

Estudio de casos y controles no emparejados: hiperhomocisteinemia y cardiopatía isquémica crónica

R. Gallego-Luis^a, A. Ruiz-García^a, F.J. Gordillo-López^a, M.V. Díaz-Puente^a, J. Esteban^b y A. Gil de Miguel^b

Objetivo. Evaluar la magnitud de la asociación entre la hiperhomocisteinemia y la cardiopatía isquémica crónica.

Diseño. Estudio de casos y controles no emparejados (1:3).

Emplazamiento. Centro de Salud Pintores. Área 10 de Atención Primaria (IMSALUD).

Participantes. Pacientes del centro de salud mayores de 35 años con cardiopatía isquémica crónica o sin ella.

Método. Muestreo no probabilístico consecutivo. Análisis de casos y controles mediante la *odds ratio* (OR) y el test de la χ^2 . Las variables cuantitativas se analizaron con el test de la t de Student.

Resultados. El 76,32% (87/114) de los casos tenía 2 o más factores de riesgo cardiovascular, frente a un 33,56% (99/265) de los controles ($p < 0,0001$). La homocisteinemia media de la población control fue de $10,07 \pm 3,64$ $\mu\text{mol/l}$. Esta media fue de $12,74 \pm 4,59$ $\mu\text{mol/l}$ en los casos. La diferencia de las medias (2,67; intervalo de confianza [IC] del 95%, 1,82-3,52 $\mu\text{mol/l}$) fue significativa ($p < 0,001$). La diferencia de hiperhomocisteinemia (≥ 15 $\mu\text{mol/l}$) entre los casos (28,95%; 33/114) y los controles (12,88%; 38/295) fue significativa (16,07%; IC del 95%, 6,91-25,23) ($p = 0,0001$), con una asociación entre la hiperhomocisteinemia y la cardiopatía isquémica crónica (OR = 2,76; IC del 95%, 1,62-4,68). Esta asociación aumentaba (OR = 3,26; IC del 95%, 2,07-5,13) al considerar la hiperhomocisteinemia ≥ 12 $\mu\text{mol/l}$, con una diferencia significativa del 27% (IC del 95%, 16,59-37,41; $p < 0,0001$) entre los casos (51,75%, 59/114) y los controles (24,75%; 73/295).

Conclusiones. El factor de riesgo de presentar hiperhomocisteinemia ≥ 15 $\mu\text{mol/l}$ estaba asociado significativamente (OR = 2,76) con la cardiopatía isquémica crónica. Esta asociación era mayor (OR = 3,26) al considerar la hiperhomocisteinemia ≥ 12 $\mu\text{mol/l}$.

Palabras clave: Homocisteína. Cardiopatía isquémica crónica. Atención primaria.

STUDY OF UNMATCHED CASES AND CONTROLS: HYPERHOMOCYSTEINAEMIA AND CHRONIC ISCHAEMIC CARDIOPATHY

Objective. To evaluate the extent of the association between hyperhomocysteinaemia and chronic ischaemic heart disease.

Design. Unmatched, case-control (1:3) study.

Setting. Pintores Health Centre, Area 10, Primary Care, Madrid, Spain.

Participants. Patients of the health centre over 35 with chronic ischaemic heart disease or without it.

Method. Consecutive, non-randomized sample. Analysis of cases and controls with χ^2 test and odds ratio (OR). The quantitative variables were analysed with the Student's t test.

Results. The 76.32% (87/114) of cases had 2 or more cardiovascular risk factors versus 33.56% (99/265) in the control group ($P < .0001$). Average homocysteinaemia was 10.07 $\mu\text{mol/L}$ (SD, 3.64) in the control group; and 12.74 (SD, 4.59) in the cases group. The difference between the averages (2.67 $\mu\text{mol/L}$; 95% CI, 1.82-3.52) was significant ($P < .001$). The difference (16.07%; 95% CI, 6.91-25.23) in hyperhomocysteinaemia (≥ 15 $\mu\text{mol/L}$) between cases (28.95%, 33/114) and controls (12.88%, 38/295) was significant ($P = .0001$), with an association between hyperhomocysteinaemia and chronic ischaemic heart disease (OR=2.76; 95% CI, 1.62-4.68). This association increased (OR=3.26; 95% CI, 2.07-5.13) when hyperhomocysteinaemia was taken as ≥ 12 $\mu\text{mol/L}$, with a significant difference of 27% (95% CI, 16.59-37.41) ($P < .0001$) between cases (51.75%, 59/114) and controls (24.75%, 73/295).

