

Homocisteína y enfermedad arterial coronaria

Sr. Editor:

Hemos leído con gran interés el artículo titulado «Concentraciones totales de homocisteína plasmática en pacientes puertorriqueños con cardiopatía isquémica» de Rodríguez et al¹ publicado en el número de diciembre de la Revista. Si bien es indudable la enorme trascendencia del tema, nos parece oportuno comentar algunos aspectos.

En primer lugar, en la introducción se comenta que en España los estudios de cardiopatía isquémica se han enfocado más hacia la teoría del aumento en colesterol, y no hay estudios sobre los valores de homocisteína en esta población. A este respecto, existe un estudio español² que ha comunicado que en el 26% de los pacientes con enfermedad coronaria se comprueba hiperhomocisteinemia.

En segundo lugar, los autores no determinan los valores de vitamina B₆, B₁₂ y ácido fólico donde su déficit puede ser una causa nutricional de hiperhomocisteinemia. Se ha sugerido que aproximadamente el 60% de la hiperhomocisteinemia se debe a niveles inadecuados de una o más de estas vitaminas en la sangre³. Asimismo, no se comenta el estado dietético de la población de estudio, ya que es probable que el responsable de la incapacidad de encontrar una asociación entre la enfermedad coronaria y la concentración de homocisteína sea un efecto de la variación dietética a corto y largo plazo⁴. En diversos estudios retrospectivos y prospectivos se ha indicado la posibilidad de que una prueba de carga no metionina mejoraría la capacidad de discriminar el riesgo de enfermedad coronaria con respecto a la medición de homocisteína en ayunas⁵.

En tercer lugar, los resultados están expuestos sin la suficiente claridad. En la tabla 2 se expone la distribución de

homocisteína agrupada por edad, género, hábito tabáquico, diabetes e hipertensión arterial. Los autores expresan las concentraciones de homocisteína para toda la población, en lugar de colocar dos columnas, aquellos que tenían coronarias normales ($n = 10$) y los que tenían algún grado de oclusión ($n = 60$). En la tabla 3, donde se exponen los modelos univariado y multivariado para los diferentes parámetros que pueden acelerar la oclusión de las arterias, nos gustaría comentar que en estudios recientes se ha concluido que utilizar la regresión logística en situaciones de muestras pequeñas requiere el uso de pruebas exactas (p. ej., las implementadas con el paquete estadístico de Cytel Software⁶). Las pruebas exactas, como es bien sabido, disminuyen el error tipo 1 asociado al contraste de hipótesis en una situación como la descrita en el estudio. Más aún, cuando se usan los modelos multivariados en los estudios clínicos, hay que tener la precaución de mantener un balance entre el número de predictores y el número de pacientes que forman la muestra. En este estudio son 70 pacientes con un diagnóstico preliminar de enfermedad coronaria, con sólo 10 en el grupo control (coronarias normales), esto imposibilita usar más de una o dos variables, como mucho, en la predicción o clasificación de los pacientes.

En cuarto lugar, el tamaño muestral que presentan los autores es de 60 pacientes (algún grado de oclusión arterial) y 10 controles (coronarias normales). Se entiende perfectamente lo complicado que es obtener controles sin cardiopatía isquémica con coronariografía; sin embargo, tal vez podría ampliarse el grupo control con pacientes cuya prueba de esfuerzo resultase negativa. Este hecho pone en entredicho las conclusiones del estudio, ya que la imposibilidad de ser concluyente procede del propio diseño del estudio: no tiene poder estadístico suficiente.

Alberto Domínguez Rodríguez^a,
Pedro Abreu González^b
y Alejandro Jiménez Sosa^c

Servicio de ^aCardiología. Hospital Universitario de Canarias.

^bDepartamento de Fisiología. Universidad de La Laguna.

^cUnidad de Investigación del Hospital Universitario de Canarias.

BIBLIOGRAFÍA

- Rodríguez JF, Escobales N, Cruz D, Banch H, Rivera C, Altieri PI. Concentraciones totales de homocisteína plasmática en pacientes puertorriqueños con cardiopatía isquémica. *Rev Esp Cardiol* 2001;54:1411-6.
- Fernández-Miranda C, Aranda JL, Gómez González P, Díaz-Rubio P, Estenoz J, Gómez de la Cámara A. La hiperhomocisteinemia es frecuente en pacientes con enfermedad coronaria. Estudio de 202 enfermos. *Med Clin (Barc)* 1999;113:407-10.
- Selhub J, Jacques PF, Wilson PW, Rush D, Rosenberg IH. Vitamin status and intake as primary determinants of homocysteinaemia in an elderly population. *JAMA* 1993;270:2693-8.
- Guttormsen AB, Scheede J, Fiskerstrand T, Ueland PM, Refsum HM. Plasma concentrations of homocysteine and other aminothiol compounds are related to food intake in healthy human subjects. *J Nutr* 1994;124:1934-41.
- Bostom AG, Jacques PF, Nadeau MR, Williams RR, Ellison RC, Selhub J. Post-methionine load hyperhomocysteinemia in persons with normal fasting total plasma homocysteine: initial results from the NHLBI Family Heart Study. *Atherosclerosis* 1995;116:147-51.

- Metha CR, Patel NR, Jajoo B. Exact logistic regression: theory, methods, and software. Cytel Software Corporation Technical Report. Massachusetts, 1993.

Respuesta

Sr. Editor:

Agradecemos el interés mostrado por los compañeros de Canarias en el artículo presentado por nuestro grupo de Puerto Rico con relación al controversial tema de los niveles plasmáticos de homocisteína y enfermedad coronaria. El estudio que estamos llevando a cabo en el Centro Cardiovascular de Puerto Rico y del Caribe sigue en proceso y los resultados que incluimos en el artículo fue el primer análisis de los pacientes de los que teníamos la información completa. Al momento de escribir esta respuesta hemos acumulado un total de 155 pacientes de los cuales tenemos 19 controles sin ninguna forma de cardiopatía isquémica. Los resultados con los pacientes adicionales no cambian en forma alguna los valores o tendencias expuestas en nuestro artículo original. No vimos ninguna correlación entre los niveles plasmáticos de homocisteína y las categorías progresivas según sus angiografías coronarias. Continuamos reclutando pacientes al estudio y esperamos informar de una cantidad mayor en un futuro no muy lejano. Los resultados para las vitaminas B₆, B₁₂ y ácido fólico se están haciendo en el presente y también serán comentados en el futuro, como lo hicimos en un estudio recientemente publicado con la población de una colonia de monos rhesus (*Mucaca mulatta*)¹.

Lamentamos que no encontráramos los estudios de homocisteína que se habían realizado en España, pero la búsqueda la limitamos a la REVISTA ESPAÑOLA DE CARDIOLOGÍA donde no encontramos ningún artículo publicado. Sin embargo, comentaremos que en el estudio realizado por Fernández-Miranda et al², se demuestra una diferencia en los niveles plasmáticos de homocisteína entre los pacientes con enfermedad coronaria frente a los controles (11,7 M frente a 8,4 M; $p < 0,001$). Cabe señalar que las concentraciones plasmáticas de homocisteína en los controles del estudio mencionado son mucho menores que las reportadas por otros estudios alrededor del mundo³. Es importante señalar que en estudios donde se han comparado las concentraciones plasmáticas de homocisteína, y se ha hecho coronariografía en los pacientes controles, no se han encontrado correlaciones entre hiperhomocisteinemia y cardiopatía isquémica⁴. Más aún, los estudios prospectivos no han encontrado tampoco la relación. Entendemos que el problema de cardiopatía isquémica es multivariado y complejo, donde las relaciones entre diferentes factores son más importantes que un factor aislado.

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,e,g}

^aDepartamento de Bioquímica, ^bUnidad de Biología Cardiovascular, ^cDepartamento de Fisiología y

^dDepartamento de Medicina. Escuela de Medicina. Universidad de Puerto Rico. ^eDepartamento de Biología. Facultad de Ciencias Naturales. 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.

BIBLIOGRAFÍA

1. Preston AM, Bercovitch FB, Jiménez BD, Rodríguez JF, Delgado-Morales W, Rodríguez CA, et al. Plasma homocysteine concentrations in a population of Rhesus Monkeys (*Macaca mulatta*): Reference ranges and accompanying plasma concentrations of folate and vitamin B₁₂. *Contemporary Topics* 2002;41(1): 28-30.
2. Fernández-Miranda C, Aranda JL, Gómez González P, Díaz-Rubio P, Estenoz J, Gómez de la Cámara A. La hiperhomocisteinemia es frecuente en pacientes con enfermedad coronaria. Estudio de 202 enfermos. *Med Clin (Barc)* 1999;113:407-10.
3. Rodríguez JF, Escobales N, Cruz D, Banch H, Rivera C, Altieri PI. Concentraciones totales de homocisteína plasmática en pacientes puertorriqueños con cardiopatía isquémica. *Rev Esp Cardiol* 2001;54:1411-6.
4. 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;47:273-9.