

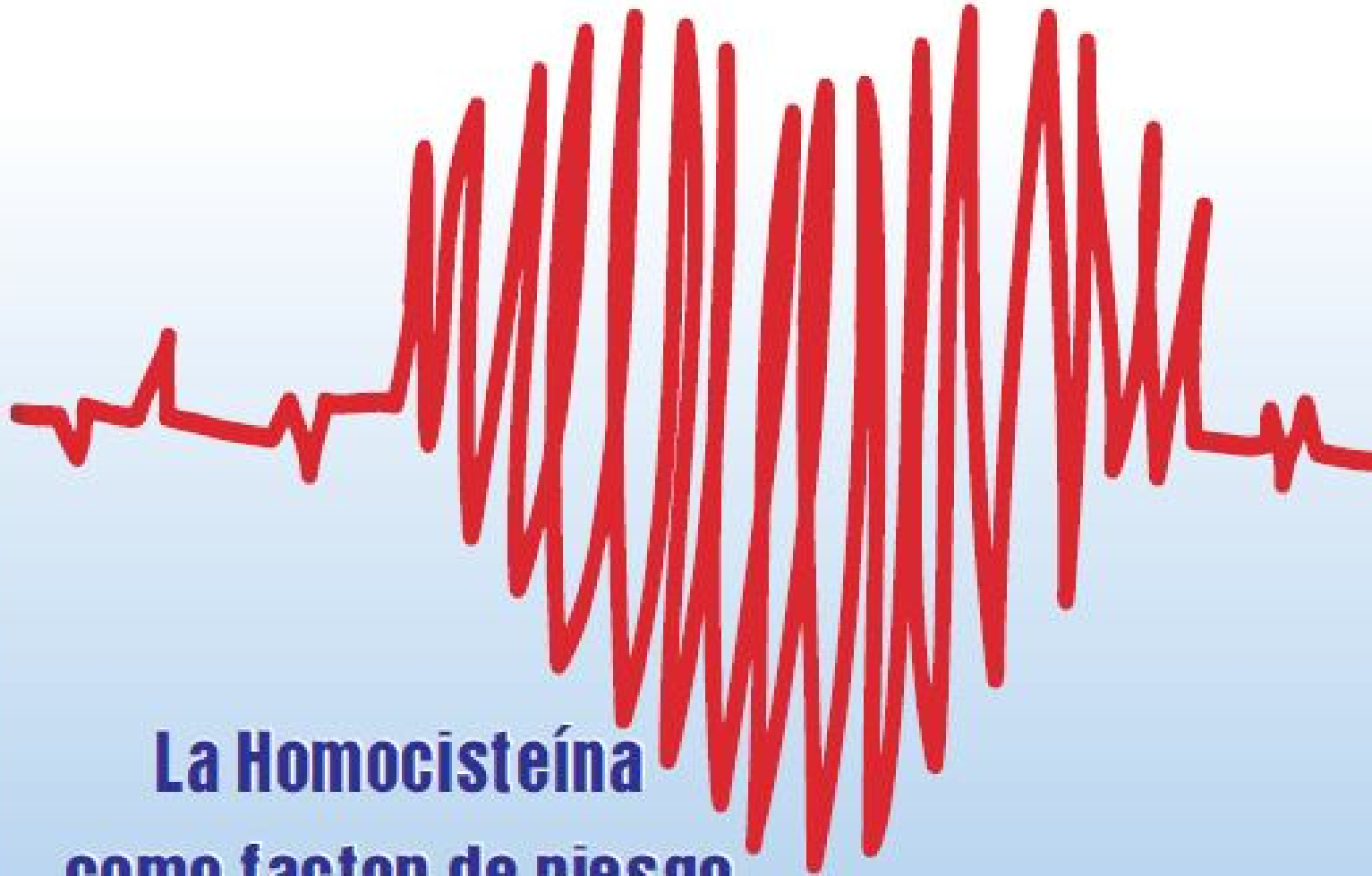
Facultad de Ciencias de la Salud.

Departamento de Ciencias Médicas y Quirúrgicas.

Programa de Doctorado "Avances en Medicina Interna"



Tesis Doctoral



La Homocisteína como factor de riesgo y de pronóstico a medio y largo plazo en el Infarto de Miocardio prematuro

Don Carlos Antonio Culebras Cáceres

2015



UNIVERSIDAD DE LAS PALMAS
DE GRAN CANARIA
Departamento de Ciencias Médicas y Quirúrgicas

Anexo I

**D. JUAN RAMÓN HERNÁNDEZ HERNÁNDEZ, SECRETARIO
DEL DEPARTAMENTO DE CIENCIAS MÉDICAS Y
QUIRÚRGICAS DE LA UNIVERSIDAD DE LAS PALMAS DE
GRAN CANARIA,**

CERTIFICA

Que el Consejo Ordinario de Departamento de Doctores en su sesión de fecha 28 de octubre de 2015, tomó el acuerdo de dar el consentimiento para su tramitación, a la tesis doctoral titulada: LA HOMOCISTEÍNA COMO FACTOR DE RIESGO Y DE PRONÓSTICO A MEDIO Y LARGO PLAZO EN EL INFARTO DE MIOCARDIO PREMATURO, presentada por el/la doctorando/a, Don Carlos Antonio Culebra Cáceres y dirigida por los doctores, Don Ricardo Chirino Godoy, Doña María Irudita Latasa.

Y para que así conste, y a efectos de lo previsto en el Artº 73.2 del Reglamento de Estudios de Doctorado de esta Universidad, firmo la presente en Las Palmas de Gran Canaria, a veintiocho de octubre de dos mil quince.



ANEXO II

UNIVERSIDAD DE LAS PALMAS DE GRAN CANARIA

Facultad de Ciencias de La Salud. Departamento de Ciencias Médicas y Quirúrgicas.
Programa de doctorado “Avances en Medicina Interna”.

Título de la Tesis

La Homocisteína como factor de riesgo y de pronóstico a medio y largo plazo en el Infarto de Miocardio prematuro

Tesis Doctoral presentada por Don Carlos Antonio Culebras Cáceres

Dirigida por el Doctor Don Ricardo Chirino Godoy

Dirigida por la Doctora Doña María Irudita Latasa

El Director,

La Directora,

El Doctorando

(Firma)

(Firma)

(Firma)

Las Palmas de Gran Canaria, a 23 de septiembre de 2015

Agradecimientos

Estoy especialmente agradecido con los directores de esta tesis, los Doctores Ricardo Chirino Godoy y María Irurita Latasa por sus estímulos, consejos y colaboración, además de haber aportado un gran esfuerzo personal para la consecución de este objetivo.

También quiero expresar mi reconocimiento a los médicos y profesionales de enfermería del servicio de Cardiología, del Servicio de Traumatología y de los Laboratorios de Hematología – Bioquímica del Hospital Universitario Insular de Gran Canaria por su ayuda y asistencia, gracias por su paciencia y comentarios de apoyo. De igual manera me siento agradecido por la participación de los pacientes que colaboraron en este trabajo ya que su colaboración permitió desarrollar este trabajo de investigación.

Por último, en lo personal, mi total gratitud y amor a mi esposa y amiga Pepi, por su maravilloso apoyo, consejos y comprensión. También para mis hijos Sarah y Carlos unos incondicionales en todo momento, para que les quede el recuerdo de un proyecto realizado. A Adriana, mi más reciente estímulo vital.

Índice de contenidos

Índice

0. – INTRODUCCIÓN	1
1. - EPIDEMIOLOGÍA DE LA ECV	2
2. - ENFERMEDAD CORONARIA	4
3. - CLASIFICACIÓN DE LAS LESIONES ATERTROMBÓTICAS	6
4. - ATERTROMBOSIS CORONARIA.	9
4.1 - Aterosclerosis coronaria.	9
4.2 - Trombosis coronaria.	10
4.3 - Plaquetas, fibrina y carga trombótica.	10
4.4 - Trombosis dinámica.	11
4.5 - Estenosis preexistente.	11
5. - FISIOPATOLOGÍA DE LA ISQUEMIA MIOCÁRDICA.	12
5.1 - Enfermedad coronaria aguda.	12
5.2 - Angina inestable	12
5.3 - Infarto de Miocardio (IM)	12
6. - PATOGENIA DEL IAM	13
6.1 - Historia natural del infarto miocardio agudo	14
6.2 - Incidencia de Infarto agudo de miocardio en España.	15
6.3 - Letalidad de la población tras un Infarto Agudo de Miocardio.	15
7. - FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR	17
7.1 - Factores de Riesgo en España	21
8. - RIESGO CARDIOVASCULAR Y RIESGO CORONARIO	21
9. - FACTORES DE RIESGO	25
9.1 - Edad y sexo	25
9.2 - Menopausia	26
9.3 - Antecedentes familiares	26
9.4 - Dislipemia o hipercolesterolemia	27
9.5 - Tabaquismo	28
9.6 - Hipertensión arterial	29

9.7 - Diabetes Mellitus	29
10. - OTROS FACTORES DE RIESGO ACEPTADOS.	31
10.1 – Dieta	31
10.2 - Obesidad	31
10.3 - Sedentarismo y ejercicio físico	32
10.4 - Factores psicosociales	33
11. - FACTORES MENOS ACEPTADOS Y EN OCASIONES CUESTIONADOS	34
11.1 - Características étnicas	34
11.2 - Peso al nacer	34
11.3 - Alcohol	34
11.4 - Anticoceptivos orales	34
11.5 - Hipertrofia ventricular izquierda	35
11.6 - Hipertrigliceridemia	35
11.7 - Hiperinsulinemia	35
11.8 - Drogas	36
11.9 - Radiación Mediastínica	36
11.10 - Recuento de Leucocitos	36
11.11 - Hipotiroidismo	36
11.12 - Estrógenos	37
11.13 - Insuficiencia renal crónica	37
12. - FACTORES DE RIESGOS EMERGENTES, NUEVOS O DE EVIDENCIA CUESTIONADA	38
12.1 - Lipoproteína(a)	38
12.2 - LDL densas	38
12.3 - Marcadores de la inflamación	39
12.4 - Agentes infecciosos	39
12.5 - Factores hemostáticos	39
12.6 - Óxido Nítrico	40
12.7 - Homocisteína	41
13. - HOMOCISTEINEMIA	41
13.1 - Metabolismo de la homocisteína	42
13.2 - Formas moleculares de homocisteína en plasma	44
14. - DETERMINANTES FISIOLÓGICOS DE LA CONCENTRACIÓN DE HOMOCISTEÍNA	44
14.1 - Edad	45

14.2 - Sexo	45
14.3 - Menopausia y embarazo	46
14.4 - Raza	46
14.5 - Causas hereditarias	46
14.5.1- Deficiencia de cistationina B sintetasa (CBS)	46
14.5.2 - Alteraciones de la remetilación	47
14.6 - Adquiridas	48
14.6.1 - Nutricionales	48
14.6.1.a - Déficit de Folato	48
14.6.1.b - Déficit de vitamina B12	49
14.6.1.c - Déficit de vitamina B6	49
14.6.1.d - Déficit de vitamina B2	50
14.7. Enfermedades que elevan el nivel de homocisteína en plasma	50
14.7.1 - Factores de riesgo cardiovasculares	50
14.7.2 - insuficiencia cardíaca	51
14.7.3 - Insuficiencia renal	51
14.7.4 - Hepatopatía	51
14.7.5 - Enfermedad tiroidea	51
14.7.6 - Trasplantes	52
14.7.7 - Esterilidad masculina	52
14.7.8 - Demencias	52
14.7.9 - Cáncer	52
14.7.10 - Enfermedades reumáticas	52
14.7.11 - Tratamientos farmacológicos	52
14.7.11.a - Anti-folatos	53
14.7.11.b - Anti-vitaminas B12	53
14.7.11.c - Antagonistas de la Vitamina B6	53
14.7.12 - Determinantes de estilo de vida	
15. - CONCEPTO DE HIPERHOMOCISTEÍNEMIA	54

16. - HOMOCISTEÍNA Y RIESGO DE ENFERMEDAD VASCULAR	54
16.1- Relación entre homocisteína y arterioesclerosis	55
16.1.a - Hiperhomocistinemia y enfermedad cerebro vascular	56
16.1.b - Hiperhomocisteinemia y patología arterial periférica	56
16.1.c - Hiperhomocisteinemia y enfermedad coronaria	57
16.2 - Hiperhomocisteinemia y trombosis venosa	58
16.3 - Hiperhomocisteína y precocidad de la enfermedad coronaria	58
16.4 - Hiperhomocisteína factor pronóstico tras un IM	58
16.5 -Tratamiento para la hiperhomocistina	58
 JUSTIFICACIÓN PARA ESTE ESTUDIO	 59
17. – OBJETIVOS	59
 18. - METODOLOGÍA	 60
18.1 - Diseño del estudio	60
18.2 – Casos	60
18.3 – Controles	60
18.4 - Criterios de inclusión	60
18.5 - Criterios de exclusión	61
18.6 - Reclutamiento y predeterminación de las muestras	61
18.7 - Variables del estudio	62
18.8 - Consentimiento informado.	63
 19. - MÉTODO DE DETERMINACIÓN DE LAS VARIABLES PRINCIPALES	 64
19.1 – Homocisteína	64
19.1.1 - Consideraciones preanalíticas	64
19.1.2 - Aspectos metodológicos	64
19.1.3 - Determinación basal	65
19.1.4 - Determinación postmetionina	66
19.2 - Folatos	67
19.3 - Vitamina B 12	68
 20. - ANÁLISIS ESTADÍSTICOS	 69
 21. - RESULTADOS.	 70
21.1 - Características generales de la serie	70
21.2 - Asociación de los grupos con variables socioeconómicas	71
21.3 - Incidencia de factores de riesgo en la serie	71

21.4.- Nivel de conocimiento de los individuos acerca de los factores de riesgo cardiovasculares	72
21.5 – Niveles de homocisteína, folatos y vitamina B12 en la población de estudio	73
21.6 – Influencia de los factores de riesgo sobre la concentración de homocisteína, folatos, y vitamina B12	78
21.7- Correlación entre niveles de homocisteína con otras variables cuantitativas analizadas	83
21.8 - Análisis multivariable de la contribución de diversas variables sobre los niveles séricos de homocisteína	87
21.9 - Análisis univariante de la asociación de la homocisteína con el infarto agudo de miocardio	88
21.10- Análisis multivariante de la asociación independiente de la homocisteína con la presencia de infarto	93
21.11 - La homocisteína como posible factor condicionante de la evolución clínica de los pacientes con infarto	96
22.- DISCUSIÓN	101
23.- LIMITACIONES	113
24. - CONCLUSIONES	115
25.- ANEXOS	117
26.- BIBLIOGRAFÍA	120

INTRODUCCIÓN

A pesar de los avances significativos en la prevención, diagnóstico y tratamiento de la Enfermedad Cardiovascular (ECV), esta patología continúa siendo la primera causa de mortalidad y morbilidad en la mayoría de los países industrializados y con tendencia a aumentar en los países emergentes. Esto la convierte en un problema de salud pública de primera magnitud, tanto por la mortalidad que causa como por la incapacidad que genera y por el incremento exponencial del coste económico que implica su diagnóstico y tratamiento, así como las pérdidas laborales que ocasiona (1).

1.- EPIDEMIOLOGÍA DE LA ECV

Conocer el impacto de esta enfermedad y su evolución es fundamental para evaluar la efectividad del tratamiento y organizar los recursos destinados a la misma. Está demostrada que la aterosclerosis es la etiología subyacente de la ECV.

La aterosclerosis es un proceso patológico adquirido que ocurre por la interacción de factores genéticos, susceptibilidad individual y factores ambientales que comienza de forma silente y aparentemente benigna en la infancia. No presenta sintomatología hasta que se complica a partir de la tercera o cuarta década de vida, cuando la obstrucción o rotura de una placa induce isquemia en el territorio irrigado por esa arteria (2). Las complicaciones trombóticas de la ECV constituyen la principal causa de morbi-mortalidad a partir de los 35 años, tanto en mujeres como en hombres (3).

Aunque la ECV es una sola enfermedad, tiene diversas expresiones clínicas que incluyen la cardiopatía isquémica (CI), la enfermedad cerebro-vascular isquémica (EVC), la enfermedad vascular periférica (EVP), enfermedad renal y muerte súbita.

La ECV es la principal causa de muerte en todo el mundo. Se calcula que en 2012, murieron por esta causa 17,5 millones de personas en el mundo, lo cual representa un 31% de todas las muertes registradas. De estas muertes, 7,4 millones se debieron a la cardiopatía coronaria y 6,7 millones a la EVC. Más de tres cuartas partes de las defunciones por ECV se producen en los países donde las personas se encuadran en el segmento con ingresos económicos de niveles bajos y medios (4). La mortalidad muestra gran variabilidad según áreas geográficas concretas y es dependiente de factores genéticos, económicos-sociales y culturales. (Figura 1I)

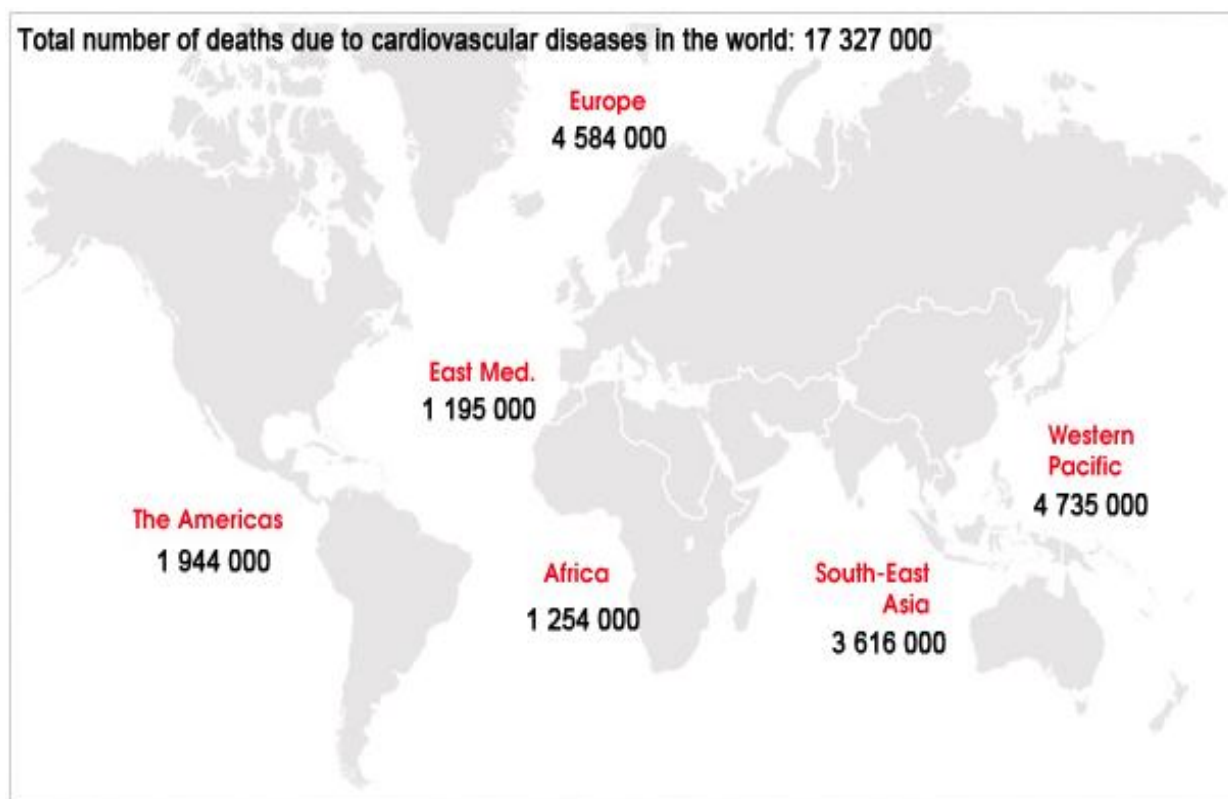


Figura 1I. Mortalidad por enfermedad cardiovascular en el mundo

En los últimos años se ha invertido mucho esfuerzo en la investigación de los factores de riesgo que influyen en la ECV, aunque su impacto en términos de Salud Pública siga siendo limitado. Las principales contribuciones a la reducción de la morbilidad y la mortalidad por ECV proceden de estrategias básicamente poblacionales sobre los factores de riesgo específicos que afectan a la población global, más que de los avances en los tratamientos (5). Por ello, la mortalidad por ECV que había mantenido una tendencia alcista en las últimas tres décadas parece haberse estabilizado. De hecho, desde finales de los años sesenta la tasa de mortalidad ha descendido sobre todo en varones. En países como Japón, EEUU, Australia o Francia, entre otros, este descenso es de un 25-50% (6). Pero todavía algunos países del centro y este de Europa mantienen tasas crecientes de mortalidad CV, atribuidas a la rápida adopción de un estilo de vida parecido al occidental (7). Aunque los datos de mortalidad global son alentadores, la morbilidad por ECV continúa aumentando.

En España, la ECV es la primera causa de mortalidad para ambos sexos, si bien es verdad que en los últimos años se observa un progresivo descenso de la

mortalidad ajustada por edad en dos de sus principales patologías, la enfermedad coronaria y la enfermedad vascular cerebral. Así, en el 2007, la ECV fue la responsable del 32% del total de muertes en España. De todas ellas la más frecuente fue la CI, que produjo un 30% del total de las muertes por ECV (37% varones, 24% mujeres). Le siguió EVC con un 27% (28% mujeres, 25% hombres). Por tanto, entre una y otra sumaron casi el 60% de la mortalidad CV. En el 2014, el Instituto Nacional de Estadística (INE), publica que la muerte por ECV en el 2012 fue 30,3% de la mortalidad total (122.097 fallecidos de los 402,950 que se produjeron). La causa más frecuente de la misma volvía a ser la CI (28.5%), seguida la EVC (27%). Por lo tanto, estos datos nos indican que en esos años hubo un descenso de casi 7 puntos en el porcentaje de mortalidad por ECV (8).

2.- ENFERMEDAD CORONARIA

La enfermedad coronaria se comporta como dos enfermedades diferentes que coexisten y se suceden. La primera es crónica, silente, inflamatoria y aparentemente benigna, hasta que la ruptura de una placa, comúnmente poco estenosante, induce una complicación trombótica aguda. La rapidez de progresión de esta enfermedad varía de un individuo a otro e incluso dentro de las arterias de un mismo individuo (9). Los motivos de esta variabilidad y vulnerabilidad arterial individual dependen de los estímulos aterogénicos y trombóticos de cada individuo y todavía mal definidos.

Las observaciones angiográficas y anatomopatológicas indican que la progresión de la enfermedad coronaria está compuesta de dos procesos, uno fijo, lento y poco reversible que causa un estrechamiento de la luz arterial, al que llamamos “**ateroesclerosis**” y otro dinámico, reversible, que se puede sumar a la progresión lenta de una forma súbita e impredecible en función del grado de oclusión, a la que llamamos “**trombosis**”.

Simplificando, las lesiones coronarias sintomáticas están formadas por una combinación, en grado variable de aterosclerosis y trombosis aguda, conocido como aterotrombosis.

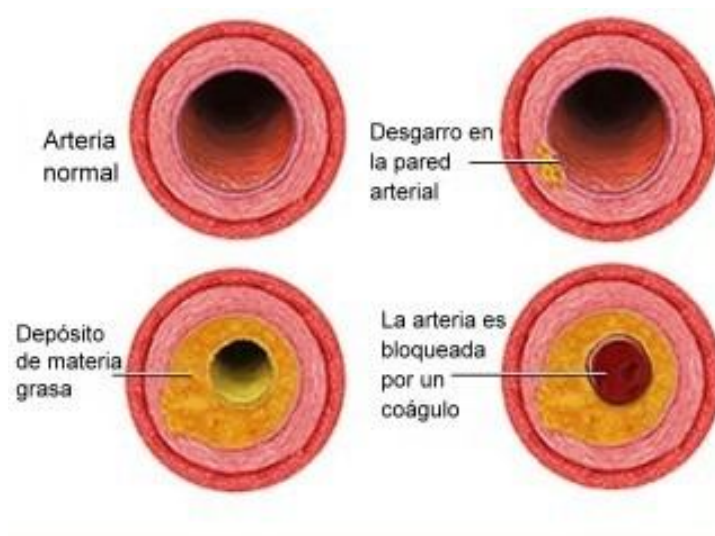


Figura 2I. Proceso aterotrombótico.

La aterotrombosis es una enfermedad sistémica que afecta a la intima de las arterias grandes y medianas, como la aorta, carótidas, coronarias y arterias periféricas. Pueden producirse alteraciones secundarias en la media y la adventicia subyacentes, en especial en las fases avanzadas de la enfermedad (10). Por razones aún poco claras, algunas arterias como la humeral y la mamaria interna son resistentes a la enfermedad mientras las coronarias epicárdicas son muy vulnerables.

En general, las placas aterotrombóticas están formadas por los siguientes elementos: 1) matriz extracelular de tejido conjuntivo, que incluye colágeno, proteoglicanos y fibras elásticas de fibronectina; 2) colesterol cristalino, ésteres de colesterol y fosfolípidos; 3) células como macrófagos, linfocitos T y musculares lisas; 4) trombos y 5) depósitos de calcio (11,12).

3.- CLASIFICACIÓN DE LAS LESIONES ATERTROMBÓTICAS

Aunque hay muchas clasificaciones histológicas de las lesiones ateroscleróticas y todas se parecen, se quiere destacar dos de ellas, la de Stary HC y la propuesta por la Sociedad Americana del Corazón (13,14).

La primera lesión vascular que aparece, es un **engrosamiento en la intima arterial** (EIA) (15). Son zonas de ligero engrosamiento en las arterias coronarias que se inician en la infancia y son consecuencia de variaciones fisiológicas en las fuerzas tensiles y de cizallamiento a las que se someten las arterias. El engrosamiento puede ser excéntrico o concéntrico y en ocasiones difuso. En los engrosamientos se distinguen dos capas: una interna rica en proteoglicanos y pobre en fibras elásticas y otra externa más próxima a la media, formada por una capa muscular y elástica.

Al engrosamiento de la intima, le siguen **las placas en fase 1**: son pequeñas, y afectan a los menores de 30 años. Estas placas incluyen diferentes tipos de lesiones; las de Tipo I formadas por células espumosas o macrófagos, no incrementan el grosor de la pared. Las lesiones de tipo II, conocidas como **estrías grasas**, son lesiones visibles en la íntima arterial, que tienen aspecto de estrías amarillentas. Causan un ligero engrosamiento de la pared arterial que no afecta al flujo sanguíneo. Están formadas por macrófagos, células de músculo liso y depósitos lipídicos extracelulares. La lesión de tipo III, conocida como **preateroma o lesión intermedia**, es una especie de puente entre la lesión menor y la avanzada. Está constituida por células de músculo liso rodeadas por tejido conjuntivo extracelular, fibrillas y depósitos de lípidos.

Las placas en fase 2, son lesiones no necesariamente estenóticas, propensas a la rotura por su elevado contenido lipídico. Por su morfología se clasifican en: lesiones tipo IV, considerada como avanzada o severa debido a la desorganización de la estructura de la pared arterial. La forman acúmulos celulares confluentes, gran cantidad de lípidos extracelulares entremezclados con tejido fibroso; las lesiones tipo Va, conocidas como **fibroateroma**, con un gran núcleo

lipídico extracelular revestido por una fina cubierta fibrosa. Las placas de fase 2 pueden evolucionar a placas fases 3 y 4, y cualquiera de éstas puede progresar a una placa fibrosa o tipo 5.

Las placas de fase 3, son lesiones tipo VI agudas “complicadas”, son lesiones procedentes de las tipo IV o Va que tras la ruptura forman un trombo de pared. Los cambios de la geometría de una placa rota, y la organización del trombo mural con tejido conjuntivo, pueden conducir a la formación de lesiones oclusivas y fibrosas, características de las lesiones de tipo Vb o Vc de la fase 5. Son lesiones avanzadas con escasos lípidos y pueden producir isquemia. La isquemia mantenida puede estimular el desarrollo de circulación colateral protectora y llegando, en ocasiones, a provocar oclusiones completas silentes.

Las placas en fase 4, están formadas por un trombo oclusivo y puede causar un síndrome coronario agudo. La ruptura de placas incluso en lesiones mínimamente estenóticas puede inducir una trombosis oclusiva aguda, aunque en presencia de un estado de hipercoagulabilidad los trombos oclusivos pueden asentar en lesiones gravemente estenóticas.

Tanto las placas de fase 3 como de la fase 4 pueden evolucionar a una lesión oclusiva y fibrótica de tipo Vb o Vc de la fase 5.

TABLA 11. CLASIFICACIÓN MODIFICADA DE LA AHA BASADA EN DESCRIPCIÓN MORFOLÓGICA. (14).

- **1 Engrosamiento de la íntima.** Acúmulo anormal de células musculares lisas (CML) en la íntima en ausencia de lípidos o células espumosas.
- **2 Xantoma de la íntima o estría grasa.** Acúmulo de células espumosas, sin núcleo lipídico o necrótico, ni cápsula fibrosa. Lesiones que frecuentemente regresan.
- **3 Engrosamiento patológico de la íntima** por proliferación de CML presentes en la matriz rica en proteoglicanos con áreas de lípidos extracelulares sin necrosis. Sufren erosión con trombosis luminal. El trombo suele ser mural y raramente oclusivo, sin contacto directo con el núcleo lipídico necrótico.
- **4 Ateroma con cápsula fibrosa.** Posee un núcleo lipídico necrótico bien formado, envuelto en una cápsula fibrosa. También puede tener un trombo luminal sobre una erosión. El trombo suele ser mural raramente es oclusivo y nunca estará en contacto directo con el núcleo lipídico necrótico.
- **5 Ateroma con cápsula fibrosa delgada.** Se caracteriza por una cápsula fibrosa fina, infiltrada por macrófagos y linfocitos T, con escasas CML y un núcleo lipídico necrótico subyacente. Se puede encontrar hemorragia o fibrina su interior. La disrupción de la cápsula fibrosa induce un trombo que estará en contacto directo con el núcleo lipídico, resultando con frecuencia oclusivo.
- **6 Nódulo calcificado.** Calcificación nodular eruptiva sobre una placa fibrocalcificada subyacente, el trombo que se forma no genera oclusión.
- **7 Placa fibrocalcificada.** Placas ricas en colágeno con gran cantidad de áreas de calcificación y pocas células inflamatorias. También se puede observar un núcleo lipídico necrótico pero sin trombos. En este tipo de lesiones puede haber una estenosis importante.

4.- ATEROTROMBOSIS CORONARIA

4.1- Aterosclerosis coronaria

Los pacientes con cardiopatía isquémica presentan numerosas placas ateroscleróticas en sus arterias coronarias que difieren notablemente en cuanto a composición, tamaño, localización o por su tendencia a la excentricidad. Sólo algunas protruyen tardíamente hacia la luz vascular, pudiendo comprometer el flujo aunque la afectación de pared vascular sea avanzada.

Factores que contribuyen a los síndromes coronarios agudos.

- **Placas vulnerables.** Propensas a la rotura, son placas blandas inflamadas. Su riesgo de ruptura dependerá en mayor medida de su composición más que de su tamaño o el grado de estenosis que inducen (16). La prueba definitiva de vulnerabilidad es encontrar roturas superficiales. Son placas:
 - 1) Núcleo rico en lípidos relativamente grande.
 - 2) Cubierta fibrosa fina en torno al núcleo.
 - 3) Inflamación persistente, con degradación de la cubierta fibrosa.
 - 4) Ausencia de células de músculo liso con deterioro de la cicatrización.
- **Ruptura de placas.** La ruptura de una placa es probablemente, el resultado de una interacción dinámica entre alteraciones intrínsecas de la placa (vulnerabilidad) y fuerzas extrínsecas aplicadas (desencadenantes) (17).
- **Vasoconstricción localizada.** En la mayoría de los casos coexisten ruptura de placa y vasoconstricción o vasospasmo, siendo probablemente la ruptura el desencadenante del espasmo (18). En los procesos coronarios agudos es frecuente la vasorreactividad coronaria anormal, limitado al área de lesión, producto de la liberación de sustancias vasoactivas (endotelina -1,

serotonina, tromboxano A₂) tras la ruptura de la placa y la formación del trombo sobreañadido (19, 20).

- **Las placas vulnerables favorecen el remodelado.** Hay pruebas claras de que en las fases iniciales de la aterosclerosis se produce un remodelado activo (9). Inicialmente, se pensó que la formación de una placa aterosclerótica se asociaba a un agrandamiento vascular compensatorio, que preservaba la luz vascular, remodelado positivo. Estudios muy recientes sugieren que el remodelado puede ser bidireccional.

4.2- Trombosis coronaria

La mayoría de las trombosis coronarias mortales ocurren por rotura súbita de una placa vulnerable, aunque a veces sean simples erosiones que inducen menor trombosis.

Las roturas superficiales son frecuentes y contribuyen al crecimiento de las placas, inducen pequeños trombos murales, donde sólo ocasionalmente ocupan toda la luz, poniendo en peligro la vida del paciente. Los determinantes de la respuesta trombótica tras la rotura de la placa son:

- a) Sustrato trombogénico local.
- b) Alteraciones locales de flujo.
- c) Propensión a la trombosis sistémica.

4.3- Plaquetas, fibrina y carga trombótica

En la trombosis coronaria, la obstrucción se inicia por agregación plaquetaria; la generación de fibrina estabiliza el frágil trombo inicial, favoreciendo su persistencia.

Tras la rotura de la placa, un tapón plaquetario y macroscópicamente blanco, ocluye la luz, la sangre se estanca, proximal y distal a la oclusión y el coágulo crece por estasis, transformándose en un coágulo rojo macroscópicamente.

4.4- Trombosis dinámica.

La respuesta trombótica a la ruptura de placas es dinámica; trombosis y trombólisis coexisten y compiten, asociadas a vasoespasmo, causando obstrucciones intermitentes y embolismos dístales que afectan a la microvasculatura que pueden impedir la perfusión miocárdica correcta tras la recanalización de la arteria responsable obstruida.

4.5- Estenosis preexistente

La inmensa mayoría de los infartos de miocardio tienen su origen en lesiones que, antes del episodio agudo, carecían de trascendencia hemodinámica y los sujetos muy probablemente estaban asintomáticos. En los infartos, numerosas trombosis oclusivas ocurren sobre placas poco importantes que sólo causaban estenosis leve. Por lo que una trombólisis precoz y con resultado satisfactorio, sólo debería dejar una estenosis vascular leve o moderada.

Las lesiones coronarias estenóticas y fibrosas con frecuencia coexisten con lesiones menores, que incrementan de forma acumulativa el riesgo de episodios agudos. Además, las lesiones vulnerables y más peligrosas tienden a preservar la luz (remodelado positivo) y pueden aparecer angiográficamente como poco importantes, mientras que las lesiones generalmente severas pero muy fibrosas (remodelado negativo) son angiográficamente muy significativas (21,22).

5.- FISIOPATOLOGÍA DE LA ISQUEMIA MIOCÁRDICA

Para mantener su estructura y función todos los órganos necesitan aporte de oxígeno y nutrientes; el miocardio a su vez precisa de esos aportes para mantener su función de bombear sangre al resto de órganos. Numerosos factores determinan un delicado equilibrio entre el aporte y la demanda de oxígeno miocárdico, pues en cuanto la demanda supera al aporte de oxígeno se produce isquemia.

5.1.- Enfermedad coronaria aguda

Los síndromes coronarios agudos (SCA) se caracterizan por un desequilibrio entre aporte y demanda miocárdica de oxígeno (23). La causa más común es un trombo que se desarrolla sobre una placa ateromatosa ulcerada. Sus manifestaciones son muy variables y van desde la muerte súbita a la isquemia silente, pasando por el infarto y la angina inestable (24).