Conclusions. The risk factor of hyperhomocysteinaemia ≥ 15 $\mu\text{mol/L}$ was significantly associated (OR=2.76) with chronic ischaemic heart disease. This association was greater (OR=3.26) when hyperhomocysteinaemia was taken as ≥ 12 $\mu\text{mol/L}$.

Key words: Homocysteine. Ischaemic heart disease. Primary care.

^aUnidad de Lípidos y Prevención Cardiovascular. Área 10 Atención Primaria IMSALUD. Madrid. España.

^bUnidad de Docencia e Investigación en Medicina Preventiva y Salud Pública. Facultad de Ciencias de la Salud. Universidad Rey Juan Carlos. Madrid. España.

Correspondencia:
A. Ruiz-García.
EAP Las Ciudades.
Palestina, s/n. 28903 Getafe.
Madrid. España.
Correo electrónico:
rgallvis@lycos.com
aruiz.gapm10@salud.madrid.org

Manuscrito recibido el 12 de abril de 2005.
Manuscrito aceptado para su publicación el 22 de junio de 2005.

Introducción

La homocisteína es un aminoácido no esencial formado por la desmetilación de la metionina procedente de la dieta. Los valores plasmáticos elevados de homocisteína (hiperhomocisteinemia) se atribuyen tanto a causas genéticas como a factores adquiridos (carencia nutricional de vitaminas B₆, B₁₂ y folato). McCully¹ fue el primero en señalar la posible asociación entre la homocisteína y la aterosclerosis cuando observó que los pacientes con una deficiencia genética infrecuente de la enzima, que conducía a valores elevados de homocisteína en sangre, desarrollaron aterosclerosis prematuramente en su segunda y tercera décadas de la vida. Desde entonces se han realizado múltiples estudios clínicos y epidemiológicos²⁻¹⁴ que relacionan la hiperhomocisteinemia con la enfermedad arteriosclerótica.

En un análisis de 27 estudios, Boushey et al¹³ calcularon una *odds ratio* (OR) = 1,7 para la enfermedad cardiovascular, una OR = 1,5 para la enfermedad cerebrovascular y una OR = 6,8 para la enfermedad vascular periférica. Welch et al¹⁴ razonaron que esta asociación puede ser explicada por el efecto tóxico de los radicales libres derivados de la oxidación de la homocisteína sobre el endotelio vascular.

Se han publicado metaanálisis^{15,16} que muestran una importante evidencia sobre una asociación entre la homocisteína y la enfermedad cardiovascular, aunque aún es necesario realizar nuevos ensayos¹⁷.

La identificación y la comprensión de los llamados nuevos factores de riesgo cardiovasculares puede mejorar las habilidades en la evaluación del riesgo global del paciente¹⁸.

La cardiopatía isquémica es una enfermedad crónica que exige un estricto seguimiento del paciente y de sus factores etiopatogénicos; sin embargo, la investigación en atención primaria de los factores de riesgo emergentes es escasa. El objetivo de este estudio es evaluar la magnitud de la asociación entre la cardiopatía isquémica crónica y la homocisteinemia en el ámbito de la atención primaria.

Objetivo principal

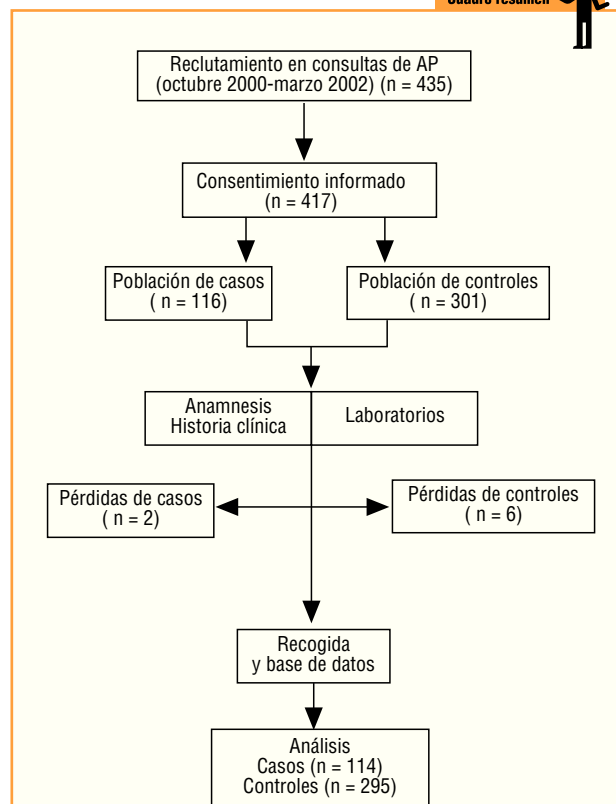
Determinar la magnitud de la asociación de la hiperhomocisteinemia en pacientes con cardiopatía isquémica crónica.

Objetivos secundarios

Comparar los factores de riesgo para cardiopatía isquémica (FRCI) entre la población general y los sujetos con síndrome coronario crónico.

Material y métodos

Cuadro resumen



Esquema general del estudio

Estudio de casos y controles no emparejados para evaluar la magnitud de la asociación entre la hiperhomocisteinemia y la cardiopatía isquémica crónica.

Material y método

Diseño

Estudio observacional analítico de casos y controles (1:3) no emparejados.

Población de estudio

Se estima^{19,20} que la prevalencia de hiperhomocisteinemia en la población general es del 5% y en pacientes con cardiopatía isquémica, del 15-47%^{21,22}. En nuestro país se ha detectado una prevalencia de hiperhomocisteinemia del 7% en muestras de controles sanos²³ y hasta del 20% en pacientes con infarto cerebral²⁴. Se asumió una prevalencia del 5% de hiperhomocisteinemia en la población general y del 15% en pacientes con cardiopatía isquémica crónica, lo que significa una razón de probabilidad u *odds ratio* (OR) de 3,35. Asumiendo un nivel de significación estadística del 5% en hipótesis bilateral y una potencia estadística > 80%, el mínimo tamaño muestral sería de 97 casos y 291 controles. Con la corrección por pérdidas y abandonos esperados del 10%, se precisaba una muestra inicial de 431 sujetos de estudio.

(108 casos y 323 controles, aproximadamente). Se realizó muestreo consecutivo no probabilístico entre los pacientes que acudían al Centro de Salud Pintores (Parla, Madrid) entre los meses de octubre de 2000 y marzo de 2002. Se obtuvo consentimiento informado conforme a la legalidad vigente.

Criterios de inclusión

Pacientes mayores de 35 años y que aceptasen participar en el estudio.

- Casos: pacientes con cardiopatía isquémica crónica.
- Controles: pacientes sin antecedentes de cardiopatía isquémica crónica o arteriosclerosis avanzada (accidente o infarto cerebrovascular previo, claudicación intermitente, amaurosis fugaz).

Criterios de exclusión

- Reagudización de la enfermedad coronaria en los últimos 3 meses.
- Enfermedad pulmonar obstructiva crónica.
- Cirugía mayor en los últimos 3 meses.
- Insuficiencia renal o hepática, o enfermedad hematológica.
- Ingesta de vitaminas durante el último mes.
- Neoplasias o terapia con fármacos citotóxicos.
- Trastorno epiléptico o psiquiátrico grave.
- Mujeres embarazadas o en período de lactancia.

Procedimientos de laboratorio

Extracción por venopunción de sangre venosa para determinar la homocisteinemia, recogida en un tubo Venoject II, con gel separador y sin anticoagulante, conservada en hielo para evitar la liberación de homocisteína intraeritrocitaria. La muestra se sometió a un proceso de centrifugación a 3000 rpm. Una vez extraído el suero, se congeló a –20 °C hasta determinar la L-homocisteína total con inmunoanálisis de polarización de la fluorescencia (FPIA) mediante el analizador IMx homocisteína (Rf^a 77-1937/R2 Abbott Laboratories). Las determinaciones realizadas por el personal del laboratorio se obtuvieron de forma ciega al estudio durante el procesamiento de las muestras, y los resultados se ofrecieron con el código del laboratorio.

Variable principal

Valores séricos de homocisteína.

Variables secundarias

Edad, sexo, analfabetismo, estudios primarios, fumador, tabaquismo actual, diabetes mellitus, hipertensión arterial, hipercolesterolemia.

Análisis estadístico

Las variables cuantitativas se analizaron con el estadístico t de Student. La prueba de la χ^2 de Pearson se utilizó para evaluar la asociación entre las variables cualitativas. La razón de probabilidad se expresó mediante la OR. Para evaluar la respuesta dicotómica en subgrupos diagnósticos se determinó la magnitud del efecto mediante la OR de cada estrato por el procedimiento de Mantel-Haenszel. Todas las estimaciones se expresaron con un intervalo de confianza (IC) del 95% en hipótesis bilateral. Se consideró el límite mínimo de significación estadística $p < 0,05$. Los análisis estadísticos se realizaron con la ayuda del paquete estadístico SPSS versión 10.0.

