

Concentraciones totales de homocisteína plasmática en pacientes puertorriqueños con cardiopatía isquémica

José F. Rodríguez^{a,b}, Nelson Escobales^{b,c}, Damaris Cruz^d, Héctor Banch^{e,f}
Cynthia Rivera^g y Pablo I. Altieri^{b,c,f,g}

^aDepartamento de Bioquímica. ^bUnidad de Biología Cardiovascular. ^cDepartamento de Fisiología. Escuela de Medicina. Universidad de Puerto Rico. ^dDepartamento de Biología. Facultad de Ciencias Naturales. Universidad de Puerto Rico. ^eDepartamento de Medicina. Escuela de Medicina. Universidad de Puerto Rico. ^fCentro Cardiovascular de Puerto Rico y el Caribe. ^gDepartamento de Bioestadísticas. Centro de Investigaciones Clínicas-RCMI. Recinto de Ciencias Médicas. Universidad de Puerto Rico.

Introducción y objetivos. En Puerto Rico se ha comprobado que, a pesar de que la enfermedad coronaria es la principal causa de muerte, la población tiene una incidencia menor de estas enfermedades que en los EE.UU. y posee una incidencia menor de taquicardia ventricular y muerte súbita. Un factor que puede contribuir a la menor incidencia de enfermedades coronarias en Puerto Rico es que las concentraciones totales de homocisteína plasmática (tHcys) en nuestra población sean menores que en la población de los EE.UU. Nuestro objetivo era medir tHcys en la población puertorriqueña con cardiopatía isquémica.

Métodos. Se midió aleatoriamente la tHcys en 70 pacientes puertorriqueños hospitalizados en el Centro Cardiovascular de Puerto Rico y el Caribe (División UPR).

Resultados. La concentración promedio de tHcys en estos pacientes resultó similar a la comunicada por el estudio de Framingham cuando es ajustada por edad (11,2 frente a 11,8 $\mu\text{mol/l}$). En la población puertorriqueña, los varones tenían una concentración mayor de tHcys que las mujeres (11,7 frente a 9,5 $\mu\text{mol/l}$; $p = 0,07$). Además, no observamos un aumento en la concentración de tHcys en pacientes diabéticos cuando se compararon con los pacientes no diabéticos (10,1 frente a 11,2 $\mu\text{mol/l}$; $p = 0,74$). Tampoco observamos una correlación directa entre la concentración de tHcys y las condiciones cardíacas medidas por angiografía coronaria (normal = 11,1 $\mu\text{mol/l}$; leve = 10,5 $\mu\text{mol/l}$; moderado = 10,9 $\mu\text{mol/l}$; severo = 10,5 $\mu\text{mol/l}$; Kruskal-Wallis = 0,45).

Conclusión. Estos resultados sugieren que la concentración de tHcys no predice fiablemente la gravedad de las lesiones de cardiopatía isquémica en la población puertorriqueña.

Palabras clave: Homocisteína. Cardiopatía isquémica. Edad. Diabetes. Hipertensión arterial.

(*Rev Esp Cardiol* 2001; 54: 1411-1416)

Correspondencia: Dr. J.F. Rodríguez.
Departamento de Bioquímica. Suite A-619.
PO Box 365067. San Juan. Puerto Rico. 00936-5067.
Correo electrónico: jrodriguez@rcm.upr.edu

Recibido el 2 de noviembre de 2000.

Aceptado para su publicación el 24 de mayo de 2001.

Total Plasma Homocysteine Concentrations in Puerto Rican Patients with Ischemic Heart Disease

Introduction and objectives. In Puerto Rico, it has been established that although coronary disease is the leading cause of death, the population has a lower incidence of coronary disease than in the continental United States. In addition, the severity of the disease is less aggressive in terms of a lower incidence of ventricular tachycardia and sudden death. One factor that could contribute to the lower incidence of coronary disease in Puerto Rico is that our population might have lower total plasma homocysteine concentrations (tHcys) than in the continental United States. Our main objective was to measure tHcys in the Puerto Rican population with atherosclerotic cardiovascular disease (ACD).

Methods. We randomly measured tHcys concentrations in seventy Puerto Rican patients who were hospitalized at the Cardiovascular Center of Puerto Rico and the Caribbean (UPR Division).

