



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

---

**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO  
FACULTAD DE MEDICINA  
INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGÍA "DR. IGNACIO CHÁVEZ"**

**CONCENTRACION PLASMÁTICA DE HOMOCISTEÍNA Y LIPOPROTEÍNA (a) EN PACIENTES  
JOVENES CON SÍNDROME CORONARIO AGUDO**

**TESIS DE POSGRADO PARA OBTENER EL TÍTULO DE  
ESPECIALISTA EN CARDIOLOGÍA**

**PRESENTA:  
DR. EDWIN OSWALDO BORJA MORÁN**

**DIRECTOR GENERAL DE ENSEÑANZA  
DR. JOSE FERNANDO GUADALAJARA BOO**

**ASESOR  
DRA. AURORA DE LA PEÑA DÍAZ**



**MEXICO, D. F. AGOSTO DEL 2009**



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.

---

Dr. José Fernando Guadalajara Boo  
Director general de enseñanza. Instituto Nacional de Cardiología “Ignacio Chávez”

---

Dra. Aurora de la Peña Díaz  
Investigador del laboratorio de coagulación y fibrinólisis del departamento de biología  
molecular. Instituto Nacional de cardiología “Ignacio Chávez”

AGRADECIMIENTOS:

A DIOS POR BENDECIRME Y DARME LA OPORTUNIDAD DE SER  
CARDIÓLOGO.

A MIS PADRES POR TODO EL APOYO QUE ME HAN DADO SIN CONDICIÓN  
ALGUNA.

A MI ESPOSA POR LLENAR MI VIDA DE FELICIDAD Y BRINDARME APOYO  
Y COMPRESION.

A MIS HERMANOS POR SU APOYO.

A MANUEL BAÑOS POR SU PACIENCIA E INCONDICIONAL APOYO.

A LOS MAESTROS DEL INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGÍA IGNACIO  
CHÁVEZ POR COMPARTIR SU SABIDURÍA.

A MIS COMPAÑEROS DE PROMOCIÓN POR SU ESTIMACIÓN Y AFECTO.

## ÍNDICE

	Páginas.
Introducción: .....	1 – 10
Justificación: .....	10
Pregunta de investigación: .....	11
Hipótesis: .....	11
Objetivo general: .....	11
Objetivos específicos: .....	11
Diseño del estudio: .....	12
Población: .....	12
Criterios de inclusión: .....	12
Criterios de exclusión: .....	13
Controles: .....	13
Descripción operativa: .....	14
Material y métodos: .....	14 - 15
Muestra de sangre: .....	14
Mediciones de lípidos, Lp(a) y Hcy: .....	15

Definición de variable: .....	16 - 17
Enfermedad vascular coronaria: .....	16 - 17
Síndrome coronario agudo: .....	17
Grupo control: .....	17
Análisis estadístico: .....	18
Anexos: .....	19 - 22
Hoja de recolección de datos: .....	19 - 21
Consentimiento informado: .....	22
Riesgo de la investigación: .....	23
Recursos humanos: .....	23
Recursos físicos: .....	23
Recursos financieros: .....	23
Resultados: .....	24 - 29
Discusión: .....	30 - 34
Conclusión: .....	35
Bibliografía: .....	36 - 39

## INTRODUCCIÓN:

La aterosclerosis es una enfermedad crónica inflamatoria y multifactorial que afecta arterias de mediano y gran calibre. Los principales componentes de las placas ateroscleróticas son la matriz de tejido conectivo extracelular, incluyendo colágena, proteoglicanos y fibras elásticas de fibronectina; colesterol cristalino, ésteres de colesterol y fosfolípidos, macrófagos, linfocitos T, y células de músculo liso, plaquetas y depósitos de fibrina.<sup>i</sup> Existen factores que favorecen el desarrollo de la aterosclerosis y se denominan factores de riesgo.<sup>ii</sup> Los distintos factores de riesgo ocasionan disfunción del endotelio, promueven el aumento de la permeabilidad de los lípidos y células, oxidación de lipoproteínas, inflamación, proliferación del músculo liso, depósito o lisis de la matriz extracelular, activación plaquetaria y formación de un trombo. Estos cambios ocurren en la íntima, media y adventicia.<sup>iii</sup> En las fases iniciales de la aterosclerosis, las células endoteliales expresan moléculas de adhesión celular, atraen a los monocitos, se acumulan lípidos y se incrementa la proliferación de las células del músculo liso. Si el daño persiste, se incrementa el número de macrófagos y linfocitos en la lesión. En las fases avanzadas, se liberan enzimas hidrolíticas, citocinas, quimosinas y factores de crecimiento, los cuales inducen mayor daño y eventualmente conducen a una necrosis focal. Los macrófagos mediante la secreción de enzimas proteolíticas, pueden debilitar la capa fibrosa y predisponer a su ruptura, con manifestaciones clínicas de angina inestable, infarto del miocardio o muerte súbita.<sup>iv</sup>

El término síndrome coronario agudo ha sido utilizado para definir un espectro de condiciones que incluyen: angina inestable, infarto del miocardio con elevación del segmento ST, e infarto del miocardio sin elevación del

segmento ST, los pacientes con angina inestable y aquellos con infarto del miocardio sin elevación del segmento ST frecuentemente presentan similitud clínica, y la diferenciación entre estos dos puede ser hecha solamente después, cuando los resultados de las enzimas cardíacas están disponibles, La angina inestable cuenta en los E.E.U.U. con más de un millón de hospitalizaciones anualmente<sup>v</sup>, del 6 al 8 % de los pacientes con esta condición tiene un infarto del miocardio no fatal o mueren en el primer año posterior al diagnóstico<sup>vi</sup>, varias definiciones de angina inestable han sido propuestas, pero en 1989, Braunwald propuso una clasificación para asegurar uniformidad de categorización, así como también información del diagnóstico y pronóstico <sup>vii</sup>.

Este sistema es usado para clasificar la angina de acuerdo a la severidad de las manifestaciones clínicas, definida como angina aguda durante el reposo (en las 48 horas antes de la presentación), angina subaguda de reposo (en el mes previo pero no en las 48 horas antes de su presentación), o angina acelerada (progresivamente más severa), las circunstancias clínicas en las cuales se desarrolla la angina inestable, definida por la presencia o ausencia de otras condiciones ( anemia , fiebre, hipoxia, taquicardia o tirotoxicosis) , o angina post infarto la que se presenta dentro de las 2 semanas después de un infarto agudo del miocardio, ya sea con cambios electrocardiográficos o sin ellos <sup>viii</sup>.

La angina estable crónica está asociada con un desorden de la función vasomotora endotelial de las arterias coronarias y resulta en disminución de la vasodilatación o ya sea en respuesta a varios estímulos de vasoconstricción incluyendo el ejercicio físico <sup>ix</sup>(figura 1), la angina de pecho se clasifica por las



características del dolor en clásico o típico o angina atípica, el cual incluye síntomas que tienen algunas pero no todas las características de angina, y en dolor torácico no anginoso, el cual no tiene ninguna de las características de angina (tabla 1), el infarto del miocardio con o sin elevación del segmento ST se presentan por oclusión total de la arteria responsable y está relacionado con los hallazgos electrocardiográficos.

**Tabla 1. Síntomas de angina**

<b>Clásicos (Típicos)</b>	<b>Atípicos, No cardíacos</b>
<b>Sensación de opresión torácica, pesadez, presión de un peso, quemazón</b>	Dolor de características pleuríticas, cortante, pulsante, lancinante.
<b>Irradiación al hombro, cuello, mandíbula, porción interna del brazo, epigastrio.</b>	Cubre todo el tórax, es posicional, sensible a la palpación, puede ser inframamario, patrones de irradiación variables, inicio al azar.
<b>Relativamente predecible.</b>	Duración de segundos, minutos, horas o todo el día
<b>Duración de 3 a 15 minutos.</b>	Respuesta variable a la nitroglicerina.
<b>Sede al reposo o con nitroglicerina sublingual</b>	

Tomado de Sangareddi et al<sup>x</sup>.

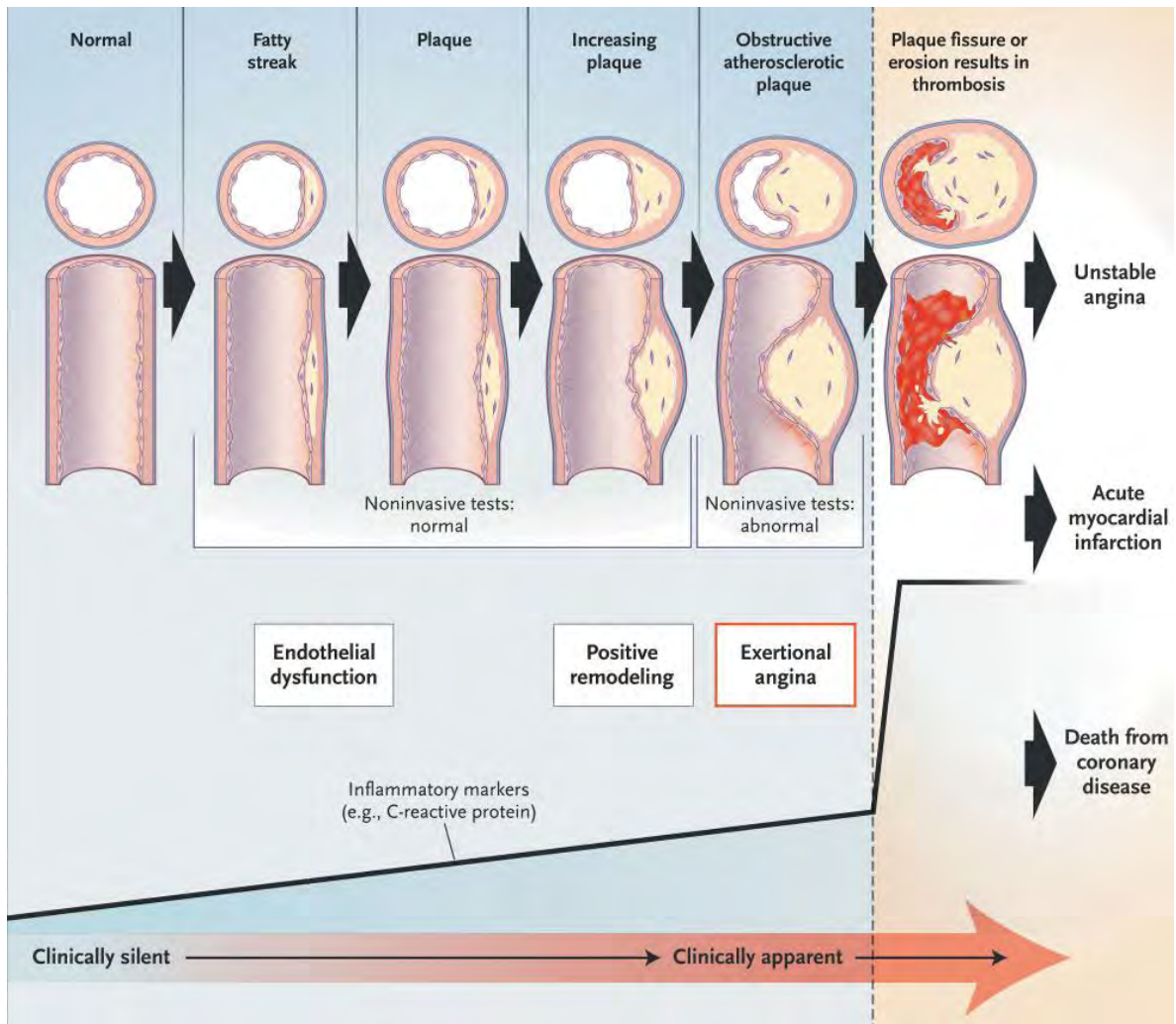


Figura 1. Progresión típica de la aterosclerosis coronaria: Cuando aumenta la carga de placa, la mas aterosclerótica tiende a avanzar hacia la luz del vaso, lo cual permite al diámetro del lumen mantenerse, esto es conocido como efecto Glagov, o remodelación positiva, la isquemia miocárdica incrementa como resultado de alteraciones de la relación normal del consumo miocárdico de oxígeno y del suplemento sanguíneo, la estrechez de mas del 65% al 75% resulta en isquemia transitorio y angina, en los síndromes coronarios agudos, la placa vulnerable es el factor mas importante que el grado de estenosis, el evento coronario agudo resulta de la ulceración o erosión de la capa fibrosa, con la subsecuente trombosis intraluminal.

Figura tomada de: Greenland et al 4.

Existen factores de riesgo tradicionales para el desarrollo de aterosclerosis como la obesidad, la hipertensión arterial sistémica, la dislipidemia, la Diabetes Mellitus, el tabaquismo, la edad, el género, grupo étnico, y otros factores llamados emergentes como la Homocisteína (Hcy) y lipoproteína (a) [Lp(a)].

La Lp(a) elevada es un factor de riesgo independiente para enfermedad vascular prematura en personas sin y con factores de riesgo conocidos. Fue descubierta como un nuevo antígeno por Kareg Berg en 1963<sup>xi</sup>.

Lp (a) es una variante genética de las lipoproteínas de baja densidad en la cual la apolipoproteína B100 está unida con enlaces disulfuro a la apolipoproteína (a), Apo (a), la cual es estructuralmente similar al plasminógeno y favorece las propiedad aterogénicas y trombogénicas de Lp(a)<sup>xii</sup>.

Los varios mecanismos propuestos para la aceleración de la trombosis causada por los altos niveles de Lp(a) son mostrados en la Tabla 2.

**TABLA 2. Mecanismos de aterotrombosis acelerada causada por altos niveles de Lp (a)**

---

LP (a)
Es oxidada fácilmente y forma partículas altamente aterogénicas con la LDL
Mejora la oxidación, consumo y retención de la LDL
Promoción del consumo de lípidos por los macrófagos
Compite con el plasminógeno por la unión a los receptores en las células endoteliales, células mononucleares, plaquetas, fibrinógeno y fibrina.
Promueve la trombosis
Disminuye la formación de plasmina y altera la fibrinólisis
Inhibe el t-PA y promueve la producción de PAI-1
Inactiva el factor inhibidor tisular
Incrementa la formación de trombina
Facilita la trombosis oclusiva en los sitios de daño vascular
Incrementa la proliferación de músculo liso y la migración celular
Inhibe el factor de crecimiento transformador
Promueve la expresión de moléculas de adhesión intercelular
Altera la formación de vasos colaterales

---

LDL \_ Lipoproteína de baja densidad; LP (a) \_ lipoproteína (a); PAI-1 \_ Inhibidor del plasminógeno activador  
t-PA \_ Activador del plasminógeno tisular

Tomado de Enas A, Vinod Chacko, Senthilkumar, Neal Puthumana, and Mohan V, Elevated lipoprotein (a) A Genetic Risk Factor for Premature Vascular Disease in People with and without standard risk factors; Dis Mon 2006;52:5-50.

La Lp(a) ha sido implicada en el acarreo de colesterol al vaso sanguíneo dañado, esta es más fácilmente oxidada y deglutida por los macrófagos e

incorporada a las placas tanto como las moléculas de LDL colesterol, pero no son removidas de los receptores de LDL hepático<sup>xiii,xiv</sup>. También incrementa marcadamente la oxidación y la unión de las partículas de LDL a las proteínas de la matriz extracelular. En la matriz subendotelial promueve la quimiotaxis de monocitos, la expresión de moléculas de adhesión intracelular, la fagocitosis de lípidos por los macrófagos y la proliferación de células espumosas, los cuales aceleran la disfunción endotelial <sup>xv,xvi,xvii</sup>.

La Lp(a) oxidada es el estímulo más potente para la expresión de factor de crecimiento B derivado de plaquetas el cual produce estenosis e injuria vascular, el posible vínculo que une a la Lp(a) con la aterotrombosis es la promoción de hipercoagulabilidad <sup>xviii,xix</sup>. Por lo tanto es un marcador de riesgo cardiovascular en pacientes con historia familiar de enfermedad arterial coronaria prematura y de eventos vasculares cerebrales y brinda la necesidad de medir los niveles de Lp(a) en tales individuos y apunta a una modificación del estilo de vida más agresivo a temprana edad que para el resto de los pacientes<sup>xx,xxi</sup>.

En las pasadas décadas en estudios prospectivos clínicos y epidemiológicos mostraron que la elevación de la lipoproteína Lp (a) juega un papel importante desarrollo de aterosclerosis en enfermedad arterial coronaria y enfermedad cerebrovascular.<sup>xxii,xxiii</sup> También se ha demostrado incremento en el riesgo de eventos coronarios a temprana edad e independiente de los factores de riesgo cardiovascular ya conocidos.<sup>xxiv,xxv</sup>.

De manera independiente o asociado a factores de riesgo tradicionales como la hipertensión arterial, tabaquismo, diabetes, hiperhomocisteinemia, y/o elevación del colesterol total en relación con colesterol de alta densidad, incrementa el riesgo de enfermedad coronaria prematura (RR de 3 hasta 122

dependiendo de la severidad de la concentración plasmática y del número de factores de riesgo asociados. <sup>xxvi xxvii</sup>

El riesgo de presentar enfermedad arterial coronaria prematura asociado a Lp(a) parece estar limitado a pacientes jóvenes; está fuertemente asociada a pacientes menores de 45 años de edad, este riesgo es menor a los 55 años de edad, y frecuentemente está ausente después de los 65 años de edad. La importancia de la Lp(a) como predictor de riesgo parece disminuir con la edad en la mayoría de los estudios pero no en todos, en un estudio de americanos japoneses < de 60 años de edad, los niveles de Lp(a) >20mg/dl fueron asociados con 2.5 veces mayor de riesgo de infarto del miocardio que la población general de esa misma edad y el riesgo se redujo a 1.2 veces en los > de 70 años de edad<sup>xxviii</sup>.

El impacto de los niveles de Lp(a) es heterogéneo, con mayor riesgo en ciertas poblaciones como los indios asiáticos, una población con altos rangos de enfermedad arterial coronaria prematura <sup>xxix xxx</sup>.

En el estudio PROCAM encontraron potenciación del riesgo de enfermedad arterial coronaria cuando ocurre elevación concomitante del Lp(a) con el colesterol LDL en tres veces mayor que la población general, y de cuatro veces más en el estudio PRIME cuando el LDL colesterol fue > 160 mg/dl, y es mayor el riesgo de enfermedad coronaria cuando la elevación es mayor con la Lp(a) que con el colesterol LDL, además el riesgo del exceso del Lp(a) está también marcadamente incrementado con bajos niveles de colesterol HDL, el riesgo asociado fue de hasta 8 veces mayor comparado con 3 veces mayor con elevación del colesterol LDL <sup>xxxi xxxii</sup> .

El Physician's Health Study informó que un alto nivel de Lp(a) en el percentil mayor, fue asociado con cuatro veces el riesgo de enfermedad arterial

coronaria el cual incrementó a 12 veces en los pacientes con colesterol LDL > 160 mg/dl, la Lp(a) es el factor de riesgo mayor en determinar la enfermedad aterosclerosa, severidad y progresión de la enfermedad <sup>xxxiii xxxiv</sup>.

Actualmente el ácido nicotínico o la niacina, es el único agente modificador lipídico aprobado que reduce significativamente los niveles de Lp(a), los efectos son graduales y dosis dependiente con una reducción del 25 % en la Lp(a) con 2 g/d y un 38% de reducción con 4 g/d, además es el agente que incrementa los niveles de colesterol HDL<sup>xxxv</sup>.

La Homocisteína es un tiol (sulfhidrilo) que contiene un ácido amino formado durante el metabolismo de la metionina, la mayor parte de la Homocisteína circula en forma oxidada (98-99%), incluyendo homocistina (5-10%) y bisulfuros mixtos (98-99%), con proteínas (más del 80%) o cisteína (5-10%); la Homocisteína reducida (la forma aterogénica) representa el 1% de la Homocisteína pero puede ser mayor en hiperhomocisteinemia<sup>xxxvi</sup>.

Los valores de homocisteína plasmática es diferente en grupos poblacionales y frente a diferentes factores de riesgo, se toma en cuenta como hiperhomocisteinemia valores por arriba de 15  $\mu\text{mol/L}$ , en la población mexicana con cardiopatía isquémica se ha encontrado valores medios de 13.9  $\pm$  6.9  $\mu\text{mol/L}$  y en los pacientes controles de 14.8  $\pm$  7.3  $\mu\text{mol/L}$  pero sin encontrar diferencia estadísticamente significativa, además tampoco se encontró diferencias en las concentraciones de Hcy entre los pacientes con y sin otros factores de riesgo como diabetes mellitus, hiperlipidemia, hipertensión arterial sistémica y obesidad<sup>xxxvii</sup>.

Desde décadas pasadas se han descrito alteraciones que demostraban lesiones arteriales en niños con homocistinuria (error congénito del metabolismo de la cobalamina) que demostraba lesiones similares a las de los pacientes de mayor edad con cardiopatía isquémica, a diferencia de los adultos, las placas ateroscleróticas no contenían depósitos de lípidos<sup>xxxviii</sup>. El aumento de la Homocisteína ha sido asociado con enfermedades arteriales prematuras, Boushey et al, demostró que los valores de Homocisteína elevados constituyen un factor de riesgo independiente para cardiopatía isquémica que no está relacionado con hiperlipidemia, hipertensión arterial sistémica, diabetes mellitus ni con el hábito de fumar <sup>xxxix</sup>, el estudio Hordaland encontró que incrementos de la homocisteína estaban asociados con componentes principales de perfiles de riesgo cardiovasculares como: género masculino, vejez, hábito de fumar, hipertensión arterial sistémica, valores elevados de colesterol sérico y falta de ejercicio físico, sin embargo no todos los estudios son consistentes con la relación de homocisteína y el riesgo relativo de cardiopatía isquémica <sup>xl</sup>.

En las poblaciones caucásicas europeas y norteamericanas se ha trabajado mucho con homocisteína; sin embargo no existen estudios que asocien correlacionen homocisteína y cardiopatía isquémica en población mexicana jóvenes menores de 35 años.

En un estudio en el año 2001 en pacientes puertorriqueños diabéticos no se encontró diferencia en títulos de homocisteína cuando se comparó con pacientes no diabéticos, además el tener más de 50 años no tuvo ningún efecto en las cifras plasmáticas de homocisteína, también encontraron que los niveles de homocisteína fueron más elevadas en pacientes sin oclusión arterial o con oclusión moderada en las angiografías coronarias<sup>xli</sup>.

- 
- <sup>i</sup> Stary HC. Composition and classification of human atherosclerotic lesions. *Virchows Arch.* 1992; 421: 277-90.
- <sup>ii</sup> Fruchart JC, Nierman MC, Stroes ES. New Risk Factors for atherosclerosis and patient risk assessment. *Circulation.* 2004; 109 (suppl III): III-15—III-19.
- <sup>iii</sup> Fuster V, Corti R, Fayad A, Schwitter J, Badimon JJ. Integration of vascular biology and magnetic resonance imaging in the understanding of atherothrombosis and acute coronary syndromes. *J Thromb Haemost.* 2003; 1: 1410-21.
- <sup>iv</sup> Shah PK, Galis ZS. Matrix metalloproteinase hypothesis of plaque rupture: players keep piling up but questions remain. *Circulation* 2001; 104: 1878-80
- <sup>v</sup> Graves E. National Hospital Discharge Survey. Annual survey 1996. Series 13, no. 4. Washington, D.C.: National Center for Health Statistics, 1998.
- <sup>vi</sup> Lincoff AM, Tchong JE, Califf RM, Kereiakes DJ, Kelly TA, Gimmis GC, et al. Sustained suppression of ischemic complications of coronary intervention by platelet GP IIb/IIIa blockade with abciximab: one-year outcome in the EPILOG trial. *Circulation* 1999;99:1951-8.
- <sup>vii</sup> Braunwald E. Unstable angina: a classification. *Circulation* 1989;80: 410-4.
- <sup>viii</sup> Braunwald E. Unstable angina: a classification. *Circulation* 1989;80: 410-4.
- <sup>ix</sup> Halcox JP, Schenke WH, Zalos G, Mincemoyer R, Prasad A, Waclawiw MA, et al. Prognostic value of coronary vascular endothelial dysfunction. *Circulation* 2002;106:653-8.
- <sup>x</sup> Sangareddi V, Chockalingam A, Gnanavelu G, Subramaniam T, Jagannathan V, Elangovan S. Canadian Cardiovascular Society classification of effort angina: an angiographic correlation. *Coron Artery Dis* 2004;15:111-4.
- <sup>xi</sup> Berg K. A new serum type system in man: the LP system. *Acta Pathol Microbiol Scand* 1963;59:369-82.
- <sup>xii</sup> Boffa MB, Marcovina SM, Koschinsky ML. Lipoprotein(a) as a risk factor for atherosclerosis and thrombosis: mechanistic insights from animal models. *Clin Biochem* 2004;37(5):333-43
- <sup>xiii</sup> Lawn RM. Lipoprotein(a) in heart disease. *Sci Am* 1992;266(6):54-60.
- <sup>xiv</sup> Naruszewicz M, Selinger E, Davignon J. Oxidative modification of lipoprotein(a) and the effect of beta-carotene. *Metabolism* 1992;41(11):1215-24.
- <sup>xv</sup> Poon M, Zhang X, Dunsky KG, Taubman MB, Harpel PC. Apolipoprotein(a) induces monocyte chemotactic activity in human vascular endothelial cells. *Circulation* 1997;96(8):2514-9.
- <sup>xvi</sup> Takami S, Yamashita S, Kihara S, Ishigami M, Takemura K, Kume N, et al. Lipoprotein(a) enhances the expression of intracellular adhesion molecule-1 in cultured human umbilical vein endothelial cells. *Circulation* 1998;97:721-8.
- <sup>xvii</sup> Sorensen KE, Celermajer DS, Georgakopoulos D, Hatcher G, Betteridge DJ, Deanfield JE. Impairment of endothelium-dependent dilation is an early event in children with familial hypercholesterolemia and is related to the lipoprotein(a) level. *J Clin Invest* 1994;93(1):50-5.
- <sup>xviii</sup> Hajjar KA, Nachman R. The role of lipoprotein(a) in atherogenesis and thrombosis. *Annu Rev Med* 1996;47:423-42.



- 
- <sup>xxix</sup> Deb A Caplice N. Lipoprotein(a): new insight into mechanisms of atherogenesis and thrombosis. *Clin Cardiol* 2004;27:258-64.
- <sup>xxx</sup> Pay S, Ozcan N, Tokgozoglu SL. Elevated Lp(a) is the most frequent familial lipoprotein disorder leading to premature myocardial infarction in a country with low cholesterol levels. *Int J Cardiol* 1997;60(3):301-5.
- <sup>xxxi</sup> Torbus-Lisiecka B, Bukowska H, Jastrzebska M, Chelstowski K, Honczarenko K, Naruszewicz M. Lp(a), homocysteine and a family history of early ischemic cerebral stroke. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2001;11(suppl 5):52-9.
- <sup>xxxii</sup> Luc G, Bard JM, Arveiler D, Ferrieres J, Evans A, Amouyel P. et al. Lipoprotein(a) as a predictor of coronary heart disease: the PRIME Study. *Atherosclerosis* 2002;163(2):377-84.
- <sup>xxxiii</sup> Nguyen TT, Ellefson RD, Hodge DO, Bailey KR, Kotte TE, Abu-Lebdeh HS. Predictive value of electrophoretically detected lipoprotein(a) for coronary heart disease and cerebrovascular disease in a community-based cohort of 9936 men and women. *Circulation* 1997;96(5):1390-7
- <sup>xxxiv</sup> Bostom AG, Cupples LA, Jenner JL, Ordovas JM, Seman LJ, Wilson PWF, et al. Elevated plasma lipoprotein(a) and coronary heart disease in men aged 55 years and younger. A prospective study *JAMA* 1996;276(7):544-8
- <sup>xxxv</sup> Mohan V, Deepa R, Haranath SP, Premalatha G, Rema M, Sastry NG, et al. Lipoprotein(a) is an independent risk factor for coronary artery disease in NIDDM patients in South India. *Diabetes Care* 1998;21(11):1819-23.
- <sup>xxxvi</sup> Hopkins PN, Wu LL, Hunt SC, James BC, Vincent GM, Williams RR. Lipoprotein(a) interactions with lipid and nonlipid risk factors in early familial coronary artery disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997;17(11):2783-92 .
- <sup>xxxvii</sup> von Eckardstein A, Schulte H, Cullen P, Assmann G. Lipoprotein(a) further increases the risk of coronary events in men with high global cardiovascular risk. *J Am Coll Cardiol* 2001;37(2):434-9.
- <sup>xxxviii</sup> Rhoads GG, Dahlen G, Berg K, Morton NE, Dannenberg Al. Lp(a) lipoprotein as a risk factor for myocardial infarction. *JAMA* 1986;256(18):2540-4.
- <sup>xxxix</sup> Enas EA. Lipoprotein(a) is an important genetic risk for coronary artery disease in Asian Indians. *Am J Cardiol* 2001;88(2):201-2.
- <sup>xxxx</sup> Hoogeveen RC, Gambhir JK, Gambhir DS, Kimball KT, Ghazzaly K, Gaubatz JW, et al . Evaluation of Lp[a] and other independent risk factors for CHD in Asian Indians and their USA counterparts. *J Lipid Res* 2001;42(4):631-8.
- <sup>xxxxi</sup> Luc G, Bard JM, Arveiler D, Ferrieres J, Evans A, Amouyel P. et al. Lipoprotein(a) as a predictor of coronary heart disease: the PRIME Study. *Atherosclerosis* 2002;163(2):377-84.
- <sup>xxxii</sup> Koschinsky ML. Lipoprotein(a) and the link between atherosclerosis and thrombosis. *Can J Cardiol* 2004;20(suppl B):37B-43B.
- <sup>xxxiii</sup> Armstrong VW, Cremer P, Eberle E, Manke A, Schulze F, Wieland H, et al. The association between serum Lp(a) concentrations and angiographically assessed coronary atherosclerosis. Dependence on serum LDL levels. *Atherosclerosis* 1986;62(3):249-57.
- <sup>xxxiv</sup> Maher VMG, Brown BG, Marcovina SM, Hillger LA, Zhao XQ, Albers JJ, et al. Effects of lowering elevated LDL cholesterol on the cardiovascular risk of lipoprotein(a). *JAMA* 1995;274(22): 1771-4.

---

<sup>xxxv</sup> Carlson LA, Hamsten A, Asplund A. Pronounced lowering of serum levels of lipoprotein Lp(a) in hyperlipidaemic subjects treated with nicotinic acid. *J Intern Med* 1989;226(4):271-6.

<sup>xxxvi</sup> Jacobsen DW. Homocystine and vitamins in cardiovascular disease. *Clin Chem* 1998;44:1833-43.

<sup>xxxvii</sup> Montaña AL, Meza J, Valles VE, Castillo L, Orea A. Concentraciones de homocisteína plasmática en pacientes mexicanos con cardiopatía isquémica. *Rev Invest Clin* 2004;56(5):580-585.

<sup>xxxviii</sup> McCully K. Vascular pathology of homocysteinemia: implications for the pathogenesis of arteriosclerosis. *Am J Pathol* 1969; 56: 111-128

<sup>xxxix</sup> Boushey C, Beresford S, Omenn G, Motulsky A. 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

<sup>xl</sup> Nygård O, Vollset S, Refsum H, Stensvold I, Tverdal A, Nordrehaug J et al. Total plasma homocysteine and cardiovascular risk profile. The Hordaland Homocysteine Study. *JAMA* 1995; 274: 1526-1533

<sup>xli</sup> Rodríguez JF, Escobales N, Cruz D, Banch H, Rivera C, Altieri P. Concentraciones totales de Homocisteína plasmática en pacientes puertorriqueños con cardiopatía isquémica. *Rev Esp Cardiol.* 2001; 54; 1411-6.

## **JUSTIFICACIÓN:**

La hiperhomocisteína y las concentraciones plasmáticas de Lp(a) elevada son factores de riesgo emergentes para aterotrombosis. El peso de estos factores para el desarrollo de enfermedad coronaria varía dependiendo de la población estudiada ya que puede ser influenciada por factores genéticos y ambientales. En población joven (<35 años) existe una baja prevalencia de factores de riesgo tradicionales. El estudio de los pacientes jóvenes con síndromes coronarios agudos permitirá conocer la prevalencia de hiperhomocisteinemia y elevación de Lp(a) en nuestra población y su asociación con factores de riesgo tradicional. No existen estudios previos en nuestra población que analicen las concentraciones plasmáticas de Lp(a) y Hcy en pacientes mexicanos jóvenes con síndromes coronarios agudos.

## **PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN:**

¿Cuál es la prevalencia de hiperhomocisteinemia y Lp(a) elevada en pacientes con síndromes coronarios agudos menores de 35 años de edad o menores?

## **HIPÓTESIS:**

Los pacientes jóvenes ( $\leq 35$  años) con síndromes coronarios agudos tienen alta prevalencia de hiperhomocisteinemia y/o niveles plasmáticos elevados de Lp(a).

## **OBJETIVO GENERAL:**

I.- Determinar la prevalencia de hiperhomocisteinemia y niveles plasmáticos elevados de Lp(a) en pacientes jóvenes con síndrome coronario agudo (SICA SEST, SICA CEST, ANGINA INESTABLE).

## **OBJETIVOS ESPECÍFICOS:**

1.-Determinar la concentración plasmática de Lp(a) y Homocisteína en paciente mexicanos con síndrome coronarios agudos de 35 años de edad y menores.

2.-Analizar si existe correlación entre los niveles plasmáticos de estos dos factores emergentes con la presencia de enfermedad arterial coronaria.

## **DISEÑO DEL ESTUDIO:**

Se realizará un estudio transversal analítico.

## **POBLACIÓN:**

Pacientes con síndrome coronario agudo de 35 años de edad y menores que ingresen al Instituto Nacional de Cardiología “Ignacio Chávez”, que cumplieron los criterios de inclusión.

## **CRITERIOS DE INCLUSIÓN:**

Se incluirán pacientes con síndrome coronario agudo quienes ingresen al Instituto Nacional de Cardiología Dr. "Ignacio Chávez" de 35 años de edad y menores. Se incluyeron pacientes de 36 a 52 años con síndrome coronario agudo como grupo control.

## **CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:**

- Pacientes con enfermedad coronaria estable.
- Antecedentes de vasculopatías.
- Insuficiencia renal y/o hepática.
- Antecedentes de uso de hormonas tiroideas
- Intervenciones quirúrgicas recientes (3 meses previos)
- Antecedente personal de artritis reumatoide
- Antecedentes personal de cardiopatía reumática
- Infección grave (3 meses previos)

## **CONTROLES**

Se incluyeron 27 pacientes con enfermedad valvular y angiografía coronaria normal (sin enfermedad arterial coronaria), como grupo control a los cuales se les analizó también niveles séricos de lípidos, medidas antropométricas,

excepto medición de cintura; y en lo que se basa nuestro estudio, niveles séricos de homocisteína y Lp(a), y se comparó con los pacientes menores de 35 años de edad con diagnóstico de SICA.

### **DESCRIPCIÓN OPERATIVA:**

Se revisaron los ingresos de la Unidad Coronaria cada día y se eligieron a los pacientes con síndrome coronario agudo que cumplan el criterio de inclusión, se entrevistó a cada paciente y se invitó a participar explicando ampliamente y por escrito la finalidad del estudio. Cada paciente autorizó por escrito la participación en el estudio mediante consentimiento informado.

Se revisó el expediente clínico y se recolectaron datos en relación a factores de riesgo y cuadro clínico, también se revisaron y registraron los resultados de los estudios angiográficos coronarios.

## **MATERIAL Y MÉTODOS:**

### **Muestra de sangre:**

Se obtuvo una muestra de sangre al momento de su ingreso al departamento de urgencias o durante las primeras 24 horas de ingreso en cada enfermo. Mediante punción venosa se extrajeron 10 mL de sangre y se colocaron en un tubo de ensayo de vidrio con EDTA como anticoagulante. Se centrifugó a 5000 rpm durante 15 minutos. El plasma se distribuyó en alícuotas y se congelaron a  $-70^{\circ}\text{C}$  hasta completar el tamaño de la muestra requerido (tiempo menor a 6 meses). Las muestras se analizaron en bloques con el fin de disminuir la variabilidad interensayo.

### **MEDICION DE LIPIDOS, LP(a) Y HOMOCISTEINA**

El colesterol sérico total (CT) y triglicéridos (TG) fueron medidos por métodos enzimáticos (Roche-Syntex/Boehringer Mannheim, Germany). El colesterol de alta densidad (C-HDL) fue cuantificado después de precipitación de lipoproteínas que contenían apolipoproteína B con fosfotungstato/ $\text{Mg}^{2+}$ . El colesterol de baja densidad (C-LDL) fue estimado usando la fórmula de Friedwald modificada. En nuestro laboratorio, la exactitud y precisión están bajo la supervisión del Centro para control de enfermedades, programa de estandarización de lípidos (Atlanta, GA). Los coeficientes de variación intraensayo para CT, TG, C-HDL y glucosa fueron 0.43%, 0.89%, 1.72%, y 1.0%, respectivamente. Los coeficientes de variación interensayo para los mismos parámetros fueron 1.76%, 2.03%, 3.24%, y 1.7%, respectivamente.

La concentración en plasma de Hcy total (tHcy) y Lp (a) fueron determinadas por método comercial inmunonefelométrico (Dabe Behring) y los valores fueron expresados en  $\mu\text{M}$  y mg/dl, respectivamente. Se consideró hiperhomocisteinemia a los niveles de Hcy igual o mayores de  $12.8 \mu\text{M}$  (porcentila 80 en controles) y Lp (a) elevada a niveles plasmáticos igual o mayores a 30 mg/dl, como reportado en estudios previos.

### **DEFINICIÓN DE VARIABLE:**

Se consideró diabetes mellitus a individuos con diagnóstico previo o que estuvieran recibiendo tratamiento hipoglucemiante y/o insulina, o quienes tuvieran glucemia en ayuno de  $126 \text{ mg/dL}$  en 2 o más ocasiones. Hipertensión arterial sistémica cuando existía diagnóstico previo o se tenía tratamiento antihipertensivo establecido previamente. Hipercolesterolemia fue definido como CT  $\geq 200 \text{ mg/dL}$ . C-LDL alto fue definido como C-LDL  $\geq 130 \text{ mg/dL}$ . Hipertrigliceridemia se definió como TG  $\geq 150 \text{ mg/dL}$  y C-HDL bajo como  $< 40 \text{ mg/dL}$ .

Tabaquismo fue considerado previo con antecedentes de consumo de 5 o más cigarrillos al día suspendido en un tiempo mayor a un año y tabaquismo activo al consumo de 5 o más cigarrillos al día al momento de su ingreso al estudio o suspendido en un tiempo menor a 1 año.



El índice de masa corporal se calculó con fórmula (peso en kg/ talla en m<sup>2</sup>).  
Infarto de miocardio previo fue considerado por criterios clínicos, electrocardiográficos y/o enzimáticos.

**Enfermedad vascular coronaria:** diagnosticada por datos clínicos, electrocardiográficos y de laboratorio y corroborada por angiografía coronaria.

Extensión de la enfermedad arterial coronaria documentada por angiografía:

Arterias normales: sin estenosis o con estenosis menor al 10% del diámetro luminal.

Enfermedad leve: estenosis del 10 al 50% del diámetro luminal en una o más arterias coronarias o sus ramas principales.

Enfermedad significativa: enfermedad de uno, dos o tres vasos, definida por estenosis de más del 50% del diámetro luminal.

**Síndrome coronario agudo:**

Angina inestable: angina aguda durante el reposo (en las 48 horas antes de la presentación), angina subaguda de reposo (en el mes previo pero no en las 48 horas antes de su presentación), o angina acelerada (progresivamente mas severa).

Infarto del miocardio con elevación del segmento ST: presencia de datos clínicos de isquemia (arriba detallados en la tabla 1), elevación de enzimas

miocárdicas y datos electrocardiográficos sugestivos de lesión (alteraciones del segmento ST).

Infarto del miocardio sin elevación del segmento ST: lo anterior al infarto con elevación del segmento ST pero sin alteraciones electrocardiográficas en el segmento ST.

**Grupo control:** pacientes mayores de 35 años de edad sin enfermedad arterial coronaria realizada por angiocoronariografía.

## **ANÁLISIS ESTADÍSTICO:**

Para la estadística descriptiva, se utilizaron medidas de tendencia central. Medias con desviación estándar o medianas para variables continuas según la distribución. Variables discretas como frecuencias y porcentajes. El análisis estadístico se realizó con la prueba T de Student ó U de Mann-Whitney para comparar diferencias entre variables continuas, según la distribución. Las diferencias significativas entre variables categóricas fueron evaluadas usando chi-cuadrada, y la prueba exacta de Fisher para frecuencias menores a 5. La prueba de correlación de Pearson o Spearman (según distribución) se utilizó para evaluar la asociación de la concentración plasmática de tHcy y Lp(a) con otras variables cuantitativas. Se utilizó la razón de momios con Intervalos de Confianza de 95% (IC-95%). Un valor de  $P < 0.05$  se consideró significativo. Los cálculos estadísticos se realizaron con el paquete SPSS versión 13.

## ANEXOS

### HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

#### DATOS GENERALES DEL PACIENTE

NOMBRE: \_\_\_\_\_

REGISTRO: 

--	--	--	--	--	--	--

FECHA DE NACIMIENTO (DIA/MES/AÑO): (\_\_\_/\_\_\_/\_\_\_\_)

GENERO: MASCULINO  FEMENINO

ESCOLARIDAD: \_\_\_\_\_

CSE: \_\_\_\_

FECHA DE INGRESO AL INC: (\_\_\_/\_\_\_/\_\_\_\_)

FECHA DE TOMA DE MUESTRA:

**ANTECEDENTES FAMILIARES:** SI  NO

CARDIOPATIA ISQUEMICA:

CARDIOPATIA ISQUEMICA TEMPRANA

(Hombres < 45, Mujer <55)

HIPERTENSION ARTERIAL

DIABETES MELLITUS

**FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR:** SI NO

HIPERTESION ARTERIAL:

TIEMPO DE EVOLUCION: \_\_\_\_\_

DIABETES MELLITUS:

TIEMPO DE EVOLUCION: \_\_\_\_\_

TABAQUISMO PREVIO:

DURACION EN AÑOS: \_\_\_\_\_

SUSPENDIDO HACE: \_\_\_\_\_

TABAQUISMO ACTUAL:

NUMERO DE CIGARROS AL DIA: \_\_\_\_\_

EDAD DE INICIO: \_\_\_\_\_

HIPERURICEMIA:

-TIEMPO DE EVOLUCION: \_\_\_\_\_

DISLIPIDEMIA:

-TIEMPO DE EVOLUCION: \_\_\_\_\_

OBESIDAD:

PESO: \_\_\_\_\_ TALLA: \_\_\_\_\_

CINTURA: \_\_\_\_\_

**INFARTO DE MIOCARDIO PREVIO:**

FECHA: \_\_\_\_\_

TRATAMIENTO DE REPERFUSION:

- TROMBOLISIS

- PERCUTANEA

- QUIRURGICA

**TRATAMIENTO MÉDICO ACTUAL:**

ASPIRINA

ESTATINA

BETABLOQUEADOR

CALCIO ANTAGONISTA

INHIBIDOR DE LA ECA

BLOQUEADOR DE RECEPTOR DE ANGIOTENSINA

FIBRATOS

HIPOGLUCEMIANTE ORAL

INSULINA

HEPARINA

**MANIFESTACIONES CLINICAS:**

ANGINA INESTABLE

INFARTO AGUDO DEL MIOCARDIO

FECHA Y HORA DE INICIO DE SINTOMAS:

**PERFIL DE LIPIDOS:**

Colesterol Total: \_\_\_\_\_

Colesterol LDL: \_\_\_\_\_

Colesterol HDL: \_\_\_\_\_

Triglicéridos: \_\_\_\_\_

**REACTANTES DE FASE AGUDA:**

PCR: \_\_\_\_\_

HOMOCISTEINA: \_\_\_\_\_

LIPROTEINA (a) PLASMÁTICA: \_\_\_\_\_

**DATOS DE LA ANGIOGRAFIA CORONARIA:**

FECHA:

TRONCO: \_\_\_\_\_

DESCENDENTE ANTERIOR: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

CIRCUNFLEJA: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

CORONARIA DERECHA: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

INTERVENCIONISMO:

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

**CONSENTIMIENTO INFORMADO**

Yo \_\_\_\_\_

**Declaro libre y voluntariamente que acepto participar en el estudio:**

**“NIVELES PLASMÁTICOS DE HOMOCISTEÍNA Y LIPOPROTEÍNA (a) EN PACIENTE JOVENES CON  
INFARTO AGUDO DEL MIOCARDIO”**

El estudio consiste en una toma de muestra de sangre venosa, lo cual no representa riesgo para mi persona. Los propósitos del estudio son identificar a pacientes en riesgo de complicaciones asociadas a cardiopatía isquémica y podría en un futuro, beneficiar a pacientes con nuevos y mejores tratamientos. Puedo solicitar información adicional acerca de los riesgos y beneficios de mi participación en el estudio, garantizando la confidencialidad de mi participación.

Es de mi conocimiento que seré libre de retirarme del presente estudio en el momento que así lo desee. En caso de que decidiera no participar, la atención que como paciente recibo en esta institución no se verá afectada.

---

FIRMA

---

TESTIGO

Investigador Responsable: Dra. Aurora de la Peña Díaz

Coinvestigadores: Drs. Edwin Borja, Dr. Manuel Baños.

Fecha:

## **RIESGO DE LA INVESTIGACIÓN:**

Riesgo mínimo.

### ***RECURSOS HUMANOS:***

Residentes de Cardiología, Médicos Adjuntos Cardiología, Hemodinámica, Investigadores de los departamentos de Endocrinología y Farmacología. Personal de Enfermería.

### ***RECURSOS FISICOS:***

Servicio de Cardiología, Hemodinámica, Farmacología y endocrinología del Instituto Nacional de Cardiología.

### ***RECURSOS FINANCIEROS***

Institucionales, apoyo financiero del Instituto Científico Pfizer, Proyecto CONACYT número, Proyecto PAPIIT.



## RESULTADOS

Del primero de enero de 2008 al 30 de abril de 2009 se incluyeron 31 pacientes jóvenes con síndromes coronarios agudos. Las características clínicas de los pacientes jóvenes y controles son mostradas en la tabla 1. Nueve pacientes de 35 o menos años (rango de 12 a 35 años) y 27 controles fueron comparados. Se observó diferencias significativas en edad ( $30.5 \pm 7$  vs  $41.9 \pm 3$ ) con diferencia estadística significativa ( $p=0.001$ ). No hubo diferencias significativas para género y antecedentes familiares en ambos grupos. El antecedente personal de tabaquismo fue mas frecuente en el grupo de casos. Al compararlos con el grupo control en el grupo de diabetes mellitus se encontró tendencia a la significancia estadística con un valor de  $P = 0.052$ . La presencia de obesidad ( $IMC > 30$ ) fue mas frecuente en casos comparado con controles (78 vs 33%,  $p = 0.002$ ). No se observó diferencias estadísticamente significativas para concentración plasmática de colesterol total, colesterol LDL y triglicéridos. La comparación del colesterol LDL tuvo diferencia estadística con un valor de  $P = < 0.05$ , siendo mayor en el grupo de casos. Tanto la concentración plasmática de Lp (a) como la prevalencia de Lp(a) elevada fue mayor en casos comparado con controles pero sin llegar a la significancia estadística ( $p= 0.249$  y  $0.057$ , respectivamente). Por otro lado, en la concentración plasmática de hcy solo mostró cierta tendencia a ser mayor en casos comparado con controles.

Se comparó el grupo de pacientes jóvenes ( $\leq 35$  años) con pacientes entre 36-52 años (tabla 2). La media de edad para el grupo de 35 años o menos fue  $30.55 \pm 7.24$  comparado con  $43.27 \pm 3.71$  para el grupo de 36 o más años con predominio del género masculino. El 22% de los pacientes tenía antecedentes familiares de cardiopatía isquémica. El factor de riesgo tradicional más prevalente fue el tabaquismo (~70%) seguido hipertensión, dislipidemia y diabetes mellitus (22, 22 y 11%, respectivamente). El 33% de los pacientes en el grupo de 35 años o menos tenía antecedentes de infarto de miocardio vs 22% en pacientes mayores de 35 años. El diagnóstico de ingreso más frecuente fue infarto de miocardio con elevación del segmento ST para ambos grupos. No hubo diferencias significativas para peso, talla, IMC ni presencia de obesidad para ambos grupos.

Tabla 1. Datos clínicos comparativos entre pacientes jóvenes con SICA y controles.

<b>Variable</b>	<b>≤ de 35 años</b>	<b>Controles</b>	<b>Valor P</b>
	<b>(n=9)</b>	<b>(n=27)</b>	
<b>Edad</b>	30.55 ±7.24	41.9±3	0.001
<b>Género M/F</b>	8/1	25/2	0.838
<b>AHF</b>			
- <b>Cardiopatía isquémica</b>	2 (22%)	4 (14%)	0.824
- <b>Hipertensión</b>	2 (22%)	5 (18%)	0.406
- <b>Diabetes mellitus</b>	0	7 (25%)	0.368
<b>Hipertensión</b>	2 (22%)	7 (25%)	0.985
<b>Diabetes mellitus</b>	1 (11%)	1 (3%)	0.052
<b>Tabaquismo</b>	6 (67%)	5 (18%)	0.001
<b>Dislipidemia</b>	2 (22%)	7 (25%)	0.583
<b>Infarto de miocardio previo</b>	3 (33%)	0	-
<b>Diagnóstico de Ingreso</b>			
- <b>SICA CEST</b>	6	-	-
- <b>SICA SEST</b>	2	-	-
- <b>Angina inestable</b>	1	-	-
<b>Peso (kg)</b>	75.27	82.1 ±20	0.747
<b>Talla (metros)</b>	1.65	1.66±0.09	0.858
<b>Cintura</b>	90.77	-	-
<b>IMC</b>	26.74	29.4±6.0	0.802
<b>Obesidad</b>	7 (78%)	9(33%)	0.002
<b>Colesterol total</b>	150.02	164±33	0.279
<b>LDL</b>	85.64	104±28	0.039
<b>HDL</b>	34 ±10	32±7	0.295
<b>Triglicéridos</b>	149.94	140±76	0.330
<b>Lp(a) plasmática</b>	11 ±10	9.8±11	0.249
<b>Lp(a) alta</b>	1 (11%)	2(7.4%)	0.057
<b>Hcy plasmática</b>	11 ±3	9.3±4.7	0.192
<b>Hcy alta</b>	4 (44%)	5(18.51%)	0.094

Tabla 2. Muestra las características clínicas y bioquímicas de los pacientes jóvenes.

<b>Variable</b>	<b>≤ de 35 años</b>	<b>36 a 52 años</b>	<b>Valor P</b>
	<b>(n=9)</b>	<b>(n=22)</b>	
<b>Edad</b>	30.55 ±7.24	43.27±3.71	

<b>Género M/F</b>	8/1	19/3	0.849
<b>AHF</b>			
- <b>Cardiopatía isquémica</b>	2 (22%)	5 (23%)	0.976
- <b>Hipertensión</b>	2 (22%)	3 (14%)	0.555
- <b>Diabetes mellitus</b>	0	6 (27%)	0.081
<b>Hipertensión</b>	2 (22%)	5 (23%)	0.976
<b>Diabetes mellitus</b>	1 (11%)	7 (32%)	0.232
<b>Tabaquismo</b>	6 (67%)	16 (73%)	0.736
<b>Dislipidemia</b>	2 (22%)	5 (23%)	0.976
<b>Infarto de miocardio previo</b>	3 (33%)	5 (23%)	0.540
<b>Diagnóstico de Ingreso</b>			
- <b>SICA CEST</b>	6	14	0.123
- <b>SICA SEST</b>	2	6	0.345
- <b>Angina inestable</b>	1	3	0.436
<b>Peso (kg)</b>	75.27	79.13	0.685
<b>Talla (metros)</b>	1.65	1.66	0.983
<b>Cintura</b>	90.77	96.22	0.848
<b>IMC</b>	26.74	28.54	0.535
<b>Obesidad</b>	7 (78%)	18 (82%)	0.796
<b>Colesterol total</b>	150.02	160.94	0.623
<b>LDL</b>	85.64	92.59	0.749
<b>HDL</b>	34 ±10	33±10	0.379
<b>Triglicéridos</b>	149.94	175.49	0.814
<b>Lp(a) plasmática</b>	11 ±10	17 ±14	0.564
<b>Lp(a) alta</b>	1 (11%)	6 (27%)	0.329
<b>Hcy plasmática</b>	11 ±3	11 ±6	0.814
<b>Hcy alta</b>	4 (44%)	8 (38%)	0.745

La Lp(a) elevada en plasma en 1 paciente menor o igual a 35 años de edad y en 6 pacientes con mas de 36 años de edad con un valor de P de 0.954 y la presencia de homocisteinemia en 4 menores o igual a 35 años de edad y en 8 pacientes mayores de esa edad con un valor de P de 0.106.

Interesantemente, observamos correlación lineal entre los valores plasmáticos de Lp(a) y Hcy ( $r=0.458, p= 0.004$ ). No hubo correlación entre Lp(a) y otras variables cuantitativas (Colesterol, LDL, HDL, triglicéridos, etc).

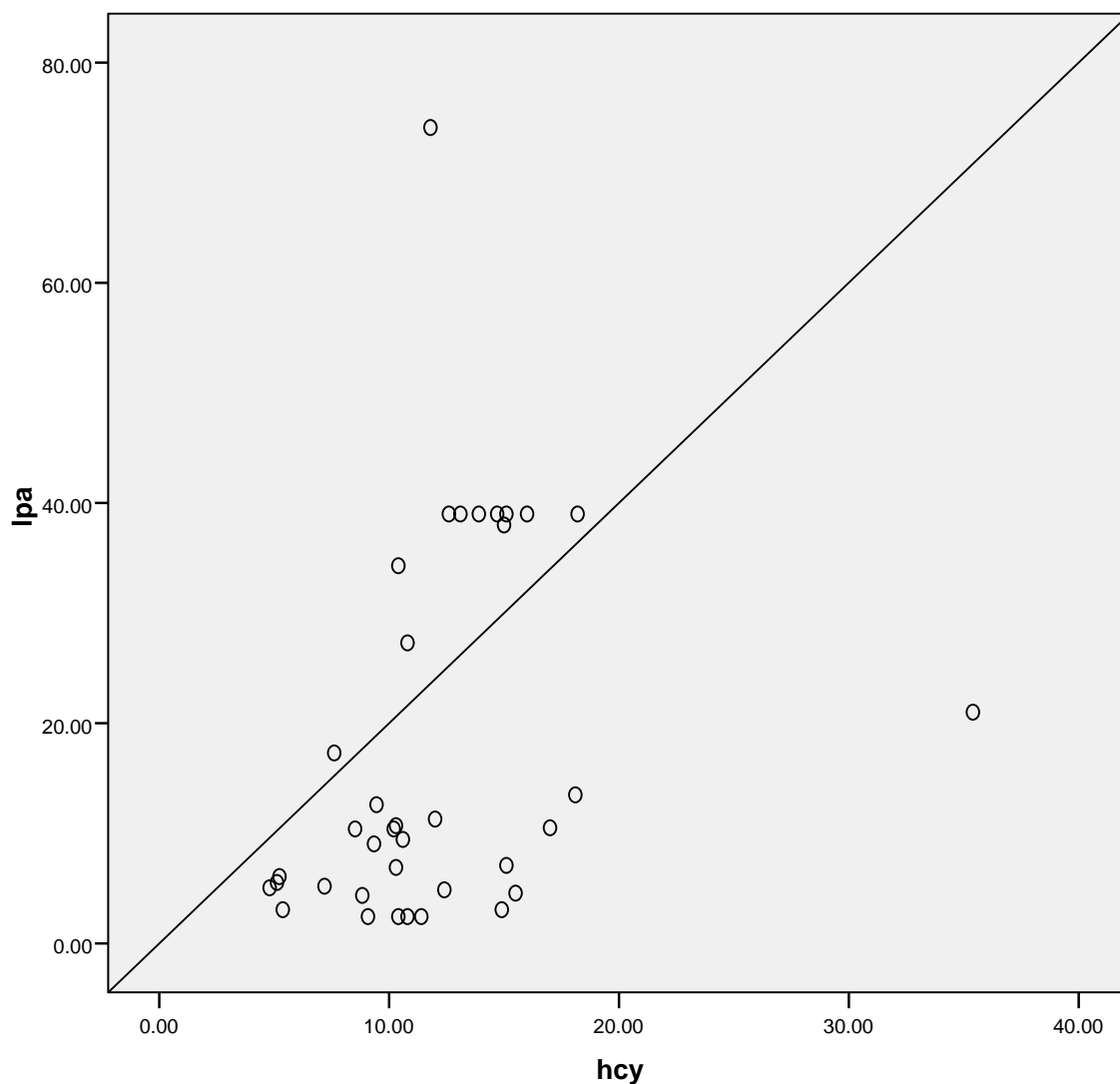


Figura 2. Correlación lineal entre la concentración plasmática de Lp(a) y Hcy ( $r=0.458, p=0.004$ ).

## **DISCUSIÓN:**

Como ya se ha aclarado; la aterosclerosis es una enfermedad crónica y multifactorial en la cual participan una serie de componentes del tejido conectivo, sustancias lipídicas, células del músculo liso vascular y del sistema inmunológico. Hay factores de riesgo provocadores de dichas lesiones en cada población en particular que promueven la disfunción endotelial y producen la formación de la placa aterosclerosa.

Además de los factores de riesgo cardiovascular y cerebrovascular ampliamente conocidos, existen los factores de riesgo emergente como la Lp(a) y la homocisteinemia cuando están presentes en cantidades elevadas en plasma. El impacto de esta asociación difiere según las características poblacionales y grupos étnicos.

La Lp(a) es una molécula compleja constituida de una partícula de LDL que se une a través de la apoB-100 por medio de dos enlaces disulfuro con la glicoproteína apo (a)<sup>i</sup>. La apo (a) tiene similitud estructural con el plasminógeno. Ambas proteínas están constituidas por dominios estructurales llamados Kringles, formados por residuos de aminoácidos. Los kringles 1 y 4 (K1 y K4) del plasminógeno contienen los sitios de unión a lisina (LBS) que interactúan con residuos de lisina sobre la fibrina previo a la formación de plasmina. Apo (a) contiene 10 tipos de repeticiones K4 similares al plasminógeno (denominados K-IV), uno de los cuales (K-IV tipo 2) está presente en un número variable dependiendo del polimorfismo de su gen. Estas características son lo que le permite competir a la apo (a) con el plasminógeno por los (LBS), inhibiendo la fibrinólisis en el interior de los vasos sanguíneos y favoreciendo la formación de trombo.<sup>ii</sup>

La concentración de Hcy puede ser influenciada por factores ambientales y genéticos, mientras que las variaciones en las concentraciones plasmáticas de Lp (a) están bajo control genético en más del 90% de los casos.<sup>iii</sup> En México, la alta prevalencia de polimorfismo C677T de la tetrahidrofolato reductasa (MTHFR)<sup>iv</sup> podría incrementar la frecuencia de hiperhomocisteinemia y riesgo trombótico. La baja ingesta de folatos y complejo B en poblaciones de bajo nivel socioeconómico podría favorecer este incremento.

En estudios clínicos prospectivos, la Lp (a) y la Hcy han mostrado ser factores de riesgo independientes para EAC en diversas poblaciones.<sup>v,vi</sup> Estudios previos en población mexicana han señalado a la Lp(a)<sup>vii</sup> y Hcy<sup>viii</sup> como factor de riesgo para EAC. No hay estudios previos en población joven que muestre el impacto de Lp(a) y Hcy en el riesgo de enfermedad arterial coronaria y eventos trombóticos.

La molécula de Lp(a) y la de Hcy tienen características propias que las hacen ser aterogénicas; así un cierto grupo de la población son mayormente susceptibles a daño arterial que otros. Los mecanismos por los cuales dichas moléculas ejercen la aceleración de la aterogénesis son conocidos parcialmente, ya que existen múltiples explicaciones de su mecanismo de lesión vascular o en último término se ha propuesto que son todos los mecanismos aunados a las características de los factores de riesgo cardiovascular los cuales al final causan el daño vascular.

Los niveles séricos de Lp(a) que predicen factor de riesgo cardiovascular son los valores por arriba de 30 mg/dl, en la población mexicana se han estimado valores séricos relacionados con factores de riesgo cardiovascular y en presencia de dislipidemia o sin ella las concentraciones medias han sido de

6.9 mg/dl con un intervalo entre 14.8 a 27 mg/dl en pacientes entre 20 años de edad y 90 años de edad <sup>ix</sup>, además se han valorado los niveles séricos en pacientes con hiperinsulinemia con valores medios de 20.7 mg/dl, con un intervalo entre 13.0 -28.4 mg/dl <sup>x</sup>

La Lp(a) es capaz de deteriorar el balance entre los procesos procoagulantes y coagulantes, proinflamatorios y antiinflamatorios, relajación vascular y vasoconstricción y además de alterar la función de barrera del endotelio<sup>xi</sup>.

En el presente estudio, la concentración plasmática de Lp(a) y Hcy en pacientes jóvenes con síndrome coronario agudo no mostraron diferencias estadísticamente significativas. Es podría ser explicado por el limitado numero de casos incluidos en el presente estudio. Aunque el periodo de inclusión de pacientes que ingresaron a la unidad coronaria con diagnóstico de SICA fue largo (12 meses), la frecuencia de pacientes jóvenes con SICA fue baja. A pesar de esto, se observó tendencia a mayores concentraciones de Lp(a) y Hcy en jóvenes comparado con controles sin aterosclerosis descartada por angiografía. Debemos resaltar la presencia de correlación lineal entre la concentración de Lp(a) y Hcy en pacientes jóvenes con SICA. La Lp(a) y Hcy pueden interactuar para incrementar el riesgo de EAC. Lp (a) puede cambiar su estructura frente a diversos compuestos sulfhidrúlicos.<sup>8</sup> Por otro lado, la afinidad por la fibrina aumenta con concentraciones de homocisteína tan bajas como 8  $\mu\text{mol/L}$ . A partir de datos recientes, ha surgido una nueva noción en el mecanismo de acción de la Lp(a). Por una parte, se ha demostrado que las isoformas de apolipoproteína(a) aisladas sea por disociación de la partícula de Lp(a) o producidas por tecnología recombinante, presentan todas una alta afinidad por la fibrina y un efecto antifibrinolítico importante. En cambio cuando se las incorpora en una LDL para formar una partícula de Lp(a), se observa una



relación inversa entre tamaño de la apo(a) y el efecto antifibrinolítico. Resulta interesante notar que las formas libres de apo(a) pueden surgir como resultado de un ambiente reductor que se genera por la presencia de altas concentraciones plasmáticas de homocisteína.<sup>xii,xiii</sup>

En la tabla 1 se puede observar la tendencia hacia la significancia estadística en el antecedente de diabetes mellitus tipo 2 con un valor de  $P = 0.052$  y con respecto al tabaquismo el valor de  $P = 0.001$  que muestra significancia estadística entre controles y jóvenes isquémicos. La dislipidemia no mostró significancia estadística con un valor de  $P = 0.583$ , en estos los controles resultaron con mayores niveles de dislipidemia que los sujetos estudiados menores de 35 años isquémicos. La variable obesidad mostró significancia estadística con un valor de  $P = 0.002$  con presencia de mayor obesidad en pacientes jóvenes isquémicos que los controles, la HDL se encontró en valores similares en ambos grupos con un valor de  $P = 0.295$ , en ellos la presencia de triglicéridos séricos tampoco mostro significancia estadística con un valor de  $P = 0.330$ .

En el caso de los pacientes, ambos grupos isquémicos, los antecedentes familiares de hipertensión arterial sistémica, diabetes mellitus, y cardiopatía isquémica n mostró significancia estadística con valor de  $P = > 0.05$ , solamente en controles y jóvenes menores de 35 años, el valor de  $P$  se acercó a la significancia estadística en los rubros de Lp(a) alta y Hcy alta con valores de  $P = 0.057$  y  $0.09$  respectivamente.

### **Limitaciones del estudio.**

Es importante comentar que el tamaño de la muestra analizada es pequeña debido a la baja prevalencia de SICA en población joven. En el presente estudio no se determinaron las diferentes isoformas de apo (a) ni se determino la actividad fibrinolítica de una manera funcional.<sup>xiv</sup> No se determinó la calidad nutricional de pacientes y controles, y no se realizó determinación del polimorfismo de THFR, complejo B ni folatos para analizar su asociación con las concentraciones elevadas de tHcy.

- 
- <sup>i</sup> Gaubatz JW, Heideman C, Gotto AM, Morrisett JD, Dahlen GH. Human plasma lipoprotein(a)-structural properties. *J Biol Chem* 1983; 258: 4582-4589
- <sup>ii</sup> Loscalzo J, Weinfeld M, Fless GM, et al. Lipoprotein (a), fibrin binding, and plasminogen activation. *Arteriosclerosis*. 1990; 10: 240-245.
- <sup>iii</sup> Eric Boerwinkle E, Leffert C, Lin J, Lackner C, Chiesa G, Hobbs H. Apolipoprotein (a) Gene Accounts for Greater Than 90% of the Variation in Plasma Lipoprotein (a) Concentrations. *J. Clin. Invest* 1992; 90: 52-60.
- <sup>iv</sup> MUTCHINICK OM, LOPEZ MA, LUNA L, WAXMAN J, BABINSKY VE, RYVEMCE Collaborative Group: *High Prevalence of the Thermolabile Methylene-tetrahydrofolate Reductase Variant in Mexico: A Country with a Very High Prevalence of Neural Tube Defects*. *Mol Gen Met* 1999; 68: 461-7.
- <sup>v</sup> Danesh J, Collins R, Peto R. Lipoprotein (a) and coronary heart disease: meta-analysis of prospective studies. *Circulation*. 2000; 102: 1082-1085.
- <sup>vi</sup> Boushey CI, Beresford SA, Omenn GS, Matulsky AG. A quantitative assessment of plasma homocysteine as a risk factor for cardiovascular disease. Probable benefits of increasing folic acid intakes. *JAMA*. 1995; 274: 1049-57.
- <sup>vii</sup> De la Peña-Díaz A, Cardoso Saldaña G, Zamora-González J, Barinagarrementeria F, Loyau S, Izaguirre R, Anglés-Cano E. Functional approach to investigate Lp(a) in ischaemic heart and cerebral diseases. *Eur J of Clin Invest* 2003; 33: 99-105.
- <sup>viii</sup> Morales JJ, Sánchez B, Verdejo J, Ponce de León S, Mutchinick OM. La hiperhomocisteinemia como factor de riesgo en una población mexicana. *Arch Cardiol Mex*. 2003; 73(1):S103-S105.
- <sup>ix</sup> Cardoso G, Lema I, Yamamoto L, Zamora J, Romero C. Lp(a) and cardiovascular risk in mexicans; *Rev Invest* 1997;49:29-85.
- <sup>x</sup> Zamora J, Yamamoto K, Lerman I, Cardoso G, Fajardo A, Romero C. Clustering of metabolic disorders and hiperinsulinemia in Mexico City. *International journal of obesity* 1996;20:311-318.
- <sup>xi</sup> Koschinsky ML. Lipoprotein(a) and the link between atherosclerosis and thrombosis. *Can J Cardiol* 2004;20(suppl B):37B-43B.
- <sup>xii</sup> Nardulli M, Durlach V, Pepe G, Anglés-Cano E. Mechanism for the homocysteine-enhanced antifibrinolytic potential of lipoprotein(a) in human plasma. *Thromb Haemost*. 2005; 94:75-81.
- <sup>xiii</sup> Harpel PC, Chang VT, Borth W. Homocysteine and other sulfhydryl compounds enhance the binding of lipoprotein(a) to fibrin: a potential biochemical link between thrombosis, atherogenesis, and sulfhydryl compound metabolism. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1992; 89: 10193-7.
- <sup>xiv</sup> de la Peña-Díaz A, Cardoso-Saldaña G, Zamora-González J, Barinagarrementeria F, Izaguirre R, Loyau S, Anglés-Cano E. Functional approach to investigate Lp(a) in ischaemic heart and cerebral diseases. *Eur J Clin Invest*. 2003 Feb;33(2):99-105.

## **CONCLUSIONES:**

Aunque la concentración plasmática de Lp(a) y Hcy en pacientes jóvenes con síndrome coronario agudo están incrementadas, no observamos diferencias estadísticas significativas comparado con controles sin aterosclerosis. La concentración plasmática de Lp(a) se correlacionó con la concentración plasmática de homocisteína.

## BIBLIOGRAFIA

- <sup>1</sup> Stary HC. Composition and classification of human atherosclerotic lesions. *Virchows Arch.* 1992; 421: 277-90.
- <sup>1</sup> Fruchart JC, Nierman MC, Stroes ES. New Risk Factors for atherosclerosis and patient risk assessment. *Circulation.* 2004; 109 (suppl III): III-15—III-19.
- <sup>1</sup> Fuster V, Corti R, Fayad A, Schwitter J, Badimon JJ. Integration of vascular biology and magnetic resonance imaging in the understanding of atherothrombosis and acute coronary syndromes. *J Thromb Haemost.* 2003; 1: 1410-21.
- <sup>1</sup> Shah PK, Galis ZS. Matrix metalloproteinase hypothesis of plaque rupture: players keep piling up but questions remain. *Circulation* 2001; 104: 1878-80
- <sup>1</sup> Graves E. National Hospital Discharge Survey. Annual survey 1996. Series 13, no. 4. Washington, D.C.: National Center for Health Statistics, 1998.
- <sup>1</sup> Lincoff AM, Tchong JE, Califf RM, Kereiakes DJ, Kelly TA, Gimmis GC, et al. Sustained suppression of ischemic complications of coronary intervention by platelet GP IIb/IIIa blockade with abciximab: one-year outcome in the EPILOG trial. *Circulation* 1999;99:1951-8.
- <sup>1</sup> Braunwald E. Unstable angina: a classification. *Circulation* 1989;80: 410-4.
- <sup>1</sup> Braunwald E. Unstable angina: a classification. *Circulation* 1989;80: 410-4.
- <sup>1</sup> Halcox JP, Schenke WH, Zalos G, Mincemoyer R, Prasad A, Waclawiw MA, et al. Prognostic value of coronary vascular endothelial dysfunction. *Circulation* 2002;106:653-8.
- <sup>1</sup> Sangareddi V, Chockalingam A, Gnanavelu G, Subramaniam T, Jagannathan V, Elangovan S. Canadian Cardiovascular Society classification of effort angina: an angiographic correlation. *Coron Artery Dis* 2004;15:111-4.
- <sup>1</sup> Berg K. A new serum type system in man: the LP system. *Acta Pathol Microbiol Scand* 1963;59:369-82.
- <sup>1</sup> Boffa MB, Marcovina SM, Koschinsky ML. Lipoprotein(a) as a risk factor for atherosclerosis and thrombosis: mechanistic insights from animal models. *Clin Biochem* 2004;37(5):333-43
- <sup>1</sup> Lawn RM. Lipoprotein(a) in heart disease. *Sci Am* 1992;266(6):54-60.
- <sup>1</sup> Naruszewicz M, Selinger E, Davignon J. Oxidative modification of lipoprotein(a) and the effect of beta-carotene. *Metabolism* 1992;41(11):1215-24.
- <sup>1</sup> Poon M, Zhang X, Dunsky KG, Taubman MB, Harpel PC. Apolipoprotein(a) induces monocyte chemotactic activity in human vascular endothelial cells. *Circulation* 1997;96(8):2514-9.
- <sup>1</sup> Takami S, Yamashita S, Kihara S, Ishigami M, Takemura K, Kume N, et al. Lipoprotein(a) enhances the expression of intracellular adhesion molecule-1 in cultured human umbilical vein endothelial cells. *Circulation* 1998;97:721-8.
- <sup>1</sup> Sorensen KE, Celermajer DS, Georgakopoulos D, Hatcher G, Betteridge DJ, Deanfield JE. Impairment of endothelium-dependent dilation is an early event in children with familial hypercholesterolemia and is related to the lipoprotein(a) level. *J Clin Invest* 1994;93(1):50-5.
- <sup>1</sup> Hajjar KA, Nachman R. The role of lipoprotein(a) in atherogenesis and thrombosis. *Annu Rev Med* 1996;47:423-42.

- <sup>1</sup> Deb A Caplice N. Lipoprotein(a): new insight into mechanisms of atherogenesis and thrombosis. *Clin Cardiol* 2004;27:258-64.
- <sup>1</sup> Pay S, Ozcan N, Tokgozoglu SL. Elevated Lp(a) is the most frequent familial lipoprotein disorder leading to premature myocardial infarction in a country with low cholesterol levels. *Int J Cardiol* 1997;60(3):301-5.
- <sup>1</sup> Torbus-Lisiecka B, Bukowska H, Jastrzebska M, Chelstowski K, Honczarenko K, Naruszewicz M. Lp(a), homocysteine and a family history of early ischemic cerebral stroke. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2001;11(suppl 5):52-9.
- <sup>1</sup> Luc G, Bard JM, Arveiler D, Ferrieres J, Evans A, Amouyel P. et al. Lipoprotein(a) as a predictor of coronary heart disease: the PRIME Study. *Atherosclerosis* 2002;163(2):377-84.
- <sup>1</sup> Nguyen TT, Ellefson RD, Hodge DO, Bailey KR, Kotte TE, Abu-Lebdeh HS. Predictive value of electrophoretically detected lipoprotein(a) for coronary heart disease and cerebrovascular disease in a community-based cohort of 9936 men and women. *Circulation* 1997;96(5):1390-7
- <sup>1</sup> Bostom AG, Cupples LA, Jenner JL, Ordovas JM, Seman LJ, Wilson PWF, et al. Elevated plasma lipoprotein(a) and coronary heart disease in men aged 55 years and younger. A prospective study *JAMA* 1996;276(7):544-8
- <sup>1</sup> Mohan V, Deepa R, Haranath SP, Premalatha G, Rema M, Sastry NG, et al. Lipoprotein(a) is an independent risk factor for coronary artery disease in NIDDM patients in South India. *Diabetes Care* 1998;21(11):1819-23.
- <sup>1</sup> Hopkins PN, Wu LL, Hunt SC, James BC, Vincent GM, Williams RR. Lipoprotein(a) interactions with lipid and nonlipid risk factors in early familial coronary artery disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997;17(11):2783-92 .
- <sup>1</sup> von Eckardstein A, Schulte H, Cullen P, Assmann G. Lipoprotein(a) further increases the risk of coronary events in men with high global cardiovascular risk. *J Am Coll Cardiol* 2001;37(2):434-9.
- <sup>1</sup> Rhoads GG, Dahlen G, Berg K, Morton NE, Dannenberg Al. Lp(a) lipoprotein as a risk factor for myocardial infarction. *JAMA* 1986;256(18):2540-4.
- <sup>1</sup> Enas EA. Lipoprotein(a) is an important genetic risk for coronary artery disease in Asian Indians. *Am J Cardiol* 2001;88(2):201-2.
- <sup>1</sup> Hoogeveen RC, Gambhir JK, Gambhir DS, Kimball KT, Ghazzaly K, Gaubatz JW, et al . Evaluation of Lp[a] and other independent risk factors for CHD in Asian Indians and their USA counterparts. *J Lipid Res* 2001;42(4):631-8.
- <sup>1</sup> Luc G, Bard JM, Arveiler D, Ferrieres J, Evans A, Amouyel P. et al. Lipoprotein(a) as a predictor of coronary heart disease: the PRIME Study. *Atherosclerosis* 2002;163(2):377-84.
- <sup>1</sup> Koschinsky ML. Lipoprotein(a) and the link between atherosclerosis and thrombosis. *Can J Cardiol* 2004;20(suppl B):37B-43B.
- <sup>1</sup> Armstrong VW, Cremer P, Eberle E, Manke A, Schulze F, Wieland H, et al. The association between serum Lp(a) concentrations and angiographically assessed coronary atherosclerosis. Dependence on serum LDL levels. *Atherosclerosis* 1986;62(3):249-57.
- <sup>1</sup> Maher VMG, Brown BG, Marcovina SM, Hillger LA, Zhao XQ, Albers JJ, et al. Effects of lowering elevated LDL cholesterol on the cardiovascular risk of lipoprotein(a). *JAMA* 1995;274(22): 1771-4.

- <sup>1</sup> Carlson LA, Hamsten A, Asplund A. Pronounced lowering of serum levels of lipoprotein Lp(a) in hyperlipidaemic subjects treated with nicotinic acid. *J Intern Med* 1989;226(4):271-6.
- <sup>1</sup> Jacobsen DW. Homocystine and vitamins in cardiovascular disease. *Clin Chem* 1998;44:1833-43.
- <sup>1</sup> Montaña AL, Meza J, Valles VE, Castillo L, Orea A. Concentraciones de homocisteína plasmática en pacientes mexicanos con cardiopatía isquémica. *Rev Invest Clin* 2004;56(5):580-585.
- <sup>1</sup> McCully K. Vascular pathology of homocysteinemia: implications for the pathogenesis of arteriosclerosis. *Am J Pathol* 1969; 56: 111-128
- <sup>1</sup> Boushey C, Beresford S, Omenn G, Motulsky A. 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
- <sup>1</sup> Nygård O, Vollset S, Refsum H, Stensvold I, Tverdal A, Nordrehaug J et al. Total plasma homocysteine and cardiovascular risk profile. The Hordaland Homocysteine Study. *JAMA* 1995; 274: 1526-1533
- <sup>1</sup> Rodríguez JF, Escobales N, Cruz D, Banch H, Rivera C, Altieri P. Concentraciones totales de Homocisteína plasmática en pacientes puertorriqueños con cardiopatía isquémica. *Rev Esp Cardiol.* 2001; 54; 1411-6.
- <sup>1</sup> Gaubatz JW, Heideman C, Gotto AM, Morrisett JD, Dahlen GH. Human plasma lipoprotein(a)-structural properties. *J Biol Chem* 1983; 258: 4582-4589
- <sup>1</sup> Loscalzo J, Weinfeld M, Fless GM, et al. Lipoprotein (a), fibrin binding, and plasminogen activation. *Arteriosclerosis.* 1990; 10: 240-245.
- <sup>1</sup> Eric Boerwinkle E, Leffert C, Lin J, Lackner C, Chiesa G, Hobbst H. Apolipoprotein (a) Gene Accounts for Greater Than 90% of the Variation in Plasma Lipoprotein (a) Concentrations. *J. Clin. Invest* 1992; 90: 52-60.
- <sup>1</sup> MUTCHINICK OM, LOPEZ MA, LUNA L, WAXMAN J, BABINSKY VE, RYVEMCE Collaborative Group: *High Prevalence of the Thermolabile Methylenetetrahydrofolate Reductase Variant in Mexico: A Country with a Very High Prevalence of Neural Tube Defects.* *Mol Gen Met* 1999; 68: 461-7.
- <sup>1</sup> Danesh J, Collins R, Peto R. Lipoprotein (a) and coronary heart disease: meta-analysis of prospective studies. *Circulation.* 2000; 102: 1082-1085.
- <sup>1</sup> Boushey CI, Beresford SA, Omenn GS, Matulsky AG. A quantitative assessment of plasma homocysteine as a risk factor for cardiovascular disease. Probable benefits of increasing folic acid intakes. *JAMA.* 1995; 274: 1049-57.
- <sup>1</sup> De la Peña-Díaz A, Cardoso Saldaña G, Zamora-González J, Barinagarrementeria F, Loyau S, Izaguirre R, Anglés-Cano E. Functional approach to investigate Lp(a) in ischaemic heart and cerebral diseases. *Eur J of Clin Invest* 2003; 33: 99-105.
- <sup>1</sup> Morales JJ, Sánchez B, Verdejo J, Ponce de León S, Mutchinick OM. La hiperhomocisteinemia como factor de riesgo en una población mexicana. *Arch Cardiol Mex.* 2003; 73(1):S103-S105.
- <sup>1</sup> Cardoso G, Lema I, Yamamoto L, Zamora J, Romero C. Lp(a) and cardiovascular risk in mexicans; *Rev Invest* 1997;49:29-85.
- <sup>1</sup> Zamora J, Yamamoto K, Lerman I, Cardoso G, Fajardo A, Romero C. Clustering of metabolic disorders and hiperinsulinemia in Mexico City. *International journal of obesity* 1996;20:311-318.

<sup>1</sup> Koschinsky ML. Lipoprotein(a) and the link between atherosclerosis and thrombosis. *Can J Cardiol* 2004;20(suppl B):37B-43B.

<sup>1</sup> Nardulli M, Durlach V, Pepe G, Anglés-Cano E. Mechanism for the homocysteine-enhanced antifibrinolytic potential of lipoprotein(a) in human plasma. *Thromb Haemost.* 2005; 94:75-81.

<sup>1</sup> Harpel PC, Chang VT, Borth W. Homocysteine and other sulfhydryl compounds enhance the binding of lipoprotein(a) to fibrin: a potential biochemical link between thrombosis, atherogenesis, and sulfhydryl compound metabolism. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1992; 89: 10193-7.

<sup>1</sup> de la Peña-Díaz A , Cardoso-Saldaña G , Zamora-González J , Barinagarrementeria F, Izaguirre R Loyau S, Anglés-Cano E. Functional approach to investigate Lp(a) in ischaemic heart and cerebral diseases. *Eur J Clin Invest.* 2003 Feb;33(2):99-105.