5.2.- Angina inestable

Ocupa el centro del espectro de la isquemia miocárdica, entre la angina estable y el infarto de miocardio. Se asocia habitualmente a una obstrucción importante, pero no completa, de una arteria coronaria (25). No hay necrosis miocárdica y clínicamente cursa como angina de reciente comienzo o progresiva en los 60 días previos o como angina rápidamente progresiva en las primeras 24 horas del inicio de un infarto de miocardio (24).

5.3.- Infarto de Miocardio (IM)

El infarto de miocardio se ha definido desde varias perspectivas diferentes relacionadas con sus características clínicas, electrocardiográficas, bioquímicas o anatomopatológicas. Se acepta que el término infarto de miocardio supone la necrosis de miocitos cardíacos, consecuencia de isquemia prolongada y grave. En la mayoría de los casos, la isquemia se debe a la oclusión trombótica total o subtotal de una arteria coronaria epicárdica que se puede agravar por vasoconstricción,

reduciéndose el flujo sanguíneo anterógrado con privación de oxígeno al miocardio (26).

Tabla 21. Definición de infarto de miocardio de la Sociedad Europea de Cardiología y el Colegio Americano de Cardiología (European Society of Cardiology y American College of Cardiology).

Cursa con un ascenso y caída típica de las troponinas o un incremento más rápido con disminución (CK-MB) de los marcadores bioquímicos de necrosis miocárdica con al menos uno de los siguientes elementos:

- Síntomas de isquemia.
- Aparición de onda Q patológicas en el ECG.
- Indicios de isquemia electrocardiográfica (elevación o depresión del segmento ST).
- Necesidad de intervencionismo coronario.
- Hallazgos anatomopatológicos de infarto de miocardio.

6.- PATOGENIA DEL IAM

La presentación clínica y su evolución dependen de la localización de la obstrucción, la intensidad y duración de la isquemia miocárdica o la presencia de circulación colateral. En el infarto de miocardio **con elevación del ST prevalece la trombosis oclusiva y persistente**. Entre dos tercios y tres cuartas partes de los trombos coronarios mortales, el detonante es la rotura súbita de una placa vulnerable (27). El resto se puede explicar por la presencia de mecanismos peor definidos como la erosión de una placa. Hasta tres cuartas partes de los trombos relacionados con infartos parecen evolucionar sobre placas que provocaban estenosis leve o moderada antes de su ruptura y después de la trombólisis (27).

No obstante, es más probable que las estenosis importantes provoquen cambios en la geometría de la placa y estos cambios pueden incrementar la isquemia y su oclusión (28). El infarto de miocardio provocado por una oclusión arterial coronaria completa comienza a desarrollarse tras 15-30 minutos de isquemia grave sin flujo anterógrado ni colaterales y progresa del subendocardio hacia el subepicardio en un patrón dependiente de tiempo (fenómeno del frente de onda). La

reperfusión, incluido el reclutamiento de colaterales, puede salvar al miocardio en riesgo de necrosis, mientras que un flujo subcrítico persistente puede ampliar el plazo de tiempo para conseguir el rescate miocárdico mediante la reperfusión completa.

La respuesta trombótica ante la rotura de una placa se asocia a menudo a vasoespasmo, lo que provoca obstrucción intermitente del flujo y embolias distales (29). Estas últimas originan obstrucciones microvasculares, que pueden evitar la reperfusión miocárdica satisfactoria incluso con arterias epicárdicas permeables (30).

6.1.- Historia natural del infarto miocardio agudo

Diferentes estudios comunitarios han demostrado que la mortalidad global del infarto agudo en el primer mes del suceso, es de un 30-50% y aproximadamente la mitad de éstos tienen lugar en las dos primeras horas. Esta alta mortalidad inicial parece haberse modificado poco en los últimos 30 años (31).

Inicialmente la mortalidad hospitalaria en la fase aguda alcanzaba un 25-30%, antes de la aparición de las unidades coronarias en los centros hospitalarios: con la apertura de las mismas se redujo hasta un 18% (32). La instauración de nuevos fármacos como los fibrinolíticos, el ácido acetilsalicílico, entre otros antiagregantes, y las intervenciones coronarias en fase aguda han reducido la mortalidad global en el primer mes al 6-7% (33).

Los principales predictores de mortalidad hospitalaria en un IAM son la edad, los antecedentes médicos, la extensión del infarto, su localización, la tensión arterial inicial baja, la clase Killip en el momento del ingreso y la extensión de la isquemia expresada por la elevación o el descenso del segmento ST en el electrocardiograma (34).

6.2.-Incidencia de Infarto agudo de miocardio en España.

Los datos de incidencia de IAM en la población proceden de los estudios MONICA-Cataluña (35), REGICOR (36) e IBERICA (37). Estos estudios proporcionaron datos de los años 1985 a 1998, periodo en el que la redefinición del IAM aún no estaba publicada (23).

Este último estudio IBERICA, confirmó una importante variabilidad de incidencia entre la diferentes zona estudiadas. Desconocemos las causas de la misma, no explicada de forma global, por diferencias en la prevalencia de los factores de riesgo CV, lo que nos hace pensar que tan importante como la presencia de estos factores es la intensidad de los mismos y la existencia o no de factores de protección (dieta, ejercicio...) (38).

En año 2000 se concreta la nueva redefinición del IAM y con ello se apreció un aumento de su incidencia y en general de los SCA. Así en el estudio RECALCAR (39), se observó que en el Sistema Nacional de Salud (SNS), español hubo 100.993 episodios diagnosticados como infarto de miocardio durante 2009-2010, unos 10.000 eventos más que la década pasada. Estos datos no cuantifican los ingresos con este diagnóstico en otros hospitales no adscritos al Sistema Nacional de Salud. Este aumento se atribuyó a tres razones: 1) la redefinición de IAM; 2) el envejecimiento de la población; 3) mejoras en la supervivencia, lo que favorece los reinfartos.

Cálculos estimativos realizados por Dégado IR (40), nos dicen que en España durante el 2013 habría 115.752 casos de SCA, con 36% de mujeres. El 73% ingresó en un centro hospitalario y distribuyéndose en un 38% de SCA con elevación del ST, un 56% sin elevación del ST y un 6% de no clasificados.

6.3- Letalidad de la población tras un Infarto Agudo de Miocardio.

La nueva definición del IAM también ha afectado a las estadísticas de letalidad en España después de año 2000. También existe una gran variabilidad en

la letalidad y en la incidencia del evento en las diferentes zonas o regiones del estado. Los datos actuales, ya en el contexto de la nueva definición del IAM, han mejorado. Así, Dégano LR (40), estima la mortalidad pre y hospitalaria, a 28 días tras un SCA, en el 34% y dentro de este dato el IM es de un 39%, cifras claramente inferiores a las recogidas en el estudio MONICA y REGICOR. En caso de estimar solamente la mortalidad hospitalaria y a 28 días del SCA, el dato era de 10% y a los 6 meses de un 11%. La razón de esta disminución resulta controvertida, en primer lugar, porque ahora se diagnostican muchos infartos pero también muchos de estos son muy pequeños con lo que se reduce la mortalidad y mejora el pronóstico. En segundo lugar, se justifica por los avances terapéuticos. Se pueden ver datos más recientes que se han obtenido en el estudio DIOCLES (41), donde la mortalidad hospitalaria fue de 4.1% (2.4-7.8%) según el tipo de SCA.

Tabla 3I. Incidencia y letalidad del IAM en España

	V. ♂ 25-74 a	V. ♂ ≥75 a	M. ♀ 25-74 ^a	M. ♀ ≥75 a
MONICA-Cataluña (1985-97)				
Incidencia anual (n/100000).	209		56	
Letalidad a 28 días	46%		53%	
IBERICA (1997-98)				
Incidencia anual	207		53	
REGICOR 1990-98				
Letalidad a 28 días	42%		45%	
Re-definición año 2000				
Dégano LR				
Incidencia anual	263	1742	77	1092
Mortalidad poblacional 28 días	23%	53%	24%	55%
Hospitalizados				
Mortalidad a 28 días	7%	18%	10%	19%
Mortalidad a 6 meses	9%	38%	11%	45%
Estudio DIOCLES-SCACEST				
Mortalidad hospitalaria	6,6%			
Mortalidad a 28 días	8%			

7.- FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR

La epidemiología cardiovascular y la cardiología preventiva basada en la evidencia han evolucionado en torno al concepto de riesgo cardiovascular que actualmente constituye un elemento fundamental de la evaluación clínica y la toma de decisiones.

El concepto de riesgo cardiovascular lo acuñaron los investigadores del estudio de Framingham en la década de los cincuenta (42) y se utiliza para definir un conjunto de características, genéticas o adquiridas que incrementan la probabilidad de padecer o fallecer de una enfermedad cardiovascular (ECV) de origen aterosclerótico. Entre las características de estos factores destacan las diferencias en distribución entre poblaciones y que no siempre son necesarios y/o suficientes para el desarrollo de una cardiopatía.

Los factores de riesgo cardiovascular (FRCV) se pueden clasificar en base a diferentes y variados criterios (tabla 4i, 5i, 6i):

- 1) Por su grado de independencia; son aquellos FRCV en los cuales su poder predictivo no desaparece al ajustarlo para otros factores de riesgo a los que se pueda asociar (43).
- 2) Por ser modificables o no; modificables son aquellos FRCV que se puede eliminar o disminuir su intensidad mediante una intervención o medida concreta.
- 3) Convencionales (tradicionales) o no convencionales (emergentes). Convencionales son aquellos cuya asociación con la enfermedad está ampliamente demostrada en estudios epidemiológicos prospectivos. Los no convencionales, serían factores de reciente descubrimiento y aquellos cuya evidencia no ha sido aún firmemente sustentada.
- 4) Por ser causales, condicionales, predisponentes, con el grado de desarrollo y extensión de la placa de ateroma. Los causales, serían aquellos FRCV con una fuerte evidencia de asociación con la enfermedad; condicionales, son los que se asocian con la enfermedad pero la evidencia no

es definitiva; predisponentes, serían aquellos FRCV que ejercen su acción a través de otros factores intermedios, causales o condicionales (44) (Tablas 4I y 5I).

Tabla 4I. Principales factores de riesgo cardiovascular

	Modificables	No modificables
Convencionales	Tabaquismo Hipertensión Arterial Exceso de LDLc Déficit de HDLc Diabetes Mellitus	Edad Sexo masculino Menopausia Historia familiar prematura (> 55♂, >65♀) Antecedentes de isquemia previo
No convencionales	Obesidad Sedentarismo Hipertrigliceridemia Hipertrofia Ventricular Izquierda Factores trombogénicos Lipoproteína A Factores Inflamatorios Infecciones Homocisteína	

Tabla 5I. Factores de riesgo cardiovascular.

FR causales (mayores e independientes) - Tabaco - Presión arterial elevada - Colesterol sérico total y LDLc elevados - Colesterol HDL bajo - Diabetes mellitus - Edad avanzada
FR predisponentes - Obesidad - Obesidad abdominal - Inactividad física - Historia familiar de enfermedad coronaria prematura - Características étnicas - Factores psicosociales
FR condicionantes - Triglicéridos elevados - LDL de pequeñas partículas - Homocisteína sérica elevada - Lipoproteína (a) elevada - Factores protrombóticos - Marcadores de la inflamación

La existencia de factores de riesgo convencionales o tradicionales sólo explica un 50% de los casos de ECV, es por ello, que en un intento de explicar la enfermedad en toda la población enferma se han introducido otros FRCV, tras comprobar su implicación. A estos, se han denominado como nuevos o emergentes.

Tabla 6I. FRCV nuevos o emergentes

1) INFLAMACIÓN. Numerosos estudios demuestran el papel fundamental de los marcadores de inflamación.
Proteína C Reactiva (PCR).
Fibrinógeno,
Recuento leucocitario.
2) INFECCIÓN CRÓNICA. Actualmente existen datos discordantes sobre el papel patogénico de la infección en la ECV.
3) HOMOCISTEÍNA. se ha demostrado una relación positiva entre niveles de homocisterna (Hcy) y ECV.
4) ANTIOXIDANTES. Hay estudios que demuestran que la oxidación del colesterol LDL (cLDL) desempeña un papel patogénico en la placa de ateroma y que los antioxidantes – vitamina C, E y betacarotenos- pueden reducir la oxidación y con ello la formación de placa de ateroma. Esto aún no se ha demostrado en humanos.
5) HEMOSTÁTICOS.

Todos los FRCV mencionados, convencionales o no, implican, a la larga, alteraciones cardiovasculares y hemodinámicas que inciden de manera directa o indirecta sobre la función endotelial y la estructura de la pared vascular, circunstancia que genera enfermedad vascular de alta morbimortalidad. La identificación de estos FRCV ha proporcionado la base científica para la prevención tanto primaria como secundaria de la ECV. Debemos por tanto considerar como prioritario el diagnóstico de los mismos y su tratamiento, ya que el coste – beneficio es, con seguridad, favorable. También se sabe, que con mucha frecuencia los FRCV interactúan entre sí potenciándose y que el efecto de la exposición

simultánea a varios factores es mayor del que se espera bajo la acción independiente de cada uno de ellos o su suma.

7.1- Factores de riesgo en España

Los estudios poblacionales publicados sobre la frecuencia de los principales factores de riesgo cardiovascular, como son la hipertensión arterial, la hipercolesterolemia, la diabetes mellitus, la obesidad, el tabaquismo y sus posibles asociaciones, son muy variables; pero todos estiman una alta prevalencia en los factores de riesgo. Por ello nos hemos centrado en los datos obtenidos en el estudio DARIOS (45), donde se compendian los resultados de 11 estudios realizados en 10 comunidades autónomas españolas, durante la primera década del siglo XXI y siendo la edad de la población estudiada de entre 35 a 74 años de edad. En ese estudio la prevalencia de hipertensión arterial (HTA) era del 43%, la dislipemia es del 41%, el tabaquismo un 29%, la obesidad el 29% y la diabetes es del 13%. Aunque no se observaron grandes diferencias en la prevalencia de factores entre comunidades, si destaca que Canarias, Extremadura y Andalucía sean las comunidades con mayor agregación de los factores riesgo más prevalentes.

8.- RIESGO CARDIOVASCULAR Y RIESGO CORONARIO

La evaluación del riesgo CV global basada en los principales FRCV tiene diferentes propósitos de interés clínico: a) identificar a las personas de alto riesgo, b) motivar a los pacientes para que conozcan su riesgo y cumplan sus objetivos de reducción de riesgo, y c) Intensificar los esfuerzos para disminuir el riesgo global. Las decisiones terapéuticas basadas en medidas cuantificables mejoran la toma de decisiones clínicas; además de facilitar la buena planificación económica. Las recomendaciones para el tratamiento de los FRCV aconsejan siempre emparejar la intensidad en la terapia con el grado de riesgo individual.

1) Concepto de riesgo CV (RCV). Se define como la probabilidad de desarrollar un episodio CV en un periodo de tiempo predeterminado, generalmente entre 5 ó 10 años, a partir de la estimación del riesgo. Se entiende como episodio cardiovascular cualquier evento incluyendo enfermedad coronaria, accidente cerebrovascular o arteriopatía periférica. El concepto de RCV engloba al riesgo coronario (RC). Riesgo que puede ser absoluto incluyendo angina estable e inestable, infarto silente o manifiesto y muerte por enfermedad coronaria; o restringirlo solo a síndromes coronarios agudos y muerte coronaria.

2) Prioridad en prevención cardiovascular. Lo importante de la valoración del riesgo cardiovascular o RC es que permite identificar tres niveles de riesgo: bajo, moderado y alto, lo que facilita centrar las actividades de prevención cardiovascular y definir la intensidad con la que se deben tratar los FRCV. La prevención primaria está orientada a las personas sin ECV, con el propósito de evitar o retrasar la aparición de nuevos casos; mientras que la secundaria, se destina a los pacientes que han sufrido un episodio cardiovascular previo, con el fin de evitar la muerte o el desarrollo de nuevos episodios de enfermedad (46). (Tabla 7I)

Tabla 7I
PRIORIDADES EN PREVENCIÓN CARDIOVASCULAR

- **Pacientes con cardiopatía isquémica u otra enfermedad aterosclerosa.**
- **Pacientes con riesgo CV alto:** riesgo mayor o igual a 20% de presentar un episodio CV en los próximos 10 años.
- **Pacientes con riesgo CV moderado:** presentan alguno de los factores de riesgo CV (tabaquismo, HTA, dislipemia, DM) y tienen un riesgo menor inferior al 20% de presentar un episodio CV en los próximos 10 años.
- **Pacientes con riesgo CV bajo:** no presentan ninguno de los FRCV mencionados previamente.

3) Métodos para calcular el riesgo cardiovascular. Para el cálculo o estimación de riesgo se utilizan dos métodos principales: el recuento simple y los modelos matemáticos.

-. **Recuento simple o cuantitativo:** El recuento simple de los FRCV permite clasificar a grandes rasgos a los sujetos asintomáticos, según su probabilidad de sufrir un evento coronario. Se trata de un método rápido, de complejidad limitada para la práctica diaria y de fácil aplicación. Su limitación radica en no contemplar la intensidad ni el sinergismo de los FRCV.

-. **Modelos matemáticos o cualitativos:** métodos múltiples y variados, obtenidos del seguimiento de diferentes poblaciones occidentales, pero siempre tomando como referencia la fórmula simplificada de Framingham (47), que es un modelo de regresión multivariado que considera tanto la presencia como la intensidad de los FRCV. Es el método de referencia más

utilizado para calcular el riesgo CV o coronario. Para ello crea tablas de estimación, variando en función del sexo o el consumo de tabaco; existiendo unas tablas específicas para diabéticos. Con todo ello configuramos unas tablas cualitativas y en ocasiones cuantitativas del riesgo.

Esta estratificación nos va a permitir una decisión individualizada de actuación para cada paciente según el grado de riesgo (47, 44, 48, 49, 50). Las ecuaciones de predicción del riesgo se pueden extrapolar con toda fiabilidad a otros ámbitos.



Figura 31. Estratificación del riesgo cardiovascular (Framingham)

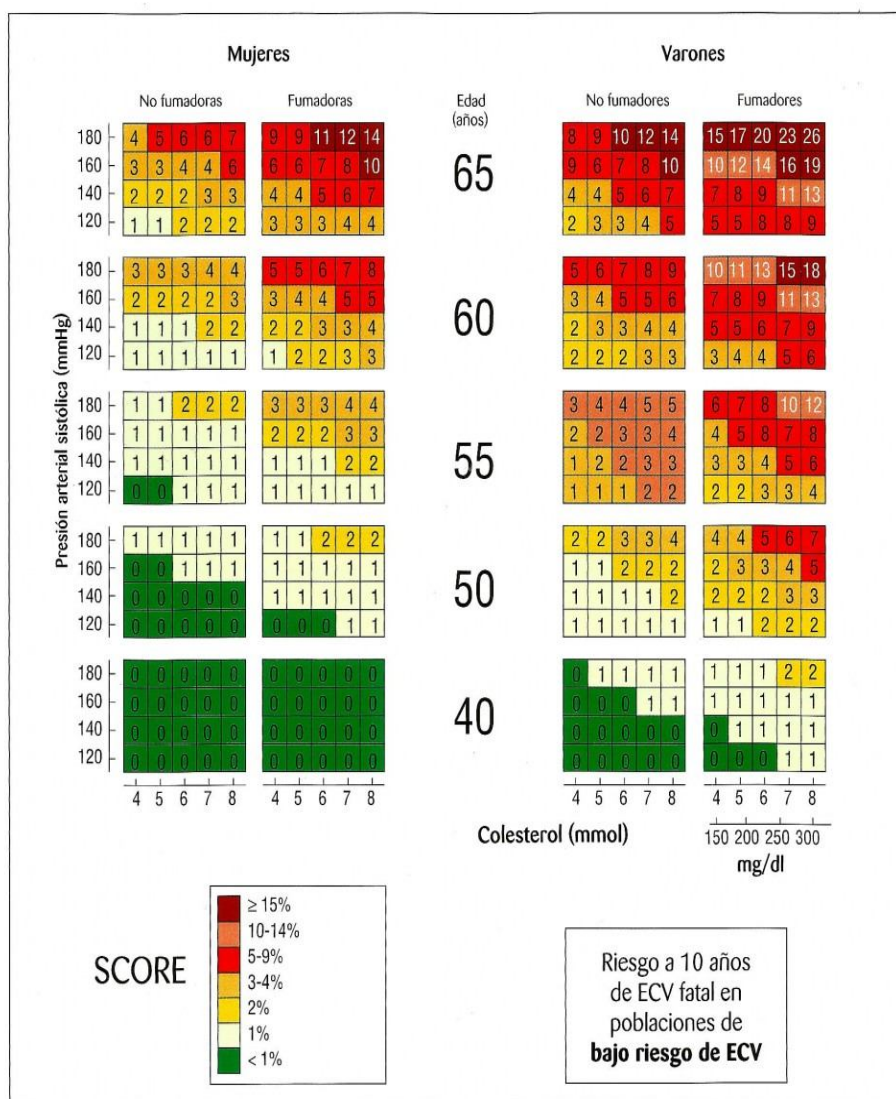


Figura 4I. Estratificación del riesgo cardiovascular (EuroScore)

9.- FACTORES DE RIESGO

9.1- Edad y sexo

Los factores de riesgo con mayor valor predictivo son la edad y el sexo. La edad incrementa el riesgo de sufrir CI. Aproximadamente 4 de cada 5 muertes debidas a CI afectan a mayores de 65 años (47). Mientras su prevalencia en edades inferiores a 35 años en el hombre y de los 55 años en la mujer, es baja; independientemente de la existencia de FRCV. Su frecuencia aumenta rápidamente hasta alcanzar su máximo superados los 55 años. Sólo un 5% de los infartos de

miocardio ocurren antes de los 40 años. Es el factor de riesgo con mayor correlación con la CI, quizás sólo expresión del tiempo necesario para que todos los otros factores interactúen.

En cuanto al sexo, la CI afecta a los hombres un promedio de 10-15 años antes que a las mujeres y la morbilidad para el conjunto de la población es también de dos a tres veces superior entre los varones. Entre los 35 y los 44 años la incidencia en hombres es 6 veces superior, hecho que se ha relacionado con el efecto protector de los estrógenos frente a la aterotrombosis. Con la edad esta diferencia entre sexos tiende a mitigarse, así al llegar a la menopausia la incidencia de enfermedad aguda presenta un progresivo ascenso con ritmo de incremento similar al de los varones.

La forma de presentación clínica difiere en función del sexo, en los varones predomina el infarto de miocardio mientras la angina es más prevalente en mujeres. La mortalidad en el primer año tras un IAM es el 27% en hombres frente al 44% en mujeres.

9.2- Menopausia

Antes de la menopausia, la CI y la muerte por CI tienen una incidencia ajustada por edad muy baja. Los estrógenos, parecen desempeñar el papel importante en los niveles lipídicos, potencian el metabolismo de la glucosa, mejoran la vasomotilidad arterial, alteran la adhesividad plaquetaria y aumentan la capacidad fibrinolítica endógena. Por esto mismo, es infrecuente encontrar enfermedad coronaria en mujeres menores de 40 años. Cuando se llega a la menopausia se pierde ese efecto protector hormonal y la incidencia de la enfermedad aumenta.

9.3- Antecedentes familiares

La CI es una enfermedad familiar bien demostrada. Las personas con familiares en primer grado afectado de un cuadro de CI prematura o muerte por parada cardíaca antes de los 60 años, duplican el riesgo de padecerla (51). Con la prematuridad, IAM antes de los 50 años, el riesgo aumenta de 3-5 veces (52).

Muchos FRCV como la hipertensión, la dislipemia y la diabetes tienen un componente genético demostrado. Así, se ha visto que aquellos jóvenes con CI, tienen familiares directos con estas alteraciones y esto puede conferir mayor sensibilidad genética a estos factores de riesgo del individuo joven con CI o que haya otros factores genéticos todavía no definidos (53).

9.4- Dislipemia o hipercolesterolemia

El término dislipemia engloba un espectro más amplio de anomalías lipídicas que la hipercolesterolemia. La concentración plasmática de colesterol presenta una relación continua con la mortalidad: a mayor nivel de colesterol mayor riesgo de mortalidad por enfermedad coronaria. Cuando las concentraciones de colesterol descienden por debajo de 200mg/dl., la relación se aplanan. Cada disminución del 1 mg en las cifras de colesterol total implica una reducción del 2-3% en la incidencia de eventos y del 1% de mortalidad (54).

El importante papel de la hipercolesterolemia se basa en su presencia en la etiopatogenia de la aterosclerosis y está avalado tanto por datos de laboratorio, resultados experimentales en animales como estudios epidemiológicos (55). La mayor evidencia de causalidad se refiere al colesterol LDL y de protección del colesterol HDL, resultando más controvertidos los resultados en la lipoproteínas ricas en triglicéridos, quilomicrones y remanentes de VLDL o de la lipoproteína(a).

La infiltración de partículas lipídicas aterogénicas, en especial la LDLc, en la pared arterial es el fenómeno central de la aterogénesis (56). La oxidación de las partículas de LDLc se considera el fenómeno fisiopatológico primario que desencadena una cascada de respuestas que finalmente conducirían a la aterosclerosis. Diversos estudios de intervención han demostrado que el descenso de cLDL se acompaña de una reducción significativa de morbi-mortalidad CV, tanto en prevención primaria como secundaria (57).

La concentración elevada de HDLc, tiene una relación inversa con el riesgo coronario (58). La protección ejercida por el HDLc es independiente de las cifras de LDLc y de los beneficios de las estatinas.

9.5- Tabaquismo

Aún cuando, el riesgo relativo asociado a la adicción al tabaco es más alto para enfermedades respiratorias y el cáncer, especialmente el de pulmón y laringe, también se incrementa el riesgo poblacional de enfermedades CV. El papel causal del tabaco en las ECV se conoce a través de diferentes estudios que han agrupado más de 20 millones de personas-año de seguimiento.

Cualquier grado de consumo de tabaco se asocia a un incremento de riesgo CV, aunque existe una relación lineal con el grado de consumo y tiempo de exposición. Los efectos deletéreos del tabaco afectan a ambos sexos, de cualquier edad o grupo étnico, tanto si tienen o no ECV previa. No se reduce el riesgo recurriendo a filtros, a productos supuestamente bajos en nicotina o alquitrán; en el caso de consumo de puros y el tabaco de pipa, se incrementa de riesgo en menor medida que con el consumo de cigarrillos. El perjuicio del tabaco se extiende a los fumadores involuntarios (59).

Así, desde los primeros estudios epidemiológicos de los años cincuenta, sabemos que hasta un 34% de las muertes atribuidas al tabaco en el hombre y un 12 % en la mujer son por ECV, básicamente por enfermedad coronaria y vasculocerebral. En el caso de enfermedad coronaria, hoy por hoy, el tabaco constituye un factor de riesgo principal, los fumadores presentan hasta un 70% más de muertes coronarias que los no fumadores.

Probablemente el mecanismo por el que se incrementa el riesgo CV es múltiple e implica la reducción del nivel HDLc, el aumento de oxidación de partículas LDLc, el incremento de la agregación plaquetaria y el aumento de la concentración de fibrinógeno. Todo ello, asociado al incremento de frecuencia cardíaca y de tensión arterial propiciado por el tabaco, favorece la aceleración del proceso aterosclerótico y la rotura de placas (60). El tabaco está además implicado en el

daño endotelial, causando disfunción endotelial vasoespasmo coronario y la deficiente vasodilatación coronaria (61).

El abandono del tabaco reduce el riesgo de forma significativa, aproximadamente a los dos años de haber dejado el hábito de fumar, el riesgo se sitúa en el mismo nivel del sujeto que nunca ha fumado (62). El tabaco precipita y adelanta las complicaciones por enfermedad coronaria.

9.6- Hipertensión arterial (HTA)

Constituye un FRCV de gran importancia, contribuye a la aparición de la enfermedad coronaria, disfunción ventricular, enfermedad vasculocerebral, e isquemia vascular periférica.

La HTA es una enfermedad compleja, modificable, multifactorial que implica factores ambientales y genéticos. Su relación con el riesgo CV es fuerte, continúa, gradual, consistente, independiente, predictiva y etiológicamente significativa para aquellos con o sin enfermedad coronaria (63).

El riesgo de ECV relacionado con la HTA es parcialmente predecible con los niveles reales de presión sistólica y diastólica. El riesgo deberá considerarse en el contexto de la edad, sexo, raza, antecedentes de cardiopatía isquémica y la presencia o no de lesión de órganos diana.

Numerosos ensayos clínicos han demostrado que el descenso de tensión se acompaña de una reducción significativa de la tasa de eventos cerebrovasculares y en menor medida, del riesgo de eventos coronarios (64). En general, la presencia de HTA se asocia siempre a un peor pronóstico y evolución en los pacientes con EAC.

9.7- Diabetes Mellitus (DM)

Los estudios prospectivos han demostrado que la DM tanto insulino dependiente como insulino independiente, es un importante factor de riesgo independiente de EAC. La EAC es la principal causa de muerte prematura entre

paciente diabéticos, suponiendo aproximadamente el 80% de todas las muertes (65) y además, es la causa más frecuente de ingreso hospitalario.

Los pacientes con DM tienen enfermedad microvascular y macrovascular con aterosclerosis difusa y presentan una mayor tasa de complicaciones asociadas a procedimientos de revascularización. La DM acelera el proceso natural de aterogénesis agravada por la agregación de otros FRCV como HTA, dislipemia, obesidad o resistencia a la insulina en el mismo paciente. El estudio de Framingham resalta esta asociación, la prevalencia de dislipemia muy aterogénica, fundamentalmente la hipertrigliceridemia y el HDLc bajo es un patrón típico en diabéticos, como la hiperlipidemia postprandial.

La dislipemia diabética está relacionada con diversos factores como el tipo de diabetes, la pauta terapéutica, el grado de control metabólico, el grado de obesidad o la resistencia a la insulina entre otros. Además, en la DM suele haber aumento ligero de colesterol total y LDLc, también de LDL pequeñas y densas con mayor capacidad aterogénica.

En cuanto a la HTA su prevalencia en la DM es también superior a la observada en la población general, incluso después de ajustar por edad, IMC y la existencia de neuropatía (66). Además en el grupo de pacientes con DM e HTA suele aparecer más precozmente microalbuminuria que aumenta el riesgo de aterosclerosis (67).

La hipercoagulabilidad es frecuente en los DM donde el aumento de actividad de los factores de la coagulación, VII y el X es común, como el aumento de concentración del inhibidor del activador del plasminógeno tipo I (PAI-1) o la mayor agregación plaquetaria, un conjunto que propicia un estado de procogulabilidad.

Además, la DM afecta al endotelio vascular, provocando su disfunción, favoreciendo la vasoconstricción y proliferación celular, acelerando la aterosclerosis. Finalmente, la tendencia a la hiperglucemia, habitual en la DM, facilita la oxidación del LDLc, principal promotor de la aterogénesis.

10.- OTROS FACTORES DE RIESGO ACEPTADOS

10.1- Dieta

La relación entre componentes específicos de la dieta y la ECV está bien establecida, fundamentalmente en relación con la ATE y la HTA y por tanto, en la CI del corazón y la vascular, en general.

La alimentación es el factor ambiental más importante en el desarrollo de la ATE. Tradicionalmente, se creía que su efecto fundamental se ejercía a través de la modificación del colesterol plasmático. Sin embargo, datos acumulados en la última década, demuestran que los nutrientes pueden alterar muchas funciones biológicas implicadas en el desarrollo de la enfermedad, por lo que su relación con la ATE es mucho más compleja que por su efecto lipídico, implicando también a la diabetes y la HTA (68).

Hoy sabemos que las dietas ricas en grasas saturadas e hipercalóricas elevan el colesterol aterogénico (69). Por el contrario, los ácidos grasos insaturados reducen el colesterol total y el LDLc. De igual forma, las dietas hipercalóricas promueven la obesidad y ésta a la resistencia insulínica, la DM y la HTA. Esta última se vería además favorecida por un exceso de sodio y/o de alcohol.

10.2- Obesidad

La obesidad se define como aquella situación de acumulo de grasa del organismo que perjudica la salud. Desde el punto de vista antropométrico o numérico, es obeso el que tiene un índice de masa corporal (IMC) $\geq 30 \text{ Kg/m}^2$ y tiene sobrepeso el que tiene un IMC $\geq 25 \text{ Kg/m}^2$.

La obesidad se considera un factor predictivo principal de EAC y se asocia a múltiples factores de riesgo CV como dislipemia, hipertensión arterial o intolerancia a la glucosa. La obesidad incrementa todas las causas de mortalidad incluidas las

CV, las más frecuentes en estos pacientes (70). Por tanto, la obesidad tiene un papel directo en la ECV y otro indirecto mediado por otros factores.

Está demostrado el aumento de la mortalidad en los pacientes obesos pero cuando hacemos la relación IMC y muerte de cualquier etiología, estos datos gráficamente generan una curva en forma de J. De la interpretación de esa curva, se aprecia que la mortalidad aumenta con un IMC $< 22\text{Kg/m}^2$ y cuando el índice es $> 30\text{Kg/m}^2$. Pero el riesgo y la muerte por enfermedad CV se incrementa desde que el IMC supera $> 25\text{Kg/m}^2$.

Además de un IMC elevado, en el incremento de mortalidad influye la distribución de la grasa corporal. Su predominio en la parte central del abdomen, con un aumento del cociente cintura-cadera, tiene un mayor riesgo de mortalidad CV (71).

Su mecanismo parece mediado por la modificación plasmática de la concentración de lípidos, el incremento tensional o el desarrollo de diabetes y resistencia a la insulina (72).

10.3- Sedentarismo y ejercicio físico

La vida sedentaria está relacionada con diferentes FRCV como la obesidad, perfil lipídico inadecuado, intolerancia a la glucosa, HTA etc. que incrementan el riesgo de EAC (73). Las personas sedentarias duplican su riesgo de muerte por EAC. Diversos estudios demuestran que la mortalidad total es función inversa del ejercicio: a mayor ejercicio, menor mortalidad.

Pequeños incrementos regulares en la actividad física, especialmente aeróbicos, se acompañan de una reducción de riesgo que beneficia a ambos sexos. El ejercicio físico ejerce su efecto beneficioso modificando los FRCV y la relación entre el aporte y la demanda miocárdica de oxígeno.

10.4- Factores psicosociales

Desde hace mucho tiempo se viene debatiendo sobre qué papel juegan los factores psicosociales en la etiopatogenia de la CI. Sólo en los últimos años, y tras comprobar el hecho de que aproximadamente la mitad de las variaciones en los porcentajes de CI puedan explicarse por los FRCV llamados fisiológicos, se ha llamado la atención sobre otros factores de riesgo como los de tipo socioeconómico y de comportamiento.

Todas las personas están sometidas a estímulos externos o ambientales crónicos, recurrentes y agudos diarios. La fisiología intenta demostrar una correlación entre factores emocionales y socioeconómicos con la aparición de la ECV. Un nivel socioeconómico bajo se asocia comúnmente con un menor poder adquisitivo, un peor nivel educativo y una menor capacidad de prevención. Las personas con peor nivel económico tienen un mayor riesgo de padecer ECV en los países industrializados.

El ambiente de trabajo en relación con la actividad física, los agentes físicos como el ruido, la contaminación y factores psicológicos como el estrés, el desempleo o la jubilación también juegan un papel importante.

Las personas con una personalidad tipo A, caracterizada por hiperactividad, estado de alerta permanente y hostilidad, tienen mayor incidencia de CI. Se ha propuesto que, de estas características, sea la hostilidad el componente más determinante que se asocia al riesgo de CI. Es más, por el contrario, los individuos con necesidad de apoyo social, con aislamiento emocional y depresión tienen peor pronóstico una vez establecida la enfermedad CV.

