

11227



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

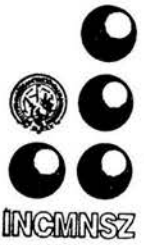
FACULTAD DE MEDICINA  
INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MEDICAS Y NUTRICION  
"SALVADOR ZUBIRAN"

CONCENTRACIONES DE HOMOCISTEINA PLASMATICA EN  
PACIENTES MEXICANOS CON CARDIOPATIA ISQUEMICA.

**T E S I S**

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:  
ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA  
P R E S E N T A :  
DR. ALDO JAVIER MONTAÑO LOZA

ASESORES DE TESIS: ARTURO OREA TEJEDA  
LILIA CASTILLO MARTINEZ



MEXICO, D. F.

2004



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**




**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



**DR. ARTURO OREA TEJEDA**

**Asesor de tesis**

Coordinador de Medicina Nuclear del Departamento de Cardiología  
del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán



**DRA. LILIA CASTILLO MARTÍNEZ**

**Asesor de Tesis**




**DR. ALFONSO GUÍAS HERRERO**

Director del Curso de Especialización en Medicina Interna  
del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán



**DR. LUIS FEDERICO USCANGA DOMINGUEZ**

Director General de Enseñanza del  
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán



**INCMNSZ**  
INSTITUTO NACIONAL  
DE CIENCIAS MEDICAS Y NUTRICION  
"DR. SALVADOR ZUBIRAN"  
DIRECCION DE ENSEÑANZA  
México, D.F.



## CONCENTRACIONES DE HOMOCISTEÍNA PLASMÁTICA EN PACIENTES MEXICANOS CON CARDIOPATÍA ISQUÉMICA.

### Resumen

**Antecedentes / Objetivos:** Se han identificado diversos factores de riesgo para el desarrollo de enfermedad arterial coronaria (EAC). Entre estos destacan la hiperlipidemia, hipertensión arterial, tabaquismo y diabetes mellitus. Así como niveles elevados de homocisteína (tHcys) plasmática, que se ha considerado como un factor de riesgo independiente para EAC en algunos estudios americanos y europeos; sin embargo, son escasos los estudios que analizan esta asociación en la población Latinoamericana; por lo que decidimos realizar un estudio de casos y controles para explorar esta asociación en la población mexicana.

**Pacientes y Método:** Se analizaron 88 pacientes con evidencia gammagráfica de EAC o historia de infarto del miocardio, comparados con un grupo control de 96 pacientes. Los niveles de tHcys se determinaron en muestras séricas de todos los pacientes. También se realizó análisis de los factores de riesgo convencionales.

**Resultados:** Encontramos una alta prevalencia (23% vs. 22%) de hiperhomocistinemia ( $>12 \mu\text{mol/L}$ ) sin diferencias significativas entre los 2 grupos. La concentración media de tHcy fue de  $13.9 \pm 6.9 \mu\text{mol/L}$  en el grupo con EAC y  $13.8 \pm 7.3 \mu\text{mol/L}$ , sin diferencia estadísticamente significativa, aún después de ajustar por confusores. Tampoco encontramos diferencias en las concentraciones de tHcys entre los pacientes con y sin otros factores de riesgo como diabetes mellitus, hiperlipidemia, hipertensión arterial y obesidad.

**Conclusiones:** Nuestros resultados muestran una alta prevalencia de

hiperhomocistinemia en la población mexicana estudiada. Sin embargo, los niveles elevados de tHcys no se asociaron con EAC. Para tratar de esclarecer la alta prevalencia de hiperhomocistinemia en la EAC se requieren estudios a largo plazo y con mayor número de casos.

**Palabras claves:** *Homocisteína, aterosclerosis coronaria, factores de riesgo, infarto agudo del miocardio.*

## **Introducción:**

En 1969, McCully <sup>(1)</sup> describió el caso de un niño con homocistinuria, que desarrolló enfermedad vascular aterosclerótica, similar a la observada en pacientes con cardiopatía isquémica de mayor edad. Sin embargo, a diferencia de los adultos, las placas ateroscleróticas del niño no contenían depósitos de lípidos. <sup>(2)</sup>

La homocistinuria, se refiere a un grupo raro de trastornos del metabolismo que producen niveles elevados de homocisteína plasmática y urinaria, y la presencia de enfermedad vascular aterosclerótica prematura. En los casos no tratados, el 50% de los pacientes sufren eventos tromboembólicos y la mortalidad alcanza el 20% antes de los 30 años de edad. <sup>(3)</sup> El análisis de los casos de los pacientes con homocistinuria, originó la idea de que la homocisteína podía tener un papel, en la patogénesis de la aterosclerosis. <sup>(4, 5)</sup>

La homocisteína plasmática total (tHcy) incluye la que se encuentra unida a proteínas, la libre oxidada y a la reducida plasmática <sup>(6)</sup>; generalmente su concentración es entre 5 y 15  $\mu\text{mol/L}$  en los sujetos sanos. <sup>(7)</sup> Las concentraciones plasmáticas de tHcy, aumentan con la edad y con la disfunción renal y son mayores en los hombres en comparación con las mujeres. (Los niveles de ácido fólico y cobalamina, son determinantes modificables de las concentraciones de tHcy) <sup>(8)</sup> Concentraciones elevadas de tHcy plasmática, se aceptan como un nuevo factor de riesgo para la enfermedad vascular aterosclerótica. <sup>(9)</sup> La evidencia experimental, sugiere que el incremento de la tHcy plasmática, origina cambios vasculares a través de diversos mecanismos. <sup>(10, 11)</sup> La hiperhomocistinemia altera

la función endotelial e induce daño celular, proliferación de músculo liso y parece promover la oxidación de las lipoproteínas de baja densidad (LDL). También favorece la trombogénesis, incrementa la adherencia plaquetaria, inhibe la activación de la proteína C y disminuye la actividad del activador tisular del plasminógeno. <sup>(12)</sup>

Desde el primer reporte en 1976, <sup>(13)</sup> existen más de 100 estudios clínicos y epidemiológicos que muestran una asociación entre niveles de homocisteína y enfermedad arterial coronaria, enfermedad arterial periférica, enfermedad vascular cerebral y trombosis venosa. <sup>(14, 15, 16, 17, 18)</sup> Sin embargo, los estudios en población latinoamericana son escasos. Con el objetivo de conocer la prevalencia de hiperhomocistinemia y analizar una posible asociación con enfermedad coronaria aterosclerótica en la población mexicana, diseñamos el presente estudio.

#### **Pacientes y Método:**

En un estudio de casos y controles, realizado en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición, Salvador Zubirán (INCMNSZ) en el período comprendido de enero a diciembre de 2001, se analizaron 184 pacientes ambulatorios con sospecha clínica de CI a los cuales se les realizó un estudio de perfusión miocárdica (SPECT Tl <sup>201</sup> o Tc <sup>99m</sup> sestamibi = γγ). Se dividieron en 2 grupos: En el grupo de pacientes con EAC (casos) se incluyeron 88 pacientes en los que se corroboró el diagnóstico de CI, por el antecedente de IAM y/o revascularización miocárdica coronaria (angioplastia arterial coronaria y/o cirugía) y un γγ, con al menos uno de los siguientes hallazgos: alteraciones segmentarias de perfusión en estrés con reversibilidad en reposo de grado moderado o severo y/o zonas de

hipoperfusión fija. En el grupo de los controles, se incluyeron los 96 pacientes restantes en los cuales el gammagrama cardiaco fue normal. Previo consentimiento informado y aprobación por el comité de ética de la Institución, de todos los pacientes se obtuvo una muestra de 10 ml. de sangre venosa en tubos para suero secos, para determinaciones séricas de homocisteína después de ayuno nocturno (12 hrs.); el plasma se separó de los glóbulos rojos por centrifugación inmediata. Se determinó la concentración total de homocisteína, que incluye la suma de homocisteína libre y la unida a proteínas, el valor corte para hiperhomocistinemia por inmunoensayo de fluorescencia polarizado (FPIA) en el analizador IMX (Abbott) se consideró en  $12 \mu\text{mol/L}$ .<sup>(52)</sup>

Además se obtuvieron de los expedientes clínicos la presencia o ausencia de los siguientes factores de riesgo cardiovascular: obesidad, tabaquismo, diabetes mellitus, hipertensión arterial y dislipidemia.

El análisis estadístico se realizó con el paquete SPSS versión 10 para Windows. Los valores se presentan en promedios  $\pm$  desviación estándar para las variables continuas y en porcentaje para las variables categóricas. Las diferencias entre los 2 grupos se analizaron con *t*- Student no pareada para las variables continuas y  $\chi^2$  de Pearson para las variables categóricas. Las variables continuas con distribución diferente a la curva normal se transformaron logarítmicamente, para su análisis. Se utilizó un análisis de varianza (ANOVA) de una vía para ajustar las variables confusoras. Los valores de  $p < 0.05$  fueron considerados como estadísticamente significativos.



**Resultados:**

Las características clínicas de los grupos estudiados se muestran en la Tabla 1. La edad promedio fue similar en ambos grupos. Respecto al sexo, en la distribución para ambos grupos se observó mayor proporción de hombres con  $\gamma\gamma$  anormal, (RM 4.72, IC 95% de 2.2 a 9.9;  $p < 0.001$ ). La presencia de obesidad fue mayor en el grupo control ( $p = 0.01$ ). La asociación entre tabaquismo y ausencia de alteraciones en el  $\gamma\gamma$ , también mostró una diferencia significativa ( $p = 0.01$ ). La presencia de HAS y obesidad fue similar en ambos grupos. Los niveles plasmáticos promedio de homocisteína en los pacientes con EAC y en los controles no tuvieron diferencia estadísticamente significativa, aun después de ajustar para las variables confusoras. (Tabla 2)

En la Tabla 3 se muestra la distribución en ambos grupos, de acuerdo a los cuartiles de tHcys. Aunque la distribución fue semejante en ambos grupos, es notable que el 23% (20/88) del grupo con EAC y el 22% (21/96) de los controles presentaron niveles de tHcys por arriba 15.3  $\mu\text{mol/L}$  (cuartil IV).

**Discusión:**

Existen cerca de 30 estudios de casos y controles, que comparan los niveles séricos de tHcys entre pacientes con EAC y sujetos controles sanos. <sup>(13, 20, 22- 48)</sup> En 22 de 27 estudios, los pacientes con EAC presentaron niveles significativamente mayores de tHcy plasmática en ayuno <sup>(23-44)</sup> (OR 1.2-10.9 después del ajuste para otros factores de riesgo). Además 2 meta-análisis de estudios retrospectivos <sup>(4, 49)</sup> confirmaron estos hallazgos, con un OR de 1.7 (IC 95% 1.5-1.9). Sin embargo, esta asociación no ha sido corroborada en otros estudios <sup>(22, 35-37)</sup> como ocurrió en

nuestros casos.

Éste es el primer estudio que analiza la posible asociación entre la tHcy y la incidencia de enfermedad de arterias coronarias en la población mexicana; los resultados de tHcy al comparar las diferentes características demográficas y clínicas no observamos ninguna tendencia o asociación con género, edad, diabetes mellitus, hipertensión arterial, o tabaquismo.

No se demostró correlación entre tHcy y oclusión arterial, a pesar que la concentración promedio de tHcy fue mayor, en comparación con otras poblaciones como las reportadas en Noruega ( $11.0 \mu\text{mol/L}$ )<sup>(3, 17)</sup> y respecto a los encontrados en el estudio Framingham, una vez hechos los ajustes por edad ( $11.8 \mu\text{mol/L}$ ).<sup>(19)</sup> Más aún, los valores reportados en nuestra serie también fueron mayores en comparación con la población alemana.<sup>(20)</sup> Tampoco, encontramos similitudes con los resultados comunicados en los niños en Los Estados Unidos, donde la población hispánica tuvo niveles de tHcy equivalentes a los de la población caucásica, pero menores en comparación a los encontrados en nuestro grupo.<sup>(21)</sup>

La prevalencia de hiperhomocistinemia en la población general por arriba de la percentila 90 o 95 (por arriba de  $15 \mu\text{mol/L}$ ),<sup>(11)</sup> se reporta del 5 al 10%. Sin embargo nosotros encontramos una prevalencia del 22.7%, en el grupo A y de 21.8% en el B. Esto sugiere que la prevalencia de hiperhomocistinemia grave ( $>15 \mu\text{mol/L}$ ) es mayor en nuestros casos, en comparación a la encontrada a nivel mundial.

Es posible que factores adicionales predispongan tanto a la EAC como a la hiperhomocistinemia. Así, en los estudios que han demostrado una asociación

entre EAC e tHcys, los factores de riesgo clásicos fueron también más comunes en los pacientes con EAC. Los sujetos voluntarios pueden haber acentuado esta diferencia, ya que los participantes en los ensayos clínicos suelen ser gente sana y por lo tanto, pueden presentar menos factores de riesgo que la población general. Además ciertos hábitos, como la menor ingesta de cafeína <sup>(8)</sup> y el consumo de multivitamínicos, <sup>(40, 50)</sup> se asocian en forma inversa con los niveles de tHcys plasmática. Los niveles de tHcys pueden estar en relación con otros factores de riesgo como el tabaquismo, <sup>(40, 42)</sup> la hipertensión arterial, <sup>(37, 40)</sup> dislipidemia <sup>(32-34, 40)</sup> y la hiperglucemia. <sup>(51)</sup> En otro estudio, el ajuste para el fibrinogeno plasmático abolió la asociación entre tHcys y EAC. <sup>(22)</sup> La relación entre tHcys y los factores de riesgo no convencionales es desconocida.

En Conclusión, los reportes de hiperhomocistinemia y su asociación con CI son escasos en la población latinoamericana. Los resultados obtenidos en esta población, proveen importante información acerca de los niveles de tHcy plasmática en pacientes mexicanos, con evidencia de EAC. La prevalencia de hiperhomocistinemia (>12  $\mu\text{mol/L}$ .) fue significativamente mayor a la reportada en otras series. No obstante, se requieren más estudios en la población mexicana para esclarecer la posible asociación entre niveles elevados de homocisteína y aterosclerosis en los diferentes grupos étnicos. Nuestros datos, no apoyan la asociación estadística entre los niveles plasmáticos elevados de homocisteína y cardiopatía isquémica. Por otro lado, la fuerza de asociación de la concentración de homocisteína y aterosclerosis puede variar entre poblaciones y también de acuerdo a factores como sexo, la edad y la presencia de hipertensión arterial

sistémica, aun cuando no encontramos relación con los factores de riesgo cardiovascular convencionales en esta población.

En este estudio no medimos concentraciones sanguíneas de ácido fólico y vitamina B12, lo cual se ha investigado previamente encontrándose alguna relación entre niveles bajos de estas sustancias y la hiperhomocistinemia, lo cual habría sido interesante documentar en ésta población.

**Agradecimientos:**

Agradecemos la generosa colaboración del Dr. Luis Federico Uscanga Domínguez, Director general de enseñanza del INCMNSZ, para la realización de este trabajo.

## Bibliografia

1. McCully K. Vascular pathology of homocysteinemia: Implications for the pathogenesis of atherosclerosis. *Am J Pathol* 1969; 56: 111-128.
2. McCully K, Ragsdale B. Production of atherosclerosis by homocysteinemia. *Am J Pathol* 1970; 61: 1-11.
3. Nygard O, Nordrehaug J, Refsum H, Ueland P, Fastard M, Vollset S. Plasma homocysteine levels and mortality in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med* 1997; 337: 230-36.
4. Boushey CJ, Beresford SAA, Omenn GS, Motulsky AG. A quantitative assessment of plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease: probable benefits of increasing folic acid intakes. *JAMA* 1995; 274: 1049-1057.
5. Mayer EL, Jacobsen DW, Robinson K. Homocysteine and coronary atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27: 517-527.
6. Ueland PM. Homocysteine species as components of plasma redox thiol status. *Clin Chem* 1995; 41: 340-342.
7. Ueland PM, Refsum H, Stabler SP, Malinow MR, Andersson A, Allen RH. Total homocysteine in plasma or serum: methods and clinical applications. *Clin Chem* 1993; 39: 1764-1779.
8. Nygard O, Refsum H, Ueland PM, Vollset SE. Major Lifestyle determinants of plasma total homocysteine distribution: the Holland Homocysteine Study. *Am J Clin Nutr* 1998; 67: 263-70.

9. Omenns GS, Beresford SA, Motulsky AG, Preventing coronary heart disease: B vitamins and homocysteine. *Circulation* 1998; 5: 239-247.
10. Domagala TB, Undas A, Libura M, Szezklik A. Pathogenesis of vascular disease in hyperhomocysteinemia. *J Cardiovasc Risk* 1998; 5: 239-247.
11. Refsum H, Ueland PM, Nygard O, Vollset SE. Homocysteine and cardiovascular disease. *Ann Rev Med* 1998; 49: 31-62.
12. Knekt P, Reunanen A, Alfthan G, Heliövaara M, Rissanen H, Marniemi J, Aromaa A. Hyperhomocystinemia: A risk factor or a consequence of coronary heart disease. *Arch Intern Med* 2001; 161: 1589-1594.
13. Wilcken DEL, Wilcken B. The pathogenesis of coronary artery disease: a possible role for methionine metabolism. *J Clin Invest* 1976; 57: 1079-1082.
14. den Heijer M, Koster T, Blom HJ, et al. Hyperhomocysteinemia as a risk factor for deep vein thrombosis. *N Engl J Med* 1996; 334: 759-62.
15. Rees MM, Rodgers GM. Homocysteinemia: association of metabolic disorder with vascular disease and thrombosis. *Thromb Res* 1993; 71: 337-359.
16. Ueland PM, Refsum H. Plasma homocysteine, a risk factor for vascular disease: plasma levels in health, disease, and drug therapy. *J Lab Clin Med* 1989; 114:473-501.
17. Nygard O, Vollset SE, Refsum H, et al. Total plasma homocysteine and cardiovascular risk profile. *JAMA* 1995; 274: 1526-1533.
18. Christen WG, Ajani UA, Glynn RJ, Hennekens CH. Blood levels of homocysteine and increased risk of cardiovascular disease. *Arch Intern Med*

2000; 160: 422-434.

19. Selhub J, Jacques P, Bostom A, D' Agostino R, Wilson P, Belanger A, et al. Association between plasma homocysteine concentrations and extracranial carotid-artery stenosis. *N Engl J Med* 1995; 332: 286-291.
20. Donner M, Klein G, Mathes P, Schwandt P, Richter W. Plasma total homocysteine levels in patients with early onset coronary heart disease and low cardiovascular profile. *Metabolism* 1998; 47: 273-279.
21. Osganian S, Stampfer M, Spiegelman D, Rimm E, Culter J, Feldman H et al. Distribution of and factors associated with serum homocysteine levels in children: Child and Adolescent Trial for Cardiovascular Health. *JAMA* 199; 281: 1189-1196.
22. von Eckardstein A, Malinow MR, Upson B, Heinrich J, Schulte H, Schonfeld R, et al. Effects of age, lipoproteins, and hemostatic parameters on the role of homocyst(e)inemia as cardiovascular risk factor in men. *Arterioscler Thromb* 1994; 14: 460-4.
23. Olszewski AJ, Szostak WB. Homocysteine content of plasma proteins in ischemic heart disease. *Atherosclerosis* 1988; 69: 109-13.
24. Genest J Jr, McNamara JR, Salem DN, Wilson PWF, Schaefer EJ, Mainlow MR. Plasma homocysteine levels in men with premature coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1990; 16: 1114-9.
25. Kang SS, Wong PWK, Susmano A, Sora J, Norusis M, Ruggie N. Thermolabile methylenetetrahydrofolate reductase: an inherited risk factor for coronary artery disease. *Am J Hum Genet* 1991; 48: 536-45.

26. Robinson K, Mayer EL, Miller DP, Green R, van Lente F, Gupta A, et al. Hyperhomocysteinemia and low pyridoxal phosphate. Common and independent reversible risk factor for coronary artery disease. *Circulation* 1995; 92: 2825-30.
27. Aronow WS, Ahn C. Association between plasma homocysteine and coronary artery disease in older persons. *Am J Cardiol* 1997; 80: 1216-8.
28. Verhoef P, Stamper MJ, Burning JE, Gaziano JM, Allen RH, Stabler SP, et al. Homocysteine metabolism and risk of myocardial infarction: relations with vitamins B<sub>6</sub>, B<sub>12</sub>, and folate. *Am J Epidemiol* 1996; 143: 845-59.
29. Malinow MR, Nieto FJ, Kruger WD, Duell PB, Hess DL, Gluckman RA, et al. The effects of folic acid supplementation on plasma total homocysteine are modulated by multivitamin use and methylenetetrahydrofolate reductase genotypes. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997; 17: 1157-62.
30. Christensen B, Frosst P, Lussier-Cacan S, Selhub J, Goyett P, Rosenblatt DS et al. Correlation of a common mutation in methylenetetrahydrofolate reductase gene with plasma homocysteine in patients with premature coronary artery disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997; 17: 569-73.
31. Schwartz SM, Siscovick DS, Malinow MR, Rosendaal FR, Beverly K, Hessdl et al. Myocardial infarction in young women in relation to plasma total homocysteine, folate, and a common variant in the methylenetetrahydrofolate reductase gene. *Circulation* 1997; 96:412-7.
32. Wu LL, Wu J, Hunt SC, James BC, Vincent GM, Williams R et al. Plasma homocysteine as a risk factor for early familial coronary artery disease. *Clin*



- Chem 1994; 40: 552-61.
33. Malinow MR, Ducimetiere P, Luc G, Evans AE, Arveyler D, Cambien F et al. Plasma homocysteine levels an grated risk for myocardial infarction: Finding in two populations and a contrasting risk for coronary heart disease. *Atherosclerosis* 1996; 126: 27-34.
  34. Loehrer FMT, Angst CP, Haefeli WE, Jordan PP, Ritz R, Fowler B. Low whole-blood S-adenosyl-methionine and correlation between 5-methyletrahydrofolate and homocysteine in coronary artery disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1996; 16: 727-33.
  35. Kang SS, Wong PWK, Cook HY, Norusis M, Messer JD. Protein-bound homocysteine. A possible risk factor for coronary artery disease. *J Clin Invest* 1986; 77: 1482-6.
  36. Ubbink JB, Vermaak WJH, Benett JM, Becker S, Van Staden DA, Bissbort S. The prevalence of the homocysteinemia and hypercholesterolemia in angiographically define coronary heart disease. *Klin Wochenschr* 1991; 69: 527-34.
  37. Montalescot G, Ankri A, Chadeveau-Vekemans B, Blacher J, Philipp F, Drohinski G, et al. Plasma homocysteine and the extent of atherosclerosis in patients with coronary artery disease. *Int J Cardiol* 1997; 60: 295-300.
  38. Dalery K, Lussier-Cacan S, Selhub J, Davignon J, Latour Y, Genest J Jr. Homocysteine and coronary artery disease in French Canadian subjects: Relations with vitamins B<sub>12</sub>, B<sub>6</sub>, pyridoxal phosphate, and folate. *Am J Cardiol* 1995; 75: 1107-11.

39. Pancharuniti N, Lewis CA, Sauberlich HE, Perkins LL, Go RCP, Alvarez JO, et al. Plasma homocysteine, folate, and vitamin B-12 concentrations and risk for early onset coronary artery disease. *Am J Clin Nutr* 1994; 59: 940-8.
40. Graham IM, Daly LE, Refsum HM, Robison K, Brattström LE, Ueland PM, et al. Plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease. The European Concerted Action Project: *JAMA* 1997; 277: 1775-81.
41. Kluijtmans LAJ, van den Heuvel LPW, Borres GHJ, Frosst P, Stevens EMB, van Oost BA, et al. Molecular genetic analysis in mild hyperhomocystinemia. A common mutation in the methylenetetrahydrofolate reductase gene is a genetic risk factor for cardiovascular disease. *Am J Hum Genet* 1996; 58: 35-41.
42. Lolin YI, Sanderson JE, Cheng SK, Chan CF, Pang CP, Woo KS, et al. Hyperhomocysteinemia and premature coronary artery disease in the Chinese. *Heart* 1996; 76: 117-22.
43. Verhoef P, Kok FJ, Kruyssen DACM, Schouten EG, Witteman JCM, Grobbee DE, et al. Plasma total homocysteine, B vitamins, and risk of coronary atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997; 17: 989-95.
44. Israelsson B, Brattström LE, Hultberg BL. Homocysteine and myocardial infarction. *Artherosclerosis* 1988; 71: 277-33.
45. Clarke R, Daly L, Robinson K, Naughten E, Cahalane S, Fowler B, et al. Hyperhomocysteinemia: an independent risk factor for vascular disease. *N Engl J Med* 1991; 342: 1149-55.
46. Murphy-Chutorian DR, Wexman MP, Grieco AJ, Heininger JA, Glassman E,

- Graull GE, et al. Methionine intolerance: a possible risk factor for coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1985; 6: 725-30.
47. Schmitz C, Lindpaintner K, Verhoef P, Gaziano JM, Buring J. Genetic polymorphism of metilentetrahydrofolate reductase and myocardial infarction. A case-control study. *Circulation* 1996; 94: 1812-4.
48. Kang SS, Passen EL, Ruggie N, Wong PWK, Sora H. Thermolabile defect of metilentetrahydrofolate reductase in coronary heart disease. *Circulation* 1993; 88: 1463-9.
49. Wald NJ, Watt HC, Law MR, Weir DG, McPartlin J, Scott JM. Homocysteine and ischemic heart disease. Results of a prospective study with implications regarding prevention. *Arch Intern Med* 1998; 158: 862-7.
50. Selhub J, Jacques PF, Wilson PWF, Rush D, Rosenberg IH. Vitamin status and intake as primary determinants of homocysteinemia in an elderly population. *JAMA* 1993; 270: 2693-8.
51. Hoogeveen EK, Kostense PJ, Beks PJ, Mackaay AJC, Jakobs C, Bouter LM, et al. Hyperhomocysteinemia is associated with an increased risk of cardiovascular disease, especially in non-insulin-dependent diabetes mellitus: a population-based study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998; 18: 133-8.
52. Savaria Morris M, Bostem AG, Jacques PF, Selhub J, Rosenberg IH. Hyperhomocysteinemia and hypercholesterolemia associated with hypothyroidism in the third US National Health and Nutrition Examination Survey. *Atherosclerosis* 2001;150:195-200.

**TABLA 1.- Características de la población estudiada**

	<b>Pacientes con EAC (n=88)</b>	<b>Controles (n=96)</b>	<b>P</b>
<b>Sexo (M/F)</b>	45 / 37	17 / 66	<b>&lt;0.05</b>
<b>Edad (años)</b>	60.8 ± 12.6	62.6 ± 11.4	NS
<b>IMC (Kg/m<sup>2</sup>)</b>	27.7 ± 5.2	26.5 ± 64.5	NS
<b>Obesidad (%)</b>	46.3	51.8	NS
<b>Hipertensión arterial (%)</b>	53.6	54.2	NS
<b>Diabetes mellitus (%)</b>	58.8	36.1	<b>0.004</b>
<b>Tabaquismo (%)</b>	50	30	<b>001</b>
<b>Colesterol total (mg/dL)</b>	204.0 ± 64.5	198 ± 40.4	NS
<b>Triglicéridos (mg/dL)</b>	174.1 ± 76.0	150.3 ± 78.6	<b>0.03</b>
<b>HDL (mg/dL)</b>	38.7 ± 11.5	47.2 ± 13.5	<b>&lt;0.001</b>
<b>LDL (mg/dL)</b>	123.0 ± 39.5	119.1 ± 30.3	NS

**TABLA 2.- Niveles de tHcy en los grupos estudiados**

<b>Niveles de homocisteína</b>	<b>n</b>	<b>Media</b>	<b>DE</b>	<b>P</b>
<b>µmol/L</b>				
<b>Pacientes con EAC</b>	88	13.9	6.9	
<b>Controles</b>	96	14.3	7.3	0.76

**TABLA 3.- Distribución de los pacientes por cuarteles de tHcy**

<b>Niveles de homocisteína</b>	<b>Pacientes con EAC</b>	<b>Controles</b>
<b>Mmol/L</b>	<b>(n=88)</b>	<b>(n=96)</b>
<b>I.- &lt; 10.2</b>	20	21
<b>II.- 10.2-12.2</b>	23	18
<b>III.- 12.2-15.3</b>	19	23
<b>IV.- &gt;15.3</b>	20 (22.7)	21 (21.8)