

---

# Asociación homocisteína sérica y riesgo cardiovascular en enfermedad coronaria aguda

## The Association between serum levels and cardiovascular risk in coronary heart disease

Ivonne Asqui Cueva \*

Alejandro Suárez \*\*

Luis Enrique Ramos Castro \*\*\*

### Resumen

**Tipo de estudio:** Se realizó un estudio transversal para encontrar un marcador de riesgo cardiovascular más confiable, en el hospital "Dr. Teodoro Maldonado Carbo" de Guayaquil.

**Materiales y métodos:** Se asoció el riesgo cardiovascular basado en factores convencionales/riesgo cardiovascular mejorado con los valores séricos de homocisteína. Se utilizó el análisis de regresión lineal simple, *t* de Student, ANOVA y se consideró un riesgo  $\alpha = 0.001$ . Población: Se escogieron 29 pacientes con enfermedad coronaria aguda (ECA). Se determinó homocisteína plasmática total con inmunoensayo por fluorescencia polarizada.

**Resultados:** El riesgo cardiovascular otorgado por escores clínicos y bioquímicos no se relacionó con ECA clínica. La adición de valores de homocisteína a esta puntuación proporcionó un coeficiente de regresión de 54,68 valor y un  $r^2 = 0,78$ . El coeficiente de regresión explicó más del 70% la variación del riesgo cardiovascular. La asociación fue significativa.

**Conclusiones:** Existe asociación lineal entre valores de homocisteína y riesgo cardiovascular.

**Palabras claves:** Homocisteína, Riesgo Cardiovascular, Asociación.

### Summary

**Type of study:** A transversal study was done at the "Dr. Teodoro Maldonado Carbo" Hospital in Guayaquil, to find a more reliable marker of cardiovascular risk.

**Materials and methods:** We associated cardiovascular risk based on conventional factors with cardiovascular risk improved with homocysteine serum levels. The analysis of simple lineal regression, *t* of Student, ANOVA was used and it was considered a risk  $\alpha = 0.001$ . Population: 29 patients were chosen with coronary heart disease. Total plasmatic homocysteine was determined with immunoassay by polarized fluorescence.

**Results:** The cardiovascular risk granted by the list of Internists and biochemists was not related with the clinical manifestations of coronary heart disease. The addition of homocysteine values to this punctuation provided a coefficient of regression of 54,68 value and a  $r^2 = 0,78$ . The regression coefficient explained more than 70% the variation of the cardiovascular risk. The association was significant.

**Conclusions:** Lineal association exists between homocysteine levels and cardiovascular risk.

**Key words:** Homocysteine Cardiovascular Risk, Association.

---

### Introducción

La enfermedad coronaria (EC) y la enfermedad cardiovascular (ECV) han sido por muchos años principales causas de ingreso hospitalario emergente con una alto índice de mortalidad en todo el mundo (3) lo que también se refleja en nuestro país.

Los factores de riesgo (FR) convencionales para (EC) han evaluado por mucho tiempo el riesgo

cardiovascular (RC) y pese a su control aún no se ha podido reducir la mortalidad ni prevalencia de la (EC). Por ello publicaciones recientes han centrado su atención en sustancias con actividad trombogénica que han sido relacionadas con esta patología. Dentro de las sustancias con actividad trombogénica se encuentra la homocisteína, la proteína C, los anticuerpos anticardiolipinas y anticoagulante lúpico (17).

---

\* Médico Cirujano. Guayaquil - Ecuador

\*\* Cardiólogo. Profesor de la Universidad Católica de Santiago de Guayaquil, Ecuador

\*\*\* Doctor en Ginecología y Obstetricia. Guayaquil - Ecuador

La homocisteína es un producto derivado de la desmetilación del aminoácido esencial que contiene azufre (metionina); es metabolizada por dos vías diferentes: 1) mediante remetilación a metionina, (dependiente de vitamina B12 y ácido fólico) 2) transulfuración a cistationina (dependiente de vitamina B6) (8, 11). La remetilación y la transulfuración son responsables de aproximadamente el 50% del metabolismo de la homocisteína. La remetilación es el principal determinante de las concentraciones de homocisteína en ayunas, mientras que la transulfuración deteriorada aumenta las concentraciones de homocisteína predominantemente cuando los valores de esta son elevados como ocurre posprandialmente (11).

### Causas

- 1) **Factores genéticos.-** las deficiencias heredadas de enzimas de la vía de la metionina  $\leftrightarrow$  homocisteína producen hiperhomocisteinemia; las dos más corrientemente afectadas son la cisteína beta sintetasa (CBS) y el 5,10-metilentetrahidrofolato reductasa (MTHFR) (16, 21).
- 2) **Factores ambientales.-** La deficiencia de Vitaminas B es probablemente la causa más corriente de hiperhomocisteinemia moderada (12, 13); la deficiencia incluso subclínica de estas vitaminas puede aumentar las concentraciones plasmáticas de homocisteína.
- 3) **Otras causas.-** La homocisteína plasmática se ve incrementada en el sexo masculino, con la edad, menopausia, toxinas, severas drogas como el metotrexate, teofilina, además el consumo de café y cigarrillos por antagonizar la síntesis de vitamina B6 (12, 22).

