

Homocist(e)ína plasmática en el síndrome coronario agudo

SAUL SOIFER[#], HECTOR A. CERCOS[#], HUGO G. TORRES^{**}, GABRIEL J. BERENBAUM[#], OSVALDO FRIDMAN^{**}, JOSE L. D'ERAMO^{**}, AARON BRONSTEIN[#], ABRAHAM E. FINKELSTEIN^{**}

[#] Servicio de Cardiología del Hospital Israelita "Ezrah", Buenos Aires. ^{**} Fundación Centro de Investigaciones Médicas "Albert Einstein" (CIMAIE), Buenos Aires

* Para optar a Miembro Titular de la Sociedad Argentina de Cardiología

Trabajo recibido para su publicación: 10/97 Aceptado: 10/97

Dirección para separatas: Dr. Saúl Soifer, Elpidio González 2789, (1416) Buenos Aires, Argentina

^ΔMiembro Titular SAC

Antecedentes

El aumento en los niveles plasmáticos de homocist(e)ína es considerado en la actualidad como un factor de riesgo independiente para la enfermedad aterosclerótica coronaria. Sin embargo, existe escasa información en lo que respecta a su asociación con el síndrome coronario agudo.

Objetivo

Determinar si la hiperhomocist(e)inemia constituye un factor de riesgo del síndrome coronario agudo.

Material y método

Estudio caso-control. A 87 pacientes ingresados por síndrome coronario agudo (63 anginas inestables y 24 infartos agudos de miocardio) se les efectuó dosaje de homocist(e)ína plasmática entre las 24 y 36 horas. Sus niveles se compararon con los de 68 controles, libres de enfermedad vascular clínica. La edad media de la población fue de $68,58 \pm 12,05$ años. Se estratificó a los sujetos según cuartiles de la distribución total de la homocist(e)inemia.

Resultados

El nivel medio de homocist(e)inemia fue superior entre los casos ($13,71 \pm 7,09$ versus $11,29 \pm 5,23$; $p = 0,03$), luego de controlar al resto de los factores de riesgo por análisis de regresión lineal múltiple. En relación con un nivel de homocist(e)inemia menor a $8,5 \mu\text{mol/l}$, los riesgos relativos para síndrome coronario agudo de aquellos con niveles de $8,5-11,7 \mu\text{mol/l}$, $11,8-14,4 \mu\text{mol/l}$ y más de $14,4 \mu\text{mol/l}$ fueron respectivamente de 1,65, 3,02 y 3,26 (tendencia de chi cuadrado = 7.621; $p = 0,005$). Un 17,24% de los casos tuvieron niveles de homocist(e)inemia superiores al percentilo 95 de la distribución de los controles (riesgo relativo = 1,49; intervalo de confianza 95%: 1,13-1,98; $p = 0,03$).

Conclusiones

La hiperhomocist(e)inemia es un factor de riesgo independiente para el síndrome coronario agudo. El riesgo se incrementa, en forma gradual, a medida que aumentan sus niveles. REV ARGENT CARDIOL 1998; 66 (2): 181-189.

Palabras clave Síndrome coronario agudo - Homocist(e)ína plasmática - Factores de riesgo cardiovasculares - Diseño caso-control

La enfermedad coronaria continúa representando uno de los problemas más serios en el área de la salud de los países industrializados. En la actualidad se estima que en los EE.UU. el infarto agudo de mio-

cardio (IAM) es responsable de por lo menos el 15% de las muertes totales y genera alrededor de 500.000 hospitalizaciones por año. La angina inestable es responsable de alrededor de 750.000 hospitalizacio-

nes por año, y como causa de internación supera largamente al IAM. Registros recientes indican que más del 50% de los pacientes que se presentan al hospital con dolor precordial agudo de origen cardíaco cursan angina inestable o IAM no Q. Ambas entidades, IAM y angina inestable, conforman lo que se conoce hoy como síndrome coronario agudo (SCA). La mayoría de los SCA son provocados por la oclusión trombótica de las arterias coronarias. El evento agudo surge como consecuencia de la ruptura o erosión de una placa aterosclerótica. (1) La posibilidad de poder modificar la expresión genética de la composición de la placa, elucidar e inhibir consecuentemente los trastornos trombóticos y fibrinolíticos que conducen a la trombosis coronaria, representa actualmente un desafío en el intento de prevenir la ruptura de la placa y sus consecuencias.

Si bien los estudios epidemiológicos han permitido identificar los principales factores de riesgo, en tan sólo una tercera parte de los casos de IAM destacándose la hipertensión, la dislipemia y el tabaquismo, (2) más de otros 200 factores de riesgo de enfermedad cardiovascular han sido actualmente identificados. Algunos de ellos, como el fibrinógeno, la apolipoproteína E4 y la homocist(e)ína, están recibiendo una particular atención.

Existe evidencia creciente de que la hiperhomocist(e)inemia o aumento en los niveles de homocist(e)ína plasmática "total", puede afectar el sistema de coagulación, la resistencia del endotelio a la trombosis y puede interferir con las propiedades vasodilatadoras y antitrombóticas del óxido nítrico. (3, 4) En particular, las complicaciones vasculares manifestadas en la homocistinuria están más relacionadas con fenómenos de trombosis que con la aterosclerosis. (5, 6) Al respecto, recientemente se ha comunicado la alta incidencia de eventos trombóticos en el lupus eritematoso sistémico. (7) En la enfermedad coronaria son escasos los estudios prospectivos que han analizado la incidencia de eventos agudos o mortalidad en sujetos portadores de hiperhomocist(e)inemia. (8-11) Algunos otros, en diseños caso-control, han determinado la prevalencia de la hiperhomocist(e)inemia en el IAM. (12-18) En el SCA no existe información al respecto, lo cual constituye el objetivo de nuestra investigación.

MATERIAL Y METODO

Entre febrero de 1996 y abril de 1997 se estudiaron 87 pacientes (53 hombres y 34 mujeres) ingresados en la unidad coronaria por SCA. Fueron incluidos los que cumplían con uno o más de los siguientes criterios: 1) angina inestable con o sin antecedentes coronarios y con o sin cambios electrocardiográficos (63 pacientes); y 2) IAM (24 pacientes). La edad osciló entre los 30 y 93 años (media = $67,5 \pm 12,8$). Veintiocho pacientes (32,2%) tenían antecedentes de IAM; 12

(13,8%) insuficiencia cardíaca; 14 (16%) cirugía de revascularización o angioplastia coronaria; 4 (4,6%) accidente vasculoencefálico y otros 5 (5,7%) vasculopatía periférica. Siete pacientes (8%) fallecieron.

Los controles (42 hombres y 26 mujeres) eran pacientes, apareados a los casos por edad y sexo, que concurrían al hospital por otras afecciones y que no referían antecedentes de: enfermedad vascular. Sus edades oscilaron entre los 32 y 92 años (media = $70 \pm 10,9$). Se excluyeron aquellos que referían ingesta habitual de complejos vitamínicos.

Los sujetos fueron estratificados según los cuartiles de la homocist(e)ína plasmática total (tHcy) y los límites fueron: menos de 8,5 micromoles/litro ($\mu\text{mol/l}$), 8,5-11,7 $\mu\text{mol/l}$, 11,8-14,4 $\mu\text{mol/l}$ y más de 14,4 $\mu\text{mol/l}$.

Los datos fueron recolectados a través de un cuestionario estructurado que incluía las siguientes variables: antecedentes de tabaquismo, hipertensión arterial, diabetes, dislipemia, tipo de alimentación y familiares directos (padres o hermanos) que hubiesen padecido eventos cardiovasculares antes de los 55 años de edad.

Determinación de homocist(e)ína plasmática total

Entre las 24 y 36 horas del ingreso se obtuvieron las muestras en sangre venosa, tras una noche de ayuno. Las mismas se recogieron en tubos conteniendo EDTA como anticoagulante. El plasma fue separado por centrifugación, antes de pasada una hora, y almacenado a -20°C hasta su análisis.

La tHcy se determinó por HPLC y detección electroquímica con electrodo de "glassy-carbon" mediante una modificación del método de Malinow y colaboradores. (19, 20) Las muestras de plasma fueron tratadas con borhidruro de sodio (NaBH_4) para reducir la homocist(e)ína, el disulfuro mezcla cisteína-homocist(e)ína y la homocist(e)ína asociada a proteínas. La fase móvil de corrida cromatográfica utilizada fue octil sulfato de sodio 3,6 mM en ácido monocloroacético 0,1 M, pH 3,2. Para su procesamiento, a 60 μl de plasma, les fue agregado 30 μl de NaBH_4 (4 mol/l) en NaOH 0,066 ml/l y dimetil sulfóxido 333 ml/l y luego 10 μl de EDTA 75 mg/ml, 10 μl de l-octanol y 20 μl de HCl 1,8 N. Los tubos fueron incubados a temperatura ambiente durante 10 minutos. Se agregaron 100 ml de ácido tricloroacético 28% y 20 μl de la preparación fueron corridos por HPLC. La cromatografía se llevó a cabo a temperatura ambiente con un flujo de 1,0 ml/min y la detección electroquímica se realizó con un potencial de oxidación de 0,8 voltios. Bajo estas condiciones el pico de homocist(e)ína eluye a los 3,50 minutos y la corrida total dura aproximadamente 15 minutos. La concentración de tHcy fue calculada mediante la interpolación en una curva estándar construida con *pool* de

Tabla 1
Antecedentes clínicos de 87 pacientes con SCA y 68 controles

	Casos				Controles			
	Hombres		Mujeres		Hombres		Mujeres	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Edad (años):								
< 70	29	54,7	15	44,1	18	42,8	10	38,5
≥ 70	24	45,3	19	55,9	24	57,2	16	61,5
Hipertensión arterial:								
No	24	45,3	9	26,5	24	57,1	18	69,2
Sí	29	54,7	25	73,5	18	42,9	8	30,8
Tabaquismo:								
No	37	69,8	31	91,2	37	88,1	26	100,0
Sí	16	30,2	3	8,8	5	11,9	0	0,0
Dislipemia:								
No	39	73,6	18	52,9	41	97,6	25	96,1
Sí	14	26,4	16	47,1	1	2,4	1	3,9
Diabetes:								
No	38	71,7	24	70,6	38	90,5	24	92,3
Sí	15	28,3	10	29,4	4	9,5	2	7,7

plasma más homocist(e)ína. Las determinaciones fueron hechas por duplicado. Bajo nuestras condiciones de trabajo el coeficiente de variación intraensayo fue de 3,9% y el interensayo 5,6%.

Análisis estadístico

Los resultados se expresan como media ± un desvío estándar de la media. Las variables discretas se analizaron mediante la prueba de chi cuadrado. Los datos continuos de los diferentes grupos fueron comparados mediante la prueba de Student bilateral.

A través de los *odds ratios* (riesgos relativos) se cuantificó el exceso de riesgo de la presencia en relación con la ausencia de la variable. Estos fueron evaluados con el método de Mantel-Haenszel.

