

11205
10

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

**HOSPITAL DE CARDIOLOGIA CENTRO MEDICO
NACIONAL SIGLO XXI
JEFATURA DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN**

**Efecto de un régimen de 15 días con ácido fólico
combinado con vitamina B12, sobre los niveles
séricos de homocisteína en el infarto miocárdico**

**TESIS DE POSGRADO
PARA OBTENER EL TITULO EN LA ESPECIALIDAD
DE CARDIOLOGIA CLINICA**

**PRESENTA
DR FRANCISCO JOSE CASTREJON AIVAR**

**TUTOR
DR ARMANDO MANSILLA OLIVARES MJS UBICAR**

México DF



**HOSP. DE CARDIOLOGIA
C.S.N.S. Siglo XXI
COORDINACION CLINICA DE EDUCACION
E INVESTIGACION EN SALUD**

Febrero 2003

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**



Universidad Nacional
Autónoma de México



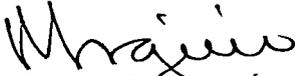
UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

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.

EFFECTO DE UN REGIMEN DE 15 DIAS CON ACIDO FOLICO EN
COMBINACIÓN CON VITAMINA B12 SOBRE LOS NIVELES SERICOS DE
HOMOCISTEÍNA EN INFARTO MIOCÁRDICO

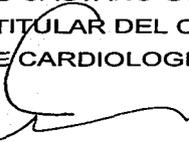


DR RUBEN ARGUERO SÁNCHEZ
DIRECTOR

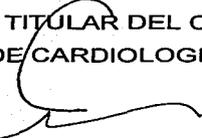
HOSPITAL DE CARDIOLOGIA CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI



DR JUAN CARLOS NECOECHEA ALVA
JEFE DE LA DIVISIÓN DE EDUCACIÓN MEDICA E INVESTIGACIÓN
HOSPITAL DE CARDIOLOGIA CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI



DR RODOLFO CASTAÑO GUERRA
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE CARDIOLOGIA
HOSPITAL DE CARDIOLOGIA CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI



DR ARMANDO MANSILLA OLIVARES
JEFE DE LA UNIDAD DE INVESTIGACIÓN BIOMOLECULAR EN CARDIOLOGIA
HOSPITAL DE CARDIOLOGIA CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



SUBDIVISION DE ESPECIALIZACION
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA
U. N. A. M.

RESUMEN

La homocisteína, producto metabólico de la metionina que se constituye cuando la norepinefrina se transforma en epinefrina, se ha relacionado con el desarrollo de fenómenos tanto trombóticos como aterosclerosos, considerándose actualmente por muchos, como un factor directo de riesgo vascular. Este compuesto aminado sigue dos vías metabólicas: 1. La vía de la remetilación mediante la cuál el organismo lo transforma nuevamente en metionina; y 2. La vía de la transulfuración, que lo degrada a cisteína para eliminarlo por la orina. En la práctica clínica se ha utilizado tanto vitamina B12 como Ac. Fólico que al activar a la vía de la remetilación disminuyen su concentración sérica y con ello quizá, el riesgo vascular.

Con el objeto de determinar si el con el uso de estos fármacos durante los primeros 15 días de evolución del infarto miocárdico se lograba disminuir la concentración de homocisteína, se realizó un ensayo clínico doble ciego en 44 pacientes que se dividieron en dos grupos: A. Recibieron tratamiento durante 15 días con 500 μ g cada 24 hrs de vitamina B12 y 5 mg cada 8 hrs de ácido fólico; y B. Recibieron placebo. A todos los pacientes se les determinó homocisteína en condiciones basales y 15 días después de la intervención. Los resultados se analizaron mediante la prueba estadística de la "U" de Mann-Whitney, sin encontrarse diferencia significativa entre ambos grupos.

Ante estas circunstancias, resulta difícil fundamentar el valor terapéutico de estos fármacos durante la fase inicial del infarto miocárdico. Es indispensable realizar nuevos estudios clínicos y de farmacocinética y farmacodinamia, con los que se pueda determinar el valor de su influencia sobre la evolución de esta enfermedad.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

ABSTRACT

Homocysteine, a metabolic product of methionine, conformed when norepinefrine leads to epinefrine, and which has been involved with the development of thrombosis and atherosclerosis, is considered now a days, as a direct vascular risk.