### Efectos vasculares

Estudios experimentales han demostrado que la hiperhomocisteinemia puede inducir la proliferación de células de músculo liso vascular, disfunción endotelial por diferentes mecanismos como producción de peróxido de hidrógeno, alteración de las proteínas de la coagulación y alteraciones hemostáticas (XX), síntesis de colágeno y deterioro del material elástico de la pared arterial (4, 12).

### Nuevo factor de riesgo independiente

En los últimos años el estudio de la homocisteína ha demostrado que cumple un papel importante en

la (EC), no solo asociándolo al resto de factores sino como un factor de riesgo independiente (5).

### Riesgo cardiovascular

Actualmente el (RC) se mide en tablas que no incluyen todos los (FR) o si lo hacen, su puntuación no explica la presencia de (EC). Además un tercio de variación que ocurre en la (ECV) queda inexplicada por los (FR) tradicionales (2). Todo esto hace pensar que existen parámetros que no han sido incluidos como por ejemplo la homocisteína; por lo tanto se deberían crear nuevas tablas que incluyan variables significativas.

La relación entre el aumento de la homocisteína plasmática y la (EC) aguda ha sido bien documentada en estudios de países distintos al Ecuador, pero la incidencia de la homocisteína en nuestra población continúa siendo un enigma; por tal motivo el presente estudio se desarrolla con la finalidad de buscar un examen bioquímico que mejore los puntajes que miden el (RC), y al mismo tiempo dejar pautas para que posteriores estudios establezcan causas y posibles tratamientos para la hiperhomocisteinemia.

### Materiales y métodos

Se realizó un estudio transversal con una muestra de 29 pacientes con (ECA) escogidos arbitrariamente, 25 con IAM y 4 con angina inestable (AI) ingresados en la Unidad de Cuidados Coronarios (UCC) del Hospital Regional Teodoro Maldonado Carbo, durante el período comprendido entre agosto del 2001 a febrero del 2002.

**Tabla 1**  
**Criterios de selección**

**Criterios de inclusión:**

*Pacientes con diagnóstico de (ECA) sin restricción de edad.*

**Criterios de exclusión:**

- 1) *Pacientes con (ECA) que cursen con hipotensión marcada al momento de tomar la muestra sanguínea.*
- 2) *Pacientes dislipidémicos con menos de 48 horas de iniciado el tratamiento*
- 3) *Pacientes diabéticos que hayan ingerido hipoglucemiantes orales 48 horas antes de la muestra sanguínea, o pacientes con diabetes mellitus insulino dependientes*
- 4) *Pacientes con insuficiencia renal severa (creatinina > de 300 umol/L)*
- 5) *Pacientes que toman suplementos de vitaminas B.*
- 6) *Pacientes con más de 48 horas de ingreso en la Unidad de Cuidados Coronarios.*

Por la mañana después de ayuno nocturno, con el paciente en decúbito dorsal se extrajo a temperatura ambiente una muestra de sangre venosa en un tubo al vacío sin EDTA. Fue centrifugada por 5 minutos (dentro de 4 horas después de su extracción) y analizada inmediatamente para medir homocisteína por FPIA<sup>1</sup> también se determinó Glucosa, colesterol total, C-HDL, C-LDL y triglicéridos con el fotómetro automatizado.

### Estimación del Riesgo Cardiovascular

La edad fue analizada como una variable continua. La diabetes estuvo definida como glucemia de ayunas >126mg/dl.

La hipertensión estuvo definida como una historia de presión sistólica >160 mmHg. y una presión diastólica >90 mmHg, o que hayan recibido terapia antihipertensiva (1); en el caso de ser un hallazgo se consideró como tal hipertensión si se obtuvieron tres registros anormales o más durante su hospitalización en (UCC) o en el servicio de cardiología.

La historia familiar fue positiva si EAC apareció antes de los 65 años y era de primer orden.

El peso fue considerado factor de riesgo si con la fórmula del Índice de Masa Corporal (IMC), el paciente se encuentra con exceso de peso. (25,0 – 29,9Kg/m<sup>2</sup>) (6).

El cigarrillo fue considerado factor de riesgo, si el paciente ha sido fumador crónico con daño pulmonar permanente, si aún no cumple 3 años de haber dejado de fumar (7) y se ha consumido cualquier magnitud de cigarrillos en el mes precedente (18). El riesgo del Colesterol total y sus fracciones fue estimado dependiendo de sus niveles y la edad de los pacientes según las tablas que miden (RC).