11.- FACTORES MENOS ACEPTADOS Y EN OCASIONES CUESTIONADOS

11.1- Características étnicas

El riesgo absoluto de padecer enfermedad CV varía entre las diferentes poblaciones étnicas de forma independiente a los factores de riesgo y en una misma localización geográfica. Este riesgo entre diferentes etnias, se aprecia que es mayor en los individuos del sur de Asia (India y Pakistán) que los sujetos que viven en países occidentales y ese riesgo localizado en el sur de Asia, es 2 veces mayor al de los blancos con los mismos factores de riesgo. Además, en el Seven Countries Study, la población del Japón mostró un riesgo menor que otras poblaciones de ese estudio (74).

11.2- Peso al nacer

Es una variable menos conocida y muy discutida, que muestra una relación inversa entre la tasa de mortalidad por enfermedad coronaria y el peso al nacer. Se ha comprobado que los niños con bajo peso al nacer tienen más probabilidades de desarrollar diabetes tipo II, HTA o enfermedades cardiovasculares, en comparación con los nacidos con peso normal

11.3- Alcohol

El consumo moderado de alcohol (12-24 g/día), tiene un efecto beneficioso sobre el riesgo CV, su mecanismo parece múltiple y se da en función de las modificaciones de fracciones lipídicas, aumento de HDLc, la estimulación de la fibrinólisis, la reducción del fibrinógeno y de la agregación plaquetaria.

Cuando este consumo es mayor y crónico, se incrementan las lipoproteínas ricas en triglicéridos, se altera la función hepática, se reducen HDLc y apoA1, perdiendo su efecto beneficioso. Además, es muy frecuente la asociación del gran consumo de alcohol e HTA.

11.4- Anticonceptivos orales

El uso o utilización de anticonceptivos está claramente relacionado con el incremento de riesgo de CI, especialmente cuando coexisten otros FRCV, resultando protrombótico.

11.5- Hipertrofia ventricular izquierda (HVI)

Se asocia a un incremento de eventos CV y a un peor pronóstico (75).

11.6- Hipertrigliceridemia (TG)

La asociación independiente entre los niveles plasmáticos de TG y la enfermedad CV ha sido centro de polémica, aunque ahora se reconoce que la hipertrigliceridemia es un factor de riesgo que puede ser independiente de la ECV aterosclerosa (76). Los TG se transportan en distintas fracciones lipoproteicas, con diferente potencial aterogénico. Los niveles altos de TG se asocian a cambios metabólicos y fisiológicos proaterogénicos, aumento de partículas LDL pequeñas y densas, niveles bajos de HDLc y aumento de moléculas procoagulantes (77). Por último, los TG elevados en ayunas son un importante factor predictor de la alteración metabólica lipoproteica postprandial asociada a mayor riesgo CV (78).

11.7- Hiperinsulinemia

Es un factor de riesgo con creciente evidencia. Los pacientes sin diabetes franca pero con hiperinsulinemia, tienen mayor riesgo de EAC. Se ha identificado un perfil de paciente, al que se ha denominado como síndrome X o síndrome metabólico, que tiene una importante influencia en la progresión de la enfermedad CV (79). Diversos estudios, han puesto de manifiesto que las personas en situación de prediabetes tienen un patrón de riesgo aterogénico, mucho antes de que la diabetes se confirme clínicamente. Diversas teorías relacionan la condición prediabética con alteraciones metabólicas, como la elevación de triglicéridos, la resistencia a la insulina u obesidad que aumentan el riesgo de EAC. Está

demostrado que la resistencia a la insulina se acompaña de un estado protrombótico y disfunción endotelial.

11.8- Drogas

Son factores de riesgo CV de incidencia creciente. La evidencia más significativa se relaciona con la cocaína. La cocaína funciona como desencadenante mediada por una inhibición de la recaptación presináptica de noradrenalina y dopamina; lo que contribuye a una hipertonía simpática que cursa con taquiarritmias e hipertensión arterial. Además, se incrementa la agregación plaquetaria, que contribuye a la complicación trombótica aguda.

11.9- Radiación Mediastínica

El antecedente de radioterapia de tórax es un factor de riesgo real, aunque poco reconocido, en la prematuridad de la enfermedad coronaria. Su mecanismo no está bien establecido siendo probablemente multifactorial (80).

11.10- Recuento de Leucocitos

El recuento de leucocitos contribuye a la predicción de infarto de miocardio, sin ser un auténtico factor de riesgo. La relación entre leucocitos y CI se atribuye a su efecto de sobre la lesión en la pared vascular y la adhesividad leucocitaria al endotelio.

11.11- Hipotiroidismo

Se ha demostrado que pacientes clínicamente eutiroideos y con niveles de Hormona Tiroestimulante (TSH), dentro de límites normales, con bajos niveles de tiroxina libre y dislipemia presentan mayor riesgo de enfermedad aterosclerótica, aunque sus mecanismos fisiopatológicos todavía se desconocen (81).

11.12- Estrógenos

Entre los efectos de estrógenos exógenos destaca el desarrollo de procesos aterotrombóticos, atribuido a resistencia a la proteína C, consecuencia de fenómenos mutagénicos del factor V de Leyden. Los efectos protrombóticos más importantes asociados a la terapia hormonal sustitutiva (TRH), son especialmente marcados en mujeres con esta mutación y sometidas a TRH (82).

11.13 Insuficiencia renal crónica

Los pacientes con insuficiencia renal crónica (IRC), tienen más probabilidad de morir por causa cardiovascular que de progresar la insuficiencia renal terminal. La excreción urinaria de albúmina es un marcador de riesgo tanto de enfermedad renal como de enfermedad cardiovascular en diabéticos y no diabéticos.

Los pacientes con IRC muestran mayor prevalencia de insuficiencia cardiaca congestiva (ICC), cardiopatía isquémica (CI) en cualquiera de sus formas clínicas, incluida la isquemia silente, arritmias ventriculares complejas, fibrilación auricular (FA), hipertrofia ventricular izquierda (HVI), rigidez y calcificación arterial y calcinosis del anillo mitral y de la válvula aórtica. La reducción del filtrado glomerular (FG) predice la incidencia de episodios isquémicos (83).

La mitad de los pacientes con insuficiencia renal avanzada o terminal (IRT) mueren por causa CV (84) que es de 15 a 30 veces más elevada que la de la población general tras los ajustes por edad. Este proceso progresa a través de varios mecanismos como HVI, rigidez arterial, inflamación, disfunción endotelial, estrés oxidativo y formación precoz de placas de ateroma (85).

12.- FACTORES DE RIESGO EMERGENTES, NUEVOS O DE EVIDENCIA CUESTIONADA

Los estudios epidemiológicos han identificado a la HTA, la dislipemia, el tabaquismo, la DM, y el antecedente familiar de cardiopatía isquémica prematura como los principales predictores de cerca de la mitad de todos los episodios. No obstante, más de la mitad de los pacientes que sufren infartos carecen de estos factores de riesgo clásicos (86). Son numerosos y variados los factores riesgos nuevos y su aparición se amplía continuamente. Los que tiene una mayor evidencia científica son:

12.1- Lipoproteína(a) (Lpa)

Una proteína rica en colesterol que comprende, aproximadamente, el 15% del colesterol plasmático total. Su estructura es bastante similar a la del colesterol LDL pero la caracteriza la presencia de una proteína adicional denominada apoproteína(a) o (apo(a)). La apo(a) es una proteína altamente glicosilada, que se asemeja al plasminógeno, siendo probable que esta lipoproteína inhiba la fibrinólisis al competir con éste. Los niveles de Lpa están determinados genéticamente (87), y en estudios epidemiológicos se le relaciona con el desarrollo de complicaciones CV aunque no son siempre consistentes (88)

12.2- LDL densas

El tamaño de las partículas de LDL tiene una relación inversa con el desarrollo de EAC y con los mecanismos por los que las partículas de LDL incrementan la aterogénesis, tales como: el contacto directo con la capa subíntima arterial, el aumento de la susceptibilidad de oxidación y el incremento de la unión de proteoglicanos a la intima vascular (89).

12.3- Marcadores de la inflamación.

La inflamación desempeña un papel fundamental en todo el proceso de la aterosclerosis (90). Está implicada tanto en las etapas precoces, básicamente inflamatorias como en las tardías, jugando un papel crucial en la disrupción de la placa y posterior trombosis (91).

Diversos marcadores inflamatorios plasmáticos se han relacionado con el riesgo de aparición de eventos CV. Entre estos marcadores, destaca la proteína C reactiva (PCR) (92), pero también se incluyen citoquinas, como las interleucinas 6, 1, 10 y 18, o el factor de necrosis tumoral (93). Las investigaciones se han centrado en la PCR, principalmente por la facilidad de su determinación, bajo coste y la reproducibilidad, recurriendo a análisis comerciales. Su incremento se relaciona con un mayor riesgo de enfermedad coronaria, tanto en estudios de prevención primaria como secundaria en ambos sexos.

12.4- Agentes infecciosos

Ya en los años treinta del pasado siglo, se mencionó el posible papel que podría desempeñar la infección en el desarrollo de la aterosclerosis. Actualmente se reconoce su asociación con diversos microorganismos como, *chlamydia pneumoniae*, *helicobacter pylori*, herpes tipo I y citomegalovirus. Los mecanismos patogénicos propuestos incluyen la síntesis de mediadores proinflamatorios como citoquinas o radicales libres; la estimulación de la proliferación de células musculares lisas vasculares, o la quimiotaxis de macrófagos y linfocitos T.

12.5- Factores hemostáticos

Diversos factores de la coagulación y de la fibrinólisis se han relacionado con el incremento de riesgo CV. El más popular, y con mayor grado de evidencia, es un nivel elevado de fibrinógeno (Fb) que ha demostrado resultados coherentes respecto al riesgo CV. Aunque no está confirmado que se trate de un factor causal o un marcador inespecífico asociado al aumento de actividad inflamatoria. De hecho, el Fb aumenta en numerosas situaciones de riesgo claramente establecidas como la

edad avanzada, la menopausia, el tabaquismo, la obesidad, la dislipemia, el sedentarismo o la resistencia a la insulina (94), aunque su influencia en la tasa de eventos parece independiente del resto de FRCV.

El Fb es una proteína hemostática sintetizada fundamentalmente en el hígado. En presencia de trombina se convierte en fibrina, con varios efectos aterogénicos y trombogénicos. La fibrina puede estimular la proliferación celular y se puede unir a partículas de LDL favoreciendo el depósito de lípidos en las placas de ATE.

Otros factores asociados o relacionados con la CI, son el factor VII y ciertos polimorfismos asociados a su gen (95) y además, el factor de Von Willebrand y el inhibidor del activador del plasminógeno tipo I (PAI-1) (96).

El tamaño, número y reactividad plaquetaria pueden estar relacionados con el riesgo de desarrollo de eventos CV. Además, el vínculo entre la función plaquetaria y la EAC se hace patente por la eficacia de la aspirina en la prevención primaria y sobre todo en la secundaria. La medida por citometría de flujo de P-selectina, parece ser un indicador de incremento de agregación plaquetaria, teniendo valor predictivo en estudios prospectivos (89).

Los estados de hipercoagulabilidad afectan a diferentes capas vasculares. Aunque los defectos del sistema de coagulación no se han asociado con un incremento claro de incidencia de trombosis arterial o EAC; la presencia de mutación del factor V Leiden se ha asociado con enfermedad ATE pero sólo en mujeres fumadoras. Evidentemente la hipercoagulabilidad predispone a la trombosis, desencadenada por la ruptura de placa. No obstante, la asociación entre EAC y estado de hipercoagulabilidad no está todavía bien definida (89).

12.6- Óxido Nítrico

El óxido nítrico (NO) se ha considerado como factor protector frente a la aterosclerosis, pero algunos estudios han demostrado que la existencia de variantes en la enzima sintasa del NO, específicamente en la secuencia Glu 298-Asp a nivel

del gen 3 del cromosoma 7, constituye un nuevo factor de riesgo de ATE coronaria. No obstante, este hallazgo sólo puede confirmarse en individuos homocigotos para el aspartato 298 y en menor proporción en los homocigotos para el glutamato (97).

12.7- Homocisteína

La homocisteína (Hcy) y su metabolismo han sido objeto de especial interés desde los años sesenta, cuando se describió un defecto genético caracterizado por una extraordinaria elevación de la concentración de Hcy en plasma y un aumento en su excreción urinaria, lo que se denominó homocistinuria (98). El cuadro clínico de los pacientes con homocistinuria se caracterizaba por presentar luxación del cristalino, síntomas y signos derivados de la afectación ósea y neurológica, así como trombosis prematura venosa y arterial de todos los calibres. Dos años más tarde, se demostró que el defecto molecular responsable de estas alteraciones era el déficit de la enzima cistationina beta sintasa (CBS).

13.- HOMOCISTEINEMIA

En el año 1969, McCully describe un paciente con un defecto metabólico de la cobalamina (vitamina B12) que cursaba con elevación de la concentración de Hcy plasmática, excreción urinaria elevada de Hcy, trombosis arterial y venosa, junto a otros signos y síntomas propios de la homocisteínemia clásica, descrita por Carson y Mudd. Este autor propuso que el incremento moderado y sostenido en el tiempo de Hcy plasmática podría contribuir el desarrollo de aterosclerosis. Más tardíamente se describieron pacientes con otros déficit enzimáticos, como el de la metileno-tetrahidrofolato reductasa (MTHFR), también infrecuente (99).

Estos defectos moleculares tenían en común el nivel elevado de Hcy plasmática y trombosis en arterias y venas de todos los calibres. Desde entonces numerosos estudios clínicos, epidemiológicos y experimentales han ido demostrando, no sin excepciones, que la elevación de la concentración de Hcy plasmática es un factor de riesgo independiente en el desarrollo de enfermedad cardiovascular (100). Por lo general, en los pacientes con elevación de Hcy la

aterosclerosis comenzaba a manifestarse como enfermedad coronaria prematura en la tercera o cuarta década de vida y episodios de trombosis venosa o arterial recurrentes.

La Hcy ejerce un efecto tóxico directo en el endotelio y provoca trombosis a través de su efecto sobre diversos factores de la coagulación, así como sobre las plaquetas. La Hcy también potencia la autooxidación del colesterol de lipoproteínas de baja densidad.

Múltiples estudios apoyan la hipótesis de que el exceso de Hcy plasmática aumenta el riesgo de enfermedad coronaria, cerebrovascular y periférica (101). Como ocurre con el colesterol, la relación entre concentración de Hcy y el riesgo cardiovascular es gradual, continua y sin un valor umbral bien definido a partir del cual se inicie o desaparezca el riesgo. En un metaanálisis que recogía diferentes estudios prospectivos, se demostró un poder predictivo de riesgo cardiovascular asociado a la hiperHcy, de 32% (IC 95% 1.9-1.45) en el riesgo coronario y de un 59% (IC 95% 1.29-1.96) en el riesgo de ictus por cada 5 $\mu\text{mol/l}$ de incremento en la concentración de Hcy. En otro estudio prospectivo de base poblacional con más de 4.000 individuos de ambos sexos mayores de 65 años, seguidos durante 4 años, un incremento de 5 $\mu\text{mol/l}$ en la concentración de Hcy se asociaba con una mortalidad CV 50% superior (102).

El poder predictivo del riesgo CV propio de la Hcy es más marcado en pacientes que han sufrido un episodio isquémico, independiente del territorio afecto o de la existencia de otras enfermedades comórbidas.

13.1- Metabolismo de la homocisteína

La síntesis de la homocisteína como producto intermediario del metabolismo de la metionina requiere de la acción de diversos enzimas (fig. 5i), entre ellos la metionina adenosiltransferasa, que convierte la metionina en S-adenosilmetionina, el principal donante biológico de grupos metilo que interviene en numerosos e importantes procesos celulares. Posteriormente, mediante la acción de varias metiltransferasas encargadas de desmetilar la S-adenosilmetionina, se obtiene la S-

adenosilhomocisteína, precursor inmediato de la homocisteína. Ésta, una vez formada puede seguir 2 vías o rutas.

1. Vía de la remetilación. Permite que la homocisteína se recicle a metionina tras sufrir un proceso de metilación. Esta etapa puede llevarse a cabo con la participación de 2 enzimas diferentes: a) Metionina sintasa o 5-metiltetrahidrofolato-homocisteína-S-metiltransferasa; b) Betaína-homocisteína metiltransferasa.

2. Vía de la transulfuración. Implica la acción de enzimas dependientes de la vitamina B₆ que conducen a la degradación de la homocisteína a cisteína. La primera de ellas, la cistationina-β-sintetasa (CBS), se encarga de condensar la homocisteína con serina para formar cistationina, que posteriormente, por acción de la cistationina-liasa se escinde en cisteína y cetobutirato. La cisteína, así generada, puede utilizarse en la síntesis de proteínas o como precursor del antioxidante glutatión. Este proceso de transulfuración es irreversible y dirige la homocisteína al catabolismo hacia su producto final, los sulfatos.

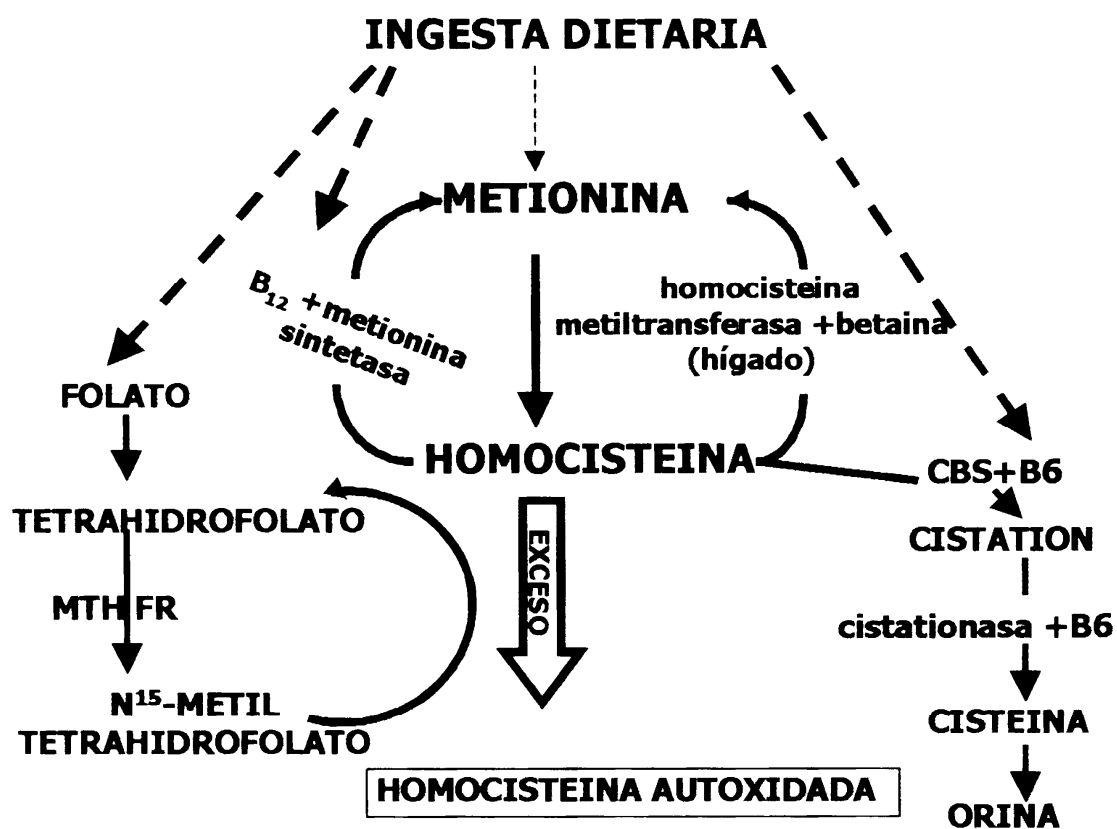


Figura 5I. Metabolismo de la Homocisteína

13.2- Formas moleculares de homocisteína en plasma

El 70% de la Hcy plasmática está ligada a las proteínas, principalmente a la albumina, mediante puentes disulfuro, parte de esta fracción ligada a proteínas, puede estar unida por enlaces amilo, con la hemoglobina. En su conjunto a toda esta fracción se denomina Hcy ligada a proteínas. El 30% restante de Hcy se encuentra en estado libre y está formada por dímeros de Hcy-cisteína y Hcy-Hcy (homocistina), en ambos casos unidos por puentes disulfuro, así como por monómeros de Hcy, que se formaría por derivatización de la Hcy durante la síntesis de proteínas. La suma de todas las formas plasmáticas de Hcy se denomina homocisteína total u HCy.

14- DETERMINANTES FISIOLÓGICOS DE LA CONCENTRACIÓN DE HOMOCISTEÍNA EN PLASMA.

En la adjunta (Tabla 8I) se resumen los factores capaces de influenciar los valores plasmáticos de Hcy.

Elevan	Disminuyen
- Edad avanzada - Varón - Raza caucásica - Menopausia - Hereditario: Déficit enzimático - Déficit de vitaminas B6, B12, Ac. Fólico - Vinos y bebidas de alta graduación - Sobrecarga de metionina - Fármacos - Enfermedades diversas	- Adolescencia - Mujer - Raza negra o asiática - Tratamiento hormonal sustitutivo - Ejercicio físico - Suplementos de vitaminas B6,B12, Ac. Fólico - Cerveza

14.1 Edad

Las concentraciones de homocisteína se elevan a lo largo de la vida en ambos sexos. Antes de la pubertad, todos los niños presentan concentraciones bajas y similares, en torno a los 5 μ mol/l. Durante la pubertad, estos valores se

elevan considerablemente, más en los niños que en las niñas, de modo que a los 40 años de edad, existe una diferencia de unos 2 μ mol/l entre ambos sexos y con valores medios en torno a los 11 μ mol/l en los varones y 9 μ mol/l en las mujeres (103). Posteriormente, a medida que se eleva la edad, aumenta la homocisteína total, hecho que puede relacionarse con la disminución de la filtración glomerular, déficit vitamínicos y malabsorción intestinal (104).

14.2 Sexo

Los varones presentan concentraciones de homocisteína total superiores a las mujeres. Esta situación se mantiene hasta que las mujeres alcanzan edades próximas a los 60 años, el período posmenopáusico, a partir del que los valores de homocisteína total entre ambos sexos tienden a igualarse. La diferencia entre sexos podría deberse a la distinta masa muscular (105), ya que la síntesis de creatina es superior en los varones que en las mujeres, y existe una correlación significativa entre la homocisteína total plasmática y la concentración de creatina plasmática (106).

14.3 Menopausia y embarazo

Las mujeres posmenopáusicas presentan una elevación media del 20% en las concentraciones de homocisteína total en ayunas con respecto a las premenopáusicas; sin embargo, aquellas sometidas a terapia hormonal sustitutiva consiguen reducir su homocisteína total. En el embarazo, la concentración de la homocisteína total disminuye entre un 30-50%, para normalizarse a los 2-4 días posparto (107). Durante el embarazo normalmente disminuye el nivel plasmático de Hcy, atribuido a hemodilución, aumento de estrógenos y tratamientos farmacológicos.

Hay estudios que encuentran una asociación entre hiperhomocisteinemia y trastornos de la gestación como preeclampsia, placenta previa, abortos de repetición y muerte perinatal (108). Esto podría deberse a alteraciones en la coagulación del tipo deficiencia de proteína C y S, presencia de anticardiolipinas o factor V Leiden. La hiperhomocisteinemia es también un importante factor de riesgo de la presencia de defectos del tubo neural en la embriogénesis (109).

14.4 Raza

La concentración de homocisteína muestra diferencias entre las distintas razas. Un estudio interétnico realizado en Los Ángeles mostró valores de homocisteína total menores en la raza negra y en los asiáticos que en las personas de raza blanca, mientras que los latinoamericanos tenían concentraciones intermedias (110). No obstante, en todas las etnias, los varones presentaban concentraciones de homocisteína superiores al de las mujeres.

14.5 Causas hereditarias

14.5a. Deficiencia de cistationina B sintetasa (CBS)

La deficiencia de esta enzima es la causa más frecuente de homocistinuria. Su característica más sobresaliente es la elevación de Hcy plasmática, 10-30 veces más de lo normal, junto a la marcada excreción urinaria de Hcy que da nombre a la enfermedad. Se hereda de forma autosómica recesiva. La frecuencia de estas mutaciones varía según las etnias o países, lo mismo que la respuesta al tratamiento con vitaminas B6. Se estima que entre el 0.3-1% de la población general es portadora de un defecto en uno de los alelos del gen codificador para esta enzima.

14.5b. Alteraciones de la remetilación

Las alteraciones de la remetilación originan otras formas de homocistinuria. En estas variantes hay un suministro inadecuado del 5 metiltetrahidrofolato, la principal forma de folato en sangre y tejidos, o de coenzima metilcobalmina, debido a un defecto en uno de las enzimas involucradas en la formación de estas coenzimas.

Alteración en el metabolismo del folato. Existen dos formas de alteración que difieren en frecuencia y gravedad. Una es la deficiencia severa del enzima MTHFR, que es muy poco frecuente y causa una elevación importante de Hcy plasmática y urinaria. La segunda, la forma termolábil del enzima en homocigosis (transición C677T), es un factor predisponente de padecer hiperhomocisteinemia que se

encuentra en nuestro medio aproximadamente un 15% de las personas (111). El defecto molecular en esta variante se produce por una sustitución de una citosina por una timina en el nucleótido 677 del gen, lo que origina un cambio de alanina por valina (112).

Alteraciones del metabolismo de la vitamina B12. El metabolismo de la vitamina B12 o cobalamina, desde su llegada al intestino hasta la formación de las coenzimas adenosilcobalamina y metilcobalamina, es complejo e implica una serie de reacciones donde participan diferentes enzimas, coenzimas y el cobalto. Su alteración afecta el normal funcionamiento de la metionina sintasa y/o metilmalonilCoA mutasa. Cuando el defecto afecta a la metionina sintasa aumenta la Hcy plasmática y urinaria. Cuando afecta a la metilmalonilCoA mutasa, aumenta el metilmalónico en sangre y orina. Hasta el momento se han descrito hasta 10 defectos genéticos que afectan al metabolismo de la cobalamina.

14.6 Adquiridas

14.6.1. Nutricionales

14.6.1a Déficit de Folato.

La deficiencia de folatos puede originarse por aporte insuficiente en la dieta, mala absorción o utilización excesiva de folato. Este consumo excesivo se produce de manera muy frecuente durante el embarazo. Además el alcoholismo, la hepatitis u otras enfermedades hepáticas pueden causar un consumo excesivo de folatos. Los niveles de folatos tanto en suero como en eritrocitos, se utilizan para evaluar el estatus de folato. El nivel de folatos sérico es un indicador de una ingestión reciente de folatos. El folato intraeritrocitario es mejor indicador a largo plazo de las reservas de folatos. Un valor bajo de folatos intraeritrocitario puede indicar una deficiencia prolongada de folatos.

El folato y la vitamina B12 están ligados por la ruta reactiva para la síntesis de metionina. Una deficiencia en ambas conduce a una interrupción en esta vía y a síntomas clínicos similares. Otra consecuencia de esta ruta metabólica común es

que una deficiencia en B12 interrumpe la captación de folatos en los eritrocitos. Esto conduce a un valor bajo de folatos intraeritrocitario, incluso con el aporte adecuado de folato. Por las razones mencionadas, es frecuentemente necesario medir ambas vitaminas en un estudio clínico.

La deficiencia de folato, además de anemia megaloblástica, induce hiperhomocisteinemia en un porcentaje altísimo de casos (113). Es importante hacer notar la frecuencia de ingesta insuficiente de folatos en nuestra dieta, hay países donde se recomienda alimentos reforzados con folatos (114).

14.6.1b Déficit de vitamina B12

La vitamina B12 es una coenzima que está implicado en dos funciones metabólicas de importancia vital para el crecimiento celular normal así como para la síntesis correcta del ADN: 1) la síntesis de la metionina, y 2) la conversión de metilmalonil CoA en succinil CoA. La deficiencia de esta enzima puede conducir a anemia megaloblástica y en último lugar a problemas neurológicos severos. Debido a que la vitamina B12 y el ácido fólico están conectados a la ruta de síntesis de la metionina, una deficiencia en cualquiera de ellos podría interrumpir esta ruta metabólica y ocasionar los mismos síntomas y problemas médicos. Para el diagnóstico clínico generalmente es preciso medir ambas vitaminas. El tratamiento dependerá de cuál de las dos es deficiente.

La deficiencia de vitamina B12.

- La causa más común es un defecto en la secreción del factor intrínseco que provoca una absorción defectuosa de la vitamina B12 procedente de los alimentos.
- Otras causas de deficiencia son la gastrectomía, mala absorción debida a resecciones quirúrgicas y diversas enfermedades bacterianas o inflamatorias que afectan al intestino delgado.

La cantidad de vitamina B12 absorbida es directamente proporcional a la longitud del intestino funcional. La deficiencia en vitamina B12 debida a un consumo

dietético insuficiente es muy poco frecuente y tan sólo se produce tras años de abstinencia de todos los productos origen animal. Se han asociado niveles elevados de vitaminas B12:

- El embarazo.
- La utilización de anticonceptivos orales.
- enfermedades mieloproliferativas como la leucemia crónica granulocítica.

No se ha determinado que un nivel elevado de vitamina B12, por sí solo, ocasione enfermedad clínica.

En las deficiencias subclínicas de cobalamina, la concentración de Hcy en sangre es dos veces superior a la de los controles. Esto ha propiciado que algunos autores postulen que se debería fortificar la dieta no sólo con folatos sino también con vitamina B12 (115).

14.6.1c Déficit de vitamina B6

La deficiencia de vitamina B6 afecta significativamente la velocidad de las reacciones de transformación de la Hcy en cisteína al disminuir la actividad de las enzimas CBS y cistationina-y-liasa, lo que aumenta la concentración de Hcy.

14.6.1d Déficit de vitamina B2

Desde hace pocos años se ha establecido que también la vitamina B2 o riboflavina es un predictor independiente de la concentración plasmática de Hcy y de forma muy especial, en personas homocigotas para el polimorfismo termolábil de la MTHFR (116).

14.7 Enfermedades que elevan el nivel de homocisteína en plasma.

14.7.1 Factores de riesgo cardiovasculares

Son los factores clásicos: Diabetes mellitus, dislipemia, hipertensión, obesidad y tabaquismo.

Los resultados de los estudios con DM han dado contradictorios (117,118). En pacientes con DM al parecer existe un ligero aumento de la Hcy sólo en presencia de nefropatía diabética. La proteinuria por sí misma no induce hiperHcy (119). En el resto de diabéticos sin nefropatía, bien compensados la concentración Hcy es igual que en los controles. Si parece haber una relación positiva entre las cifras de Hcy y la resistencia a la insulina (120).

En los diabéticos con hiperHcy el riesgo de mortalidad por enfermedad CV se eleva, sobre todo en los DM tipo 2 (121).

La relación con los otros FRCV: hipertensión, dislipemia, tabaquismo muestra una tendencia a presentar mayor nivel de concentración de Hcy (122).

Caso aparte es la relación que existe entre hiperHcy y obesidad, Los obesos presentan una discreta elevación de hiperHcy; que se incrementa tras cirugía bariátrica (gastroplasia, bypass gástrico) provocado por las deficiencias vitamínicas (123).

14.7.2 Insuficiencia cardíaca

Pocos estudios han analizado esta asociación; en el marco del estudio de Framingham se demostró que un aumento anormal en el nivel de Hcy plasmática, se asociaba con un incremento de entre 2 y 4 veces de padecer ICC respecto a la población con un nivel normal de Hcy (124).

El estrés oxidativo causado por Hcy sería un posible mecanismo que provocaría disfunción miocárdica, fibrosis y remodelado miocárdico tras la activación de metaloproteasas.

14.7.3 Insuficiencia renal

La insuficiencia renal crónica eleva la concentración de Hcy en plasma de 2 a 4 veces. Está demostrada una correlación inversa entre aclaramiento de creatinina y nivel de Hcy plasmática. Probablemente la hiperhomocistinemia juegue un papel importante en la mayor susceptibilidad a desarrollar enfermedad vascular prematura en estos pacientes renales (125).

14.7.4 Hepatopatía

El hígado es un órgano importante en el metabolismo de la Hcy. Hay pruebas de que las hepatopatías graves, especialmente las secundarias al alcohol se asocian a hiperhomocisteinemia. Esto se produce al disminuir las enzimas encargadas de su metabolismo y favorecer disminución del ácido fólico (126).

14.7.5 Enfermedad tiroidea

El hipertiroidismo causa una elevación del nivel plasmático de Hcy, lo contrario ocurre con el hipotiroidismo (127).

14.7.6. Trasplantes

En los pacientes trasplantados puede haber una elevación de Hcy, resultante de una combinación de insuficiencia renal y déficit nutricional de ácido fólico (128). Algunos tratamiento de inmunosupresión como la ciclosporina, favorecen el desarrollo de hiperhomocisteinemia que se relaciona con fenómenos de aterosclerosis acelerada en los pacientes trasplantados (129).

14.7.7. Esterilidad masculina

Parece haber cierta relación entre la calidad y el número de espermatozoides en personas que tratadas con vitaminas y ácido fólico (130), esto nos llevaría de una forma indirecta a relacionarlo con el valor de Hcy.

14.7.8. Demencias

Los pacientes con Alzheimer y otras formas de demencias presentan niveles de Hcy patológicos (131). Según el estudio de Framingham, un nivel de Hcy igual o superior a 14 $\mu\text{mol/l}$, duplica la posibilidad de desarrollar Alzheimer (132).

14.7.9. Cáncer

Los pacientes con neoplasias activas tienen elevados los niveles de Hcy, que se corrigen cuando se tratan eficazmente y con dietas ricas en folatos. Por ello se ha sugerido el posible efecto protector de una dieta adecuada (133).

14.7.10. Enfermedades Reumáticas

Las enfermedades reumáticas suelen cursar con un incremento del riesgo CV, y su tratamiento podría alterar el nivel de ácido fólico y/o alterar la función renal. Todo esto favorece la elevación del nivel de Hcy en estos pacientes (134)

14.7.11 Tratamientos farmacológicos

El efecto de estos medicamentos en general se ejercen sobre las vitaminas, cofactores del metabolismo de la Hcy, por ello se pueden clasificar;

14.7.11.a Anti-folatos.

Los fármacos como metotrexate y sus derivados hepáticos, los poliglutamatos, inhiben el enzima dihidrofolato reductasa. Las fenotiazinas,

antidepresivos tricíclicos, los anticonceptivos orales, los tuberculostáticos y el trimetoprim pueden actuar de forma similar. Los antiepilépticos disminuyen la absorción intestinal y alteran algunas enzimas.

14.7.11.b Anti-vitaminas B12.

El óxido nítrico bloquea el transporte de grupos metilos por la cobalamina, e inactiva irreversiblemente la enzima metionina sintasa.

14.7.11.c Antagonistas de la Vitamina B6.

El azaribine que se emplea en la psoriasis refractaria, hace que se inhiba la CBS y por ello aumente la concentración de Hcy. También interfiere sobre la vitamina B6, la isoniazida, cicloserina, hidralacina, carbamacepina y la teofilina.

14.7.12. Determinantes de estilo de vida

Diversos aspectos del estilo de vida pueden modificar la concentración de homocisteína en sangre, como lo son:

1. Dieta deficitaria en vitaminas del grupo B, frecuente en las personas mayores.
2. Dieta con alto contenido en metionina.
3. El consumo de café. Los sujetos que consumían más de 6 tazas de café al día presentaron concentraciones de homocisteína total 2-3 $\mu\text{mol/l}$ más altas que los que no las tomaban (135).
4. El tabaco, la concentración de homocisteína total es superior en los fumadores que en los no fumadores (136).
5. Ejercicio físico, el ejercicio parece reducir la homocisteína total (135).
6. Alcohol, el consumo crónico de bebidas alcohólicas se asocia con la elevación de la homocisteína total. En contraste, un consumo moderado parece asociarse con concentraciones inferiores.

15.- CONCEPTO DE HIPERHOMOCISTEINEMIA

Se entiende por hiperhomocisteinemia una concentración elevada de Hcy plasmática total (tHcy) en condiciones de ayuno o tras la sobrecarga oral de metionina (0.1 g/kg de peso).

El nivel de Hcy en sujetos sanos tras el ayuno oscila entre 5-15 $\mu\text{mol/l}$ (137). En España su valor se sitúa en torno a $7,3 \pm 2 \mu\text{mol/l}$ (138), existiendo una variabilidad intraindividual de hasta el 25%, influido por la dieta del día anterior, el método de determinación, la edad, el sexo y diversos fármacos; así como a la concentración sérica de ácido fólico y vitamina B12. Estas variaciones intraindividuales se reducen tras la sobrecarga oral de metionina, que permite además detectar un número considerable de casos (40-54%) que sólo se ponen de manifiesto con la determinación de tHcy en ayunas (139). El punto de corte a las seis horas tras una sobrecarga de metionina se estableció en un incremento respecto al basal superior a 38.9 ($15.1\text{-}50.1 \mu\text{mol/l}$)(140). La determinación post-metionina, aunque detecta sujetos hiperhomocisteinémicos no diagnosticados mediante el análisis en ayunas, no se recomienda rutinariamente.

16 - HOMOCISTEÍNA Y RIESGO DE ENFERMEDAD VASCULAR

Hay cada vez más evidencia de que más que estar asociada a la enfermedad, la hiperhomocisteinemia realmente fomenta su aparición. Esto es evidente en estudios epidemiológicos de causalidad.

La conexión entre nivel de Hcy y riesgo CV parece ser gradual, continúa, sin un valor umbral a partir del cual se inicia o desaparece el riesgo. Los resultados de diferentes metaanálisis sugieren que por cada 4 $\mu\text{mol/l}$ de aumento en la concentración de la Hcy se produce un incremento en el riesgo relativo de enfermedad coronaria de un 32% (100).

En termino generales, las personas con hiperhcy moderada tiene un riesgo relativo de 1,3 - 5 veces superior de enfermedad coronaria, 2,5 - 5 veces mayor de enfermedad cerebral, y de 2,9 a 5 veces de vasculopatía arterial periférica de extremidades inferiores que en personas con una concentración de Hcy normal. Pese a esto aún no se han aclarado bien los mecanismos patogénicos. Se cree que la elevación de la Hcy dificulta la trombolisis y ejerce un efecto tóxico directo sobre las células endoteliales y del músculo liso vascular.

Parece demostrado que el aumento en la concentración de Hcy facilita la peroxidación lipídica in vivo y un aumento de la los valores de la dismutasa de superóxido; lo que ha llevado a los expertos a relacionar el nivel de Hcy con un aumento de estrés oxidativo inducido por la misma que producirá lesión y disfunción vascular (141,142).

16.1- Relación entre homocisteína y arterioesclerosis

La teoría del papel que asume la Hcy en la aparición de la arterioesclerosis se basa en los resultados de experimentación animal, del estudio del efecto Hcy sobre las células, tejidos y en los resultados obtenidos a partir de estudios en individuos y poblaciones humanas de riesgo. Hay multitud de trabajos clínicos y epidemiológicos que relacionan la Hcy con la aparición de arterioesclerosis (143)

Todo esto nos muestra una clara asociación entre la concentración de Hcy plasmática y la aparición, extensión y en ocasiones severidad de las lesiones vasculares en coronarias, carotidas y extremidades inferiores.

El incremento en la concentración de Hcy tiene un efecto citotóxico directo sobre las células endoteliales en cultivo, favoreciendo el desarrollo de trombosis y de arterioesclerosis. La evaluación histopatológica de las arterias de animales a los que se había administrado de forma continuada reveló engrosamiento de la íntima, proliferación de células musculares lisas, descamación de la superficie luminal y presencia de mácrofagos cargados de lípidos. Se ha observado una alteración de la

función endotelial valorada mediante eco Doppler en paciente con hiperHcy moderada que mejoraba tras disminuir la concentración de Hcy mediante tratamiento con ácido fólico (144).

La hiperHcy se ha asociado a una disminución de la vida media y a un aumento de adhesividad/agregabilidad plaquetaria. También se le relaciona con la alteración en la función de diferentes factores de la coagulación, como una disminución de la actividad de la antitrombina sérica y de los factores V y VII, reducción de la actividad de la proteína C y la inhibición selectiva tanto de la unión del activador tisular del plaminógeno (tPA) a las células endoteliales, como la actividad del que se encuentra unido a estas células. Además, la hiperHcy puede potenciar la actividad del factor Xa, activar el factor V, y alterar la unión de la antitrombina III y la secreción del factor Von Willebrand que favorecen la trombosis (145).

16.1. a Hiperhomocistinemia y enfermedad cerebro vascular

La mayoría de los estudios han encontrado un aumento de incidencia de hiperHcy en pacientes con ACV respecto a los controles (146). El aumento de concentración de Hcy existe en todos los subtipos de ACV: aterotrombóticos, tromboembólicos, lacunar, hemorrágico y desconocidos. Parece ser esto más frecuente en los infartos cerebrales que en la isquemia transitoria. También se ha relacionado con un peor pronóstico de supervivencia en aquellos pacientes con ACV (147) y mayor incidencia de recurrencias (148), cuando se asocia a un nivel elevado de homocisteína. El estudio HART también relaciono la afectación ateroscleróticas de las carótidas con el nivel de Hcy (149).

16.1. b Hiperhomocisteinemia y patología arterial periférica

Como ocurre en la enfermedad cerebrovascular, la mayoría de los estudios demuestra la relación entre la hiperhomocisteinemia y la enfermedad arterial periférica. Esta relación es lineal entre nivel de Hcy y gravedad de aterosclerosis periférica, evidenciándose angiográficamente o a través del daño endotelial, o peores resultados quirúrgicos (150,151).

16.1. c Hiperhomocisteinemia y enfermedad coronaria

La mayor parte de los estudios realizados en pacientes con enfermedad coronaria han demostrado una alta prevalencia de hiperHcy y/o una mayor concentración plasmática de Hcy respecto a los controles sanos y este riesgo se incrementaba gradualmente a medida que aumentaban los niveles plasmáticos de Hcy (152,153,154). En los resultados de estudios prospectivos parece haber una mayor discrepancia (102). Diversos factores pueden haber contribuido a la heterogenicidad de estos resultados. En los estudios de casos y controles participaron principalmente sujetos jóvenes con pocos factores de riesgo CV, lo que difiere de la mayoría de los estudios prospectivos donde los sujetos a estudiar eran de mayor edad y con múltiples factores de riesgo que podían enturbiar o solapar la importancia de este FRCV. En general, se acepta que la hiperHcy, es otro factor de riesgo CV, que se asocia de forma poderosa con la ateromatosis prematura.

Otro problema que se ha visto en los estudios prospectivos es que en ninguno se incluye la determinación de Hcy basal y tras sobrecarga de metionina, por lo que su valor probablemente esté subestimado. Por otra parte, en varios estudios de casos y controles la determinación de Hcy se hizo entre 1 a 3 meses tras el evento coronario, lo que infraestimaría los niveles de Hcy de la fase aguda.

El momento de la determinación es importante; así, en la fase aguda de la enfermedad tiende a dar unos niveles mayores, debido a la disminución de la concentración de albúmina circulante típica de la fase aguda de un evento coronario. Además, tras la fase de convalecencia se produce normalmente un cambio importante en el estilo de vida del sujeto (alimentos, ejercicio, tabaco...) y se recibe tratamiento médico, todo lo cual puede influir a la baja en la concentración de Hcy. De lo expuesto se puede cuestionar que la hiperhcy sea un factor causal de enfermedad coronaria, que muy probablemente lo sea, pero su calidad como factor predictivo, no es discutible (155,156).

16.2 Hiperhomocisteinemia y trombosis venosa

En la homocistinuria, la mitad de las complicaciones vasculares son venosas (157), el riesgo es mayor para la trombosis profunda y las recurrencias. El único estudio prospectivo existente demostró un mayor riesgo relativo de trombosis idiopática (no asociada a trauma, cirugía o cáncer) en pacientes con hiperhomocisteinemia (158). Los mecanismos por los que esta patología puede producir trombosis venosa son, además de la lesión endotelial, alteraciones en la coagulación/fibrinólisis.

16.3 Hiperhomocisteína y precocidad de la enfermedad coronaria

La elevación del nivel de homocisteína en plasma puede favorecer una precocidad de esta enfermedad pero no está claramente demostrada que su elevación intervenga en la extensión vascular de la enfermedad coronaria (159,160).

16.4 Hiperhomocisteína factor pronóstico tras un infarto de miocardio

Hay pocos estudios al respecto y no se llega a claras conclusiones, pero parece que se comporta como un factor independiente (161). Hay trabajos que demuestran que los pacientes ingresados tras un evento coronario y con el nivel Hcy elevado, tienen mayor recurrencia durante el ingreso y tras el alta (162,163).

16.5 Tratamiento para la hiperhomocisteinemia

El tratamiento variará de acuerdo con la causa de base, los suplementos vitamínicos (folatos, vitaminas B6, y B12) son por lo general efectivos en la reducción de la homocisteína plasmática. No hay consenso general sobre la dosis óptima, ni se sabe aún los valores mínimos, ni la reducción porcentual y parece que no incide sobre la enfermedad una vez está establecida (164, 165, 166).

JUSTIFICACIÓN PARA ESTE ESTUDIO

Los datos epidemiológicos sugieren que un aumento de homocisteína en plasma se asocia a un posible incremento de riesgo de enfermedad cardiovascular, donde se incluye la enfermedad coronaria y esto puede ocurrir asociado o independientemente de los factores riesgo. También se sabe que un porcentaje importante de pacientes jóvenes padecen de enfermedad coronaria oclusiva que no siempre se puede atribuir a los factores de riesgo cardiovascular clásicos. Además no hay datos claros de que los valores de homocisteína en el momento del infarto agudo puedan influir en la evolución clínica de los pacientes a medio y largo plazo. Estas razones nos han llevado a desarrollar el presente trabajo de investigación.

17.- OBJETIVOS.

- 1.- Determinar si la elevación del nivel plasmático de homocisteína se puede considerar por sí mismo un factor de riesgo independiente en el desarrollo de enfermedad coronaria precoz.
- 2.- Si se demuestra tal asociación, se trataría de establecer un punto de corte óptimo en el nivel de homocisteína que permita una correcta discriminación entre individuos con alto o bajo riesgo de desarrollar enfermedad coronaria.
- 3.- Evaluar si los valores de homocisteína plasmática en el momento del primer evento coronario podrían condicionar la posterior evolución clínica del paciente a medio y largo plazo

18.- METODOLOGÍA

18.1.- Diseño del estudio.

Este estudio se planteó como un estudio de carácter transversal, descriptivo y analítico de casos y controles.

18.2.- Casos.

Individuos con infarto de miocardio documentado que estuvieron ingresados en el Servicio de Cardiología del Hospital Universitario Insular de Gran Canaria.

Este conjunto de pacientes se subdividió en dos grupos. En un primer grupo se agruparon los pacientes que tenían un diagnóstico reciente, fase aguda-hospitalaria, de la enfermedad que fueron denominados casos incidentes o agudos y otro grupo con diagnóstico antiguo, de más de seis meses, que denominamos casos prevalentes o crónicos.

18.3.- Controles

Para controles se seleccionaron individuos sin enfermedad coronaria, emparejados con los casos por edad y sexo.

18.4.- Criterios de inclusión

A) Casos- Crónicos

- Paciente menor de 50 años.
- Haber padecido un infarto de miocardio con elevación del ST, con una antigüedad mayor o igual a 6 meses.

B) Casos- Agudos

- Pacientes menores de 50 años.

- Con infarto de miocardio con elevación de ST en fase aguda (hospitalaria).

C) Controles

- Individuos menores de 50 años.
- En los que se ha descartado razonablemente enfermedad coronaria.
- No estar diagnosticado de enfermedad cardíaca.
- No tener alteraciones en el electrocardiograma de superficie (E.C.G).
- Proporción de sexos similar a la de los casos.

18.5.- Criterio de exclusión

No se incluyeron en el estudio aquellos pacientes que presentaron cualquiera de las siguientes características.

- Ser mayor o igual a 50 años de edad.
- Anemia clínicamente importante: hemoglobina menor de 10 g/dl.
- Insuficiencia renal conocida: creatinina mayor de 1.5 mg/dl.
- Neoplasia avanzada u otra enfermedad amenazante para la vida.
- Embarazo o parto dentro de los últimos 90 días o situación de lactancia.
- Menopausia o toma de anticonceptivos hormonales
- Enfermedad tiroidea conocida.
- Trastorno mental conocido con o sin tratamiento.
- Historia de abuso de alcohol o drogas.

18.6.- Reclutamiento y predeterminación de la muestra

La inclusión de los pacientes fue de forma consecutiva para así evitar sesgos de selección de muestra atribuibles al investigador, con una participación que fue totalmente voluntaria y de la que no se derivó ningún trato diferencial. La selección se realizó siempre atendiendo a los criterios de inclusión y exclusión ya expuestos. Los individuos se reclutaron en la sala de hospitalización de cardiología durante la fase aguda de un Infarto de Miocardio: “casos incidentes”, en la consulta externa de

cardiología: “casos prevalentes” y en la sala de hospitalización de traumatología “controles”.

Inicialmente, al paciente seleccionado se le explicaba en qué consistía el estudio, tras lo cual se le solicitaba su participación y en caso de respuesta afirmativa, debía firmar un Consentimiento Informado. Posteriormente se le pasaba un cuestionario reglado y estandarizado que debía rellenar o en su defecto, se le auxiliaba en su cumplimentación al transcribir sus respuestas. Si estaba en ayunas ese mismo día o al siguiente, se le extraía una muestra de sangre para su análisis con el fin de iniciar este estudio de investigación.

18.7.- Variables en estudio.

Variables bioquímicas:

Niveles séricos de:

- Homocisteína.
- Fólato sérico.
- Fólato eritrocitario.
- Vitamina B 12.
- Colesterol total.
- LDLc
- HDLc.
- Triglicéridos.
- Lpa
- Glucemia
- Fibrinógeno
- Proteína C reactiva

Variables antropométricas y demográficas:

- Edad
- Sexo
- Talla
- Peso

- IMC (Kg/m²)
- Tensión arterial
- Nivel de estudios
- Profesión
- Nivel socioeconómico

Investigación de factores de riesgo:

- Hipertensión
- Diabetes
- Dislipemia
- Tabaquismo
- Antecedentes familiares de enfermedad prematura
- Obesidad

Distribución antecedentes personales de enfermedad cardiovascular

Sólo en casos:

- Fecha del infarto
- Revascularización (si o no).
- Enfermedad cerebrovascular.
- Enfermedad arterial periférica.

18.8.- Consentimiento informado

El investigador, de acuerdo con los requerimientos de la normativa vigente, informó a los pacientes acerca de todos los aspectos pertinentes de este estudio, y cuando se consideró necesario se le facilitó por escrito.

Antes de permitir su participación en este estudio, debía firmar un formulario de consentimiento informado.

19.- MÉTODO DE DETERMINACIÓN DE LAS VARIABLES PRINCIPALES.

19.1.- Homocisteína.

19.1.1) Consideraciones preanalíticas

Aunque no parece que el estado postprandial afecte demasiado a la concentración de Hcy, se suele recomendar que el paciente esté en ayunas. Debe excluirse la posibilidad de que el paciente haya ingerido recientemente de forma no controlada preparados vitamínicos que contengan vitaminas B6, B12, B2 o fólato, ya que estos preparados tienen influencia en la determinación de Hcy.

Las precauciones pre analíticas cuando se va a determinar Hcy en plasma, generalmente utilizando EDTA como anticoagulante aunque también se acepta con citrato, incluye la colocación inmediata de la muestra de sangre en hielo antes de trasladarla a una nevera a 4°C y proceder a su separación en una centrífuga refrigerada a esa misma temperatura, antes que pasen 30 minutos y con un máximo de 4 horas (106). Ya que a temperatura ambiente, los eritrocitos exportan Hcy al plasma y no seguir el protocolo podría influir en los resultados. Para evitar este proceso, hemos utilizado 3-deazaadenosina o fluoruro sódico aunque hay datos contradictorios sobre su eficacia e interferencia con la metodología.

El plasma, se puede analizar inmediatamente o almacenarlo a -20°C, permaneciendo estable durante años (186). Sin embargo, tras la separación y congelación del plasma las formas moleculares de Hcy se redistribuyen, aumentando la Hcy ligada a proteínas y disminuyendo la libre. Por ello, la determinación de Hcy libre pierde validez una vez congelado el plasma.

19.1.2) Aspectos metodológicos

Hasta hace unos años, la cuantificación de homocisteína plasmática requería un utillaje complejo como la cromatografía de gases acoplados a espectrometría de

masas, la cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) con detección de fluorescencia o electroquímica (186), no siempre disponible en todos los laboratorios clínicos. De ahí, el interés que despertó la aparición de nuevos métodos que extiendan la accesibilidad a la determinación de homocisteína en un mayor número de laboratorios clínicos. La aparición de estas técnicas facilitó la automatización y el estudio de grandes series. Por el momento, de entre las diferentes posibilidades existentes, los métodos inmunoquímico parecen los más avanzados. Ya en 1995 se publicó un inmunoensayo automatizado basado en la fluorescencia polarizada que utilizaba un anticuerpo monoclonal contra la S- adenosilhomocisteína (SAH) (189).

Con la aparición de los automatizadores IMx, se ha facilitado mucho el uso y la generalización de esta técnica, el estudio de grandes series de individuos y la reproducibilidad de resultados (140). Hay otros métodos que se están comercializados, método HPLC y dos enzimático colorimétricos; además de sistemas más sofisticadas, como la electroforesis capilar con detección de fluorescencia.

La experiencia acumulada en los últimos años recomienda determinar la homocisteína en estado de ayuno (basal) y post-metionina (sobrecarga), ya que cada una de ellas, refleja defectos metabólicos diferentes. En este momento la determinación de Hcy en ayunas es la más utilizada en el ámbito clínico asistencial. **La determinación tras sobrecarga no se recomienda en la práctica clínica habitual** y solo se utiliza en caso de investigación básica y para situaciones concretas (151).

19.1.3) Determinación basal

El interés de la determinación basal de la homocisteína se basa en su sensibilidad para identificar las alteraciones de la remetilación. Las concentraciones de la homocisteína basal son sensibles a la deficiencias subclínica o moderada de ácido fólico o de vitaminas B12. La severidad de la hiperhomocisteinemia basal está muy relacionada con el grado de la deficiencia vitamínica. Por esa razón, diversos estudios encuentran una relación inversa entre las concentraciones de homocisteína basal y las concentraciones de ácido fólico y/o vitamina B12. Cuando se intente

precisar el origen de la hiperhomocisteinemia se aconseja, que conjuntamente con la determinación de la homocisteína basal se determinen también las concentraciones de ácido fólico y vitamina B12.

Para interpretar los resultados de la concentración basal de homocisteína son fundamentales otros datos clínicos y de analítica general. Entre éstos destaca el estado de la función renal y la medicación empleada por el paciente.

IMXx homocysteine, es un inmunonálisis de polarización de la fluorescencia (FPIA) para la determinación cuantitativa de L-homocisteína total en suero o plasma humano con el analizador IMx. La homocisteína (Hcy) es un aminoácido que contiene tiol. Se produce por la desmetilación intracelular de la metionina y se exporta al plasma, donde circula, principalmente en forma oxidada, unida a las proteínas del plasma como disulfuro mixto Hcy-proteína con albúmina (145). También están presentes en pequeñas cantidades Hcy reducida y el disulfuro de Hcy (Hcy-SS-Hcy). La Hcy total (tHcy) representa la suma de todas las formas de Hcy encontradas en plasma o suero tanto libre como unidas a las proteínas.

La Hcy se metaboliza en cisteína o en metionina. Durante la transulfuración dependiente de vitamina B6, la Hcy se remetila en metionina, principalmente por la metionina sintetasa, enzima que da la cobalamina y del folato. Cuando estas reacciones se alteran, la Hcy se acumula y se excreta a sangre (186).

19.1.4) Determinación post-metionina

Consiste en suministrar, previo ayuno de al menos doce horas, una dosis oral de 100 mg de L-metionina/kg de peso o su equivalente de 3.8g/m² de superficie corporal. Generalmente se administra disuelto en zumo de naranja, se determina la Hcy a las dos y a las ocho horas después de la ingesta de metionina (186).

El interés de la realización de esta prueba consiste en parte, en la detección de heterocigotos para la deficiencia de la Cistationina Beta Sintetasa y déficit de vitamina B6, que pueden presentar concentraciones de Hcy basal indistinguibles de los controles.

Los valores de Hcy vienen expresados en esta tesis en $\mu\text{mol/l}$

19.2.- FOLATOS

El folato es una vitamina esencial, vital para el crecimiento celular normal y la síntesis de ADN. Está presente en una gran variedad de alimentos como los vegetales de hoja verde oscura, los cítricos, la levadura, las judías, los huevos o la leche. El folato se absorbe en el intestino delgado y se almacena en el hígado. La deficiencia de folatos puede provocar anemia megaloblástica y, en último término, problemas neurológicos graves.

Principio del procedimiento

El procedimiento de inmunoensayo de quimioluminiscencia de partículas paramagnéticas para la determinación cuantitativa de los niveles de ácido fólico en suero, plasma (heparina) o eritrocitos humanos utilizando los sistemas Access Folate (Beckman Coulter), no requiere pretratamiento y consiste, en primer lugar en apartar una muestra de sangre total con un agente lisante compuesto de ácido ascórbico. Este pretratamiento hemoliza los eritrocitos y convierte las formas de ácido poliglutámico de folato presente en los eritrocitos en las forma de ácido monoglutatámico predominante en el suero. La muestra procedente del tratamiento previo de sangre total se denomina hemolizado.

Una muestra de suero, plasma (heparina) o hemolizado se trata para liberar el folato de las proteínas endógenas de fijación. Se añaden al recipiente de reacción proteínas de unión a folato, anticuerpos murinos anti-proteína de unión a folato, conjugado ácido fólico-fosfatasa alcalina, y anticuerpos de cabra anti-anticuerpos de captura murinos unidos a partículas paramagnéticas. El folato en la muestra compite con el conjugado de ácido fólico-fosfatasa alcalina por los lugares de fijación sobre una cantidad limitada de proteína de fijación de folato. Los complejos resultantes se fijan a la fase sólida a través de los anticuerpos murinos anti-proteína de unión a folato.

Tras la incubación en un vaso de reacción, los materiales unidos a la fase sólida se reúnen en un campo magnético mientras los materiales que no han quedado unidos a la fase sólida se eliminan mediante lavado. A continuación, se añade al vaso de reacción el sustrato quimioluminiscencia Lumi-Phos 530 y se mide la luz generada por la reacción utilizando un luminómetro. La producción de luz es inversamente proporcional a la concentración en la muestra. La cantidad de analito en la muestra se determina a partir de una curva de calibración de puntos múltiples almacenado.

Los niveles de folatos se expresan en ng/ml

19.3.- VITAMINA B₁₂

Se conoce con el nombre de vitamina B₁₂ todas aquellas sustancias que pertenecen al grupo de las denominadas cobalaminas. Se componen de un sistema de cuatro anillos de pirrol que rodean a un átomo de cobalto central y que difieren en cuanto a los grupos laterales que se unen al átomo de cobalto. La metilcobalamina es la predominante en suero mientras que la forma celular predominante es la 5. desoxiadenosilcobalamina. La cianocobalamina es la forma más estable y es utilizada como compuesto referencia para medir concentraciones de cobalamina en suero.

Las cobalaminas se obtienen a partir de productos de origen animal como carne, huevos, leche y derivados lácteos. Cuando se ingieren, se unen en el jugo gástrico a una proteína denominada factor intrínseco, y posteriormente se absorben en el íleon. El factor intrínseco es necesario para que se produzca la absorción. Una vez en la circulación sanguínea las cobalaminas se absorben y almacenan en el hígado. Las cobalaminas se liberan al plasma cuando es necesario, y se transportan mediante proteínas de unión conocidas como transcobalaminas.

Principio del procedimiento

Por medio de un análisis inmunoenzimático de quimioluminiscencia de partículas paramagnéticas para la determinación cuantitativa de los niveles de

vitaminas B12 en suero y plasma (heparina) humanos, Sistemas de Inmunoensayo Access. Añadimos una muestra al recipiente de reacción junto con cianuro potásico alcalino y ditioneol. Este tratamiento desnaturaliza las proteínas de unión a B12 y convierte todas las formas de vitamina B12 a la forma de cianocobalamina. Después de la neutralización, se añaden a la muestra conjugando factor intrínseco-fosfatasa alcalina y partículas paramagnéticas recubiertas con anticuerpos anti-IgG murino.

Los niveles de vitamina B12 se expresan en esta tesis en pg/ml

20.0- ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Análisis con variables continuas o categóricas

Los valores de las variables cuantitativas se expresan como la media $\pm$ desviación típica. Para la comparación de las medias de dos o más grupos obtenidos a partir de estas variables se utilizó el test T de Student y el ANOVA respectivamente.

Los análisis de variables categóricas se crearon en tablas de contingencia de 2X2 o mayores mediante el test Chi-cuadrado con la corrección por continuidad de Yates o mediante el test de asociación lineal por lineal de Mantel-Haenszel.

Al objeto de determinar la contribución independiente de diversas covariables sobre los valores de una variable dependiente dicotómica, se realizaron análisis de regresión logística binaria.

Para los análisis univariantes de supervivencia se construyeron curvas de supervivencia mediante el test Kaplan-Meier en combinación con el test del logaritmo del rango. Los análisis multivariantes se realizaron mediante el test de Cox. En estos estudios se tuvo en cuenta el tiempo (en meses) transcurrido hasta el segundo evento coronario o hasta la finalización del estudio. Una información más detallada de estos análisis se encuentra en la sección de "RESULTADOS".

Para los análisis estadísticos empleamos el programa estadístico Statistical Package for Social Sciences (SPSS). Cuando se obtuvo una P bilateral menor de 0,05 las diferencias se consideraron significativas.

21.0- RESULTADOS:

21.1.- Características generales de la serie.

La serie completa la constituían 325 individuos, de los cuales 140 eran controles sin enfermedad cardíaca y 185 eran pacientes diagnosticados de infarto de miocardio precoz (edad de presentación igual o menor a 50 años). De estos últimos, 92 se incluyeron en el estudio durante su estancia en el hospital (grupo de infarto agudo) y los otros 93 habían tenido un infarto al menos seis meses antes (grupo de infarto crónico). En la Tabla 1 se recogen los datos relativos a la edad de los individuos en ambos grupos así como a la frecuencia de varones y de mujeres.

Tabla 1. Edad media de la serie y distribución por sexos

Variable		Grupos			P
		Control	Infarto agudo	Infarto crónico	
Sexo: n (%)	Varones	115 (82)	82 (89)	83 (89)	0,190*
	Mujeres	25 (18)	10 (11)	10 (11)	
	Total	140 (100)	92 (100)	93 (100)	
Edad en años (media $\pm$ S.D.)		41,4 $\pm$ 4,5	42,9 $\pm$ 4,5	43,5 $\pm$ 4,1	0,001**

*Calculado mediante Chi cuadrado

** Calculado mediante ANOVA

Como puede observarse en la Tabla, la edad media de los grupos fue significativamente diferente. Asimismo, la frecuencia de varones fue menor en el grupo control (83%) que en los de infarto (89%), aunque en este caso las diferencias no llegaron a alcanzar significación estadística. Por ello, se decidió, siempre que fuese necesario, hacer ajustes por edad y sexo en los análisis estadísticos, tanto cuando se tratase de variables continuas (análisis de la covarianza) como cuando se tratase de variables categóricas (regresión logística no condicional).

21.2.- Asociación de los grupos con variables socioeconómicas.

En la Tabla 2 se recogen las diferencias observadas entre el grupo control y el grupo con infarto (considerado como un único grupo), relativas a diversas variables socioeconómicas. Los individuos control tenían mayor nivel académico y mayores ingresos mensuales que los individuos con infarto, tras el ajuste por edad y sexo. De igual forma, la frecuencia de solteros fue mayor en el grupo control, mientras en el grupo con infarto predominaban los casados, aunque estas diferencias sólo alcanzaron una significación marginal. Por último, no se observaron diferencias en el tipo de trabajo desarrollado, aunque los individuos con infarto refirieron con mayor frecuencia trabajar por cuenta propia.

Tabla 2. Asociación de los grupos con variables socioeconómicas.

Variable	Controles (n = 140)	Infarto (n = 185)	P
Nivel académico			
Sin estudios/básicos	103 (74)	166 (90)	0,001
Medios	17 (12)	11 (6)	
Superiores	20 (14)	8 (4)	
Estado Civil			
Soltero/viudo	27 (19)	18 (10)	0,082
Casado	100 (72)	154 (83)	
Separado/divorciado	13 (9)	13 (7)	
Tipo de Trabajo			
Cuenta ajena	114 (82)	144 (78)	0,204
Cuenta propia	10 (7)	25 (14)	
Sin rendimientos	16 (11)	16 (8)	
Ingresos Mensuales			
< 650 €	18 (13)	27 (15)	0,001
650 - 1.000 €	75 (53)	89 (48)	
1.000 - 2.000 €	25 (18)	55 (30)	
> 2.000 €	22 (16)	14 (7)	

Nota: Los números entre paréntesis indican los porcentajes.

Los valores de P se obtuvieron mediante regresión logística, tras ajustar por edad y sexo

21.3.- Incidencia de factores de riesgo en la serie.

En la Tabla 3 se esquematiza la prevalencia de factores de riesgo cardiovascular en el grupo con infarto y en los controles. Como puede observarse

en ella, la frecuencia de los mismos fue mayor en los individuos con infarto que en sus controles respectivos.

Tabla 3. Incidencia de factores de riesgo entre el grupo con infarto y los controles

VARIABLE	Controles (n = 140)	Infarto (n = 185)	Odds ratio ($\pm$ 95% CI)	P
Obesidad (IMC ≥ 30)				
No	121 (86)	130 (70)	1,00	
Sí	19 (14)	55 (30)	2,53 (1,40-4,60)	0,002
Tabaquismo				
No fumadores	61 (44)	26 (14)	1,00	
Fumadores/exfumador	79 (56)	159 (86)	4,40 (2,48-7,79)	<0,001
Dislipemia				
No	59 (42)	20 (11)	1,00	
Sí	81 (58)	165 (89)	5,90 (3,28-10,63)	<0,001
Hipertensión Arterial				
No	115 (82)	126 (68)	1,00	
Sí	25 (18)	59 (32)	2,12 (1,23-3,66)	0,007
Diabetes mellitus				
No	130 (93)	137 (74)	1,00	
Sí	10 (7)	48 (26)	4,12 (1,97-8,59)	<0,001
Antecedentes Familiares				
No	135 (96)	160 (86)	1,00	
Sí	5 (4)	25 (14)	3,97 (1,46-10,77)	0,007

Nota: Los números entre paréntesis indican los porcentajes.

Los Odds ratios y el valor de P han sido obtenidos mediante regresión logística, tras ajustar por la edad y el sexo de los individuos

21.4.- Nivel de conocimientos de los individuos acerca de los factores de riesgo cardiovascular.

En la Tabla 4 se esquematiza el grado de conocimiento de los individuos con infarto y sus controles acerca de los factores de riesgo cardiovascular, tanto mayores como menores. Como puede observarse, los individuos con infarto crónico tenían un mayor grado de conocimiento acerca de los factores de riesgo cardiovascular que los individuos con infarto agudo o los controles sanos. Sin embargo, un porcentaje nada despreciable de los individuos con infarto crónico tienen aún un bajo nivel de conocimientos acerca de los mismos.

Tabla 4. Grado de conocimiento de los individuos acerca de los factores de riesgo cardiovascular.

VARIABLE	GRUPOS			P
	Control	Infarto agudo	Infarto crónico	
Número de factores de riesgo mayores que identifica				
0-1	101 (72)	66 (72)	43 (46)	
>1	39 (28)	26 (28)	50 (54)	<0,001
Número de factores de riesgo menores que identifica				
0-1	122 (87)	85 (92)	72 (77)	
>1	18 (13)	7 (8)	21 (23)	0,017

Nota: Los números entre paréntesis indican los porcentajes.

El valor de P ha sido obtenido mediante regresión logística, tras ajustar por la edad y sexo de los individuos

21.5.- Niveles de homocisteína, folatos y vitamina B12 en las poblaciones de estudio.

Las figuras 1, 2, 3 y 4 recogen la distribución de los valores de homocisteína ($\mu\text{mol/l}$), folato sérico, folato eritrocitario (ambos en ng/ml) y vitamina B12 (pg/ml) en la serie completa de individuos.