This aminated compound follows two different metabolic pathways: 1. remetilation by which it is renewed to metionine; and 2. transulfuration that produces cistein, which is discharged trough urine. Vitamin B12, and folic acid, which activate the remetilation pathway, have been applied in clinical practice in order to lower homocysteine seric concentration and also the vascular risk, perhaps. With the mean objective to demonstrate whether or not the level of homocysteine could be lowered by the use of these drugs during the first steps of myocardial infarct, it was carried out a double blinded clinical assay in 44 patients, who were divided in 2 groups: Group A who received 500 μ g of Vitamin B12, and 5 mg quid of folic acid during 15 days; and B, those who received placebo. Homocysteine was measured in all of the patients in basal conditions and after finishing the therapeutic intervention. Results were analyzed by the "U" test, without finding any difference between groups.

Thus, it is difficult to support the therapeutic value of the treatment with vitamin B12 and folic acid during the initial stage of the myocardial infarct. Therefore, It is imperative to set out new clinical, pharmacological and pharmacodynamic studies to evaluate their influence in the treatment of the onset of myiocardial ischaemia.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

INTRODUCCION

La enfermedad Cardiovascular continua siendo la principal causa de mortalidad en los Estados Unidos de Norteamérica y actualmente en países como la Republica Mexicana. Curiosamente, dos terceras partes de todos los episodios de síndromes coronarios no se relacionan con los tradicionalmente conocidos como factores de riesgo vascular, sino que están ligados con alguna otra influencia que además del aspecto genético, involucra a elementos de tipo molecular, cuya probable interrelación con el endotelio vascular, podría participar con la producción de aterosclerosis no solo coronaria sino sistémica (1,2). Epidemiológicamente se señala que más de 10 millones de estadounidenses padecen alguna forma de cardiopatía coronaria sintomática; de hecho, en las autopsias que se han realizado en víctimas de accidentes en ese país, se ha demostrado la presencia histológica de aterosclerosis coronaria en un 50 a 75% de los hombres jóvenes estudiados, en los que de un 5 a 10% sorpresivamente, la enfermedad se catalogó como severa; mientras que entre los individuos de edad avanzada que fueron sometidos al mismo estudio, la enfermedad como era de esperarse, fue severa en el 75% de los casos (3,4). Por otro lado curiosamente, factores de riesgo como la hipercolesterolemia, la hipertensión arterial sistémica, la diabetes mellitus y el tabaquismo, no se relacionaron con el 100% de los pacientes con enfermedad aterosclerosa (5). Precisamente por este motivo, actualmente se investiga otra serie de factores de naturaleza bioquímica, que pudieran facilitar o desencadenar el desarrollo de este tipo de lesión vascular (6,7).

Se ha descrito por ejemplo que la homocisteína, producto metabólico de la metionina, que se forma en el momento en que este aminoácido sulfurado cede un grupo metilo a la norepinefrina para transformarla en epinefrina, está directamente relacionado con el desarrollo de fenómenos trombóticos y de aterosclerosis no solo coronaria sino sistémica, por lo que en los últimos años se le ha venido considerando como un factor de riesgo vascular independiente (8,9). El incremento en la concentración de homocisteína puede ser el resultado de

diversos factores fisiopatológicos que van desde deficiencias vitamínicas (B6, B12 y Folatos) nutricionales hasta alteraciones genéticas (10-12).