Hiperhomocisteinemia fue considerada sobre la base de la premisa de que por cada 10% de aumento en los niveles de homocisteína hay aproximadamente el mismo riesgo de desarrollar enfermedad coronaria, tomándose como límite superior 12 umol/ L (9).

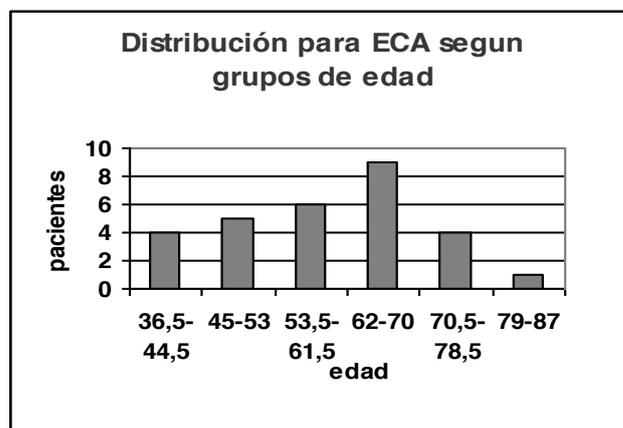
### Método estadístico

Se efectuaron distribuciones con las variables en 6 clases correspondientes para  $n = 28$  según la regla de Sturges, el riesgo alfa ( $\alpha$ ) fijado será = 0,001. Los análisis de asociación para verificar forma y naturaleza del mismo comprendieron la realización de la prueba de regresión lineal simple. Para la regresión lineal simple mediante la prueba de ANOVA se tomó como referencia un  $F=0,001(1,28)=13.5$  El coeficiente de regresión para la relación homocisteína/variable en estudio fue sometido a una prueba de significación con valor  $t 0,001 (n-2)= 3.67$ . El procesamiento de los datos se efectuó mediante la ayuda de un ordenador con un programa de Excel 97.

### Resultados

En cuanto a la edad la mayor frecuencia de ECA estuvo ubicada en la **4ta** clase, es decir **62 a 70 años**, lo cual está acorde con lo que sabemos hasta ahora de ECA; la disminución de la frecuencia en edades más tardías a esta clase es lógico entenderlas si pensamos en la expectativa de vida de nuestra población (gráfico 1).

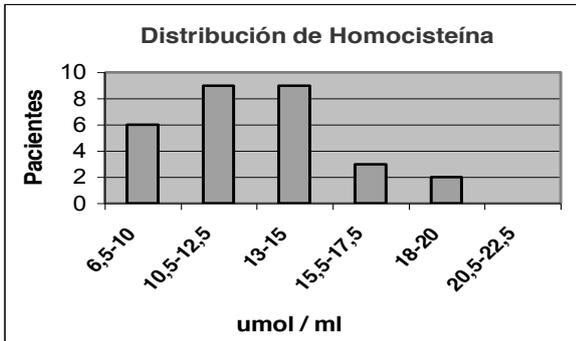
Gráfico 1



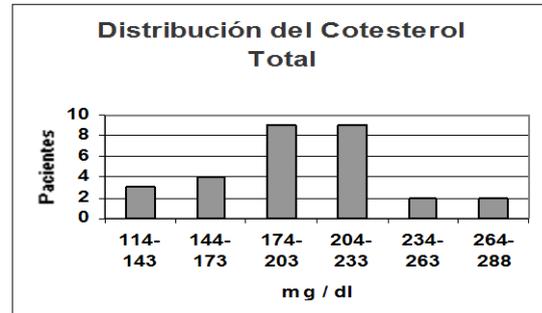
Distribuciones para la ECA según grupos de edad: La homocisteína sérica y su distribución en pacientes con ECA mantiene una tendencia a valores elevados y constantes en las primeras 3 clases y describe una línea de tendencia diferente que es baja al inicio de la distribución, luego se estabiliza para finalmente descender bruscamente en rangos mayores (gráfico 2).

<sup>1</sup> FPIA (inmunoensayo por fluorescencia polarizada)