En el análisis multivariado, el ajuste de las diferencias de las medias se efectuó sobre la base de una regresión lineal múltiple, donde la tHcy plasmática es incorporada como variable continua. Los *odds ratios* y sus correspondientes intervalos de confianza (IC) del 95% estimaron los riesgos relativos del SCA. Los mismos fueron ajustados con un modelo construido a partir de una regresión logística múltiple, en donde la tHcy plasmática se incorpora como variable discreta. La significación de las tendencias lineales de riesgo fue evaluada comparando las diferencias en la desviación de los modelos, con y sin la variable de interés en la distribución de chi cuadrado con un grado de libertad descripto por Mantel.

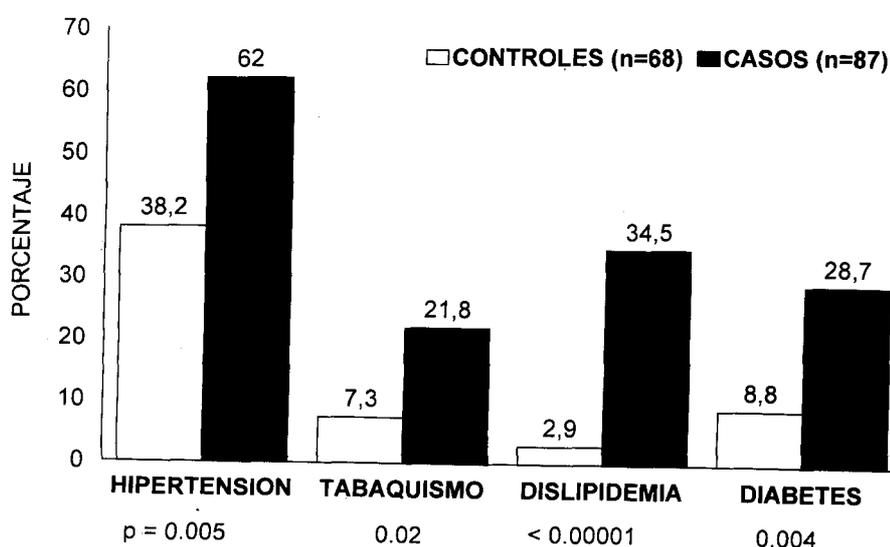


Fig. 1. Factores de riesgo cardiovasculares.

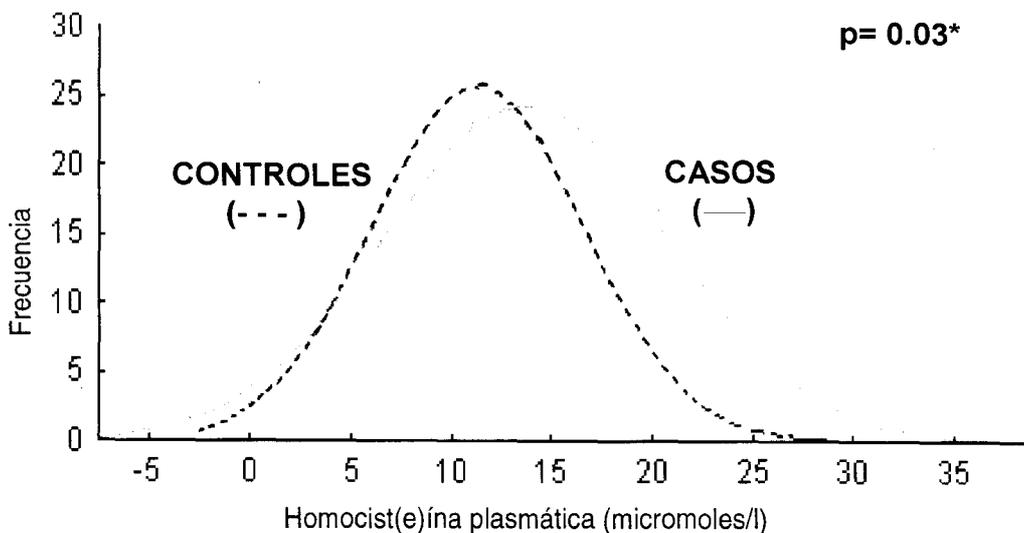


Fig. 2. Curvas de distribución de la homocist(e)ína plasmática. Diferencia ajustada por regresión lineal múltiple a la edad, sexo, diabetes, tabaquismo, hipertensión y dislipemia.

Se consideró un valor de $p < 0,05$ como significativo desde el punto de vista estadístico.

RESULTADOS

La Tabla 1 y la Figura 1 muestran la distribución de los casos y controles de acuerdo con la edad, el sexo y otros factores de riesgo coronario. En ambos sexos se destaca una mayor prevalencia de hipertensos, fumadores, dislipémicos y diabéticos en el grupo con SCA.

Los casos tuvieron un nivel medio de tHcy más elevado con respecto al de los controles ($13,71 \pm 7,09$ [DS] versus $11,29 \pm 5,23$ $\mu\text{mol/l}$; $p = 0,019$). Ello representó un incremento medio del 21,43% (análisis

univariado). El ajuste efectuado a través de un análisis de regresión lineal múltiple, utilizando como co-variables a la edad, el sexo, antecedentes de hipertensión arterial, dislipemia, tabaquismo y diabetes, atenuó levemente el nivel de significación ($p = 0,03$) (Figura 2). La mediana de la concentración plasmática de la tHcy del grupo con SCA fue también significativamente mayor respecto de la del grupo control: $12,8$ versus $10,15$ $\mu\text{mol/l}$; $p = 0,007$ (prueba de Mann-Whitney U). En la Figura 3 se observa la prevalencia de casos y controles por cuartiles de la distribución total de la tHcy. A partir del tercer cuartil ($11,8$ $\mu\text{mol/l}$) se evidencia ya el incremento en la prevalencia del número de casos respecto de la de los controles.