Results. The mean tHcys concentration in these patients is similar to those reported for the Framingham study when adjusted by age (11.2 vs. 11.8 $\mu\text{mol/l}$). In the Puerto Rican population, males had a higher tHcys concentration than females (11.7 vs 9.5 $\mu\text{mol/l}$, $p = 0.07$). In addition, we did not see an increase of tHcys concentrations in diabetic patients when compared with non-diabetics (10.1 vs. 11.2 $\mu\text{mol/l}$, $p = 0.74$). We did not see a direct correlation between tHcys concentrations and heart condition as measured by coronary angiography (normal = 11.1 $\mu\text{mol/l}$, light = 10.5 $\mu\text{mol/l}$, moderate = 10.9 $\mu\text{mol/l}$, severe = 10.5 $\mu\text{mol/l}$; Kruskal-Wallis = 0.45) either.

Conclusion. These results suggest that tHcys concentration is not a good predictor of the seriousness of ACD in the Puerto Rican patient population.

Key words: Homocysteine. Atherosclerotic cardiovascular disease. Age. Diabetes. Hypertension.

(*Rev Esp Cardiol* 2001; 54:1411-1416)

ABREVIATURAS

tHcys: concentraciones plasmáticas totales de homocisteína.

LDL: lipoproteínas de baja densidad.

HDL: lipoproteínas de alta densidad.

HPLC: cromatografía de alta presión.

HClO₄: ácido perclórico.

INTRODUCCIÓN

En 1969, McCully describió el caso de un niño con homocistinuria (error congénito en metabolismo de cobalamina) que demostraba lesiones arteriales similares a las observadas en pacientes de mayor edad con cardiopatía isquémica. A diferencia de los adultos, las placas arterioscleróticas del niño no contenían depósitos de lípidos¹⁻³. Lesiones arterioscleróticas similares a las observadas en el niño con homocistinuria fueron comunicadas en otro paciente que padecía de deficiencia en la enzima de sintasa de β -cistationina. Ya que la hiperhomocistinuria era el único hallazgo común en estos dos niños, McCully sugirió que la enfermedad arteriosclerótica era el resultado de una alta concentración total de homocisteína plasmática (tHcys).

En años recientes, la correlación entre tHcys y arteriosclerosis ha sido estudiada con un creciente interés por la comunidad médica⁴⁻⁷. El aumento de tHcys ha sido asociado con enfermedades arteriales prematuras⁸⁻¹¹. Un estudio reciente de Boushey et al demostró a través de un metaanálisis que los valores elevados de tHcys constituyen un factor de riesgo independiente para cardiopatía isquémica, que no está relacionado con hiperlipidemia, hipertensión, diabetes, ni con hábito de fumar¹². Estos investigadores estimaron que el riesgo de padecer cardiopatía isquémica en la población (10%) puede atribuirse a elevaciones de tHcys¹². Con cada elevación de 5 μ mol/l en los valores de tHcys, el riesgo de cardiopatía isquémica aumenta en un 60% en los varones y en un 80% en las mujeres, lo que equivale a un aumento de riesgo por colesterol sérico de 20 mg/dl (0,5 mmol/l). El estudio Hordaland encontró que aumentos de tHcys estaban asociados con componentes principales de perfiles de riesgos cardiovasculares, como: género masculino, vejez, hábito de fumar, hipertensión, valores elevados de colesterol y falta de ejercicio¹³. Sin embargo, no todos los estudios son consistentes con la relación de tHcys moderadas y el riesgo relativo de cardiopatía isquémica. Un análisis reciente de los datos del Physician's Health Study reveló un riesgo relativo mayor (RR = 1,3) para tHcys elevadas, que desapareció luego de ajustar para otras variables^{14,15}. Christen et al revisaron recientemente todos los estudios clínicos relacionados con

tHcys y las enfermedades cardiovasculares¹⁶. Concluyeron que los resultados de estudios prospectivos no predicen la asociación de la alta concentración de tHcys en pacientes con cardiopatía isquémica¹⁶. En España, los estudios de cardiopatía isquémica se han enfocado más hacia la teoría del aumento en colesterol^{17,18}, y no hay estudios sobre los valores de tHcys en esta población. En las poblaciones caucásicas europeas y norteamericanas se ha trabajado mucho con tHcys; sin embargo, no existen estudios que correlacionen tHcys y cardiopatía en la población hispana.

En Puerto Rico se ha comprobado que, a pesar de que las enfermedades coronarias son la principal causa de muerte, existe en la población una incidencia menor de estas enfermedades que en los EE.UU.¹⁹⁻²¹. Además, la severidad de la enfermedad es menos agresiva en Puerto Rico, ya que se observa una menor incidencia de taquicardia ventricular y muerte súbita²². Recientemente, Altieri et al sugirieron que una posible explicación para este efecto podría ser que la población puertorriqueña tiene una razón de LDL/HDL más baja que la anglosajona²³. De hecho, los puertorriqueños presentan una razón de LDL/HDL un 16% menor que los norteamericanos que participaron en el estudio de Framingham²³. Sin embargo, otro factor que puede contribuir a una incidencia menor de enfermedades coronarias en Puerto Rico podría ser los valores bajos de tHcys en la población puertorriqueña. El propósito de este estudio fue determinar si en efecto tHcys se correlaciona con la cardiopatía isquémica en una muestra de la población puertorriqueña. Los resultados sugieren que la concentración de tHcys no predice fiablemente la gravedad de las lesiones de cardiopatía isquémica en la población puertorriqueña.

PACIENTES Y MÉTODO

Se evaluó a 70 pacientes hospitalizados en el Centro Cardiovascular de Puerto Rico y el Caribe (División de la Universidad de Puerto Rico) con un diagnóstico preliminar de enfermedad coronaria. Se refiere como diagnóstico preliminar de enfermedad coronaria, ya que 10 pacientes tenían sus coronarias normales y no presentaban ninguna forma de cardiopatía isquémica. Estos pacientes fueron seleccionados aleatoriamente entre los admitidos en dicho centro, y se dividieron en 4 categorías progresivas según sus angiografías coronarias, valoradas independientemente por dos cardiólogos. Todos los pacientes autorizaron su participación en el estudio mediante la firma de las formas de consentimiento informado. Se registró la información relacionada con la edad, género, hábito de fumar, diabetes, hipertensión arterial y examen físico. Tras ayunar durante la noche, se obtuvieron 2 ml de sangre por la mañana que se colocaron en hielo inmediatamente. Todas las muestras se centrifugaron dentro de las primeras 2 h de la toma de la muestra, y el plasma se

guardó a una temperatura de $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ hasta el análisis para tHcys. Cualquier muestra con evidencia de hemólisis fue descartada del estudio.

Método analítico

La determinación de concentraciones totales de homocisteína plasmática se llevó a cabo usando el método HPLC descrito anteriormente²⁴. Se incubaron 100 μl de plasma con ditiotreitol seguido de la adición de 1,0 M HClO_4 y centrifugación durante 2 min. El sobrenadante fue neutralizado con bicarbonato y Tris-HCl (pH, 8,0). Se procedió entonces a reaccionar químicamente la muestra con 100 mmol/l de monobromimano en la oscuridad y a temperatura ambiente. Se detuvo la reacción con HClO_4 y se analizó la muestra. El tiempo de retención de Hcys fue de 6,5 min, con un límite de cuantificación de 1,3 $\mu\text{mol/l}$. Los coeficientes de variación intradía e interdía fueron menores de 2 y 10%, respectivamente.

Análisis estadístico

Se utilizó Stata[®] (Stata Corporation, TX) para el análisis estadístico. Se utilizó la prueba Shapiro-Wilks para medir la distribución normal de las variables. Las tHcys no se distribuyeron normalmente y se transformó la variable utilizando el logaritmo en base 10 (\log_{10}). Aun con la transformación, la variable continuó con una distribución no normal. Por tanto, los análisis realizados fueron no paramétricos, como la prueba de Mann-Whitney y Kruskal-Wallis. Se llevaron a cabo comparaciones de tHcys entre los subgrupos bajo estudio definidos por género, diabetes, hipertensión arterial, hábito de fumar y oclusión arterial. Se realizaron análisis de regresión logística univariada y multivariada para estudiar la relación entre las distintas variables y la presencia de oclusión coronaria. Se aplicó el test de la χ^2 y la prueba exacta de Fisher para comparar las frecuencias de los grupos, cuando fuese apropiado. Valores de p menores de 0,05 fueron considerados estadísticamente significativos.

RESULTADOS

En la tabla 1 se exponen las características clínicas de los pacientes agrupados entre aquellos que tenían coronarias normales (n = 10) y los demás que tenían algún grado de oclusión (n = 60). La edad promedio para toda la población fue 61 años, con diferencias estadísticas entre los pacientes con o sin oclusión arteriocoronaria con el análisis de la prueba de la t de Student (61 frente a 52 años; p = 0,004). La distribución de los pacientes por género, hipertensión arterial y hábito de fumar fue similar en ambos grupos. La única distribución estadísticamente significativa diferente fue entre los pacientes diabéticos, donde la mayoría

TABLA 1. Características de la población de pacientes divididos por evidencia de oclusión arterial

Parámetro	Normal (n = 10)	Oclusión (n = 60)	p
Edad	51,7 \pm 10,7 ^c	62,9 \pm 11,1 ^c	0,004 ^a
Fumadores	1 (10%)	17 (28%)	0,43 ^b
Hipertensos	6 (60%)	42 (70%)	0,72 ^b
Diabéticos	1 (10%)	32 (53%)	0,015 ^b
Género (masculino)	5 (50%)	33 (55%)	1,00

^aPrueba de la t de Student. ^bPrueba exacta de Fisher.

^cMedia \pm desviación estándar.

estaba agrupada en el grupo con oclusión arterial (p = 0,015). La distribución de pacientes de acuerdo con los resultados del angiograma fue: sin oclusión, 10 pacientes; leve, 17 pacientes; moderado, 12 pacientes y severo, 31 pacientes.

En la tabla 2 se expone la distribución de tHcys agrupadas por edad, género, hábito de fumar, diabetes e hipertensión arterial. El valor promedio para la población fue 10,6 \pm 5,1 $\mu\text{mol/l}$. Para los pacientes mayores de 50 años el valor promedio de tHcys fue de 10,9 \pm 5,3 $\mu\text{mol/l}$, mientras que para los menores de 50 años el valor fue menor (9,6 \pm 3,9 $\mu\text{mol/l}$), aunque la diferencia no fue estadísticamente significativa (p = 0,55). Los valores de tHcys fueron un 19% más bajos en las mujeres que en los varones (11,7 \pm 5,6 $\mu\text{mol/l}$), aunque esta diferencia no logró alcanzar una diferencia estadística significativa (p = 0,07). La distribución de tHcys en los pacientes diabéticos (10,1 \pm 3,9 $\mu\text{mol/l}$) comparada con los no diabéticos (11,2 \pm 5,9 $\mu\text{mol/l}$) fue similar, aun cuando la mayoría de los pacientes diabéticos tenían mayores oclusiones arteriales. Tampoco se observaron diferencias en los valores de tHcys para los otros subgrupos: fumadores frente a no fumadores (12,2 \pm 7,9 frente a 10,1 \pm 3,6 $\mu\text{mol/l}$; p = 0,60); hipertensos frente a normotensos (11,3 \pm 5,6 frente a 9,2 \pm 3,3 $\mu\text{mol/l}$; p = 0,13); oclusión frente a normal (10,6 \pm 5,3 frente a 11,1 \pm 3,4 $\mu\text{mol/l}$; p = 0,43).

TABLA 2. Valores promedio de tHcys para las diferentes características demográficas y clínicas

Parámetro	Concentraciones Hcys ($\mu\text{mol/l}$)		p
Edad	> 50 años (n = 56)	< 50 años (n = 14)	0,55 ^b
	10,9 \pm 5,3	9,6 \pm 3,9	
Género	Masculino (n = 38)	Femenino (n = 32)	0,07 ^b
	11,7 \pm 5,6	9,5 \pm 4,2	
Diabetes	Diabéticos (n = 33)	No diabéticos (n = 37)	0,74 ^b
	10,1 \pm 3,9	11,2 \pm 5,9	
Hábito de fumar	Fumadores (n = 18)	No fumadores (n = 52)	0,60 ^b
	12,2 \pm 7,9	10,1 \pm 3,6	
Hipertensión	Hipertensos (n = 48)	Normotensos (n = 22)	0,13 ^b
	11,3 \pm 5,6	9,2 \pm 3,3	
Angiograma	Oclusión (n = 60)	Normal (n = 10)	0,43 ^b
	10,6 \pm 5,3	11,1 \pm 3,4	

^aMedia \pm desviación estándar. ^bPrueba de Mann-Whitney.

TABLA 3. Valores de razones de posibilidades (odds ratio, OR) para los modelos univariado y multivariado de cardiopatía isquémica

Parámetro	OR bruta (univariado) ^a	OR ajustada (multivariado) ^a
tHcys (continuo)	1,02 (0,90-1,15)	1,04 (0,90-1,14)
Edad (> 50 años)	9,75 (2,24-42,31)	6,59 (1,21-35,70)
Género (masculino)	1,22 (0,32-4,66)	0,85 (0,16-4,31)
Diabetes (diabéticos)	10,28 (1,22-4,66)	6,45 (0,70-59,11)
Hábito de fumar (fumadores)	3,55 (0,41-30,27)	2,26 (0,17-28,74)
Hipertensión (hipertensos)	1,55 (0,39-6,18)	0,85 (0,15-4,76)

^a IC del 95%.

En la tabla 3 se exponen los modelos univariado y multivariado para los diferentes parámetros que pueden acelerar la oclusión de las arterias. Al hacer el análisis para determinar si existían interacciones entre las diferentes variables no se encontró ninguna interacción ($p = 0,21$). El valor de tHcys no tiene ninguna correlación o efecto en nuestra población, ya que en ambos modelos la razón de posibilidad (*odds ratio*, OR) no fue significativo (OR = 1,02, univariado; OR = 1,04, multivariado). Las únicas variables que fueron significativas en los modelos univariados fueron edad (OR = 9,75; IC del 95%, 2,24-42,31) y diabetes (OR = 10,28; IC del 95%, 1,22-4,66). Sin embargo, en el modelo multivariado la edad fue la única variable que continuó siendo significativa (OR = 6,59; IC del 95%, 1,21-35,70), aunque el valor fue menor que en el modelo univariado. Aunque el OR para diabetes en el modelo multivariado continuó siendo sustancial (OR = 6,45), sus IC del 95% cruzaron el umbral de 1,0 (IC del 95%, 0,70-59,11) haciéndolo no significativo.

En la figura 1 se observa la distribución de tHcys para la situación de la oclusión arterial. La distribución revela que los pacientes sin oclusión tenían los valores más altos de tHcys (11,2 $\mu\text{mol/l}$), seguidos de los pa-

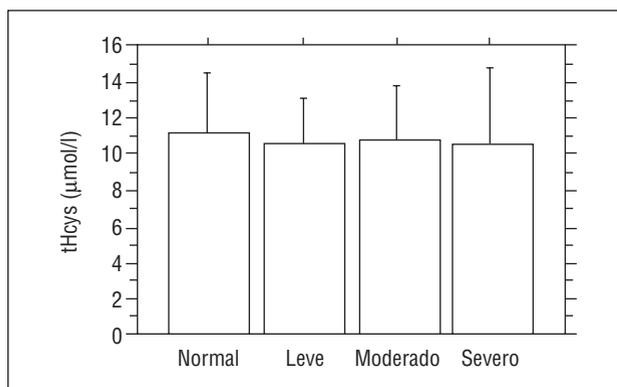


Fig. 1. Distribución de las concentraciones totales de Hcys en 70 pacientes puertorriqueños con una alegada enfermedad coronaria dividida por oclusión arterial. La distribuciones de los grupos fueron como siguen: normal = 11,2 ± 3,3 $\mu\text{mol/l}$; leve = 10,5 ± 2,4 $\mu\text{mol/l}$; moderado = 10,9 ± 2,9 $\mu\text{mol/l}$; severo = 10,5 ± 4,3 $\mu\text{mol/l}$. No hubo una diferencia estadística entre los grupos (Kruskal-Wallis, $p = 0,45$).

cientes con oclusión moderada (10,9 $\mu\text{mol/l}$) y, finalmente, los pacientes con oclusión severa y leve (10,5 $\mu\text{mol/l}$, ambos grupos). La prueba Kruskal-Wallis no demostró diferencias estadísticas en los diferentes grupos de pacientes (0,45).

La figura 2 expone el diagrama de regresión para la relación entre tHcys y la edad. Aunque el valor p para la curva de regresión fue estadísticamente significativo ($p = 0,03$), el coeficiente de determinación (r^2) fue de sólo 0,067. De este modo, hay una tendencia presente, aunque no muy fuerte, en nuestra población a un aumento de tHcys con la edad.

DISCUSIÓN

Éste es el primer estudio que evalúa la posible relación entre las tHcys y la incidencia de enfermedades coronarias en la población puertorriqueña. Los resultados de tHcys cuando se comparan por las diferentes características demográficas y clínicas no revelan ninguna tendencia o asociación con género, diabetes, hábito de fumar e hipertensión arterial. El género femenino tiende a tener valores de tHcys menores que en los varones en nuestra población, aunque la diferencia no fue estadísticamente significativa. Esta tendencia ha sido comunicada en otros estudios en las poblaciones norteamericanas y europeas^{6,13,25,26}.

En la población diabética no encontramos diferencias en títulos de tHcys cuando se comparan con los pacientes no diabéticos; aunque en el modelo univariado los pacientes diabéticos tienen un posibilidad de oclusión arterial de 10,28 veces mayor que los no diabéticos. Sin embargo, cuando se ajusta por la variable de edad, la posibilidad disminuye a 6,45 veces y ésta deja de ser estadísticamente significativa. Por otro lado, tener más de 50 años no tiene ningún efecto en las tHcys, pero sí en la posibilidad de tener oclusión arterial. En el modelo univariado, la posibilidad de los

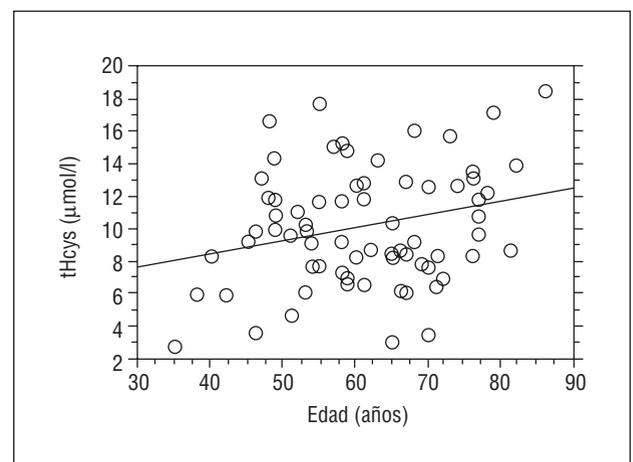


Fig. 2. Distribución de las concentraciones totales de Hcys frente a la edad. La ecuación que describe el rango completo es $y = 0,082x + 5,142$ con un coeficiente de determinación (r^2) de 0,067 ($p = 0,03$).

pacientes mayores de 50 años de tener oclusión arterial es 9,75 veces más elevada que en los pacientes menores de 50 años. Al ajustar este resultado en el modelo multivariado, la posibilidad disminuye a 6,59 veces, pero a diferencia de diabetes la diferencia todavía continúa siendo estadísticamente significativa.

Obtuvimos resultados inesperados al agrupar a los participantes de acuerdo con el grado de oclusión arterial. Anticipábamos encontrar tHcys más elevadas en estos pacientes con enfermedad arteriosclerótica. Sin embargo, las tHcys fueron elevadas en pacientes sin oclusión y con oclusión moderada, mientras que los pacientes con oclusión leve y severa tenían los valores más bajos de tHcys. Este resultado fue aún más sorprendente, ya que los pacientes que no tenían oclusión eran mucho más jóvenes que los otros pacientes de los subgrupos. En este estudio también demostramos que las tHcys aumentan con la edad, aunque la tendencia no es fuerte. Cabe también señalar que éste es uno de los pocos estudios donde se ha hecho una comparación directa con angiografía y los valores séricos de homocisteína. En el estudio de Donner et al, donde también hacen medidas angiográficas, tampoco encontraron una correlación entre tHcys y oclusión arterial²⁵. Una posibilidad por la cual nosotros no hayamos observado diferencias entre los distintos grupos pudo haber sido por el reducido número de pacientes que tuvimos en la población sin oclusión arterial (n = 10). Utilizando los promedios de ambos grupos, necesitaríamos 1.245 pacientes por grupo (2.490 total) para hallar una diferencia estadística de 0,05 con un poder del 80%. Además, sabemos que el mejor diseño a utilizar debería ser un estudio de cohorte prospectivo con un grupo control para obtener realmente el riesgo relativo para la población. Sin embargo, hasta que no tengamos métodos no invasivos que no sean costosos para medir la oclusión arterial en los pacientes normales, este tipo de estudio no será viable. Otra posibilidad a explorar sería entender el efecto de las fases agudas de cardiopatía isquémica en los valores de tHcys, ya que se ha demostrado que las concentraciones de colesterol disminuyen durante estas fases.

Los resultados obtenidos en este estudio comparan favorablemente con poblaciones normales estudiadas alrededor del mundo. Para hacer esta comparación ajustamos los datos obtenidos en nuestro estudio por edad y consideramos todos los valores juntos (con y sin oclusión arterial), ya que no se demostró correlación entre tHcys y oclusión arterial. Nuestro promedio aritmético fue similar al informado en la población noruega (10,6 frente a 11,0 $\mu\text{mol/l}$, respectivamente)^{6,13}. Además, nuestro grupo no tuvo valores de tHcys diferentes con los comunicados en el estudio de Framingham cuando se hacen los ajustes por edad (11,2 frente a 11,8 $\mu\text{mol/l}$, respectivamente)²⁶. Más aún, nuestros resultados compararon favorablemente con la población alemana, ya que no observamos diferencias sus-

tanciales entre estos dos grupos (10,6 frente a 9,2 $\mu\text{mol/l}$, respectivamente)²⁵. También aplican similitudes cuando se comparan las tHcys por género en los estudios antes mencionados. Los resultados presentados por nuestro grupo son similares a los comunicados en niños en los EE.UU., donde la población hispánica tiene tHcys equivalentes a la población caucásica²⁷. Así, las diferencias observadas en la baja incidencia de cardiopatía isquémica en la población puertorriqueña al ser comparada con los EE.UU. deben ser atribuidas a otros factores que no sean los títulos moderados o elevados de tHcys. Resultados preliminares de nuestro grupo sugieren que la razón de glutatión/homocisteína podría ser un marcador importante para describir cardiopatía isquémica en lugar de de tHcys.

CONCLUSIÓN

Concluimos que, en la población puertorriqueña bajo estudio, de tHcys no es un factor predictivo confiable para cardiopatía isquémica. Este estudio respalda por exclusión el análisis hecho por Artieri et al sobre la importancia de factores como la razón LDL/HDL en la etiología de cardiopatía isquémica en la población puertorriqueña. Sin embargo, se requieren estudios adicionales con un número mayor de pacientes para evaluar otros factores que inciden en la génesis de cardiopatía isquémica, como la hipertensión arterial, la diabetes, el estrés, el consumo de hidratos de carbono, de grasa insaturada y de antioxidantes. Estos factores aisladamente o en combinación con menores valores de LDL/HDL podrían estar involucrados en una menor incidencia de cardiopatía isquémica en nuestra población.

BIBLIOGRAFÍA

1. McCully K. Vascular pathology of homocysteinemia: implications for the pathogenesis of arteriosclerosis. *Am J Pathol* 1969; 56: 111-128.
2. McCully K, Ragsdale B. Production of arteriosclerosis by homocysteinemia. *Am J Pathol* 1970; 61: 1-11.
3. McCully K. Homocysteine, folate, vitamin B6, and cardiovascular disease. *JAMA* 1998; 279: 392-393.
4. Boers G, Smals A, Trijbels F, Fowler B, Bakkeren J, Schoonderwaldt H et al. Heterozygosity for homocystinuria in premature peripheral and cerebral occlusive arterial disease. *N Engl J Med* 1985; 313: 709-715.
5. Clarke R, Daly L, Robinson K, Naughten E, Cahalane S, Fowler B et al. Hyperhomocysteinemia: an independent risk factor for vascular disease. *N Engl J Med* 1991; 324: 1149-1155.
6. Nygård O, Nordrehaug J, Refsum H, Ueland P, Farstad M, Vollset S. Plasma homocysteine levels and mortality in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med* 1997; 337: 230-236.
7. Robinson K, Arheart K, Refsum H, Brattstrom L, Boers G, Ueland P et al. Low circulating folate and vitamin B6 concentrations: risk factors for stroke, peripheral vascular disease, and coronary artery disease. European COMAC Group. *Circulation* 1998; 97: 437-443.

8. Arnesen E, Refsum H, Bonna K, Ueland P, Forde O, Nordrehaug J. Serum total homocysteine and coronary heart disease. *Int J Epidemiol* 1995; 24: 704-709.
9. Brattstrom L, Israelsson B, Lindgarde F, Hultberg B. Higher total plasma homocysteine in vitamin B12 deficiency than in heterozygosity for homocystinuria due to cystathionine beta-synthase deficiency. *Metabolism* 1988; 37: 175-178.
10. Malinow M, Kang S, Taylor L, Wong P, Coull B, Inahara T et al. Prevalence of hyperhomocyst(e)inemia in patients with peripheral arterial occlusive disease. *Circulation* 1989; 79: 1180-1188.
11. Robinson K, Mayer E, Miller D, Green R, Van LF, Gupta A et al. Hyperhomocysteinemia and low pyridoxal phosphate. Common and independent reversible risk factors for coronary artery disease. *Circulation* 1995; 92: 2825-2830.
12. Boushey C, Beresford S, Omenn G, Motulsky A. A quantitative assessment of plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease. Probable benefits of increasing folic acid intakes. *JAMA* 1995; 274: 1049-1057.
13. Nygård O, Vollset S, Refsum H, Stensvold I, Tverdal A, Nordrehaug J et al. Total plasma homocysteine and cardiovascular risk profile. The Hordaland Homocysteine Study. *JAMA* 1995; 274: 1526-1533.
14. Chasan-Taber L, Selhub J, Rosenberg I, Malinow M, Terry P, Tishler P et al. A prospective study of folate and vitamin B6 and risk of myocardial infarction in US physicians. *J Am Coll Nutr* 1996; 15: 136-143.
15. Evans R, Shaten B, Hempel J, Cutler J, Kuller L. Homocyst(e)ine and risk of cardiovascular disease in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997; 17: 1947-1953.
16. Christen W, Ajani U, Glynn R, Hennekens C. Blood levels of homocysteine and increased risks of cardiovascular disease: causal or casual? *Arch Intern Med* 2000; 160: 422-434.
17. Garcia-Moll X, Carlos Kaski J. Cardiopatía isquémica: marcadores de inflamación y riesgo cardiovascular. *Rev Esp Cardiol* 1999; 52: 990-1003.
18. Grima Serrano A, Alegría Ezquerria E, Jover Estelles P. Prevalencia de los factores de riesgo cardiovascular clásicos en una población laboral mediterránea de 4.996 varones. *Rev Esp Cardiol* 1999; 52: 910-918.
19. García-Palmieri M, Costas RJ, Cruz-Vidal M, Cortes-Alicea M, Colon A, Feliberti M et al. Risk factors and prevalence of coronary heart disease in Puerto Rico. *Circulation* 1970; 42: 541-549.
20. García-Palmieri MR, Costas RJ. Risk factors of coronary heart disease: A prospective epidemiologic study in Puerto Rico. *Progr Cardiol* 1986; 6: 101-190.
21. Marks G, García M, Solis J. Health risk behaviors of Hispanics in the United States: findings from HHANES, 1982-84. *Am J Public Health* 1990; 80 (Supl): 20-26.
22. Altieri PI, García-Palmieri MR. Sudden death in Puerto Rico: A United States Caribbean Island. *Revista Latina de Cardiología* 1993; 14: 1-5.
23. Altieri PI, Rodríguez E, Escobales N, Gozalez R, Banch H, Crespo MJ. Lower incidence of coronary disease in Puerto Rico (USA Island) than in the Continental USA: a possible protective effect of a lower LDL/HDL lipoprotein ratio. *Proceedings of the XII World Congress of Cardiology* 1998; 14: 13-16.
24. Rodríguez J, Cordero J, Chantry C, González S, Rivera C, Febo I et al. Plasma glutathione concentrations in children infected with human immunodeficiency virus. *Pediatr Infect Dis J* 1998; 17: 236-241.
25. Donner M, Klein G, Mathes P, Schwandt P, Richter W. Plasma total homocysteine levels in patients with early-onset coronary heart disease and a low cardiovascular risk profile. *Metabolism* 1998; 47: 273-279.
26. Selhub J, Jacques P, Bostom A, D'Agostino R, Wilson P, Belanger A et al. Association between plasma homocysteine concentrations and extracranial carotid-artery stenosis. *N Engl J Med* 1995; 332: 286-291.
27. Osganian S, Stampfer M, Spiegelman D, Rimm E, Cutler J, Feldman H et al. Distribution of and factors associated with serum homocysteine levels in children: Child and Adolescent Trial for Cardiovascular Health. *JAMA* 1999; 281: 1189-1196.