Resultados

Los 114 pacientes con cardiopatía isquémica crónica tenían entre 36 y 76 años, y la población control, entre 36 y 73 años. No había diferencias significativas en el nivel de analfabetismo y de estudios primarios entre los grupos de estudio (tabla 1).

Había diferencias significativas entre las prevalencias de FRCI de ambas poblaciones (tabla 2).

Los valores séricos de homocisteína en la población control oscilaron entre 3,3 y 34,6 $\mu\text{mol/l}$, con una media $\pm$ desviación estándar de $10,07 \pm 3,64 \mu\text{mol/l}$ y una mediana de 9,65 $\mu\text{mol/l}$. En los casos, el rango osciló entre 2,6 y 25,6 $\mu\text{mol/l}$, con una media de $12,74 \pm 4,59 \mu\text{mol/l}$ y una mediana de 12,21 $\mu\text{mol/l}$. La diferencia de las medias (2,67; IC del 95%, 1,82-3,52 $\mu\text{mol/l}$) fue significativa ($p < 0,001$). En la figura 1 se muestra las distribuciones en percentiles de los valores séricos de homocisteína en ambas poblaciones.

Al considerar los porcentajes de valores séricos de hiperhomocisteinemia, había una diferencia (16,07%; IC del 95%, 6,91-25,23) muy significativa ($p = 0,0001$) entre casos y controles, obteniéndose una asociación positiva entre el factor de riesgo hiperhomocisteinemia y la cardiopatía isquémica crónica (OR = 2,76; IC del 95%, 1,62-4,68). Si se siguieran las recomendaciones de Nygard et al⁸ de establecer el umbral de corte en 12 $\mu\text{mol/l}$, la diferencia aún sería mayor (27,00%; IC del 95%, 16,59-37,41) y más sig-

TABLA 1
Características basales de los grupos de estudio

	Casos	Controles	Diferencia (IC del 95%)	OR (IC del 95%)	p
Edad media global, (años $\pm$ DE)	58,89 $\pm$ 9,27	53,74 $\pm$ 7,71	5,15 (3,38-6,92)	–	< 0,001
Edad media varones, (años $\pm$ DE)	57,5 $\pm$ 9,2	52,9 $\pm$ 7,6	4,6 (2,4-6,8)	–	< 0,001
Edad media mujeres, (años $\pm$ DE)	63,6 $\pm$ 9,5	54,3 $\pm$ 7,8	9,3 (5,9-12,6)	–	< 0,001
Porcentaje varones (n/N)	77,19% (88/114)	45,42% (134/295)	31,77% (22,20-41,34)	4,07 (2,48-6,66)	< 0,0001
Analfabetismo (n/N)	12,28% (14/114)	6,78% (20/295)	5,50% (–1,17 a 12,17)	1,93 (0,94 a 3,96)	0,071 (NS)
Estudios primarios (n/N)	74,56% (85/114)	76,59% (227/295)	–2,03% (–11,37 a 7,31)	0,88 (0,53-1,45)	0,666 (NS)

n: número de sujetos afectados por la variable de estudio; N: número total de sujetos de estudio; OR: *odds ratio*; IC: intervalo de confianza; NS: no significativo; DE: desviación estándar.

TABLA 2 Factores de riesgo de cardiopatía isquémica en los sujetos de estudio

	Casos	Controles	Diferencia (IC del 95%)	OR (IC del 95%)	p
Sin FRCI (n/N)	8,77% (10/114)	25,09% (74/295)	-16,32% (-23,49 a -9,15)	0,29 (0,14-0,58)	0,0002
1 FRCI (n/N)	14,91% (17/114)	41,36% (122/295)	-26,45% (-35,07 a -17,83)	0,25 (0,14-0,44)	< 0,0001
≥ 2 FRCI (n/N)	76,32% (87/114)	33,56% (99/295)	42,76% (33,28-52,24)	6,38 (3,89-10,46)	< 0,0001
Fumador (n/N)	50,00% (57/114)	32,20% (95/295)	17,80% (7,19-28,41)	2,11 (1,35-3,27)	0,0008
Tabaquismo actual (n/N)	21,93% (25/114)	24,07% (71/295)	-2,14% (-11,17 a 6,89)	0,89 (0,53-1,49)	0,647 (NS)
Diabetes mellitus (n/N)	26,32% (30/114)	10,85% (32/295)	15,47% (6,64-24,30)	2,94 (1,68-5,11)	< 0,0001
Hipercolesterolemia (n/N)	79,83% (91/114)	28,81% (85/295)	51,02% (42,04-60,02)	9,77 (5,80-16,48)	< 0,0001
Hipertensión arterial (n/N)	59,65% (68/114)	45,76% (135/295)	13,89% (3,24-24,54)	1,75 (1,13-2,72)	0,0118

