



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN
THE AMERICAN BRITISH COWDRAY MEDICAL CENTER I.A.P.

“EL NIVEL SÉRICO DE HOMOCISTEÍNA Y GRADO DE LESIÓN
CORONARIA”

POR EL DR. GERARDO GUERRERO SÁNCHEZ
TESIS DE POSGRADO PROPUESTA PARA OBTENER EL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN:

“MEDICINA DEL ENFERMO EN ESTADO CRÍTICO”

PROFESOR TITULAR DEL CURSO:

DR. JESÚS MARTÍNEZ SÁNCHEZ

PROFESOR ADJUNTO:

DR. JOSÉ JAVIER ELIZALDE GONZÁLEZ

ASESOR DE TESIS:

DRA. JANET SILVIA AGUIRRE SANCHEZ

DR. MANUEL POBLANO MORALES



CENTRO MEDICO
ABC

Excelencia en Medicina

MÉXICO D. F. FEBRERO, 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. JESUS MARTINEZ SANCHEZ

Jefe del Departamento de Medicina Crítica
The ABC Medical Center
Profesor Titular del Curso de Especialización
en Medicina del Enfermo en Estado Crítico
División de Estudios de Postgrado
Facultad de Medicina U. N. A. M.



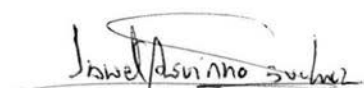
DR. JOSE JAVIER ELIZALDE GONZALEZ

Jefe del Departamento de Enseñanza e Investigación
The ABC Medical Center
Profesor Adjunto del Curso de Especialización
en Medicina del Enfermo en Estado Crítico
División de Estudios de Postgrado
Facultad de Medicina U. N. A. M.



23 SEP 2004

DIVISIÓN DE EDUCACIÓN
E INVESTIGACIÓN



DRA. JANET SILVIA AGUIRRE SANCHEZ

Asesor de Tesis



DR. MANUEL POBLANO MORALES

Asesor de Tesis

DIVISIÓN DE ESPECIALIZACIÓN
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA
U.N.A.M.

Í N D I C E

| | |
|--|----|
| Agradecimientos..... | 4 |
| Justificación..... | 10 |
| Antecedentes..... | 11 |
| Planteamiento del problema... | 17 |
| Objetivos y diseño..... | 18 |
| Criterios de inclusión, exclusión y metodología... | 19 |
| Resultados..... | 21 |
| Discusión..... | 28 |
| Conclusiones..... | 35 |
| Bibliografía..... | 36 |

AGRADECIMIENTOS

A las autoridades médicas y administrativas del The American British Cowdray Medical Center por su valiosa disposición para cristalizar esta idea de investigación y con particular cariño al Departamento de Medicina Crítica y Terapia Intensiva “**Dr. Mario Shapiro**” por la oportunidad que me brindó para continuar un proyecto de vida.

AGRADECIMIENTOS

A MI INSEPARABLE ESPOSA: HORTENSIA JULIANA

Una linda mujer que tiene la fuerza, el coraje, decisión y entereza que la situación le demande.

Una mujer que ha llenado mi vida con lo mejor, una mujer con visión, con objetivos claros, una linda mujer capaz de sacrificarse por causas nobles, enemiga de la injusticia, con una objetividad como pocos seres humanos.

Una mujer que ha compartido los buenos, malos y los peores momentos de mi vida.

Una mujer que admiro, respeto y amo por sobre todas las cosas.

A MIS HIJOS.

Siempre he vivido con la idea de que no hay imposibles, entiendo que también hay cosas que uno puede soñar y lograr que sean parecidas a la realidad, sin embargo ahora sé que el hecho de sentir, ver nacer y ver crecer a un hijo no tiene igual.

El observar como se va desprendiendo del vientre de su mamá para realizar su primer respiro y su primer llanto no tiene parecido con absolutamente nada.

Después un gesto, una sonrisa, una palabra, un abrazo, un beso, son momentos en el que la felicidad toca el alma, momentos en que uno puede ver a su Dios transformado en mensajes a un simple mortal.

Pedro Gerardo y Geraldine Hortensia: un tesoro que se traduce en motivo, en la fuerza capaz de generar lo necesario para darle otro sentido a la vida.

A mis padres

Porque han dado siempre a su familia la libertad de elegir. Porque su vida se traduce en coraje, valor y decisión, porque a cada uno de sus hijos le han mostrado desde siempre el valor de la honradez, de la generosidad, del respeto a los demás, del placer de desprenderse cuando así ha sido necesario, porque siempre y para siempre generaron en familia el indisoluble lazo de la solidaridad.

Maria Luisa Sánchez Pineda y Magdalena Guerrero López: gracias porque no hubo día en que no predicaran con el ejemplo que es el principio elemental de la vida.

A MIS SUEGROS : Hortensia Márquez y Alfonso Rivera

Mi otra familia. Sin su ayuda incondicional el logro de objetivos hubiese sido imposible. Por su comprensión, paciencia, tolerancia, cariño de padres y de abuelos.

Por su ejemplo, eternamente gracias.

A Dios

Por haberme enseñado la diferencia entre convicción y convención.

A mi abuelo

Gualberto Sánchez, que siempre me mostró el beneficio de la tolerancia y la paciencia.

A MIS QUERIDOS HERMANOS:

María

Nobleza disfrazada de impaciencia.

Magdalena

Siempre con la meta de generar un grupo, una familia triunfadora.

Natividad

La fuerza y el coraje de la disciplina.

Reyes

El ídolo que todo ser humano necesita en alguna época de su vida.

Hortensia.

Una mujer rodeada de nobleza, sensibilidad, una mujer que con un gran esfuerzo ha logrado probar las mieles del éxito, traducido a niveles donde el ser humano logra desentrañar los elementos más valiosos que logran ser capaces de generar satisfacción.

Carlos

Extrema inteligencia que se le ha escapado a la ciencia.

Pili

Una mujer que como meta y logro ha sido lo mejor, una mujer incansable, emprendedora, tenaz, ejemplar.

Alberto

Siempre optimista, dispuesto al esfuerzo extra.

Verónica

Enseñando cómo en algún momento del día el ser humano puede dejar la solemnidad y sonreír.

Jorge Sánchez

Íntegro siempre.

Rodrigo, Alejandro y Samara

Por compartir una parte tan linda de sus vidas, siempre con amor.

Raquel y Jorge Rivera

Por la confianza de siempre.

Beatriz Rivera y Alfonso F

Por el cariño de siempre.

Fabiola Rivera y Sergio Rello

Por que siempre han sido un gran apoyo para la familia en especial para mis hijos.