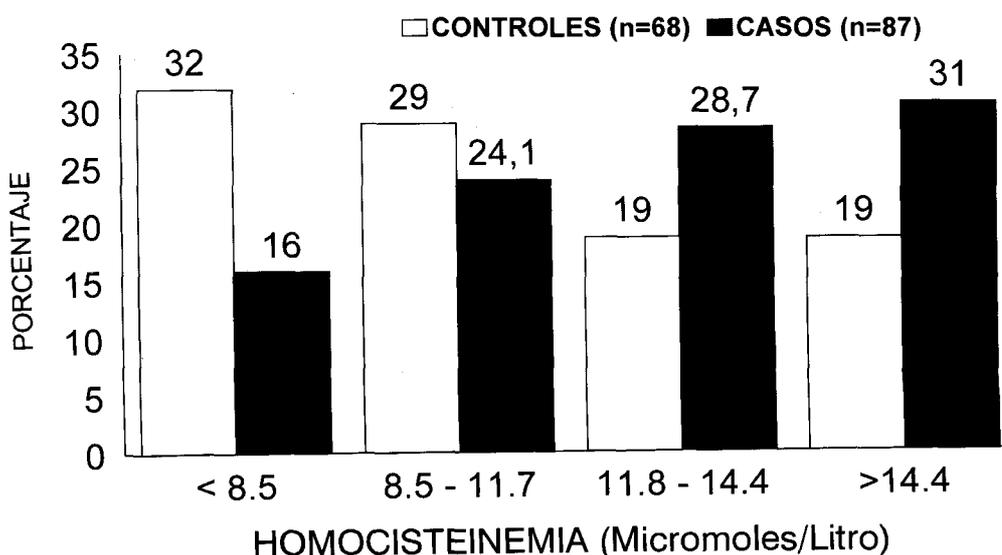


Fig. 3. Distribución de homocist(e)inemia según cuartiles.

Tabla 2
Riesgos relativos de síndrome coronario agudo por cuartilos de la distribución total de homocist(e)ína plasmática

Homocist(e)ína plasmática (µmol/l)	RR (IC 95%)*	p	RR (IC 95%)**	p
< 8,5	1		1	
8,5-11,7	1,65 (0,61-4,52)		1,85 (0,22-15)	0,61
11,8-14,4	3,02 (1,06-8,70)		2,75 (0,45-16)	0,30
> 14,4	3,26 (1,16-9,33)	0,005	3,40 (0,56-20)	0,20

*: Análisis de tendencia lineal de Mantel-Haenszel. **: Ajuste realizado mediante una ecuación de regresión logística que incluye como covariables a la edad, sexo, diabetes, hipertensión, tabaquismo y dislipemia.

En la Tabla 2 y la Figura 4 se observan los riesgos relativos (*odds ratios*), sin y con ajuste al resto de los factores de riesgo analizados. El valor de referencia fue el cuartilo inferior (tHcy < 8,5 µmol/l); se observó un aumento gradual del riesgo. Luego del ajuste multivariado si bien se pierde la significación estadística, se sigue observando una clara tendencia al incremento del riesgo con el aumento gradual en los niveles de tHcy plasmática.

En la Tabla 3 se describen los *odds ratios* de otros factores de riesgo según los niveles de tHcy plasmática. Si bien el escaso número de pacientes no permite sacar conclusiones definitivas, se destacan los niveles de significación estadística observados en aquellos de mayor edad, en las mujeres y "en ausencia" de la mayoría de los clásicos factores de riesgo (salvo la hipertensión arterial).

En la Figura 5 se observa un riesgo relativo de 1,49 (IC 95%: 1,13-1,98; p = 0,03) para los casos que superaron el percentilo 95 (20,5 µmol/l) de la distribución control (riesgo no ajustado).

Considerando al 20% superior de la distribución de tHcy plasmática (≥ 16 µmol/l), el riesgo relativo

ajustado por análisis de regresión logística múltiple a la edad, el sexo, tabaquismo, hipertensión arterial, diabetes y dislipemia, fue de 4,4 (IC 95% = 0,89-21; p: 0,07) (Figura 6).

DISCUSION

Los hallazgos de este estudio confirman una vez más la fuerte asociación descrita entre los niveles elevados de homocist(e)ína plasmática y el riesgo de padecer enfermedad coronaria. (21-29) Nuestro hallazgo de una diferencia significativa del 21,43% del nivel de tHcy plasmática entre los casos y los controles, ajustada al resto de los factores de riesgo analizados, no parecería ser explicado por un efecto de la enfermedad ("marcador de injuria"), en virtud de estudios prospectivos previos que lo avalan como un "predicador de riesgo". (8, 10, 11) Más aún, en el caso de la homocist(e)ína se ha sugerido diferir su dosaje hasta al menos 7 días luego del IAM, ya que en la fase aguda sus niveles pueden descender en alrededor de un 25%. (17) Las diferencias reales entre los casos y controles se hallarían, por ende, subestimadas en nuestro estudio.

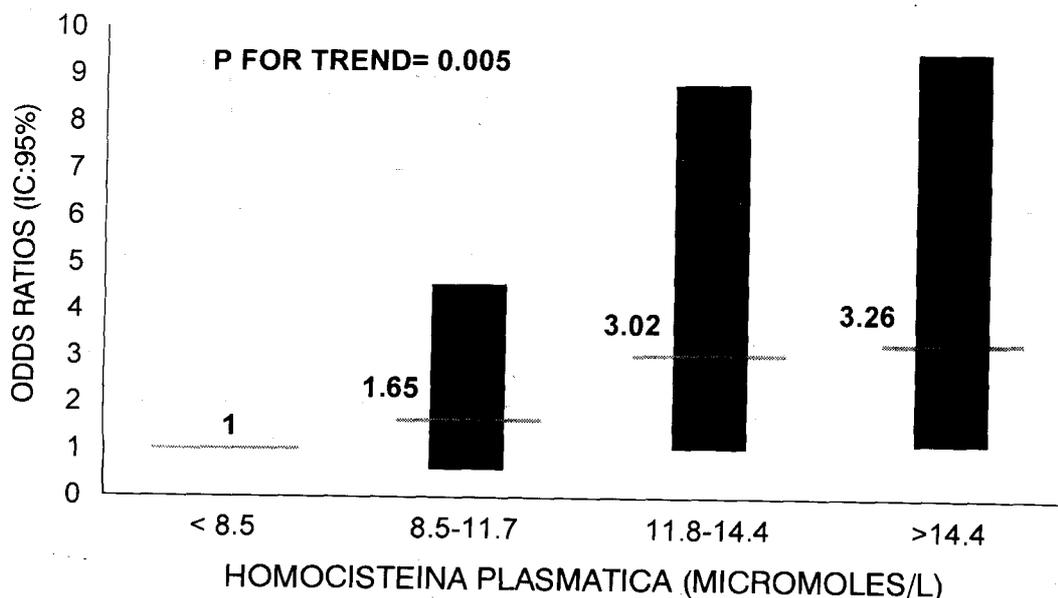


Fig. 4. Odds ratios con intervalos de confianza 95% según cuartilos de homocist(e)inemia.

Tabla 3
Riesgos relativos para síndrome coronario agudo de otros factores de riesgo según cuartiles de la distribución total de la homocist(e)ína plasmática

	Homocist(e)ína plasmática ($\mu\text{mol/l}$)				Trend X^2 **
	< 8,5	8,5-11,7	11,8-14,4	> 14,4	
Sexo:					
Masculino	1*	1,32	1,78	2,29	2,025 (p = 0,15)
Femenino	1*	2,20	9,90	5,28	6,616 (p = 0,01)
Edad (años):					
< 70	1*	3,71	2,32	3,14	1,778 (p = 0,18)
\geq 70	1*	0,91	4,11	3,43	6,443 (p = 0,01)
Tabaquismo:					
No	1*	1,56	2,92	4,17	9,157 (p = 0,002)
Sí	1*	1,75	3,00	1,00	0,106 (p = 0,7)
Hipertensión:					
No	1*	0,63	1,80	2,10	2,545 (p = 0,11)
Sí	1*	4,71	4,45	5,89	5,775 (p = 0,016)
Diabetes:					
No	1*	1,66	3,99	3,15	6,644 (p = 0,009)
Sí	1*	1,50	0,50	2,25	0,07 (p = 0,7)
Dislipemia:					
No	1*	1,37	2,50	2,77	4,967 (p = 0,02)
Sí	1*	2,67	3,33	3,00	0,38 (p = 0,5)

* Valor de referencia. ** Análisis de tendencias lineales de Mantel-Haenszel.

Stampfer y colaboradores hallaron una diferencia del 5,7% en los niveles de tHcy entre los casos y controles, lo cual, teniendo en cuenta el mayor número de pacientes estudiados, les permitió obtener un buen nivel de significación. (8) Su percentilo 95 fue de $15,8 \mu\text{mol/l}$, para el cual el riesgo relativo ajustado en el análisis multivariado fue de 3,4 (IC 95%: 1,3-8,8; p = 0,01). Nuestro percentilo 95 fue de 20,5

$\mu\text{mol/l}$, detectando un incremento del riesgo (no ajustado) del 49% (IC 95%: 1,13-1,98; p = 0,03) (Figura 5). Considerando como punto de corte el nivel de $16 \mu\text{mol/l}$, correspondiente al 20% superior de la distribución de la tHcy, el riesgo relativo fue de 4,4 (IC 95%: 0,89-21; p = 0,07), ajustado por análisis de regresión logística múltiple al resto de los factores de riesgo. El insuficiente número de pacientes in-

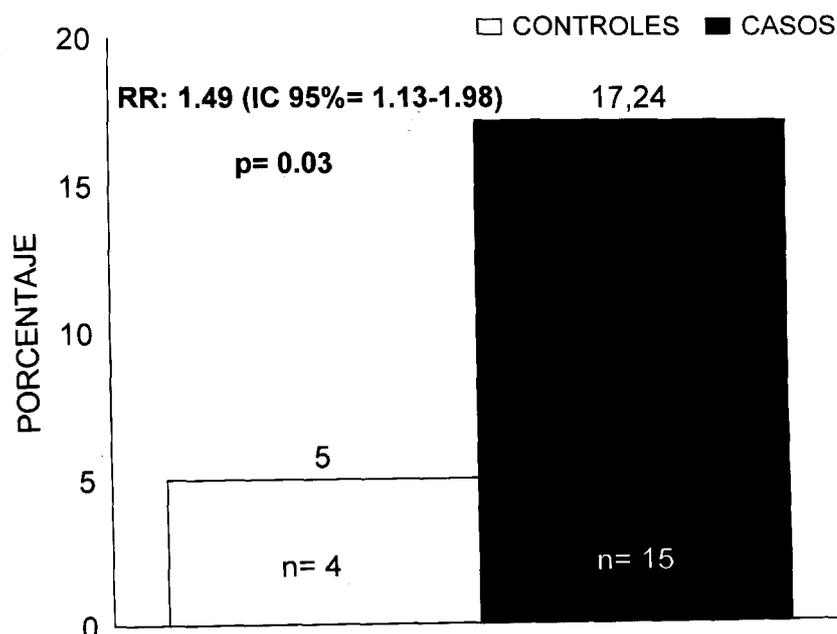


Fig. 5. Porcentaje de casos superiores al percentilo 95 ($\geq 20,5 \mu\text{mol/l}$).

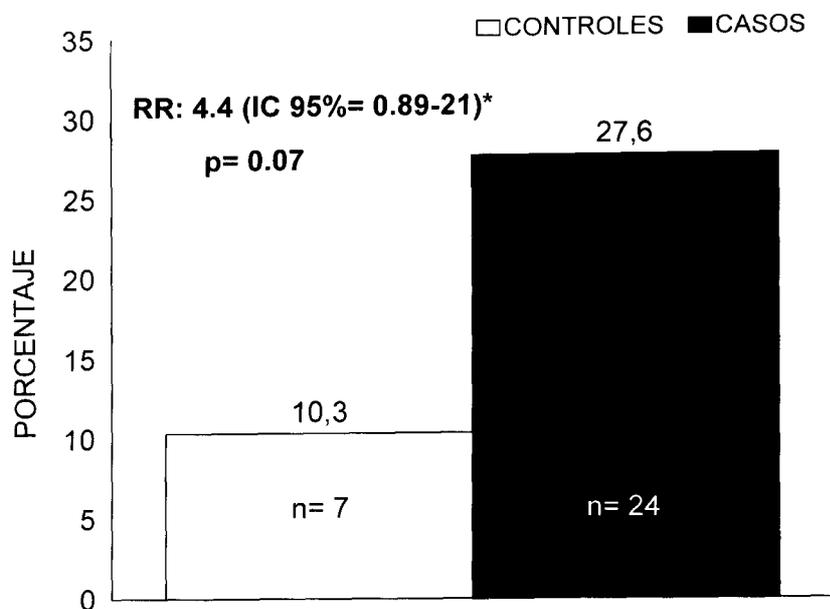


Fig. 6. Homocist(e)ína plasmática $\geq 16 \mu\text{mol/l}$ (20% superior de la distribución). Diferencia ajustada por regresión logística múltiple a edad, sexo, hipertensión, tabaquismo, diabetes y dislipemia.

corporados no permitió alcanzar un nivel estadísticamente significativo, si bien se observó una fuerte tendencia (Figura 6).

El análisis de los resultados por cuartiles de la distribución de la tHcy plasmática refleja un incremento gradual del riesgo a medida que aumenta su nivel ($p = 0,005$), acorde con resultados de publicaciones previas. (10, 11, 29, 30) El ajuste logístico conserva la tendencia de incremento gradual del riesgo, si bien los intervalos de confianza se amplían considerablemente, haciendo perder los niveles de significación estadística (Tabla 2). Ello es atribuible a la reducción correspondiente en el número de casos así considerados.

La presencia de los otros factores de riesgo analizados no influyó en el incremento del riesgo de SCA observado a mayores niveles de tHcy plasmática, salvo en la hipertensión arterial y la mayor edad (Tabla 3). Por el contrario, en "ausencia" de la mayoría de dichos factores, sí se observó un incremento significativo del riesgo con los aumentos en dichos niveles. Estos hallazgos sugieren que nuestros resultados no pueden ser explicados por la mayor prevalencia entre los casos del resto de los factores de riesgo considerados. Si bien ello concuerda con numerosos estudios previos, (8, 21, 23, 25, 27) datos recientes con mayor número de casos sugieren dicha asociación. (32) El incremento del riesgo en los sujetos de edad avanzada concuerda con los resultados de Nygard y colaboradores (32) y los obtenidos en la población añosa del estudio Framingham. (33)

Según el metaanálisis publicado por Boushey y colaboradores, (30) el *odds ratio* para un incremento

de la tHcy en $5 \mu\text{mol/l}$ fue de 1,6 (IC 95%: 1,4-1,7) entre los hombres y de 1,8 (IC 95%: 1,3-1,9) entre las mujeres. A nivel poblacional la hiperhomocist(e)inemia incrementa, según los autores, en un 10% el riesgo de contraer enfermedad coronaria. Nosotros seleccionamos una población de pacientes ingresados por SCA, de los cuales menos de una tercera parte cursaron IAM. El motivo de la incorporación de pacientes con angina inestable fue el de considerar que la misma comparte procesos fisiopatológicos comunes con los del infarto agudo de miocardio. En el SCA la ruptura de placa con activación plaquetaria y de la cascada de la coagulación, sumado a fenómenos de vasoconstricción coronaria, desempeñan un papel primordial. La ruptura de placa puede inestabilizar una angina de pecho estable, provocar un IAM o una muerte cardíaca súbita. No todas las placas que se rompen producen un SCA. La naturaleza del evento depende de la extensión del trombo formado sobre la placa fisurada. Para comprender mejor el SCA resulta importante conocer los mecanismos normales que operan en la pared del vaso. Las arterias coronarias normales se encuentran en un estado permanente de vasodilatación, tanto las plaquetas como la cascada de la coagulación y las células del músculo liso de la túnica media se encuentran inactivadas. Los mediadores endoteliales, como el óxido nítrico, la prostaciclina y el activador tisular del plasminógeno desempeñan un papel importante en este aspecto. La liberación continua de óxido nítrico y prostaciclina mantiene la circulación coronaria en un estado de vasodilatación e inhibición de diversas

interacciones a nivel de la pared del vaso. Otros mediadores del endotelio inhiben también la coagulación y la migración y proliferación de las células del músculo liso vascular. Por lo contrario, en pacientes con factores de riesgo cardiovasculares, y posiblemente también en aquellos con predisposición genética y edad avanzada, estos mecanismos se afectan y las respuestas vasoconstrictoras de las arterias coronarias aumentan, así como también la interacción entre las plaquetas y la pared del vaso, hay invasión de monocitos dentro de la subíntima con acúmulo lipídico y proliferación/migración de las células del músculo liso vascular.

La hiperhomocist(e)inemia parece provocar una sostenida agresión tóxica sobre las células endoteliales, posiblemente a través de un aumento del estrés oxidativo. Recientes estudios indican que la homocist(e)ína inhibe numerosos mecanismos anticoagulantes que operan en el endotelio vascular. El sistema enzimático de la proteína C parece ser una de las vías más importantes que intervienen en la anticoagulación de la sangre. La trombomodulina de las células endoteliales convierte a la trombina de procoagulante en anticoagulante, ya que el complejo así formado activa a la proteína C. Esta, en conjunto con la proteína S, actúa sobre la membrana de la célula endotelial inactivando a los factores Va y VIIIa. La homocist(e)ína interfiere con este proceso en la actividad anticoagulante de la antitrombina III y en las propiedades fibrinolíticas de la superficie endotelial, ya que inhibe su unión con el activador tisular del plasminógeno. Estas alteraciones de la función anticoagulante de la pared del vaso explicarían la ocurrencia de fenómenos de trombosis en la hiperhomocist(e)inemia. (31)

CONCLUSIONES

- La homocist(e)ína plasmática es un factor de riesgo independiente para el síndrome coronario agudo.
- El riesgo se incrementa, en forma gradual, a medida que aumentan sus niveles.
- Los clásicos factores de riesgo analizados no parecen tener influencia respecto del incremento del riesgo de síndrome coronario agudo, observado con la progresión en los niveles de la homocist(e)ína.

Implicancias clínicas

Numerosos estudios han demostrado que los niveles de homocist(e)ína plasmática pueden ser controlados con el aporte de folatos, piridoxina, cobalamina y/o betaína. (14, 30, 34) Futuros ensayos clínicos con estos agentes permitirán conocer la potencial repercusión beneficiosa de los mismos respecto de la enfermedad cardiovascular.

SUMMARY

PLASMA HOMOCYST(E)INE IN ACUTE CORONARY SYNDROME

Objective

The aim of this study was to assess whether plasma homocyst(e)ine is a risk factor for acute coronary syndrome.

Design

Case-control study.

Material and method

Levels 24-36 hours onset of acute coronary syndrome were compared with the levels in the controls after adjustment for the traditional coronary risk factors. The cases were 53 male and 34 female (mean age \pm SD 67.45 \pm 12.78) hospitalized with either myocardial infarction (n = 24) or unstable angina (n = 63). The patients were matched by sex and age with a group of 68 control subjects (42 male and 26 female) clinically free of vascular disease (mean age \pm SD 70.02 \pm 10.97). We estimated case-control relative risks by quartiles of the plasma homocyst(e)ine levels and tested for linear trends.

Results

Levels of plasma homocyst(e)ine were higher in cases than in controls (13.71 \pm 7.09 [SD] versus 11.29 \pm 5.23 μ mol/l; p = 0.03), after age, cholesterolemia, smoking, hypertension and diabetes were controlled for. There was a graded increase in the relative risk of acute coronary syndrome in the second, third, and fourth quartiles of the homocyst(e)ine distribution (relative risk = 1.65, 3.02, 3.26; trend p = 0.005) relative to the first. Of the 87 patients, 15 (17.24%) had homocyst(e)ine levels above the 95th percentile for the controls (20.5 μ mol/l), as compared with 4 of the controls (relative risk = 1.49; 95% CI: 1.13 to 1.98; p = 0.03).

Conclusions

These findings suggest that hyperhomocyst(e)inemia is a strong and independent risk factor for acute coronary syndrome. Moreover, data suggest that a graded risk for acute coronary syndrome is distributed across the entire distribution of plasma homocyst(e)ine levels.

Key words Acute coronary syndrome - Plasma homocyst(e)ine - Coronary risk factors - Case control study

Agradecimiento

Agradecemos el apoyo y la colaboración de las Becas Leonidas Trajtenberg para la realización de este estudio.

BIBLIOGRAFIA

1. Fuster V. Mechanisms leading to myocardial infarction: in-

- sights from studies of vascular biology. *Circulation* 1994; 90: 2126-2146.
2. Heller RF, Chinn S, Pedoe HD, Rose G. How well can we predict coronary heart disease? Findings in the United Kingdom Heart Disease Preventive Project. *Br Med J (Clin Res De)* 1984; 288: 1409-1411.
 3. Malinow MR. Homocyst(e)ine and arterial occlusive diseases. *J Intern Med* 1994; 236: 603-617.
 4. Stamlor JS, Slivka A. Biological chemistry of thiols in the vasculature and in vascular-related disease. *Nutr Rev* 1996; 54: 1-30.
 5. Mudd SH, Skovby F, Levy HL y col. The natural history of homocystinuria due to cystathionine β -synthase deficiency. *Am J Hum Genet* 1985; 37: 1-31.
 6. Mudd SH, Levy HL, Skovby F. Disorders of transsulfuration. *En: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D (eds). The metabolic and molecular bases of inherited disease (7th ed), Vol 1.* New York, McGraw-Hill, 1995; 1279-1327.
 7. Petri M, Roubenoff R, Dallal GE, Nadeau MR, Selhub J, Rosenberg IH. Plasma homocyst(e)ine as a risk factor for atherothrombotic events in systemic lupus erythematosus. *Lancet* 1996; 348: 1120-1124.
 8. Stampfer MJ, Malinow MR, Willett WC y col. A prospective study of plasma homocyst(e)ine and risk of myocardial infarction in US physicians. *JAMA* 1992; 268: 877-881.
 9. Alfthan G, Pekkanen J, Jauhiainen M y col. Relation of serum homocyst(e)ine and lipoprotein(a) concentration to atherosclerotic disease in a prospective finnish population based study. *Atherosclerosis* 1994; 106: 9-19.
 10. Arnesen E, Refsum H, Bonaa KH, Ueland PM, Forde OH, Nordrehaug JE. Serum total homocyst(e)ine and coronary heart disease. *Int J Epidemiol* 1995; 24: 704-709.
 11. Nygard O, Nordrehaug JE, Refsum H, Ueland PM, Farstad M, Vollset SE. Plasma homocyst(e)ine levels and mortality in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med* 1997; 337: 230-236.
 12. Anderson A, Isaksson A, Brattstrom L, Israelsson B, Hultberg B. Influence of hydrolysis on plasma homocyst(e)ine determination in healthy subjects and patients with myocardial infarction. *Atherosclerosis* 1991; 88: 143-151.
 13. Israelsson B, Brattstrom LE, Hultberg B. Homocyst(e)ine and myocardial infarction. *Atherosclerosis* 1988; 71: 227-233.
 14. Landgren F, Israelsson B, Lindgren A, Hultberg B, Andersson A, Brattstrom L. Plasma homocyst(e)ine in acute myocardial infarction: homocyst(e)ine-lowering effect of folic acid. *J Intern Med* 1995; 237: 381-388.
 15. Pancharuniti N, Lewis CA, Sauberlich HE y col. Plasma homocyst(e)ine, folate, and vitamin B-12 concentration and risk for early-onset coronary artery disease. *Am J Clin Nutr* 1994; 59: 940-948.
 16. Schmitz C, Lindpaintner K, Verhoef P, Gaziano JM, Buring J. Genetic polymorphism of methylenetetrahydrofolate reductase and myocardial infarction. A case-control study. *Circulation* 1996; 94: 1812-1814.
 17. Egerton W, Silberberg J, Crooks R, Ray C, Xie L, Dudman N. Serial measures of plasma homocyst(e)ine after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1996; 77: 759-761.
 18. Verhoef P, Stampfer MJ, Buring JE, Gaziano JM, Allen RH, Stabler SP y col. Homocyst(e)ine metabolism and risk of myocardial infarction: relation with vitamins B6, B12, and folate. *Am J Epidemiol* 1996; 143: 845-859.
 19. Malinow MR, Kang SS, Taylor LM y col. Prevalence of hyperhomocyst(e)inemia in patients with peripheral arterial occlusive disease. *Circulation* 1989; 79: 1180-1188.
 20. Fridman O, D'Eramo JL, Romo HP, Feierstein C, Finkelstein AE. Homocist(e)ína plasmática por HPLC y detección electroquímica con electrodo de "glassy-carbon". XXXI Reunión Anual de la Sociedad Argentina de Investigación Bioquímica. Villa Giardino, Córdoba. Libro de Resúmenes: M 126.
 21. Wilcken DEL, Wilcken B. The pathogenesis of coronary artery disease: a possible role for methionine metabolism. *J Clin Invest* 1976; 57: 1079-1082.
 22. Wu LL, Wu J, Hunt SC y col. Plasma homocyst(e)ine as a risk factor for early familial coronary artery disease. *Clin Chem* 1994; 40: 552-561.
 23. Genest JJ, Mc Namara JR, Salem DN, Wilson PWF, Schaefer EJ, Malinow MR. Plasma homocyst(e)ine levels in men with premature coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1990; 16: 1114-1119.
 24. Ubbink JB, Vermaak WJH, Bennett JM, Becker PJ, van Staden DA, Bissbort S. The prevalence of homocyst(e)inemia and hypercholesterolemia in angiographically defined coronary heart disease. *Klin Wochenschr* 1991; 69: 527-534.
 25. Clarke R, Daly L, Robinson K y col. Hyperhomocyst(e)inemia: an independent risk factor for vascular disease. *N Engl J Med* 1991; 324: 1149-1155.
 26. Graham I. Interactions between homocyst(e)inaemia and conventional risk factors in vascular disease. *Eur Heart J* 1994; 15 (Suppl): 530. Resumen.
 27. Malinow MR, Sexton G, Averbuch M, Grossman M, Wilson D, Upson B. Homocyst(e)inemia in daily practice. *Coron Artery Dis* 1990; 1: 215-220.
 28. Von Eckardstein A, Malinow MR, Upson B y col. Effects of age, lipoproteins, and hemostatic parameters on the role of homocyst(e)inemia as a cardiovascular risk factor in men. *Arterioscler Thromb* 1994; 14: 460-464.
 29. Graham IM, Daly LE, Refsum HM, Robinson K, Brattstrom LE, Ueland PM y col. Plasma homocyst(e)ine as a risk factor for vascular disease. The European Concerted Action Project. *JAMA* 1997; 277: 1775-1781.
 30. Boushey CJ, Beresford SAA, Omenn GS, Motulsky AG. A quantitative assessment of plasma homocyst(e)ine as a risk factor for vascular disease. Probable benefits of increasing folic acid intakes. *JAMA* 1995; 274: 1049-1057.
 31. Harpel PC, Zhang X, Borth W. Homocyst(e)ine and hemostasis: pathogenic mechanisms predisposing to thrombosis. *J Nutr* 1996; 126 (Suppl 4): 1285-1289.
 32. Nygard O, Vollset SE, Refsum H, Stensvold I y col. Total plasma homocyst(e)ine and cardiovascular risk profile. The Hordaland Homocysteine Study. *JAMA* 1995; 274: 1526-1533.
 33. Selhub J, Jacques P, Wilson P, Rush D, Rosenberg IH. Vitamin status and intake as primary determinants of homocyst(e)inemia in an elderly population. *JAMA* 1993; 270: 2693-2698.
 34. Malinow MR. Hyperhomocyst(e)inemia. A common and easily reversible risk factor for occlusive atherosclerosis. *Circulation* 1990; 81: 2004-2006.