El metabolismo de la homocisteína es regulado por el organismo mediante dos rutas, la de remetilación y la de transulfuración (13,14). En la vía de la remetilación, la homocisteína obtiene un grupo metilo del N-5 metiltetrahidrofolato (MTHF) a nivel sistémico o de la betaína en el hepatocito, para formar nuevamente metionina (15). Mientras que en la vía de la transulfuración, la homocisteína se condensa con serina en una reacción dependiente de fosfato de piridoxal y de la enzima β -cistationinsintasa, produciendo cistationina, la que posteriormente es reducida a cisteína y finalmente a amoniaco y α -cetobutarato (16-19). Una vez en el espacio intravascular, la homocisteína circula como tiol libre en el 1%; unida por puentes disulfuro a proteínas plasmáticas, principalmente a la albúmina, en el 70 a 80%; y el resto se combina formando dímeros de homocisteína-cisteína (20,21). La concentración sérica normal de homocisteína es de 5-15 $\mu\text{mol/l}$ y su elevación ha sido clasificada como moderada cuando se encuentra entre los 15 y 30 $\mu\text{mol/l}$, intermedia entre los 30 y 100 $\mu\text{mol/l}$ y severa cuando sobrepasa los 100 $\mu\text{mol/l}$ (22,23). De hecho, en los últimos 15 años se ha fundamentado una estrecha relación entre los defectos moderados del metabolismo de la homocisteína y la presencia de enfermedad vascular (24,25). Por otro lado, diversos estudios clínicos tendientes a atenuar la influencia de este factor de riesgo, demuestran que con el uso de vitamina B12 y Ac. Fólico al activar la vía de la remetilación, así como con el uso de vitamina B6 al activar la vía de la transulfuración, se logra disminuir considerablemente la concentración sérica de este metabolito (26-29). Con base en estos conceptos, se decidió determinar si mediante un tratamiento de 15 días con cianocobalimana y Ac. Fólico en pacientes con infarto miocárdico en sus fases iniciales, se lograba disminuir los niveles de homocisteína.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

MATERIAL Y METODOS

Se incluyeron pacientes de uno u otro género que entre los 18 y los 65 a. de edad ingresaban a la Unidad Coronaria del Hospital de Cardiología del Centro Médico Nacional SXXI del IMSS, con el diagnóstico clínico, electrocardiográfico y bioquímico de infarto miocárdico de 24 a 48 hrs de evolución, sin el antecedente de infartos previos. Antes de iniciar el estudio, todos los pacientes y alguno de sus familiares directos firmaron una hoja de consentimiento informado, después de haber recibido una amplia explicación a cerca de las características del estudio. Se excluyeron todos aquellos pacientes que habían sido sometidos previamente a algún procedimiento intervencionista; los que presentaban alguna enfermedad crónica en fase terminal; los que referían la ingesta previa de vitaminas, drogas antagonistas de los folatos (metrotexate, fenitoina, carbamazepina, teofilina) y/o estrógenos; así como aquellos con depuración de creatinina menor a 20ml/min, con anemia perniciosa y/o carcinoma de ovario, mama o páncreas.

A su ingreso, a todos los pacientes seleccionados que aceptaron su inclusión al estudio, se les tomó una alícuota de sangre de 15 ml, de los que 5 ml se utilizaron para la determinación de homocisteína en suero y el resto, se envió al laboratorio clínico para la determinación de los estudios indicados por el especialista responsable del caso. Los pacientes se seleccionaron y distribuyeron equitativamente al azar en dos grupos de 22 pacientes cada uno, de acuerdo a una tabla de números aleatorios, según ingresaban a la Unidad Coronaria. El primer grupo (A) además del tratamiento prescrito por el especialista en la unidad coronaria, recibió por vía oral 500 µg cada 24 hrs de vitamina B12 y 5 mg cada 8 hrs de ácido fólico durante 15 días. El segundo grupo (B) en cambio, además del tratamiento prescrito, sólo recibió placebo con las mismas características del fármaco activo. Al finalizar los 15 días de tratamiento, se volvió a tomar una alícuota de sangre para la determinación de homocisteína en suero.

El análisis bioquímico de homocisteína se llevó a cabo mediante un procesador **ABBOTT^{MC}** Imx. Las alícuotas de 5 ml que se obtuvieron de la muestra total de sangre (15 ml) de cada paciente, se recolectaron en tubos con separador para

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

7

someterlas a 9 500 revoluciones por minuto durante 10 min, obteniendo en esta forma el suero que posteriormente fue sometido a análisis. Cada muestra se congeló a -20°C hasta alcanzar el total requerido por el protocolo, antes de ser procesadas mediante un mismo juego de reactivos, el mismo día y con la participación de un solo químico. De cada muestra se utilizaron $50\mu\text{l}$ y se procedió a la determinación cuantitativa de L-homocisteína, mediante inmunoensayo enzimático de polarización de fluorescencia (FPIA).

El tamaño de la muestra se calculó tomando en consideración primero, el que se utilizó una medición de escala de proporción o de razón y segundo, el hecho de que el trabajo se fundamentó en una hipótesis en la que se proponía una comparación de promedios y no de proporciones, estableciendo un criterio unilateral (curva de una sola cola) con el que se esperaba que A resultara menor que B. De la literatura universal se obtuvo el concepto que señalaba que los pacientes con infarto miocárdico que presentaban hiperhomocisteinemia y que se sometían a tratamiento con cianocobalamina o con Ac. Fólico, reducían el nivel de homociteína en un $31\% \pm 0.01$ respecto a la concentración basal (30). Con base en estos elementos se utilizó una prueba unilateral de comparación de promedios con apego a la siguiente fórmula:

$$n = (Z\alpha \cdot 2 + Z\beta \cdot 2)^2 \frac{2V}{\Delta^2}$$

En donde:

El error $\alpha = 0.05 = 5\%$ y el valor de $\alpha \cdot 2$ en la tabla Z = 1.96

El error $\beta = 0.1 = 10\%$ y el valor de $\beta \cdot 2$ en la tabla Z = 1.645

Con una varianza de 0.1

En donde la diferencia aceptada fue del 25% = 0.25

Por lo que:

$$n = (1.96 + 1.645)^2 \frac{2(0.1)}{0.25^2} = 415$$

El muestreo de los paciente se llevó a cabo mediante asignación aleatoria basada en una lista de números aleatorios, equilibrando a los pacientes en dos bloques de

veintidós cada uno. La presentación y vías de administración de los fármacos placebo fueron iguales a las de los activos; y su administración estuvo a cargo de un solo investigador, quien desconocía cuál era el activo.

Los resultados obtenidos se analizaron mediante la "U" de Mann-Whitney para comparación de dos muestras independientes con variables cuantitativas.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

RESULTADOS

La investigación se realizó entre los meses de mayo y noviembre del 2002, en una muestra de 44 pacientes que se seleccionaron y distribuyeron equitativamente al azar en dos grupos de 22 cada uno.

El promedio de edad fue de 58 años \pm 5.8 con un rango de 44 a 65. Trece pertenecían al género femenino (29.54%) y 31 al masculino (70.45%). Dos pacientes presentaban infarto de localización lateral, 19 de localización posteroinferior, en 13 estaba afectada la pared libre del ventrículo izquierdo, 7 eran anteroseptales y en 3 quedó involucrada tanto la pared libre del ventrículo izquierdo como la cara inferior. Con relación a los factores de riesgo vascular se encontró que 23 pacientes ingresaron con el antecedente de hipertensión arterial sistémica (HAS) y de diabetes mellitus (DM), en 12 se presentaba solo HAS y en 4 exclusivamente DM. Finalmente, en 5 pacientes no se encontraron factores de riesgo vascular. Del grupo total de pacientes, los dos que presentaron infarto de localización en la pared libre del ventrículo izquierdo y en la cara inferior, fallecieron; un paciente presentó falla ventricular izquierda; dos bloqueo Aurículo-ventricular completo; dos se complicaron con taquicardia ventricular; uno se reinfartó; y otro presentó angina postinfarto. Los resultados se analizaron mediante la "U" de Mann-Whitney, con una diferencia estadística significativa mínima de 0.05, bajo la siguiente fórmula:

$$U = (n_1)(n_2) + \frac{n_1(n_1+1)}{2} - R_1$$

Cuando se compararon los resultados basales del grupo en estudio (A) con los del grupo control (B), se encontró en el grupo A una media de 12.27 ± 4.79 y en el grupo B una media de 10.57 ± 7.9 , obteniendo mediante la prueba de la "U" de Mann-Whitney una Z crítica de 0.7642 que correspondió a una diferencia estadística no significativa ($p > 0.4716$), lo que implicó que los grupos fueron similares al inicio del estudio (Tabla No. 1). Cuando se comparó al grupo A con el

