



NIVELES PLASMÁTICOS DE HOMOCISTEÍNA, VITAMINA B₁₂ Y ÁCIDO FÓLICO, EN PACIENTES CON UN PRIMER INFARTO DE MIOCARDIO, HOSPITAL CLÍNICO UNIVERSITARIO DE CARACAS

González, Julio César; Palacio, Patricia; Piña, Nubya; Pelayo, Tibisay; González, Dora C.

RESUMEN

Se investigaron los niveles de homocisteína, vitamina B₁₂ y ácido fólico en una muestra de 43 pacientes con un primer infarto de miocardio y en un grupo control de 39 personas aparentemente sanas del Hospital Clínico Universitario de la ciudad de Caracas, en un período comprendido entre los años 2000 y 2001. Se utilizó el método de quimioluminiscencia (inmulate) para realizar las determinaciones de vitamina B₁₂ y ácido fólico y el de polarización de la fluorescencia para la homocisteína. Se determinó que el 46,5% de los pacientes presentaron niveles de homocisteína plasmática por encima de los rangos establecidos por la metodología utilizada, encontrándose que el valor promedio de homocisteína de los pacientes infartados fue de $17,10 \pm 7,1 \mu\text{mol/L}$, valor que es superior a la media de los controles de $11,04 \pm 2,81 \mu\text{mol/L}$, con un $p < 0,00025$.

Los niveles de vitamina B₁₂ en los pacientes infartados no presentaron diferencia significativa al compararlos con el grupo control ($x 397,95 \pm 230,23 \text{ pg/mL}$ vs $475,13 \pm 121,17 \text{ pg/mL}$); sin embargo, se encontraron valores disminuidos en los niveles del ácido fólico ($x 1,51 \pm 1,26 \text{ pg/mL}$ vs. $7,03 \pm 2,81 \text{ pg/mL}$), con $p < 0,00001$. En los pacientes con infarto se encontró un incremento de los niveles de homocisteína y una disminución de los de ácido fólico en comparación con los sujetos control. Estos marcadores podrían ser evaluados en forma rutinaria en pacientes con riesgo cardiovascular, ya que favorecen la posibilidad de las personas a que sufran un infarto de miocardio.

Palabras clave: Homocisteína, Vitamina B₁₂, Ácido fólico, Infarto de miocardio.

ABSTRACT

The levels of homocysteine, vitamin B₁₂ and folic acid were investigated in a sample of 43 patients with a first myocardial infarction and in a control group of 39 seemingly healthy people of the Clinical University Hospital of the city of Caracas between the years 2000 and 2001. The method of chemiluminescence

(Imulite) was used for vitamin B₁₂ and folic acid and polarization of the fluorescence for homocysteine. It was determined that 46.5% of the patients presented plasmatic homocysteine values above the ranges established by the used methodology, the average value of homocysteine of the MI patients being $17.10 \pm 7.1 \mu\text{mol/L}$, which is higher than the control's mean of $11.04 \pm 2.81 \mu\text{mol/L}$, $p < 0,00025$.

The levels of vitamin B₁₂ in the MI patients were not significantly different from those of the control group (x $397.95 \pm 230.23 \text{ pg/mL}$ vs $475.13 \pm 121.17 \text{ pg/ml}$), however, MI patients had decreased folic acid levels (x $1.51 \pm 1.26 \text{ pg/mL}$ vs $7.03 \pm 2.81 \text{ pg/mL}$), $p < 0,00001$. The MI patients had increased homocysteine and decreased folic acid in comparison with the control subjects. These markers should be evaluated on a routine basis in patients with cardiovascular risk, as it is likely that they could be predictive of myocardial infarction.

Key words: Homocysteine, Vitamin B₁₂, Folic acid, Infart of the miocardio.

INTRODUCCIÓN

Las afecciones cardiovasculares representan la causa de aproximadamente la mitad del total de muertes prematuras en los hombres en países desarrollados, con un patrón similar emergente en países en desarrollo; además de contribuir a la suma sustancial de pérdida de expectativa de vida, estas enfermedades también constituyen la base de una considerable morbilidad (Clarke, 1998).

En un documento emanado de La Organización Mundial de la Salud (OMS) sobre la salud mundial en 1997, se señala que las enfermedades circulatorias (cardiovasculares y cerebrovasculares) están implicadas en el 30% de la mortalidad en el ámbito mundial, lo cual puede traducirse en aproximadamente 15 millones de muertes por año por esta condición.

De hecho, la aterosclerosis es la principal causa de muerte en Norteamérica, la cual representa en conjunto con enfermedades relacionadas alrededor del 50% de la mortalidad en Estados Unidos cada año; Venezuela no escapa de esta realidad, ya que las enfermedades cardiovasculares constituyen una de las patologías más importantes que pueden ocasionar la muerte, tal como lo revelan diversos estudios desde hace más de 30 años. En 1994, de un total de 98.941 muertes, el 26,2% fueron debidas a enfermedades cardiovasculares y el 9,4% a enfermedades cerebrovasculares, que en conjunto suman un total de 35,6%. Es decir, más de una de cada tres muertes en Venezuela están asociadas a problemas de esta naturaleza (Morales, 1999).

En décadas pasadas más de 250 factores de riesgo bien identificados se asociaron con el desarrollo de enfermedad arterial coronaria; entre estos se incluyen: hipercolesterolemia, hipertensión, hábitos de fumar, edad, diabetes mellitus e historia familiar (Choy, 2000), así como también factores inductores normales de coagulación y reducción de fibrinólisis, remodelación

cardiovascular, inflamación, adhesión celular, infección, sistema angiotensina, disfunción endotelial y stress oxidativo (Pahor, 1999), entre otros.

La elevación en plasma de los niveles de homocisteína (hiperhomocisteinemia) constituye un factor de particular interés; recientes estudios epidemiológicos han demostrado que variaciones moderadas (aumento) de los niveles de homocisteína en plasma están relacionados en forma prevalente en la población general y asociados con incremento de riesgo para desencadenar enfermedad cardiovascular fatal y no fatal (Eikelboom, 1999).

Desde hace años se conoce que los pacientes homocigotos a una rara enfermedad llamada homocisteinuria tienen altos niveles de homocisteína en la sangre, y por lo general mueren de enfermedad cardiovascular antes de los 30 años. Estudios recientes manifiestan inclusive que una elevación mínima de las concentraciones de homocisteína en la sangre puede incrementar significativamente el riesgo de desencadenar problemas cardiovasculares. Numerosas evidencias han permitido establecer una relación importante entre los niveles de homocisteína en sangre en ayuna y el riesgo de eventos cardiovasculares como embolia e infarto de miocardio, de hecho el riesgo cardiovascular parece ser tan importante como el derivado de hipercolesterolemia y el cigarrillo e independiente de éstos (Ubbink, 1996).

La homocisteína es uno de los aminoácidos que contienen azufre y que se produce normalmente en el organismo por la demetilación de la metionina dietaria, el metabolismo normal de homocisteína requiere de la presencia de cantidades adecuadas de ácido fólico y vitaminas B₆ y B₁₂. De hecho, la deficiencia de cualquiera de estas tres vitaminas ha sido asociada con alteraciones de niveles de homocisteína en plasma. Un estudio canadiense sugiere una relación significativa inversa entre los niveles de ácido fólico en la sangre y la muerte por enfermedad cardíaca; la evidencia actual indica claramente que tanto los niveles elevados de homocisteína en sangre, como los niveles bajos de ácido fólico están relacionados con el aumento de riesgo cardiovascular (Ubbink, 1996).

Diversos estudios de cohorte principal (Physicians Health Study, British United Provident Association Study, Tronso Study, British Regional Art Study y estudio de Nygard y colaboradores) evidencian una gradual elevación de los niveles de homocisteína en plasma en la mortalidad total de sujetos con enfermedades coronarias probadas por angiografías; sin embargo, la asociación entre hiperhomocisteinemia e incidencia de infarto del miocardio o de accidente vascular cerebral no es siempre demostrable (Conri, 2000).

Un gran número de pacientes en los cuales los niveles de homocisteína se encuentran por encima del percentil 90 de la población normal, presenta una elevación del riesgo de mortalidad coronaria o cerebral y de arteriopatía periférica; la amplitud del riesgo vascular es similar a otros factores

tradicionales como la hipercolesterolemia y el tabaco; el 10% de los accidentes coronarios en la población general son atribuibles a una hiperhomocisteinemia moderada, una elevación de 5 mmol/L de la homocisteína total corresponde a una elevación de riesgo vascular de 30% equivalente a una elevación de colesterol total de 0,5 μ mol/L (20 mg/dL) (Conri, 2000).

La hiperhomocisteinemia como un indicador de riesgo implicado en el desarrollo de enfermedades cardiovasculares motiva la elaboración del presente estudio, en el cual se realizó la determinación de los niveles de homocisteína, vitamina B₁₂ y ácido fólico en pacientes que asistieron al Hospital Clínico Universitario de Caracas durante el período comprendido entre Noviembre del 2000 y Febrero de 2001, que habían padecido un primer infarto y no recibían ningún tratamiento previamente para compararlos con los niveles encontrados en sujetos que pertenecían a un grupo control, con la finalidad de evaluar sus diferencias en función de sus niveles de colesterol (hipercolesterolémicos y normocolesterolémicos), sus hábitos tabáquicos (si tienen o no) y su tensión arterial (hipertensos y normotensos).

METODOLOGÍA

POBLACIÓN

La población estuvo conformada por pacientes que acudieron a la emergencia del Hospital Clínico Universitario de Caracas, con diagnóstico de primer infarto del miocardio durante el período de Noviembre 2000 a Febrero 2001.

MUESTRA

La muestra en estudio la constituyeron:

1. Cuarenta y tres pacientes de ambos sexos con edades comprendidas entre 30 y 80 años que presentaron un primer infarto del miocardio, diagnosticados por la Unidad de Cardiología del Hospital Universitario de Caracas.

Para seleccionar estos pacientes se tomaron en cuenta los siguientes criterios:

- * Pacientes con un primer infarto del miocardio y sin tratamiento previo para patología cardiovascular.
 - * Niveles de creatinina menor o igual a 1,5 mg/dL.
2. Un grupo control constituido por treinta y nueve adultos de ambos sexos aparentemente sanos que no presentaron historias de infartos del miocardio, diabetes, hipercolesterolemia, hipertensión arterial y sin hábitos tabáquicos, con características similares en cuanto a edad y sexo.

MATERIALES Y MÉTODOS

La evaluación inicial de los pacientes se realizó a partir del momento de hospitalización e incluyó una evaluación clínica detallada, electrocardiograma, radiología de tórax, tensión arterial y laboratorio de ingreso [CK (creatininasa) total, CK-MB, transaminasas, LDH (lactato hidrogenosa), glicemia, colesterol, triglicéridos, úrea, creatinina, electrolitos séricos, hematología completa, tiempos de coagulación y examen de orina completo]. Los datos utilizados para esta investigación fueron tomados de la historia clínica de los pacientes.

El grupo control constituido por 39 sujetos aparentemente sanos fueron evaluados desde el punto de vista clínico y de laboratorio (hematología completa, glicemia, creatinina, úrea, colesterol, HDL colesterol, triglicéridos y examen de orina). Se excluyeron los pacientes con niveles elevados de alguno de estos parámetros.

Toma de muestra: se tomaron 10 mL de sangre de una vena periférica en ayunas entre las 48 a 72 horas de iniciada la clínica. Un tubo con EDTA se utilizó para la determinación de homocisteína, ácido fólico, vitamina B₁₂ y hematología completa. Dichas muestras se centrifugaron durante 5 min a 3.000 RPM. El plasma obtenido se congeló a -70 °C para su conservación y posterior determinación de homocisteína, ácido fólico y vitamina B₁₂, de igual forma se hizo con los controles. El otro tubo, sin anticoagulante, se utilizó para procesar los parámetros de química de rutina.

La definición de la hiperhomocisteinemia se establece según un umbral correspondiente al percentil 95 de la distribución de la concentración de homocisteína en una población de individuos normales. En jóvenes la homocisteína está comprendida entre 5-15 µmol/L. (Conri, 2000).

La hiperhomocisteinemia en jóvenes es clasificada arbitrariamente en tres categorías (Conri, 2000):

- 1.- Hiperhomocisteinemia moderada (16 - 30 µmol/L)
- 2.- Hiperhomocisteinemia intermedia (31 - 100 µmol/L)
- 3.- Hiperhomocisteinemia severa (mayor de 100 µmol/L)

TÉCNICAS DE DETERMINACIÓN

HOMOCISTEÍNA

Se realizó mediante el método de IMX homocisteína del laboratorio ABBOTT, el cual se basa en la tecnología de inmunoensayo de polarización de la fluorescencia (FPIA).

La homocisteína (forma oxidada) se reduce a homocisteína libre y ésta se convierte enzimáticamente en S-adenosil-L-homocisteína (SAH).

La homocisteína y las formas de homocisteína como disulfuros mixtos unidas a proteínas presentes en la muestra se reducen y forman homocisteína libre utilizando el Ditiotreitól (DTT).

HCY-SS-HCY (homocisteína)

R1-SS-HSY (R1 residuos de tiol) HCY

Proteínas – SS-HCY

Conversión enzimática: la homocisteína total y libre se convierte en S-adenosil-L-homocisteína, (SAH) utilizando la SAH hidrolasa y exceso de adenosina.

HCY + Adenosina SAH

La S-adenosil-L-homocisteína (SAH) y el trazador marcado con fluorescencia compiten por los sitios de unión de las moléculas de los anticuerpos monoclonales y la intensidad de la luz polarizada fluorescente se mide con el sistema óptico.

Valor de referencia: 5 µmol/L - 15 µmol/L (Casa comercial)

VITAMINA B₁₂

Se realizó con INMULITE, una versión quimioluminiscente del método clásico de radioensayo de la vitamina B₁₂, incluyendo un paso previo de desnaturalización por calor. La vitamina B₁₂ en la muestra del paciente se libera de las proteínas portadoras por incubación a 100 °C en presencia de ditiotreitól y cianuro potásico con la finalidad de inactivar las proteínas transportadoras de dicha vitamina.

Después del paso de desnaturalización, la muestra tratada del paciente y el factor intrínseco purificado se introducen simultáneamente en la unidad de reacción que contiene una bola de polietileno recubierta con un análogo de la vitamina B₁₂ y se incuban durante aproximadamente 30 minutos a 37°C con agitación intermitente. Durante la incubación, la vitamina B₁₂ presente en la muestra compete con el análogo de la fase sólida por una serie de puntos de unión de la vitamina B₁₂ en el factor intrínseco purificado. Se introduce un antifactor y la unidad de reacción se incuba durante 30 minutos. El conjugado no ligado se elimina por centrifugación, después se le añade el sustrato y se incuba durante 10 minutos.

El sustrato quimioluminiscente genera un producto intermediario. El complejo ligado, tal como lo mide el luminómetro, es proporcional a la concentración total de vitamina B₁₂ en la muestra.

Valor normal de referencia: 160-800 pg/mL

ÁCIDO FÓLICO

Se realizó por Immulite, que es un análisis quimioluminiscente de proteína transportadora, marcada con ligando de competición, de fase líquida, con inmovilización *in situ* y con un sistema de detección basado en el empleo de un antiligando. La fase sólida, una bola de polietileno encerrada dentro de la unidad de reacción del Immulite, está recubierta con un anticuerpo monoclonal murino específico para la proteína transportadora de ácido fólico.

Después de preparada la muestra se incuba durante aproximadamente 30 minutos a 37 °C con agitación intermitente. El ácido fólico presente en la muestra compite con el análogo del ácido fólico marcado con ligando por una cantidad limitada de la proteína transportadora de ácido fólico siendo la misma capturada por el anticuerpo que recubre la bola de polietileno. Se introduce antiligando marcado con fosfatasa alcalina y la unidad de reacción se incuba durante 30 minutos. La enzima conjugada no ligada se elimina por un lavado, se le añade el sustrato y la unidad de reacción se incuba durante 10 minutos.

El sustrato quimioluminiscente sufre hidrólisis en presencia de fosfatasa alcalina para generar un producto intermedio. La producción continua de este producto intermedio resulta en una emisión mantenida de luz. El complejo ligado es inversamente proporcional a la concentración de ácido fólico en la muestra.

Valor de referencia: 3-17 ng/mL.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Con los datos obtenidos se realizó una comparación de los valores promedios de ambos grupos, haciendo uso de la estadística paramétrica (media, desviación estándar) a través del programa SSPS versión 8.0, para ser presentados en tablas y gráficos. Se determinó la significación estadística de las diferencias entre las medias, mediante la prueba del “t” de Student, para determinar la significancia estadística con valor de $p < 0,05$.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Si bien el 55,8% de los pacientes estudiados presentaron antecedentes de hipertensión (Tabla N° 1), lo cual indiscutiblemente favorece el incremento del riesgo de sufrir un infarto, debido a los cambios degenerativos de la capa media-intima de las arterias, los niveles elevados de homocisteína también pueden contribuir a la disfunción del endotelio posiblemente por pérdida celular y por la reducción de la sobrevivencia de las plaquetas,

aumentando la formación de la lesión aterosclerótica. (Bots, Launer, Lindemans, Hoes y cols, 1999).

TÁBLA 1
Concentración de homocisteína en pacientes con un primer infarto clasificados según hipercolesterolemia, hipertensión arterial y hábitos tabáquicos. Hospital Clínico Universitario. Caracas. Años 2000-2001

| | HOMOCISTEINA | | | | RANGO | |
|------------------------|--------------|------|--------------------------------|------|-------|-------|
| | N | % | \bar{x} $\mu\text{mol/L}$ | DE | Mín. | Máx. |
| HIPERTENSIÓN ARTERIAL | 24 | 55,8 | 16,16 | 5,82 | 6,54 | 28,51 |
| TENSIÓN NORMAL | 19 | 44,2 | 18,02 | 8,60 | 9,53 | 42,94 |
| HIPERCOLESTEROLEMIA | 11 | 25,6 | 19,79 | 8,94 | 12,07 | 42,94 |
| COLESTEROL NORMAL | 32 | 74,6 | 16,02 | 6,30 | 6,54 | 29,08 |
| HÁBITOS TABÁQUICOS | 24 | 55,8 | 16,72 | 7,87 | 6,54 | 42,94 |
| SIN HáBITOS TABÁQUICOS | 19 | 44,2 | 17,32 | 6,32 | 10,36 | 28,51 |

En el presente estudio se observó que los pacientes hipertensos presentaron una media de los niveles de homocisteína inferior (16,16 $\mu\text{mol/L}$) a la de los normotensos (18,02 $\mu\text{mol/L}$) (Tabla 1), siendo estos resultados contrarios a los reportados acerca de la relación existente entre hipertensión e hiperhomocisteinemia planteada por Malinow, Kang, Taylor, Wong y cols. (1989); Araki, Sako y cols. (1989) y Malinow, Levenson y cols (1995), al igual que Hopkins y cols. (1995).

En pacientes hiperhomocisteinémicos la elevación de la homocisteína en plasma aparece correlacionada con el incremento de los niveles de colesterol; los suplementos de nutrientes en la dieta de pacientes después de un infarto agudo del miocardio, produjeron un descenso de los niveles de homocisteína en plasma con el correspondiente descenso de los niveles de colesterol (Choy, Mymin, Zhu y cols, 2000), en el presente estudio la media de los niveles de homocisteína en pacientes con hipercolesterolemia fue de 19,79 +/- 8,94 mmol/L en comparación con la de los pacientes con niveles de colesterol normales en los cuales fue de 16,08 +/- 6,3 $\mu\text{mol/L}$ (Tabla 1).

Al comparar los pacientes con hábitos y sin hábitos tabáquicos encontramos una pequeña diferencia en los niveles de homocisteína en plasma (Tabla 1); sin embargo, Nygard, Vollset, Refsum y cols (1995) y Vermack, Ubbink, Barnard y cols (1990) reportan que el hábito de fumar interfiere con la síntesis de piridoxal fosfato disminuyendo significativamente su concentración, lo cual conduce a un aumento de la concentración de homocisteína en plasma promoviendo un mecanismo importante en la aterogénesis.

En la mayoría de los estudios retrospectivos sobre concentraciones de homocisteína plasmática en pacientes con enfermedades coronarias se encontró una asociación positiva al compararla con sujetos sanos. Kang y cols (1986) demostraron, en su estudio con 443 sujetos con enfermedades coronarias diagnosticados angiográficamente, que tenían una media de la concentración de homocisteína más alta que los sujetos controles (5,48 +/- 1,72 vs 4,25 +/- 1,40 nmol /mL).

Resultados similares fueron presentados por otros grupos como: Genest, McNamara y cols (1990), Dalery y cols (1995), Malinow, Sexton y cols (1990) y Von Eckhardtstein y cols (1994), al igual que los encontrados en este estudio, que arrojan un valor promedio de los infartados de 17,10 +/- 7,1 $\mu\text{mol/L}$, un valor superior a la media de los controles 11,04 +/- 2,81 $\mu\text{mol/L}$ (Tabla 2). El 46,5 % de los pacientes tienen un valor por encima de los rangos establecidos por el fabricante de la metodología utilizada. El 27,9 % tiene valores por encima de 20 mmol/L, siendo los valores del grupo de pacientes significativamente diferentes al grupo control $p < 0,00025$ (Tabla 3), estos valores son similares al estudio Rotterdam (Bots, Launer, Lindeman y cols, 1999) en el cual 104 pacientes tuvieron un promedio de homocisteína de 17,3 +/- 5,5 $\mu\text{mol/L}$, aunque este grupo de pacientes estudiados tienen un promedio etario mucho mayor.

TABLA 2
Concentración de homocisteína en pacientes con un primer infarto y del grupo control
Hospital Clínico Universitario. Caracas. Años 2000-2001

| | N | % | \bar{x} $\mu\text{mol/L}$ | DE | RANGO | |
|--|----|-------|--------------------------------|------|-------|------|
| | | | | | Mín. | Máx. |
| HOMOCISTEINA PACIENTES $\mu\text{mol/L}$ | 43 | 17,10 | 7,10 | 1,07 | 6,6 | 42,9 |
| HOMOCISTEINA CONTROLES $\mu\text{mol/L}$ | 39 | 11,04 | 2,81 | 0,45 | 6,1 | 16,6 |

Comparando los resultados obtenidos de homocisteína total obtenidos en este estudio previo con el estudio Rotterdam (Bots y Cols, 1999), tanto los pacientes como los controles tienen valores elevados. Se ha mencionado que los niveles de homocisteína aumentan por el manejo incorrecto de las muestras de sangre, en particular cuando las muestras se mantienen a temperatura ambiente por

más de 4 horas, en esta investigación las muestras fueron colocadas a $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ inmediatamente después de separado el plasma.

En los resultados de la vitamina B₁₂ no hubo diferencia significativa al compararlos con el grupo control; sin embargo, se encontró una gran diferencia en el ácido fólico: la probabilidad $p < 0,00001$ (Tabla 3), esto concuerda con lo indicado con diversos autores (Bots y Cols, 1999).

TABLA 3
Valores de t y significación estadística de las variables estudiadas
en pacientes y controles.
Hospital Clínico Universitario. Caracas. Años 2000-2001

| | Valor t | SIGNIFICACIÓN ESTADÍSTICA |
|--------------------------|---------|---------------------------|
| HOMOCISTEINA | 4,47 | 0,00025 |
| ÁCIDO FÓLICO | - 11,65 | 0,00001 |
| VITAMINA B ₁₂ | - 1,870 | NS |

Llama la atención la diferencia marcada de la concentración de ácido fólico en los pacientes estudiados (Tabla 4), en la literatura no conseguimos datos similares a los obtenidos en esta investigación, aunque algunos autores como Kang, Wong, Norusis (1987) y Stabler, Marcell y cols (1988) indican que el aumento de la homocisteína se ha observado en pacientes con deficiencias nutricionales del cofactor esencial vitamina B₁₂ y el cosustrato folato. Igualmente se han observado correlaciones negativas entre las concentraciones de vitamina B₁₂, folato, vitamina B₆ y homocisteína plasmática en sujetos normales. Selhub, Jacques, Wilson, Rush y Rosemberg (1993) han sugerido que inadecuadas concentraciones plasmáticas de una o más vitaminas B y sus cofactores contribuyen a que se produzca hiperhomocisteinemia en las 2/3 partes de todos los casos, tal como es de esperar tomando en cuenta el metabolismo de la homocisteína.

TABLA 4
Distribución estadística de la concentración de ácido fólico
en pacientes con un primer infarto y del grupo control.
Hospital Clínico Universitario. Caracas. Años 2000-2001

| | n | \bar{x} | DE | EE | RANGO | |
|------------------------------------|----|-----------|------|------|-------|------|
| | | | | | Mín. | Máx. |
| ÁCIDO FÓLICO PACIENTES pg/ml | 43 | 1,51 | 1,26 | 0,19 | 0,4 | 4,9 |
| ÁCIDO FÓLICO CONTROLES pg/ml | 39 | 7,03 | 2,81 | 0,45 | 3,8 | 15,6 |

En este estudio el análisis de la concentración de folato es limitado en vista de que hay que considerar que el folato es lábil y no puede indicar un status de larga duración en el tiempo, debido a que es sensible a fluctuaciones del consumo y a su metabolismo (Selhub y Rosemberg, 1996).

Silberberg, Crooks, Wlodarczyk y Fryen (2001) encontraron valores de folato disminuido en plasma en casos de enfermedad coronaria y concluyeron que esta disminución de ácido fólico puede deberse a un desbalance de folato, quizás debido al proceso aterosclerótico.

Del hecho de que la vitamina B₁₂ se encuentre en concentraciones normales en los pacientes estudiados (Tabla 5) y la concentración de ácido fólico disminuida en ellos, podríamos inferir que el aumento en los niveles de homocisteína podría deberse a la deficiencia de ácido fólico, ya que Tucker, Mahnken, Wilson y cols. (1996) y Oakley (1997) mencionan que la disminución de niveles de homocisteína al suplementar dietas en pacientes con hiperhomocisteinemia se debió a la presencia de concentraciones de ácido fólico y no a la presencia de otras vitaminas (B₆ y B₁₂). Se necesitan más estudios para poder fundamentar esta hipótesis.

TABLA 5
Concentración de vitamina B₁₂ en pacientes con un primer infarto y del grupo control.
Hospital Clínico Universitario. Caracas. Años 2000-2001

| | n | \bar{x} | DE | EE | RANGO | |
|--|----|-----------|--------|-------|-------|------|
| | | | | | Mín. | Máx. |
| VITAMINA B ₁₂ PACIENTES pg/mL | 43 | 397,95 | 230,23 | 35,11 | 100 | 1200 |
| VITAMINA B ₁₂ CONTROLES pg/mL | 39 | 475,13 | 121,17 | 19,40 | 243 | 782 |

Las concentraciones elevadas de homocisteína en sangre son un factor de riesgo independiente para la enfermedad aterosclerótica vascular coronaria, pero actúa sinérgicamente con factores de riesgo convencionales. Los hallazgos evidenciados en este trabajo recomiendan la evaluación rutinaria de homocisteína y ácido fólico en sangre en aquellos pacientes con riesgo de sufrir enfermedades cardiovasculares, ya que actualmente existen métodos inmunológicos y automatizados que dan resultados comparables con la HPLC (cromatografía líquida de alta presión), el cual es el método de referencia.

BIBLIOGRAFÍA

- ARAKI A., SAKO Y., FUKUSHIMA y col. (1989). Plasma sulfhydrylcontaining amino acids in patients with cerebral infarction and in hypertensive subjects. *Atherosclerosis*. 79: 139.
- AROCHA R. I. (1999). Lípidos, placas e hipolipemiantes 1: 17-27. Editorial Interamericana.
- BOTS M., LAUNER L. LINDEMANS J., HOES A., HOFMAN A., WITTEMAN J., KOUDSTAAL P. y GROBBEE D. (1999). Homocysteine and Short - term Risk of Myocardial Infarction and Stroke in the Elderly. The Rotterdam Study. *Arch Intern Med*. 159: 38-43.
- BOUSHEY CJ, BERSFORD SA, OMEN GS y MOTULSKY Ag. (1995). A quantitative assessment of plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease. Probable benefits of increasing folic acid intakes. *Jama* 274: 1.049-1.057.
- BRATTSTROM L., ISRAELSON B., JEPPSSON J. y col. (1988). Folic acid: an innocuous means to reduce plasma homocysteine. *Scand J. Clin Lab Invest* 48: 215-221.

- CARDIOLOGY TODAY. Volumen 2, número 2. Edición Febrero (1999). Sección de Cardiología Preventiva. Pág. 25. Recomendaciones de la Asociación Americana del Corazón sobre dietas y vitaminas para pacientes con alto nivel de homocisteína.
- CHOY P., MYMIN D., ZHU Q., DAKSHINAMURTI and KARMIN. (2000). Atherosclerosis risk factors: The possible role of homocysteine *Molecular and Cellular Biochemistry*. 207: 143-148.
- CLARKE Robert. (1998) Homocysteine and cardiovascular disease. *Journal of Cardiovascular Risk*. 5: 213-215.
- CONRI C., CONSTANS J., PARROT F., SKOPINSKI S. y CIPRIANO C. (2000) Homocysteinémie: rôle en pathologie vasculaire. *La Presse Médicale*. 29: 737-740.
- DALERY K., LUSSIER C., SELHUB J. y col. (1995). Homocysteine and coronary artery disease in French Canadian subjects: relation with vitamins B12, B6, piridoxal phosphate, and folate. *Am J Cardiol*. 75: 1.107-11.
- DOMAGALA B., UNDAS A., JANKOWSKI M., LIBURA M. y SZCZEKLIK A. (1997). Thrombin generation in hyperhomocysteinemia before and after treatment with folic and vitamin B12. *Thromb Haemost*. 530-269.
- DUDMAN N., WILCKEN D., WANG J. y cols. (1993). Disordered methionine/homocysteine metabolism in premature vascular disease. *Arterioscler Thromb*. 13: 1.253-1.260.
- EIKELBOOM J. and cols. (1999). Homocysteine and Cardiovascular Disease: A Critical Review of the Epidemiologic Evidence, *Ann Intern Med*. 131: 363-375.
- GENEST J., MC NAMARA J., UPSON B. y cols (1990). Plasma homocysteine levels in men with premature coronary heart disease. *J Am Coll Cardiol*. 16: 1.114-19.
- GIBELIN P., CANDITO M. y cols (1997). Taux d'homocysteine sanguine chez les patients de moins de 55 ans, atteints d'insuffisance coronarienne aigüe. *Presse Med*; 26: 1.425-8.
- HERBERT V. y DAS K. (1994). Folic acid and vitamin B12. *Modern Nutrition in Health and Disease*. 8th Edición. 402-425.
- HERNÁNDEZ R. y FERNÁNDEZ C. (1994). Metodología de la Investigación. Editorial Mc. Graw Hill: 54-60.
- HOPKINS P., WU LL., HUNT S. y cols. (1995). Higher plasma homocysteine and increase susceptibility to adverse effects of low folate in early familial coronary artery disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 15: 1.314-1.320.

- KANG S., WONG P. y NORUSIS M. (1987). Homocysteinemia due to folate deficiency. *Metabolism*. 36: 458-62.
- LOSCALZO J. (1996). The oxidant stress of hyperhomocysteinemia. *J Clin Invest*, 98: 5-7.
- MALINOW M., KANG S., TAYLOR L., WONG P. y cols. (1989). Prevalence of hyperhomocys(e)inemia in patients with peripheral arterial occlusive disease. *Circulation*. 79: 1.180.
- MALINOW M., LEVENSON J., GIRAL P. y cols. (1995). Role of blood pressure, uric acid and hematocrit on plasma homocysteine. *Atherosclerosis*. 114: 175.
- MALINOW M., SEXTON G., AVERBUCH M. y cols. (1990). Homocysteinemia In daily practice: levels in coronary artery disease. *Coron Artery Dis*. 1: 215-220.
- Mc CULLY (1969). Vascular pathology of homocysteinemia: implicaciones for the pathogenesis of arteriosclerosis. *Am J Patho* 1. 56: 111-28.
- NIGARD O., VOLLSET S., REFSUM H. y cols. (1995). Total plasma homocysteine and cardiovascular risk profile: The Hordaland Homocysteine Study. *Jama* 274: 1.526-33.
- OAKLEY G. (1997). Let's increase folic acid fortification and include vitamin B12. *Am J Clin Nutr* 65: 1.889-90.
- PAHOR M., ELAM M., GARRISON R., KRITCHEUSKY S. y APPLESATE W. (1999). Emerging Noninvasive Biochemical Measures to Predit Carfdiovascular Risk. *Arch Intern Med*. 159: 237-242.
- SCOTT J. y WEIR D. (1981). The methyl folate trap, A physiological response in man to prevent methyl group deficiency in Kwashiorkor (methionine deficiency) and explanation for folic-acid induced exacerbation of subcute combined degeneration of the cord. *Lancet*. 8242: 337-340.
- SELHUB J., JACQUES P., WILSON P., RUSH D. y cols (1993). Vitamin status and intake as primary determinants of homocysteinemia in an elderly population. *Jama* 270: 2.693-8.
- SELHUB J. y ROSEMBERG I. (1996). Folic acid. In: Ziegler EE, Filer L J, eds. *Present Knowledge in Nutrition*. 7th edición. Washington, DC: ILSI Press. 206-219.
- SILBERBERG J., CROOKS R., WLODARCZYK J. y FRYER J. (2001). Association between plasma folate and coronary disease independent of homocysteine. *The American Journal of Cardiology*. 87: 1.003-1.004.

- SOLTERO I. (1999). La homocisteina un nuevo factor de riesgo ateroscлерótico. Revista Causa-efecto. U.C.V.
- STABLER S., MARCELL D., PODLLER E. y cols. (1988). Elevation of total homocysteine in the serum of patients with cobalamin or folate deficiency detected by capillary chromatography mass spectrometry. J Clin Invest. 81: 466-74.
- STAMPFER M., MALINOW R., WILLNETT W. y cols. (1992). A prospective study of plasma homocysteine and risk of myocardial infarction in US physicians. Jama 268: 877-81.
- TUCKER K., MAHNKEN B., WILSON P. y cols. (1996). Folic acid fortification of the food supply: potential benefits and risks for the elderly population. Jama 276: 1.879-85.
- UBBINK J., VERMAAK W., VAN DER MERWE A. y cols. (1994). Vitamin requirements for the treatment of hiperhomocysteinemia in humans. J Nutr 124: 1.927-33.
- UBBINK, J. B., Homocysteine an atherogenic and Trombogenic Factor. Nutrition. 53: 323-325. 1996.
- UELAND P., REFSUM H., STABLER S., MALINOW M., ANDERSSON A. y ALLEN R. (1993). Total homocysteine in plasma or serum. Methods or clinical applications. Clin Chem. 39: 1.764-1.779.
- VERMAAK K., UBBINK J., BARNARD H. y cols. (1990). Vitamin B6 nutrition status and cigarette smoking. Am J Clin Nutr; 51: 1.058-61.
- VON ECKHARDTSTEIN A., MALINOW M., UPSON B. y cols. (1994). Effect of age, lipoprotein, and hemostatic parameter on the role of homocysteinemia as a cardiovascular risk factor in men. Artheroscler Thromb. 14: 460-64.
- WILCKEN D. y WILCKEN B. (1976). The pathogenesis of coronary artery disease. A possible role for methionine metabolism. J Clin Invest. 57: 1.079-1.082.
- WILCKEN D. y WILCKEN B. (1997). The natural history of vascular disease in homocystinuria and the effects of treatment. J Inherit Metab Dis. 20: 295-300.