

Servicio de Laboratorio Clínico. Hospital Clínico quirúrgico “Hermanos Ameijeiras”. La Habana.

LA HOMOCISTEÍNA COMO INDICADOR DE LA EFECTIVIDAD DEL INTERVENCIÓNISMO CORONARIO PERCUTÁNEO

Elba Luisa Rosabal Nieves¹, Reinaldo Denis de Armas², Abel Yoandri Leyva Quert³.

RESUMEN

Justificación: La homocisteína (Hcy) es un aminoácido azufrado que aparece como un producto intermediario del metabolismo de la metionina. Cifras séricas elevadas de Hcy pueden indicar riesgo cardiovascular incrementado. Existen controversias en cuanto al rol de la Hcy como indicador de la efectividad del intervencionismo coronario percutáneo (ICP). **Objetivo:** Evaluar la asociación entre la Hcy sérica y la efectividad del ICP. **Diseño del estudio:** Estudio observacional, prospectivo, analítico. **Material y método:** Se obtuvieron los niveles séricos de Hcy de 121 pacientes (*Hombres: 67.8%; Edades ≥ 60 años: 51.2%*) aquejados de enfermedad arterial coronaria en los que se completó un ICP entre Octubre del 2013 y Mayo del 2015 en el Hospital Clínico quirúrgico “Hermanos Ameijeiras” (La Habana, Cuba). Se registraron los eventos cardíacos adversos mayores (ECAM) tras el ICP: muerte, infarto agudo no fatal del miocardio, e indicación de una nueva revascularización de la lesión diana. **Resultados:** Los valores séricos promedio de Hcy fueron de $12.3 \pm 3.8 \mu\text{mol.L}^{-1}$. El 23.1% de los sujetos estudiados se presentaron con valores de Hcy $> 15 \mu\text{mol.L}^{-1}$. El 24.8% de los enfermos intervenidos desarrolló un ECAM. Los niveles séricos elevados de Hcy no se asociaron con el desarrollo de ECAM 12 meses después del ICP (RR = 1.01; $p > 0.05$). **Conclusiones:** La Hcy no fue útil como indicador pronóstico de eventos cardíacos adversos mayores en sujetos con enfermedad arterial coronaria en los que se completó un ICP. **Rosabal Nieves EL, Denis de Armas R, Leyva Quert AY. La homocisteína como indicador de la efectividad del intervencionismo coronario percutáneo. RCAN Rev Cubana Aliment Nutr 2015;25(2):276-291. RNP: 221. ISSN: 1561-2929.**

Palabras clave: *Homocisteína / Lípidos séricos / Arterioesclerosis / Infarto del miocardio / Cateterismo percutáneo.*

¹ Médico, Especialista de Primer Grado en Medicina General Integral. Especialista de Primer Grado en Laboratorio Clínico. ² Médico, Especialista de Segundo Grado de Laboratorio Clínico. Profesor Auxiliar. ³ Médico, Especialista de Segundo grado de Cardiología.

Recibido: 5 de Agosto del 2015. Aceptado: 5 de Octubre del 2015.

Elba Luisa Rosabal Nieves. Servicio de Laboratorio Clínico. Hospital Clínico quirúrgico “Hermanos Ameijeiras”. San Lázaro #701 e/t Marqués González y Belascoaín. Centro Habana. La Habana.

Correo electrónico: elbita@infomed.sld.cu

INTRODUCCIÓN

La enfermedad coronaria constituye un grave problema de salud que trasciende el desarrollo socioeconómico alcanzado por los países del mundo.¹⁻² La enfermedad arterial coronaria crónica (EAC) se debe casi siempre a la obstrucción de las arterias coronarias por una placa de ateroma. La expresión de la EAC no siempre es el dolor, y puede debutar también como una insuficiencia cardíaca, un cuadro de arritmia, o (en el peor de los casos), la muerte súbita.

El número de las personas afectadas por la EAC han alcanzado proporciones casi epidémicas, para tornarse en la enfermedad prevalente en el mundo entero. Para los próximos años, se vislumbra una epidemia global de EAC, con los costos en salud que ello implica. Todo lo anterior determina que sean prioritarias la prevención de la EAC, y si ello no fuera posible, el diagnóstico y tratamiento adecuados.¹⁻²

La prevalencia de la EAC es tres veces mayor en los hombres que en las mujeres.³ Si bien existe una amplia variabilidad en la mortalidad por cardiopatía isquémica entre los diferentes países y regiones del mundo, hay un común denominador para todos ellos: la razón de mortalidad por EAC entre hombres y mujeres sigue siendo de 2 a 1: una clara expresión de la influencia protectora de los estrógenos.³

En Cuba las enfermedades del corazón representan la segunda causa de muerte en el país,² solo superadas por los tumores malignos; pero ocupan el primer lugar en la población de 60 (y más) años de edad. El 69% de las muertes por enfermedades del corazón se produce por enfermedades isquémicas.² En este subgrupo el 54% de las muertes ocurre por una cardiopatía isquémica crónica, mientras que otro 42% se debe al infarto agudo de miocardio.²

Se considera actualmente que los factores clásicos de riesgo (como el *status* de los lípidos séricos, la Diabetes mellitus y la

hipertensión arterial) pueden explicar entre el 50 y el 66% de los eventos cardiovasculares agudos. Es por ello que se han ampliado las investigaciones sobre los denominados “nuevos factores de riesgo” o “factores emergentes”.⁴⁻⁵ Muchos ataques cardíacos ocurren en personas con bajo riesgo de enfermedad cardiovascular aterosclerótica.⁵ Casi el 80% de los pacientes coronarios muestran niveles séricos de colesterol similares a los de la población aparentemente sana.

Algunos de estos factores emergentes del riesgo cardiovascular pueden comportarse de forma independiente, como lo harían la homocisteína plasmática (Hcy), moléculas con propiedades trombogénicas como el fibrinógeno y el inhibidor del activador tisular del plasminógeno (PAI-1), las subclases de las lipoproteínas de baja densidad (LD), la Lipoproteína A (LpA), el genotipo homocigoto para la metil-ene-tetrahidrofolato reductasa (MTHFR), y los marcadores de inflamación como la proteína C reactiva.⁵ Las infecciones por *Chlamydia pneumoniae*, *Citomegalovirus*, y *Helicobacter pylori*, entre otros agentes biológicos, también se han asociado independientemente con la EAC y/o eventos coronarios agudos.⁵⁻⁶

La Hcy es uno de los factores más destacados de riesgo independiente de EAC. Aumentos moderados de la concentración plasmática de Hcy se pueden relacionar linealmente con un incremento del riesgo de aterosclerosis y trombosis coronarias.⁷⁻⁸ Igualmente, los niveles séricos aumentados de Hcy se han asociado con un riesgo mayor de accidente cerebrovascular y arteriopatía periférica.⁹

Fue McCully en 1969 quien describió alteraciones anatomopatológicas del miocardio en los sujetos con hiperhomocisteinemia que incluían la proliferación del músculo liso, la estenosis arterial progresiva, y los trastornos hemostáticos, y quien propuso que el

incremento moderado y sostenido en el tiempo de la Hcy podría contribuir al desarrollo independiente de aterosclerosis.¹⁰

La aterosclerosis se hace manifiesta en los pacientes con elevaciones moderadas de la Hcy a partir de la tercera o la cuarta década de la vida como una enfermedad coronaria prematura y episodios recurrentes de trombosis sanguínea (venosa | arterial).¹¹ recurrente. Los niveles plasmáticos elevados de Hcy representan un factor de riesgo para la EAC: evento que está presente en el 13% de los pacientes con arteriopatía coronaria, el 35% de los enfermos con enfermedad cerebrovascular, y el 47% de los diagnosticados con una arteriopatía periférica.⁵ El riesgo de eventos coronarios | cerebrales es de 1.5 – 3.0 veces mayor en aquellos sujetos que se presentan en ayunas con niveles séricos de Hcy > 15 $\mu\text{mol.L}^{-1}$.¹¹⁻¹³ El riesgo de infarto del miocardio puede ser de 3 – 4 mayor en los pacientes elevación moderada de la Hcy cuando se les compara con el resto de la población general. En la misma cuerda, el riesgo de trombosis venosa recurrente asociada a la hiperhomocisteinemia moderada puede ser de 2 – 3 veces mayor. La capacidad de la Hcy como predictor de eventos cardiovasculares adversos no es afectada por el estado de la enfermedad aterosclerótica.¹⁴⁻¹⁶ El riesgo cardiovascular predicho por un incremento de 5 $\mu\text{mol.L}^{-1}$ en la Hcy total es equivalente al inducido por un aumento de 20 mg.dL⁻¹ en el colesterol plasmático.¹⁷

La Hcy plasmática también está incrementada en entidades que cursan con cambios ateroscleróticos tales como la hipertensión arterial, la Diabetes,¹⁸ el hipotiroidismo, el lupus eritematoso sistémico, la artritis reumatoide; e incluso los eventos cardiovasculares que ocurren en las mujeres menopáusicas. La Hcy plasmática también está elevada en la anemia perniciosa, la gastritis atrófica, la psoriasis, el síndrome de mala absorción intestinal, y la insuficiencia renal crónica.

Los niveles séricos elevados de Hcy pueden potenciar los efectos deletéreos de otros eventos protrombóticos. En sujetos homocigóticos para la mutación R506Q (en la que la arginina sustituye a la glutamina que debería ocupar la posición 506) del gen codificador del factor V de coagulación (también conocido como el factor V de Leiden), la concurrencia de homocisteinuria incrementa desproporcionadamente el riesgo de trombosis.^{13,19}

Los resultados observados después de estudios epidemiológicos han sido confirmados mediante modelos animales,²⁰⁻²² lo que le confiere fuerza adicional al papel de la Hcy como variable indicadora de la progresión de la EAC.

La reducción de las cifras plasmáticas de Hcy puede ir seguida de la disminución del riesgo cardiovascular. Una disminución de 3 $\mu\text{mol.L}^{-1}$ de la Hcy plasmática se acompaña de una caída del 77% del riesgo de enfermedad arterial coronaria, y del 19% de infarto agudo del miocardio (IMA). El consumo oral de ácido fólico resultó en una reducción de 3 $\mu\text{mol.L}^{-1}$ de la concentración plasmática de Hcy. Esta caída en los niveles plasmáticos de la Hcy se asoció, a su vez, con la disminución del riesgo de ocurrencia de isquemia cardíaca, trombosis venosa profunda, y el IMA.²³⁻²⁴

Luego, y en vista de todo lo anteriormente escrito, el reconocimiento de la Hcy plasmática como factor de riesgo independiente de la enfermedad vascular (independientemente de su locación: coronaria, cerebral, periférica) ha resultado en un aumento significativo del número de publicaciones que se refieren a la importancia de su diagnóstico y control, de forma similar a lo que sucedió en años anteriores con el vínculo de la arterioesclerosis con el colesterol sérico, por un lado; y la hipertensión arterial, por el otro.

Justificación del estudio

Desde hace muchos años se ha aceptado que los lípidos séricos sean uno de los principales factores de riesgo de la enfermedad cardiovascular. Sin embargo, la “teoría del colesterol” no permite explicar acabadamente el proceso aterogénico que se observa en estos pacientes. Las consideraciones expuestas sobre la Hcy han permitido elaborar una teoría unificadora donde se incluyen los lípidos séricos y el estrés oxidativo como disparadores de varios procesos que conducen en última instancia a la formación del ateroma. Igualmente, el reconocimiento de la Hcy como predictor del riesgo de daño endotelial permitió explicar también por qué, aun con niveles séricos “normales” (o controlados mediante medicación) de fracciones lipídicas pro-aterogénicas, la enfermedad vascular puede desarrollarse si se comprueba elevación aunque sea moderada de la Hcy.²⁵⁻²⁶

La reestenosis arterial (calificada como la pérdida mayor del 50% del lumen del segmento arterial intervenido) es un evento adverso que, a su vez, se convierte en la principal causa de fracaso del cateterismo intervencionista a mediano y largo plazo. La causalidad de la reestenosis arterial tras cateterismo suele ser compleja, y en ella intervienen factores relacionados con la disfunción endotelial, el estrés oxidativo, y estados protrombóticos (entre otros) que obligarían a nuevas acciones, como pudiera ser una segunda reintervención. Luego, la identificación de predictores de la reestenosis luminal como la hiperhomocisteinemia podría servir para trazar estrategias de prevención secundaria más certeras, disminuir la incidencia de complicaciones post-cateterismo, e incrementar la efectividad terapéutica de estos procedimientos.²⁷

Habiendo expuesto lo anterior, cabe formularse la pregunta siguiente: ¿Cuál es la influencia de la hiperhomocisteinemia en el

resultado a mediano plazo del intervencionismo coronario percutáneo? Esta pregunta se transformó en la hipótesis a docimar en este trabajo: la hiperhomocisteinemia en los pacientes tratados mediante intervencionismo coronario percutáneo (ICP) se asocia a una mayor ocurrencia de eventos cardíacos adversos y a la peor evolución después del tratamiento.

MATERIAL Y MÉTODO

Diseño del estudio: Observacional, prospectivo, analítico.

Locación del estudio: Departamento de Cardiología Intervencionista, Hospital Clínico quirúrgico “Hermanos Ameijeiras”, de la ciudad de La Habana (Cuba).

Serie de estudio: Fueron elegibles para ser incluidos en el presente estudio todos los pacientes con una enfermedad arterial coronaria demostrada mediante angiografía que fueron tratados mediante intervencionismo coronario percutáneo entre Octubre del 2013 y Mayo del 2015, y en los que se logró el éxito post-procedimiento cuando la estenosis residual fue menor del 20% tras implantación de un *stent*, o menor del 50% después de pasaje de balón y comprobación de un flujo TIMI de grado III en el vaso tratado. Por consiguiente, se excluyeron de la serie de estudio los pacientes con datos clínicos y angiográficos basales incompletos, los sujetos en los cuales no se pudo lograr el objetivo terapéutico, los enfermos con ausencias a las consultas de seguimiento, aquellos en los que se habían realizado estudios angiográficos anteriores, o los aquejados de EAC tratados con vitaminoterapia.

De los pacientes incluidos en la serie de estudio se obtuvieron el sexo, la edad, el diagnóstico clínico, y los factores de riesgo coronario presentes. El diagnóstico clínico se limitó a 4 figuras: Angina estable (AE), Síndrome Coronario Agudo sin elevación del ST (SCASEST), Isquemia silente del

miocardio (IMS), y Síndrome Coronario Agudo con Elevación del ST (SCACEST). La AE se calificó ante un dolor precordial opresivo desencadenado (o empeorado) por el esfuerzo físico, el estrés emocional (o ambos), y cuyos síntomas empeoran típicamente con el frío ambiental o tras las comidas, con una duración de entre 3 – 15 minutos, y mejoran con el reposo o el uso de nitroglicerina sublingual; y cuyas características del cuadro no han variado en los últimos 2 meses.²⁸

El SCACEST se estableció ante pacientes con angina en el reposo, recurrente (con 3 o más episodios diarios), prolongada (con una duración de cada > 20 minutos), que aparece en las últimas 48 horas, o que empeora progresivamente, pero en la que el CF es de grado III-IV (al menos), o de reciente comienzo pero con CF grado III (al menos).²⁸ La IMS se estableció en los pacientes asintomáticos en los que el test (no invasivo) de provocación de isquemia coronaria fue positivo.²⁸ Finalmente, el SCACEST se identificó en los enfermos con síntomas de isquemia coronaria y elevación persistente del segmento ST en el electrocardiograma.²⁸

Se consideraron los siguientes como factores de riesgo coronario: Hipertensión arterial (HTA), Diabetes mellitus (DM), Dislipidemia, Obesidad, Tabaquismo, Antecedentes de infarto de miocardio, y Disfunción sistólica del ventrículo izquierdo (DSVI). La HTA se estableció ante valores promedio de tensión arterial sistólica ≥ 140 mm Hg y tensión arterial diastólica ≥ 90 mm Hg, tras completar tres registros separados de la tensión arterial. Una historia de tratamiento antihipertensivo fue suficiente para calificar al paciente como hipertenso.

La DM se consideró si: Glucemia plasmática ≥ 11 mmol.L⁻¹ en cualquier momento, independientemente del tiempo transcurrido de ayunas, acompañada de síntomas de poliuria, polidipsia y pérdida de peso; Glucemia plasmática ≥ 11 mmol.L⁻¹

dos horas después de una prueba de tolerancia oral a la glucosa: Glucemia plasmática en ayunas ≥ 7 mmol.L⁻¹; e historia de tratamiento hipoglucemiante.

Las dislipidemias se diagnosticaron si después de una ayuna de 12 horas se encontraron en el paciente:²⁹ Colesterol sérico total > 6.1 mmol.L⁻¹; HDL-Colesterol < 0.9 mmol.L⁻¹; LDL-Colesterol > 3.75 mmol.L⁻¹; VLDL-Colesterol > 0.75 mmol.L⁻¹; y Triglicéridos > 1.85 mmol.L⁻¹. Una historia de tratamiento hipolipemiante se consideró como criterio suficiente de presencia de dislipidemia.

La obesidad se definió ante valores del Índice de Masa Corporal (IMC) ≥ 30 Kg.m⁻².

La presencia de tabaquismo se estableció si el paciente fumó regularmente cigarrillos, tabaco o pipa (independientemente de la magnitud del consumo) por lo menos 6 meses completos antes de la realización de los estudios; o abandonó el hábito de fumar en un intervalo de tiempo menor de un año.

Los antecedentes de IM se calificaron ante todo paciente con una historia de infarto agudo de miocardio antes de la inclusión en el estudio.

Finalmente, la DSVI se diagnosticó ante la presencia de una fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) $\leq 50\%$.

Intervencionismo coronario percutáneo: Los pacientes incluidos en la serie de estudio fueron tratados mediante la angioplastia coronaria transluminal percutánea (ACTP) debido a la gravedad de las lesiones observadas en el árbol coronario.³⁰ Con la ACTP se dilata un vaso estenótico mediante el inflado de un catéter de balón insertado por vía percutánea. El objetivo primario de la ACTP es la mejoría del flujo coronario y la disminución de la isquemia miocárdica.³⁰

Tabla 1. Clasificación de la lesión según criterios de la ACC/AHA

Tipo de la lesión	Descripción
Tipo A	Lesión circunscrita < 10 mm, concéntrica, escasa tortuosidad proximal y de fácil acceso, segmento no angulado (< 45°), contorno liso, sin (si acaso con leve) deposición de calcio, no oclusión total, no en localización ostial, sin compromiso de rama lateral mayor. Ausencia de trombos
Tipo B	Lesión tubular de 10 a 20 mm, excéntrica, con moderada tortuosidad del segmento proximal, segmento con angulación moderada (45 – 90°), contorno irregular, deposición de calcio entre moderada y grave. Oclusión total menor de 3 meses de antigüedad, localización ostial. Lesión de una bifurcación que requiere doble guía. Trombo presente
Tipo C	Difusa, mayor de 20 mm de longitud, excesiva tortuosidad del segmento proximal, segmentos con angulación excesiva (> 90 grados), oclusión total > de 3 meses, imposibilidad de proteger rama lateral mayor, puentes venosos degenerados con lesiones friables

Los pacientes tratados con ACTP fueron seleccionados por dos cardiólogos intervencionistas entrenados de acuerdo a los resultados de la angiografía coronaria.³¹

La ACTP se realizó ante la observación de una lesión angiográfica compleja tipo B2, C o superior; o la presencia de oclusión coronaria crónica total (Oclusión de un 100% (flujo TIMI 0 anterógrado) a nivel de la arteria diana de más de tres meses de evolución). La ACTP fue practicada siguiendo los protocolos establecidos en la institución. La gravedad angiográfica de las lesiones del árbol coronario fue estimada visualmente.

La ACTP fue calificada del número y la suma de las longitudes de los *stents* colocados, y la colocación de *bypass*. La revascularización del vaso dañado fue denotada como “Completa” si se trataron \geq 70% de las lesiones tenidas como graves.

El paciente fue seguido durante los 12 meses siguientes a la ACTP para registrar los eventos cardíacos adversos mayores (ECAM): muerte, infarto agudo no fatal del miocardio, e indicación de una nueva revascularización de la lesión diana (NRLD). El seguimiento se hizo mediante consultas ambulatorias, o por contacto telefónico.

Determinación de la Hcy: La determinación de la Hcy ($\mu\text{mol.L}^{-1}$) se realizó mediante un método enzimático de distribución comercial³¹ (CPM+, Italia), tal y como está implementado en un autoanizador INLAB 300 (CPM+, Italia) según los procedimientos vigentes en el Departamento de Ensayos Clínicos del Servicio de Laboratorio Clínico del Hospital Clínico quirúrgico “Hermanos Ameijeiras”, de La Habana (Cuba). Se diagnosticó una hiperhomocisteinemia ante valores de Hcy > 15 $\mu\text{mol.L}^{-1}$.

Brevemente, se obtuvieron de cada paciente 10 mililitros de sangre venosa por punción antecubital (siempre que fuera posible), entre las 8 – 10 de la mañana, tras un ayuno de 12 horas, y antes de la realización del cateterismo terapéutico. La punción venosa se realizó con una aguja número 20 en una región del brazo sin “grietas”, pliegues, o solución de continuidad. La muestra de sangre se obtuvo siempre antes de cualquier tratamiento fibrinolítico, antitrombótico, o antiplaquetario; o el completamiento de procedimientos invasivos como la colocación de líneas venosas centrales y las punciones de lechos venosos | arteriales.

Las muestras de sangre fueron depositadas en tubos que contenían EDTA-flúor. Adicionalmente, se depositaron muestras de sangre en tubos sin anticoagulante para la determinación de las fracciones lipídicas séricas. Completada la extracción, los tubos se centrifugaron convenientemente, y el plasma obtenido separado rápidamente, y conservado a $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ hasta el momento del ensayo.³¹

Determinación de los fracciones lipídicas séricas: Las determinaciones de Colesterol total (mmol.L^{-1}), HDLc (mmol.L^{-1}) y Triglicéridos (mmol.L^{-1}) se realizaron mediante técnicas enzimáticas en las muestras de suero retiradas del paciente, y después de incubación a temperatura ambiente hasta la retracción del coágulo, centrifugación, decantación, y preservación a -20°C hasta el momento del ensayo.

Las concentraciones de LDL-colesterol se estimaron mediante la ecuación de Friedewald-Frederickson. Se aseguró que las concentraciones de triglicéridos no excedieran los 10.0 mmol.L^{-1} (400 mg.dL^{-1}) para una adecuada implementación de esta ecuación. Igualmente, se comprobó que las cifras séricas de VLDL tampoco fueran mayores de 10.0 mmol.L^{-1} (400 mg.dL^{-1}) después de construido el cociente TG/5, con TG: cifras halladas de triglicéridos séricos.

Procesamiento de los datos y análisis estadístico-matemático de los resultados: Los datos sociodemográficos, clínicos, angiográficos y bioquímicos de los pacientes incluidos en la serie de estudio se vaciaron en formularios creados *ad hoc* para este estudio, y se ingresaron en un contenedor digital construido sobre EXCEL para OFFICE de WINDOWS (Microsoft, Redmond, Virginia, Estados Unidos). Los datos se redujeron a estadígrafos de locación (media), dispersión (desviación estándar), y agregación (frecuencias absolutas | relativas, porcentajes), según el tipo de la variable.

Según el valor obtenido de Hcy, la serie de estudio se particionó como sigue:

Hcy preservada: $\leq 15\text{ }\mu\text{mol.L}^{-1}$ vs. *Hcy elevada:* $> 15\text{ }\mu\text{mol.L}^{-1}$. En cada partición resultante se calcularon las respectivas frecuencias de eventos cardíacos adversos mayores.

El riesgo relativo (RR) se calculó como el cociente: $(\# \text{ ECAM}/\text{Hcy} > 15)/(\# \text{ ECAM}/\text{Hcy} \leq 15)$, donde # ECAM: número de pacientes que sufrieron un evento coronario adverso mayor durante la ventana de observación del estudio. Un $\text{RR} > 1.0$ fue tenido como indicador de una fuerte influencia de la Hcy sobre la ocurrencia de algún tipo de ECAM tras la ACTP.³² Cálculos similares se hicieron con el Colesterol sérico total, y las distintas fracciones lipídicas séricas.

El análisis estadístico-matemático de los resultados se hizo con el paquete SPSS (versión 11.5.1) de gestión estadística (SPSS Inc., New York). En todas las pruebas de hipótesis realizadas se utilizó un nivel α de confiabilidad < 0.05 para denotar el hallazgo como significativo.³²

Aspectos éticos: Esta investigación se realizó con apego a los principios éticos para la investigación en seres humanos que fueron recogidos en la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial (AMM). El protocolo de la investigación fue presentado y discutido ante, y aprobado por el Comité de Ética de la institución antes de su ejecución.

Cada paciente recibió una pormenorizada explicación de los objetivos, beneficios y riesgos del estudio, dejando en claro el carácter voluntario de la participación en el mismo, y la posibilidad de retirarse en cualquier momento si así lo considerara. El paciente expresó su voluntad de participación a través de la firma del correspondiente acto de consentimiento informado.

Tabla 2. Características demográficas y clínicas de los pacientes estudiados.

Variable	Número [%]
Sexo	
• Masculino	82 [67.8]
• Femenino	39 [32.2]
Edad, años (media \pm s)	60.4 \pm 10.0
Edad	
• < 60 años	59 [48.8]
• \geq 60 años	62 [51.2]
IMC, Kg.m ⁻² (media \pm s)	27.4 \pm 3.1
IMC	
• < 25 Kg.m ⁻²	29 [24.0]
• \geq 25 Kg.m ⁻²	92 [76.0]
IMC \geq 30 Kg.m ⁻²	12 [9.9]
Diagnóstico clínico	
• Angina estable	92 [76.0]
• Síndrome Coronario Agudo sin elevación del ST	27 [22.3]
• Síndrome Coronario Agudo con elevación del ST	2 [1.7]
Factores de riesgo	
• Hipertensión arterial	109 [90.1]
• Tabaquismo	69 [57.0]
• Diabetes mellitus	42 [34.7]
• Dislipidemia	41 [33.9]
• Infarto del miocardio	24 [19.8]
• Disfunción sistólica del ventrículo izquierdo	6 [5.0]
Vaso tratado	
• Arteria descendente anterior	64 [52.9]
• Arteria coronaria derecha	48 [39.7]
• Arteria circunfleja	29 [24.0]
• Tronco común izquierdo	9 [7.4]
• Arteria ramo intermedio	3 [2.5]
Estado de la lesión arterial	
• Lesión compleja (B2C)	58 [47.9]
• Calcificación grave	18 [14.9]
• Bifurcación	9 [7.4]
• Oclusión total crónica	1 [0.8]

Tamaño de la serie: 121.

RESULTADOS

La serie de estudio quedó conformada con 121 pacientes que cumplieron los criterios de inclusión en la investigación, consintieron en participar en ella, completaron los procedimientos

contemplados en el diseño experimental, y fueron seguidos durante los 12 meses tras la ACTP.

La Tabla 2 muestra las características sociodemográficas, clínicas, angiográficas y nutricionales de los pacientes incluidos en la serie de estudio. Predominaron los hombres

sobre las mujeres. La edad promedio de los pacientes fue de 60,4 +/- 10.0 años. Poco más de la mitad de los enfermos estudiados tenía edades ≥ 60 años.

El Índice promedio de Masa Corporal fue de 27.4 +/- 3.1 Kg.m⁻². El 76.0% de los pacientes tenía valores del IMC ≥ 25.0 Kg.m⁻². La obesidad (establecida ante IMC ≥ 30.0 Kg.m⁻²) se detectó en el 9.9% de la serie.

La hipertensión arterial fue el factor de riesgo casi universal (90.1%) en la serie de estudio, seguida (en orden descendente) del tabaquismo (57.0%), la Diabetes mellitus (34.7%), y la dislipidemia (33.9%), y el infarto del miocardio (19.8%).

La angina inestable fue la variante clínica prevalente del Síndrome coronario en la serie de estudio. No se incluyó ningún caso de isquemia miocárdica silente.

Las lesiones complejas (47.9%) del tronco arterial fueron las formas más representativas del daño arterial encontradas en los estudios angiográficos, seguidas de la calcificación grave (14.9%). La arteria coronaria descendente anterior (52.9%) fue el territorio arterial intervenido con mayor frecuencia, seguida (en orden decreciente) de la coronaria derecha (39.7%), y la circunfleja (24.0%).

La Tabla 3 muestra las intervenciones angiográficas hechas en los pacientes estudiados. Se trataron 1,5 \pm 0.8 lesiones.paciente⁻¹. Se colocó un número similar de *stents* por enfermo. La longitud promedio del segmento estentado fue de 27.3 mm. El 22.3% de los vasos tratados eran de diámetro pequeño. El 18.2% de los *stents* colocados eran farmacoactivos. En 73 pacientes (60.3%) se logró la revascularización completa.

La Tabla 4 muestra la evolución del paciente tras el completamiento del ICP. No se produjeron muertes durante el período de seguimiento. El 10.7% de los pacientes sufrió un infarto miocárdico agudo no fatal. En el 24.8% de los enfermos fue necesario

una nueva revascularización de la lesión diana.

El objetivo del ICP es la revascularización completa, pero ello no siempre puede ser posible. En la justificación de la segunda revascularización pudieran influir la proporción elevada de las lesiones complejas del árbol coronario, la longitud promedio del segmento estentado mayor, y la afectación de los vasos pequeños.

Tabla 3. Procederes intervencionistas que fueron completados en los pacientes estudiados.

Variables del proceder	Hallazgos
Lesiones tratadas <i>per cápita</i>	1.5 \pm 0.8
<i>Stents</i> implantados	1.5 \pm 0.8
<i>Stents</i> farmacoactivos colocados	22 [18.2]
Longitud total de los <i>stents</i> colocados	27.3 \pm 15.3
Vasos con diámetro < 3 mm tratados	27 [22.3]
Colocación de <i>bypass</i>	1 [0.8]
Revascularización completa	73 [60.3]

Tamaño de la serie: 121.

La Tabla 5 muestra el estado basal de las variables bioquímicas indicadoras que se emplearon en el estudio. La hiperhomocisteinemia se presentó en el 23.1% de la serie de estudio. El valor promedio de homocisteína fue menor que el punto de corte empleado en la categorización taxonómica.

Los valores promedio del colesterol sérico total y las fracciones lipídicas séricas quedaron incluidos dentro de los intervalos de referencia biológica. Distribuidos según los correspondientes puntos de corte para establecer la afectación del indicador, las fracciones lipídicas séricas se comportaron de la manera siguiente (en orden descendente): *Hipertrigliceridemia*: 39.7%;

Hipercolesterolemia: 38.0%; *HDL disminuida*: 35.5%; y *LDL aumentada*: 4.9%. Los valores preservados de las variables lipídicas séricas pudieran explicarse, en parte, por la selección de los pacientes previa al ICP y la medicación adoptada para el control de los factores de riesgo concurrentes. Se hace notar que los estudios realizados en Cuba sobre el intervencionismo coronario no han descrito los valores corrientes de estas variables humorales.

Tabla 4. Distribución de los pacientes intervenidos de acuerdo a la ocurrencia y tipo de los eventos cardíacos adversos mayores.

Eventos presentes	No. [%]
Muerte	0 [0.0]
Infarto miocárdico no fatal	13 [10.7]
Necesidad de revascularización de la lesión diana	30 [24.8]
Totales	30 [24.8]

Tamaño de la serie: 121.

Adicionalmente, se examinó la asociación entre la homocisteína sérica, por un lado, y las variables lipídicas séricas, por el otro. De acuerdo con el valor observado del coeficiente de correlación de Pearson, las asociaciones de interés fueron como sigue: *Colesterol sérico total*: 0.264 ($p < 0.05$); *LDL*: 0.249 ($p < 0.05$); *Triglicéridos*: 0.045 ($p > 0.05$); y *HDL*: -0.230 ($p > 0.05$). Sin embargo, las asociaciones examinadas fueron laxas, dados los valores encontrados del coeficiente de correlación.

Finalmente, la Tabla 6 muestra el riesgo relativo propio de las variables bioquímicas empleadas en el estudio como indicadores de ECAM en algún momento dentro de los 12 meses siguientes al ICP. Ninguna de las variables bioquímicas empleadas predijo la ocurrencia de un

ECAM dentro de la ventana de observación del estudio.

DISCUSIÓN

Este estudio ha explorado la influencia de la hiperhomocisteinemia sobre los resultados del ICP transcurridos 12 meses después de la realización del proceder. Se encontraron valores anormalmente aumentados de la homocisteína sérica en la (casi) la cuarta parte de los pacientes estudiados. Sin embargo, no se pudo demostrar que la hiperhomocisteinemia influyera sobre el resultado del ICP.

El estudio se extendió para incluir otras variables bioquímicas consideradas como factores tradicionales de riesgo cardiovascular, a saber, el colesterol total, los triglicéridos y las diferentes fracciones lipídicas séricas. A pesar de la prevalencia encontrada de la hipercolesterolemia y la hipertrigliceridemia, no se pudo encontrar asociación importante entre el estado de estas variables indicadoras y el resultado del ICP.

La hiperhomocisteinemia es hoy un factor de riesgo establecido de aterosclerosis.³³⁻³⁵ Los niveles de Hcy aumentados en sangre pueden asociarse a la metilación del ADN, entre otras modificaciones epigénicas descritas para explicar el impacto de este analito sobre la enfermedad aterosclerótica.³⁶ Los enfermos con hiperhomocisteinemia se encuentran en riesgo incrementado de sufrir (y fallecer) debido a un infarto del miocardio, aún en ausencia de otros factores de riesgo de daño cardiovascular que han sido tradicionalmente reconocidos.³³⁻³⁵ De ahí el interés que la Hcy ha despertado como variable indicadora de la progresión de la aterosclerosis en sitios sensibles para la economía como el árbol coronario y el territorio cerebrovascular.

La hiperhomocisteinemia suele presentarse en el 5 – 10% de la población general,³⁷ si bien entre los adultos mayores pudiera ocurrir en la tercera parte de ellos.³⁸ Por el contrario, la hiperhomocisteinemia afecta hasta el 40% de los pacientes que padecen una enfermedad cardiovascular,³⁹ lo que refuerza el carácter predictor de esta variable indicadora.

En este estudio se anticipó que los pacientes con Hcy > 15 $\mu\text{mol.L}^{-1}$ serían los que desarrollarían algún ECAM dentro de los 12 meses siguientes al ICP.⁴⁰⁻⁴² Sin embargo, esta hipótesis no pudo ser validada en el presente estudio. A ello pudiera haber contribuido la baja prevalencia de la hiperhomocisteinemia en los pacientes estudiados. En este punto, se debe hacer notar que este estudio es el primero en revelar la frecuencia de valores anómalos de este analito en una muestra de ocasión, a la espera de estudios poblacionales ulteriores. Se ha avanzado también la posibilidad de que la Hcy sea más bien un débil factor de riesgo cardiovascular, a menos que se le agreguen defectos endógenos de la coagulación endógeno.⁴³ Aunque se acepta que la Hcy pueda identificar a aquellos enfermos en riesgo de ECAM tras un síndrome coronario agudo, y que se hayan observado beneficios clínicos tras la reducción de los valores aumentados de Hcy, no parece ser que la intervención farmacológica de la hiperhomocisteinemia pueda modificar el curso de evolución de la cardiopatía isquémica clínicamente manifiesta.⁴⁴

También es probable que en la asociación que pudiera existir entre la ocurrencia de ECAM tras el ICP y la hiperhomocisteinemia influyan otras variables, como la edad del sujeto, la complejidad de la lesión coronaria, el territorio coronario afectado, los síndromes metabólicos concurrentes como la hipertensión arterial y la Diabetes mellitus, e incluso el uso de *stents* farmacoactivos y una segunda

revascularización.⁴⁵ Investigaciones ulteriores deberían orientarse a ajustar el efecto de estas covariables sobre la asociación de interés.

La importancia de las dislipidemias como factor de riesgo cardiovascular está dada por su fuerte conexión con la aterogénesis.⁴⁶⁻⁴⁷ El 60% de las enfermedades del corazón y del 40% de los infartos cerebrales están relacionados con las dislipidemias.⁴⁶⁻⁴⁷

Tabla 5. Estado basal de las variables bioquímicas indicadoras del estudio.

Variable	Media \pm s
Hcy, $\mu\text{mol.L}^{-1}$	12.3 \pm 3.8
Hcy > 15 $\mu\text{mol.L}^{-1}$	28 [23.1]
Colesterol total, mmol.L^{-1}	4.8 \pm 1.1
Colesterol total > 5.2 mmol.L^{-1}	46 [38.0]
Lipoproteínas de baja densidad (LDL), mmol.L^{-1}	2.4 \pm 0.9
LDL > 3.75 mmol.L^{-1}	6 [4.9]
Lipoproteínas de alta densidad (HDL), mmol.L^{-1}	1.0 \pm 0.4
HDL < 0.9 mmol.L^{-1}	43 [35.5]
Triglicéridos, mmol.L^{-1}	2.1 \pm 1.1
Triglicéridos > 2.0 mmol.L^{-1}	48 [39.7]

Tamaño de la serie: 121.

El estudio ENRICA reveló una prevalencia de la hipercolesterolemia del 50.5% en la población española.⁴⁸ Un estudio completado en un área de salud de la ciudad de La Habana encontró prevalencias de hipercolesterolemia del 18.3% y de hipertrigliceridemia del 36.0% en adultos de uno u otro sexo con edades entre 40 – 70 años.⁴⁹ Hasta el momento en que se redacta este artículo no se cuenta con estudios poblacionales que mencionen la prevalencia de las fracciones LDLc y HDLc en sujetos cubanos.⁴⁹

Tabla 6. Riesgo relativo de ocurrencia de eventos coronarios adversos mayores entre los enfermos intervenidos en este estudio.

Variable	Eventos		RR [IC 95%]
	Presentes	Ausentes	
Hcy > 15 $\mu\text{mol.L}^{-1}$	7 [24.1]	22 [75.9]	0.97 [0.46 – 2.01]
Colesterol total > 5.2 mmol.L^{-1}	12 [26.1]	34 [73.9]	1.08 [0.58 – 2.04]
LDL > 3.75 mmol.L^{-1}	1 [16.7]	5 [83.3]	0.66 [0.11 – 4.07]
HDL < 0.9 mmol.L^{-1}	11 [25.6]	32 [74.4]	1.05 [0.55 – 2.00]
TG > 2.0 mmol.L^{-1}	13 [27.1]	35 [72.9]	1.16 [0.62 – 2.17]

Tamaño de la serie: 121.

De forma similar, se había anticipado que las dislipidemias señalarían a aquellos sujetos en riesgo de ECAM tras ICP. Sin embargo, y de forma similar a lo encontrado con la Hcy, tampoco los lípidos séricos (o por transitividad, sus distintas fracciones) sirvieron para predecir tales eventos post-ICP. Los pacientes seleccionados para la realización de ICP pudieran corresponderse con aquellos que (según percibe el equipo médico) se beneficiarán máximamente del intervencionismo. Esta selección *a priori* pudiera haber afectado la respuesta del enfermo a la ICP. Es probable también que la medicación corrientemente instalada (y dentro de ella, la orientada al control de las dislipidemias) haya atenuado la asociación que pueda existir entre el resultado del ICP y los valores anómalos de las fracciones lipídicas séricas. Están justificados los estudios ulteriores para explorar todas las influencias señaladas, y de esta forma, producir evidencias que guíen las actuaciones nutricionales y metabólicas en los pacientes en los que se requiere un ICP para paliar la progresión de la enfermedad aterosclerótica coronaria.

CONCLUSIONES

En pacientes aquejados de enfermedad aterosclerótica coronaria, y en los que concurren factores reconocidos de riesgo de ocurrencia de eventos cardiacos adversos mayores tras el intervencionismo coronario percutáneo, la hiperhomocisteinemia puede ser tan frecuente como del 23.1%. De forma similar, la hipercolesterolemia y la hipertrigliceridemia afectaron a la tercera parte de los sujetos estudiados. Sin embargo, ninguna de estas variables bioquímicas indicadoras señaló a los enfermos que desarrollaron algún evento cardíaco importante tras el intervencionismo. Varias covariables demográficas (edad), clínicas (conurrencia de hipertensión arterial y Diabetes mellitus) y procedurales (la colocación de *stents* farmacoactivos y una segunda revascularización) pudieran influir sobre la respuesta del enfermo a la intervención coronaria percutánea.

RECOMENDACIONES

Diseñar y ejecutar nuevas investigaciones que hagan énfasis en la relación que la Hcy sostiene con otros factores de riesgo

cardiovascular, así como con indicadores pronósticos de la reestenosis y el infarto cardíaco no fatal.

AGRADECIMIENTOS

Sección de Cardiología Intervencionista, Hospital “Hermanos Ameijeiras” de La Habana (Cuba), sin cuya colaboración este trabajo no hubiera sido posible.

Dr. Sergio Santana Porbén, Editor-Ejecutivo de la RCAN Revista Cubana de Alimentación y Nutrición, por el apoyo brindado en la revisión y puesta a punto de este ensayo.

SUMMARY

Rationale: Homocystein (Hcy) is a sulfur-containing amino acid appearing as an intermediate product of the metabolism of methionine. Increased Hcy serum values might indicate augmented cardiovascular risk. There are controversies surrounding the role of Hcy as indicator of the effectiveness of percutaneous coronary interventionism (PCI). **Objective:** To assess the association between serum Hcy and the effectiveness of PCI. **Study design:** Observational, prospective, analytical study. **Material and method:** Hcy serum values were obtained from 121 patients (Males: 67.8%; Ages ≥ 60 years: 51.2%) complaining from coronary disease in whom a PCI was completed between October 2013 and May 2015 at the “Hermanos Ameijeiras” Clinical surgical Hospital (La Habana, Cuba). Major adverse cardiac events (MACE) were recorded after completion of PCI: death, non-fatal acute myocardial infarction, and indication of a new revascularization of the target lesion. **Results:** Average Hcy serum values were $12.3 \pm 3.8 \mu\text{mol.L}^{-1}$. Twenty-three point one percent of studied subjects presented with Hcy values $> 15 \mu\text{mol.L}^{-1}$. Twenty four point eight percent of intervened patients developed a MACE. Elevated Hcy serum values were not associated with MACE after 12 months follow-up ($p = 0.66$). Hcy was not useful as prognostic indicator of major adverse coronary events in subjects with coronary disease in whom

a PCI was completed. **Rosabal Nieves EL, Denis de Armas R, Leyva Quert AY.** Homocysteine as indicator of the effectiveness of percutaneous coronary interventionism. RCAN Rev Cubana Aliment Nutr 2015;25(2):276-291. RNP: 221. ISSN: 1561-2929.

Subject headings: Homocysteine / Serum lipids / Atherosclerosis / Myocardial infarction / Percutaneous catheterism.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Macin SM, Bono J, Ramos H, Rengel E, Suasnabar R, Zapata G; *et al.* Guías de manejo de cardiopatía isquémica crónica: Angina crónica estable. Rev Fed Arg Cardiol 2009;38(Supl 1):S1-S23.
2. Dirección Nacional de Estadísticas y Registros Médicos. Anuario Estadístico de Salud 2012. MINSAP Ministerio de Salud Pública. La Habana: 2013.
3. Nettleship JE, Jones RD, Channer KS, Jones TH. Testosterone and coronary artery disease. En: Advances in the management of testosterone deficiency (Editor: Jones TH). Karger. Basel: 2009. pp 91-107.
4. Wingard DL, Suarez L, Barrett-Connor E. The sex differential in mortality from all causes and ischaemic heart disease. Am J Epidemiol. 1983;117:165-72.
5. Sánchez Cuevas M, Jiménez Reséndiz SP, Morgado Vázquez JS. La homocisteína: Un aminoácido neurotóxico. REB 2009;28:3-8.
6. Lanyau Domínguez Y, Macías Matos C. Deficiencia de vitaminas y enfermedad de Alzheimer. Rev Cubana Salud Pública 2005;31(4):0-0. Disponible en: http://www.imbiomed.com.mx/1/1/articulos.php?method=showDetail&id_articulo=34406&id_seccion=1508&id_ejemplar=3540&id_revista=79. Fecha de última visita: 13 de Marzo del 2015.
7. Nevado Jr JB, Imasa MS. Homocysteine predicts adverse clinical outcomes in

- unstable angina and non-ST elevation myocardial infarction: Implications from the folate intervention in non-ST elevation myocardial infarction and unstable angina study. *Coron Artery Dis* 2008;19:153-61.
8. Chichizola C, Ludueña B, Mastandrea C, Sánchez H. El valor diagnóstico de la homocisteína. Utilidad clínica. *Rev Arg Endocrinol Metab* 2003;40:32-42.
 9. Blanco Vaca F. Hiperhomocisteinemia asociada a múltiples enfermedades, desde la aterotrombosis al Alzheimer: ¿Casualidad o causalidad? *Clin Invest Arterioscl* 2003;15:69-72.
 10. Homocysteine Studies Collaboration. Homocysteine and risk of ischemic heart disease and stroke: A meta-analysis. *JAMA* 2002;288:2015-22.
 11. Wald DS, Law M, Morris JK. Homocysteine and cardiovascular disease: Evidence on causality from a meta-analysis. *BMJ* 2002;325:1202.
 12. Park SH, Kim H, Lee KJ. Correlations between homocysteine and grey matter volume in patients with Alzheimer's disease. *Psychogeriatrics* 2015. PubMed PMID: 25560091.
 13. Jacobsen DW, Gatautis VJ, Green R, Robinson K, Savon SR, Secic M; *et al.* Rapid HPLC determination of total homocysteine and other thiols in serum and plasma: Sex differences and correlation with cobalamin and folate concentrations in healthy subjects. *Clin Chem* 1994;40:873-81.
 14. Lupattelli G, Rufini S, Locati EH, Lombardini R, Ciuffetti G, Siepi D; *et al.* Hyperhomocyst(e)inemia is associated with carotid atherosclerosis. *Angiology* 1999;50:823-30.
 15. Malinow MR. Homocysteine and arterial occlusive diseases. *J Intern Med* 2014;236:603-17.
 16. Mansoor MA, Svoldal AM, Ueland PM. Determination of the *in vivo* redox status of cysteine, cysteinylglycine, homocysteine, and glutathione in human plasma. *Anal Biochem* 1992;200:218-29.
 17. TePoele-Pothoff MT, van den Berg M, Franken DG, Boers GH, Jakobs C, de Kroon IF; *et al.* Three different methods for determination of total homocysteine in plasma. *Ann Clin Biochem.* 1995;32: 218-20.
 18. Andersson A, Isaksson A, Brattström L, Hultberg B. Homocysteine and other thiols determined in plasma by HPLC and thiol-specific postcolumn derivatization. *Clin Chem* 1993;39: 1590-7.
 19. Ford AH, Flicker L, Hankey GJ, Norman P, van Bockxmeer FM, Almeida OP. Homocysteine, methyl-ene-tetra-hydro-folate reductase C677T polymorphism and cognitive impairment: The Health in Men Study. *Mol Psychiatry* 2012;17: 559-66.
 20. Balta I, Balta S, Ozturk C, Demirkol S. Plasma homocysteine level in patients with Behçet's disease. *Int J Rheum Dis* 2015;18:582. PubMed PMID: 2554610.
 21. Muñoz JL, Ellis SG, Cannon CP, Battler A, Brindis RG, Cox, Every NR; *et al.* American College of Cardiology key data elements and definition for measuring the clinical management and outcomes of patients with acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38:2114-30.
 22. Chua S, Wu CJ, Chang HW, Hang CL, Chen CJ, Yang CH, Yip HK. Impact of elevated plasma total homocysteine concentration on coronary atherosclerosis in Chinese patients with acute myocardial infarction undergoing primary coronary intervention. *Int Heart J* 2005;46:181-93.
 23. Orduñez García PO, Cooper R, Espinosa Brito AD, Iraola Ferrer AD, Bernal Muñoz JL, Rosa Linares Y. Enfermedades cardiovasculares en Cuba: Determinantes para una epidemia y desafíos para la prevención y control.

- Rev Cubana Salud Pública 2005;31(4):0-0. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci-issuetoc&pid=0864-346620050004&lng=es&nrm=iso>. Fecha de última visita: 15 de Mayo del 2014.
24. Meriño Ibarra E, Hierro García D, Herrera González A, Nasiff Hadad A. Utilidad de la asociación entre factores de riesgo cardiovasculares y la aterosclerosis carotídea en el diagnóstico de cardiopatía isquémica. *Rev Cubana Med* 2005;44(3-4):1-7.
 25. Acelajado MC, Calhoun DA. Resistant hypertension, secondary hypertension, and hypertensive crises: Diagnostic evaluation and treatment. *Cardiol Clin* 2010;28:639-54.
 26. Sahakya K, Klein BEK, Myers CE, Tsai MY, Klein R. Novel risk factors in long-term hypertension incidence in type 1 diabetes mellitus. *Am Heart J* 2010;159:0-0. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2891971/>. Fecha de última visita: 15 de Mayo del 2014.
 27. Byrne R, Lijima R, Mehilli J, Pache J, Schulz S, Schömig A; *et al.* Tratamiento de la reestenosis de *stents* liberadores de paclitaxel mediante implantación de *stents* liberadores de sirolimus. Resultados angiográficos y clínicos. *Rev Esp Cardiol* 2008;61:1134-9.
 28. Dotter CT, Judkins MP. Transluminal treatment of arteriosclerotic obstruction: Description of a new technique and preliminary report of its applications. *Circulation* 1964;30:654.
 29. Cooney MT, Cooney HC, Dudina A, Graham IM. Total cardiovascular disease risk assessment: A review. *Curr Opin Cardiol* 2011;26:429-37.
 30. Álvarez González L. Variables asociadas a reestenosis clínica en pacientes con intervencionismo coronario percutáneo con *stent* convencional. Tesis de terminación de Residencia en Cardiología. Hospital Clínico Quirúrgico "Hermanos Ameijeiras". La Habana: 2009.
 31. Ueland PM, Refsum H, Stabler SP, Malinow MR, Andersson A, Allen RH. Total homocysteine in plasma or serum: Methods and clinical applications. *Clin Chem* 1993;39:1764-79.
 32. Santana Porbén S, Martínez Canalejo H. Manual de Procedimientos Bioestadísticos. Segunda Edición. EAE Editorial Académica Española. ISBN-13: 9783659059629. ISBN-10: 3659059625. Madrid: 2012.
 33. Ghassibe-Sabbagh M, Platt DE, Youhanna S, Abcheec AB, Stewart K, Badro DA. Genetic and environmental influences on total plasma homocysteine and its role in coronary artery disease risk. *Atherosclerosis* 2012;222:180-6.
 34. Wang CY, Chen ZW, Zhang T, Liu J, Chen SH; *et al.* Elevated plasma homocysteine level is associated with ischemic stroke in Chinese hypertensive patients. *Eur J Intern Med* 2014;25: 538-44.
 35. van Dijk SC, Smulders YM, Enneman AW, Swart KM, van Wijngaarden JP; *et al.* Homocysteine level is associated with aortic stiffness in elderly: Cross-sectional results from the B-PROOF Study. *J Hypertens* 2013;31:952-9.
 36. Zhou S, Zhang Z, Xu G. Notable epigenetic role of hyperhomocysteinemia in atherogenesis *Lipids Health Dis* 2014;13:0-0. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4156629/>. Fecha de última visita: 15 de Abril del 2015.
 37. Brustolin S, Giugliani R, Félix T. Genetics of homocysteine metabolism and associated disorders. *Braz J Med Biol Res* 2010, 43:1-7.
 38. Quesada Araya A, Bolaños Cubillo A. Hiperhomocysteinemia y enfermedad arterial coronaria. *Revista Médica Costa Rica Centroamérica* 2012;69(600):83-90.

39. De Koning L, Werstuck GH, Zhou J, Austin RC. Hyperhomocysteinemia and its role in the development of atherosclerosis. *Clin Biochem* 2003;36:431-41.
40. Karolczak K, Olas B. Mechanism of action of homocysteine and its thiolactone in hemostasis system. *Physiol Res* 2009;58:623-33.
41. Masoomi M, Bahrampour A, Mireskandri M, Nematollahi A. Plasma homocysteine concentrations in young patients with acute myocardial infarction. *ARYA Atherosclerosis Journal* 2007;2(4):193-6.
42. Leyva Quert AY, León Gurkin1 M, Valdés Recarey MA, Ponte Gonzalez G, Mendoza Ortíz JL, Rodríguez Blanco S. Factores asociados a la recurrencia de la re-estenosis intra-stent coronario convencional. *Rev Cubana Cardiol Cir Cardiovasc* 2015;21(1):0-0. Disponible en: <http://www.revcardiologia.sld.cu/index.php/revcardiologia/article/viewFile/564/696>. Fecha de última visita: 22 de Mayo del 2015.
43. Suárez García I., Gómez Cerezo JF, Ríos Blanco JJ, Barbado Hernández F, Vázquez Rodríguez JJ. La homocisteína. ¿El factor de riesgo cardiovascular del próximo milenio? *Anales Medicina Interna* 2001;18(8):211-7.
44. García Pinilla JM, de Teresa Galván E. Homocisteína y cardiopatía isquémica: ¿Marcador pronóstico o diana terapéutica? *CardiCore* 2011;46:36-8.
45. Ryan TJ, Faxon DP, Gunnar RM, Kennedy JW, King SB, Loop FD. Guidelines for percutaneous transluminal coronary angioplasty. A report of the American College of Cardiology/ American Heart Association Task Force on Assessment of Diagnostic and Therapeutic Cardiovascular Procedures. Subcommittee on Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty. *Circulation* 1988;78:486-502.
46. Juhola J, Magnussen CG, Viikari JS, Kähönen M, Hutri-Kähönen N, Jula A; *et al.* Tracking of serum lipid levels, blood pressure, and Body Mass Index from childhood to adulthood: The Cardiovascular Risk in Young Finns Study. *J Pediatr* 2011;21:1-7.
47. Miller M, Stone NJ, Ballantyne C, Bittner V, Criqui MH; *et al.* Triglycerides and cardiovascular disease: A scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2011;123:2292-333.
48. Guallar Castellón P, Gil Montero M, León Muñoz LM, Graciani A, Bayán Bravo A, Taboada J; *et al.* Magnitud y manejo de la hipercolesterolemia en la población adulta de España, 2008-2010. El Estudio ENRICA. *Rev Española Cardiol* 2012;65(6):0-0. Disponible en: <http://www.revespcardiol.org/es/magnitud-manejo-hipercolesterolemia-poblacion-adulta/articulo/90136628/>. Fecha de última visita: 15 de Abril del 2015.
49. de la Noval García R, Armas Rojas NB, de la Noval González I, Fernández González Y, Pupo Rodríguez HB, Dueñas Herrera A, Nordet Cardona P. Estimación del Riesgo Cardiovascular Global en una población del Área de Salud Mártires del Corynthia. La Habana, Cuba. *Rev Cubana Cardiol Cir Cardiovasc* 2011;17(1):62-68.