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

B después de la intervención, se observó que la diferencia entre sus medias no diferían de manera significativa, ya que el valor de p fue mayor a 0.05 ($p = 1.51$) (Tabla No. 2). El análisis estadístico se extendió para comparar el grupo A consigo mismo antes y después de la intervención, detectando que la diferencia entre las medias, no era significativa, con una $p = 0.2938$ (Tabla No. 3).

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

DISCUSION

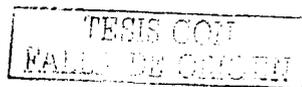
Desde hace ya mas de tres décadas, el estudio Framingham y otros estudios epidemiológicos emitidos mundialmente, han establecido una estrecha asociación bioestadística entre algunas observaciones clínicas y la presencia de enfermedad vascular (5,15,25,31). Curiosamente, estas coincidencias epidemiológicas jamás han brindado una explicación firme y clara con relación a los mecanismos moleculares que permiten a factores tales como el stress, el tabaquismo y/o la vida sedentaria producir o acelerar lesiones endoteliales que culminen con la producción de aterosclerosis. De hecho, en la práctica cotidiana diversos observadores clínicos se jactan de señalar que el "stress es vida" anteponiendo algunos ejemplos para el caso; o bien, citando a destacados deportistas que habiendo llevado una vida bajo regímenes alimentarios estrictos y sin antecedentes familiares relacionados con enfermedad vascular, desarrollan procesos ateroscleróticos verdaderamente severos. Lo mismo sucede con la diabetes mellitus y las dislipidemias, fundamentalmente la hipercolesterolemia con incremento simultáneo de las lipoproteínas de baja densidad en la banda electroforética β , cuya fisiopatología no explica del todo el mecanismo molecular por el que estos procesos son capaces de promover aterosclerosis. En el estudio WHO-Monica por ejemplo, se detectó que en los paciente con enfermedad aterosclerosa coronaria, un porcentaje variable no determinado carecían de antecedentes de factores de riesgo mayor para cardiopatía isquémica (4).

Con el advenimiento de nuevos descubrimientos científicos y su asociación con el conocimiento generado en épocas remotas, en 1976 Wilckeng y Wilckeng sugieren la posibilidad de que el incremento en los niveles plasmáticos de homocisteína pudiera estar relacionado directamente con el desarrollo de aterosclerosis (13,32,33). De hecho, desde el año de 1994 se propuso con sólidas bases teóricas, la posibilidad de que la elevación sistémica de homocisteína en

TESIS CON
FALLA DE CUBIEN

asociación con diversas moléculas de adhesión, fundamentalmente ICAM-1 (Intercelular Adhesion Molecule), facilite el depósito de fibrina y de placas fosfolipídicas, inhibiendo simultáneamente la migración leucocitaria, lo que condiciona el microambiente ideal para el depósito de Ca^{++} , la saponificación lipídica, la síntesis de diversas prostaglandinas, la expresión de moléculas tanto tipo I como II del sistema mayor de histocompatibilidad y la generación por ende, de una serie de procesos que culminan finalmente con el desarrollo de aterosclerosis (34). Partiendo de estos conceptos y tomando en consideración las vías metabólicas que utiliza la homociteína y los procesos de transmetilación en el organismo, se ha propuesto disminuir las concentraciones de este metabolito mediante el uso de drogas que reciclan a la homocisteína transformándola nuevamente en metionina o bien, que son capaces de acelerar su índice catabólico y de eliminación a través de la vía renal. Curiosamente, no obstante que esta terapia farmacológica fue propuesta desde mediados de siglo pasado para el tratamiento de los niños homocigotos que con hiperhomocisteinemia desarrollaban graves fenómenos aterotrombóticos, no se ha logrado demostrar que con su aplicación, se detenga o prolongue la evolución natural de la enfermedad (35,36). Más interesante resulta además, el observar que no obstante que han pasado ya varias décadas durante las cuales se ha prescrito ésta terapéutica, no existe antecedente por un lado, con el que se fundamente la dosis y tiempo de duración de la misma y por el otro, algún estudio relacionado con la curva-dosis respuesta a éstos fármacos.

En esta investigación se administró en cierta forma de manera empírica, ya que solo se siguieron los lineamientos que por costumbre se habían establecido en la literatura, y solo con base en la fórmula que establece la concentración máxima alcanzada por un fármaco de primer orden, una dosis equilibrada de cianocobalamina en asociación con una dosis 3 veces superior a la requerida de ácido fólico durante 15 días. No obstante lo anterior, los resultados demuestran que la respuesta a la acción de éstos fármacos a los 15 días, administrados a dosis verdaderamente superiores a las necesarias, no modifican la concentración sérica de homociteína. Con base en ésta observación, se pone en duda aquellos



reportes que en la literatura concluyen que el uso de esta farmacoterapia durante la fase inicial del infarto miocárdico, mejora la evolución natural y complicaciones, como resultado de la disminución en la concentración de homocietina.

Resulta evidente entonces, que es imprescindible hacer estudios de farmacocinética y farmacodinamia con curvas dosis-respuesta, para valorar y fundamentar científicamente el uso de estos fármacos en la práctica clínica cotidiana, antes de prescribirlos en el tratamiento de las fases iniciales del infarto miocárdico.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

BIBLIOGRAFÍA

1. Ward M. Homocysteine, folate and cardiovascular disease. *Int J Vitamin Nutr Res* 2002; 71(3):173-8.
2. Outinen, Sudeshk, Sabien C et al. Homocysteine Induced endoplasmic reticulum stress and growth arrest lead to specific changes in gene expression in human vascular endothelial cells. *Blood* 1999; 94(3): 959-67.
3. Vogel R, Berger H., Epidemiología y prevención de la cardiopatía coronaria. *ACCSAP 2000* ;7: 1-48.
4. Koenig W, Sund M, Frohlich et al. WHO-MONICA Project. Infarction and coronary deaths in the world health organization Monica-Project-Registration Procederus enents rates, and case-fatal rates in 38 populations from 21 countries in four continents. *Circulation* 1999; 99:237-242
5. Audelin M, Gerest J., Homocysteine and cardiovascular disease in Diabetes Mellitus. *Atherosclerosis* 2001; 159(2): 497-511.
6. Mayer E, Donald W, Jacobsen P. Homocysteine and coronary atherosclerosis *JACC* 1996; 27(3): 517-27.
7. Vollset E., Refsum H., Tuerdal A. Et al. Plasma total homocysteine and cardiovascular and no cardiovascular mortality; The Hordaland Homocysteine Study. *Am J Clin Nutr* 2001 Jul 74(1) 3/ Pmid 11451.
8. Coppola A., Davi G., De Stefano V et al. Homocysteine, Coagulation, Platelet function and thrombosis. *Semin Thromb Hemost* 2000; 26 (5): 243-254.
9. Nickfardjam M., Graf S., Zorn G et al. Homocysteine plasma levels in young patients with coronary artery disease. Relation to history of acute myocardial infarction and anatomical extend of disease. *Thromb Res* 2001 103 suppl 1 35-9.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