FRCI: factores de riesgo de cardiopatía isquémica; n: número de sujetos afectados por la variable de estudio; N: número total de sujetos de estudio; OR: *odds ratio*; IC: intervalo de confianza; NS: no significativo.

TABLA 3 Hiperhomocisteinemia en los sujetos de estudio

Hiperhomocisteinemia	Casos	Controles	Diferencia (IC del 95%)	OR (IC del 95%)	p
≥ 12 μmol/l (n/N)	51,75% (59/114)	24,75% (73/295)	27,00% (16,59-37,41)	3,26 (2,07-5,13)	< 0,0001
≥ 15 μmol/l (varones) (n/N)	28,41% (25/88)	12,69% (17/134)	15,72% (4,74-26,70)	2,73 (1,37-5,44)	0,0034
≥ 15 μmol/l (mujeres) (n/N)	30,77% (8/26)	13,04% (21/161)	17,73% (-0,76 a 36,22)	2,96 (1,15-7,67)	0,02
≥ 15 μmol/l (n/N)	28,95% (33/114)	12,88% (38/295)	16,07% (6,91-25,23)	2,76 (1,62-4,68)	0,0001
Leve (15-29 μmol/l) (n/N)	28,95% (33/114)	11,53% (34/295)	17,42% (8,33-26,51)	3,13 (1,82-5,37)	< 0,0001
Moderada (30-100 μmol/l) (n/N)	0,00% (0/114)	1,36% (4/295)	-1,36% (-2,70 a 0,00)		0,204 (NS)

OR: *odds ratio*; IC: intervalo de confianza; NS: no significativo; n: número de sujetos afectados por la variable de estudio; N: número total de sujetos de estudio.

nificativa ($p < 0,0001$), obteniéndose una asociación positiva ($OR = 3,26$; IC 95%, 2,07-5,13) entre el factor de riesgo hiperhomocisteinemia y la cardiopatía isquémica crónica. No hubo ningún sujeto de estudio con valores de homocisteína que hiciera sospechar hiperhomocistinuria ($> 100 \mu\text{mol/l}$). Se evaluó la hiperhomocisteinemia ($\geq 15 \mu\text{mol/l}$) discriminando los resultados por sexo. Para estimar si los datos globales podían estar influidos por el sexo como posible factor de confusión, se determinó la magnitud del efecto mediante la OR en cada estrato y se utilizó el procedimiento de Mantel-Haenszel (OR_{MH}) para obtener una estimación global que eliminara la influencia del factor sexo. La estimación ajustada de los datos globales

ofrece una OR_{MH} de 2,80, que es similar a las estimaciones de OR en los varones (2,73) y en las mujeres (2,96), y a la obtenida de los datos crudos (2,76), por lo que no hay un fenómeno de confusión que desestime la posible influencia de este factor (tabla 3).

Discusión

Este estudio pretendía identificar la posible asociación entre la hiperhomocisteinemia y la cardiopatía isquémica crónica, mediante un análisis de casos y controles no emparejados y con un muestreo no probabilístico consecutivo

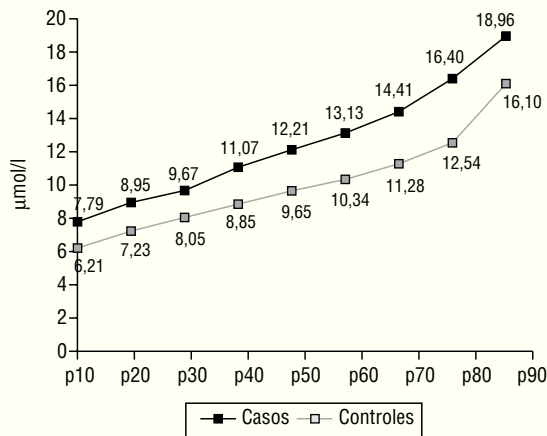


FIGURA 1

Percentiles de valores de homocisteinemia.

con la intención de que representase la cohorte natural de pacientes que acudían a las consultas de atención primaria. Esto supuso unas diferencias tanto en la edad media (5,15 años mayor en los casos que los controles) como en el porcentaje de varones (31,77% mayor en los casos que en los controles). Estas diferencias concuerdan con las características reales de los pacientes con cardiopatía isquémica crónica, con mayor porcentaje de varones y con una edad media mayor que la población general.

La utilización del historial clínico como fuente de información para determinar la presencia de factores de riesgo de la población de estudio ya ha sido empleado en otros estudios en España^{25,26}, pese a las limitaciones que conlleva²⁷, como puede ser la falta de referencias a los FRCI considerados menores, como la frecuencia de ejercicio, la obesidad o los antecedentes familiares. En nuestra población con cardiopatía observamos unas prevalencias superiores de hipertensión e hipercolesterolemia que en los estudios PREVESE²⁵ y PRIAMHO²⁸. Sin embargo, al comparar las prevalencias de los FRCI con el programa 3C²⁶ se observan porcentajes similares (tabla 4). La prevalencia de diabetes en la población control y enferma no difiere, en general, de la de otros estudios^{29,30}. Las prevalen-

TABLA 4 Prevalencia de factores de riesgo de cardiopatía isquémica en los casos de estudios similares

	PRIAMHO ²⁸	PREVESE ²⁵	Programa 3C ²⁶	Nuestro estudio
Tabaquismo	37,6%	46,1%	40,6%	50,0%
Hipercolesterolemia	28,6%	36,3%	74,3%	79,8%
Diabetes	24,2%	25,2%	31,0%	26,3%
Hipertensión	42,4%	44,2%	56,0%	59,6%

Discusión
Cuadro resumen



Lo conocido sobre el tema

- La hiperhomocisteinemia se atribuye tanto a causas genéticas como a factores adquiridos (carencia nutricional de vitaminas B₆, B₁₂ y folato).
- Estudios clínicos y epidemiológicos relacionan la hiperhomocisteinemia con la enfermedad arteriosclerótica.
- Los metaanálisis muestran evidencia de una asociación entre la hiperhomocisteinemia y el aumento del riesgo cardiovascular.

Qué aporta este estudio

- La homocisteinemia media en la población control es de $10,07 \pm 3,64$ µmol/l y en los casos de $12,74 \pm 4,59$ µmol/l.
- La frecuencia de hiperhomocisteinemia (15 µmol/l) es del 12,88% (38/295) en los controles y del 28,95% (33/114) en los casos.
- El factor de riesgo de presentar hiperhomocisteinemia ≥ 15 µmol/l está asociado significativamente (OR = 2,76) con la cardiopatía isquémica crónica. Esta asociación es mayor (OR = 3,26) al considerar una hiperhomocisteinemia ≥ 12 µmol/l.

cias de los FRCI evaluados en los controles de nuestro estudio son similares a los a otros efectuados en atención primaria^{31,32}, excepto con la diabetes, quizá debido al sesgo de selección secundario al muestreo realizado, que posibilita que los diabéticos tengan más probabilidades de ser incluidos en el estudio por acudir con más frecuencia a la consulta.

Los metaanálisis^{13,15,16} muestran que la hiperhomocisteinemia incrementa el riesgo de enfermedad arteriosclerótica. Boushey et al¹³ analizaron 27 estudios y concluyeron que el incremento de 5 µmol/l en la homocisteinemia supone un aumento de riesgo para la cardiopatía isquémica, con una OR = 1,6 (IC del 95%, 1,4-1,7) en varones y una OR = 1,8 (IC del 95%, 1,3-1,9) en mujeres. En una revisión realizada por Ford et al³³ basada en 57 estudios que incluían a 5.518 pacientes con cardiopatía isquémica y 11.068 controles, el incremento de 5 µmol/l de homocisteinemia supone un aumento de riesgo, con una OR = 1,06 (IC del 95%, 0,99-1,13) en los estudios de cohortes, una OR = 1,23 (IC del 95%, 1,07-1,41) en los estudios de casos y controles emparejados y una OR = 1,70 (IC del 95%,

1,50-1,93) en el resto de los estudios de casos y controles. Se puede observar que los estimadores de riesgo son superiores en los estudios retrospectivos o de casos y controles que en los de cohortes. Nuestro estudio no analiza específicamente el incremento de 5 $\mu\text{mol/l}$ de homocisteinemia, aunque también ofrece mayores valores de OR al comparar a la población con cardiopatía isquémica con otra no emparejada sin la enfermedad. En un estudio¹² realizado también en la Comunidad de Madrid, con una edad media de sus pacientes de $57 \pm 7,0$ años, ligeramente menor que la de este trabajo ($58,9 \pm 9,3$ años), un 29% de los pacientes tenía hiperhomocisteinemia, cifra similar a la encontrada en el que aquí describimos (28,3%), y unos valores medios de homocisteinemia de $11,7 \pm 4,2$ frente a $12,7 \pm 4,6$ $\mu\text{mol/l}$ en éste.

A pesar de la suficiente evidencia para tener en cuenta los valores de homocisteína en la valoración del riesgo cardiovascular de los pacientes, la investigación mediante ensayos clínicos amplios es muy escasa y hay que esperar información al respecto. La atención primaria facilita a los investigadores un terreno ideal, gracias a su cercanía con los pacientes, su accesibilidad y la continuidad de la asistencia sanitaria. Sin embargo, es difícil en la práctica habitual del médico de familia determinar la homocisteinemia, de forma sistemática por lo se dificultan tanto su investigación como la ampliación en la valoración del riesgo cardiovascular del paciente.

Agradecimientos

Agradecemos el apoyo del Dr. Agustín Gómez de la Cámara y la colaboración desinteresada que nos han prestado los laboratorios de los hospitales Universitario de Getafe y Rey Juan Carlos, sin cuya participación este estudio hubiera sido inviable.

Bibliografía

- McCully KS. Vascular pathology of homocysteinemia: implications for the pathogenesis of arteriosclerosis. *Am J Pathol.* 1969;56:111-28.
- Sauls DL, Wolberg AS, Hoffman M. Elevated plasma homocysteine leads to alterations in fibrin clot structure and stability: implications for the mechanism of thrombosis in hyperhomocysteinemia. *J Thromb Haemost.* 2003;1:300-6.
- Malinow MR. Hyperhomocysteinemia. A common and easily reversible risk factor for occlusive atherosclerosis. *Circulation.* 1990;81:2004-6.
- 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;324:1149-55.
- Wu LL, Wu J, Hunt SC, James BC, Vincent GM, Williams RR, et al. Plasma Homocysteine as a risk factor for early familial coronary artery disease. *Clin Chem.* 1994;40:552-61.
- Stampfer MJ, Malinow MR, Willett WC, Newcomer LM, Upton B, Ullman D, et al. A prospective study of plasma. Homocysteine and risk of myocardial infarction in US physicians. *JAMA.* 1992;268:87-881.
- Bozkurt A, Toyakshi H, Acarturk E, Tuli A, Cayli M. The effects of hyperhomocysteinemia on the presence, extent and severity of coronary artery disease. *Jpn Heart J.* 2003;44:357-68.
- Nygard O, Nordrehaug JE, Refsum H, Ueland PM, Farstad M, Vollset SE. Plasma homocysteine levels and mortality in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med.* 1997;337:230-6.
- Pijoán Zubizarreta JI, Irigoien Garbiza I, Aguirre Erraste C. Intervalos de referencia poblacional y determinantes de la homocisteína plasmática. *Med Clin (Barc).* 2001;117:487-91.
- Folsom AR, Nieto FJ, McGovern PG, Tsai MY, Malinow MR, Eckfeldt JH, et al. Prospective study of coronary heart disease incidence in relation to fasting total homocysteine, related genetic polymorphisms, and B vitamins: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Circulation.* 1998;98:204-10.
- Wald NJ, Watt HC, Law MR, Weir DG, McPartlin J, Scott JM. Homocysteine and ischemic heart disease: results of a prospective study with implications regarding prevention. *Arch Inter Med.* 1998;158:862-7.
- Fernández-Miranda C, Aranda JL, 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.
- Boushey CJ, Beresford SA, Omenn GS, Motulski AG. A quantitative assessment of plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease: probable benefits of increasing folic acid intakes. *JAMA.* 1995;274:1049-57.
- Welch GN, Loscalzo J. Homocysteine and atherothrombosis. *N Engl J Med.* 1998;338:1042-50.
- Wald NJ, Law M, Morris JK. Homocysteine and cardiovascular disease: evidence on causality from a meta-analysis. *BMJ.* 2002;325:1202.
- Bautista LE Arenas IA, Peñuela A, Martínez LX. Total plasma homocysteine level and risk of cardiovascular disease: a meta-analysis of prospective cohort studies. *J Clin Epidemiol.* 2002;55:882-7.
- Hansrani M, Stansby G. Intervenciones de disminución de homocisteína para las enfermedades arteriales periféricas e injertos de bypass (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2005 Número 1. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com> (Traducida de The Cochrane Library, 2005 Issue 1. Chichester: John Wiley & Sons, Ltd.).
- Fruchart JC, Nierman MC, Stroes ES, Kastelein JJ, Duriez P. New risk factors for atherosclerosis and patient risk assessment. *Circulation.* 2004;109 23 Suppl 1:III15-9.
- Epstein SE, Zhu J. Lack of association of infectious agents with risk of future myocardial infarction and stroke: definitive evidence disproving the infection/coronary artery disease hypothesis? *Circulation.* 1999;100:1366-8.
- Hankey GJ, Eikelboom JW. Homocysteine and vascular disease. *Lancet.* 1999;354:407-13.
- Kang SS, Wong PWK, Malinow MR. hyperhomocysteinemia as a risk factor for occlusive vascular disease. *Annu Rev Nutr.* 1996;12:279-98.
- Fallest-Strobl PC, Koch DD, Stein JH, McBride PE. Homocysteine: a new risk factor for atherosclerosis. *Am Fam Physician.* 1997;56:1607-16.
- González Y, Souto JC, Mateo J, Córdoba A, Blanco-Vaca F, Fontcuberta J. Moderate hyperhomocysteinemia is a highly prevalent defect in Spanish patients with venous thromboembolic disease. *Haematologica.* 1998;83:1126-7.
- Vila N, Deulofeu R, Chamorro A, Píera C. Concentraciones plasmáticas de homocisteína en pacientes con infarto cerebral isquémico. *Med Clin (Barc).* 1998;110:605-8.

25. De Velasco JA, Cosín J, López-Sendón J, De Teresa E, De Oya M, Carrasco JL, et al. La prevención secundaria del infarto de miocardio en España. Estudio PREVESE. *Rev Esp Cardiol.* 1997;50:406-15.
26. De Velasco JA, Llangués E, Fitó R, Sala J, Del Río A, De los Arcos E. Prevalencia de los factores de riesgo y tratamiento farmacológico al alta hospitalaria en el paciente coronario. Resultados de un registro multicéntrico nacional (Programa 3C). *Rev Esp Cardiol.* 2001;54:159-68.
27. Gómez de la Cámara A, Ciruelo Monge E, De la Cruz Bértolo J, Serrano Díaz JM, Pato Cour E, Gómez-Reino Carnota JJ. Pérdida de fiabilidad en la extracción de datos de las historias. *Med Clin (Barc).* 1997;108:377-81.
28. Cabadés A, López Bescós L, Arós F, Loma-Osorio A, Bosch X, Pabón P, et al. Variabilidad en el manejo y pronóstico a plazo del infarto de miocardio en España: el estudio PRIAMHO. *Rev Esp Cardiol.* 1999;52:767-75.
29. Tomás i Abadal L, Varas Lorenzo C, Pérez I, Puig T, Balaguer Vintró I. Factores de riesgo y morbimortalidad coronaria en una cohorte laboral mediterránea seguida durante 28 años. Estudio de Manresa. *Rev Esp Cardiol.* 2001;54:1146-54.
30. Fiol M, Cabadés A, Sala J, Marrugat J, Elosúa R, Vega G, et al. Variabilidad en el manejo hospitalario del infarto agudo de miocardio en España. Estudio IBERICA. *Rev Esp Cardiol.* 2001;54:443-52.
31. Villar Álvarez F, Maiques Galán A, Brotons Cuixart C, Torcal Laguna J, Lorenzo Piqueras J, Vilaseca Canals J, et al. Prevención cardiovascular en atención primaria. *Aten Primaria.* 2001; 28 Supl 2:13-27.
32. Sèculi E, Brugulat P, Medina A, Juncà S, Tresserras R, Salleras L. La detección de factores de riesgo cardiovascular en la red reformada de atención primaria de Cataluña. Comparación entre los años 1995 y 2000. *Aten Primaria.* 2003;31:156-62.
33. Ford ES, Smith SJ, Stroup DF, Steinberg KK, Mueller PW, Thacker SB. Homocyst(e)ine and cardiovascular disease: a systematic review of the evidence with special emphasis on case-control studies and nested case-control studies. *Int J Epidemiol.* 2002;31:59-70.