Figura 1. Distribución de los valores de homocisteína en la serie completa

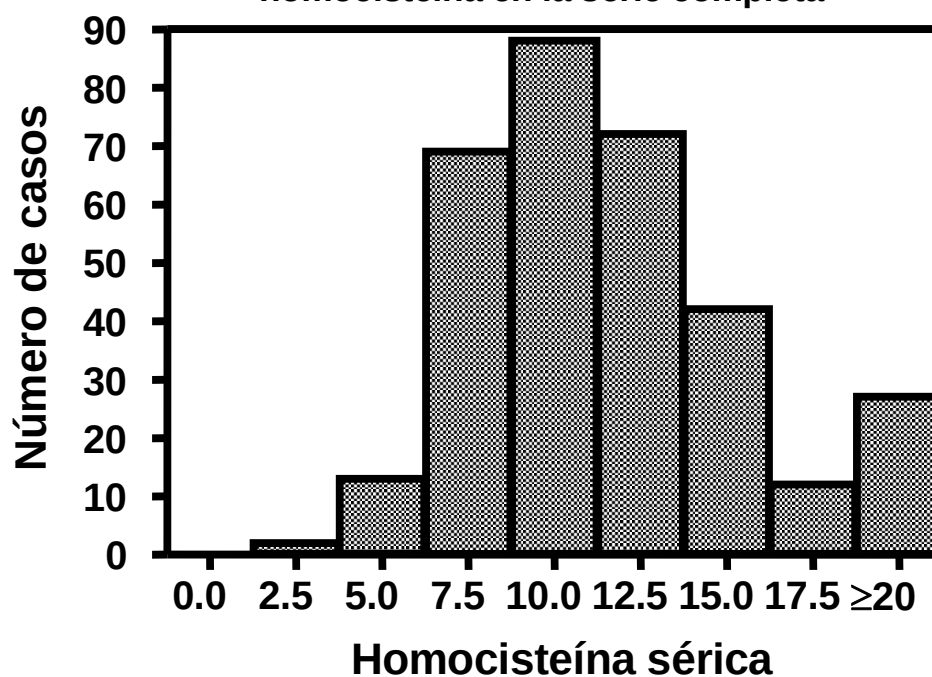


Figura 2. Distribución de los valores de folato sérico en la serie completa

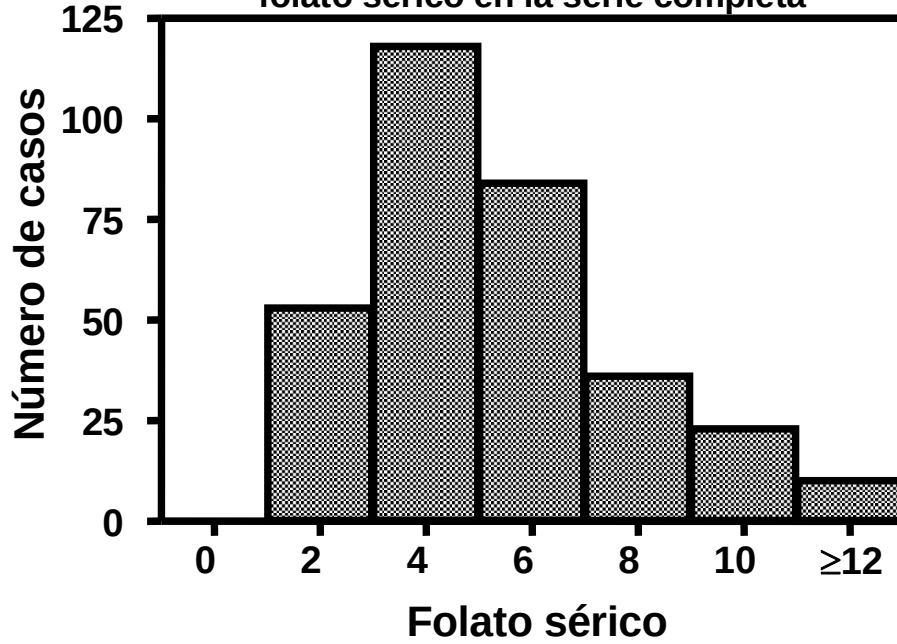


Figura 3. Distribución de los valores de folato eritrocitario en la serie completa

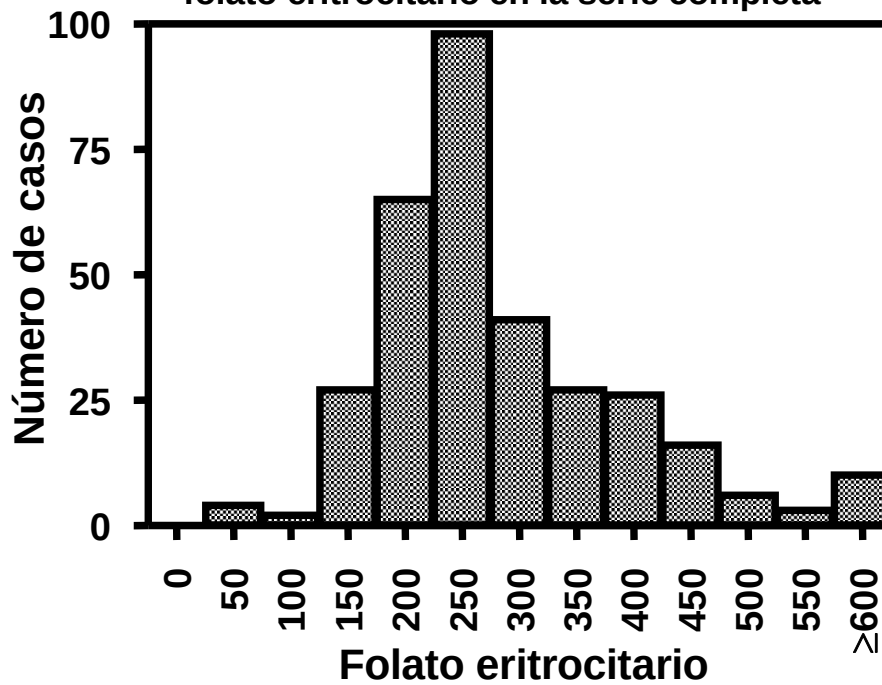
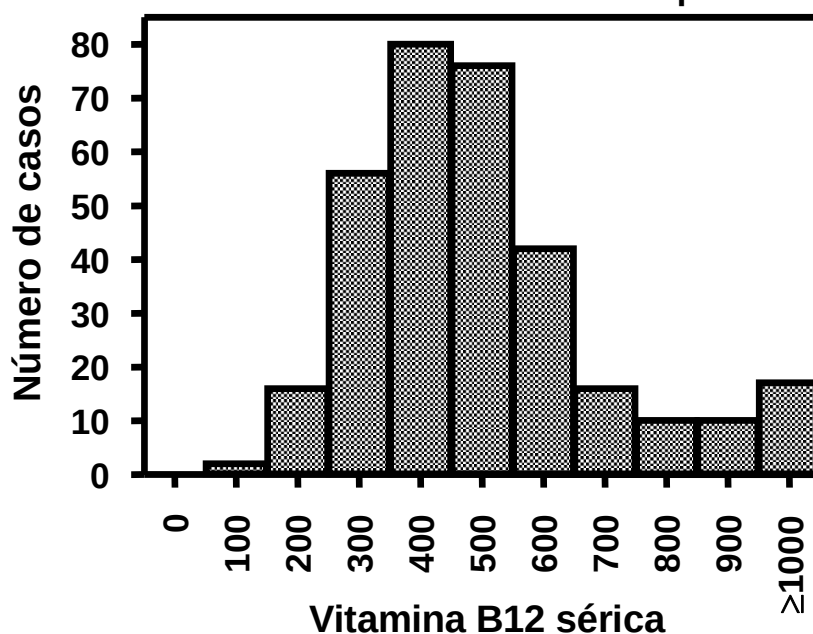


Figura 4. Distribución de los valores de vitamina B12 en la serie completa



La Tabla 5 recoge los valores de homocisteína, folato sérico y eritrocitario y vitamina B12 en la serie completa. Ninguna de estas variables pasó el test de normalidad de Kolmogorov-Smirnov (K-S); por ello sus valores fueron transformados logarítmicamente para los análisis estadísticos pertinentes, aunque para su presentación en las tablas, estos valores logarítmicos fueron a su vez transformados en sus correspondientes antilogaritmos.

Tabla 5. Valores de homocisteína, folato sérico y eritrocitario y vitamina B12 en la serie completa

Variable	Media $\pm$ SD	IC 95%	Rango
Homocisteína	12,1 $\pm$ 6,2	11,5– 12,8	2,9 - 66,3
Folato sérico	5,3 $\pm$ 2,6	5,0 – 5,6	1,1 - 20,0
Folato eritrocitario	285 $\pm$ 123	272 – 299	31 - 989
Vitamina B12	510 $\pm$ 239	484 – 536	135 - 2000

La Tabla 6 recoge las diferencias observadas en la concentración sérica de homocisteína entre los tres grupos: controles sanos, infarto agudo e infarto crónico, tras los ajustes correspondientes por edad y sexo. Como se refleja en la tabla, las diferencias entre los tres grupos fueron muy significativas ($P < 0,001$), teniendo el grupo con infarto agudo valores de homocisteína significativamente superiores a los controles ($P < 0,001$), mientras que el grupo con infarto crónico no exhibió unos niveles de homocisteína diferentes a los del grupo control ($P = 0,620$).

Tabla 6. Diferencias en la concentración sérica de homocisteína entre los tres grupos

Variable	Media	IC 95%	P		
			Global	Contr. vs. agudos	Contr. vs. Crónicos
Controles	9,6	8,8 – 10,4	<0,001	<0,001	0,620
Infartos agudos	13,2	11,7 – 14,9			
Infartos crónicos	9,9	8,8 – 11,2			

La Tabla 7 recoge las diferencias observadas en la concentración de folato sérico entre los tres grupos: controles sanos, infarto agudo e infarto crónico, tras los ajustes correspondientes por edad y sexo. Como se muestra, aunque los grupos con infarto agudo y crónico presentaron valores de folato sérico inferiores al grupo control, las diferencias no llegaron a alcanzar significación estadística ($P = 0,217$).

Tabla 7. Diferencias en la concentración de folato sérico entre los tres grupos

Variable	Media	IC 95%	P Global
Controles	5,2	4,7 – 5,8	0,217
Infartos agudos	4,4	3,8 – 5,2	
Infartos crónicos	4,9	4,2 – 5,7	

La Tabla 8 recoge las diferencias observadas en la concentración de folato eritrocitario entre los tres grupos: controles sanos, infarto agudo e infarto crónico, tras los ajustes correspondientes por edad y sexo. Como figura en la tabla, las diferencias fueron muy significativas entre los tres grupos ($P = 0,009$), teniendo el

grupo con infarto agudo valores de folato eritrocitario significativamente inferiores a los controles ($P = 0,003$), mientras que el grupo con infarto crónico no exhibió unos niveles de homocisteína diferentes a los del grupo control ($P = 0,962$).

Tabla 8. Diferencias en la concentración de folato eritrocitario entre los tres grupos

Variable	Media	IC 95%	P		
			Global	Contr. vs. Agudos	Contr. vs. crónicos
Controles	294	270 – 321	0,009		
Infartos agudos	232	203 – 265		0,003	
Infartos crónicos	293	256 – 335			0,962

La Tabla 9 recoge las diferencias observadas en la concentración sérica de vitamina B12 entre los tres grupos: controles sanos, infarto agudo e infarto crónico, tras los ajustes correspondientes por edad y sexo. Como queda reflejado en ella, aunque el grupo con infarto agudo presentó valores de vitamina B12 superiores al grupo control y al grupo con infarto crónico, las diferencias no llegaron a alcanzar significación estadística ($P = 0,142$).

Tabla 9. Diferencias en la concentración de vitamina B12 entre los tres grupos.

Variable	Media	IC 95%	P Global
Controles	472	433 -515	0,142
Infartos agudos	530	463 -604	
Infartos crónicos	440	385 -502	

21.6.- Influencia de los factores de riesgo sobre las concentraciones de homocisteína, folato y vitamina B12.

La Tabla 10 recoge el efecto del sexo sobre los niveles de esas variables, una vez ajustado por la edad y la categoría de los pacientes (controles, infarto agudo, infarto crónico). Como puede observarse en ella, el sexo sólo influyó significativamente en los niveles séricos de homocisteína, siendo éstos más altos en varones que en mujeres.

Tabla 10. Efecto del sexo sobre la concentración de homocisteína, folatos y vitamina B12

Variable	Media	IC 95%	P
Homocisteína			
Varones	11,6	11,1 – 12,1	0,028
Mujeres	10,0	8,9 – 11,3	
Folato sérico			
Varones	4,7	4,4 – 4,9	0,448
Mujeres	5,0	4,3 – 5,8	
Folato eritrocitario			
Varones	256	245 – 269	0,111
Mujeres	287	252 – 327	
Vitamina B12			
Varones	467	445 – 489	0,451
Mujeres	492	432 – 560	

Nota: Los valores han sido ajustados por la edad y el tipo de muestra
(controles, infarto agudo, infarto crónico)

La Tabla 11 recoge el efecto del tabaquismo sobre los niveles de esas variables, una vez ajustado por la edad, el sexo y la categoría de los pacientes (controles, infarto agudo, infarto crónico). Como puede observarse la relación entre el tabaquismo y los niveles séricos de folato es sólo marginal.

Tabla 11. Efecto del tabaquismo sobre la concentración de homocisteína, folatos y vitamina B12

Variable	Media	IC 95%	P
Homocisteína No fumadores Fumadoresexfumadores	10,0 10,9	9,0 – 11,2 9,9 – 11,9	0,280
Folato sérico No fumadores Fumadores Exfumadores	5,5 4,6	4,8 – 6,4 4,1 – 5,2	0,064
Folato eritrocitario No fumadores Fumadoresexfumadores	282 256	251 – 319 232 – 284	0,226
Vitamina B12 No fumadores Fumadoresexfumadores	480 469	425 – 543 424 – 518	0,756

Nota: Los valores han sido ajustados por la edad, el sexo y el tipo de muestra (controles, infarto agudo, infarto crónico)

La Tabla 12 recoge el efecto de la dislipemia sobre los niveles de esas variables, una vez ajustado por la edad, el sexo y la categoría de los pacientes (controles, infarto agudo, infarto crónico). Como puede observarse en ella, la dislipemia sólo influyó marginalmente en los niveles séricos de homocisteína.

Tabla 12. Efecto de la dislipemia sobre la concentración de homocisteína, folatos y vitamina B12

Variable	Media	IC 95%	P
Homocisteína Normolipémicos Dislipémicos	9,7 11,4	8,3 – 11,4 10,6 – 12,2	0,078
Folato sérico Normolipémicos Dislipémicos	4,9 4,6	4,3 – 5,5 4,0 – 5,2	0,457
Folato eritrocitario Normolipémicos Dislipémicos	274 267	247 – 305 240 – 297	0,730
Vitamina B12 Normolipémicos Dislipémicos	495 470	447 – 551 422 – 522	0,475

Nota: Los valores han sido ajustados por la edad, el sexo y el tipo de muestra (controles, infarto agudo, infarto crónico)

La Tabla 13 recoge el efecto de la diabetes sobre los niveles de esas variables, una vez ajustado por la edad, el sexo y la categoría de los pacientes (controles, infarto agudo, infarto crónico). Como puede observarse los individuos diabéticos exhibieron mayores niveles de folatos y vitamina B12, posiblemente como consecuencia de la dieta.

Tabla 13. Efecto de la diabetes sobre la concentración de homocisteína, folatos y vitamina B12

Variable	Media	IC 95%	P
Homocisteína No diabéticos Diabéticos	11,1 10,7	10,3 – 12,0 9,1 – 12,7	0,701
Folato sérico No diabéticos Diabéticos	4,6 5,9	4,2 – 5,1 4,8 – 7,4	0,033
Folato eritrocitario No diabéticos Diabéticos	261 313	240 – 282 260 – 377	0,073
Vitamina B12 No diabéticos Diabéticos	461 570	426 – 500 473 – 685	0,041

Nota: Los valores han sido ajustados por la edad, el sexo y el tipo de muestra (controles, infarto agudo, infarto crónico)

La Tabla 14 recoge el efecto de la hipertensión arterial sobre los niveles de esas variables, una vez ajustado por la edad, el sexo y la categoría de los pacientes (controles, infarto agudo, infarto crónico). Como muestra la tabla los individuos hipertensos exhibieron mayores niveles de folato eritrocitario, aunque la significación sólo fue marginal.

Tabla 14. Efecto de la hipertensión arterial sobre la concentración de homocisteína, folatos y vitamina B12

Variable	Media	IC 95%	P
Homocisteína			
Normotensos	10,9	10,1 – 11,8	
Hipertensos	10,4	9,1 – 11,8	0,461
Folato sérico			
Normotensos	4,6	4,2 – 5,1	
Hipertensos	5,2	4,4 – 6,1	0,253
Folato eritrocitario			
Normotensos	259	239 – 281	
Hipertensos	301	262 – 346	0,068
Vitamina B12			
Normotensos	478	441 – 519	
Hipertensos	475	414 – 547	0,955

Nota: Los valores han sido ajustados por la edad, el sexo y el tipo de muestra (controles, infarto agudo, infarto crónico)

La Tabla 15 recoge la influencia de los antecedentes heredo-familiares sobre los niveles de esas variables, una vez ajustado por la edad, el sexo y la categoría de los pacientes (controles, infarto agudo, infarto crónico). Como puede observarse los individuos con antecedentes familiares exhibieron mayores niveles de homocisteína, y menores niveles de vitamina B12, aunque en este último caso la significación fue sólo marginal.

Tabla 15. Influencia de los antecedentes heredo-familiares sobre la concentración de homocisteína, folatos y vitamina B12

Variable	Media	IC 95%	P
Homocisteína			
Sin antecedentes	10,6	9,9 – 11,3	
Con antecedentes	13,0	10,4 – 16,3	0,028
Folato sérico			
Sin antecedentes	4,9	4,5 – 5,3	
Con antecedentes	4,2	3,1 – 5,6	0,290
Folato eritrocitario			
Sin antecedentes	274	256 – 294	
Con antecedentes	247	193 – 317	0,237
Vitamina B12			
Sin antecedentes	485	452 – 521	
Con antecedentes	378	296 – 484	0,087

Nota: Los valores han sido ajustados por la edad, el sexo y el tipo de muestra (controles, infarto agudo, infarto crónico)

La Tabla 16 muestra la influencia de la obesidad sobre los niveles de esas variables, una vez ajustado por la edad, el sexo y la categoría de los pacientes (controles, infarto agudo, infarto crónico). Como puede observarse en ella, la obesidad no modificó los valores de las variables analizadas.

Tabla 16. Influencia de la obesidad sobre la concentración de homocisteína, folatos y vitamina B12

Variable	Media	IC 95%	P
Homocisteína			
No Obesos	10,9	10,1 – 11,7	0,334
Obesos	10,1	8,8 – 11,6	
Folato sérico			
No Obesos	4,8	4,4 – 5,2	0,532
Obesos	5,1	4,3 – 6,1	
Folato eritrocitario			
No Obesos	267	247 – 288	0,702
Obesos	276	237 – 321	
Vitamina B12			
No Obesos	471	436 – 509	0,342
Obesos	495	427 – 577	

Nota: Los valores han sido ajustados por la edad, el sexo y el tipo de muestra (controles, infarto agudo, infarto crónico)

La Tabla 17 recoge la influencia de la práctica de ejercicio físico regular, de leve a moderada intensidad, sobre los niveles de esas variables, una vez ajustado por la edad, el sexo y la categoría de los pacientes (controles, infarto agudo, infarto crónico). Como se refleja la práctica de ejercicio físico no modificó los valores de las variables analizadas.

Tabla 17. Influencia del ejercicio físico sobre la concentración de homocisteína, folatos y vitamina B12

Variable	Media	IC 95%	P
Homocisteína			
Sedentario	10,7	9,9 – 11,5	0,405
Activo	11,0	9,8 – 12,3	
Folato sérico			
Sedentario	4,7	4,3 – 5,2	0,389
Activo	5,1	4,5 – 5,9	
Folato eritrocitario			
Sedentario	275	255 – 298	0,167
Activo	262	232 - 295	
Vitamina B12			
Sedentario	486	449 – 527	0,461
Activo	441	390 – 498	

Nota: Los valores han sido ajustados por la edad, el sexo y el tipo de muestra (controles, infarto agudo, infarto crónico)

21.7.- Correlaciones entre los niveles de homocisteína con otras variables cuantitativas analizadas.

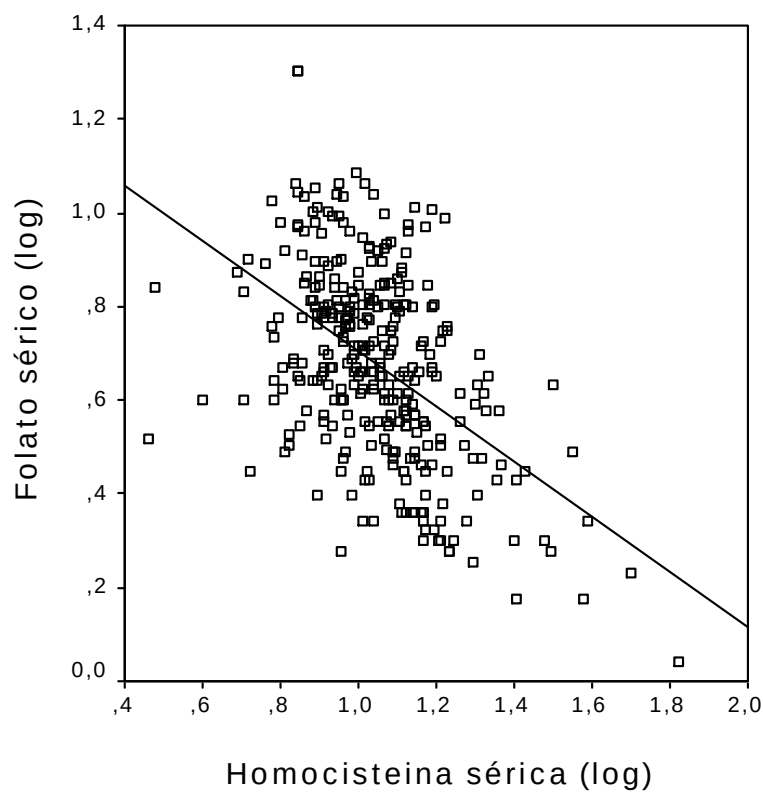
Estos análisis se desarrollaron en la serie completa de individuos, tanto controles como infartos agudos y crónicos (n = 325).

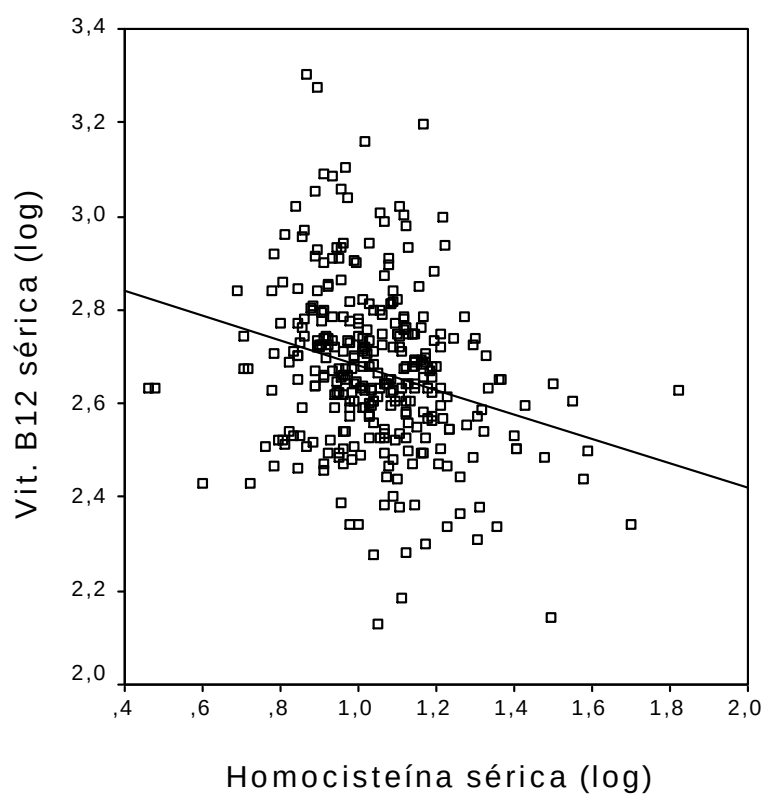
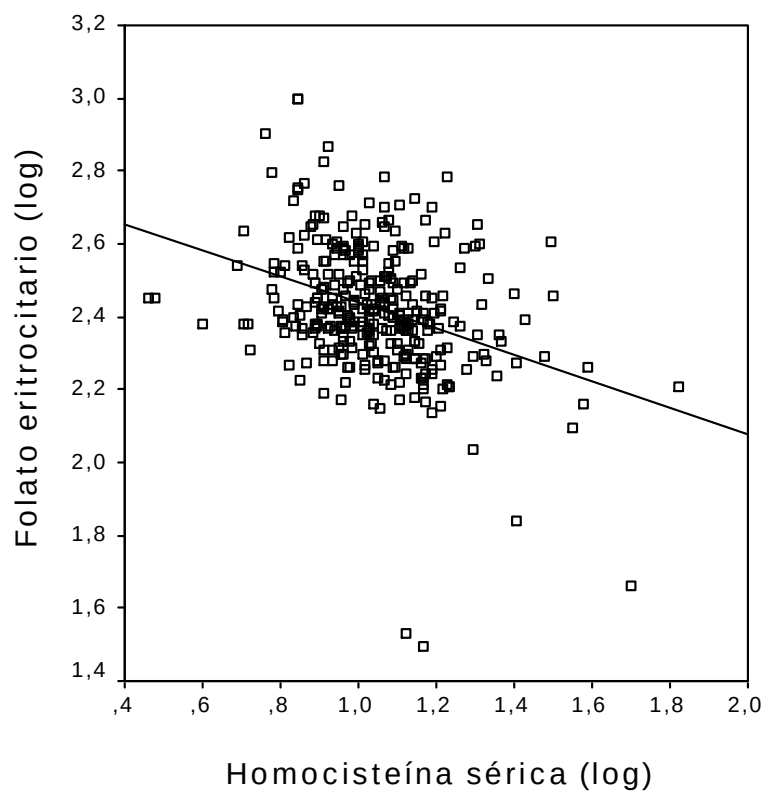
En la Tabla 18 se muestran las correlaciones entre los valores de homocisteína, folatos y vitamina B12. Como puede observarse en ella, los niveles de homocisteína se correlacionaron de forma negativa con los de folatos y vitamina B12, A su vez, los niveles de folato sérico y eritrocitario se correlacionaron muy bien entre sí, y ya en menor medida, con los de vitamina B12.

Tabla 18. Correlaciones bivariadas entre los valores de homocisteína, folatos y vitamina B12.

Variables		Log, Hom,	Log Fol. Ser.	Log Fol, Eritr,	Log Vit B12
Log. Homocisteína	R (Pearson) Sign.		-0,490 <0,001	-0,347 <0,001	-0,256 <0,001
Log. Folato sérico	R (Pearson) Sign.	-0,490 <0,001		0,506 <0,001	0,222 <0,001
Log. Folato eritrocit.	R (Pearson) Sign.	-0,347 0,000	0,506 0,000		0,165 0,003
Log Vit, B12	R (Pearson) Sign.	-0,256 0,000	0,222 0,000	0,165 0,003	

Las figuras 5, 6, y 7 representan las correlaciones entre los valores de homocisteína y los de folato sérico, folato eritrocitario y vitamina B12.





Figuras 5, 6 y 7. Correlaciones entre los niveles de homocisteína y los de folato sérico (5), folato eritrocitario (6) y vitamina B12 (7)

En la Tabla 19 se muestran las correlaciones de homocisteína, folatos y vitamina B12 con los valores de creatinina (multiplicada por 10 y transformada logarítmicamente para evitar valores negativos), hemoglobina y hematocrito, así como con la edad y el índice de masa corporal. Como puede observarse encontramos buenas correlaciones entre los niveles de homocisteína y los valores de creatinina, hematocrito y hemoglobina, siendo el resto de las correlaciones no significativas o poco relevantes,

Tabla 19. Correlaciones bivariadas entre los niveles de homocisteína, folatos y vitamina B12 y los de creatinina, hematocrito, hemoglobina, edad e índice de masa corporal.

Variable		Log Homoc.	Log. Fol, Sér.	Log. Fol, Eritr,	Log, Vit, B12
Log. (Creatin. X 10)	R (Pearson)	0,182	-0,046	-0,024	-0,014
	Sign.	0,001	0,416	0,674	0,803
Hematocrito	R (Pearson)	0,218	0,014	-0,100	0,000
	Sign.	<0,001	0,810	0,074	0,994
Hemoglobina	R (Pearson)	0,220	-0,018	-0,117	0,005
	Sign.	<0,001	0,743	0,037	0,931
Edad	R (Pearson)	0,020	0,084	0,116	0,072
	Sign.	0,718	0,130	0,037	0,194
IMC	R (Pearson)	0,104	-0,009	-0,025	-0,012
	Sign.	0,062	0,871	0,655	0,833

En la Tabla 20 se relacionan la homocisteína, los folatos y la vitamina B12 con los parámetros lipídicos, pero excluyendo a pacientes con hipolipemiantes (n = 207), Como se muestra las correlaciones fueron en general pobres, pero merecen destacarse las correlaciones positivas entre los niveles de homocisteína y los de colesterol y triglicéridos, y las correlaciones negativas entre los folatos y la Lp(a).

Tabla 20. Correlaciones bivariadas entre los niveles de homocisteína, folatos y vitamina B12 y los de lípidos plasmáticos

Variable		Log Homoc.	Log. Fol, Sér.	Log. Fol, Eritr.	Log, Vit, B12
Colesterol	R (Pearson)	0,202	-0,130	-0,126	0,031
	Sign.	0,004	0,062	0,070	0,654
LDL	R (Pearson)	0,172	-0,121	-0,145	0,061
	Sign.	0,013	0,081	0,037	0,382
Log. Trigl.	R (Pearson)	0,225	-0,104	-0,061	0,026
	Sign.	0,001	0,135	0,383	0,709
Log. HDL	R (Pearson)	-0,057	0,135	0,157	-0,057
	Sign.	0,418	0,053	0,024	0,414
Log. Lp(a)	R (Pearson)	0,101	-0,219	-0,162	-0,09
	Sign.	0,148	0,002	0,020	0,200

21.8.- Análisi multivariante de la contribución de diversas variables sobre los niveles séricos de la homocisteína.

Con todas las variables, contínuas o dicotómicas que influyeron en los niveles de homocisteína, se procedió a hacer un análisis de regresión lineal múltiple, seleccionando el método por pasos sucesivos, al objeto de determinar cuáles de ellas ejercían una contribución independiente sobre los valores séricos de homocisteína en la serie completa de individuos (n = 325).

Las variables introducidas en el modelo fueron:

- Sexo
- Dislipemia
- Antecedentes heredo-familiares
- Logaritmo de Folato sérico
- Logaritmo de Folato eritrocitario
- Logaritmo de Vitamina B12
- Logaritmo de (Creatinina X 10)
- Hematocrito

- Hemoglobina

Es decir, aquellas variables que dieron significación, tanto en el ANCOVA como en el análisis de correlación, Los valores de colesterol y triglicéridos no se añadieron porque ya se había incluido la dislipemia. Los resultados se muestran en la Tabla 21.

Tabla 21. Análisis de regresión múltiple de la contribución independiente de diversas variables sobre la concentración sérica de homocisteína

Modelo	B	Error típ.	T	Signif.
(Constante)	1,184	0,156	7,609	<0,001
Log. Folato sérico	-0,368	0,039	-9,334	<0,001
Hematocrito	0,006	0,002	3,941	<0,001
Log. (Creatinina X 10)	0,222	0,085	2,606	<0,010
Log, Vit, B12	-0,150	0,046	-3,252	0,001
Dislipemia	0,050	0,019	2,663	0,008

$$R^2=0,342; R=0,585$$

21.9.- Análisis univariante de la asociación de la homocisteína con el infarto de miocardio.

Para este análisis obviamente se excluyeron los casos de infarto crónico. En una primera aproximación, se analizó la distribución de frecuencias de homocisteinemia en ambas poblaciones (controles e infartos agudos). Los resultados se exponen en la figura 8. Como puede observarse, la curva de distribución de frecuencias de homocisteinemia en los infartos está desplazada a la derecha respecto a los controles.

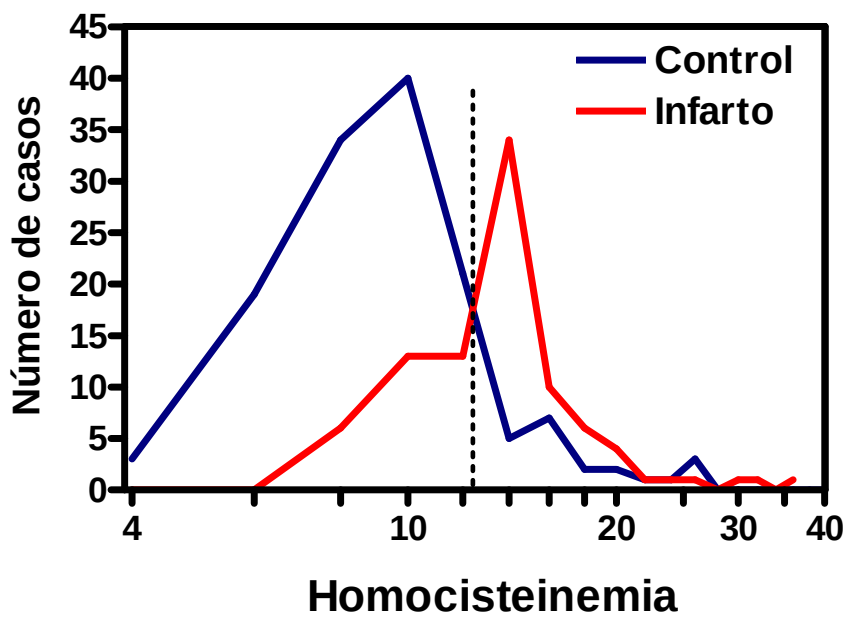


Figura 8. Frecuencias de homocisteinemia en individuos infartados y en sus controles. La línea discontinua representa el valor teórico discriminante de ambos grupos.

A continuación, los valores séricos de homocisteína se estratificaron en quintiles y se analizó la frecuencia de infarto. Estos resultados se recogen en la figura 9. Tal y como se aprecia en ella, la frecuencia de infarto fue incrementándose paulatinamente hasta alcanzar un máximo a partir del cuarto quintil. Por el contrario, la mayoría de los controles se situaron por debajo del quintil tercero.

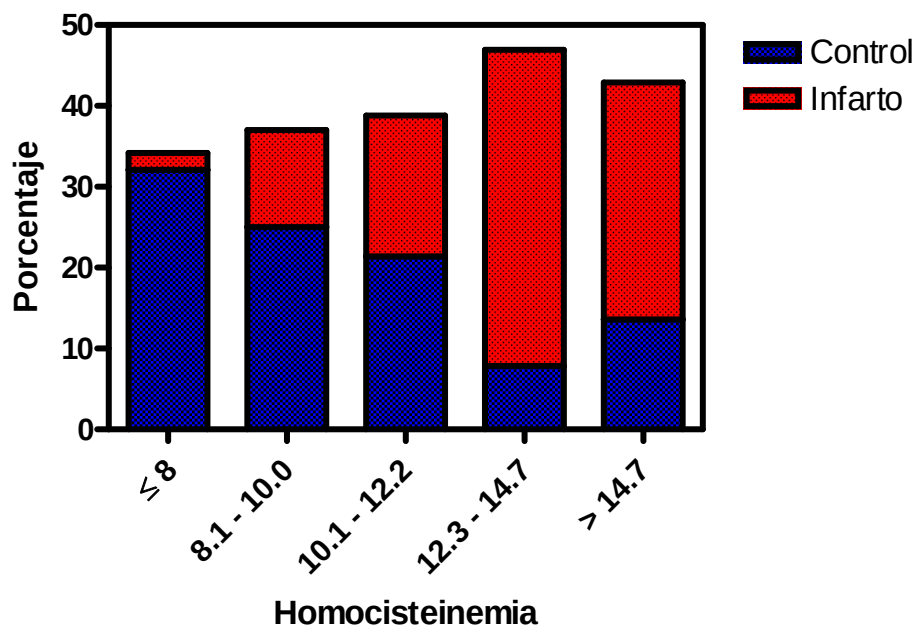


Figura 9. Frecuencia de infarto agudo de acuerdo a los quintiles de homocisteinemia

La Tabla 22 recoge los resultados de este análisis. Como puede observarse, el test de Mantel-Haenszel fue muy significativo ($P < 0,001$), lo que prueba una asociación lineal entre los niveles de homocisteinemia y la presencia de infarto de miocardio.

Tabla 22. Asociación de los niveles de homocisteína con el infarto de miocardio.

Homocisteinemia	1	2	3	4	5	
Quintiles	1	2	3	4	5	
Percentiles	(<20)	(20-40)	(40-60)	(60-80)	(>80)	
($\mu\text{mol/l}$)	$\leq 8,0$	8,1– 10,0	10,1 –12,2	12,3–14,7	>14,7	
Diagnóstico						Total
Controles	45 (32)	35 (25)	30 (21)	11 (8)	19 (14)	140 (100)
Infarto	2 (2)	11 (12)	16 (17)	36 (39)	27 (29)	92 (100)

Nota: Test de asociación lineal por lineal (Mantel Haenszel): $P < 0,001$

Los números entre paréntesis indican los porcentajes del global de ambos grupos.

Una vez demostrada la asociación entre los intervalos de homocisteinemia y el infarto de miocardio, se procedió a analizar esta relación pero considerando a la homocisteína como una variable continua. Para ello, con los controles y los infartos agudos se construyó una curva COR (características operativas del receptor) correlacionando los valores plasmáticos de homocisteína con la presencia o no de infarto agudo de miocardio. Los resultados se exponen en la figura 10.

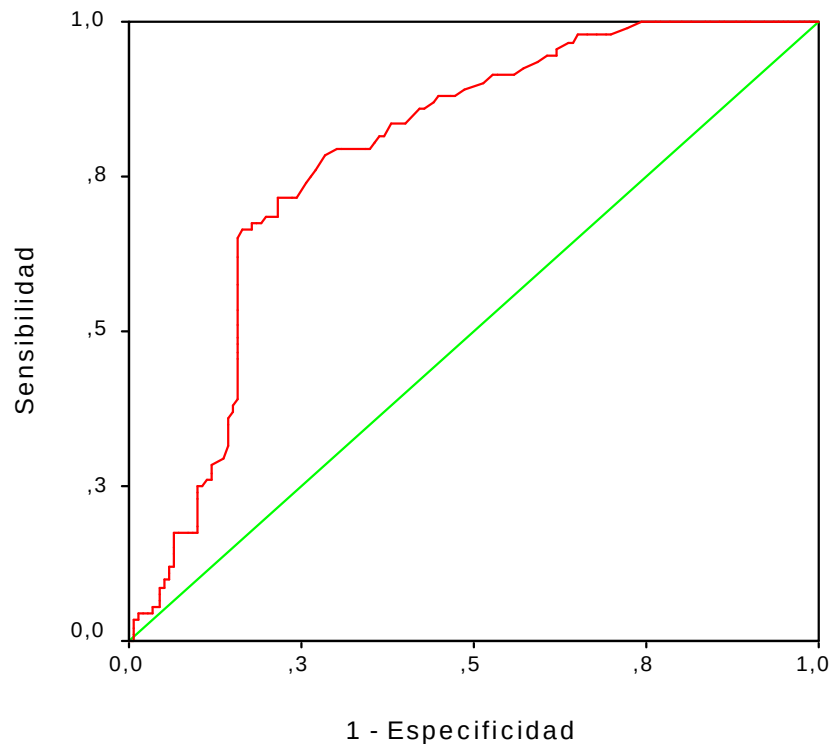


Figura 10. Curva COR de la relación de los valores séricos de homocisteína con el infarto agudo de miocardio en individuos menores de 50 años

Los resultados de la curva COR se esquematizan en la Tabla 22. Como puede observarse en ella, el área bajo la curva fue de 0,785, lo que añade una gran validez a este parámetro en la discriminación entre los individuos con infarto agudo y los controles.

Tabla 23. Resultados del análisis de la curva COR

Área bajo la curva				
Variables resultado de contraste: Homocisteína				
Área	Error típ.	P	Intervalo de confianza asintótico al 95%	
			Límite inferior	Límite superior
0,785	0,030	<0,001	0,726	0,844

Con los resultados de la curva COR, se procedió a determinar el punto de corte para la homocisteína que mejor discriminaba a las poblaciones con infarto agudo y los controles, es decir, el punto que presentaba la mayor diferencia entre la sensibilidad y el valor de (1-especificidad) y que se corresponde con el punto más cercano al borde superior izquierda de la gráfica (*closest topleft*). Ese punto de corte resultó ser 12,05 $\mu\text{mol/l}$, que presentó una sensibilidad de 0,717 y una especificidad de 0,786. Por motivos prácticos, ese valor se redondeó a 12 $\mu\text{mol/l}$.

Basándose en el punto de corte de 12 $\mu\text{mol/l}$, se construyó una tabla de contingencia 2X2 con los grupos de pacientes: infartados agudos y sus controles, y los valores dicotomizados de homocisteína. Los resultados del test se esquematizan en la Tabla 24.

Tabla 24. Estratificación de las muestras en base al grupo de individuos y a los valores de homocisteína.

	Grupos	
	Infarto agudo	Control
Homocisteína $\geq 12 \mu\text{mol/l}$	66 (72)	30 (21)
Homocisteína $< 12 \mu\text{mol/l}$	26 (28)	110 (79)
Total	92 (100)	140 (100)

Los números entre paréntesis indican los porcentajes.

El estadístico de Chi-cuadrado fue muy elevado (55,9), lo que arrojó una P altamente significativa ($< 0,001$). Más interesante aún fue el valor de Odds Ratio, que fue de 9,31, lo que indica que una homocisteinemia igual o superior a 12 $\mu\text{mol/l}$ es 9,3 veces más frecuente en los pacientes con infarto agudo que en los controles. (Tabla 25).

Tabla 25. Resumen de los resultados de la tabla de contingencia anterior.

Estadísticos	Valor	95% IC	Significación
Chi-cuadrado	55,9	-----	<0,001
Sensibilidad	0,72	0,61 – 0,81	
Especificidad	0,79	0,71 – 0,85	
Likelihood Ratio	3,35	-----	
Odds Ratio	9,31	5,07 –17,09	

Nota: El intervalo de confianza para la sensibilidad equivaldría a una homocisteinemia comprendida entre 10,6 y 13,2 $\mu\text{mol/litro}$.

21.10.- Análisis multivariante de la asociación independiente de la homocisteína con la presencia de infarto.

Al objeto de detectar qué variables podrían estar vinculadas de una forma independiente a la presencia de infarto agudo de miocardio, se desarrolló un análisis de regresión logística binaria, tomando nuevamente a los controles sanos y a la población con infarto agudo de miocardio. La variable dependiente fue, por tanto el tipo de muestra (controles o infartados agudos). La estrategia seguida fue la siguiente:

En primer lugar, se desarrolló un análisis de regresión logística incluyendo a todas las variables de influencia exceptuando a la homocisteinemia. Las variables predictivas que se introdujeron fueron:

- Edad en años (variable continua)
- Sexo
- Dislipemia (0 = normolipémicos; 1 = dislipémicos)
- Diabetes (0 = no diabéticos; 1 = diabéticos)
- Hipertensión (0 = normotensos; 1 = hipertensos)
- Índice de masa corporal (variable continua)
- Tabaquismo (0 = no fumadores; 1 = fumadores-exfumadores)

El método de selección seguido fue por pasos sucesivos hacia delante, en el cual las variables con influencia van entrando en el modelo una a una y quedan descartadas del modelo aquellas variables sin influencia. Fruto de esta estrategia fue la creación de un modelo predictivo básico que se detalla en la Tabla 26. Como puede verse sólo el tabaquismo, la dislipemia y el índice de masa corporal quedaron incluidos en el modelo. Ello significa que, para individuos menores de 50 años, la dislipemia, el tabaquismo y el índice de masa corporal son las variables que se asocian al desarrollo de infarto de miocardio.

Tabla 26. Regresión logística binaria de las variables asociadas a la presencia de infarto sin incluir a la homocisteína.

Variable	B	E.T.	Signif.	Odds Ratio	I.C. 95.0%	
					Inferior	Superior
Tabaquismo Sí vs. No	1,996	0,422	<0,001	7,360	3,217	16,838
Dislipemia Sí vs. No	2,064	0,438	<0,001	7,878	3,341	18,578
IMC	0,180	0,044	<0,001	1,198	1,099	1,305
Constante	-6,474	1,284	<0,001			

Chi cuadrado: 80,5; gl = 3; P<0,001; -2 log verosimilitud = 231,1

Si introduyésemos en este modelo a la homocisteína, considerada como una variable continua, el modelo resultante quedaría como sigue (Tabla 27):

Tabla 27. Regresión logística binaria de las variables asociadas a la presencia de infarto incluyendo a la homocisteína como una variable continúa.

Variable	B	E.T.	Signif.	Odds Ratio	I.C. 95.0%	
					Inferior	Superior
Tabaquismo Sí vs. No	1,864	0,432	<0,001	6,447	2,764	15,040
Dislipemia Sí vs. No	1,763	0,443	<0,001	5,829	2,445	13,898
IMC	0,173	0,044	<0,001	1,189	1,090	1,297
Homocisteína	0,099	0,037	0,008	1,104	1,027	1,187
Constante	-7,359	1,358	<0,001			

Nota: Chi-cuadrado: 88,9; gl = 4; P < 0,001; -2 log verosimilitud = 222,7

Como se muestra, al incluir la homocisteína en el modelo, por cada micromol de incremento de la homocisteína, el Odds Ratio sufriría un incremento de 1,1 unidades.

Si la homocisteína se considerara como una variable dicotómica, a partir del punto de corte establecido de 12 $\mu\text{mol/l}$, el modelo de regresión logística quedaría como sigue (Tabla 28):

Tabla 28. Regresión logística binaria de las variables asociadas a la presencia de infarto incluyendo a la homocisteína como una variable dicotómica.

Variable	B	E.T.	Signif.	Odds Ratio	I.C. 95.0%	
					Inferior	Superior
Tabaquismo Sí vs. No	1,871	0,454	<0,001	6,492	2,664	15,819
Dislipemia Sí vs. No	1,439	0,455	0,002	4,215	1,727	10,286
IMC	0,177	0,047	<0,001	1,194	1,089	1,309
Homocisteína ≥12 vs. <12	1,819	0,359	<0,001	6,167	3,049	12,472
Constante	-6,105	1,368	0,000			

Nota: Chi-cuadrado: 107,9; gl = 4; P < 0,001; -2 log verosimilitud = 203,7

En este caso, los individuos con una homocisteinemia igual o superior a 12 $\mu\text{mol/l}$ verían incrementado su odds ratio de pertenecer al grupo con infarto en 6 unidades. En la Tabla 29 se esquematizan los resultados de los sucesivos modelos.

Tabla 29. Resúmenes de los modelos de los sucesivos análisis de regresión logística

	Chi cuadrado global	Grados libertad (g.l.)	P Global	Chi cuadrado del cambio	Grados libertad (g.l.)	P del cambio
Modelo básico	80,5	3	<0,001	-----		-----
Adiciones						
+ Homocisteína continua	88,9	4	<0,001	8,4	1	0,004
+ Homocisteína dicotómica	107,9	4	<0,001	27,4	1	<0,001

21.11.- La Homocisteína como posible factor condicionante de la evolución clínica de los pacientes con infarto.

Para poder determinar si los niveles de homocisteína en el momento del infarto podrían condicionar la evolución clínica de los pacientes, los 92 pacientes con infarto agudo se sometieron a un seguimiento clínico, revisión documental, entrevista telefónica y citación en su caso. La mediana de seguimiento de los pacientes que permanecieron sin eventos a lo largo del estudio fue de 120 meses, es decir, 10 años. Definimos el evento isquémico como un cuadro coronario mayor que requirió hospitalización, o que provocó la muerte del paciente. Cincuenta y cuatro pacientes presentaron un nuevo evento isquémico a lo largo de ese periodo de seguimiento de diez años.

Las figuras 11 y 12 reflejan el análisis de supervivencia de Kaplan-Meier obtenido a los cinco y diez años de seguimiento respectivamente de los pacientes utilizando como factor a la homocisteína dicotomizada en torno al punto de corte de 12 $\mu\text{mol/l}$.

A los cinco años de seguimiento, de los pacientes con una homocisteinemia inferior a 12 $\mu\text{mol/l}$ ($n = 26$), sólo 6 (23%) presentaron eventos. Por el contrario, de los 66 pacientes con una homocisteinemia igual o superior a 12 $\mu\text{mol/l}$, 39 (59%) presentaron algún tipo de evento. El análisis comparativo de las curvas efectuado con el log-rank test fue significativo ($P = 0,007$).

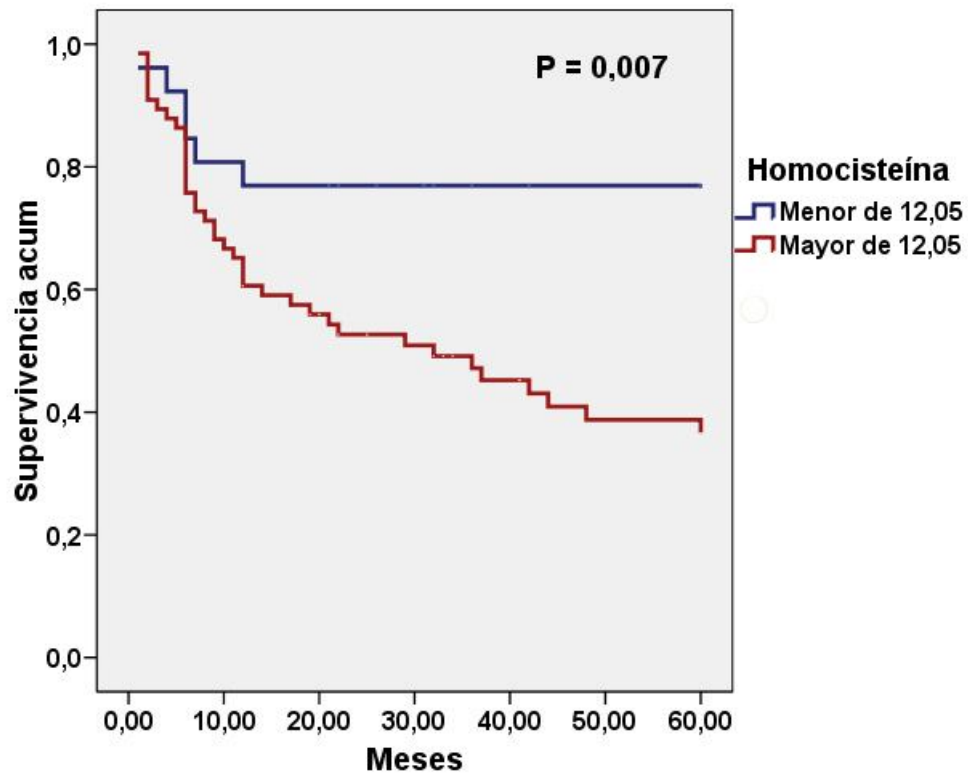


Figura 11. Curvas de supervivencia de la serie en relación a los valores de Homocisteína. La serie se truncó a los 60 meses

A los diez años de seguimiento, 10 de los 26 pacientes (38%) con una homocisteinemia inferior a 12 $\mu\text{mol/l}$ presentaron eventos, mientras que entre los pacientes con una homocisteinemia igual o superior a 12 $\mu\text{mol/l}$ ($n = 66$) el número de eventos registrado fue de 44 (67%). El análisis comparativo de las curvas efectuado con el log-rank test fue significativo ($P = 0,022$).

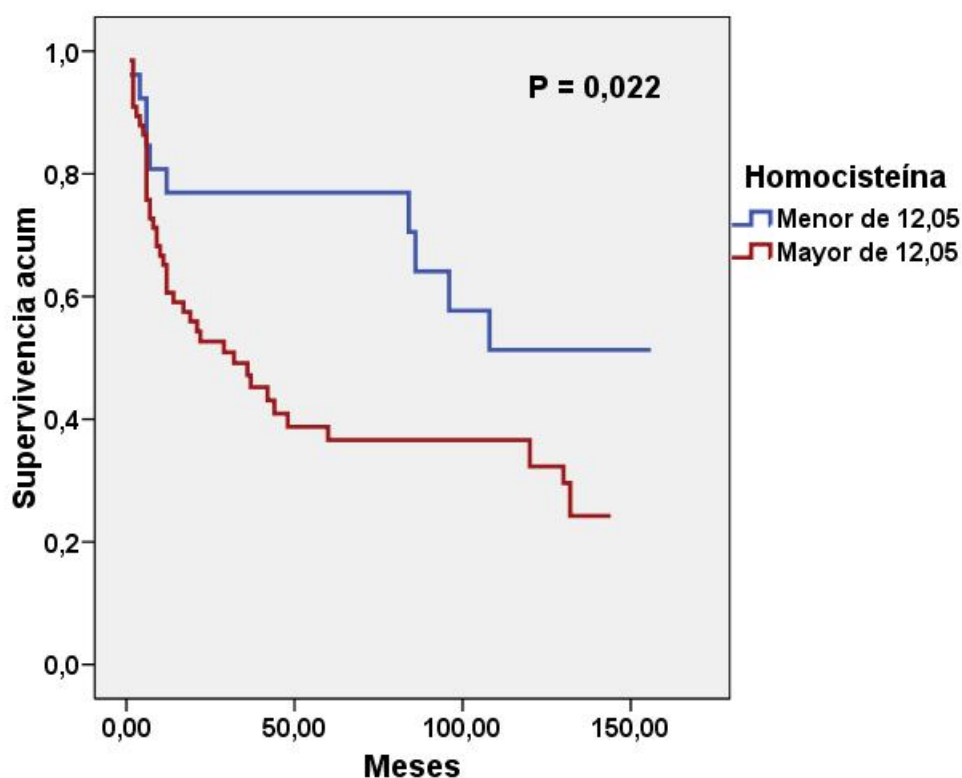


Figura 12. Curvas de supervivencia de la serie en relación a los valores de Homocisteína

E

El análisis multivariante de supervivencia se realizó mediante el test de Cox. Las variables predictivas introducidas fueron, además de la homocisteína, el sexo de los pacientes, y la existencia o no de obesidad, diabetes, tabaquismo e hipertensión arterial. El método de análisis elegido fue el no condicional, para así poder ajustar por esas variables el riesgo relativo atribuible a la homocisteína.

Los resultados a los cinco años de evolución se exponen en la Tabla 30. Como se muestra, la homocisteína alcanzó significación en este modelo, teniendo los pacientes con una homocisteinemia igual o superior a 12 $\mu\text{mol/l}$ un riesgo de evolución clínica desfavorable casi 3 veces superior a la exhibida por los pacientes con una homocisteinemia inferior a ese valor, tras el ajuste por el sexo de los pacientes y por la presencia o ausencia, de tabaquismo, hipertensión arterial, diabetes mellitus y dislipemia.

Tabla 30. Análisis de supervivencia de Cox de la contribución independiente de la homocisteinemia en la evolución clínica de los pacientes con infarto agudo de miocardio (cinco años de seguimiento).

Variable	Coeficiente	P	Riesgo Relativo	95,0% IC	
				Inferior	Superior
Sexo (Mujer vs. Varón)	-0,260	0,676	0,771	0,227	2,612
Obesidad Sí vs. No	0,107	0,788	1,113	0,511	2,424
Tabaquismo (Fumad. vs. No fumadores)	0,052	0,934	1,053	0,311	3,561
Hipertensión Arterial (Sí vs. No)	0,036	0,924	1,036	0,501	2,143
Diabetes Mellitus (Sí vs. No)	-0,318	0,442	0,728	0,324	1,637
Dislipemia (Sí vs. No)	-0,446	0,453	0,640	0,200	2,052
Antecedentes familiares (Sí vs. No)	0,762	0,150	2,142	0,758	6,050
Homocisteinemia ≥12 μmol/l vs. <12 μmol/l	1,058	0,019	2,880	1,193	6,956

Los resultados a los 10 años de evolución se muestran en la tabla 31. Como puede observarse en ella, la homocisteína alcanzó significación en este modelo, teniendo los pacientes con una homocisteinemia igual o superior a 12 μmol/l un riesgo de evolución clínica desfavorable a los 10 años dos veces superior a la exhibida por los pacientes con una homocisteinemia inferior a ese valor, tras el ajuste por el sexo de los pacientes y por la presencia o ausencia, de tabaquismo, hipertensión arterial, diabetes mellitus y dislipemia.

Tabla 31. Análisis de supervivencia de Cox de la contribución independiente de la homocisteinemia en la evolución clínica de los pacientes con infarto agudo de miocardio (diez años de seguimiento).

Variable	Coeficiente	P	Riesgo Relativo	95,0% IC	
				Inferior	Superior
Sexo (Mujer vs. Varón)	-0,136	0,774	0,872	0,344	2,212
Obesidad Sí vs. No	0,089	0,331	1,093	0,571	2,092
Tabaquismo (Fumad. vs. No fumadores)	0,173	0,732	1,152	0,311	3,561
Hipertensión Arterial (Sí vs. No)	0,095	0,767	1,077	0,501	2,143
Diabetes Mellitus (Sí vs. No)	0,012	0,973	1,012	0,516	1,983
Dislipemia (Sí vs. No)	0,300	0,582	1,350	0,464	3,922
Antecedentes familiares (Sí vs. No)	0,073	0,569	1,075	0,352	3,282
Homocisteinemia ≥12 μmol/l vs. <12 μmol/l	0,747	0,042	2,111	1,029	4,333

22.- DISCUSIÓN

En este trabajo se ha pretendido investigar el posible papel de la homocisteína como factor de riesgo cardiovascular atero y trombogénico, en pacientes jóvenes supervivientes de un infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST. De encontrarse relación, se trataría de determinar el punto preciso de corte que discrimine el umbral de riesgo, así como dilucidar si los valores plasmáticos de homocisteína tienen valor predictivo en la evolución clínica de los supervivientes del mismo, tanto a medio (5 años) como a largo (10 años) plazo.

Hay que resaltar, por la juventud de la población de este estudio de casos y controles, que la prevalencia y agregación de factores de riesgo cardiovascular tradicionales es significativamente inferior que la de pacientes de edad avanzada, tanto en número como en intensidad, cronicidad o asociación. Se sabe que la asociación entre niveles elevados de homocisteína y la enfermedad coronaria comienza a manifestarse, comúnmente, entre la tercera y cuarta décadas de vida. Por ello, la edad de los sujetos de este trabajo constituye un factor relevante que no se debe obviar.

En los diferentes metaanálisis existentes en la literatura científica, cuando se relacionan estas variables para estudios prospectivos la edad media de los participantes es de 62 ± 8 años. Para estudios retrospectivos, como es nuestro caso, la edad media es de 53 ± 7 años y la edad media de este trabajo es de $42,5 \pm 4,5$ años, ver **tabla 1**. Por tanto, esta media de edad marca una diferencia respecto a la mayoría de los estudios retrospectivos por la juventud de nuestros participantes (204, 205, 206, 207, 208, 209)

Cabe destacar de esta la serie la abrumadora mayoría de hombres entre los pacientes. Sabemos que la enfermedad coronaria es más prevalente en hombres que en mujeres y esta diferencia se incrementa en los casos de infarto precoz. En las mujeres la enfermedad coronaria tiende a aparecer 10 años más tarde que en los varones, aunque esta diferencia se ve atenuada tras la menopausia llegando a invertirse esta tendencia (167,168).

Cuando iniciamos el análisis de este estudio, el primer dato de interés surgió al valorar las variables socioeconómicas tales como el estado civil, el nivel académico, el tipo de trabajo y nivel de ingresos en todos los grupos del estudio. El nivel académico y el de ingresos resultaban significativamente más bajos en los casos respecto de los controles, dato que concuerda con los encontrados en diferentes estudios ya publicados (169, 170, 171, 172). En todos ellos se destaca que las diferencias socioeconómicas determina el riesgo de enfermedad coronaria. Entre las causas que se aducen, está una mayor prevalencia de factores de riesgo cardiovascular como el sedentarismo, la deficiente alimentación, la presencia de sobrepeso u obesidad, además del tabaquismo y de la hipertensión que junto al estado de estrés provocado por la situación económica, justificaría la mayor incidencia de esta enfermedad. Más aún, un bajo nivel socioeconómico se relaciona, sin duda, con una mayor morbi-mortalidad tras los eventos cardiovasculares.

El siguiente paso fue el análisis de la prevalencia de los factores de riesgo cardiovascular en los grupos. En nuestra serie se observa un aumento claro de la prevalencia en ambos sexos del tabaquismo, la hipertensión, dislipemia y diabetes en los casos frente a los controles. También encontramos en los casos mayor agregación de factores de riesgo en un mismo paciente. Posiblemente este aumento en la prevalencia y agregación de factores de riesgo cardiovascular haya contribuido o precipitado la prematuridad de la complicación trombótica, como se ha sugerido en muchos estudios (173,174).

Otro aspecto importante surgido del análisis de nuestros datos, fue que los casos tenían con mucha mayor frecuencia antecedentes de enfermedad coronaria prematura entre sus familiares de primer grado, un factor de riesgo cardiovascular de gran importancia en la enfermedad coronaria en sí mismo. Esta circunstancia no solo refuerza la idea de la importancia de la genética en el desarrollo de esta enfermedad sino que además, este factor de riesgo podría resultar de utilidad en la toma de decisiones clínicas (175, 176, 177).

En este trabajo tomó en consideración e investigó, el grado de conocimiento que tenían los pacientes sobre la enfermedad coronaria y el valor que concedían a

la presencia de factores de riesgo cardiovasculares y si relacionaban estos dos aspectos con la posibilidad de enfermedad coronaria o con su presentación prematura. Para esa misión utilizamos un cuestionario dirigido durante la entrevista que se le realizó al paciente. Esta información supuso un plus en el mayor conocimiento del paciente y en consecuencia, una mejora añadida al estudio, pues el conocimiento del riesgo es la base para iniciar y mantener la prevención primaria de esta enfermedad o diseñar estrategias de prevención secundaria. No hay estimaciones relevantes, dada su escasez, sobre el nivel de conocimiento de los FRCV que tienen los pacientes y la población sana.

En este examen resultaba muy ilustrativo la falta de conocimiento que tenían los pacientes sobre los FRCV y su importancia, así como la fisiopatología de esta enfermedad. Destaca la dificultad para nombrar más de un factor de riesgo mayor o clásico. Aunque todos conocían la enfermedad, casi ninguno estaba familiarizado con los rudimentos de su fisiopatología, ni eran conscientes de su relación con los FRCV. Los resultados en los casos crónicos eran algo mejores aunque insuficientes. Los hallazgos relativos al nivel de conocimiento de los factores de riesgo son consistentes con lo descrito tanto en la población general como en los pacientes con enfermedad coronaria cuando se incluyen en programas de rehabilitación cardíaca y se les pregunta por su enfermedad (178,179).

La Hcy es un aminoácido azufrado caracterizado por la presencia de un grupo tiol libre que no está presente en las proteínas de la dieta sino que se forma exclusivamente como producto intermediario en el metabolismo de la metionina a cisteína (180). La metionina, procedente de la dieta o del catabolismo de las proteínas endógenas, se transforma en las células a homocisteína mediante tres reacciones sucesivas. Esta es la única fuente de homocisteína en vertebrados. Una vez que la homocisteína se ha formado, su metabolismo se bifurca hacia las rutas metabólicas de la transulfuración y de la remetilación.

Las alteraciones del metabolismo de la homocisteína son relativamente frecuentes; se calcula que un 9 % de la población y en torno a un 20 % de los pacientes con problemas cardiovasculares, sufren alguna anomalía genética que reduce su capacidad de degradar la homocisteína, lo que les hace presentar

concentraciones altas de este aminoácido. Pero tampoco es infrecuente el incremento de homocisteína por deficiencia relativa de vitamina B6, vitamina B12 y sobre todo, de ácido fólico. En suma, en el aumento de homocisteína influyen tanto afecciones metabólicas hereditarias, el estado nutricional, así como diferentes enfermedades y el tratamiento con ciertos fármacos (181).

La hiperhomocistinemia es un factor de riesgo para el desarrollo de enfermedad cardiovascular, pues puede dañar la pared de los vasos sanguíneos, dando así lugar a la formación de placas y a la reducción de la elasticidad arterial, lo cual dificulta el flujo sanguíneo. La homocisteína también favorece la agregación de las plaquetas y altera la coagulación, por ello, cuando sus niveles en sangre sobrepasan un cierto valor pueden resultar tóxicos y causar infarto de miocardio, ictus o patología vascular periférica, es decir, enfermedad cardiovascular.

No hay duda de que existe una relación de causalidad entre la homocisteína y la enfermedad cardiovascular aterosclerótica y numerosos estudios han intentado valorar el grado de esa correlación con resultados en ocasiones contradictorios. Mientras que en los estudios de observación, así como en los de casos y control, dicha asociación se ha mostrado significativa, en algunos estudios prospectivos se ha visto cuestionado. Los datos disponibles en este momento no permiten concluir de forma definitiva que exista una relación causal potente entre elevación de homocisteína y enfermedad cardiovascular, pero sí de que existe una relación sólida y posiblemente independiente (187, 207).

Para ello nos basamos en tres condiciones, la primera es que existe una clara relación causa efecto entre la alteración metabólica y la enfermedad cardiovascular, demostrada en la homocistinuria; la segunda es la plausibilidad biológica, es decir, la existencia de un mecanismo biológico plausible que explique la relación causa efecto y por última, la evidencia de que las concentraciones de homocisteína en sangre son más elevadas en los pacientes que en los controles (182, 100).

Volviendo a nuestro estudio, los individuos con infarto agudo presentaron valores de homocisteína significativamente más elevados que los controles o que

los pacientes con infarto crónico. Hallazgo consistente con los resultados de la mayoría de estudios donde se analiza la relación entre nivel de Hcy y eventos coronarios agudos, donde los niveles de Hcy plasmático de los casos superan a los niveles medidos en los controles.

Han surgido, en ocasiones, discrepancias en relación al momento de la determinación de la Hcy en sangre tras un evento cardiovascular y si esa variable temporal podría alterar los resultados. Frente a estos dos posibles planteamientos, hacer la determinación de forma inmediata o tras pasar unos días, en este estudio hemos llegado a la conclusión de que resulta más importante determinarla de forma precoz, cumpliendo con las normas habituales para la extracción de sangre.

El proceso trombótico es un fenómeno claramente temporal, en el que entran en juego mecanismos de activación y otros de inactivación. Para diagnosticar un síndrome coronario agudo es de suma importancia el momento de determinación de sus diferentes marcadores séricos y en caso de estar elevados, se concluye que el proceso trombótico o isquémico es reciente. Lo mismo podría ocurrir con el nivel de Hcy en sangre, más aún, hacer la determinación días después del evento podría llevarnos a modificaciones en los niveles de Hcy provocadas por diferentes causas, como el reposo, la dieta o los tratamientos, similar a lo que ocurre con los marcadores séricos de isquemia. Por ello concluimos que en los estudios de casos y controles, lo idóneo es la determinación precoz de Hcy, tal y como se ha hecho en este estudio.

En este trabajo se apreció que si bien el nivel de homocisteína estaba elevado en los individuos con infarto agudo respecto a los individuos con infarto crónico y los controles, estos niveles no diferían significativamente entre estos dos últimos. Esta situación ya se ha valorado en otros estudios donde se recoge que tras sufrir un evento agudo como el infarto de miocardio y tras un periodo inicial de convalecencia se suele reducir el nivel plasmático de Hcy. Esto es fruto, como ya se ha comentado, de la adopción de importantes cambios en el estilo de vida pues la mejor alimentación y una mayor actividad física favorece la reducción de peso, además, la reducción o cese del tabaquismo y sobre todo el seguimiento de un

tratamiento médico influyen en la reducción de la concentración de Hcy en los individuos con eventos crónicos (155).

En el análisis de los cofactores metabólicos de la Hcy realizados en este estudio, se ha observado que no había diferencias significativas entre los tres grupos en cuanto a los niveles de folato sérico y vitamina B12. Solo los niveles de folato eritrocitario eran significativamente inferiores en los individuos con infarto agudo.

Aunque el folato se almacena sobre todo en el hígado, sus niveles pueden evaluarse en la orina, el suero, el plasma o los eritrocitos a través una gran variedad de técnicas. Un nivel normal de folato en suero es un indicador de ingesta reciente de folato, por tanto, una sola determinación del nivel de folato sérico no permite diferenciar entre una reducción transitoria de la ingesta dietética y una carencia crónica de folato sérico. No obstante, la obtención de valores en suero repetidamente bajos en una persona a lo largo de un mes, indican baja dotación o depleción de folato. Mientras las concentraciones eritrocitarias responden lentamente a las variaciones de la ingesta porque los eritrocitos, cuya vida media es de 120 días, solo acumulan folato durante la eritropoyesis.

Por consiguiente, las concentraciones eritrocitarias son más útiles como indicadores del estado de nutrición de folato a largo plazo. Este dato nos puede llevar a pensar que en los casos agudos había mayor prevalencia de una deficiencia nutricional prolongada de folato que podría contribuir al aumento del nivel de Hcy en sangre, como se ha constatado en el presente trabajo. En cuanto a la vitamina B12, como ha ocurrido en otros estudios, no se han encontrado diferencias estadísticamente significativas. Su déficit es raro en los países desarrollados, excepto en los individuos que siguen una dieta vegetariana estricta (183)

Al realizar el análisis de asociación entre los niveles de homocisteína, folatos, vitamina B12 y la presencia de factores de riesgo cardiovascular, los resultados que se obtuvieron y estimamos de interés para esta investigación, son :

- Las mujeres presentaban menores niveles séricos de Hcy que los varones, un hallazgo ya descrito por otros autores, pues se ha apreciado diferencia de valores de Hcy en torno al 10% hasta la situación de menopausia, para posteriormente igualar niveles con el varón, posiblemente esta situación ocurre por la disminución de estrógenos. Por el contrario, los niveles de folatos y de vitamina B12 no experimentaron cambios significativos en relación al sexo (184,185).

- Los individuos diabéticos presentaron niveles de folato sérico y de vitamina B12 superiores a los individuos sin diabéticos, debido a su mejor control dietético. Sin embargo, los niveles de homocisteína no sufrieron modificaciones por la condición de diabético.

- Los individuos con antecedentes familiares de enfermedad coronaria precoz presentaron niveles de homocisteína muy superiores a los que carecían de antecedentes, lo que apunta a la posibilidad de que unos niveles elevados de homocisteína motivados por circunstancias genéticas desfavorables tienen una gran relevancia en el desarrollo de enfermedad coronaria precoz. En estos individuos además, los valores de folatos y vitamina B12 fueron similares a los exhibidos por los individuos sin antecedentes familiares.

- Con el resto de los factores de riesgo cardiovascular no se obtuvieron diferencias significativas o éstas sólo alcanzaron significación marginal en cuanto a los valores de homocisteína, folatos o vitamina B12.

Visto lo anterior, se hizo un análisis de correlación entre homocisteína y otras variables cuantitativas estudiadas y en este punto, se puso de manifiesto que existía una alta dependencia entre la homocisteína con respecto a folatos y vitamina B 12 y esto es fácilmente explicable por el hecho de ambas vitaminas participan en su metabolismo. También fue relevante el grado de correlación entre los niveles plasmáticos de homocisteína y los valores del hematocrito, hemoglobina o la creatinina sérica (125). Los glóbulos rojos son fuentes de homocisteína y sus modificaciones en su masa o número, medidos por la hemoglobina o hematocrito

ejercen una significativa influencia sobre el nivel de homocisteína plasmática, como ocurre en la insuficiencia renal. Más intrigante resultó la correlación entre homocisteína y el nivel en plasmático de colesterol y triglicéridos, donde hay poca información científica.

El análisis múltivariante nos permitió estudiar la contribución independiente de varios factores o variables sobre el objeto del estudio “homocisteína”, ya sea cuantitativa o categórica. Esto se realizó a través de una regresión lineal múltiple que analizaba todas las variables recogidas, y que podían influir de forma independiente en los valores plasmáticos de homocisteína. La ecuación obtenida incluía como variables predictivas al folato sérico, el hematocrito, el nivel de creatinina, los niveles de vitamina B12 y la presencia o no de dislipemia. Aunque hay poca literatura al respecto, esta ecuación podría resultar útil, especialmente cuando existan dificultades de cara a la determinación de la homocisteína.

Con el fin de investigar la posible relación entre homocisteína e infarto de miocardio, se excluyeron los casos crónicos y se analizó la distribución de frecuencia de homocisteinemia entre casos agudos y controles. La curva de distribución de los valores de homocisteína en el infarto agudo estaba desplazada hacia la derecha, en relación con la curva proveniente de los controles, según se muestra en la **figura 8** que se recoge en este estudio.

Cuando los valores de homocisteína se agruparon en quintiles, pudo demostrarse que, mientras la mayoría de los controles tenían valores de homocisteína agrupados en los quintiles más bajos, el grueso de los infartos se agrupaba en los quintiles más altos, recogido en la **figura 9**. Obviamente, el test de asociación lineal por lineal fue muy significativo.

Una vez demostrada la asociación entre los niveles de homocisteína y el infarto agudo, se planteó calcular el punto de corte que mejor discriminaba la población control frente a los infartos agudos. Las curvas COR, utilizando el criterio del **closest topleft**, nos permitieron calcular que el punto de corte de mayor sensibilidad y especificidad era de 12.05 $\mu\text{mol/l}$, un valor muy acorde al publicado en otros trabajos, ver **figura 10**. Utilizando a efectos prácticos un valor de Hcy de 12

μmol/l como punto de corte, el 72% de los individuos infartados y tan sólo el 21% de los controles presentaban cifras de homocisteína superiores a ese valor. Los valores de sensibilidad y especificidad obtenidos fueron superiores al 70% con ese punto de corte.