10. Jacobsen D., Gatautis V., Green R. et al. Rapid HPLC determination of total homocystein and other thiols in serum and plasma; sex differences and correlation with cobalamin and folate concentrations in healthy subjects. Clin Chem 1994; 40: 871-873.
11. Brattstrom L., Lindgren A., Israelsson B et al. Homocysteine and cysteine; Determinants of plasma levels middle-aged to elderly subjects. J Intern Med 1994; 633-641.
12. Dierkes J., Jeckel A., Ambrosch A et al. Factors explaining the difference of total homocysteine between men and women in the Europe Investigation into cancer and nutrition Potsdam Study. Metabolism 2001; 50: 640-645.
13. Wilckeng D. and Wilckeng B. The Pathogenesis of coronary artery disease. A possible role for methionine metabolism. J Clin Invest 1976; 57: 1079-1082.
14. D'Angelo A., Selhub J., Homocysteine and thrombotic disease. Blood 1997;90:1-11.
15. Bostom A., Lathrop L., Hyperhomocysteine and end stage renal disease. Prevalence, etiology and potential relationship to arteriosclerotic outcomes. Kidney Int 1997;52:10-20.
16. Hultberg B, Andersson A., Arnardotti M. Reduced, free and total fractions of homocysteine and other thiols compounds in plasma from patients with renal failure. Nephron 1995: 7062-7067.
17. Salas S., Santana R., et al. Metodología e implicaciones clinicas de la homocisteina. Ann Clin 1999; 24 (1): 7-23.
18. Finkelstein J. Martín J Harris B et al Methionine metabolism in mammals; the methionine-sparing effect of cystine. J Biol Chem 1988 ; 263: 11750-4.
19. Ueland P., Refsum H., Stables. et al Total Homocysteine in plasma or serum; methods and clinical applications. Clin Chem 1993; 39: 1764-79.
20. Hortin G., Sullivan P and Sako G. Relationship among plasma homocysteine, cysteine and albumin concentrations: Potential utility of

TESIS CON
FALLA DE CRICEN

DATA RECIBIDO EN EL
DE LA ENALACION

- assessing the cysteine/homocysteine ratio. Clin Chem 2001;47:1121-1123.
21. Mayer E, Donald W., Jacobsen P. Homocysteine and coronary atherosclerosis. J Am Coll Cardiol. 1996 27 (3): 517-27.
 22. Kang S., Zhou J, Wong P et al. Intermediate homocysteinemia; A thermolabile variant of methylenetetrahydrofolate reductase. Am J Hum Genet 1988; 43: 414-21.
 23. Welch G., Loscalzo J. Homocysteine and atherothrombosis. N Engl J Med. 1998; 338: 1042-1050.
 24. Charles J., Shaw P. Evidence that homocysteine an independent risk factor for atherosclerosis hyperlipidemic patients. Am J Cardiol 1995; 132-136.
 25. Blumm A., Lupowitz S., Khazim K et al. Homocysteine levels in patients with risk factors for atherosclerosis. Clin Cardiol 2001 24 (6): 463-6.
 26. Langren F., Israelsson B., Lindgren A. Plasma Homocysteine in acute myocardial infarction homocysteine-lowering effect of folic acid. J Int Med 237: 381-88.
 27. Quinlivan E., Mc Partlin j., Mc Nulty H et al. Importance of both folic acid and vitamin B12 in reduction of risk vascular disease. Lancet 2002; 359 (9302): 227-8.
 28. McKinley M., Mc Nulty, Mc Partlin J. et al Low-dose vitamin B6 effectively lower fasting plasma homocysteine in healthy elderly persons who are folate and riboflavin replete. Am J Clin Nutr 2001 73(4): 759-64.
 29. Duthie S., Whalley L. Collins A et al. Homocysteine, B vitamin status and cognitive function in the elderly Am J Clin Nutr 2002 75(5): 908-13.
 30. Brattstrom L, Cuskelly G, Heijer M. et al. Lowering blood homocysteine with folic acid based supplements: meta-analysis of randomised trials. BMJ 1998; 316: 894-8.
 31. Bostom, AG, Rosenberg I.H., Silberhatz H, et al. Non fasting plasma total homocysteine levels and stroke incidence in elderly persons: The Framingham Study. Ann Internal Med 1999; 131 : 352-355

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

32. Clarke R., Lewingtons S., Donald A., et al. Underestimation of the importance of homocysteine as a risk factor for cardiovascular disease in epidemiological studies. *J Cardiovasc risk* 2001 8(6): 363-369.
33. Hankey G and Eikelboom J. Homocysteine and vascular disease. *Lancet* 1999; 354: 407-413.
34. Mansilla O. Armando, Argüero S. Rubén, Alba C. Carolina. Receptores, fisiopatología y tratamiento de las hiperlipoproteinemias. *Medicina (Mex)* Ago 1994 4 ed; 20:1134-1140.
35. Mudd H., Finkelstein J., Homocystinuria; An enzymatic defect. *Science* 1964; 1443-1445.
36. Dudman N., Wilcken D., Wang J et al. Disordered methionine/homocysteine metabolism in premature vascular disease, its occurrence, cofactor therapy and enzymology. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1993; 1253-1260.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Tabla 1. Concentración de Homocisteína en los grupos tanto A como B en condiciones basales.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

MUESTRA	X	DE	Z Crítica	p
Grupo A n=21	12.27	4.79	0.7642	0.4716
Grupo B n=21	10.57	2.90		

Tabla 2. Concentración de Homocisteína en los grupos tanto A como B al finalizar la intervención.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

MUESTRA	X	DE	Z Crítica	p
Grupo A n=21	13.00	4.16	0.2420	1.51
Grupo B n=21	12.5	3.17		

Tabla 3. Concentración de Homocisteína en el grupo A en condiciones basales y 15 días después de la intervención.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

MUESTRA	X	DE	Z Critica	p
Grupo A Basal	12.27	4.79	1.056	0.2938
Grupo A 15 días	13.00	4.16		

ANEXO

**APLICACIÓN ESTADÍSTICA UTILIZANDO PRUEBA DE U-MANN-WHITNEY
GPO. CON TRATAMIENTO**

Basal	
Conc. μMol/L	
Homocisteína	Rangos
12	22
10	13
8	6.5
19	40
14	30.5
13	26.5
9	10.5
16	34.5
11	19
13	26.5
12	22
8	6.5
14	30.5
14	30.5
8	6.5
26	43
14	30.5
18	37.5
15	33
5	1
8	6.5
11	9
6	2

HCY 15 días	
Conc. μMol/L	Rangos
16	34.5
18	37.5
11	19
17	36
11	19
12	22
8	6.5
0	0
10	13
19	40
12	22
11	19
9	10.5
0	0
13	26.5
10	13
13	26.5
10	13
13	26.5
22	42
19	40
8	6.6
16	35
12	22

$$\Sigma R_1 = 432.5$$

$$n_1 = 21$$

$$\Sigma R_2 = 493.5$$

$$n_2 = 21$$

$$N = 42$$

$$N = 42$$

$$U1 = n_1 n_2 + \frac{1}{2} n_1 (n_1 + 1) - SR1$$

$$U1 = 441 + 231 - 432.5$$

$$U1 = 239.5$$

$$U2 = n_1 n_2 + \frac{1}{2} n_2 (n_2 + 1) - SR2$$

$$U2 = 441 + 231 - 493.5$$

$$U2 = 178.5$$

Z Critica

$$Z = \frac{U - \frac{(n_1)(n_2)}{2}}{\sqrt{\frac{(n_1)(n_2)}{12} \frac{(n_1 + n_2 + 1)}{12}}}$$

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Tabla valor Z 1.056 = 0.8531

Por lo tanto 1-0.8531 se obtiene $p \alpha 0.1469$ y $p2\alpha = 0.2938$

APLICACIÓN ESTADÍSTICA UTILIZANDO RANGOS DE U-MANN-WHITNEY, GPO. CONTROL

basal	
Conc. $\mu\text{Mol/L}$	Rango
12	21
10	13
13	305
9	7
13	30.5
11	18
8	6
9	7
12	21
13	30.5
11	18
12	21
5	1.5
12	21
16	38
13	30.5

15 días	
Conc. $\mu\text{Mol/L}$	Rango
11	18
11	18
15	35
11	18
13	30.5
16	38
11	18
17	41
9	7
15	35
12	21
17	41
10	13
9	7
17	41
15	35

U2= 173.5
Z Critica

N=42

U1= 298.5

U2= $n_1n_2+1/2 n_2(n_2+1)-SR^2$

U2= 441+231-498.5

U2= 173.5

Z Critica

Tabla valor de Z= -1.19=0.1170

Por lo tanto $p\alpha= 0.1469$ y $p2\alpha=1.766$

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN