (TRC)<sup>60</sup>. Además, poseen actividad anti-aterogénica<sup>61</sup>, antiinflamatoria<sup>62</sup>, antioxidante<sup>63</sup>, inmunomoduladora<sup>64</sup> y juegan un papel importante en la regulación metabólica de la glucosa<sup>65</sup>.

#### 1.3.2.6. Lipoproteína(a) (LPA)

La LPA es una lipoproteína esférica descubierta en 1963<sup>66</sup>. Está conformada por una molécula de Apo-100 procedente de una LDL y una porción de apolipoproteína (a), unidas a través de un puente disulfuro (figura 7)<sup>67</sup>.



**Figura 7.** Estructura de Lipoproteín(a)

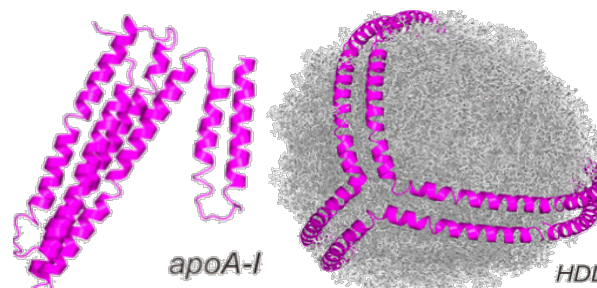
Cabe mencionar que los niveles séricos de LPA tienden a permanecer de manera constante durante toda la vida<sup>68</sup>, siendo alterados en diversos estados patológicos tales como artritis reumatoide (AR)<sup>69</sup>, lupus eritematoso sistémico (LES)<sup>70</sup>, infección por el virus de inmunodeficiencia adquirida (VIH)<sup>71</sup>, uso de hormonas esteroideas<sup>72</sup>, trasplantes de órganos<sup>73</sup>, HTA<sup>74</sup>, DM<sup>75</sup> e infarto agudo al miocardio (IAM)<sup>76</sup>.

Por otro lado, estudios epidemiológicos muestran que las concentraciones plasmáticas de LPA varían entre los diferentes grupos étnicos<sup>77</sup>. Esto es debido a la existencia de alelos múltiples en el gen que codifica dominios proteicos en forma de bucles, llamados también unidades *kringle IV*, que posee la apolipoproteína (a)<sup>78,79</sup>, lo que también explica en gran medida la alta variabilidad dentro de una población<sup>80</sup>.

Actualmente se desconoce la función exacta de la LPA pero se cree que actúa de manera similar a las LDL y LDL-ox (Lipoproteínas de baja densidad oxidadas)<sup>81</sup>, en la que los macrófagos captan el LPA, transformándolo en “células espumosas”, para finalmente depositarse en la pared arterial causando disfunción endotelial<sup>82</sup> e iniciar un proceso inflamatorio aterogénico<sup>83</sup>.

### **1.3.3. Clasificación y característica de las apolipoproteínas**

Una apolipoproteína se define como la porción proteica de una partícula de lipoproteína, cuya característica principal es la de poseer alta afinidad de unión al núcleo lipídico, tal y como se muestra en la figura 8<sup>84</sup>.



**Figura 8.** Estructura de apolipoproteína A-I en HDL

Una apolipoproteína posee propiedades físicas, químicas e inmunológicas únicas, así como una gran capacidad para combinarse con otras moléculas tales como lípidos u otros péptidos, de tal manera que existen una gran diversidad de éstas<sup>85</sup>; por lo tanto, es necesario contar con un sistema que nos permita clasificarlas para evitar confusiones<sup>86</sup>.

Un ejemplo de ello, es la Clasificación de Alaupovic, la cual nos ayuda a designar las familias, tipos y subtipos de apolipoproteínas, a través de letras mayúsculas, números romanos y arábigos, respectivamente (ver tabla 4)<sup>87</sup>.

**Tabla 4.** Clasificación de Alaupovic para apolipoproteínas

Apolipoproteína	Función
<b>Apo A</b>	Apo A-I: Trasladar el colesterol esterificado a las HDL a través de LCAT.
	Apo A-II: Inhibe a la LCAT y a la CETP (rol anti-aterogénico).
	Apo A-IV: Forman parte de los quilomicrones en el intestino delgado.
<b>Apo B</b>	Apo B-100: Ensamblaje de LDL y VLDL, apolipoproteína aterogénica.
	Apo B-48: Ensamblaje de quilomicrones, traslado de lípidos endógenos.
<b>Apo C</b>	Apo C-I: Estimula la producción y metabolismo de VLDL y HDL.
	Apo C-II: Actúa como cofactor para la LPL y los TG.
	Apo C-III: Apolipoproteína aterogénica.
<b>Apo E</b>	Apo E: Aumenta afinidad entre el heparán sulfato del endotelio y VLDL.

Las apolipoproteínas juegan un papel importante en los procesos metabólicos de las lipoproteínas, ser un marcador predictivo para las ECV<sup>88</sup> y en el transporte de lípidos<sup>89</sup>, además de estar implicado en la neurodegeneración del sistema nervioso central<sup>90</sup>.

#### **1.3.4. Metabolismo de las lipoproteínas**

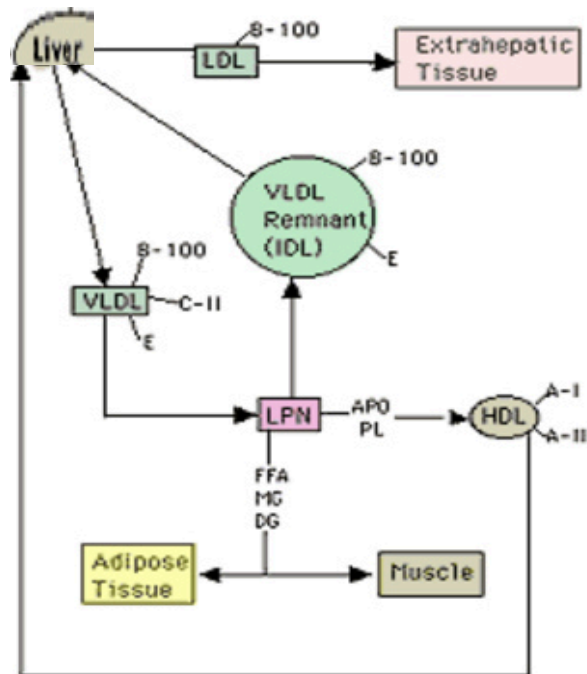
Como ya se ha mencionado, las lipoproteínas se encargan del transporte de los lípidos; sin embargo, cabe destacar que dependiendo de su origen será la vía metabólica que utilicen para llevar a cabo sus procesos bioquímicos<sup>91</sup>.

La primera vía es la exógena, que consiste en el transporte de lípidos procedentes de la dieta desde el intestino delgado hacia tejidos y órganos como el hígado<sup>92</sup>.

Por otro lado, tenemos la vía endógena en donde el hígado se encarga de distribuir el colesterol y los ácidos grasos que sintetiza *de novo*, hacia los órganos que lo requieran<sup>93</sup>. Finalmente en el TRC el exceso de colesterol es llevado al hígado a través de HDL para finalmente excretarlo ya sea por bilis o heces fecales<sup>94</sup>.

##### **1.3.4.1. Vía endógena**

Los TG aportan energía a los tejidos para su posterior utilización como mecanismo de supervivencia, llámese situaciones de ayuno<sup>95</sup>. En el hígado se sintetizan las Apo B-100, Apo C-II y Apo E y se unen con los TG provenientes de la dieta, para ensamblar partículas de VLDL (ver figura 9)<sup>96</sup>.

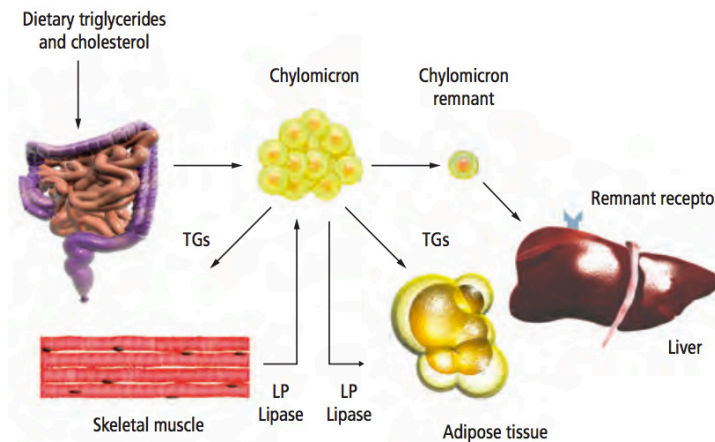


**Figura 9.** Vía endógena del metabolismo lipoproteico

Después, mediante un proceso de deslipidación a través de las LPL, los ácidos grasos se liberan al torrente sanguíneo y se trasladan hacia los sitios dónde se requieran<sup>97</sup>. Por otro lado, debido a la deslipidación se forman IDL y LDL los cuales son captados por LDLR que se encuentran en el hígado para su metabolismo<sup>98</sup>.

#### 1.3.4.2. Vía exógena

Los lípidos provenientes de la dieta una vez que son ingeridos viajan en forma de micelas hacia el intestino, en dónde son desdobladas principalmente en ácidos grasos y en menor medida colesterol (ver figura 10)<sup>99</sup>.



**Figura 10.** Vía exógena del metabolismo lipoproteico

En el intestino delgado las micelas son absorbidas por las microvellosidades, sufriendo procesos de esterificación debido a la CETP, después se combinan con Apo B-48 y Apo E, formando los quilomicrones<sup>100</sup>.

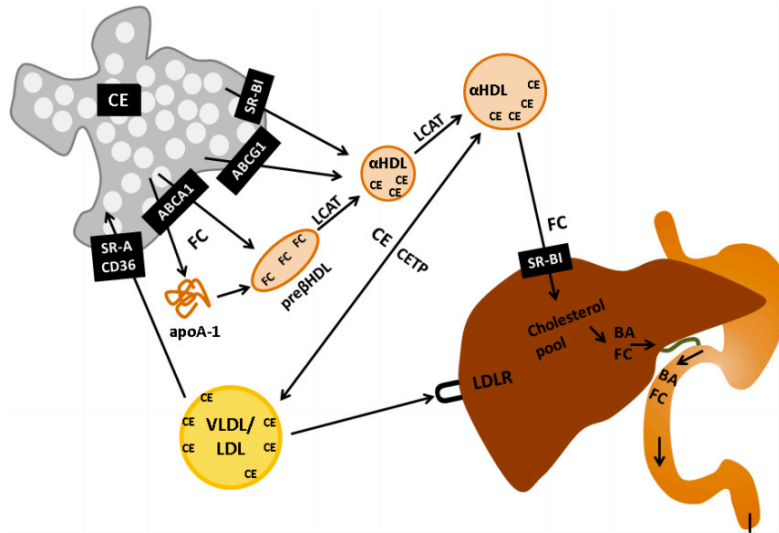
Durante el trayecto por los capilares linfáticos, las LPL hidrolizan los quilomicrones, liberando ácidos grasos, que serán utilizados por los tejidos muscular y adiposo. Es también durante esta etapa que se forman remanentes de quilomicrones, los cuales finalmente viajarán al hígado para ser captados a través de endocitosis mediada por receptor<sup>101</sup>.

#### 1.3.4.3. Transporte Reverso de Colesterol (TRC)

El colesterol es una molécula de estructura compleja, por ende, es difícil que el ser humano lo metabolice a compuestos más sencillos<sup>102</sup>. En respuesta a ello, existe el TRC o vía reversa un proceso fisiológico que consiste en el traslado del colesterol proveniente de los tejidos el cual es acarreado por las HDL, y lo lleva hacia el hígado para su posterior eliminación (ver figura11)<sup>103</sup>.



La vía comienza con la síntesis de Apo A-I en el hígado e intestino, después una proteína llamada transportador dependiente de adenosín trifosfato (ABCA1) le proporciona los fosfolípidos transformándola en una partícula de HDL, que migrará hacia los tejidos para recibir moléculas de colesterol libre y en dónde la LCAT lo convertirá en CE<sup>104</sup>.



**Figura 11.** Transporte reverso de colesterol

Después, el hígado lo capta de dos formas, ya sea por intervención de un receptor Scavenger (SR-B1) o a través de la CETP, cuya función es la de remover el colesterol esterificado de las HDL a las LDL, para que éste sea captado por LDLR hepático<sup>105</sup>. Finalmente, el colesterol es metabolizado por la enzima CYP7A1 del citocromo P450 para convertirlo en ácidos biliares o excretarse en heces fecales<sup>106</sup>.

## 1.4. Dislipidemias

Las dislipidemias son un conjunto de trastornos del metabolismo lipídico<sup>107</sup>, además está relacionada con la formación de las placas aterogénicas en el endotelio vascular<sup>108</sup>.

### 1.4.1. Clasificación de las dislipidemias

#### 1.4.1.1. Clasificación de Friedrickson

La primera clasificación que se llevó a cabo para el diagnóstico de las dislipidemias fue establecida por Donald Friedrickson y está dividida en seis grupos, de acuerdo a la lipoproteína que se encuentra aumentada y al aspecto que posee el suero; todo esto es llevado a cabo a través de técnicas instrumentales como la electroforesis y la ultracentrifugación (ver tabla 5)<sup>109</sup>.

Si bien se le considera como el estándar de oro para el diagnóstico de las dislipidemias, actualmente es poco usado ya que no incluye las patologías causadas por subtipos de lipoproteínas, además se tiende a cometer errores en cuanto a la interpretación de los sueros<sup>110</sup>.

**Tabla 5.** Clasificación de Friedrickson para dislipidemias

Fenotipo	Lipoproteína elevada	Aspecto del suero
I	Quilomicrones	Lechoso. Tras reposo capa cremosa y transparente.
Ila	LDL	Transparente.
Ilb	LDL y VLDL	Transparente o ligeramente opalescente.
III	IDL	Opalescente. Puede aparecer capa lechosa tras reposo.
IV	VLDL	Opalescente, no aparece capa lechosa tras reposo.
V	VLDL y Quilomicrones	Opaco. Tras reposo, capa cremosa e infranadante opalescente.

### 1.4.1.2. Clasificación fenotípica

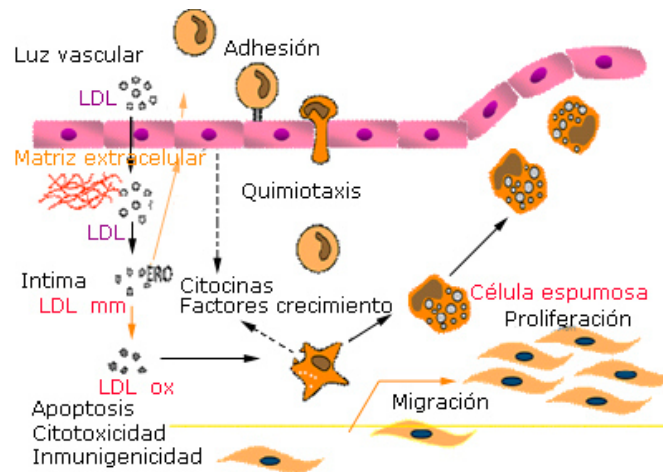
A diferencia de la anterior, esta clasificación se encuentra elaborada en función de las concentraciones de los lípidos afectados, además permite que el tratamiento sea específico y eficaz para tratar un tipo de dislipidemia en particular (ver tabla 6)<sup>111</sup>.

**Tabla 6.** Clasificación fenotípica para dislipidemias

Enfermedad	Definición	Fenotipo
Hipercolesterolemia	Aumento del CT + LDL	Hiperalfalipoproteinemia
		Hipercolesterolemia poligénica
		Hipercolesterolemia familiar
		Apo B defectuosa familiar Hiperlipemia familiar combinada
Hipertrigliceridemia	Aumento de TG endógeno o exógeno	Hipertrigliceridemia familiar endógena (Fenotipo IV – V)*
		Hiperquilomicronemia familiar exógena por déficit de LPL o Apo C-II (Fenotipo I)*
Hiperlipemia mixta	Aumento de CT + TG	Hiperlipemia familiar combinada (Fenotipo IIb)*
		Disbetalipoproteinemia (Fenotipo III)*
Hipoalfalipoproteinemia	Disminución de HDL	Enfermedad de Gaucher
		Enfermedad de Tangier
		Apo A-I Milano, Zaragoza Déficit por LCAT (Enfermedad de ojo de pescado)
Hipobetalipoproteinemia	Disminución de CT, LDL y Apo B	Hipobetalipoproteinemia familiar
		Enfermedad por retención de quilomicrones
Abetalipoproteinemia	Deficiencia de LDL, VLDL y quilomicrones	Síndrome de Bassen-Kornzweig
*De acuerdo a la clasificación de Friedrickson		

### 1.4.2. Formación de la placa aterosclerótica

La aterosclerosis no es sólo el depósito de colesterol en la pared de las arterias, ya que actualmente es reconocida por formar parte de un proceso inflamatorio-inmunológico, resultado de la alteración de las lipoproteínas por factores externos tales como la alimentación, tabaquismo, estrés, entre otros<sup>112</sup>.



**Figura 12.** Formación de la placa aterosclerótica

El desarrollo de la aterosclerosis inicia cuando hay una sobreproducción de LDL y VLDL causando el depósito de éstas en el endotelio vascular. El sistema inmune se activa y envía macrófagos al sitio para que lleven a cabo la fagocitosis de las lipoproteínas, formando las células espumosas<sup>113</sup> (ver figura 12)<sup>114</sup>. Producto de esta reacción se forman especies reactivas de oxígeno (ERO)<sup>115</sup>, deteriorando a su vez, la producción de óxido nítrico (NO)<sup>116</sup> y un engrosamiento del endotelio vascular gracias a producción de colágeno, causando estenosis arterial y finalmente una placa aterosclerótica que, de llegar a romperse puede causar la muerte<sup>117</sup>.

### 1.4.3. Causas de las dislipidemias

De acuerdo a su etiología, las dislipidemias se clasifican en primarias y secundarias. Las dislipidemias primarias son de origen genético, por lo que es necesario hacer un *screening* a los miembros de la familia. Cabe mencionar que responden de manera deficiente a los cambios en la alimentación<sup>118</sup>.

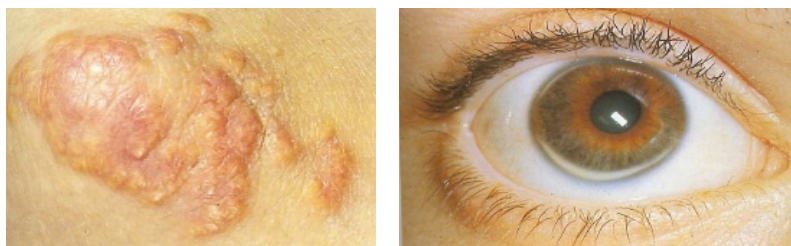
Por otro lado, las dislipidemias secundarias son de carácter multifactorial, es decir, dietas ricas en grasas, trastornos metabólicos, enfermedades y fármacos causan concentraciones anómalas de lipoproteínas (ver tabla 7)<sup>119</sup>.

**Tabla 7.** Causas de dislipidemias secundarias

LDL	IDL	Quilomicrones	HDL	VLDL
Hipotiroidismo		HAART	Alcoholismo	
Anorexia		AR	DM II	
Glucocorticoides		LES	Ejercicio	Isotretinoína
Desnutrición	Mielomas	Anticonceptivos	Obesidad	
Infecciones	---	---	Tiazídicos	Síndrome nefrótico
Tamoxifeno	---	---	Beta bloqueadores	Insuficiencia renal
Estrógenos	---	---	Apo A-I Milano recombinante	Hiperinsulinemia

### 1.4.4. Diagnóstico de las dislipidemias

Para llevar a cabo el diagnóstico de dislipidemia, es necesario realizar el examen físico para observar la presencia de nódulos en el tejido subcutáneo, llamados xantomas, además de lesiones en el arco corneal (ojo de pescado) (ver figura 13)<sup>120</sup>.



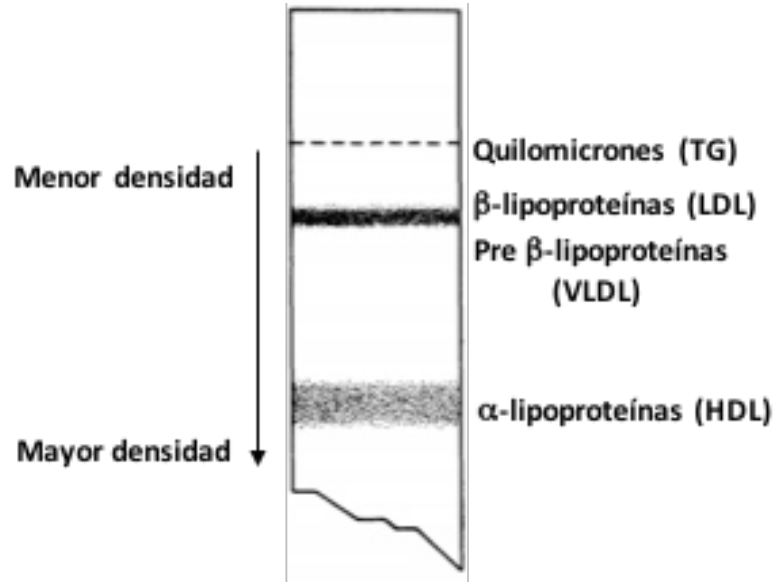
**Figura 13.** Manifestaciones clínicas de las dislipidemias

Por otro lado, el historial clínico del paciente permite averiguar si está expuesto a riesgo cardiovascular, además de llevar a cabo la determinación cuantitativa de las lipoproteínas a través de la realización de análisis clínicos previo ayuno de 10 a 12 horas y de acuerdo a los parámetros de la Norma Oficial Mexicana (NOM) y de la Adult Treatment Panel III (ATP III) (ver tabla 8)<sup>121</sup>.

**Tabla 8.** Parámetros para el diagnóstico de dislipidemias

	Recomendable (mg/dl)	Limítrofe (mg/dl)	Alto riesgo (mg/dl)	Muy alto riesgo (mg/dl)
CT	<200	200 – 239	240	*
LDL	<130	130 – 159	160	190
TG	<150	150 – 200	>200	>1000
HDL	>35		<35	*
*No disponible				

En caso de que se necesite caracterizar las lipoproteínas se recurre, ya sea a la electroforesis de lipoproteínas o en menor medida a la ultracentrifugación. Ambas técnicas se realizan en suero fresco (ver figura 14)<sup>122</sup>.



**Figura 14.** Electroforesis de lipoproteínas

#### 1.4.5. Tratamiento farmacológico y no farmacológico

Una vez establecido el diagnóstico es de suma importancia hacer hincapié en el tratamiento no farmacológico; es decir, cambiar los hábitos alimenticios, realizar actividad física, dejar el tabaco, controlar el peso corporal y realizar terapia conductual para apegarse al programa de salud<sup>123</sup>.

En cuanto al tratamiento farmacológico, existen cinco clases de hipolipemiantes (ver tabla 9) que se utilizan solos o en combinación ya sea entre ellos o con el tratamiento de primera línea, ya que las investigaciones han demostrado que mejora el perfil lipídico y disminuye el riesgo cardiovascular del paciente<sup>124</sup>.

**Tabla 9.** Fármacos hipolipemiantes

Grupo Farmacológico	Mecanismo de acción	Efecto sobre lípidos
Estatinas	Inhibición competitiva de la HMG-CoA reductasa, bloqueando la síntesis del mevalonato.	LDL: dism. 18-55% HDL: aum. 5-15% TG: dism. 7-30%
Inhibidores de la absorción del colesterol	Inhibe la absorción del colesterol y fitoesteroles en el intestino delgado.	LDL: dism. 18-20% HDL: aum. 1-5% TG: dism. 5-14%
Niacina	Disminuye la producción y liberación de VLDL y TG del tejido adiposo a la circulación sanguínea.	LDL: dism. 5-25% HDL: aum. 15-25% TG: dism. 20-50%
Derivados de ácido fibríco	Aumenta la actividad de la LPL que hidroliza los TG y VLDL. Reduce la síntesis de colesterol hepático y aumenta la excreción de colesterol biliar.	LDL: dism. 5-20% HDL: aum. 10-35% TG: dism. 20-50%
Ácidos grasos omega-3	Disminuye la producción de VLDL, debido a que los ácidos grasos no son metabolizados por las enzimas implicadas en la lipoproteína antes mencionada.	HDL: aum. 5-10% TG: dism. 20-45%



#### **1.4.6. Conexión dislipidemia-obesidad**

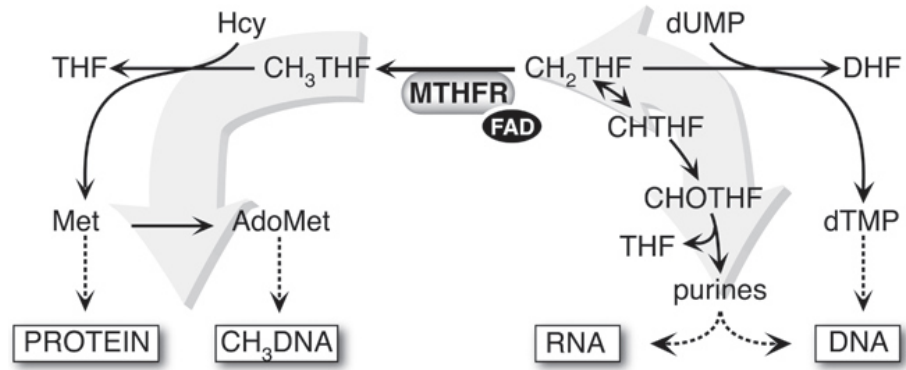
Como ya es sabido, la obesidad se ha convertido en una epidemia a nivel mundial ya que en los últimos años el número de pacientes afectados ha aumentado de manera alarmante<sup>125</sup>.

El mecanismo por el cual la dislipidemia está relacionada con la obesidad, tiene su origen en el TRC en donde las HDL a través de la CETP intercambian sus TG exógenos con los LDL, volviéndose esta última una partícula más densa y aterogénica. En cambio, las HDL ricas en TG son hidrolizadas por las LPL para finalmente ser eliminadas por vía renal, disminuyendo su concentración en sangre<sup>126</sup>.

### **1.5. Metilentetrahidrofolato reductasa (MTHFR)**

#### **1.5.1. Generalidades**

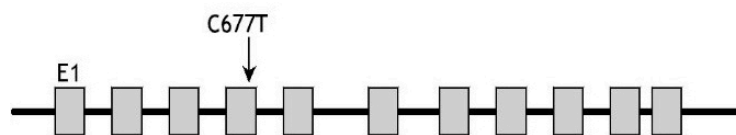
La metilentetrahidrofolato reductasa (MTHFR) (E.C.1.5.1.20) es una enzima implicada en el metabolismo del ácido fólico y la homocisteína (Hcy), catalizando la conversión irreversible de 5, 10-metilentetrahidrofolato a 5-metiltetrahidrofolato, siendo este último donante de metilos para la formación de Hcy en metionina o como precursor en la biosíntesis de purinas, desoxirribonucleótidos y metilación del DNA a través de la AdoMet (S-adenosil metionina) (ver figura 15)<sup>127</sup>.



**Figura 15.** Biosíntesis de MTHFR

El gen de la MTHFR se encuentra localizado en el cromosoma 1p36.3 y tiene un tamaño de 20.3 kb (ver figura 16)<sup>128</sup>. En 1972, Mudd y colaboradores dieron a conocer el primer caso de un paciente con niveles elevados de homocisteína debido a una deficiencia severa de MTHFR<sup>129</sup>.

Es a raíz de esta situación cuando se reportan las variaciones genéticas o polimorfismos de este gen, siendo el más conocido C677T (también llamado “termolábil” ya que sólo actúa a temperaturas menores a 37°C)<sup>130</sup> y que consiste en un cambio de un sólo nucleótido (SNP) de una citosina por una timina en la posición 677, lo que origina el cambio de alanina por valina en el proceso de la síntesis proteica y por ende, la actividad enzimática se encuentre reducida<sup>131,132</sup>.



**Figura 16.** Polimorfismo C677T del gen MTHFR

A nivel clínico, la presencia de estos polimorfismos suponen un alto riesgo de toxicidad en pacientes que consumen medicamentos como fenitoína, metformina y metotrexato (MTX)<sup>133</sup>, además que se encuentran asociados a múltiples enfermedades como defectos del tubo neural, abortos espontáneos, epilepsia y enfermedades cardiovasculares, específicamente en las dislipidemias<sup>134</sup>.

## CAPÍTULO 2

### Antecedentes

En el 2003, Yilmaz y colaboradores, observaron en un grupo de pacientes con insuficiencia renal crónica que el alelo T del polimorfismo C677T ejerce un efecto perjudicial sobre perfil lipídico aumentando los niveles de CT y LDL, mientras que los pacientes con los genotipos CT y CC fueron normolipémicos, pero mostraban menor tiempo de duración con el riñón trasplantado, no así con el genotipo TT<sup>135</sup>.

Zhang y colaboradores, en el 2010, estudiaron dos poblaciones chinas (n= 780) y encontraron que la población Bai Ku Yao, cuya frecuencia genotípica era de 58.7% para CC, 37.0% CT y 4.0% TT, poseía niveles bajos de CT, HDL, LDL, Apo A-I y Apo B, a diferencia de la población Han, en donde la frecuencia genotípica de CC, CT y TT era de 32.6%, 56.4% y 11.0%, respectivamente; además, la población Han que presentaba el alelo T reportó concentraciones elevadas de Apo B<sup>136</sup>.

Por otro lado, Cheng y colaboradores (2014), encontraron en una población china que las mujeres portadoras del alelo T presentaron elevadas concentraciones de CT y LDL; sin embargo, curiosamente éstas son más longevas que su contraparte masculina, lo que indica una posible asociación entre el gen MTHFR, la edad y el género<sup>137</sup>.

En el 2015, Li y colaboradores realizaron un estudio clínico en pacientes hipertensos genotipados con CC, en dónde descubrieron que a mayor concentración de folatos, mayor es la concentración de HDL; por el contrario, pacientes genotipados con TT mostraron niveles elevados de TG, LDL y concentraciones mínimas de folatos<sup>138</sup>.

Recientemente, León-Cachón y colaboradores (2016), llevaron a cabo un estudio clínico en 60 pacientes nuevoleonenses, encontrando que la variante homocigota para T, produce una menor respuesta farmacológica de la atorvastatina; es decir, alcanza concentraciones menores en el cuerpo y se elimina con mayor velocidad, en comparación con CC y CT<sup>139</sup>.

## **CAPÍTULO 3**

### **Planteamiento de la Investigación**

#### **3.1. Justificación**

Las dislipidemias son relativamente comunes, ya que se estima que más del 40% de la población mundial lo padece, y la tendencia indica que el número de personas afectadas va en aumento<sup>140</sup>; y como ya se sabe intervienen diversos factores ambientales, culturales, genéticos y algunos otros que no están del todo claros.

Lamentablemente, en nuestro país no existe información disponible acerca de la asociación entre el gen MTHFR y las alteraciones en los perfiles lipídicos, por lo que es necesario llevar a cabo este estudio para conocer el comportamiento del polimorfismo C677T y así predecir la respuesta farmacológica de los hipolipemiantes en una población del noreste de México.

#### **3.2. Hipótesis**

El polimorfismo del gen de la metilentetrahidrofolato reductasa C677T en su forma homocigótica para la variante T, está asociado con alteraciones en los perfiles lipídicos.

### **3.3. Objetivo general**

Investigar la frecuencia del polimorfismo C677T del gen MTHFR y su asociación con perfiles lipídicos en una población estudiantil del noreste de México.

### **3.4. Objetivos específicos**

- Realizar la extracción de sangre periférica de los participantes al estudio, previo consentimiento informado debidamente firmado.
- Llevar a cabo el análisis antropométrico y bioquímico de las muestras recolectadas.
- Extraer el DNA de las muestras sanguíneas de los participantes.
- Implementar la detección del polimorfismo C677T del gen MTHFR a través de la Reacción de Cadena de la Polimerasa por Amplificación de Polimorfismos de Fragmentos de Restricción (PCR-RFLP).
- Determinar las frecuencias alélicas y genotípicas del polimorfismo C677T.
- Establecer la posible correlación entre el polimorfismo antes mencionado y perfiles lipídicos, por medio del análisis estadístico.

## CAPÍTULO 4

### Metodología experimental

#### 4.1. Estrategia general

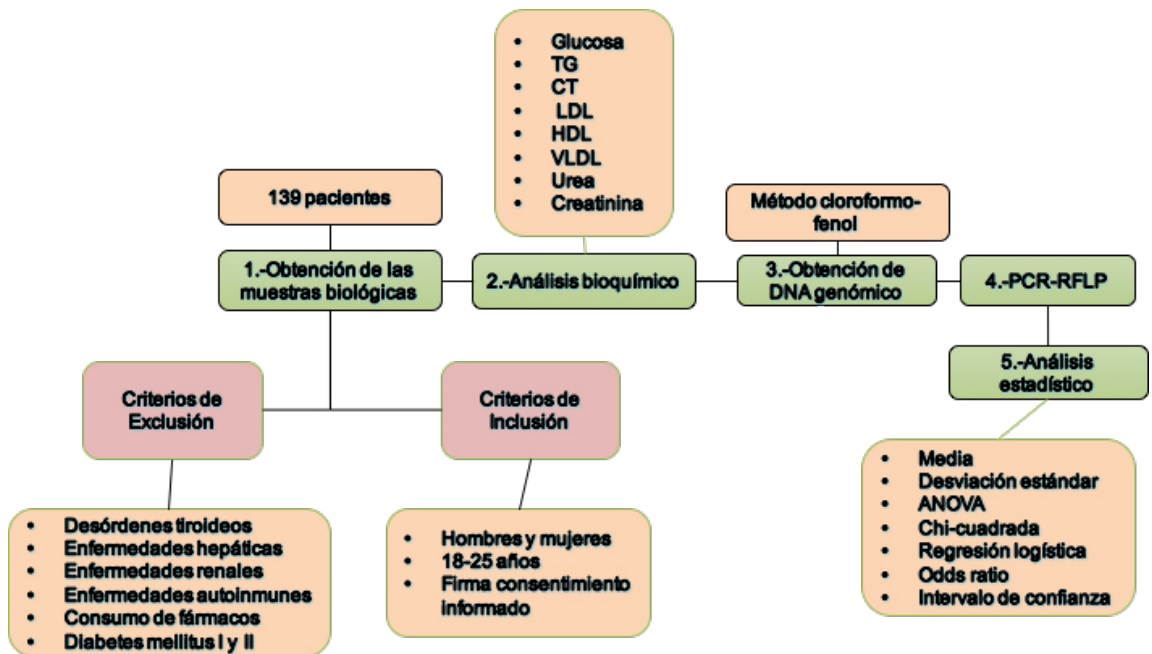


Figura 17. Diagrama de metodología experimental



#### 4.2. Materiales y ubicación del equipo

El análisis genómico se llevó a cabo en el Laboratorio de Ingeniería Genética y Genómica con los siguientes materiales:

- Termociclador
- Microcentrífuga
- Cámara de electroforesis
- Fotodocumentador
- Balanza analítica
- Reactivos para extracción de DNA
- Reactivos para la realización PCR-RFLP
- Micropipetas de 10, 200 y 1000 $\mu$ l
- Puntillas de 10, 200 y 1000 $\mu$ l
- Tubos Eppendorf de 1.5 ml

La venopunción y el análisis bioquímico para cada una de las muestras se realizaron en el Laboratorio de Análisis Clínicos “QFB Iris Guajardo Guajardo” de la Facultad de Ciencias Químicas de la Universidad Autónoma de Nuevo León, con los siguientes materiales:

- Equipo para venopunción
- Kits enzimáticos para determinación de CT, TG, LDL, HDL, VLDL, glucosa, urea y creatinina.

### **4.3. Población de estudio**

#### **4.3.1. Tamaño de muestra y recolección de datos personales**

Se llevó a cabo un muestreo aleatorio simple, obteniendo una muestra de 139 estudiantes voluntarios de cuarto semestre de la materia de Nutrición de la carrera de Químico Farmacéutico Biólogo de la Facultad de Ciencias Químicas de la Universidad Autónoma de Nuevo León.

Además se elaboró un expediente clínico de cada paciente para recabar información como: edad, sexo, peso, estatura, índice de masa corporal (IMC), hábitos de consumo de tabaco y alcohol, antecedentes familiares y personales (ver anexo 1).

#### **4.3.2. Criterios de inclusión y exclusión**

Los voluntarios a participar cumplieron con los siguientes criterios de inclusión:

- Hombres y mujeres entre 18 a 25 años
- Firma de consentimiento informado

Los criterios de exclusión que se tomaron en cuenta fueron los siguientes:

- Desórdenes tiroideos, hepáticos y/o renales
- DM tipo I y II
- Consumo de fármacos y alcohol
- Enfermedades autoinmunes

### **4.3.3. Aspectos éticos**

Debido al manejo de muestras biológicas, el protocolo de este estudio se apegó a la Declaración de Helsinki de 1964, por lo que fueron respetados los derechos y la confidencialidad del paciente a través de una carta consentimiento (ver anexo 2).

## **4.4. Análisis genotípico**

### **4.4.1. Extracción de sangre periférica para la determinación de DNA y análisis bioquímico**

Por la técnica de venopunción y en condiciones asépticas, se tomaron dos muestras de sangre periférica a los participantes; un tubo color morado con EDTA para la extracción de DNA y un tubo rojo sin anticoagulante para la realización de los análisis bioquímicos con previo ayuno de 12 horas.

### **4.4.2. Extracción y purificación de DNA**

En un tubo Eppendorf de 2.5 ml se colocaron 500  $\mu$ l sangre periférica, se adicionaron 200  $\mu$ l de buffer de lisis TSNT (2% Tritón 100X, 1% SDS, 100mM NaCl, 10mM Tris-HCl pH 8.0) y se mezcló por inversión para lograr la lisis total.

Después se añadieron 500  $\mu$ l de fenol y se mezcló en el vórtex por 30 s. Se agregaron 100  $\mu$ l de SEVAG [cloroformo-alcohol amílico (24:1)] y se mezcló en vórtex otros 30 s. Se llevó a centrifugación por 20 minutos a 10 000 rpm y se recuperó la fase acuosa en otro tubo Eppendorf limpio.

Se adicionaron 2.5 ml de etanol absoluto frío para precipitar el DNA y se envió a la centrífuga por 20 minutos a 10 000 rpm, se lavó con etanol al 70% y se centrifugó nuevamente. La pastilla resultante se dejó secar y finalmente se resuspendió en 50 µl de agua libre de DNAsas<sup>141</sup>.

#### **4.4.3. Determinación alélica y genotípica de MTHFR C677T**

##### **4.4.3.1. Reacción de la Cadena de la Polimerasa (PCR)**

Para llevar a cabo la reacción se utilizó el método de Raza y colaboradores<sup>142</sup>, en un volumen final de 25 µl que contenía 3mM de MgCl<sub>2</sub>, 0.25 mM de dNTPs, Buffer 10X y 1 U de Taq polimerasa y 5 pmoles de cada primer forward 5`-TGA AGG AGAAGG TGT CTG CGG GA-3' y reverse 5'-AGG ACG GTG CGGTGA GAG TG-3'.

El protocolo de la PCR inició con una desnaturalización inicial a 94°C por 4 minutos, seguido de 35 ciclos de una segunda desnaturalización a 94°C por 30 segundos, alineamiento a 61°C por 30 segundos, extensión a 72°C por 30 segundos y una extensión final a 72°C por 7 minutos, obteniendo un producto de amplificación de 198 bp, que fue observado en un gel de agarosa al 2% teñido con bromuro de etidio y visualizados en un fotodocumentador (ver figura 18 inciso A, página 41).

#### **4.4.3.2. Análisis de Polimorfismos de Longitud de Fragmentos de Restricción (RFLP)**

Una vez visualizado el gel, el producto de PCR se digirió con *Hinfl* en un volumen final de 15  $\mu$ l, el cual contenía 10  $\mu$ l de producto de PCR, 1X Buffer de digestión, 10U de la enzima de restricción *Hinfl* y luego fue incubado por 16 horas a 37°C. Los productos de la digestión que se obtuvieron fueron para CC de 198 bp, CT de 198, 175 y 23 bp y TT de 175 y 23 bp, los cuales fueron separados en un gel de agarosa al 5% teñido con bromuro de etidio y visualizado en un fotodocumentador (ver figura 18 inciso B, página 41).

#### **4.5. Análisis estadístico de la información**

Los datos antropométricos y bioquímicos de la población fueron analizados con el programa SPSS versión 19.0 y expresados en función de la media ( $\bar{X}$ ) y desviación estándar (SD). Se utilizó como prueba paramétrica el análisis de varianza de una vía (ANOVA) para observar si había diferencias significativas entre las medias de los dos grupos; además se realizó una comparación múltiple de medias de Tukey.

Las frecuencias alélicas se calcularon por conteo directo, mientras que las frecuencias genotípicas, a través del Equilibrio de Hardy-Weinberg y  $\chi^2$  (Chi cuadrada), para establecer diferencias entre los grupos de estudio en los polimorfismos.

Con el objetivo de analizar la asociación entre los perfiles lipídicos y los genotipos CT, CC, TT de MTHFR C677T, se realizó una regresión logística y para cuantificar la asociación antes mencionada, se calculó el odds ratio (OR) y el IC (intervalo de confianza). Los valores de  $p < 0.05$  se consideraron estadísticamente significativos.

#### **4.6. Tratamiento de los residuos generados**

Los residuos generados fueron depositados en contenedores especiales para RPBI's y basura industrial, que se encuentran en el Laboratorio de Ingeniería Genética y Genómica y en el Laboratorio de Análisis Clínicos.

## CAPÍTULO 5

### Resultados

#### 5.1. Datos antropométricos de la población de estudio

Se reclutaron 139 estudiantes voluntarios para llevar a cabo el estudio, no sin antes firmar el consentimiento informado; al mismo tiempo se elaboró un expediente clínico con base en los hábitos y antecedentes del paciente, para finalmente hacer la toma de dos muestras de sangre periférica.

La población incluyó hombres y mujeres de 18 a 35 años de edad y fueron separados en dos grupo con base en el IMC, señalando como punto de corte 25, el cual es indicado para poblaciones latinas. Los resultados muestran que en el IMC y el peso existen diferencias estadísticamente significativas para ambos grupos de estudio ( $p=0.00$ ). Cabe mencionar que los resultados se encuentran expresados en función de la media ( $\bar{X}$ ) y la desviación estándar (SD) (ver tabla 10).

**Tabla 10.** Datos antropométricos de la población estudiada

Variables		Total $\bar{X} \pm SD$		IMC < 25 $\bar{X} \pm SD$		IMC $\geq$ 25 $\bar{X} \pm SD$		<i>p</i>
Edad	años	19.74	1.89	19.76	1.74	19.71	2.10	0.89
Peso	kg	65.64	14.35	56.97	7.90	78.48	11.93	<b>0.00</b>
Estatura	m	1.64	0.08	1.63	0.07	1.65	0.10	0.18
IMC	kg/m <sup>2</sup>	24.53	4.67	21.39	2.12	29.20	3.29	<b>0.00</b>

## 5.2. Datos bioquímicos de la población de estudio

A los participantes del estudio también se les determinaron algunas pruebas bioquímicas, no sólo con el propósito de conocer acerca de su salud, sino también de asociar específicamente las concentraciones de los lípidos con el polimorfismo C677T del gen MTHFR.

En el grupo IMC<25, se encontraron diferencias estadísticamente significativas en las concentraciones de urea ( $p=0.012$ ), TG ( $p=0.014$ ), VLDL ( $p=0.017$ ) y la relación CT/HDL ( $p=0.036$ ) entre los distintos genotipos del gen MTHFR (ver tabla 11).

**Tabla 11.** Parámetros bioquímicos para el grupo IMC<25

Variable (mg/dl)	Genotipos			$p$
	CC $\bar{X} \pm SD$	CT $\bar{X} \pm SD$	TT $\bar{X} \pm SD$	
Glucosa	83.57 $\pm$ 6.16	84.53 $\pm$ 7.39	87.17 $\pm$ 4.12	0.762
Urea	23.22 $\pm$ 6.08	21.63 $\pm$ 6.63	17.33 $\pm$ 7.55	<b>0.012</b>
Creatinina	0.87 $\pm$ 0.13	0.95 $\pm$ 0.18	0.88 $\pm$ 0.12	0.074
CT	156.22 $\pm$ 29.06	159.23 $\pm$ 29.96	170.67 $\pm$ 37.61	0.548
HDL	58.46 $\pm$ 11.84	57.58 $\pm$ 14.55	47.33 $\pm$ 10.13	0.160
LDL	85.11 $\pm$ 27.71	89.38 $\pm$ 27.01	102.67 $\pm$ 26.70	0.334
TG	63.19 $\pm$ 31.39	61.60 $\pm$ 24.17	102.39 $\pm$ 65.63	<b>0.014</b>
VLDL	12.73 $\pm$ 6.23	12.62 $\pm$ 5.24	20.63 $\pm$ 13.00	<b>0.017</b>
Índice aterogénico	1.54 $\pm$ 0.08	1.64 $\pm$ 0.65	2.33 $\pm$ 0.77	0.071
Relación CT/HDL	2.74 $\pm$ 0.78	2.87 $\pm$ 0.77	3.70 $\pm$ 1.09	<b>0.036</b>



Para medir la diferencia de medias a nivel intergrupar, se utilizó la prueba de comparación múltiple de medias de Tukey y se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre las variables bioquímicas de urea, TG, VLDL y relación CT/HDL con los genotipos de MTHFR C677T (ver tabla 12).

**Tabla 12.** Prueba de Tukey para el grupo IMC<25

Variable	Polimorfismo	Polimorfismo	p
Urea	Wild Type	Homocigoto	0.102
		Heterocigoto	0.240
	Homocigoto	Wild Type	0.102
		Heterocigoto	<b>0.012</b>
	Heterocigoto	Wild Type	0.240
		Homocigoto	<b>0.012</b>
TG	Wild Type	Homocigoto	<b>0.017</b>
		Heterocigoto	0.974
	Homocigoto	Wild Type	<b>0.017</b>
		Heterocigoto	<b>0.012</b>
	Heterocigoto	Wild Type	0.974
		Homocigoto	<b>0.012</b>
VLDL	Wild Type	Homocigoto	<b>0.018</b>
		Heterocigoto	0.997
	Homocigoto	Wild Type	<b>0.018</b>
		Heterocigoto	<b>0.015</b>
	Heterocigoto	Wild Type	0.997
		Homocigoto	<b>0.015</b>
Relación CT/HDL	Wild Type	Homocigoto	<b>0.028</b>
		Heterocigoto	0.870
	Homocigoto	Wild Type	<b>0.028</b>
		Heterocigoto	0.052
	Heterocigoto	Wild Type	0.870
		Homocigoto	0.052

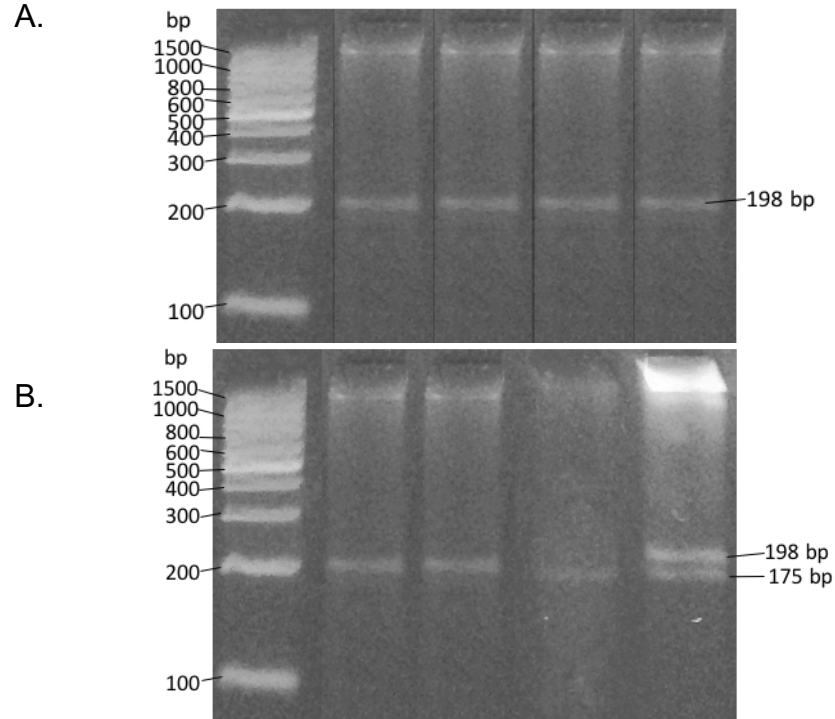
Por otro lado, en el grupo  $IMC \geq 25$ , no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en las concentraciones de las variables bioquímicas entre los distintos genotipos (ver tabla 13); por lo tanto, no se llevó a cabo la Prueba de Tukey.

**Tabla 13.** Parámetros bioquímicos para el grupo  $IMC > 25$

Variable (mg/dl)	Genotipos			<i>p</i>
	CC $\bar{X} \pm SD$	CT $\bar{X} \pm SD$	TT $\bar{X} \pm SD$	
Glucosa	86.95 ± 10.96	84.26 ± 7.90	79.57 ± 3.55	0.165
Urea	23.07 ± 6.50	25.74 ± 8.97	28.43 ± 9.00	0.201
Creatinina	0.93 ± 0.20	1.02 ± 0.19	0.84 ± 0.10	0.091
CT	168.63 ± 35.90	169.16 ± 35.34	156.29 ± 22.04	0.667
HDL	53.90 ± 14.13	50.37 ± 17.79	48.00 ± 14.14	0.571
LDL	98.30 ± 34.73	99.52 ± 33.83	93.86 ± 13.78	0.926
TG	82.60 ± 37.12	92.68 ± 52.52	73.00 ± 30.65	0.531
VLDL	16.42 ± 7.44	18.85 ± 10.51	14.43 ± 6.27	0.437
Índice aterogénico	1.92 ± 0.78	2.16 ± 1.02	2.09 ± 0.64	0.624
Relación CT/HDL	3.24 ± 0.87	3.61 ± 1.20	3.44 ± 0.81	0.460

### 5.3. Frecuencias alélicas y genotípicas de MTHFR C677T en la población de estudio

Posterior a la extracción y purificación, se procedió a determinar el genotipo de cada una de las muestras (ver figura 18); la frecuencia alélica del polimorfismo C677T se determinó por conteo directo (ver tabla 14).



**Figura 18.** Electroforesis de PCR-RFLP

A. Productos de PCR en un gel de agarosa al 2%.

B. Productos de RFLP por medio de la enzima de restricción *HinfI* en un gel de agarosa al 5%. De izquierda a derecha, primer carril, marcador de peso molecular de 100 bp, segundo carril producto de PCR, tercer carril, fragmento de 198 bp para la variedad CC, cuarto carril, fragmento de 175 bp y 25 bp para el genotipo TT y quinto carril, para el genotipo CT dos fragmentos de 198 bp y 175 bp.

En el grupo  $IMC < 25$ , el genotipo predominante es el CT con 48.19%, seguido del CC con 44.58% y finalmente el TT con 7.23%. Por otro lado, el genotipo más común que se encuentra en el grupo de  $IMC \geq 25$  es el CC con el 53.57%, seguido de CT y TT con 33.57% y 12.50%, respectivamente.

**Tabla 14.** Frecuencias alélicas y genotípicas de los grupos estudiados

Grupo	Alelos N (%)		Genotipos N (%)			$\chi^2$
	C	T	CC	CT	TT	
IMC<25	114 (68.67%)	52 (31.33%)	37 (44.58%)	40 (48.19%)	6 (7.23%)	1.20
IMC≥25	79 (70.54%)	33 (29.46%)	50 (53.57%)	19 (33.57%)	7 (12.50%)	1.89

Para observar el comportamiento de la población se calculó el Equilibrio de Hardy-Weinberg y  $\chi^2$ , mostrando que no hay diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos, por lo que se puede decir que la población se encuentra en equilibrio.

Finalmente, se realizó una regresión logística a través de un modelo codominante para el grupo IMC≥25 y se obtuvo como resultado que el OR para el genotipo TT en comparación con el genotipo CC se estimó como 1.40 (IC 95%: 0.44-4.70), mientras que el OR del genotipo CT fue de 0.60 (IC 95%: 0.28-1.20).

Por otro lado, para determinar el riesgo de dislipidemia se determinó el OR de 1.16 (IC 95% 0.41-3.30) para el genotipo CT, mientras que para el genotipo TT, el OR fue de 1.34 (IC 95%: 0.25-7.2).

**Tabla 15.** Regresión logística para IMC<25 y dislipidemia

IMC<25			Dislipidemia		
Genotipo	OR	IC 95%	Genotipo	OR	IC 95%
CC	Referencia		CC	Referencia	
CT	0.60	0.28-1.20	CT	1.16	0.41-3.30
TT	1.4	0.44-4.70	TT	1.34	0.25-7.20

## CAPÍTULO 6

### Discusión

En este estudio se investigó la asociación del polimorfismo C677T del gen MTHFR con los perfiles lipídicos de una población estudiantil del noreste de México. Los resultados mostraron que el grupo IMC<25 presentó diferencias estadísticamente significativas en las concentraciones de urea, TG, VLDL y en la relación CT/HDL para los tres genotipos, contrariamente a lo reportado por Kucukhuseyin y colaboradores en el año 2013, en dónde observaron niveles elevados de CT y LDL en pacientes portadores del genotipo CC<sup>142</sup>. No obstante, en otro estudio llevado a cabo en una población rusa por Spiridonova y colaboradores en el año 2000, encontraron que los polimorfismos del gen MTHFR no se encuentran asociados a HDL, LDL, VLDL, TG y Hcy<sup>143</sup>.

Por otro lado, en el presente estudio la prevalencia del genotipo TT fue de 19.73%, coincidiendo con los resultados obtenidos en el 2008 por Aguirre-Rodríguez y colaboradores, en donde informan la prevalencia del genotipo TT para la población de Nuevo León de 19.70%<sup>144</sup>, no así en otras poblaciones como la afroamericana cuya frecuencia genotípica apenas alcanza el 1%<sup>145</sup>.

En el análisis de regresión logística se demostró que no existe una correlación entre el genotipo TT de los grupos estudiados y las concentración plasmática de creatinina, contrariamente a lo reportado por Sánchez y colaboradores en el año 2007, en dónde hace mención de la correlación que

existe entre el genotipo antes mencionado y las concentraciones de Hcy, vitaminas B6 y B12, creatinina y folatos<sup>146</sup>.

La posible explicación de la alteración de los parámetros bioquímicos radica en que el alelo T causa una disminución en la actividad enzimática de MTHFR aumentando las concentraciones de Hcy (un aminoácido producido durante la biosíntesis de la metionina), lo que induce una sobreexpresión del RNA mensajero, factores de transcripción nucleares y ERO, los cuales ocasionan la biosíntesis del colesterol, VLDL, TG, urea y creatinina en el retículo endoplásmico hepático<sup>147</sup>.

Por lo tanto, se puede deducir que el genotipo TT varía entre los distintos grupos étnicos, además de que los estudios en donde se analiza la asociación entre el polimorfismo C677T del gen MTHFR y perfiles lipídicos son contradictorios.

A diferencia de las investigaciones antes mencionadas, una de las limitaciones en nuestro estudio es que no fue posible llevar a cabo las mediciones de los niveles plasmáticos de Hcy, folatos y vitaminas B6 y B12 en los voluntarios, ya que no son pruebas bioquímicas rutinarias que se lleven a cabo en el laboratorio de nuestra facultad.

A diferencia del estudio realizado por Ruixing y colaboradores en el 2001, no se tomó en cuenta el régimen alimenticio del paciente, debido a que no forma parte de los objetivos del presente estudio; sin embargo sería interesante incluirlo

en un estudio posterior para así, tener un panorama más completo de la interacción entre el gen MTHFR y el medio ambiente<sup>148</sup>.

## CAPÍTULO 7

### Conclusiones

- Se llevó a cabo la técnica de PCR-RFLP para la detección del polimorfismo C677 del gen de la enzima metilentetrahidrofolato reductasa (MTHFR).
- Se analizó el polimorfismo C677T del gen y se logró genotipificar a cada individuo del estudio y se determinó la frecuencia alélica de la población.
- En el grupo  $IMC < 25$ , se encontraron diferencias estadísticamente significativas en las concentraciones de urea ( $p=0.012$ ), TG ( $p=0.014$ ), VLDL ( $p=0.017$ ) y la relación CT/HDL ( $p=0.036$ ) entre los distintos genotipos del gen MTHFR.
- En el grupo  $IMC < 25$  se utilizó la prueba de comparaciones múltiples de Tukey y se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre las variables bioquímicas antes mencionadas y el genotipo TT del gen MTHFR.
- En el grupo  $IMC \geq 25$ , no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en las concentraciones de las variables bioquímicas entre los distintos genotipos, por lo tanto no hubo necesidad de llevar a cabo la Prueba de Tukey.
- En cuanto a la frecuencia alélica y genotípica, en el grupo  $IMC < 25$ , el genotipo predominante es el CT con 48.19%, seguido del CC con 44.58% y finalmente el TT con 7.23%.



- Por otro lado, el genotipo más común que se encuentra en el grupo de  $IMC \geq 25$  es el CC con el 53.57%, seguido de CT y TT con 33.57% y 12.50%, respectivamente.
- Se calculó el Equilibrio de Hardy-Weinberg y  $\chi^2$  para observar el comportamiento de la población y se observó que no hay diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos, por lo que se puede decir que la población se encuentra en equilibrio.
- Finalmente, se realizó una regresión logística a través de un modelo codominante para el grupo  $IMC \geq 25$  y se obtuvo como resultado que el OR para el genotipo TT en comparación con el genotipo CC se estimó como 1.40 (IC 95%: 0.44-4.70), mientras que el OR del genotipo CT fue de 0.60 (IC 95%: 0.28-1.20).
- Por otro lado, para determinar el riesgo de dislipidemia se determinó el OR de 1.16 (IC 95% 0.41-3.30) para el genotipo CT, mientras que para el genotipo TT, el OR fue de 1.34 (IC 95%: 0.25-7.2), por lo tanto, se puede concluir que el genotipo TT NO se encuentra asociado a riesgo cardiovascular.

## CAPÍTULO 8

### Referencias

- 1.-Organización Mundial de la Salud (OMS). Recuperado el 10 de noviembre de 2015 a las 12:17 h. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/es/>
- 2.-Corella, D. y Ordovás, J. Genes, dieta y enfermedades cardiovasculares. Investigación y ciencia. Recuperado el 01 de diciembre de 2015 a las 17:18 h. Disponible en: <http://www.investigacionyciencia.es/files/2792.pdf>
- 3.-Sobrino-Martínez, J., Dómenech-Feriacot, M. y Coca-Payeras, A. El paciente hipertenso con cardiopatía isquémica. Med. Integr. 36 (4): 146-151. (2000).
- 4.-Zavala, K., Vinitzky, I. y Ramírez, D. Cardiopatía congénita y odontopediatría. Univ Odontol. 30 (64): 57-66. (2011).
- 5.-Sociedad chilena de Cardiología y Cirugía microvascular (Sochicar). Cardiopatía reumática. Recuperado el 8 de diciembre de 2015 a las 18:28 h. Disponible en: <http://portal.sochicar.cl/Enfermedades/Emfermedades-Cardiovasculares/cardiopatia-reumatica.html>
- 6.-Gómez, J. Morbimortalidad cardiovascular en el mundo. Rev. Colomb. Cardiol. 19 (6): 298-299. (2012).
- 7.- American Heart Association. Noticias científicas de invierno 2015. Actualización 2015 de estadísticas de cardiopatías, accidentes cerebrovasculares y otras enfermedades cardiovasculares. Recuperado el 09 de diciembre de 2015 a las 18:49 h. Disponible en: <https://my.americanheart.org/professional/ScienceNews/Noticias-Cient%C3%ADficas-invierno-de-2015> UCM 473543 SubHomePage.jsp

- 8.-Navarro-Hernández, R., Flores-Alvarado, L., Madrigal-Ruiz, P., Aguilar-Aldrete, M., Ruiz-Mejía, M., González-Romero, E. y Ramírez-García, S. Estudio de asociación entre dislipidemia, obesidad central, grasa subcutánea y síndrome metabólico en población mestiza del occidente de México. *Rev. Med. MD.* 6 (3): 181-188. (2015).
- 9.-Instituto Mexicano para la Competitividad. Recuperado el 10 de diciembre de 2015 a las 13:46 h. Disponible en: [http://imco.org.mx/banner\\_es/kilos-de-mas-pesos-de-menos-obesidad-en-mexico/](http://imco.org.mx/banner_es/kilos-de-mas-pesos-de-menos-obesidad-en-mexico/)
- 10.-Astra Zeneca. Cálculo estimado del coste económico actual de las enfermedades cardiovasculares y previsión de futuro. Recuperado el 10 de diciembre de 2015 a las 13:46 h. Disponible en: <http://www.astrazeneca.es/calculo-estimado-del-coste-economico-actual-de-las-enfermedades-cardiovasculares-y-prevision-de-futuro>
- 11.-De Paula, E., De Paula, R., Da Costa, D., Basile, F. y Pereira, E. Evaluación del riesgo cardiovascular en hipertensos. *Rev. Latino-Am. Enfermagem.* 21 (3). (2013).
- 12.- Flacher, D. Industrial Revolution and consumption: A common model to the various periods of industrialization. Recuperado el 25 de noviembre de 2015 a las 16:19 h. Disponible en: [http://www.univ-paris13.fr/CEPN/IMG/pdf/wp2007\\_06.pdf](http://www.univ-paris13.fr/CEPN/IMG/pdf/wp2007_06.pdf)
- 13.-Díaz-Rodríguez, J. La revolución industrial británica y la alimentación. Notas para un estudio histiográfico. En: Díaz-Rodríguez, J. editor. Pan, té y cerveza. Alimentación, cocina y gastronomía en Gran Bretaña durante la Revolución Industrial. Somonte-Cenero, Gijón España: Ediciones Trea, S. L. p. 329-373. (2005).
- 14.-Popkin, B. The shift in stages of the nutrition transition in the developing world differs from past experiences. *Public Health Nutr.* 5 (1): 205-214. (2002).

- 15.-Virchow, R. Phlogose und thrombose in gefass-system, Berlin, Gesammelte Abhandlungen für Wissenschaftlichen Medizin, (1856).
- 16.-Rokitansky, K. Über einiger der wichtigsen Krankheiten der Arterien. Akademie der Wissenschaft, Wien. p. 1-18. (1982).
- 17.-Marchand, F. Über Atherosclerosis. Verhandlungen der ongresse fur Innere Medizin, 21 Kongresse. (1904).
- 18.-Windaus, A. Über der Gehalt normaler und Atheromatoser Aorten and Cholesterol und Cholesterinester. Hoppe-Seyler's Z. Physiol. Chem. 67: 174-182. (1910).
- 19.-Valenzuela, A. y Morgado, N. Breve historia de la relación entre el colesterol y las enfermedades cardiovasculares. Rev. Chil. Nutr. 33 (2). (2006).
- 20.-Ignatowsky, A. Über die Wirking der tiershen Einwesses auf der Aorta. Virchows Arch. A. Pathol. Pathol. Anat. 198: 248-252. (1909).
- 21.-Stuckey. N. On the changes of the rabbit aorta under the influence of rich animal food. Conferencia Inaugural, Congreso de Patología, San Petersburgo, 1910.
- 22.-Chalatov. S. Über der Verhalten der Leber gegenüber den verschiedenen Arten von Speisfett. Virchows Archiv. 23: 267-272. (1912).
- 23.-Pollock, E. Stalin and the Soviet Science Wars. Princeton University Press. (2008).
- 24.- Gofman, J. The role of lipids and lipoproteins in arteriosclerosis. Science. 3: 167-169. (1950).
- 25.-O'Donnel, C. y Elosua, R. Factores de riesgo cardiovascular. Perspectivas derivadas del Framingham Heart Study. Rev. Esp. Cardiol. 61 (3): 299-310. (2008).

- 26.-Lobos-Bejarano, J. y Brotons-Cuixart, C. Factores de riesgo cardiovascular y atención primaria: evaluación e intervención. *Aten. Primaria*. 43 (12): 668-677. (2011).
- 27.-Cachofeiro, V. Capítulo 13: Alteración del colesterol y enfermedad cardiovascular. En: López-Farré, A. y Macaya-Miguel, C. editores. Libro de la salud cardiovascular del Hospital Clínico San Carlos y la Fundación BBVA. Editorial Fundación BBVA. p. 130-139. (2009).
- 28.-Los lípidos. Recuperado el 15 de enero de 2016 a las 13:36 h. Disponible en: <http://genesis.uag.mx/edmedia/material/quimical/lipidos.cfm>
- 29.-Argüeso-Armesto, R., Díaz-Díaz, J., Díaz-Peromingo, J., Rodríguez-González, A., Castro-Mao, M. y Diz-Lois, F. Lípidos, colesterol y lipoproteínas. *Galicia Clin*. 72 (1): 7-17. (2011).
- 30.-Agranoff, B., Benjamins, J., y Hajra, A. Complex Lipids. En: Siegel, G., Agranoff, B., Albers, R. editores. *Basic Neurochemistry: Molecular, Cellular and Medical Aspects*. Editorial Philadelphia Lippincott-Raven. (1999).
- 31.-Gunstone, F., Harwood, J. y Padley, F. *The Lipid Handbook*. Editorial CRC Press. (1994).
- 32.-Maraculla, J. y Marino, A. Capítulo 5: Lípidos. En: Maraculla, J. editor. *Cuestiones sobre moléculas*. Editorial Reverté. p. 133-158. (1994).
- 33.-Pasqualini, J. Enzymes involved in formation and transformation of steroid hormones in the fetal and placental compartments. *J. Steroid. Biochem. Mol. Biol*. 97: 401-415. (2005).

- 34.-Navarro, V., Zabala, A., Gómez, S. y Portillo, M. Metabolismo del colesterol: bases actualizadas. *Rev. Esp. Ob.* 7 (6): 360-384. (2009).
- 35.-Fernández, C., Martín, M., Gómez-Coronado, D. y Lasunción, M. Efecto de los fitosteroles sobre la biosíntesis de colesterol y la proliferación en células humanas. *Clin. Invest. Arterioscl.* 15 (5): 173-183. (2003).
- 36.-Maldonado-Saavedra, O., Ramírez-Sánchez, I., García-Sánchez, J., Ceballos-Reyes, G. y Méndez-Bolaina, E. Colesterol: Función biológica e implicaciones médicas. *Rev. Mex. Cienc. Farm.* 43 (2): 7-22. (2012)
- 37.-Steiner, G. y Shafrir, E. Primary Hyperlipoproteinemias. Editorial McGraw-Hill. p. 23-74. (1991).
- 38.-Cofan-Pujol, M. Mecanismos básicos. Absorción y excreción de colesterol y otros esteroides. *Clin. Invest. Arterioscl.* 26 (1): 41-47. (2014).
- 39.-Erricoa, T., Chena, X., Camposa, J., Julvea, J., Escolá-Gila, J. y Blanco-Vaca, F. Mecanismos básicos: estructura, función y metabolismo de las lipoproteínas plasmáticas. *Clin. Invest. Arterioscl.* 25 (2): 98-103. (2013).
- 40.-Recarte, C., Álvarez, L. y Millán, J. Alteraciones del metabolismo de las lipoproteínas. Mecanismos etiopatogénicos. Consecuencias fisiopatológicas. *Medicine.* 10 (19): 1227 - 1234. (2008).
- 41.-Rodbell, M., Fredrickson, D. y Ono, K. Metabolism of Chylomicron Proteins in the Dog. *J. Biol. Chem.* 234: 567-571. (1959).
- 42.-Young, S. y Zechner, R. Biochemistry and pathophysiology of intravascular and intracelular lipolysis. *Genes Dev.* 27: 459-484. (2013).

- 43.-Solá, R., Masana, L. y Joven, J. Estructura y composición de las lipoproteínas. Recuperado el día 19 de enero de 2016 a las 17:12 h. Disponible en: [http://www.sedyt.org/revistas/1988\\_10\\_2/1988\\_10\\_2\\_52\\_56.pdf](http://www.sedyt.org/revistas/1988_10_2/1988_10_2_52_56.pdf)
- 44.-Roy, C., Levy, E., Green, P., Sniderman, A., Letarte, J. y Buts, J. Malabsorption, hypocholesterolemia and fat filled enterocytes with increased intestinal apolipoprotein B. Chylomicron retention disease. *Gastroenterology*. 92: 390-399. (1987).
- 45.-Carvajal, Carlos. Lipoproteínas: metabolismo y lipoproteínas aterogénicas. *Med. Leg. Costa Rica*. 31 (2): 88-94. (2014).
- 46.-Niu, Y. y Evans, R. Very-Low-Density Lipoprotein: Complex Particles in Cardiac Energy Metabolism. *Journal of Lipids*. 2011. 1-9. (2011).
- 47.-Blasiote, D., Davis, R. y Attie, A. The physiological and molecular regulation of lipoprotein assembly and secretion. *Molecular BioSystems*. 3 (9): 608-619. (2007).
- 48.-Rosa, E. y Laguna, J. Tratamiento de la hipertrigliceridemia: fibratos frente a ácidos grasos omega-3. *Rev. Esp. Cardiol. Supl.* 6: 52-61. (2006).
- 49.-Lipoproteínas. Recuperado el día 20 de enero de 2016 a las 16:00 h. Disponible en: <http://www.zonamedica.com.ar/categorias/medicinailustrada/hiperlipidemia/clases.htm>
- 50.-Lipoproteínas. Recuperado el día 21 de enero de 2016 a las 12:26 h. Disponible en: <http://themedicalbiochemistrypage.org/es/lipoproteins-sp.php#idl>
- 51.-About Health. Intermediate Density Lipoprotein. Recuperado el día 20 de enero de 2016 a las 18:00 h. Disponible en: <http://cholesterol.about.com/od/lipoproteins/g/idl.htm>

- 52.-Espondaburu, O., Fara, V. y Ocampo, L. El proceso aterogénico y su desarrollo en las enfermedades autoinmunes. *Acta Bioquim. Clín. Latinoam.* 38 (2): 181-192. (2004).
- 53.-Calmarza, P. Lipoproteínas de baja densidad oxidadas (LDL-ox). *Rev. Electron. Biomed.* 3: 52-60. (2008).
- 54.-Mathews, C. y Van Holde, K. Metabolismo lipídico I: Ácidos Grasos, Triglicéridos y Lipoproteínas. En *Bioquímica*. Editorial McGraw-Hill. p. 693-696. (1998).
- 55.-Steinberg, D. Low Density Lipoprotein Oxidation and Its Pathobiological Significance. *J. Biol. Chem.* 27: 963-966. (1997).
- 56.-Madrado-Ríos, J. y Madrazo-Machado, A. Papel de los lípidos y lipoproteínas en la aterogénesis. *Rev. Cubana Med.* 44 (5): 1-7. (2005).
- 57.-Colesterol: ¿por qué a uno se le llama bueno y otro malo? Periódico español 20 minutos. Recuperado el día 8 de febrero de 2016 a las 13:20 h. Disponible en: <http://www.20minutos.es/noticia/2133676/0/colesterol-bueno/colesterol-malo/diferencias/>
- 58.-Pérez, O. Lipoproteínas de alta densidad (HDL). ¿Un objetivo terapéutico en la prevención de aterosclerosis? *Arch. Cardiol. Mex.* 74 (1): 53-67. (2004).
- 59.-Pirillo, A., Norata, G. y Catapano, A. High-Density Lipoprotein Subfractions what the clinicians need to know. *Cardiology.* 124: 116-125. (2013).
- 60.-Lewis, G. y Rader, D. New insights into the regulation of HDL metabolism and reverse cholesterol transport. *Circ. Res.* 96: 1221-1232. (2005).



- 61.-Camont, L., Chapman, M. y Kontush, A. Biological activities of HDL subpopulations and their relevance to cardiovascular disease. *Trends Mol. Med.* 17: 594-603. (2011).
- 62.-Navab, M., Yu, R., Gharavi, N., Huang, W., Ezra, N., Lotfizadeh, A., Anantharamaiah, G., Alipour, N., Van Lenten, B., Reddy, S. y Marelli, D. High density lipoprotein: antioxidant and anti-inflammatory properties. *Curr. Atheroscler. Rep.* 9 (3): 244-248. (2007).
- 63.-Zhang, J., Zhang, Y., Liu, H., Bai, H., Wang, Y., Jiang, C. y Fan, P. Antioxidant properties of high-density lipoproteins are impaired in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil. Steril.* 103 (3): 1346-1354. (2015).
- 64.-Norata, G., Pirillo, A., Ammirati, E. y Catapano, A. Emerging role of high density lipoproteins as a player in the immune system. *Atherosclerosis.* 220: 11-21. (2012).
- 65.-Drew, B., Rye, K., Duffy, S., Barter, P. y Kingwell, B. The emerging role of HDL in glucose metabolism. *Nat. Rev. Endocrinol.* 8: 237-245. (2012).
- 66.-Alba, L., Pereira, G. y Betancourt, A. Lipoproteína (a): Estructura, metabolismo, genética y mecanismos patogénicos. *Rev. Cubana Invest. Biomed.* 22 (1): 32-40. (2003).
- 67.-Enríquez, L. y Matas, P. Lipoproteína (a): Fisiopatología y consideraciones clínicas y terapéuticas. *Med. Clin. (Barc).* 116: 746-749. (2001).
- 68.-Vargas, M., Cano, C., Bermúdez, V., Souki, A., Medina, M., Núñez, M., Amell, A., Mengual, E., Cano, R., Restrepo, H., Reyna, N., Ramírez, I. y Sorell, L. Elevados niveles séricos de lipoproteína (a) en una población afro-venezolana. *Arch. Ven. Farm. Ter.* 24 (1): 68-73. (2005).

- 69.-Wang, J., Hu, B., Kong, L., Cai, H. y Zhang, C. Native, oxidized lipoprotein(a) and lipoprotein(a) immune complex in patients with active and inactive rheumatoid arthritis: plasma concentration and relationship to inflammation. *Clin. Chim. Acta.* 390 (1): 67-71. (2008).
- 70.-Borba, E., Santos, R., Bonfa, E., Vinagre, C., Pileggi, F., y Cossermelli, W. Lipoprotein(a) levels in systemic lupus erythematosus. *J. Rheumatol.* 21 (2): 220-223. (1994).
- 71.-Enkhmaa, B., Anuurad, E., Zhang, W., Abbuthalha, A., Li, X., y Dotterweich, W. HIV disease activity as a modulator of lipoprotein(a) and allele-specific apolipoprotein(a) levels. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 33 (2): 387-392. (2013).
- 72.-De Lima, J., Maranhao, R., Latrilla, M. Diament, J., Romao, J. y Krieger, E. Early elevation of lipoprotein(a) levels in chronic renal insufficiency. *Ren. Fail.* 19 (1): 145-154. (1997).
- 73.-Maranhao, R., Santos, R., Furlaneto, C., Graziosi, P. Stolfi, N. y Vinagre, C. Lipoprotein(a), apolipoproteins and the lipid profile late after heart transplantation. *Arq. Bras. Cardiol.* 63 (6): 465-468. (1994).
- 74.-Santos, R., Foronda, A., Ramires, J. y Maranhao, R. Levels of lipoprotein(a) in pulmonary arterial hypertension. *Cardiol. Young.* 11 (1): 25-29. (2001).
- 75.-Bruckert, E., Davidoff, P., Grimaldi, A., Truffert, J., Giral, P. y Doumith, R. Increased serum levels of lipoprotein(a) in diabetes mellitus and their reduction with glycemic control. *JAMA.* 263 (1): 35-36. (1990).

- 76.-Ornek, E., Murat, S., Duran, M., Turfan, M., Kurtul, M. y Demircelik, M. The relationship between lipoprotein(a) and coronary artery disease, as well as its variable nature following myocardial infarction. *Clin. Invest. Med.* 34 (1): 14-20. (2011).
- 77.-Guyton, J., Dahlen, G., Patsch, W., Kautz, J. y Gotto, A. Relationship of plasma lipoprotein Lp(a) levels to race and to apolipoprotein B. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 5: 265-272. (1985).
- 78.-Chretien, J., Coresh, J., Berthier-Schaad, Y., Kao, W. y Fink, N. Three single-nucleotide polymorphism in LPA account for most of the increase in lipoprotein(a) level elevation in African Americans compared with European Americans. *J. Med. Genet.* 43: 917-923. (2006).
- 79.-Røsbj, O. y Berg, K. LPA gene: interaction between the apolipoprotein(a) size ("kringle IV repeat") polymorphism and a pentanucleotide repeat polymorphism influences Lp(a) lipoprotein level. *J. Intern. Med.* 247 (1): 139-152. (2000).
- 80.-Boerwinkle, E., Leffert, C., Lin, J., Lackner, C. y Chiesa, G. Apolipoprotein(a) gene accounts for greater than 90% of the variation in plasma lipoprotein(a) concentration. *J. Clin. Invest.* 90: 52-60. (1992).
- 81.-Yang, H., Salem, A. y Zhou, S. Oxidized low density lipoprotein, stem cells, and atherosclerosis. *Lipids Health Dis.* 11: 85-94. (2012).
- 82.-Kumar, P., Henikoff, S. y Ng, P. Predicting the effects of coding non-synonymous variants on protein function using the SIFT algorithm. *Nat. Protocols.* 4: 1073-1081. (2009).

- 83.- Hoover-Plow, J. y Huang, M. Lipoprotein(a) metabolism: potential sites for therapeutic targets. *Metabolism*. 62 (4): 479-491. (2013).
- 84.-Leman, L., Maryanoff, B. y Ghadiri, M. Molecules that mimic apolipoprotein A-I: Potential agents for treating atherosclerosis. *J. Med. Chem.* 57: 2169-2196. (2014).
- 85.-Osborne, J. y Brewer, H. The plasma lipoprotein. *Advanc. Protein Chem.* 31: 253-337. (1977).
- 86.-Alaupovic, P. The concepts, clasification systems and nomenclatures of human plasma lipoproteins. En: Lewis, L. y Oeely, J. editores. *Handbook of electrophoresis. Lipoproteins: basic principles and concepts*. Boca Raton, Florida: CRC Press, Inc. Vol. 1, p. 27. (1980).
- 87.-Alaupovic, P. The role of apolipoprotein in lipid transport processes. *Ric. Clin. Lab.* 12 (1): 3-21. (1982).
- 88.-Walldius, G. y Jungner, I. Apolipoprotein B and apolipoprotein A-I: risk indicators of coronary heart disease and targets for lipid-modifyng therapy. *J. Intern. Med.* 255 (2): 188-205. (2004).
- 89.-Mahley, R., Innerarity, T. y Weisgraben, K. Plasma lipoproteins: apolipoprotein structure and function. *J. Lipid. Res.* 25 (12): 1277-1294. (1984).
- 90.-Achouri-Rassas, A., Ben-Ali, N., Fray, S., Kechaou, M., Oudiaa-Zakraoui, N., Hadj-Fredj, S., Cherif, A., Anane, N., Echebi, S. y Messaoud, T. Association study of apolipoprotein E promoter polymorphism (-472 T/C) and Alzheimer`s disease in a Tunisian population. *Rev. Neurol.* 172 (2): 127-131. (2016).

91.-Lipid Metabolism and Transport. Recuperado el día 27 de marzo de 2016 a las 18:30 h. Disponible en:

<http://www.judithbrowncpd.co.uk/LIPID%20METABOLISM%20course.pdf>

92.-Shepherd, J. The role of the exogenous pathway in hypercholesterolemia. Eur. Heart J. Supplements. 3: 2-5. (2001).

93.-Xenoulis, P. y Steiner, J. Lipid metabolism and hiperlipidemia in dogs. Vet. J. 183: 12-21. (2010).

94.-Toth, P. Reverse colesterol transport: High-density lipoprotein`s magnificent mile. Curr. Atheroscler. Rep. 5 (5): 386-393. (2003).

95.-Díaz, J., Argüeso, R., Pena, M., Monte, R. y De Toro, M. Ruta de los lípidos endógenos. Galicia Clin. 72 (1): 25-34. (2011).

96.-Pontificia Universidad Javeriana. Departamento de Ciencias Fisiológicas. Clase de Hipolipemiantes: Fármacos dislipidemias. Recuperado el día 28 de marzo de 2016 a las 17:40 h. Disponible en: <http://med.javeriana.edu.co/fisiologia/fw/c51.htm>

97.-Genest, J. Lipoprotein disordens and cardiovascular risk. J. Inherit. Metab. Dis. 26: 267-287. (2003).

98.-Díaz, J. Bases de la Medicina Clínica. Dislipidemias. Universidad de Chile. Facultad de Medicina. Recuperado el 28 de marzo de 2016 a las 18:10 h. Disponible en: [http://www.basesmedicina.cl/nutricion/606\\_dislipidemias/66\\_nutricion\\_dislipidemias.pdf](http://www.basesmedicina.cl/nutricion/606_dislipidemias/66_nutricion_dislipidemias.pdf)

99.-Karam, K. Understanding cholesterol synthesis and absorption is the key to achieving cholesterol targets. Recuperado el 29 de marzo de 2016 a las 14:13 h. Disponible en: [http://www.touchophthalmology.com/sites/www.touchoncology.com/files/migrated/articles\\_pdfs/kostner.pdf](http://www.touchophthalmology.com/sites/www.touchoncology.com/files/migrated/articles_pdfs/kostner.pdf)

100.-Marais, D. Lipoprotein metabolism and its derangements. Recuperado el día 29 de marzo de 2016 a las 15:28 h. Disponible: <http://www.ajol.info/index.php/cme/article/viewFile/43904/27423>

101.-Lipids module 1: lipid metabolism and its role in atherosclerosis. The British Journal of Cardiology. Recuperado el día 29 de marzo de 2016 a las 17:39 h. Disponible en: <http://bjcardio.co.uk/2015/07/lipids-module-1-lipid-metabolism-and-its-role-in-atherosclerosis-3/>

102.-Gèrard, P. Metabolism of cholesterol and bile acids by the gut microbiota. Pathogens. 3 (1): 14-24. (2014).

103.-Kareinen, I. Mast Cells and HDL. Studies on Cholesterol Efflux and Reverse Cholesterol Transport. Dissertationes Scholae Doctoralis ad Sanitatem investigandam Universitatis Helsinkiensis. Recuperado el día 27 de marzo de 2016 a las 21:14 h. Disponible en: <https://helda.helsinki.fi/bitstream/handle/10138/153834/mastcell.pdf?sequence=1>

104.-Ponce-Gutiérrez, Y., Ponce-Gutiérrez, A., Rodríguez-León, A. y Llanes-Álvarez, C. Las lipoproteínas de alta densidad: protectoras vasculares contra la aterosclerosis. CorSalud. 5 (4): 366-378. (2013).

- 105.-Valacchi, G., Sticozzi, C., Lim, Y. y Pecorelli, A. Scavenger receptor class B type I: A multifunctional receptor. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1229: 1-7. (2011).
- 106.-Pacific Biomarkers. Bile acids: Attractive targets for novel therapeutics. Recuperado el día 27 de Marzo de 2016 a las 20:40 h. Disponible en: <http://www.pacbio.com/documents/BileAcidWhitePaper.pdf>
- 107.-Bosomworth, N. Approach to identifying and managing atherogenic dyslipidemia. *Can. Fam. Physician.* 59: 1169-1180. (2013).
- 108.-Ahmed, S., Clasen, M. y Donnelly, J. Management of dislipidemia in adults. *Am. Fam. Physician.* 57 (9): 2192-2204. (1998).
- 109.-Sánchez, R., Pérez, M., Lefler, J., Rubio, J., Rubio, M. y Fuster, R. Hiperlipoproteinemias. Abordaje Terapéutico. *Farmacia Profesional.* 15 (6): 48-61. (2001).
- 110.-Anjelo, F., Sánchez, D., Scott, G., Yettana, L., Arraiz, N., Bermúdez, V. y Velasco, M. Dislipidemias primaras como factor de riesgo para la enfermedad coronaria. *Rev. Latinoam. Hipertens.* 4 (1): 18-25. (2009).
- 111.-Díaz-Díaz, J. y Argüeso-Armesto, R. Actitud ante pacientes con dislipidemias. Guías clínicas de la Sociedad Gallega de Medicina Interna. Recuperado el día 2 de abril de 2016. Disponible en: <http://www.meiga.info/guias/Dislipemia.pdf>
- 112.-Díaz-Campos, A. Fisiopatología de la aterosclerosis. *Acta Neurol. Colom.* 26 (2): 4-15. (2010).

- 113.-Libby, P., Aikawa, M. y Schonbeck, U. Cholesterol and atherosclerosis. *Biochim. Biophys. Acta.* 299: 1529-1535. (2000).
- 114.-Borrero, J., Céspedes, E., Peña, M., Suárez, N. y Olivero, R. Mecanismos moleculares implicados en las enfermedades cardiovasculares aterotrombóticas. *Rev. Cubana Med. Gen. Integr.* 28 (3): 290-298. (2012).
- 115.-Cai, H. y Harrison, D. Endothelial dysfunction in cardiovascular disease: the role of oxidant stress. *Circ. Res.* 87: 840-844. (2000).
- 116.-Moncada, S. The L-arginine: nitric oxide pathway. *Acta Physiol. Scand.* 145: 201-227. (1992).
- 117.-Furchgott, R. y Zawadzki, J. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature.* 288: 373-376. (1980).
- 118.-Fernández-Pardo, J., Royo-Villanueva, C., Giménez-Bello, M. y Sánchez-Rojas, C. Dislipidemias aterogénicas. Concepto. Mecanismos etiopatogénicos. Manifestaciones clínicas. Historia natural. Desarrollo de complicaciones. Criterios de sospecha, diagnósticos y pronósticos. *Medicine.* 10 (40): 2678-2687. (2009).
- 119.-Yanes, J. Hiperlipemias secundarias. Clasificaciones. Factores etiopatogénicos. Complicaciones. Valoración diagnóstica. *Medicine.* 10 (19): 1242-1245. (2008).
- 120.-Hipercolesterolemia. Recuperado el día 3 de abril de 2016 a las 17:30 h. Disponible en: <http://es.slideshare.net/lechuguinopipino/hiperlipoproteinemias>



121.-Norma Oficial Mexicana NOM-037-SSA2-2012, para la prevención, tratamiento y control de las dislipidemias. Recuperado el día 3 de abril de 2016 a las 18:40 h. Disponible en:

[http://www.dof.gob.mx/nota\\_detalle.php?codigo=5259329&fecha=13/07/2012](http://www.dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=5259329&fecha=13/07/2012)

122.-Friedrickson, D. y Lees, R. A system for phenotyping hyperlipoproteinemia. *Circulation*. 31: 321-327. (1965).

123.-Ballantyne, C. y Abe, Y. Inflammation and lipid-lowering treatment. *Curr. Cardiol. Rep.* 1 (3): 251-255. (1999).

124.-Secretaría de Salud. Resumen integrado de la NOM-037-SSA2-2012 y Guía de Tratamiento Farmacológico de las Dislipidemias. *Rev. Mex. Cardiol.* 24: 23-37. (2013).

125.-Troyo-Barriga, P. Obesidad y dislipidemias. *Gac. Med. Mex.* 140 (2): 49-58. (2004).

126.-Luengo-Fernández, E., Ordoñez-Rubio, B., Bergua-Martínez, C. y Laclaustra-Gimeno, M. Obesidad, dislipidemia y síndrome metabólico. *Rev. Esp. Cardiol. Supl.* 5: 21-29. (2005).

127.-Leclerc, D., Sibani, S. y Rozen, R. Chapter 1: Molecular biology of Methyltetrahydrofolate Reductase (MTHFR) and overview of mutations/polymorphism. En: Ueland, P. y Rozen, R. editores. *MTHFR polymorphis and diseases*. Georgetown, Texas: Landes Biosciences. (2005).

128.-Neagos, D., Creñu, R., Sfetea, R., Mierla, D. y Bohiltea, L. Investigation of the relationship between the risk of spontaneous abortion and C677T and A1298C polymorphisms of the methylenetetrahydrofolate reductase gene. *Rev. Romana Med. Lab.* 20 (4): 335-343.

- 129.-Mudd, S., Uhlendorf, B. y Freeman, J. Homocystinuria associated with decreased methylenetetrahydrofolate reductase activity. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 46: 905-912. (1972).
- 130.-Frosst, P., Blom, H. y Milos, R. A candidate genetic risk factor for vascular disease: A common mutation in methylenetetrahydrofolate reductase. *Nat. Genet.* 10: 111-113. (1995).
- 131.-Bennouar, N., Allami, A., Azeddoug, H., Bendris, A., Laraqui, A., El-Jaffali, A., El-Kadiri, N., Benzidia, R., Benomar, A., Fellat, S. y Benomar, M. Thermolabile Methylenetetrahydrofolate Reductase C677T Polymorphism and Homocysteine Are Risk Factors for Coronary Artery Disease in Moroccan Population. *J. Biomed. Biotechnol.* 80687: 1-9. (2007).
- 132.-Porras, J., Lòpez, E., Alberca, I. y Lozano, F. Influencia de la mutación C677T del gen de la metilentetrahidrofolato reductasa en la enfermedad tromboembólica venosa. *Angiología.* 62 (6): 225-231. (2010).
- 133.-Shaheen, H., El-Gawhary, S., Neazeye, M., Makhlof, H. y El-Shafay, S. Epilepsy, Hyperhomocysteinemia and mutant methylenetetrahydrofolate reductase gene. *Egypt J. Neurol. Psychiat. Neurosurg.* 43 (1): 495-505. (2006).
- 134.-Rojas, J., Bermúdez, V., Leal, E., Aparicio, D., Peña, G., Acosta, L., Finol, F., Urdaneta, A., Colmenares, C., Almarza, J., Linares, S., Carrillo, M. y Bustamante, M. Origen étnico y enfermedad cardiovascular. *AVFT.* 27 (1): 40-57. (2008).

135.-Yilmaz, H., Agachan, B., Isbir, T. y Akoglu, E. Is There Additional Effect of MTHFR C677T mutation on lipid abnormalities in renal allograft recipients? *Transplant Proc.* 35 (4): 1390-1392. (2003).

136.-Zhang, L., Yin, R., Liu, W., Miao, L., Wu, D., Aung, L., Xu, H., Cao, X., Wu, J. y Pan, S. Association of methylenetetrahydrofolate reductase C677T polymorphism and serum lipid levels in the Guangxi Bai Ku Yao and Han populations. *Lipids Health Dis.* 123 (9): 1-12. (2010).

137.-Chen, N., Liu, C., Du, L., Xiao, L., Ge, L., Wang, Y., Wei, Z., Wu, H., Luo, C., Liang, L., Peng, J., Luo, X., Ying, R., Nguyen, C. y Pan, S. Enrichment of MTHFR 677 T in a Chinese long-lived cohort and its association with lipid modulation. *Lipids Health Dis.* 104 (13): 1-12. (2014).

138.-Li, W., Lv, W., Dai, S., Pan, M. y Huang, J. Joint associations of folate, homocysteine and MTHFR, MTR and MTRR gene polymorphisms with dislipidemia in a Chinese hypertensive population: a cross-sectional study. *Lipids Health Dis.* 101 (14): 1-11. (2015).

139.-León-Cachón, R., Ascacio-Martínez, J., Gamino-Peña, M., Cerda-Flores, R., Meester, I., Gallardo-Blanco, H., Gómez-Silva, M., Piñeyro-Garza, E. y Barrera-Saldaña, H. A pharmacogenetic pilot study reveals MTHFR, DRD3, and MDR1 polymorphisms as biomarker candidates for slow atorvastatin metabolizers. *BMC Cancer.* 16 (74): 1-13. (2016).

140.-Villadiego, G. y Pereira, C. Prevalencia de dislipidemia en adultos atendidos en la Unidad Especial de Salud de la Universidad de Córdoba. Recuperado el día 31 de marzo de 2016 a las 16:30 h. Disponible en: [http://bibliotecadigital.usbcali.edu.co/jspui/bitstream/10819/2373/1/Prevalencia%20de%20dislipidemias%20en%20adultos\\_Germ%C3%A1n%20Durango\\_USBCTG\\_2014.pdf](http://bibliotecadigital.usbcali.edu.co/jspui/bitstream/10819/2373/1/Prevalencia%20de%20dislipidemias%20en%20adultos_Germ%C3%A1n%20Durango_USBCTG_2014.pdf)

141.-Ausubel, F., Brent, R., Kingston, R., Moore, D., Seidman, J., Smith, J. y Struhl, K. Current protocols in molecular biology volumen 1. New York, Greene Publishing Association, Wiley-Interscience. (1992).

142.-Raza, S., Abbas, S., Ahmed, F., Fátima, J., Zaidi, Z. y Mahdi, F. Association of MTHFR and PPAR $\gamma$ 2 gene polymorphism in relation to type 2 diabetes mellitus cases among north Indian population. *Gene*. 511: 375-379. (2012).

143.-Kucukhuseyin, O., Kurnaz, O., Akadam-Teker, A., Isbir, T., Bugra, Z., Ozturk, O. y Yilmaz-Aydogan, H. The Association of MTHFR C677T Gene Variants and Lipid Profiles or Body Mass Index in Patients With Diabetic and Nondiabetic Coronary Heart Disease. *J. Clin. Lab. Anal.* 27: 427–434. (2013).

144.-Spirinova, M. Stepanov, V., Pyzyrev, V. y Karpov, R. Relationship between polymorphism C677T of the methylene tetrahydrofolate reductase gene with clinical symptoms of coronary atherosclerosis. *Genetika*. 36: 1269-1273. (2000).

145.-Aguirre-Rodríguez, A., Martínez-Villarreal, L., Velazco-Campos, M., Sampallo-Hernández, E. y Esmer-Sánchez, M. Prevalencia del polimorfismo C677T del gen MTHFR en una muestra de la población de Nuevo León, México. *Salud pública Méx.* 50 (1): 5-7. (2008).

146.-Guillén, M., Corella, D. y Portales, O. Prevalence of the methylenetetrahydrofolate reductase 677C>T mutation in the Mediterranean Spanish population. Association with cardiovascular risk factors. *Eur. J. Epidemiol.* 17: 255-261. (2001).

147.-Sánchez, C., Planells, E., Aranda, P., Pérez de la Cruz, A., Asensio, C., Mataix, J. y Llopis, J. Vitamina B y homocisteína en la insuficiencia renal crónica. *Nutr. Hosp.* 22 (6): 661-671. (2007).

148.-Jiang, S., Zhao, R., Pan, M., Venners, S., Zhong, G. y Hsu, Y. Association of MTHFR and MTRR Polymorphism with serum lipids levels in Chinese Hypertensive Patients. *Clin. Appl. Throm. Hemost.* 20 (4): 400-410. (2014).

## CAPÍTULO 9 – APÉNDICE

Fecha: \_\_\_\_/\_\_\_\_/20\_\_\_\_

Clave: \_\_\_\_\_

Folio: \_\_\_\_\_

### Historia Clínica

#### I.-Antecedentes Personales

1.-Edad (años):  2.-Género: Masculino  Femenino

3.-Peso (kg):  4.-Estatura (m):  5.-IMC (kg/m<sup>2</sup>):

6.-Presión arterial (mm de Hg):  /  7.-Menarquía (años):

8.-Enfermedades que padezca:

Hipertensión arterial  Hipertrigliceridemia  Hipercolesterolemia

Diabetes mellitus tipo II  Otra enfermedad ¿Cuál?

9.-Medicamentos administrados:

Medicamento	Dosis	Tiempo de administración
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>

#### II.-Hábitos

10.- ¿Fuma? SI  NO  ¿Cantidad? (cigarrillos/día):

11.-Consumo de alcohol SI  NO  ¿Cantidad? (vasos/día):

12.-Actividad física: SI  NO  ¿Tiempo? (minutos/día):

#### III.-Antecedentes familiares

13.-¿Familiar con enfermedad cardiovascular? SI  NO

¿Quién? Padre  Madre  Otros

Observaciones: \_\_\_\_\_

¡GRACIAS POR SU PARTICIPACIÓN!

Apéndice 1. Historia clínica del paciente

Fecha: \_\_\_\_/\_\_\_\_/20\_\_\_\_

Folio: \_\_\_\_

**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN**  
**FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS**  
FORMA DE PARTICIPACIÓN VOLUNTARIA EN EL PROYECTO:  
**ASOCIACIÓN DEL POLIMORFISMO C677T DEL GEN MTHFR CON PERFILES LIPÍDICOS**  
**EN UNA POBLACIÓN ESTUDIANTIL DEL NORESTE DE MÉXICO**

Clave: \_\_\_\_\_

A QUIEN CORRESPONDA:

Por medio de la presente declaro libre y voluntariamente los siguientes datos personales:

Nombre: \_\_\_\_\_

edad: \_\_\_\_\_, escolaridad: \_\_\_\_\_, estado civil: \_\_\_\_\_

lugar de nacimiento: \_\_\_\_\_ y domicilio particular: \_\_\_\_\_

Declaro también que acepto participar en este proyecto de investigación que se realiza en el laboratorio de Ingeniería Genética y Genómica de la Facultad de Ciencias Químicas de la Universidad Autónoma de Nuevo León, UANL, en colaboración con el Laboratorio de Análisis Clínicos QFB Iris Guajardo Guajardo cuyo objetivo es determinar la frecuencia del polimorfismo MTHFR C677T así como su asociación con perfiles lipídicos en una población estudiantil del noreste de México.

Se me ha expresado que en esta investigación se espera obtener como beneficio, una serie de datos que permitan inferir si existe una relación entre las mutaciones antes mencionadas y el síndrome metabólico y cuyos datos recolectados permitirán a futuro sentar las bases para el desarrollo de la terapia farmacológica individualizada, en la que los efectos secundarios que pudieran presentarse sean mínimos.

Entiendo que el proceso consiste en la obtención de una muestra sanguínea por punción venosa y que estoy en mi derecho de solicitar cualquier aclaración y obtener información sobre la investigación en cualquier momento del desarrollo de ésta. Además entiendo que estoy en la libertad de retirarme en el momento que desee y dado el caso, esta decisión **NO** afectará a futuro mis relaciones con ambas instituciones.

Entiendo que la información obtenida de la investigación será manejada de manera confidencial y que en ningún momento se violará mi privacidad.

\_\_\_\_\_  
Firma Paciente

\_\_\_\_\_  
Firma Investigador

Nombre: \_\_\_\_\_

Dirección: \_\_\_\_\_

Nombre: QFB. Silvana Abigail Vázquez Rodríguez

Dirección: Laboratorio de Ing. Genética y Genómica

División de Posgrado, FCQ, UANL. Guerrero y

Progreso S/N Col. Treviño, Monterrey, NL. México.

**Apéndice 2. Consentimiento informado.**



## **RESUMEN AUTOBIOGRÁFICO**

**Silvana Abigail Vázquez Rodríguez**

Candidato para el grado de

**Maestría en Ciencias con Orientación en Farmacia**

**Tesis: ASOCIACIÓN DEL POLIMORFISMO C677T DEL GEN MTHFR CON PERFILES LIPÍDICOS EN UNA POBLACIÓN ESTUDIANTIL DEL NORESTE DE MÉXICO**

**Campo de Estudio: Ciencias de la Salud**

**Biografía:**

Datos personales: Nacida en Monterrey, Nuevo León el 7 de marzo de 1991.

**Educación:** Egresada de la Universidad Autónoma de Nuevo León, grado obtenido Químico Farmacéutico Biólogo en 2013.

**Experiencia profesional:** Farmacéutico en la preparación de formulaciones magistrales en la Clínica Christus Mugerza Vidriera desde 2013, responsable sanitario en la custodia y etiquetado de medicamentos estupefacientes (grupo I), psicotrópicos (grupos II y III) y electrolitos concentrados a nivel intrahospitalario, desempeñando las funciones antes mencionadas en el Hospital Oca desde febrero de 2014 hasta marzo del mismo año.