Probada la asociación entre homocisteína y el infarto agudo, nos planteamos estudiar si esta contribución era independiente o por el contrario otras variables que también tuvieran vinculación con el momento del infarto podían explicarla. Para ello, construimos un modelo de regresión logística binaria, cuyo objetivo era detectar qué variables podrían vincularse de forma independiente a la presencia de infarto de miocardio precoz. Tras los sucesivos análisis efectuados, el modelo incluyó a la homocisteína, tanto como variable continua como dicotómica junto con el tabaquismo, la dislipemia y el IMC.

En el metaanálisis europeo COMAC, realizado en hombres y mujeres menores de 60 años, resalta que valores moderadamente elevados de Hcy en sangre constituyen por sí mismo un importante factor de riesgo independiente para el desarrollo y progresión de afecciones cardiovasculares oclusivas. Los pacientes con niveles de homocisteína en el quintil superior de la población tenían un riesgo relativo 2,2 veces mayor de desarrollar enfermedad cardiovascular (187).

Tras asegurarnos la asociación entre la homocisteína y la presencia de infarto precoz, se consideró de interés estudiar si los niveles de homocisteína en el momento del infarto podrían condicionar la evolución clínica de los pacientes con infarto agudo. Para ello, los pacientes fueron sometidos a un seguimiento clínico durante 10 años (120 meses). Tanto en el análisis univariante (Kaplan-Meier) como multivariante (Cox), realizados a los cinco y diez años de evolución, los valores de Hcy en el momento del primer evento fueron capaces de condicionar la evolución clínica de los pacientes, sobre todo en los primeros cinco años tras el evento, ver **figura 12**, aunque la significación estadística se mantuvo a los 10 años, fecha en que concluimos el estudio. Así, en los primeros 5 años, el riesgo relativo de tener un evento mayor casi se multiplicaba por tres (Riesgo Relativo = 2,88), tras ajustar por diversas covariables. A los 10 años la significación se mantenía, aunque el riesgo relativo era algo menor (Riesgo Relativo = 2,11). Eso nos lleva a pensar que los valores de Hcy en el momento del infarto son capaces de condicionar una peor

evolución clínica de los pacientes, al menos hasta los 10 años de seguimiento, aunque las mayores diferencias se observan en los cinco primeros años de evolución, posiblemente por la más temprana aparición de eventos que ocurre en aquellos individuos con niveles de homocisteína superiores a los 12 $\mu\text{mol/l}$.

Con la finalidad de comparar lo oportuno del carácter distintivo de nuestro estudio y sus resultados, se creyó de interés realizar y analizar búsquedas comparativas con otros trabajos publicados sobre esta materia. Tal es el caso de los estudios de Eftychiou C., en Nicosia, que apreció que un nivel elevado de homocisteína se asociaba con infarto agudo de miocardio y enfermedad multivaso en una población menor de 50 años (190) y Ghosh K. obtuvo datos parecidos en estudio realizado en el oeste de India (191). En Italia, Mattioli apreció la relación entre infarto en jóvenes y el nivel de homocisteína en sangre (192) y a estos hay que añadir otros estudios (193, 194, 195, 196, 197, 198, 199, 200,201).

En estudios que valoran la evolución de un paciente con infarto de miocardio y un nivel elevado de homocisteína en sangre y su evolución posterior, se ha analizado los realizados en España por Martín-Herrero, F., donde encontraron que niveles elevados de homocisteína eran un predictor de eventos tras el síndrome coronario agudo, este estudio se realizó en pacientes menores de 56 años y el periodo medio de seguimiento fue 3,4 años (201). También el estudio de Ma Y., comprobó que el nivel elevado de homocisteína condicionó el resultado de angioplastia tras sufrir un infarto de miocardio (202), Shammass NW., demostró que tras una cirugía aorta coronaria la elevación de homocisteína era una factor de riesgo independiente de muerte y de infartos no mortales tras dos años de seguimiento (203) y así mismo, Martijn GH.y Van Oijen MG., constataron el aumento de la recurrencia en pacientes en fase hospitalaria (162) y Matetzky S en su estudio apreció no solo una mayor recurrencia también mayor mortalidad durante un seguimiento de 30 meses (210)

Otro estudio que se analizó fue el de Retterstol, L., el cual, tras un seguimiento de 10 años corroboró que la homocisteína era un factor de riesgo independiente de mortalidad cardíaca en individuos estables tras infarto de

miocardio prematuro, la población de estudio eran varones menores de 55 años y mujeres menores de 60 años (163).

Debemos por tanto, resaltar de este trabajo, frente a la generalidad de los ya publicados, que se dan en él una serie de características que lo singularizan. Inicialmente hay que mencionar que este estudio se centra en el Infarto precoz y el papel destacado que la Homocisteína implica en su desarrollo. Son numerosas las publicaciones que han investigado la presencia de esta asociación en el desarrollo del Infarto pero resulta deficientemente estudiada su relación con el infarto precoz.

A la característica de la temprana edad de los pacientes hay que añadir otra singularidad de interés, pues solo se estudiaron pacientes que, escrupulosamente, carecían de patologías que favorecían la elevación de homocisteína, pues ello constituía criterio de exclusión del estudio. Estos dos aspectos, la edad prematura y el criterio de exclusión antes comentado, confieren una gran originalidad a este estudio.

Hay que destacar de este estudio otra especial singularidad que consiste en la duración del seguimiento realizado a los pacientes, pues los análisis de este estudio se prolongan durante 10 años. Normalmente, tanto en el caso de pacientes jóvenes como sobre el resto de pacientes, los estudios publicados en general, concluyen que la homocisteína condiciona una peor evolución clínica en un periodo de tiempo corto, habitualmente inferior a 5 años. Pero hasta ahora existen escasos estudios publicados que involucren un tiempo de seguimiento de 10 años, como en este trabajo, con lo que el amplio margen temporal es un aspecto importante a destacar.

La presencia de estas singularidades, edad y largo periodo de estudio mixturadas, aportan a este trabajo un diferencial que lo hace destacar por original y aumenta su atractivo al añadir una información científica que hasta ahora no se ha analizado profusamente. Por tanto, este estudio se caracteriza por mostrar un espectro temporal lo suficientemente amplio como para presentar datos y resultados amparados en una temporalidad fiable y única en la literatura científica habitual.

Además, hay que subrayar que en este trabajo se estudiaron los cofactores del metabolismo de la homocisteína como son el folato sérico, el folato eritrocitario, este último escasamente reflejado en estudios publicados, y la vitamina B12. A diferencia de lo visto hasta ahora donde no se ha valorado la totalidad de estos cofactores, los hemos analizado con el fin de no excluir ningún elemento que afecte a este estudio de la homocisteína.

Relacionando el periodo de 10 años de duración de este estudio y la amplia población analizada, se logra situar este trabajo en una posición singular frente a otros estudios sobre la Homocisteína como factor de riesgo, ya que hasta ahora no hay publicados suficientes investigaciones sobre el papel de la homocisteína en supervivientes de infarto de miocardio precoz que hayan alcanzado un seguimiento de 10 años y que cuenten con la casuística recogida en este estudio.

A la vista de lo expuesto, donde la homocisteína ha demostrado ser un marcador capaz de afectar al desarrollo y ulterior evolución clínica del infarto precoz, deberíamos plantearnos la necesidad de analizar los niveles plasmáticos de homocisteína en los supervivientes de un infarto, especialmente si se trata de individuos jóvenes, en donde los factores de riesgo clásicos aún no han podido ejercer de forma plena su efecto deletéreo. Mi opinión personal es que se debe analizar el nivel de homocisteína siempre e incluso, considero conveniente que estos pacientes sean aleccionados adecuadamente por profesionales para iniciar una serie de cambios saludables en su estilo de vida como el seguir una dieta sana, incrementar su actividad física, o evitar tóxicos que le permitirían reducir las concentraciones séricas de este aminoácido, redundando en un claro beneficio para su salud cardiovascular.

23.- LIMITACIONES DE ESTE ESTUDIO

Un análisis crítico es esencial para afrontar los resultados de este estudio en el contexto de otros trabajos científicos sobre este tema concreto de “elevación de homocisteína e infarto de miocardio” y para presentar con exactitud la relevancia de esta investigación al público en general.

Recordemos que este es un estudio de casos y controles donde se eligen individuos con una enfermedad y se comparan con otros que no la tienen pero ambos grupos deben estar relacionados y expuestos a la enfermedad, es decir, se parte de una enfermedad y para posteriormente investigarla. Las limitaciones que podremos encontrar siempre son inherentes a este tipo de estudio y estas son las estrategias para aminorarlas:

- ¿Qué entorno utilizamos para este estudio?
 - o Nos centramos en un entorno hospitalario para ambos grupos de pacientes.
- ¿El diseño del estudio se ajustó a la finalidad enunciada en el mismo?
 - o Si se ajusta. Los participantes eran personas menores de 50 años con o sin la enfermedad, emparejadas por edad y sexo.
- ¿La selección de sujetos estaba bien definida?
 - o Si, pues la enfermedad era infarto de miocardio agudo o crónico documentados. Existieron unos criterios de selección y de exclusión muy claros que no daban lugar a confusión. Aun así, reconocemos que no siempre la inclusión de casos y controles pudo ser correlativa y por ello no se llegó a una aleatoriedad correcta como es habitual en estos estudios. Por otra parte, fue laborioso el emparejamiento de los controles con los casos, por tanto la inclusión de individuos se prolongó en el tiempo. Esto pudo introducir algún sesgo en la selección de controles que no resta valor al estudio.
 - o El control de las variables del estudio y su valoración o evaluación fueron las mismas para ambos grupos, siendo la estrella la homocisteína y sus

cofactores metabólicos. Por supuesto que no sabíamos la secuencia temporal de la exposición de las variables analizadas con la enfermedad.

- o Pudo haber factores de confusión, pues era un grupo muy restringido y en ocasiones se asociaban muchos factores de riesgo en un mismo individuo. Hecho que intentamos neutralizar con nuestro completo análisis estadístico.
- o El tamaño de la muestra se fijó a priori, en función de objetivos, tiempo y recursos. Se intentó que fuera redondo, 90 individuos para cada grupo de casos y 140 para los controles, aunque al final se añadieron algunos casos más para compensar las posibles pérdidas de participantes. Este tamaño nos proporcionaba una aproximación en la determinación o asociación entre variable y enfermedad pero estaba sujeta a posibles márgenes de error, por otro lado asumibles dado el volumen del estudio.
- o En el estudio de evolución o pronóstico de supervivencia hubo unos pocos individuos que, después de los cinco años de seguimiento, no continuaron en el proyecto.
- o Por último, tenemos que manifestar que al tratarse de una población reducida y muy seleccionada, los resultados de este estudio no son extrapolables a otros perfiles de población.

Aplicación práctica y Fortaleza de este estudio

Este trabajo científico nos ha permitido estudiar la exposición a la homocisteína de los pacientes con infarto de miocardio agudo precoz. También hemos podido determinar el nivel a partir del cual se producía un mayor riesgo de padecer infarto y se ha comprobado su conexión con la evolución posterior del paciente.

La principal fortaleza de este estudio es que constituye un trabajo científico que se desarrolló durante 10 años de seguimiento de los pacientes supervivientes de infarto precoz. Este periodo decenal constituye una característica única frente a otros trabajos y aporta gran relevancia y originalidad a los resultados publicados hasta la fecha.

24.- CONCLUSIONES:

Con los resultados de nuestra investigación hemos intentado determinar el papel relevante de la homocisteína en el infarto de miocardio precoz y con el apoyo de los datos obtenidos se define el valor de lo analizado.

Las conclusiones que se han derivado de este estudio se exponen en el siguiente desglose:

1º) Los resultados del estudio revelan importantes y significativas diferencias de carácter socio-económico entre los grupos examinados de casos y controles, de forma que la presencia de infarto se asocia con un nivel socio-económico más desfavorecido.

2º) Existen diferencias estadísticamente significativas, una vez ajustados por edad y sexo, en los niveles de homocisteína plasmática entre los pacientes aquejados de infarto agudo y los controles sin enfermedad cardiovascular, lo que confiere a esta variable de estudio un valor predictivo confiable.

3º) Se constata una relación inversa entre los valores de homocisteína plasmática con los valores de ácido fólico y la vitamina B12 en sangre.

4º) El análisis de regresión múltiple demostró que los niveles de homocisteína plasmática se correlacionan de forma negativa con los valores de folatos y de vitamina B12, y de forma positiva con los valores de creatinina, de hemoglobina, y con la presencia de dislipemia.

5º) Los antecedentes familiares de cardiopatía isquémica precoz se asocian a una mayor concentración de homocisteína plasmática.

6º) La elevación de homocisteína plasmática es un factor de riesgo cardiovascular independiente en el desarrollo de esta enfermedad en pacientes

con infarto precoz, y este riesgo aumenta de forma gradual a medida que sus niveles se incrementan.

7º) El punto de corte que mejor discriminaba a la población control de la población con infarto agudo se estableció en $12,05\mu\text{mol/l}$.

8º) Una cifra de homocisteína plasmática mayor o igual al punto de corte tras un Infarto de Miocardio, condiciona una peor evolución a medio y largo plazo de forma independiente a otros factores, como se confirma tras los 10 años de seguimiento de este estudio.

De todo lo expuesto en esta tesis, se puede afirmar que un nivel elevado de homocisteína plasmática determina la aparición prematura de Infarto de Miocardio y también condiciona su posterior evolución.

25.- ANEXOS

Glosario de abreviaturas

ACV:	Accidente Cerebro Vascular
ADN:	Ácido desoxiribonucleico
ADPasa:	Adenosin fosfatasa
AHF:	Antecedente Heredo Familiares
Apo-AI:	Apolipoproteína AI
Apo B:	Apolipoproteína B
ATE:	Aterosclerosis
ATP:	Adenosin Trifosfato
CβS:	Cistationina Beta Sintetasa
CI:	Cardiopatía Isquémica.
CK-mb:	Creatina quinasa MB
CML:	Células muscular lisa
COA:	Coenzima A
COR:	Curvas ROC (Característica Operativa del Receptor)
CV:	Cardiovascular
DM:	Diabetes Mellitus
EAC:	Enfermedad Arterial Coronaria
EAP:	Enfermedad Arterial Periférica
ECG:	Electrocardiograma
ECV:	Enfermedad cardiovascular
EDTA:	Ácido etildiaminotetraacético
EIA:	Engrosamiento de la Intima Arterial
ENS:	Encuesta Nacional de Salud
EVC:	Enfermedad Vascular cerebral
FB:	Fibrinogeno
FG:	Filtrado glomerular
FR:	Factor de riesgo
FRC:	Factor de Riesgo Coronario
FRVC:	Factores de Riesgo Cardiovascular
FPIA:	Inmunoensayo de polarización fluorescente

Hb:	Hemoglobina
Hcy:	Homocisteína
HDLc:	Lipoproteína de alta densidad
HPLC:	Cromatografía líquida de alta eficacia
HTA:	Hipertensión arterial
HTC:	Hematocrito
HVI:	Hipertrofia Ventricular Izquierda
IAM:	Infarto Agudo de Miocardio
IAM no Q:	Infarto Agudo de Miocardio sin Q
ICC:	Insuficiencia Cardíaca Congestiva
IL:	Interleucinas
IMC:	Índice de Masa Corporal
IM:	Infarto de Miocardio
IMXx:	Automatizadores
INE:	Instituto Nacional de Estadística
IRC:	Insuficiencia renal crónica
IRT	Insuficiencia renal terminal
KK:	Killip –Kimbal
K-S:	Kolmogórov-Smirnov
LDLc:	Lipoproteína de baja densidad
Lp(a):	Lipoproteína A
Mg/dl:	Miligramos decilitros
MmHg:	Milímetros de mercurio
MTHFR:	Metiltetrafolatoredutasa
NO:	Óxido nítrico
Odds ratio:	Riesgo relativo
OMS:	Organización Mundial de la Salud
ON:	Óxido nítrico
PAI-1:	Activador del Plasminogeno tipo 1
PCR:	Proteína C Reactiva
Q:	Onda de necrosis en el electrocardiograma
QRS:	Onda de despolarización ventricular
QT	Segmento del electrocardiograma
RC:	Riesgo coronario

RCV:	Riesgo cardiovascular
ROC:	Curvas ROC (Característica Operativa del Receptor)
RR:	Riesgo relativo
SAH:	S-adenosil homocisteína
SCA:	Síndrome Coronario Agudo
SNS:	Sistema Nacional de Salud
SPSS:	Programa estadístico informático
ST:	Segmento ST del electrocardiograma
TG:	Triglicérido
THcy:	Total homocisteína
TSH:	Hormona estimuladora de la tiroides
TRH:	Terapia Reemplazo Hormonal
TPA:	Activador Tisular del Plasminógeno
VLDL:	Lipoproteínas de muy baja densidad

26.- BIBLIOGRAFÍA

1. Bakhai A. The burden of coronary, cerebrovascular and peripheral arterial disease. *Pharmacoeconomics*. 2004;22(suppl 4):11-18
2. Fuster V, Badimon L, Cohen M, Ambrose JA, Badimon JJ, Chesebro J. Insights into the pathogenesis of acute ischemic syndromes. *Circulation* 1988;77:1213-20.
3. Lloyd-Jones D, Adams RJ, Brown TM, Carnethon M, Dai S, De Simone G, Ferguson TB, Ford E, Furie K, Gillespie C, Go A, Greenlund K, Haase N, Hailpern S, Ho PM, Howard V, Kissela B, Kittner S, Lackland D, Lisabeth L, Marelli A, McDermott MM, Meigs J, Mozaffarian D, Mussolino M, Nichol G, Roger VL, Rosamond W, Sacco R, Sorlie P, Roger VL, Thom T, Wasserthiel-Smoller S, Wong ND, Wylie-Rosett J; American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics--2010 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2011 Oct 18;124(16):e425.
4. Marmot M, Allen J, Bell R, Bloomer E, Goldblatt P; Consortium for the European Review of Social Determinants of Health and the Health Divide. WHO European review of social determinants of health and the health divide. *Lancet*. 2012 Sep 15;380(9846):1011-29.
5. Murray CJ, Ezzati M, Lopez AD, Rodgers A, Vander Hoorn S. Comparative quantification of health risks conceptual framework and methodological issues. *Popul Health Metr*. 2003 Apr 14;1(1):1.
6. Lopez AD. Assessing the burden of mortality from cardiovascular disease. *Wld Hlth Stat Q* 1993; 46:91-6.
7. Report of a WHO Expert Committee. Physical status: the use and interpretation of anthropometry. *World Health Organ Tech Rep Ser*. 1995;854:1-452.
8. Instituto Nacional de Estadísticas. Definiciones según causa de muertes. Año 2012. Madrid INE 2014.
9. Falk E, Fuster V. Atherogenesis and its determinants. In: Fuster V, Alexander RW, O'Rourke RA, Roberts R, King SB, Wellens HJJ, eds. *Hurst's The Heart*. New York: McGraw Hill, 2001
10. Rauch U, Osende JI, Fuster V, Badimon JJ, Fayad Z, Chesebro JH. Thrombus formation on atherosclerotic plaques: pathogenesis and clinical consequences. *Ann Intern Med*. 2001;134(3):224-38.
11. Stary HC. Composition and classification of human atherosclerotic lesions. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol*. 1992;421(4):277-90.
12. Davies MJ. Stability and instability: two faces of coronary atherosclerosis. The Paul Dudley White Lecture 1995 *Circulation*. 1996 Oct 15;94(8):2013-20.
13. Stary HC, Chandler AB, Dinsmore RE, Fuster V, Glagov S, Insull W Jr, Rosenfeld ME, Schwartz CJ, Wagner WD, Wissler RW. A definition of advanced types of atherosclerotic lesions and a histological classification of atherosclerosis. A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1995 Sep;15(9):1512-31.

14. Virmani R, Kolodgie FD, Burke AP, Farb A, Schwartz SM. Lessons from sudden coronary death: a comprehensive morphological classification scheme for atherosclerotic lesions. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2000 May;20(5):1262-75
15. Yuji Ikari, Bruce M. McManus, Jennifer Kenyon, Stephen M. Schwartz. Neonatal Intima Formation in the Human Coronary Artery Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology. 1999; 19: 2036-2040.
16. Ardissino D, Merlini PA, Ariëns R, Coppola R, Bramucci E, Mannucci PM. Tissue-factor antigen and activity in human coronary atherosclerotic plaques. *Lancet.* 1997 Mar 15;349(9054):769-71.
17. Falk E, Fuster V. Angina pectoris and disease progression. *Circulation.* 1995 Oct 15;92(8):2033-5.
18. Maseri A, L'Abbate A, Baroldi G, Chierchia S, Marzilli M, Ballestra AM, Severi S, Parodi O, Biagini A, Distante A, Pesola A. Coronary vasospasm as a possible cause of myocardial infarction. A conclusion derived from the study of "preinfarction" angina. *N Engl J Med.* 1978 Dec 7;299(23):1271-7.
19. Moncada S, Gryglewski R, Bunting S, Vane JR. An enzyme isolated from arteries transforms prostaglandin endoperoxides to an unstable substance that inhibits platelet aggregation. *Nature.* 1976 Oct 21;263(5579):663-5.
20. Willerson JT, Gollino P, Eidt J, Campbell WB, Buja LM. Specific platelet mediators and unstable coronary artery lesions. Experimental evidence and potential clinical implications. *Circulation.* 1989 Jul;80(1):198-205.
21. Ambrose JA¹, Tannenbaum MA, Alexopoulos D, Hjerdahl-Monsen CE, Leavy J, Weiss M, Borrico S, Gorlin R, Fuster V. Angiographic progression of coronary artery disease and the development of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 1988 Jul;12(1):56-62
22. Tsutsui H, Schoenhagen P, Klingensmith JD, Vince DG, Nissen SE, Tuzcu EM. Regression of a donor atheroma after cardiac transplantation: serial observations with intravascular ultrasound. *Circulation.* 2001 Dec 4;104(23):2874
23. Alpert JS, Thygesen K, Antman E, Bassand JP. Myocardial infarction redefined--a consensus document of The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the redefinition of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 2000 Sep;36(3):959-69.
24. Braunwald E, Antman EM, Beasley JW, Califf RM, Cheitlin MD, Hochman JS, Jones RH, Kereiakes D, Kupersmith J, Levin TN, Pepine CJ, Schaeffer JW, Smith EE 3rd, Steward DE, Theroux P, Alpert JS, Eagle KA, Faxon DP, Fuster V, Gardner TJ, Gregoratos G, Russell RO, Smith SC Jr. ACC/AHA guidelines for the management of patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on the Management of Patients With Unstable Angina). *J Am Coll Cardiol.* 2000 Sep;36(3):970-1062
25. Early effects of tissue-type plasminogen activator added to conventional therapy on the culprit coronary lesion in patients presenting with ischemic cardiac pain at rest. Results of the Thrombolysis in Myocardial Ischemia (TIMI IIIA) Trial. *Circulation.* 1993 Jan;87(1):38-52.
26. Davies MJ. The pathophysiology of acute coronary syndromes. *Heart.* 2000 Mar;83(3):361-6

27. Falk E, Shah PK, Fuster V. Coronary plaque disruption. *Circulation*. 1995;92(3):657-71
28. Alderman EL¹, Corley SD, Fisher LD, Chaitman BR, Faxon DP, Foster ED, Killip T, Sosa JA, Bourassa MG Five-year angiographic follow-up of factors associated with progression of coronary artery disease in the Coronary Artery Surgery Study (CASS). CASS Participating Investigators and Staff. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22(4):1141-54
29. Falk E. Unstable angina with fatal outcome: dynamic coronary thrombosis leading to infarction and/or sudden death. Autopsy evidence of recurrent mural thrombosis with peripheral embolization culminating in total vascular occlusion. *Circulation*. 1985;71(4):699-708.
30. Topol EJ, Yadav JS. Recognition of the importance of embolization in atherosclerotic vascular disease. *Circulation*. 2000;101(5):570-80
31. Norris RM Fatality outside hospital from acute coronary events in three British health districts, 1994-5. United Kingdom Heart Attack Study Collaborative Group. *BMJ* 1998;316(7137):1065-70
32. de Vreede JJ, Gorgels AP, Verstraaten GM, Vermeer F, Dassen WR, Wellens HJ Did prognosis after acute myocardial infarction change during the past 30 years? A meta-analysis. *JACC* 1991 (3):698-706.
33. Hasdai D, Behar S, Wallentin L, Danchin N, Gitt AK, Boersma E, Fioretti PM, Simoons ML, Battler A. A prospective survey of the characteristics, treatments and outcomes of patients with acute coronary syndromes in Europe and the Mediterranean basin; the Euro Heart Survey of Acute Coronary Syndromes (Euro Heart Survey ACS). *Eur Heart J* 2002 Aug;23(15):1190-201
34. Lee KL, Woodlief LH, Topol EJ, Weaver WD, Betriu A, Col J, Simoons M, Aylward P, Van de Werf F, Califf RM. Predictors of 30-day mortality in the era of reperfusion for acute myocardial infarction. Results from an international trial of 41,021 patients. GUSTO-I Investigators. *Circulation*. 1995;91(6):1659-68.
35. Tunstall-Pedoe H, Kuulasmaa K, Mähönen M, Tolonen H, Ruokokoski E, Amouyel P. Contribution of trends in survival and coronary-event rates to changes in coronary heart disease mortality: 10-year results from 37 WHO MONICA project populations. Monitoring trends and determinants in cardiovascular disease. *Lancet* 1999 ;353(9164):1547-57
36. Pérez G, Pena A, Sala J, Roset P, Masiá R, Marrugat J. Acute myocardial infarction case fatality, incidence and mortality rates in a population registry in Gerona, Spain, 1990-1992. REGICOR Investigators. *Inter J Epidemiol* 1998 Aug;27(4):599-604.
37. Marrugat J¹, Elosua R, Aldasoro E, Tormo MJ, Vanaclocha H, Segura A, Fiol M, Moreno-Iribas C, Pérez G, Arteagoitia JM, Cirera L, Cabadés A, Vega G, Ayestarán JI, García V, Hurtado-de-Saracho I, García J, Zurriaga O, Muñiz J, Sala J; Investigación Búsqueda Específica y Registro de; Isquemia Coronaria Aguda Investigators. Regional variability in population acute myocardial infarction cumulative incidence and mortality rates in Spain 1997 and 1998. *Eur J Epidemiol* 2004;19(9):831-9.
38. Masia NA, Shaw FR. Reevaluating traditional hospital care as a sustainable business. *Healthc Strateg*. 1998;2(4):1-4.

39. Vicente Bertomeu, Ángel Cequier, José L. Bernal , Fernando Alfonso, Manuel P. Anguita, Javier Muñiz, José A. Barrabés, David García-Dorado, Javier Goicolea, Francisco J. Elola. Mortalidad intrahospitalaria por infarto agudo de miocardio. Relevancia del tipo de hospital y la atención dispensada. Estudio RECALCAR, *Rev Esp Cardiol.* 2013;66:935-42
40. Irene R. Dégano, Roberto Elosua, Jaume Marrugat. Epidemiología del síndrome coronario agudo en España: estimación del número de casos y la tendencia de 2005 a 2049. *Rev Esp Cardiol.* 2013;66:472-81
41. Barrabés JA, Bardají A, Jiménez-Candil J, del Nogal Sáez F, Bodí V, Basterra N, et al. Pronóstico y manejo del síndrome coronario agudo en España en 2012: estudio DIOCLES. *Rev Esp Cardiol.* 2015; 68:98-106.
42. Kannel WB, Dawber TR, Kagan A, Revotskie N, Stokes J. Factors of risk in the development of coronary heart disease--six year follow-up experience. The Framingham Study. *Ann Intern Med.* 1961;55:33-50.
43. Harjai KJ. Potential new cardiovascular risk factors: left ventricular hypertrophy, homocysteine, lipoprotein(a), triglycerides, oxidative stress, and fibrinogen. *Ann Intern Med.* 1999;131(5):376-86
44. Grundy SM, Pasternak R, Greenland P, Smith S Jr, Fuster V. AHA/ACC scientific statement: Assessment of cardiovascular risk by use of multiple-risk-factor assessment equations: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association and the American College of Cardiology. *J Am Coll Cardiol.* 1999;34(4):1348-59
45. Grau M, Elosua R, Cabrera de León A, Guembe MJ, Baena-Díez JM, Vega Alonso T, Javier Félix F, Zorrilla B, Rigo F, Lapetra J, Gavrilá D, Segura A, Sanz H, Fernández-Bergés D, Fitó M, Marrugat J. Cardiovascular risk factors in Spain in the first decade of the 21st Century, a pooled analysis with individual data from 11 population-based studies: the DARIOS study. *Rev Esp Cardiol.* 2011;64(4):295-304
46. Word D, De Beker G, Faergeman O, Graham L, Mannia G, Pyörälä K. Prevention of coronary heart disease in clinical practice: recommendations of the Second Joint Task Force and the Societies on coronary Prevention Atherosclerosis 1998;140:190-220.
47. Anderson KM, Wilson PWF, Odell PM, Kannel WB. An Updated Coronary Risk Profile. *Circulation* 1991;83:356-362
48. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA.* 2001;285(19):2486-97
49. Chalmers J, MacMahon S, Mancia G, Whitworth J, Beilin L, Hansson L, Neal B, Rodgers A, Ni Mhurchu C, Clark T. 1999 World Health Organization-International Society of Hypertension Guidelines for the management of hypertension. Guide lines sub-committee of the World Health Organization. *Clin Exp Hypertens.* 1999;21(5-6):1009-60.
50. Conroy RM, Pyörälä K, Fitzgerald AP, Sans S, Menotti A, De Backer G, De Bacquer D, Ducimetière P, Jousilahti P, Keil U, Njølstad I, Oganov RG, Thomsen T, Tunstall-Pedoe H, Tverdal A, Wedel H, Whincup P, Wilhelmsen L, Graham IM; SCORE project group. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J.* 2003;24(11):987-1003.

51. Hopkins PN, Williams RR, Kuida H, Stults BM, Hunt SC, Barlow GK, Ash KO. Family history as an independent risk factor for incident coronary artery disease in a high-risk cohort in Utah. *Am J Cardiol.* 1988 ;62(10 Pt 1):703-7.
52. Hunt SC, Hasstedt SJ, Kuida H, Stults BM, Hopkins PN, Williams RR. Genetic heritability and common environmental components of resting and stressed blood pressures, lipids, and body mass index in Utah pedigrees and twins. *Am J Epidemiol.* 1989;129(3):625-38.
53. Becker DM, Becker LC, Pearson TA, Fintel DJ, Levine DM, Kwiterovich PO. Risk factors in siblings of people with premature coronary heart disease. *J Am Coll Cardiol.* 1988;12(5):1273-80.
54. Pekkanen J, Linn S, Heiss G, Suchindran CM, Leon A, Rifkind BM, Tyroler HA. Ten-year mortality from cardiovascular disease in relation to cholesterol level among men with and without preexisting cardiovascular disease. *N Engl J Med.* 1990 ;322(24):1700-7.
55. LaRosa JC¹, Hunninghake D, Bush D, Criqui MH, Getz GS, Gotto AM Jr, Grundy SM, Rakita L, Robertson RM, Weisfeldt ML, et al. The cholesterol facts. A summary of the evidence relating dietary fats, serum cholesterol, and coronary heart disease. A joint statement by the American Heart Association and the National Heart, Lung, and Blood Institute. The Task Force on Cholesterol Issues, American Heart Association. *Circulation.* 1990;81(5):1721-33.
56. Manson JE, Tosteson H, Ridker PM, Satterfield S, Hebert P, O'Connor GT, Buring JE, Hennekens CH. The primary prevention of myocardial infarction. *N Engl J Med* 1992; 326:1406-16
57. Downs JR, Clearfield M, Weis S, Whitney E, Shapiro DR, Beere PA, Langendorfer A, Stein EA, Kruyer W, Gotto AM Jr. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: results of AFCAPS/TexCAPS. Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study. *JAMA* 1998; 279(20):1615-22
58. Influence of pravastatin and plasma lipids on clinical events in the West of Scotland Coronary Prevention Study(WOSCOPS). *Circulation.* 1998;97(15):1440-5.
59. Kawachi I, Colditz GA, Speizer FE, Manson JE, Stampfer MJ, Willett WC, Hennekens CH. A prospective study of passive smoking and coronary heart disease. *Circulation.* 1997 May 20;95(10):2374-9.
60. Tracy J, Hosken R. The importance of smoking education and preventative health strategies for people with intellectual disability. *J Intellect Disabil Res.* 1997;41:416-21.
61. Sugiishi M, Takatsu F. Cigarette smoking is a major risk factor for coronary spasm. *Circulation.* 1993 ;87(1):76-9.
62. Ockene JK, Kuller LH, Svendsen KH, Meilahn E. The relationship of smoking cessation to coronary heart disease and lung cancer in the Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT). *Am J Public Health.* 1990;80(8):954-8.
63. Kostis JB, Davis BR, Cutler J, Grimm RH Jr, Berge KG, Cohen JD, Lacy CR, Perry HM Jr, Blaufox MD, Wassertheil-Smoller S, Black HR, Schron E, Berkson DM, Curb JD, Smith WM, McDonald R, Applegate WB. Prevention of heart failure by

antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension. SHEP Cooperative Research Group. JAMA. 1997;278(3):212-6.

64. Rosenberg L, Kaufman DW, Helmrich SP, Shapiro S. The risk of myocardial infarction after quitting smoking in men under 55 years of age. N Engl J Med. 1985 ;313(24):1511-4.

65. Kannel WB, Schatzkin A. Sudden death: lessons from subsets in population studies. J Am Coll Cardiol. 1985 Jun;5(6 Suppl):141B-149B

66. Baynes C, Anyaoku V, Johnston DG, Elkeles RS Feedback inhibition of insulin secretion in type 2 diabetes.. Clin Sci (Lond). 1991 ;81(5):685-90.

67. Deckert T, Kofoed-Enevoldsen A, Nørgaard K, Borch-Johnsen K, Feldt-Rasmussen B, Jensen T. Microalbuminuria. Implications for micro- and macrovascular disease. Diabetes Care. 1992;15(9):1181-91

68. Frick MH, Elo O, Haapa K, Heinonen OP, Heinsalmi P, Helo P, Huttunen JK, Kaitaniemi P, Koskinen P, Manninen V, et al Helsinki Heart Study: primary-prevention trial with gemfibrozil in middle-aged men with dyslipidemia. Safety of treatment, changes in risk factors, and incidence of coronary heart disease. N Engl J Med 317:1237-45.

69. McMurray J, Slattery J. Scandinavian simvastatin study (4S) Lancet. 1994;344(8939-8940):1765-6

70. Brochu M, Poehlman ET, Ades PA. Obesity, body fat distribution, and coronary artery disease. J Cardiopulm Rehabil. 2000;20(2):96-108.

71. Larsson B¹, Bengtsson C, Björntorp P, Lapidus L, Sjöström L, Svärdsudd K, Tibblin G, Wedel H, Welin L, Wilhelmsen L. Is abdominal body fat distribution a major explanation for the sex difference in the incidence of myocardial infarction? The study of men born in 1913 and the study of women, Göteborg, Sweden. Am J Epidemiol. 1992 Feb 1;135(3):266-73.

72. Stolar MW. Atherosclerosis in diabetes: the role of hyperinsulinemia. Metabolism. 1988 Feb;37(2 Suppl 1):1-9.

73. Blair SN, Kohl HW 3rd, Paffenbarger RS Jr, Clark DG, Cooper KH, Gibbons LW. Physical fitness and all-cause mortality. A prospective study of healthy men and women. JAMA. 1989;262(17):2395-401.

74. Menotti A, Puuddu PE. Coronary heart disease differences across Europe: a contribution from the Seven Countries Study. J Cardiovasc Med. 2013;14(11):767-72

75. Levy BI, Curmi P, Poitevin P, Safar ME. Modifications of the arterial mechanical properties of normotensive and hypertensive rats without arterial pressure changes. J Cardiovasc Pharmacol. 1989;14(2):253-9.

76. Austin MA, Goto Y, Lenfant C, Tyroler HA. The hypertriglyceridemias: Risk and management. Epidemiology. Am J Cardiol. 1991;68(3):22A-25A.

77. Akmal M, Kasim SE, Soliman AR, Massry SG. Excess parathyroid hormone adversely affects lipid metabolism in chronic renal failure. Kidney Int. 1990;37(3):854-8.

78. Zambon S, Manzato E, Solini A, Sambataro M, Brocco E, Sartore G, Crepaldi G, Nosadini R. Lipoprotein abnormalities in non-insulin-dependent diabetic patients with impaired extrahepatic insulin sensitivity, hypertension, and microalbuminuria. Arterioscler Thromb. 1994;14(6):911-6.

79. Després JP, Lamarche B, Mauriège P, Cantin B, Dagenais GR, Moorjani S, Lupien PJ. Hyperinsulinemia as an independent risk factor for ischemic heart disease. *N Engl J Med.* 1996;334(15):952-7
80. Renner SM, Massel D, Moon BC. Mediastinal irradiation: A risk factor for atherosclerosis of the internal thoracic arteries. *Can J Cardiol.* 1999;15(5):597-600.
81. Bruckert E, Giral P, Chadarevian R, Turpin G. Low free-thyroxine levels are a risk factor for subclinical atherosclerosis in euthyroid hyperlipidemic patients. *J Cardiovasc Risk.* 1999;6(5):327-31.
82. Glueck CJ, Wang P, Fontaine RN, Tracy T, Sieve-Smith L, Lang JE. Effect of exogenous estrogen on atherothrombotic vascular disease risk related to the presence or absence of the factor V Leiden mutation (resistance to activated protein C). *Am J Cardiol.* 1999;84(5):549-54.
83. Rahman M, Pressel S, Davis BR, Nwachuku C, Wright JT Jr, Whelton PK, Barzilay J, Batuman V, Eckfeldt JH, Farber MA, Franklin S, Henriquez M, Kopyt N, Louis GT, Saklayen M, Stanford C, Walworth C, Ward H, Wiegmann T; ALLHAT Collaborative Research Group. Cardiovascular outcomes in high-risk hypertensive patients stratified by baseline glomerular filtration rate. *Ann Intern Med.* 2006;144(3):177-80
84. Tonelli M, Wiebe N, Culleton B, House A, Rabbat C, Fok M, McAlister F, Garg AX. Chronic kidney disease and mortality risk: a systematic review. *J Am Soc Nephrol.* 2006 Jul;17(7):2034-47.
85. Herzog CA, Ma JZ, Collins AJ. Poor long-term survival after acute myocardial infarction among patients on long-term dialysis. *N Engl J Med.* 1998;339(12):799-805
86. Ridker PM, Hennekens CH, Roitman-Johnson B, Stampfer MJ, Allen J. Plasma concentration of soluble intercellular adhesion molecule 1 and risks of future myocardial infarction in apparently healthy men. *Lancet.* 1998 Jan 10;351(9096):88-92.
87. Ridker PM, Vaughan DE, Stampfer MJ, Manson JE, Hennekens CH. Endogenous tissue-type plasminogen activator and risk of myocardial infarction. *Lancet.* 1993;341(8854):1165-8.
88. Alfthan G, Pekkanen J, Jauhiainen M, Pitkaniemi J, Karvonen M, Tuomilehto J, Salonen JT, Ehnholm C. Relation of serum homocysteine and lipoprotein(a) concentrations to atherosclerotic disease in a prospective Finnish population based study. *Atherosclerosis.* 1994;106(1):9-19.
89. Iftikhar J, Gerald T, Jamil T. Novel Risk factors for atherosclerosis. *Clin Proc* 2000; 73:369-380
90. Libby P, Sukhova G, Lee RT, Galis ZS. Cytokines regulate vascular functions related to stability of the atherosclerotic plaque. *J Cardiovasc Pharmacol.* 1995;25 Suppl 2:S9-12.
91. van der Wal AC, Becker AE, van der Loos CM, Das PK. Site of intimal rupture or erosion of thrombosed coronary atherosclerotic plaques is characterized by an inflammatory process irrespective of the dominant plaque morphology. *Circulation.* 1994;89(1):36-44.
92. Biasucci LM, Liuzzo G, Grillo RL, Caligiuri G, Rebuzzi AG, Buffon A, Summari F, Ginnetti F, Fadda G, Maseri A. Elevated levels of C-reactive protein at

discharge in patients with unstable angina predict recurrent instability. *Circulation*. 1999;99(7):855-60.

93. Zouridakis E, Avanzas P, Arroyo-Espliguero R, Fredericks S, Kaski JC. Markers of inflammation and rapid coronary artery disease progression in patients with stable angina pectoris. *Circulation*. 2004 Sep 28;110(13):1747-53. Epub 2004 Sep 20.

94. Danesh J, Collins R, Appleby P, Peto R. Association of fibrinogen, C-reactive protein, albumin, or leukocyte count with coronary heart disease: meta-analyses of prospective studies. *JAMA*. 1998;279(18):1477-82.

95. Meade TW, Mellows S, Brozovic M, Miller GJ, Chakrabarti RR, North WR, Haines AP, Stirling Y, Imeson JD, Thompson SG. Haemostatic function and ischaemic heart disease: principal results of the Northwick Park Heart Study. *Lancet*. 1986;2(8506):533-7.

96. Di Castelnuovo A, D'Orazio A, Amore C, Falanga A, Donati MB, Iacoviello L. The decanucleotide insertion/deletion polymorphism in the promoter region of the coagulation factor VII gene and the risk of familial myocardial infarction. *Thromb Res*. 2000;98(1):9-17.

97. Hingorani AD, Liang CF, Fatibene J, Lyon A, Monteith S, Parsons A, Haydock S, Hopper RV, Stephens NG, O'Shaughnessy KM, Brown MJA. A common variant of the endothelial nitric oxide synthase (Glu298-->Asp) is a major risk factor for coronary artery disease in the UK. *Circulation*. 1999;100(14):1515-20.

98. Carson NA, Neill DW. Metabolic abnormalities detected in a survey of mentally backward individuals in Northern Ireland. *Arch Dis Child*. 1962 ;37:505-13.

99. Mudd SH, Uhlendorf BW, Freeman JM, Finkelstein JD, Shih Ve. Homocystinuria associated with decreased methylene-tetra hydrofolate reductase activity. *Biochem Biophys Res Commun* 1972;46:905-12

100. Boushey CJ, Beresford SAA, Omenn GS, Motulsky AG. A quantitative assessment of plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease. Probable benefit of increasing folic acid intakes. *JAMA* 1995; 274: 1049-1057

101. Refsum H, Ueland PM, Nygard O, Volset SE. Homocysteine and cardiovascular disease. *Ann Rev Med* 1998; 49:31-61.

102. Wald N J, Watt H C, Law M R, Weir DG, Mcpartlin J, Scott JM. Homocysteine and ischaemic heart disease, *Arch. of Int. Med*. 1998;158: 862-867.

103. Nygård O, Vollset SE, Refsum H, Stensvold I, Tverdal A, Nordrehaug JE, Ueland M, Kvåle G. Total plasma homocysteine and cardiovascular risk profile. The Hordaland Homocysteine Study. *JAMA* 1995; 274:1526-33.

104. Carmel R. Cobalamin, the stomach, and aging. *Am J Clin Nutr*. 1997;66(4):750-9.

105. Brattström L, Lindgren A, Israelsson B, Andersson A, Hultberg B. Homocysteine and cysteine: determinants of plasma levels in middle-aged and elderly subjects. *J intern Med* 1994;236(6):633-41

106. Andersson A, Isaksson A, Hultberg B. Homocysteine export from erythrocytes and its implication for plasma sampling. *Clin Chem* 1992;38:1311-5

107. Mijatovic V, Kenemans P, Jakobs C, van Baal WM, Peters-Muller ER, van der Mooren MJ. A randomized controlled study of the effects of 17beta-estradiol-dydrogesterone on plasma homocysteine in postmenopausal women. *Obste Gynecol* 1998;91:432-6
108. Wouters MG, Boers GH, Blom HJ, Trijbels FJ, Thomas CM, Borm GF, Steegers-Theunissen RP, Eskes TK. Hyperhomocysteinemia: a risk factor in women with unexplained recurrent early pregnancy loss. *Fertil steril* 1993; 60:820-825
109. Mills JL, McPartlin JM, Kirke PN, Lee YJ, Conley MR, Weir DG, Scott JMHomocysteine metabolism in pregnancies complicated by neural-tube defects. *Lancet* 1995;345:149-151
110. Carmel R, Green R, Jacobsen DW, Rasmussen K, Florea M, Azen C. Serum cobalamin, homocysteine, and methylmalonic acid concentrations in a multiethnic elderly population: ethnic and sex differences in cobalamin and metabolite abnormalities. *Am J Clin Nutr* 1999;70:904-10
111. Virgos C, Joven J, Simó JM, Vilella E, Camps J, Arcelus R, Blanco-Vaca F, Figuera L, Martorell L. Homocyst(e)ine and the C677T mutation of methylenetetrahydrofolate reductase in survivors of premature myocardial infarction. *Clin Biochem.* 2000;33(6):509-12.
112. Frosst P, Blom HJ, Milos R, Goyette P, Sheppard CA, Matthews RG, Boers GJ, den Heijer M, Kluijtmans LA, van den Heuvel LP, et al. A candidate genetic risk factor for vascular disease: a common mutation in methylenetetrahydrofolate reductase. *Nat Genet.* 1995;10(1):111-3.
113. Folsom AR, Nieto FJ, McGovern PG, Tsai MY, Malinow MR, Eckfeldt JH, Hess DL, Davis CE. Prospective study of 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(3):204-10.
114. Jacques PF, Selhub J, Bostom AG, Wilson PW, Rosenberg IH. The effect of folic acid fortification on plasma folate and total homocysteine concentrations. *N Engl J Med* 1999; 340:1449-1554.
115. Quinlivan EP, McPartlin J, McNulty H, Ward M, Strain JJ, Weir DG, Scott JM.Importance of both folic acid and vitamin B12 in reduction of risk of vascular disease. *Lancet* 2002; 359:227-228
116. Hustad S, Ueland PM, Vollset SE, Zhang Y, Bjørke-Monsen AL, Schneede J.Riboflavin as a determinant of plasma total homocysteine: effect modification by the methylenetetrahydrofolate reductase C677T polymorphism. *Clin Chem* 2000;46:1065-1071
117. Hofmann MA, Kohl B, Zumbach MS, Borcea V, Bierhaus A, Henkels M, Amiral J, Schmidt AM, Fiehn W, Ziegler R, Wahl P, Nawroth PPHyperhomocyst(e)inemia and endothelial dysfunction in IDDM. *Diabetes Care* 1998;21:841-848
118. Hoogeveen EK, Kostense PJ, Beks PJ, Mackaay AJ, Jakobs C, Bouter LM, Heine RJ, Stehouwer CD. Hyperhomocysteinemia is associated with an increased risk of cardiovascular disease, especially in non-insulin-dependent diabetes mellitus: a population-based study. *Thromb Vasc Biol* 1998; 18:133- 138
119. Joven J, Arcelús R, Camps J, Ordóñez-Llanos J, Vilella E, González-Sastre F, Blanco-Vaca F.Determinants of plasma homocyst(e)ine in patients with nephrotic syndrome. *J Mol Med* 2000; 78: 147-154

- 120.** Giltay EJ, Hoogeveen EK, Elbers JM, Gooren LJ, Asscheman H, Stehouwer CD. Insulin resistance is associated with elevated plasma total homocysteine levels in healthy, non-obese subjects. *Atherosclerosis* 1998;139:197-198
- 121.** Audelin MC, Genest J Jr. Homocysteine and cardiovascular disease in diabetes mellitus. *Atherosclerosis* 2001;159:497-511
- 122.** Tonstad S. Correlates of plasma total homocysteine in patients with hyperlipidaemia. *Eur J Clin Invest*. 1997 Dec;27(12):1025-9.
- 123.** Dixon JB, Dixon ME, O'Brien PEElevated homocysteine levels with weight loss after Lap-Band surgery: higher folate and vitamin B12 levels required to maintain homocysteine level. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2001;25(2):219-27.
- 124.** Vasan RS, Beiser A, D'Agostino RB, Levy D, Selhub J, Jacques PF, Rosenberg IH, Wilson PW. Plasma homocysteine and risk for congestive heart failure in adults without prior myocardial infarction. *JAMA*. 2003;289(10):1251-7.
- 125.** Mallamaci F, Zoccali C, Tripepi G, Fermo I, Benedetto FA, Cataliotti A, Bellanuova I, Malatino LS, Solderini A; CREED Investigators. Hyperhomocysteinemia predicts cardiovascular outcomes in hemodialysis patients. *Kidney Int*. 2002;61(2):609-14.
- 126.** Ferré N, Gómez F, Camps J, Simó JM, Murphy MM, Fernández-Ballart J, Joven J. Plasma homocysteine concentrations in patients with liver cirrhosis. *Clin Chem*. 2002 Jan; 48(1):183-5.
- 127.** Hussein WI, Green R, Jacobsen DW and Faiman, C. Normalization of hyperhomocysteinemia with L-thyroxine in hypothyroidism. *Ann Intern Med* 1999; 131: 348-351
- 128.** Massy ZA, Chadeaux-Vekemans B, Chevalier A, Bader CA, Drüeke TB, Legendre C, Lacour B, Kamoun P, Kreis H. Hyperhomocysteinemia: a significant risk factor for cardiovascular disease in renal transplant recipients. *Nephrol Dial Transplant* 1994;9:1103-1108
- 129.** Ambrosi P, Garçon D, Riberi A, Habib G, Barlatier A, Kreitmann B, Rolland PH, Bouvenot G, Luccioni R, Métras D. Association of mild hyperhomocysteinemia with cardiac graft vascular disease. *Atherosclerosis* 1998;138 347-350
- 130.** Wong WY, Merkus HM, Thomas CM, Menkveld R, Zielhuis GA, Steegers-Theunissen RP. Effects of folic acid and zinc sulfate on male factor subfertility: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Fertil Steril*. 2002 ;77(3):491-8.
- 131.** Loscalzo J. Homocysteine and dementias. *N Engl J Med* 2002;346(7):466-8
- 132.** Seshadri S, Beiser A, Selhub J, Jacques PF, Rosenberg IH, D'Agostino RB, Wilson PW, Wolf PAPlasma homocysteine as a risk factor for dementia and Alzheimer's disease. *N Engl J Med*. 2002;346(7):476-83.
- 133.** Kim YI. Folate and carcinogenesis: evidence, mechanisms, and implications. *J Nutr Biochem*. 1999;10(2):66-88.
- 134.** Petri M, Roubenoff R, Dallal GE, Nadeau MR, Selhub J, Rosenberg IH. Plasma homocysteine as a risk factor for atherothrombotic events in systemic lupus erythematosus. *Lancet* 1996;348:1120-1124

- 135.** Nygård O, Refsum H, Ueland PM, Vollset SE. Major lifestyle determinants of plasma total homocysteine distribution: the Hordaland Homocysteine Study. *Am J Clin Nutr* 1998;67:263-70
- 136.** Bergmark C, Mansoor MA, Swedenborg J, de Faire U, Svardsdal AM, Ueland PM. Hyperhomocysteinemia in patients operated for lower extremity ischaemia below the age of 50--effect of smoking and extent of disease. *Eur J Vasc Surg* 1993;7:391-6
- 137.** Clarke R. Homocysteine and cardiovascular disease. Overview *J Cardiovasc Risk*. 1998 Aug;5(4):213-5
- 138.** González Y, Souto JC, Mateo J, Córdoba A, Blanco-Vaca F, Fontcuberta J. Moderate hyperhomocysteinemia is a highly prevalent defect in Spanish patients with venous thromboembolic disease. *Haematologica*. 1998;83(12):1126-7
- 139.** van den Berg M, Stehouwer CD, Bierdrager E, Rauwerda JA. Plasma homocysteine and severity of atherosclerosis in young patients with lower-limb atherosclerotic disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1996;16(1):165-71
- 140.** Blanco-Vaca F, Arcelús R, González-Sastre F, Ordóñez-Llanos J, Queraltó-Compañó JM. Comparison of the Abbott IMx and a high-performance liquid chromatography method for measuring total plasma homocysteine. *Clin Chem Lab Med*. 2000;38(4):327-9.
- 141.** Eikelboom JW, Lonn E, Genest J Jr, Hankey G, Yusuf S. Homocyst(e)ine and cardiovascular disease: a critical review of the epidemiologic evidence. *Ann Intern Med* 1999;131(5):363-75.
- 142.** Tsai JC, Perrella MA, Yoshizumi M, Hsieh CM, Haber E, Schlegel R, Lee ME. Promotion of vascular smooth muscle cell growth by homocysteine: a link to atherosclerosis. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1994 Jul 5;91(14):6369-73.
- 143.** Guthikonda S, Haynes WG. Homocysteine: role and implications in atherosclerosis. *Current Atherosclerosis Reports* 2007 100-106
- 144.** Jacobsen DW. Hyperhomocysteinemia and oxidative stress: time for a reality check? *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2000;20(5):1182-4.
- 145.** Malinow MR, Bostom AG, Krauss RM. Homocyst(e)ine, diet, and cardiovascular diseases: a statement for healthcare professionals from the Nutrition Committee, American Heart Association. *Circulation*. 1999;99(1):178-82.
- 146.** Sacco RL. Newer risk factors for stroke. *Neurology* 2001;57(5 Suppl 2):S31-4
- 147.** Naess H, Nyland H. Poor health-related quality of life is associated with long-term mortality in young adults with cerebral infarction. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2013 Oct;22(7):e79-83
- 148.** Bos MJ, van Goor ML, Koudstaal PJ, Dippel DW. Plasma homocysteine is a risk factor for recurrent vascular events in young patients with an ischaemic stroke or Tia. *J Neurol*. 2005;252(3):332-7
- 149.** Boss Mj, van Goor ML, Koudstaal PJ, Dippel DW. Plasma homocysteine is a risk factor for recurrent vascular events in young patients with an ischaemic stroke
- 150.** Held C, Sumner G, Sheridan P, McQueen M, Smith S, Dagenais G, Yusuf S, Lonn E. Correlations between plasma homocysteine and folate concentrations and carotid atherosclerosis in high-risk individuals: baseline data from the Homocysteine and Atherosclerosis Reduction Trial (HART). *Vasc Med* 2008; 13, 245-253

- 151.** T. Arrobas Velilla, J.A. Aguilar Doreste, M. Pocoví Mieras, J.A. Gómez Gerique, M.J. Castro Castro, B. Candás Estébanez, C. Romero Román, M. Esteban Salán, J.C. Vella Ramírez, P. Calmarza Calmarza, E. Rodríguez García, F. Fabiani Romero, J. Puzo Foncillas. Utilidad clínica y recomendaciones para la medición de la concentración de homocisteína como factor de riesgo cardiovascular Recomendación (2014). Sociedad Española de Bioquímica Clínica y Patología Molecular Comité Científico Comisión de Lipoproteínas y Enfermedades Vasculares. • Documentos de la SEQC - abril 2015
- 152.** Currie IC, Wilson YG, Scott J, Day A, Stansbie D, Baird RN, Lamont PM, Tennant WG Homocysteine: an independent risk factor for the failure of vascular intervention. *Br J Surg.* 1996;83(9):1238-41.
- 153.** Robinson K, Arheart K, Refsum H, Brattström L, Boers G, Ueland P, Rubba P, Palma-Reis R, Meleady R, Daly L, Witteman J, Graham I. Low circulating folate and vitamin B6 concentrations: risk factors for stroke, peripheral vascular disease, and coronary artery disease. European COMAC Group. *Circulation.* 1998 Feb 10;97(5):437-43.
- 154.** Graham IM, Daly LE, Refsum HM, Robinson K, Brattström LE, Ueland PM, Palma-Reis RJ, Boers GH, Sheahan RG, Israelsson B, Uiterwaal CS, Meleady R, McMaster D, Verhoef P, Witteman J, Rubba P, Bellet H, Wautrecht JC, de Valk HW, Sales Luís AC, Parrot-Rouland FM, Tan KS, Higgins I, Garçon D, Andria G, et al Plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease. The European Concerted Action Project. *JAMA.* 1997;277(22):1775-81.
- 155.** Dierkes J, Bissé E, Nauck M, Orth M, Mayer H, Luley C, Wieland H. The diagnostic value of serum homocysteine concentration as a risk factor for coronary artery disease. *Clin Chem Lab Med.* 1998;36(7):453-7.
- 156.** Nygård O, Nordrehaug JE, Refsum H, Ueland PM, Farstad M, Vollset SE Plasma homocysteine levels and mortality in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med.* 1997;337(4):230-6.
- 157.** Konecky N, Malinow MR, Tunick PA, Freedberg RS, Rosenzweig BP, Katz ES, Hess DL, Upson B, Leung B, Perez J, Kronzon I. Correlation between plasma homocyst(e)ine and aortic atherosclerosis. *Am Heart J.* 1997;133(5):534-40
- 158.** Ridker PM, Hennekens CH, Selhub J, Miletich JP, Malinow MR, Stampfer MJ. Interrelation of hyperhomocyst(e)inemia, factor V Leiden, and risk of future venous thromboembolism. *Circulation.* 1997;95(7):1777-82.
- 159.** Kaur R, Das R, Ahluwalia J, Kumar RM, Talwar KK. Genetic polymorphisms, Biochemical Factors, and Conventional Risk Factors in Young and Elderly North Indian Patients With Acute Myocardial Infarction. *Clin Appl Thromb Hemost* 2014. Aug 25. pii: 1076029614548058
- 160.** Nikfardjam M, Graf S, Hornykewycz S, Zorn G, Huber-Beckmann R, Wojta J, Huber K. Homocysteine plasma levels in young patients with coronary artery disease. Relation to history of acute myocardial infarction and anatomical extent of disease. *Thromb Res.* 2001;103 Suppl 1:S35-9.
- 161.** García-Pinilla JM, Espinosa-Caliani S, Gómez-Doblas JJ, Jiménez-Navarro M, Gaitán MJ, Muñoz-Morán E, Cabrera-Bueno F, Hernández-García JM, Ortega-Jiménez MV, Ruiz-Galdón M, Reyes-Engel A, de Teresa-Galván E. Influence of high homocysteine and low folate plasmatic levels in medium-term prognosis after acute coronary syndromes. *Int J Cardiol.* 2007;118(2):220-6.
- 162.** Martijn GH, van Oijen MG, Claessen BE, Clappers N, van Schaik A, Laheij RJ, Jansen JB, Peters WH, Verheugt FW. Prognostic value of free plasma

homocysteine levels in patients hospitalized with acute coronary syndrome. *Am J Cardiol*. 2008;102(2):135-9.

163. Retterstol L, Paus B, Bohn M, Bakken A, Erikssen J, Malinow MR, Berg K. Plasma total homocysteine levels and prognosis in patients with previous premature myocardial infarction: a 10-year follow-up study. *J Intern Med*. 2003;253(3):284-92.

164. Børnaa KH, Njølstad I, Ueland PM, Schirmer H, Tverdal A, Steigen T, Wang H, Nordrehaug JE, Arnesen E, Rasmussen K; NORVIT Trial Investigators. Homocysteine lowering and cardiovascular events after acute myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2006;354(15):1578-88.

165. Study of the Effectiveness of Additional Reductions in Cholesterol and Homocysteine (SEARCH) Collaborative Group, Armitage JM, Bowman L, Clarke RJ, Wallendszus K, Bulbulia R, Rahimi K, Haynes R, Parish S, Sleight P, Peto R, Collins R. Effects of homocysteine-lowering with folic acid plus vitamin B12 vs placebo on mortality and major morbidity in myocardial infarction survivors: a randomized trial. *AMA* 2010, 303: 2486-94

166. Omenn GS, Beresford SA, Motulsky AG. Preventing coronary heart disease: B vitamins and homocysteine. *Circulation*. 1998 Feb;97(5):421-4.

167. MacIntyre K, Stewart S, Capewell S, Chalmers JW, Pell JP, Boyd J, Finlayson A, Redpath A, Gilmour H, McMurray JJ. Gender and survival: a population-based study of 201,114 men and women following a first acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2001;38(3):729-35.

168. Tunstall-Pedoe H, Kuulasmaa K, Mähönen M, Tolonen H, Ruokokoski E, Amouyel P. Contribution of trends in survival and coronary-event rates to changes in coronary heart disease mortality: 10-year results from 37 WHO MONICA project populations. Monitoring trends and determinants in cardiovascular disease. *Lancet*. 1999;353(9164):1547-57.

169. Wilhelmsen L, Rosengren A. Are there socio-economic differences in survival after acute myocardial infarction? *Eur Heart J*. 1996;17(11):1619-23.

170. Chang WC, Kaul P, Westerhout CM, Graham MM, Armstrong PW. Effects of socioeconomic status on mortality after acute myocardial infarction. *Am J Med*. 2007;120(1):33-9.

171. Yarnell J, Yu S, McCrum E, Arveiler D, Hass B, Dallongeville J, Montaye M, Amouyel P, Ferrières J, Ruidavets JB, Evans A, Bingham A, Ducimetière P; PRIME study group. Education, socioeconomic and lifestyle factors, and risk of coronary heart disease: the PRIME Study. *Int J Epidemiol*. 2005;34(2):268-75.

172. Alter DA, Iron K, Austin PC, Naylor CD; SESAMI Study Group. Socioeconomic status, service patterns, and perceptions of care among survivors of acute myocardial infarction in Canada. *JAMA*. 2004 Mar;291(9):1100-7.

173. Masiá R, Pena A, Marrugat J, Sala J, Vila J, Pavesi M, Covas M, Aubó C, Elosua R. High prevalence of cardiovascular risk factors in Gerona, Spain, a province with low myocardial infarction incidence. REGICOR Investigators. *J Epidemiol Community Health*. 1998;52(11):707-15.

174. Huerta JM, Tormo MJ, Gavrila D, Navarro C. Cardiovascular risk estimated after 13 years of follow-up in a low-incidence Mediterranean region with high-prevalence of cardiovascular risk factors. *BMC Public Health*. 2010;10:640.

175. Williams RR, Hunt SC, Heiss G, Province MA, Bensen JT, Higgins M, Chamberlain RM, Ware J, Hopkins PN. Usefulness of cardiovascular family history

data for population-based preventive medicine and medical research (the Health Family Tree Study and the NHLBI Family Heart Study). *Am J Cardiol*. 2001;87(2):129-35.

176. Keys A. Coronary heart disease, serum cholesterol, and the diet. *Acta Med Scand*. 1980;207(3):153-6

177. Fulton M, Adams W, Lutz W, Oliver MF. Regional variations in mortality from ischaemic heart and cerebrovascular disease in Britain. *Br Heart J*. 1978;40(5):563-8.

178. Wartak SA, Friderici J, Lotfi A, Verma A, Kleppel R, Naglieri-Prescod D, Rothberg MB. Patients' knowledge of risk and protective factors for cardiovascular disease. *Am J Cardiol* 2011;107(10):1480-8.

179. Redfern J, Ellis ER, Briffa T, Freedman SB. High risk-factor level and low risk-factor knowledge in patients not accessing cardiac rehabilitation after acute coronary syndrome. *Med J Aust*. 2007;186(1):21-5

180. Finkelstein JD. Methionine metabolism in mammals. *J Nutr Biochem*. 1990 ;1(5):228-37.

181. Sánchez C, Planells E, Aranda P, de la Cruz AP, Asensio C, Mataix J, Llopis J. Vitamin B complex and homocysteine in chronic renal failure. *Nutr Hosp*. 2007;22(6):661-71

182. Agoston-Coldea L, Mocan T, Gatifosse M, Lupu S, Dumitrascu DL. Plasma homocysteine and the severity of heart failure in patients with previous myocardial infarction. *Cardiol J*. 2011;18(1):55-62.

183. Michalis LK, Pappas K, Tweddel A, Kolaitis N, Katsouras CS, Loukas S, Goudevenos J, Bourantas K, Sideris DA. Relatively low red cell folate levels and acute coronary syndromes. *Coron Artery Dis*. 2001;12(8):665-8.

184. Mayer EL, Jacobsen DW, Robinson K Homocysteine and coronary atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol*. 1996 ;27(3):517-27.

185. Wouters MG, Moorrees MT, van der Mooren MJ, Blom HJ, Boers GH, Schellekens LA, Thomas CM, Eskes TK. Plasma homocysteine and menopausal status. *Eur J Clin Invest*. 1995;25(11):801-5.

186. Ueland PM, Refsum H, Stabler SP, Malinow MR, Andersson A, Allen RH. Total homocysteine in plasma or serum: methods and clinical applications. *Clin Chem*. 1993 Sep;39(9):1764-79

187. Robinson K, Arheart K, Refsum H, Brattström L, Boers G, Ueland P, Rubba P, Palma-Reis R, Meleady R, Daly L, Witterman J, Graham I. Low circulating folate and vitamin B6 concentrations: risk factors for stroke, peripheral vascular disease, and coronary artery disease. European COMAC Group. *Circulation*. 1998 Feb 10;97(5):437-43

188. Shipchandler MT, Moore EG Rapid, fully automated measurement of plasma homocyst(e)ine with the Abbott IMx analyzer. *Clin Chem*. 1995;41(7):99 1-4.

189. Eftychiou C, Antoniadou L, Makri L, Koumas L, Costeas PA, Kyriakou E, Nicolaides E, Papadogiannis D. Homocysteine levels and MTHFR polymorphisms in young patients with acute myocardial infarction: a case control study. *Hellenic J Cardiol*. 2012;53(3):189-94.

- 190.** Ghosh K, kahare A, Shetty S. Fasting plasma homocysteine levels are increased in young patients with acute myocardial infarction from western India. *A. Indian Heart J* 2007;59(3):242-5
- 191.** Mattioli AV, Bonetti L, Zennaro M, Bertoncelli P, Mattioli G. Acute myocardial infarction in young patients: nutritional status and biochemical factors. *Int J Cardiol.* 2005;101(2):185-90.
- 192.** Prajapati J, Jain S, Virpariya K, Rawal J, Joshi H, Sharma K, Roy B, Thakkar A. Novel atherosclerotic risk factors and angiographic profile of young Gujarati patients with acute coronary syndrome. *J Assoc Physicians India.* 2014;62(7):584-8.
- 193.** Kaur R, Das R, Ahluwalia J, Kumar RM, Talwar KK. Genetic polymorphisms, Biochemical Factors, and Conventional Risk Factors in Young and Elderly North Indian Patients With Acute Myocardial Infarction. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2014 Aug 25. pii: 1076029614548058.
- 194.** Isordia-Salas I, Mendoza-Valdez AL, Almeida-Gutiérrez E, Borrayo-Sánchez G. Genetic factors of the hemostatic system in young patients with myocardial infarction. *Cir Cir.* 2010;78(1):93-7
- 195.** Pineda J, Marín F, Marco P, Roldán V, Valencia J, Ruiz-Nodar JM, Romero DH, Sogorb F, Lip GY. The prognostic value of biomarkers after a premature myocardial infarction. *Int J Cardiol.* 2010 Sep 3;143(3):249-54.
- 196.** Rallidis LS, Gialeraki A, Komporozos C, Vavoulis P, Pavlakis G, Travlou A, Lekakis I, Kremastinos DT. Role of methylenetetrahydrofolate reductase 677C->T polymorphism in the development of premature myocardial infarction. *Atherosclerosis.* 2008;200(1):115-20.
- 197.** Ogawa M, Abe S, Saigo M, Biro S, Toda H, Matsuoka T, Torii H, Minagoe S, Maruyama I, Tei C. Homocysteine and hemostatic disorder as risk factor for myocardial infarction at a young age. *Thromb Res.* 2003; 109 (5-6): 253-8
- 198.** RuDusky BM. Myocardial infarction in the very young. *Chest.* 2002 Sep;122(3):1099-100
- 199.** Nikfardjam M, Graf S, Hornykewycz S, Zorn G, Huber-Beckmann R, Wojta J, Huber K. Homocysteine plasma levels in young patients with coronary artery disease. Relation to history of acute myocardial infarction and anatomical extent of disease. *Thromb Res.* 2001; 103 suppl 1:s35-9
- 200.** Bodí V, Sanchis J, Llàcer A, Fàcil L, Núñez J, Bertomeu V, Pellicer M, Chorro FJ. Risk stratification in non-ST elevation acute coronary syndromes: predictive power of troponin I, C-reactive protein, fibrinogen and homocysteine. *Int J Cardiol.* 2005;98(2):277-83.
- 201.** Martín-Herrera F, Martín-Moreirs J, Pabóm P, Sácnz PL, Moriñigo-Muñoz JL, Jimenez-Candil J, Cruz-Gonzalez I, Alberca I, Gonzalez-Porras JR, Martín-Luego C. Homocysteine and outcome in Young patients with acute coronary syndromes. *Int J Cardiol.* 2007; 118(2): 183-8
- 202.** Ma Y, Li L, Shang XM, Tan Z, Geng XB, Zhao BQ, Tian MR. Analysis of factors related to short-term prognosis in patients undergoing percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction. *Exp Ther Med.* 2013;5(4):1206-1210
- 203.** Shammass NW, Dippel EJ, Jerin M, Toth PP, Kapalis M, Reddy M, Harb H. Elevated levels of homocysteine predict cardiovascular death, nonfatal myocardial infarction, and symptomatic bypass graft disease at 2-year follow-up following coronary artery bypass surgery. *Prev Cardiol.* 2008 ;11(2):95-9.

- 204.** Alfonso Cordoba Porras, Francisco Blanco-Vaca, Frances Gonzalez Sastre. Hiperhomocisteinemia, un nuevo marcador de riesgo vascular: territorios vasculares afectados, papel en la patogénesis de la arteriosclerosis y la trombosis y tratamiento. Medicina Clínica. Vol 109.núm 18.1997.
- 205.** Homocysteine Studies collaboration. Homocysteine and Risk of ischemic Heart Disease and Stroke. JAMA 2002; 288 (16):2015-2022.
- 206.** Gustavo Di Genaro, Dante Julián Gonzales Romero. Homocisteína y enfermedad vascular oclusiva. Revista de Posgrado de la VIa Cátedra de Medicina. Nº 154-febrero 2006
- 207.** José Manuel García-Pinilla, Eduardo de Teresa Galván. Homocisteína y cardiopatía isquémica: ¿marcador pronóstico o diana terapéutica?. Cardiacore. 2011, vol 46,nº 1
- 208.** Humphrey LL, Fu R, Rogers K, Freeman M, Helfand M. Homocysteine level and coronary heart disease incidence: a systematic review and meta-analysis. Mayo Clin Proc. 2008; 83:1203-12.
- 209.** Martí-Carvajal AJ, Solà I, Lathyris D, Salanti G. Homocysteine lowering interventions for preventing cardiovascular events. Cochrane Database Syst Rev. 2009; CD006612.
- 210.** Matetzky S, Freimark D, Ben-Ami S, Goldenberg I, Leor J, Doolman R, Novikov I, Eldar M, Hod H. Association of elevated homocysteine levels with a higher risk of recurrent coronary events and mortality in patients with acute myocardial infarction. Arch Intern Med 2003 (16): 1933-7.