Gustavo y Malí

Por ser parte de ésta gran familia.

Alejandra y Alberto

Por compartir siempre.

Escarlete, Melisa y Víctor

Por su cariño.

Jessica y Hussein.

Por su ejemplo.

Juan Esquivel

Porque estuvo a mi lado siempre en el momento y lugar indicado.

Carlos Colín

Un entrañable amigo, siempre dispuesto a compartir.

Luis Guerrero

Como un hermano.

A MI MAESTRA FRANCISCA

Por la paciencia de enseñar.

No es mi intención la de omitir a quienes de forma directa o indirecta han participado para logro de éste objetivo, para todos ellos mi cariño, respeto y agradecimiento.

MIS PROFESORES:

Al Dr. Jesús Martínez Sánchez

Quien tiene el don de pocos, dar confianza.

Al Dr. Manuel Poblano Morales

Por su siempre invaluable e incondicional ayuda.

Por su siempre infalible sentido de grupo que da a lo que le rodea.

Al Dr. Juvenal Franco

Por el sacrificio de toda la vida.

Al Dr. José Javier Elizalde González

Por la disciplina.

Dra. Janet S. Aguirre Sánchez

El coraje del triunfo.

A MIS COMPAÑEROS RESIDENTES

Roberto Guzmán

Ejemplo de un residente.

Roberto García G.

Por inculcar ser siempre el mejor.

Gustavo Morales

Dedicación y capacidad.

A MI GENERACIÓN

Su solidaridad.

ENFERMERAS

Carmen, Edith, Yolanda, Patricia, Claudia y todo el grupo, por su incansable espíritu de superación y sacrificio.

A LOS PACIENTES

Por que sin ellos nuestra labor carece de sentido, porque gracias a sus sentidos podemos darle el valor a cada detalle de la vida, una flor, la lluvia, el sol y las estrellas.

JUSTIFICACION

Existen estudios contradictorios acerca del valor que tiene la homocisteína como factor de riesgo coronario, y que puede tratarse de un factor modificable al enriquecer las dietas con folatos, vitamina B12 y B6. De ahí la importancia de conocer a fondo el verdadero impacto que tiene la elevación sérica de homocisteína en la enfermedad aterosclerosa coronaria.

En México no existen estudios epidemiológicos de lo que ocurre en nuestra población, de tal manera que diseñamos el presente estudio enfocado en una población de pacientes con enfermedad coronaria aguda de elevado nivel socio-económico.

El conocer el comportamiento de la homocisteína en la población mexicana, podría ayudar a diseñar dietas que puedan modificar este factor.

Este estudio está encaminado a observar el grado de enfermedad coronaria, evaluada por la afección del número de vasos, en relación al nivel sérico de la homocisteína y que podría ayudar a diseñar otros estudios epidemiológicos que evalúen este factor de riesgo.

ANTECEDENTES

La homocisteína es un aminoácido sulfurado que se genera en la mayor parte de los tejidos del cuerpo humano. Es producto del metabolismo intermedio de la metionina, que es un aminoácido esencial que se encuentra en proteínas de origen animal y vegetal. Alrededor de 80% de la homocisteína se encuentra unida a proteínas, el otro 20% se puede identificar en 3 formas: una forma oxidada, una forma disulfurada mixta y finalmente en forma de homocisteína libre.¹

Metabolismo de la homocisteína

Se obtiene a partir de la metionina por el ciclo de los metilos activados, en éste ciclo la metionina se transforma en 5- adenosil –metionina, éste último dona su grupo metilo a otros compuestos (v.gr: Norepinefrina, fosfatidiletanolamina etc.), generando 5 adenosil homocisteína mismo que al hidrolizarse forma homocisteína.

La homocisteína puede seguir tres rutas:

1. Vía transulfuración:

Forma cistationina al interactuar con Cistationina B sintetasa (CBS) dependiente de Vitamina B-6, generando cisteína para la síntesis proteica.

2. Vía remetilación:

Puede formar metionina de dos formas:

a.- Con B metiltetrahidrato reductasa (BMTHR) y metionina sintetasa (MS), que dependen de vitamina B6 y B12 respectivamente.

b.- Con betaina – homocisteína – metiltransferasa (BHMT) dependiente de vitamina B12, la homocisteína recibe un grupo metilo de la betaina para formar metionina.

3. Tercer vía:

En caso de exceso de homocisteína forma dímeros de Hcy-Hcy ó Hcy – cisteína, por lo tanto una deficiencia de cofactores podría incrementar su concentración en sangre. ²

Los niveles séricos de homocisteína varían de laboratorio en laboratorio, Selhub en 1999³ clasificó la normalidad en base a edad y sexo en percentiles de 5 y 95% en población de Estados Unidos de Norteamérica cuando el nivel sérico de vitaminas era normal.

TABLA No. 1. Nivel Sérico normal de homocisteína en pacientes sanos en EUA

| <u>Población</u> | <u>Percentil 5 Uml/L</u> | <u>Percentil 95</u> |
|-----------------------|--------------------------|---------------------|
| <u>Hombres</u> | | |
| 12 a 19 años | 4.3 | 9.9 |
| 20 a 39 años | 5.2 | 11.4 |
| 40 a 59 años | 5.7 | 12.9 |
| mayor a 60 años | 5.9 | 15.3 |
| <u>Mujeres</u> | | |
| 12 a 19 años | 3.3 | 7.2 |
| 20 a 39 años | 3.7 | 10.4 |
| 40 a 59 años | 4.1 | 10.2 |
| mayor a 60 años | 4.9 | 11.6 |

Modificado Selhub, Ann Int Med 1999; 131; 331-39.

El nivel sérico normal de homocisteína en nuestro hospital esta considerado entre 4.4 y 14.4 $\mu\text{mol/L}$.

Factores que alteran el nivel sérico de homocisteína

Los factores que se han visto involucrados en la variación de los niveles séricos de homocisteína son: edad, sexo, tabaquismo, embarazo, nutrición, interacción farmacológica.^{4,5,6,7,8,9} También es reconocido el incremento del nivel sérico de homocisteína por patologías como: hipotiroidismo, insuficiencia renal, leucemia y cáncer de mama.¹⁰

Carey en 1968 identificó a un grupo de pacientes que desarrollaba aterotrombosis en edad temprana acompañado de alteraciones esqueléticas y mentales, relacionados a nivel de homocisteína de entre 40 a 400 $\mu\text{Mol/L}$.¹¹

Maccully en 1969 también reconoció a la homocisteína como factor promotor aterogenico¹²

En éste contexto, el proceso aterogenico es identificado como de origen multifactorial; hipercolesterolemia, hipertensión arterial sistémica, diabetes mellitus, tabaquismo, hiperhomocisteinemia.

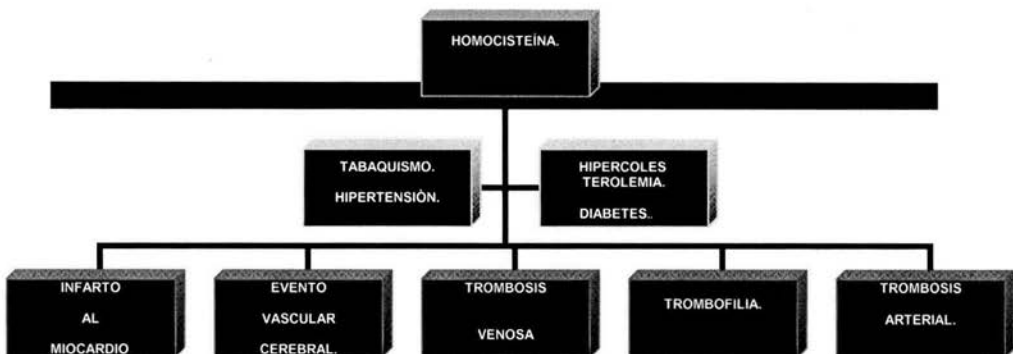


Fig. No. 1. Relación entre homocisteína y aterotrombosis.

Dentro de su gran complejidad en la aterosclerosis se identifican dos fenómenos interrelacionados:

Aterosis:

Alteración en el metabolismo de lípidos, con acumulación focal intra y extracelular, formación de células espumosas y reacciones inflamatorias.

Esclerosis:

Endurecimiento cicatrizal de la pared arterial caracterizado por incremento en el número de macrófagos, distrofia de la matriz extracelular y calcificación¹³

Así, la enfermedad cardiovascular es reconocida en el mundo como causa importante de morbilidad. ^{14, 15, 16.}

En múltiples investigaciones la homocisteína ha sido reconocida como causa de Síndrome coronario agudo (SCA), pudiendo ser un desencadenante hasta un 7% ^{17.}

Homocisteína y lesión endotelial.

El mecanismo mediante el cual se genera la lesión aún no está claro, sin embargo recientes estudios han sugerido que es a través de lesión endotelial.

Los posibles mecanismos mediante los cuales se genera la lesión son los siguientes: Fig. No. 2

- Daño endotelial directo (radicales libres) que generan denudación endotelial.
- Incremento de adhesividad plaquetaria.
- Activación de factor XII y Factor V.

- Inhibición de trombomodulina.
- Disminución de la producción de Óxido nítrico.
- Engrosamiento de las células de músculo liso vascular.
- Disminución de la Proteína S.

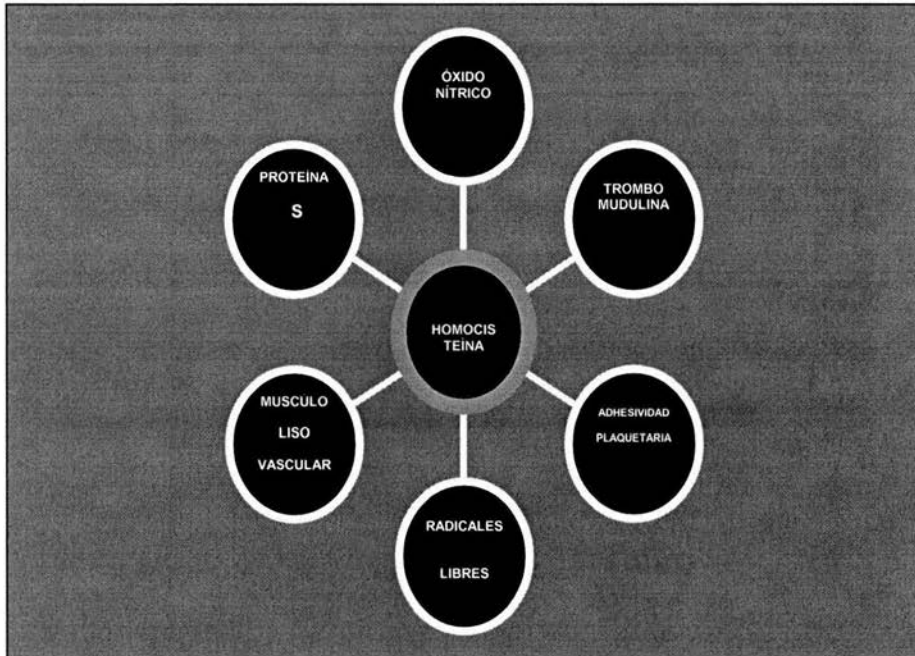


Figura No. 2 Mecanismos fisiopatológicos de lesión.

La Hiperhomocisteinemia está involucrada en la patogénesis de la aterosclerosis. Más de 75 estudios clínicos y epidemiológicos han mostrado relación entre el nivel sérico de homocisteína y enfermedad coronaria, enfermedad arterial periférica, evento vascular cerebral y trombosis venosa.

Además varios estudios han mostrado relación con el nivel sérico de homocisteína y el número de vasos con estenosis significativa.

Nygaard en 1997 correlacionó el nivel de homocisteína y el grado de enfermedad coronaria mediante la realización de Coronariografía. Clasificó como lesiones significativas cuando la oclusión de la luz vascular era por lo menos 50%. En su estudio sólo evaluó los vasos principales: Coronaria derecha, circunfleja y descendente anterior. **Tabla No. 2**

Tabla No. 2. Escala de gravedad de enfermedad coronaria

| <u>Número de vasos con estenosis</u> | <u>Gravedad de enfermedad coronaria.</u> |
|--------------------------------------|--|
| 0 | No enferma. |
| 1 | Enfermedad de un vaso |
| 2 | Enfermedad de dos vasos |
| 3 | Enfermedad de tres vasos. |

Nygaard. NEJM 1997. 337: 230 – 37.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La capacidad aterogénica de la Homocisteína se ha intentado demostrar en el mundo durante las últimas 4 décadas

Ha pesar de que se sospecha el mecanismo fisiopatológico por el cual la homocisteína genera una serie de alteraciones bioquímicas que son capaces de desarrollar cuadros de oclusión vascular a nivel arterial y venoso, queda claro que una parte al menos de éste conocimiento esta fuera de nuestro alcance. De tal forma que los conocimientos que a la fecha el hombre ha sido capaz de desarrollar resultan en un nivel de evidencia tan pobre que no existe en el mundo organización médica que recomiende de forma rutinaria la utilización suplemento de folatos (Vitamina B6, Vitamina B12 y Ácido fólico) para la prevención de eventos vasculares.

En 1998 la FDA en los EEUU autorizó el enriquecimiento de folatos en cereales y granos lo cual se lleva al cabo hasta la fecha.

En México existe una gran cantidad de alimentos como, leche, granos y cereales ya enriquecidos con suplemento vitamínico de folatos.

Estudios recientes incluso investigan la dosis óptima con la cual se demuestren los mejores resultados.

Ante éste panorama y con el antecedente de que no existe en México reporte alguno sobre homocisteína y SICA, resulta necesario conocer en nuestro medio su comportamiento y el grado de afección coronaria que genera, sobre todo en éste grupo de pacientes en particular.

OBJETIVO PRINCIPAL

Evaluar correlación entre nivel sérico de homocisteína y grado de lesión coronaria en pacientes con SICA, evaluados mediante Coronariografía.

OBJETIVO SECUNDARIO

Evaluar si el nivel sérico de homocisteína tiene relación con el grado de lesión coronaria en pacientes diabéticos.

HIPÓTESIS

En paciente con mayor nivel sérico de homocisteína, existe mayor grado de de lesión coronaria, evaluados por el número de vasos afectados, en pacientes con SICA.

DISEÑO DEL ESTUDIO

Prospectivo, observacional.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- ❖ Todo paciente adulto mayor de 18 años que ingrese a terapia intensiva con diagnóstico de síndrome coronario agudo.
- ❖ Que haya sido sometido a Coronariografía.
- ❖ Autorización por el médico tratante para tomar muestra de sangre venosa y cuantificar el nivel sérico de homocisteína en las primeras 24 hrs al ingreso, y que la muestra se haya procesado en los siguientes 30 minutos a su toma.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- ❖ Pacientes conocidos con diagnóstico de: Insuficiencia renal crónica, leucemia, Cáncer de mama, homocistinuria y/o trombofilia.
- ❖ Pacientes con antecedente de ingesta actual de reemplazo hormonal (estrógenos).
- ❖ Pacientes con ingesta en último año de suplemento de folatos.
- ❖ Pacientes con antecedente de ingesta de; Metrotexate, Colestipol, Isoniazida, y fenofibratos.

METODOLOGÍA

Se incluyeron a todos los pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión, se tomaron datos demográficos básicos, edad, sexo, factores de riesgo coronario; tabaquismo, hipertensión arterial sistémica, diabetes, hipercolesterolemia.

Se tomó muestra de sangre periférica dentro de las primeras 24 hrs a su ingreso y se procesó dentro de los 30 minutos posterior a la toma, mediante la técnica de inmunofluorescencia.

Se tomó como valor sérico normal: 4.4 a 14.4 $\mu\text{mol/L}$. Se agruparon los pacientes de acuerdo a sus niveles séricos en base a los rangos citados en la **Tabla No. 3**.

| Escala de evaluación |
|---|
| Homocisteína de 0 a 5 $\mu\text{m/L}$. |
| Homocisteína de 5.1 a 10 $\mu\text{m/L}$. |
| Homocisteína de 10.1 a 15 $\mu\text{m/L}$. |
| Homocisteína de 15.1 a 20 $\mu\text{m/L}$. |
| Homocisteína mayor a 20 $\mu\text{m/L}$. |

TABLA No. 3 Rangos de evaluación de los valores de Homocisteína

ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS

Los resultados se expresaron en porcentajes. Las diferencias se expresaron en forma de riesgo relativo, con IC del 95%. Se calculó el riesgo relativo para los diversos factores de riesgo, con un intervalo de confianza del 95% y las diferencias de los riesgos se compararon mediante una Chi cuadrada, considerando una p significativa con valores < 0.05 .

RESULTADOS

Se evaluaron 83 pacientes que en un 50% se encontraban entre los 60 y 79 años de edad, siendo el grupo más numeroso, seguido de por el grupo de pacientes con edades de 40 a 59 años con un porcentaje del 41%. Lo que muestra que 91% (76 pacientes) de la muestra son mayores de 40 años de edad. No encontramos relación entre mayor edad y mayor nivel sérico de homocisteína.

Tabla No. 4

Nuestra población total tuvo un predominio del género masculino (83%) sobre el género femenino (17%) en el grupo total **Fig. No. 3**

En relación al nivel sérico de homocisteína el 48.1% tenía un nivel sérico en valores de 10.1 a 15 $\mu\text{mol/L}$, seguido por 32.5% en valores de 5.1 a 10 $\mu\text{mol/L}$. Lo que muestra que el 81% tienen nivel sérico dentro de rangos normales. **Tabla**

No. 5

Por lo que respecta al nivel sérico de homocisteína y al género, existió predominio en hombres (83%) sobre el de mujeres (17%). De los 16 pacientes que tuvieron Hiperhomocisteinemia 14 correspondían al género masculino (87.5%) y 2 del género femenino (12.5%). **Tabla No. 6**

En relación a la presencia de hiperhomocisteinemia y edad, encontramos mayor frecuencia en el grupo de edad de 40 a 59 años, con un 50%, pero también se observa que la hiperhomocisteinemia estuvo presente en el 31% de los pacientes en el grupo de edad de 59 a 80 años. Lo que traduce que la hiperhomocisteinemia estuvo presente en el 81% de los pacientes mayores a 40 años de edad. **Tabla**

No. 7

Por otro lado en los pacientes con tabaquismo positivo se encontró una menor frecuencia de hiperhomocisteinemia (62.5%) y que se correlacionó con los pacientes sin tabaquismo en los que en el 61% no tenían hiperhomocisteinemia.

Tabla No. 8 Se encontró un Riesgo relativo (RR) de 0.38 de la asociación del tabaquismo sobre la existencia de hiperhomocisteinemia (IC 95% 0.12 – 1.15) con una $p < 0.15$.

Con respecto a la asociación de hipercolesterolemia sobre la presencia de hiperhomocisteinemia, encontramos que en los pacientes con colesterol normal sólo en el 21% había hiperhomocisteinemia, en contraste con los de colesterol elevado que mostraban sólo un 12% de hiperhomocisteinemia. Con un RR de 0.55 (IC 95% 0.13 – 2.9) con $p=0.59$. **Tabla No. 9**

Se observó una prevalencia de diabetes mellitus de 26% en el grupo total. En presencia de diabetes mellitus se observó hiperhomocisteinemia en 23% de los casos, mientras que cuando no se tenía éste factor la hiperhomocisteinemia se observó solamente en 18%. Encontrándose un riesgo relativo de 1.2 de la asociación de diabetes sobre la presencia de hiperhomocisteinemia (IC 95% 0.5-2.8) $p=0.8$. **Tabla 10**

En la asociación de hiperhomocisteinemia e Hipertensión observamos que no hay diferencia en cuanto a la presencia de existir o no hipertensión, ya que los porcentajes de la existencia de hiperhomocisteinemia asociada es similar en ambos grupos, 19.2 y 19.3 respectivamente. Lo que se traduce en un riesgo relativo de 1 (IC 95% 0.4 – 2.4) con $p = 0.78$. **Tabla No. 11**

En el grupo total se encontró lesión en la arteria circunfleja en el 48% de los pacientes, siendo la lesión más frecuente la enfermedad de un sólo vaso en 59% de los casos, tomando en cuenta un nivel de homocisteína de 10.1 a 15 $\mu\text{mol/L}$

Tabla No.12 .La lesión en la arteria coronaria derecha ocurrió con una frecuencia de 50.6%, siendo también común la lesión en un solo vaso. La lesión de la arteria descendente anterior estuvo presente en 70% de los pacientes.

La lesión coronaria única de un vaso fue la lesión más frecuentemente encontrada, ya que de un total de 140 arterias afectadas, en 100 de ellas sólo existía una lesión, mientras que en 30 coronarias había dos lesiones y sólo en 10 coronarias se encontraron hasta tres lesiones en la misma arteria.

El análisis mostró que de las arterias coronarias que tenían la presencia de una lesión única, el nivel sérico de homocisteína se encontraba en cifras de 10.1 -15 y en segundo término de 5.1 - 10 $\mu\text{mol/L}$. La misma asociación con los niveles séricos de homocisteína se encontró en los vasos que mostraban dos y tres lesiones, es decir la frecuencia de más lesiones coronarias ocurrió en el rango de 5- 15 $\mu\text{mol/L}$ en pacientes con enfermedad coronaria aguda. **Tabla No.13**

En niveles séricos mayores de 15 $\mu\text{mol/L}$ de homocisteína, no se observó incremento en el número de lesiones coronarias probablemente porque la muestra no fue mayor.

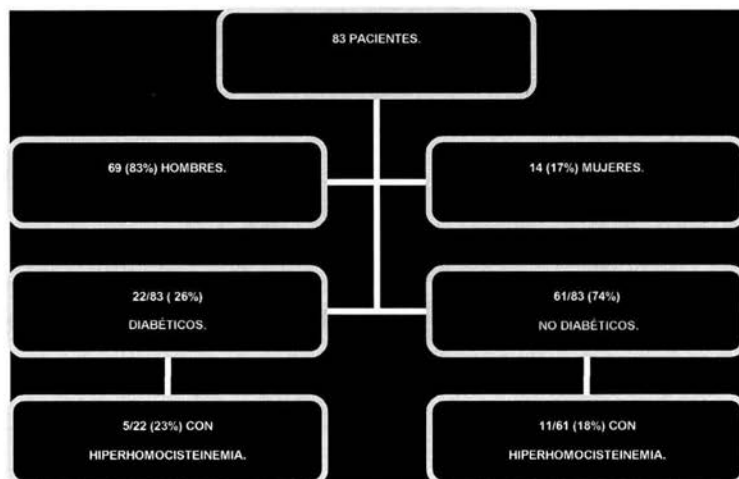


Figura No 1. Pacientes evaluados

Tabla No. 4 Frecuencia y Edad de pacientes del estudio

| Edad | Frecuencia. | Porcentaje |
|-------|-------------|------------|
| 20-39 | 3 | 3.6 |
| 40-59 | 34 | 41.0 |
| 60-79 | 42 | 50.6 |
| >80 | 4 | 4.8 |
| Total | 83 | 100.0 |

Tabla No. 5 Relación del valor sérico de homocisteína con la edad.

| Nivel de Homocisteína | Edad | | | | Total (%) |
|-------------------------|-------|-------|-------|-----|-----------------|
| | 20-39 | 40-59 | 60-79 | >80 | |
| 0-5 | - | 1 | 1 | - | 2 (2.4) |
| 5.1-10 | 1 | 14 | 11 | 1 | 27 (32.5) |
| 10.1-15 | 1 | 12 | 26 | 1 | 40 (48.1) |
| 15.1-20 | 1 | 7 | 3 | 2 | 13 (15.6) |
| >20 | - | - | 1 | - | 1 (1.2) |
| Total pacientes. | | | | | 83 (100) |

Tabla No. 6 Nivel sérico de Homocisteína y género.

| Homocisteína. | Género | | Total |
|----------------------|-----------|------------|------------|
| | Femenino | Masculino | |
| Normal | 12 (18%) | 55 (82%) | 67 (80.7%) |
| Hiperhomocisteinemia | 2 (12.5%) | 14 (87.5%) | 16 (19.3%) |
| Total pacientes | 14 | 69 | 83 |

Tabla No. 7 Prevalencia de hiperhomocisteinemia y la edad.

| Nivel de Homocisteína | Edad (años) | | | | Total |
|--------------------------|--------------|--------------|------------|-------------|---------------|
| | 20-39 | 40-59 | 60-79 | >80 | |
| Normal (%) | 2 (2.9) | 26 (38.8) | 37 (55) | 2 (2.9) | 67 (80.7) |
| Hiperhomocisteinemia (%) | 1 (6.5 %) | 8 (50) | 5 (31) | 2 (12.5) | 16 (19.3) |
| Total de pacientes | 3 | 34 | 42 | 4 | 83(100%) |

Tabla No 8 Prevalencia de hiperhomocisteinemia y tabaquismo

| Homocisteína. | Tabaquismo (%) | | Total |
|---------------------------|----------------|-----------|-------|
| | No | Si | |
| Normal (%) | 26 (39) | 41 (61) | 67 |
| Hiperhomocisteinemia. (%) | 10 (62.5) | 6 (37.5) | 16 |
| Total pacientes (%) | 36 | 47 | 83 |

Tabla No. 9 Homocisteína e Hipercolesterolemia.

n = 83

| Homocisteína | Hipercolesterolemia (%) | | Total |
|----------------------|-------------------------|----------|-------|
| | No | Si | |
| Normal (%) | 52 | 15 | 67 |
| Hiperhomocisteinemia | 14 (21 %) | 2 (12 %) | 16 |
| Total pacientes | 66 | 17 | 83 |

Tabla No. 10 Nivel Homocisteína y Diabetes Mellitus.

| Homocisteína | Diabetes Mellitus | | Total |
|----------------------|-------------------|-----------|-------|
| | si | no | |
| Normal | 17 | 50 | 67 |
| Hiperhomocisteinemia | 5 (23 %) | 11 (18 %) | 16 |
| Total pacientes | 22 | 61 | 83 |

Tabla No.11 Nivel de Homocisteína e Hipertensión.

| Homocisteína | Hipertensión arterial sistémica | | Total |
|----------------------|---------------------------------|----------|-------|
| | No | Si | |
| Normal | 42 | 25 | 67 |
| Hiperhomocisteinemia | 10 (19.2) | 6 (19.1) | 16 |
| Total pacientes | 52 | 31 | 83 |

Tabla No. 12. Número de lesiones y vaso afectado.

| Nivel Homocisteína | Circunfleja Número de lesiones | | | | Coronaria Derecha Número de lesiones | | | | Descendente anterior Número de lesiones | | | |
|--------------------|-----------------------------------|-----|------|--------------|---|-----|------|---------------|--|-----|------|--------------|
| | uno | dos | tres | <i>total</i> | uno | dos | tres | <i>total</i> | uno | dos | tres | <i>total</i> |
| 0 a 5um/L | 1 | 0 | 0 | 1 | 1 | 0 | 0 | 2 | 0 | 0 | 0 | 2 |
| 5.1 a 10 | 6 | 2 | 1 | 9 | 11 | 2 | 0 | 27 | 13 | 3 | 1 | 27 |
| 10.1 a 15 | 16 | 5 | 1 | 22 | 13 | 6 | 3 | 40 | 21 | 6 | 2 | 40 |
| 15.1 a 20 | 4 | 4 | 0 | 8 | 3 | 1 | 1 | 13 | 9 | 1 | 1 | 13 |
| Mayor a 20 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 1 | 1 | 0 | 0 | 1 |
| <i>Total</i> | 27 | 11 | 2 | 40 (48%) | 29 | 9 | 4 | 42 (50.6%) | 44 | 10 | 4 | 58 (70%) |
| n= 83 | | | | | | | | | | | | |

Tabla No. 13. Homocisteína y número de lesiones coronarias sin considerar vaso afectado.

| Nivel Homocisteína | No. de lesiones | | | |
|--------------------------------------|-----------------|------------|-----------|-------|
| | uno | dos | Tres | total |
| 0 a 5um/L | 2 | 0 | 0 | 2 |
| 5.1 a 10 | 30 (30%) | 7 (24%) | 2 (20%) | 39 |
| 10.1 a 15 | 50 (50%) | 17 (56%) | 6 (60%) | 73 |
| 15.1 a 20 | 16 (16%) | 6 (20%) | 2 (20%) | 8 |
| Mayor a 20 | 2 | 0 | 0 | 2 |
| No. de arterias coronarias afectados | 100 | 30 (24.5%) | 10 (5.5%) | 140 |

DISCUSIÓN

Desde que Maccully hace más de 34 años postuló que el nivel alto de homocisteína jugaba un papel importante en la patogénesis de la aterotrombosis, fue hasta 1992 en el que se le dio importancia para relacionarla con enfermedades vasculares²⁰

De allí en adelante se han realizado múltiples estudios con el objetivo de definir el papel real del nivel de homocisteína y el riesgo de desarrollar eventos vasculares.

Sabemos que las enfermedades cardiovasculares generan alrededor del 40% de muertes en Canadá.²¹ en México en el año 2002 ocurrieron 48,285 muertes asociadas a enfermedades isquémicas cardíacas, ocupando el segundo lugar de mortalidad general en la República.

Hasta ahora no hay consenso sobre importantes cuestiones como sería la clasificación de hiperhomocisteinemia, sin embargo existen dos clasificaciones que son las más representativas en el mundo, la ya mencionada de Selhub publicada en 1997 (**Tabla No. 1**) y la de Kang en la cual la clasifica de la siguiente manera:

- ❖ Hiperhomocisteinemia leve: entre: 16 a 30 $\mu\text{mol/L}$
- ❖ Hiperhomocisteinemia moderada entre 31 a 100 $\mu\text{mol/L}$
- ❖ Hiperhomocisteinemia grave mayor a 100 $\mu\text{mol/L}$

En nuestra muestra sólo encontramos en 2 pacientes un nivel sérico de homocisteína mayor a 20 $\mu\text{mol/L}$, con un nivel máximo encontrado de 24

$\mu\text{mol/L}$, es decir no hubo pacientes con hiperhomocisteinemia grave en nuestra muestra, de acuerdo a la clasificación de Kang.

Se ha descrito que la prevalencia de hiperhomocisteinemia en la población general es de alrededor del 5 al 35%, sin embargo se ha citado que la prevalencia en pacientes con enfermedad aterosclerótica vascular sintomática oscila entre 13 al 47%²². En nuestro trabajo encontramos que en este grupo de pacientes la frecuencia observada fue del 19%.

En la literatura se han publicado múltiples estudios en los se ha analizado el nivel sérico de homocisteína y la extensión de la aterosclerosis coronaria específicamente en los cuales se ha mostrado relación positiva entre nivel y grado de aterosclerosis.^{23, 24.}

Hasta 1995 se habían realizado 27 estudios, observacionales que mostraban una gran heterogeneidad en la metodología, involucrando alrededor de 4000 participantes, donde se observaba que en presencia de hiperhomocisteinemia había mayor riesgo de eventos fatales y no fatales en enfermedad vascular coronaria.

Además se observó que un incremento de 5 $\mu\text{mol/L}$ de homocisteína en relación al basal incrementa hasta 60% el riesgo de enfermedad coronaria en hombres y 80% en mujeres.²⁵

Respecto al género apreciamos en nuestros resultados la mayor prevalencia de enfermedad coronaria en hombres (83%), en relación a las mujeres (17%).

En relación a la presencia de hiperhomocisteinemia en pacientes con síndrome coronario agudo fue más común en el género masculino en 87.5% y en 12.5% en el género femenino.

Otro estudio importante es el proyecto Europeo de acción concertada publicado en 1997 en el que se involucró a 750 pacientes con enfermedad arterial vascular y 800 controles donde se mostró que el nivel de homocisteína fue factor de riesgo independiente para enfermedad cardiovascular y calculan que un incremento de 5 $\mu\text{mol/L}$ fue asociado con un riesgo relativo para enfermedad cardiovascular de 1.35 (IC 95% de 1.1 a 1.6) en hombres y 1.42 (IC 95% de 0.9 a 2.55) en mujeres.¹⁶

Nygaard reportó un fuerte grado de relación entre nivel sérico de homocisteína y mortalidad global en personas con enfermedad coronaria demostrada angiográficamente donde el OR fue de 4.5 (IC 95% de 1.22 a 16.6) para personas con nivel alto de homocisteína, comparado con aquellos con nivel bajo.²⁶

Las evidencias en contra de la relación entre nivel de homocisteína y enfermedad vascular son pocas. Chasan 1996 en un estudio realizado en médicos sanos, no pudo demostrar asociación entre nivel de homocisteína e infarto al miocardio o muerte por enfermedad coronaria con un riesgo relativo de 1.7 (IC 95% 0.9 a 3.3) después de un seguimiento mayor a 7.5 años, así mismo su estudio no mostró relación entre nivel de homocisteína y evento vascular cerebral y angina al miocardio.²⁷

Por otro lado Alfthan en 1994, Evans 1997, Folsom 1998, no encontraron significancia estadística entre hiperhomocisteinemia y enfermedad coronaria fatal, no fatal y eventos vasculares cerebrales^{28, 29, 30}

Por otro lado en 2001 Schnyder y colaboradores³¹ reportaron un estudio en pacientes a quienes después de colocarles stent intracoronario se aleatorizaron para recibir además de su manejo convencional suplemento de folatos. El punto a evaluar fue el grado de reestenosis cuando después de seis meses se repitió la coronariografía. Los resultados mostraron menor grado de reestenosis en pacientes que fueron al grupo de suplemento con folatos, sin embargo y en contraparte Lange y colaboradores en Junio 2004 publicaron resultados totalmente contradictorios en un grupo de pacientes con las mismas características, es decir mayor grado de reestenosis en pacientes que después de colocarles un stent intracoronario desarrollaron mayor grado de oclusión mediante evaluación angiográfica, cuando se les dio suplemento con folatos.

La emergente evidencia de estudios epidemiológicos que dan soporte a la asociación entre nivel de homocisteína y riesgo de enfermedad cardiovascular es cada vez más importante, sin embargo es de llamar la atención que en nuestro estudio no se observó mayor prevalencia de hiperhomocisteinemia entre los pacientes con un factor de riesgo ya plenamente identificado como hipercolesterolemia, hipertensión, diabetes y tabaquismo.

Es importante señalar que hasta la fecha, no existe en el mundo organización médica que se atreva a sugerir que el paciente con enfermedad coronaria ya conocida o de reciente confirmación deba de ser egresado a su domicilio, además de su manejo cardiovascular convencional con suplementos de folatos (Vitamina B⁶, B¹² y Ácido Fólico) y mucho menos se conoce el tiempo y la dosis en que se deberían de utilizarse.

Con respecto al nivel de homocisteína y lesiones coronarias observadas de forma objetiva mediante coronariografía hay escasa literatura, Domínguez en España³³, realizó un estudio basado en el nivel sérico de homocisteína y lesiones coronarias evaluadas mediante angiografía en 63 pacientes con diagnóstico de SICA con un grupo control sin enfermedad coronaria. No encontró diferencia entre pacientes con enfermedad coronaria aguda y sin ella en relación a la concentración sérica de homocisteína que como valor medio reportó 12.9 µmol/L en los pacientes con evento agudo, resultado muy similar al encontrado en nuestro estudio que fué de 12 µmol/L.

Además realizo un análisis de regresión logística múltiple de los factores de riesgo y no demostró significancia estadística entre la concentración sérica de homocisteína y el riesgo de enfermedad aterosclerosa. En nuestro estudio los riesgos relativos en hipercolesterolemia, diabetes mellitus e hipertensión no mostraron ninguna significancia. Y aún cuando en tabaquismo se observo menor frecuencia de hiperhomocisteinemia,

con un riesgo relativo menor de 1, el intervalo de confianza se mostró con una gran amplitud lo que hace poco preciso el resultado.

En nuestro estudio el nivel de homocisteína se evaluó en diversos rangos, y se observó que la mayor frecuencia de enfermedad coronaria ocurrió cuando el nivel sérico de homocisteína se encontraba en cifras mayores de 5 $\mu\text{mol/L}$, pero con un mayor porcentaje en cifras arriba de 10 $\mu\text{mol/L}$.

Estos hallazgos deben de correlacionarse con un grupo control en nuestra población, pero podemos señalar que por el nivel normal de homocisteína, podría existir poca relación con enfermedad coronaria aguda, situación que nos sorprende ya que la hiperhomocisteinemia ha sido implicada como un factor de riesgo coronario independiente en diversas poblaciones. Es necesario comentar que este estudio se realizó en pacientes con un nivel socio-económico elevado, lo que supone que los niveles séricos de vitaminas B12, B6 y ácido fólico se encontraban en rangos normales, ya que dependen casi siempre del estado nutricional, por lo que el nivel sérico de homocisteína puede considerarse como un dato real en esta población y posiblemente con escasa variación por el padecimiento agudo. Es necesario al respecto realizar estudios epidemiológicos más grandes, para poder determinar cual es el verdadero impacto de la hiperhomocisteinemia en la población mexicana en sus diversos estratos socio-económicos, por la posibilidad de obtener beneficio con el suplemento de folatos.

En relación al número de lesiones coronarias, nos encontramos que de un total de 249 vasos evaluados, en 100 coronarias había una lesión única, en menor proporción existieron dos y tres lesiones, esto ocurrió con un nivel de homocisteína en cifras de 5-15 $\mu\text{mol/L}$. Por otro lado también se encontró que la arteria coronaria más frecuentemente implicada era la descendente anterior, en la tercera parte de nuestros pacientes, sin embargo esta relación se dio con niveles de homocisteína en cifras menores a 15 $\mu\text{mol/L}$, que es una cifra menor a lo considerado como anormal, por lo que el vaso afectado puede estar más en relación a otros factores de riesgo que a la misma hiperhomocisteinemia.

CONCLUSIONES

En nuestro estudio no se observó relación con el nivel de homocisteína y el grado de lesión coronaria.

Sólo en una quinta parte de los pacientes con enfermedad coronaria aguda se encontró hiperhomocisteinemia leve y que corresponde a un valor menor a 30 $\mu\text{mol/L}$.

No existió significancia en el riesgo relativo de los pacientes con tabaquismo, hipertensión, diabetes e hipercolesterolemia, para incrementar el nivel de homocisteína.

La prevalencia de hiperhomocisteinemia en pacientes con enfermedad coronaria aguda se encuentra dentro de los rangos reportados en la literatura para la población en general.

En México, este es el primer reporte de asociación de nivel de homocisteína y síndrome coronario agudo, pero se necesitan estudios epidemiológicos en población general y en síndrome coronario agudo, con pacientes de los diversos estratos socioeconómicos para poder verificar estos mismos hallazgos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Moghadasian MH, Mac manus BM, Froehlich JJ. Homocysteine and coronary disease. Clinical evidence and genetic and metabolic background. *Arch Intern Med* 1997; 157; 2999-08.
2. Zacarias CR, Hernández RAE, Zajarías RA. Homocisteinemia un nuevo factor de riesgo coronario. *Gac. Med. Méx.* 137(4)2001; 335-45.
3. Selhub J, Jacques PF, Rosenberg IH, Serum total Homocysteine concentrations *Ann Int Med* 1999, 131; 331-39.
4. Aronow WS, Chul A. Association between plasma Homocysteine and coronary disease in older persons. *Am J Cardiol* 1997; 80; 1216 – 18.
5. Nalker MC, Smith GN, Perkins SL, Keely ES. Changes in Homocysteine levels during normal in pregnancy. *Am J Obstetric Gynecol* 1999. 180 (3pt1): 660 -64.
6. Ridker PM, Manson JE, Buring JE; Homocysteine and risk of cardiovascular disease among postmenopausal women. *JAMA* 1999; 281; 1817 – 21.
7. Robinsón K, Mayer EL, Miller DP. Hiperhomocysteinemia and low piridoxal phosphate. Common and independent reversible risk factors for coronary artery disease. *Circulation* 1995; 2825- 30.
8. Welch GN, Loscalzo J. Homocysteine and atherotrombosis. *NEJM* 1998; 338: 1042 – 50.
9. Lorgeril M, Salen P, Pnillard F, Lacan P. Lipid Lowering Drugs and Homocysteine. *Lancet* 1999; 209 -10.
10. Hofman MD, Kohl B, Zumbach MS. Hyperhomocysteinemia and endothelial disfunción. *Diabetes Care* 1998; 21 (5) 841 – 48.
11. Carey MC, Donovan DE, Fitzgerald O, Mcbully FD. Homocystinuria Clinical and pathological study of nine subjets in six families. *Am J Med* 1968; 45: 7 – 25.
12. Maccully KS, Vascular pathology of homocysteinemia: implications for the pathogenesis of arteriosclerosis. *Am J Pathology* 1969; 56: 111 -128.
13. Meaney E, Rivera JM, Schuchleib R, Álvarez GE. Aterosclerosis y sus precursores. Programa de actualización continúa para el cardiólogo. 1ª ed. México: Intersistemas SA de CV 1998.
14. Stampfer MJ, Malinow MR, Willet WC. A prospective study of plasma Homocysteine and risk of myocardial infarction in USA physicians. *JAMA* 1992; 268:877 – 81.
15. Selhub J, Jacques PF, Bostom BG. Association between plasma Homocysteine concentrations and extracranial carotid artery stenosis. *New engl J Med* 1995; 332: 286 -91.
16. Graham IM, Daly LE, Refsum HM. Plasma Homocysteine as risk factor for vascular disease. The European concerted action projected. *JAMA* 1997; 277: 1775 – 81.
17. Stum LMC, Oka RK, Graf EE. Endothelial Dysfunction induced by Hyperhomocysteinemia. *Circulation* 2003. ; 348: 933 – 38.
18. Fonseca B, Guba SC, Finil LM. Hyperhomocysteinemia and the endocrine system: Implications for atherosclerosis and thrombosis. *Endocrine Rev.* 1999; 20: 738 – 59.
19. Tawakol A, Omlano T, Gerhard M. Hyperhomocysteinemia is associated with impaired endothelium dependent vasodilatation in humans. *Circulation* 1997. 95: 1119 – 12.
20. Clarke R, Daly L, Robinson K. Hyperhomocysteinemia: An independent risk factor for vascular disease. 1; 324: 1149 – 55.

21. Heart disease and stroke in Canada. 2. Deaths from cardiovascular disease. Laboratory Centre for disease control, Statistics Canada, March 1997.
22. Malinow MR, Duell PB, Hess DL, Anderson PH, Kruger WD. Reduction of plasma Homocysteine levels by breakfast cereal fortified with folic acid in patients with coronary heart disease. *New Engl J Med* 1998; 338: 1009 – 15.
23. Verhoeve P, Kok FJ, Kruyessen DA, Schouten EG. Plasma total Homocysteine, B vitamins, and risk of coronary atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1997; 17: 989 – 95.
24. Montalescot G, Ankri A, Chadeaux – Vekemans B, Blacher J. Plasma Homocysteine and the extent atherosclerosis in patients with coronary artery disease . *Int J Cardiol* 1997; 60: 295 – 300.
25. Eikelboom JW, Lonn E, Genest JJ, Hankey G, Yusuf S, Phil D. Homocysteine and cardiovascular disease: A critical review of the epidemiologic evidence. *Ann Int Med* 1999; 131: 363 – 75.
26. Nygard O, Nordrehaug JE, Refsum H, Ueland PM, Farstad M, Vollset SE. Plasma Homocysteine levels and mortality in patients with coronary artery disease. 337: 230 – 36.
27. Chasan TL, Selhub J, Rosemberg IH, Malinow MR, Terry P. A prospective study of folate and vitamine B6 and risk of myocardial infarction in USA physicians. *J Am Coll Nutr.* 1996; 15: 136 – 43.
28. Alftan G, Pekkanen J, Jauhiainen M, Pitkaniemi J, Karvonen M. Relation of serum Homocysteine and Lipoprotein a concentrations to atherosclerotic disease in a prospective Finnish population based study. *Atherosclerosis* 1994; 106: 9 – 19.
29. Evans RW, Shaten BJ, Hempel JD, Cutler JA, Kuller LH. Homocysteine and risk of cardiovascular disease in The Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Arterioscler Throb Vasc Biol.* 1997; 17: 1947 – 53.
30. Folsom AR, Nieto FJ, McGovern PG, Tsai MR, Eckfeldt JH. Prospective study coronary heart disease incidence in relation to fasting total Homocysteine, related genetic polymorphisms, and B vitamins: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Circulation* 1998; 98: 204 -10.
31. Schnyder G, Roffi M, Pin R, Decreased rate of coronary reestenosis after lowering of plasma homocysteine levels. *01; 345: 1593 – 600.*
32. Lange H, Suryapranata H, Giuseppe DL, Borner C, Dille J, Kallmayer K. Folate therapy and in stent restenosis after coronary stenting. *New Engl J Med* 2004; 350: 2673 – 81.
33. Dominguez RA, Abreu GP et al. *An Med Interna* 2002;19:166-170