**Gráfico 2**

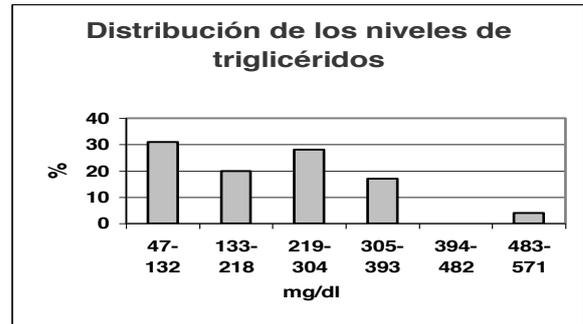


**Gráfico 5**

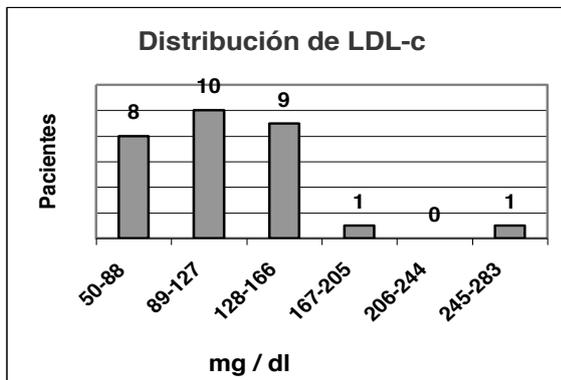


Las variables que tienen que ver con el colesterol y sus fracciones prácticamente dibujan la misma línea en el espacio, pero es importante recalcar que es el HDLc el que sí varía en su distribución, y encontramos que los niveles bajos de esta fracción son más frecuentes ya que se ubican en la primera clase y describen una línea de tendencia que decrece constantemente hasta niveles mayores (gráficos 3, 4, 5, 6).

**Gráfico 6**



**Gráfico 3**

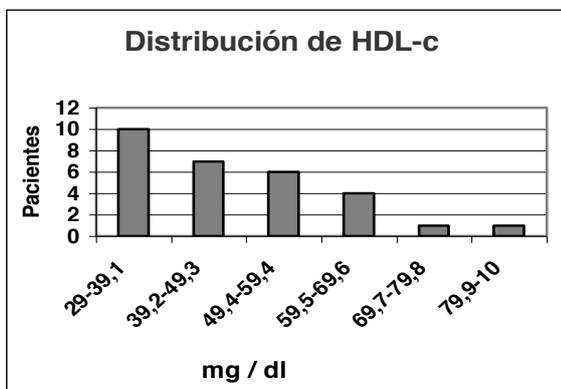


En todos los pacientes se calculó un riesgo cardiovascular basándose en las siguientes tablas:

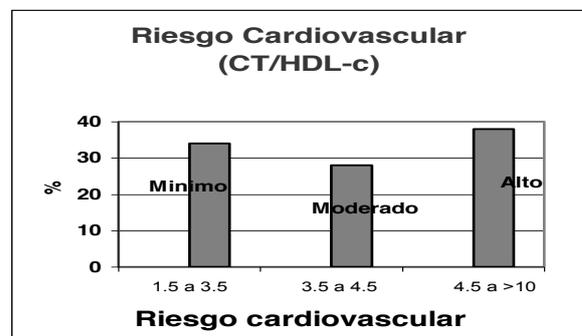
a) Riesgo en función de la relación C-Total/C-HDL\*\* (19) el cual clasificó a los pacientes en: Riesgo Mínimo 1.5 a 3.5; Riesgo Moderado 3.5 a 4.5; Riesgo Alto 4.5 a >10.

Se obtuvo una frecuencia de riesgo mínimo (34%) correspondiente a un cociente de 1.5 a 3.5, casi similar al riesgo alto (38%) (gráfico 7).

**Gráfico 4**



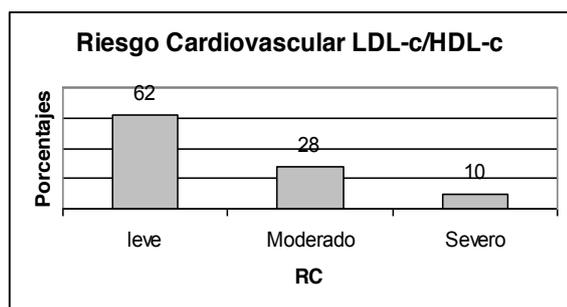
**Gráfico 7**



\* Tabla B1 y B2 estiman el riesgo a 10 años en hombres y en mujeres respectivamente. \*\* Tabla que evalúa riesgo cardiovascular en pacientes con dislipidemias

b) Riesgo en función al cociente LDL/HDL (20) la cual clasificó a los pacientes en bajo riesgo: cociente de 0.5–3.0, riesgo moderado: cociente de 3.0 –6, riesgo elevado: cociente >6.0. Se obtuvo un porcentaje elevado de observaciones en el cociente relacionado a riesgo leve (62%), un (28%) en el grupo de riesgo moderado y en el grupo de riesgo elevado sólo un (10%) (gráfico 8).

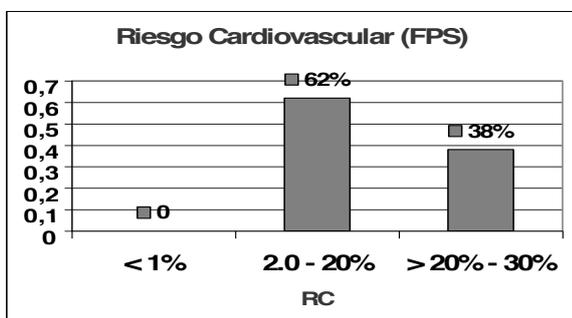
**Gráfico 8**



c) Estimación del riesgo de EAC a 10 años de Framingham Point Scores (tabla- B-1 hombres y tabla -B2 mujeres).\* (18)

Se obtuvo una frecuencia del 62% que correspondió a un riesgo equivalente de 2 o más factores de riesgo (riesgo a 10 años del 2 al 20%) relacionadas con un riesgo de bajo a moderado, y el 38% de pacientes presentaron EAC o riesgo equivalente a EAC (riesgo a 10 años > 20%). Lo que significaría que sólo en este grupo de pacientes se justificaría su ECA (gráfico 9).

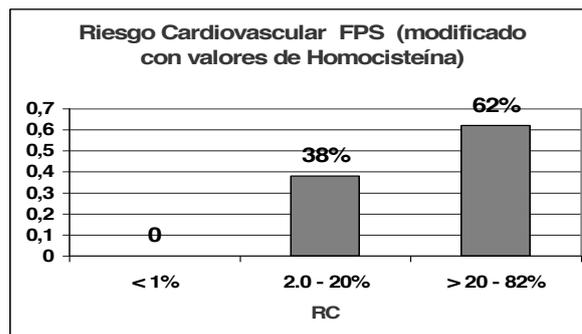
**Gráfico 9**



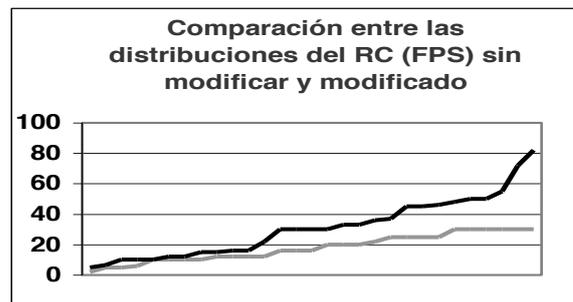
d) Estimación del riesgo de EAC a 10 años de FPE mejorado según la literatura, al incluir las mediciones de homocisteína y la elevación del riesgo en 10% a aquellos valores superiores a 12 umol/L. Se obtuvo lo siguiente:

Un 38% de pacientes presentaron un riesgo a 10 años; el 20% equivalente a riesgo moderado, mientras que el 62% de los pacientes presentaron un riesgo a 10 años; del 20 al 82% equivalente al grupo de alto riesgo, lo que significa que en la mayoría de los pacientes gracias a esta nueva puntuación no sólo se explicó su EAC sino que el RC aumentó considerablemente (gráfico 10, 11).

**Gráfico 10**



**Gráfico 11**



Una vez establecidas las distribuciones y frecuencias, procedimos a realizar el análisis de regresión lineal simple (RLS) entre los valores de homocisteína y los valores de los otros parámetros considerados como factores de riesgo con el fin de encontrar algún tipo de asociación.

El análisis de RLS, entre los valores de homocisteína y los triglicéridos dio un coeficiente de regresión de 1.38 que sin embargo nos proporcionó un coeficiente de determinación de 0,000 muy bajo.

El análisis de RLS, esta vez asociando Homocisteína y LDL – c nos arrojó un coeficiente de regresión de 0,16 y el coeficiente de determinación esta vez fue mucho menor 0,02. Al efectuar la misma prueba con HDLc, el coeficiente de determinación se elevó a 0.01 que sin embargo

sigue siendo muy bajo para un coeficiente de regresión de 0,46; de igual manera el resultado del cálculo del lineal con los valores de colesterol total fue demasiado bajo como con LDLc. Con glucosa, el resultado fue similar que con el resto al obtenerse coeficientes de determinación bajos (0,03) pero en general superiores a los de las fracciones de colesterol.

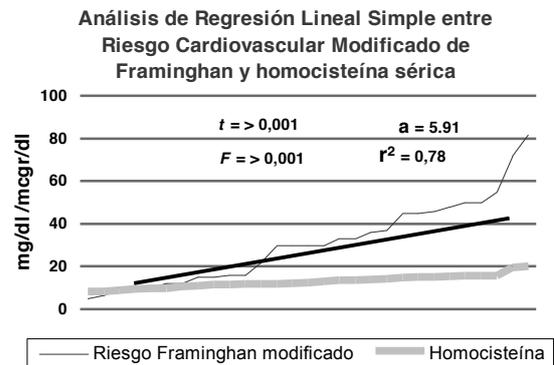
Se realizó también un análisis con respecto al peso y el resultado del coeficiente de regresión también fue bajo con un coeficiente de determinación de 0,000. Luego se analizaron las asociaciones con el cociente LDL-c/HDL-c y con el cociente CT/HDL-c. Todos tuvieron coeficientes de determinación muy bajos. Al analizarse el puntaje de riesgo que no incluía a la homocisteína los resultados se repitieron (tabla 2).

**Tabla 2**

Tabla del significado estadístico de la relación entre homocisteína y variables de Riesgo Cardiovascular			
Variable	Coefficiente de regresión	Coefficiente de determinación	Significado
Glucosa	0,3	0,03	NS
Colesterol (CT)	0,1	0,000	NS
Triglicéridos	1,4	0,000	NS
LDL - c	0,16	0,02	NS
HDL - c	0,5	0,01	NS
Cocien LDL/HDL -C	0,05	0,01	NS
Peso	0,2	0	NS
Cocien CT/HDL-c	0,05	0,01	
Riesgo de Framingham	0,4	0,02	NS
Riesgo de Framingan modificado con homocisteína	<b>5,96</b>	<b>0,78</b>	<b>S</b>

Para tratar de obtener una asociación entre las variables se utilizó un índice que nos pudiera brindar la posibilidad de integrar valores obtenidos a partir de la relación de muchos otros, por este motivo se calculó RLS entre homocisteína y puntaje de riesgo cardiovascular a 10 años mejorado con el porcentaje de riesgo de homocisteína. Entonces podemos observar un coeficiente de regresión de 5.96 que nos produce un coeficiente de determinación de 0.78 (gráfico 13).

**Gráfico 13**



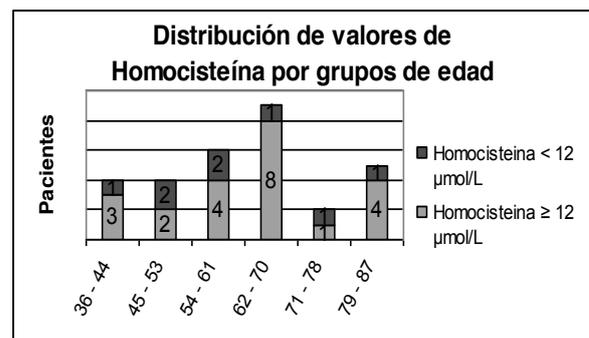
Podemos observar que el valor de  $F = 96.066$  mediante el análisis de varianza para la regresión lineal simple es significativo (tabla 3).

**Tabla 3**

Análisis de varianza (ANOVA) para la regresión lineal simple entre Homocisteína y RC mejorado		
Grados de libertad inexplicada	1	$F = 96,066 *$
Grados de libertad total	$n - 2 = 27$	
Cuadrados medios explicada	$n - 1 = 28$	
Cuadrados medios inexplicada	8526.58	
	88.757	
<b>Fuente: Hoja de recolección de datos</b>		
<b><math>F 0.001 (1,28) = 13,61</math> (anexo)</b>		

En cuanto a la distribución de homocisteína por grupos de edad se encontró que el 72% de los pacientes presentaron niveles de homocisteína superiores a  $12 \mu\text{mol/L}$  y tan solo el 28% de ellos se encontraron dentro de valores normales, en la clase de 62 a 70 años se encontraron valores de homocisteína de alto riesgo, en el primer grupo de edad a pesar de estar formado por adultos jóvenes existió un elevado número con riesgo (gráfico 14)

**Gráfico 14**



## Discusión

Cuando se efectuaron los análisis de regresión Lineal simple, los coeficientes de regresión obtenidos fueron bajos y sus coeficientes de determinación fueron ineficientes para explicar con los valores de X, la variación de Y. En general todos los parámetros bioquímicos individualmente fueron malos indicadores de riesgo, aún cuando se utilizaron puntajes de riesgo que incluían varios aspectos clínicos; este también demostró ser ineficaz.

Sin embargo cuando mejoramos el puntaje de riesgo cardiovascular según la literatura, al incluir las mediciones de homocisteína y la elevación del riesgo en 10% a aquellos valores de homocisteína superiores a 12  $\mu\text{mol/L}$ , obtuvo un coeficiente de regresión de  $-54,68$  que mide la proximidad del ajuste de la ecuación de regresión de la muestra a los valores observados de Y. valor que nos proporcionó un valor de  $r^2 = 0.78$ , concluyendo que este coeficiente de regresión (valor para X) que representa al valor de homocisteína explica en más del 70 % la variación del riesgo cardiovascular (valor para Y). Se calculó de la misma manera los intervalos de confianza (IC) con el fin de que el coeficiente de regresión pudiera contener al 95% de las observaciones. La prueba estadística objetiva sobre la ecuación de regresión, la proporcionó el ANOVA para la regresión lineal permitió comprobar la hipótesis alternativa de relación lineal entre los valores de X e Y al obtener un valor para  $F = 96,066$  muy superior al considerado por  $F_{0.001}(27) = 13.61$ . También se efectuó una prueba de significación con t de Student con el fin de demostrar que el valor muestra del coeficiente de regresión es igual a 0 proviene de una población cuyo valor paramétrico es igual a 0, el valor calculado para  $t = 9,80$  es superior que el valor de  $t_{0.001}(27) = 3,690$  lo cual descarta la posibilidad de que sea de esa manera. En cuanto a la distribución de homocisteína por grupo de edad el de pacientes adultos jóvenes, 75%, presenta niveles elevados de homocisteína, si tomamos en cuenta la inexistencia de otros factores de riesgo para enfermedad cardiovascular; probablemente la relación con la incidencia alta de anomalías genéticas relacionadas con trastornos del metabolismo, en este grupo de edad podría ser la explicación. Sin embargo es necesario en este grupo realizar mediciones de homocisteína en ayuno y postmetionina con el fin

de desvincular variables de confusión. En cambio en el grupo de 62 a 70 años los niveles elevados se pueden explicar por deficiencias nutricionales comunes (12).

En este estudio, teniendo en cuenta que el sesgo es grande ya que es una muestra pequeña, no aleatorizada encontramos niveles de homocisteína entre 9 y 20  $\mu\text{M/L}$  y aunque no todos los pacientes tuvieron coronariografías; el diagnóstico inicial de ECA se basó por la clínica, por laboratorio y por EKG. Tal vez estos datos se podrían extrapolar a lo encontrado por Nygard en un estudio de 587 pacientes con EAC angiográficamente demostrada en quienes también se obtuvieron valores entre  $\leq 9 - \geq 20 \mu\text{M/L}$  (15).

Conociendo que los valores de homocisteína normales son de 5 a 15  $\mu\text{mol/L}$ , que se basan en puntos de cohorte arbitrarios en poblaciones sin déficit vitamínico. En el presente estudio se tomó como límite superior 12  $\mu\text{mol/L}$ , (10) tomando en cuenta que a partir de 10  $\mu\text{mol/L}$  ya se confiere riesgo de enfermedad aterosclerótica porque se deteriora la función del endotelio, los valores de homocisteína en ayunas superior de 12  $\mu\text{mol/L}$  es considerada como hiperhomocisteinemia moderada y son pacientes de alto riesgo que deben recibir tratamiento; estudios recientes han demostrado que el riesgo de accidentes cardiovasculares se ve incrementado en 2 a 3 veces por concentraciones de homocisteína iguales o superiores a 13  $\mu\text{mol/L}$  tanto en varones como en mujeres (9).

Si bien es cierto el cribado de la homocisteína dice que se deben incluir las concentraciones de homocisteína tanto en ayunas como después de una carga de metionina,, ya que un 30 a 50% de los casos no serían detectados si no se midiera homocisteína en ayunas (10), pero debido a causas económicas y de accesibilidad a la metionina, así como también a las condiciones críticas de los pacientes, no fue posible medir homocisteína posmetionina.

La normalización de los niveles de homocisteína puede mejorar las alteraciones cognitivas y diversos trastornos neuropsiquiátricos. Así pues, el grado de implicación del ácido fólico, la vitamina  $B_{12}$  y la Vitamina  $B_6$  en el metabolismo de la homocisteína es importante. La administración de suplementos del ácido fólico, sólo o combinado con vitaminas  $B_{12}$  y  $B_6$  es un medio eficaz para

reducir las concentraciones plasmáticas de homocisteína, incluso en sujetos con déficit vitamínicos manifiestos. La homocisteína en plasma o en suero constituye un marcador útil de la actividad intracelular como para monitorizar la obtención de resultados terapéuticos óptimos (14, 23).

### Conclusiones

1. Existe asociación lineal entre los valores de homocisteína y el riesgo cardiovascular modificado posiblemente por la influencia de múltiples marcadores de riesgo cardiovascular (H1).
2. Los marcadores bioquímicos convencionales y los coeficientes, productos de la relación de estos, son malos indicadores de riesgo de forma individual.
3. Se descarta la hipótesis nula de que no existe una relación entre los valores de homocisteína y la evaluación de riesgo cardiovascular.
4. En el caso de las distribuciones diseñadas, la edad se encuentra distribuida según la expectativa de vida de nuestro medio.
5. Los marcadores bioquímicos tienen individualmente una utilidad nula para pronosticar riesgo cardiovascular.
6. El valor del riesgo cardiovascular puede predecirse con un valor de homocisteína mediante la siguiente fórmula producto del análisis de regresión:  $Y = -54.68 + (5.91 \times X)$

### Recomendaciones

1. La utilización de la fórmula realizada para calcular riesgo cardiovascular en función de un valor de homocisteína.
2. Un estudio prospectivo que evalúe el valor que tiene el tomar dos pruebas de laboratorio para sacar el porcentaje de aumento y de esta manera estimar el riesgo cardiovascular.
3. Elaborar un estudio que nos pueda hacer relacionar el valor de homocisteína y la extensión de la lesión de las arterias coronarias.

### Agradecimiento:

A Lab. Central, Clínica Santa Marianita, Dr. César Aguilar Safadi, por los análisis de laboratorio realizados para el presente estudio.

### Referencias bibliográficas

1. Anderson JL, Muhlestein JB, Horne BD, Carlquist JF, Bair TL, Madsen TE, Pearson RR: Plasma Homocysteine predicts mortality independent of traditional risk factors and C-reactive protein in patients with angiographically defined coronary artery disease. *Circulation*, USA 12: 1228, September 12, 2000
2. Anderson JL, Muhlestein JB, Horne BD, Carlquist JF, Bair TL, Madsen TE, Pearson RR: Plasma Homocysteine predicts mortality independent of traditional risk factors and C-reactive protein in patients with angiographically defined coronary artery disease. *Circulation*, USA 12: 1227, September 12, 2000
3. Barret S: Homocisteína y riesgo cardiovascular. URL: <http://www.avituanamiento.com/quackwatch/homocisteina>
4. Boushey CJ, Beresford SA, Ommen GS, Motulsky AG: A quantitative assessment of plasma Homocysteine as a risk factor for vascular disease. *JAMA* 274: 1054, 1995
5. Boushey CJ, Beresford SA, Ommen GS, Motulsky AG: A quantitative assessment of plasma Homocysteine as a risk factor for vascular disease. *JAMA* 274: 1051, 1995
6. Departamento of Medicine Washington University: El manual Washington de terapéutica médica. 30ª ed, Ed Interamericana, USA 33, 2001
7. Departamento of Medicine Washington University: El manual Washington de terapéutica médica. 30ª ed, Ed Interamericana, USA 96, 2001
8. Evans R, Shaten B, Hempl John, Cutler J, Kuller L: Homocysteine and Risk of Cardiovascular Disease in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Atherosclerosis, Trombosis and Vascular Biology* 17 (10): 1948-1951, October 1997
9. Haynes WG: Efectos vasculares de la homocisteína: implicaciones terapéuticas. *Cardiovascular*, USA 339 (7): 273, Julio- Agosto 2000
10. Haynes WG: Efectos vasculares de la homocisteína: implicaciones terapéuticas. *Cardiovascular*, USA 339 (7): 274, Julio-Agosto 2000
11. Haynes WG: Efectos vasculares de la homocisteína: implicaciones terapéuticas.

- Cardiovascular, USA 339 (7): 269, Julio-Agosto 2000
12. Haynes WG: Efectos vasculares de la homocisteína: implicaciones terapéuticas. Cardiovascular, USA 339 (7): 269-270, Julio-Agosto 2000
13. Haynes WG: Efectos vasculares de la homocisteína: implicaciones terapéuticas. Cardiovascular, USA 339 (7): 275, Julio-Agosto 2000
14. Jacques PF, Selhub J, Bostom AG, Wilson PWF, Rosenberg IH: The Effect of Folic Acid Fortification on Plasma Folate and Total Homocysteine Concentrations. N Eng J Med 340: 1449-1454, 1999
15. Nygard O, Nordrehaug JE, Refsum H, Ueland PM, Farstad M, Vollset SE: Plasma Homocysteine levels and mortality in patients with coronary artery disease. N Eng J Med 337: 230, July 24, 1997
16. Perales J, Martínez L, Triana H, Saldivar D, Saldaña H, Rojas A, López R, Garza M, García R, Valdés R, Zacarías J: Niveles de ácido fólico, homocisteína y polimorfismo de la enzima (MTHFR) metiltetrahidrofolato reductasa en pacientes con preeclampsia severa y eclampsia. Ginecología y Obstetricia, México 69: 6-11, Enero 2001
17. Poddar R, Sivasubramanian N, DiBello P, Robinson K, Jacobsen D: Homocysteine Induces Expression and Secretion of Monocyte Chemoattractant Protein-1 and Interleukin-8 in Human aortic Endothelial cells. Circulation, USA 103 (22): 2717, 2001
18. Tabla B1 y B2 estiman el riesgo a 10 años en hombres y en mujeres respectivamente. Adaptado de: Expert Panel on Detection, evaluation and treatment of high blood cholesterol in adults. Executive summary of the III report of the national cholesterol education program (NCEP). Jama 285: 19, May 16, 2001
19. Tabla que evalúa riesgo cardiovascular en pacientes con dislipidemias (adaptado de W.P. Castelli). Estudio de Framingham, 1984
20. Wallach J: Interpretación clínica de las pruebas de laboratorio. 3ª ed, Ed Masson, Barcelona – España 600, 1998
21. Welch GN, Loscalzo J: Homocysteine and atherothrombosis. N Eng J Med 338: 1044, 1998
22. Welch GN, Loscalzo J: Homocysteine and atherothrombosis. N Eng J Med 338: 1044–1045, 1998
23. XXI Congreso de la Sociedad Europea de Cardiología, septiembre 1999: Homocisteína. Cardiovascular, Barcelona, Agosto-Septiembre 1999. Publi-reportaje

***Dra. Ivonne Asqui Cueva***

***Teléfono: 593-04-2121493***

***Correo electrónico: ivonneyadira@hotmail.com***



UNIVERSIDAD CATÓLICA  
DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL