

Curso 2004/05
CIENCIAS Y TECNOLOGÍAS/21
I.S.B.N.: 84-7756-659-3

JOSÉ JUAN VIÑA RODRÍGUEZ

**Hiperhomocisteinemia, factores de riesgo
y afectación cardiovascular en pacientes
de más de 65 años ingresados
en un servicio de medicina interna**

Directores

**FRANCISCO SANTOLARIA FERNÁNDEZ
ANTONIO MARTÍNEZ RIERA
EMILIO GONZÁLEZ REIMERS**



SOPORTES AUDIOVISUALES E INFORMÁTICOS
Serie Tesis Doctorales

**A mi familia y
amigos.
A Natalia por ser tan
maravillosa.**

AGRADECIMIENTOS.

Quiero expresar mi agradecimiento a mis directores de tesis:

Al Dr. Francisco Santolaria Fernández, por su infinita dedicación y constancia. Por su enorme paciencia, por su disposición siempre incondicional, por ser un ejemplo a seguir (creo inalcanzable). Ha sido un honor haber trabajado junto a él durante años; siempre le estaré agradecido. El estudio no se hubiera realizado sin su gran colaboración.

Al Dr. Antonio Martínez Riera por su gran ayuda, trabajo y colaboración en el estudio.

Al Dr. Emilio González Reimers por su colaboración, por su sabiduría y buenos consejos.

A los compañeros y amigos del Servicio de Medicina Interna, con quienes he compartido cinco años maravillosos de trabajo y amistad. Les agradezco su gran colaboración en el estudio.

Al personal del Servicio de Enfermería por su atención y ayuda incondicional.

A todo el personal del Servicio de Laboratorio Central del Hospital Universitario de Canarias.

A Natalia por su gran ayuda y comprensión.

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN

1

1.- METABOLISMO DE LA HOMOCISTEÍNA	2
2.- HIPERHOMOCISTEINEMIA	5
2.1.- HIPERHOMOCISTEINEMIA DE ORIGEN GENÉTICO.....	5
2.2.- HIPERHOMOCISTEINEMIA POR DEFICIENCIAS NUTRICIONALES.....	6
2.3.- OTRAS CAUSAS DE HIPERHOMOCISTEINEMIA.....	6
3.- IMPORTANCIA DE LA HOMOCISTEÍNA COMO MECANISMO DE LA ALTERACIÓN DE LA PARED VASCULAR.....	8
4.- HIPERHOMOCISTEINEMIA COMO FACTOR DE RIESGO VASCULAR EPIDEMIOLOGÍA ..	10
4.1.- CARDIOPATÍA ISQUÉMICO CORONARIA.....	11
4.2.- ARTERIOSCLEROSIS Y TROMBOSIS CEREBRAL.....	12
4.3.- ENFERMEDAD VASCULAR PERIFÉRICA	13
5.- FACTORES QUE INFLUYEN EN EL AUMENTO DE LA HOMOCISTEÍNA	15
5.1.- HOMOCISTEÍNA Y SEXO.....	15
5.2.- HOMOCISTEÍNA EDAD.....	16
5.3.- HOMOCISTEÍNA, VITAMINA B12 Y ÁCIDO FÓLICO.....	17
5.4.- HOMOCISTEÍNA Y FUNCIÓN RENAL.....	18
5.5.- HOMOCISTEÍNA, PROTEÍNAS PLASMÁTICAS Y NUTRICIÓN.....	19
5.6.- HOMOCISTEÍNA Y DEMENCIA.....	20
5.7.- HOMOCISTEÍNA E INSUFICIENCIA CARDIACA CONGESTIVA.....	22
6.- HOMOCISTEÍNA Y PRONÓSTICO	24
7.- INFLUENCIA DE LOS FACTORES DE RIESGO VASCULAR EN EL PRONÓSTICO DE LOS PACIENTES HOSPITALIZADOS. EPIDEMIOLOGÍA INVERSA	26

OBJETIVOS

29

1.- ANTECEDENTES PERSONALES.....	33
1.1 FACTORES DE RIESGO VASCULAR.....	33
1.1.1. HIPERTENSIÓN ARTERIAL.....	33
1.1.2. DIABETES MELLITUS.....	33
1.1.3. HIPERLIPEMIA.....	33
1.1.4. TABAQUISMO.....	34
1.1.5. OBESIDAD.....	34
1.2. EVENTOS VASCULARES.....	34
1.2.1. CARDIOPATÍA ISQUÉMICA CORONARIA.....	34
1.2.2. ICTUS (ISQUÉMICO Y/O HEMORRÁGICO).....	34
1.2.3. ISQUEMIA EN MIEMBROS INFERIORES.....	34
1.3. OTROS ANTECEDENTES.....	35
1.3.1. INSUFICIENCIA CARDÍACA CONGESTIVA.....	35
1.3.2. ENFERMEDAD PULMONAR OBSTRUCTIVA CRÓNICA.....	35
1.3.3. CONSUMO EXCESIVO DE ALCOHOL.....	35
1.3.4. DEMENCIA.....	36
1.3.5. NEOPLASIAS.....	36
1.3.6. INFECCIONES.....	36
2.- ENCUESTA NUTRICIONAL.....	37
3.- EXPLORACIÓN FÍSICA.....	37
4.- ESCALA DE DEMENCIA.....	38
5.- ELECTROCARDIOGRAMA.....	38
6.- DETERMINACIONES DE LABORATORIO.....	38
7.- SUPERVIVENCIA.....	39
8.- GRUPO CONTROL.....	39
9.- MÉTODO ESTADÍSTICO.....	40

RESULTADOS	41
-------------------	-----------

1.- ¿DE QUÉ DEPENDE LA HOMOCISTEÍNA?. HOMOCISTEÍNA Y SEXO	46
2.- ¿DE QUÉ DEPENDE LA HOMOCISTEÍNA?. ESTUDIO DE CORRELACIÓN	53
3.- FACTORES DE RIESGO VASCULAR Y EVENTOS	63
4.- ANÁLISIS DE CADA UNO DE LOS FACTORES DE RIESGO VASCULAR	67
4.1.- HIPERTENSIÓN ARTERIAL	67
4.2.- HIPERLIPEMIA	70
4.3.- DIABETES MELLITUS	73
4.4.- OBESIDAD	76
4.5.- TABAQUISMO	79
5.- ANÁLISIS DE CADA UNO DE LOS EVENTOS VASCULARES	82
5.1.- ENFERMEDAD VASCULAR PERIFÉRICA.....	82
5.2.- ACCIDENTE CEREBRO VASCULAR.....	85
5.3.- INFARTO DE MIOCARDIO.....	88
6.- FIBRILACIÓN AURICULAR	91
7.- INSUFICIENCIA CARDIACA CONGESTIVA	94
8.- DETERIORO COGNITIVO	102
9.- SEPSIS	106
10.- EPOC Y CÁNCER	115
11.- NUTRICIÓN	116
12.- RELACIÓN ENTRE VITAMINA B12, ÁCIDO FÓLICO Y HOMOCISTEÍNA	119
13.- ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA	121
13.1.- ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA GLOBAL	121
13.2.- ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA Y SEXO	121
13.3.- ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA Y EDAD	122
13.4.- HOMOCISTEÍNA Y SUPERVIVENCIA	123
13.5.- SUPERVIVENCIA Y RIESGO VASCULAR	127
13.5.1.- OBESIDAD	127
13.5.2.- HIPERTENSIÓN ARTERIAL.....	127
13.5.3.- DIABETES MELLITUS	128
13.5.4.- TABAQUISMO	128
13.5.5.- HIPERLIPEMIA	129
13.6.- SUPERVIVENCIA Y EVENTOS VASCULARES	130
13.6.1.- ACCIDENTE CEREBRO VASCULAR	130
13.6.2.- INFARTO DE MIOCARDIO	130
13.6.3.- ENFERMEDAD VASCULAR PERIFÉRICA	131
13.6.4.- INFARTO DE MIOCARDIO Y ACV	131
13.6.5.- ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR	132

ÍNDICE

13.7.- SUPERVIVENCIA Y NUTRICIÓN	133
13.7.1.- ALIMENTACIÓN IRREGULAR.....	133
13.7.2.- VITAMINA B12.....	133
13.7.3.- ÁCIDO FÓLICO.....	134
13.7.4.- ÍNDICE DE MASA CORPORAL.....	134
13.7.5.- PERÍMETRO BRAQUIAL.....	135
13.7.6.- ÁREA MUSCULAR DEL BRAZO.....	136
13.7.7.- VALORACIÓN NUTRICIONAL SUBJETIVA.....	136
13.7.8.- LÍPIDOS.....	138
13.7.9.- LINFOCITOS.....	140
13.7.10.- ALBÚMINA.....	141
13.7.11.- PREALBÚMINA.....	142
13.7.12.- BUN.....	142
13.7.13.- CREATININA.....	143
13.8.- SUPERVIVENCIA EN RELACIÓN CON LA DISFUNCIÓN DE ÓRGANOS	144
13.8.1.- APARATO VASCULAR.....	144
13.8.2.- HÍGADO. TIEMPO DE PROTROMBINA.....	145
13.8.3.- RIÑÓN.....	145
13.8.4.- DETERIORO COGNITIVO.....	147
13.8.5.- CORAZÓN.....	148
13.8.6.- HEMOGLOBINA.....	149
13.9.- REACCIÓN DE FASE AGUDA	150
13.9.1.- SEPSIS.....	150
13.9.2.- NEUTRÓFILOS.....	150
13.9.3.- ALBÚMINA.....	151
13.10.- CÁNCER.....	152
13.11.- ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA.....	153
13.12.- ¿POR QUÉ TIENEN MÁS MORTALIDAD LOS PACIENTES CON HOMOCISTEÍNA BAJA?.....	154
13.13.- ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA CON COVARIANTES. REGRESIÓN DE COX.....	159

ÍNDICE

DISCUSIÓN	160
1.- PREVALENCIA DE HIPERHOMOCISTEINEMIA.....	163
2.- ¿DE QUÉ DEPENDE LA HOMOCISTEÍNA?.....	167
2.1.- EDAD.....	167
2.2.- SEXO.....	168
2.3.- VITAMINAS.....	168
2.4.- PROTEÍNAS PLASMÁTICAS Y NUTRICIÓN.....	170
2.5.- FUNCIÓN RENAL, CREATININA Y BUN.....	172
3.- LA HOMOCISTEÍNA COMO FACTOR DE RIESGO VASCULAR.....	174
4.- HOMOCISTEÍNA E INSUFICIENCIA CARDIACA CONGESTIVA.....	177
5.- RELACIÓN ENTRE HOMOCISTEÍNA Y DEMENCIA.....	180
6.- SUPERVIVENCIA.....	182
CONCLUSIONES	190
BIBLIOGRAFÍA	194

INTRODUCCIÓN

HOMOCISTEÍNA:**1. METABOLISMO DE LA HOMOCISTEÍNA.**

La homocisteína es un aminoácido azufrado que se forma a partir de la metionina, aminoácido esencial que, aparte de ser precursor y componente de péptidos y proteínas, desempeña una importante función metabólica al participar en un sistema de transferencia de grupos metilo. La metionina cede su grupo metilo en una reacción catalizada por una metil-transferasa, y da lugar a la S-adenosilhomocisteína, la cual se desprende por hidrólisis de la adenosina, y se obtiene homocisteína libre.

La homocisteína se metaboliza fundamentalmente por dos vías: la remetilación y la transulfuración (Jaconsen et al, 1998; Welch et al, 1998; Miner et al, 1997; Henning et al,1999).

La vía de remetilación permite la recuperación de metionina mediante dos rutas de transferencia de un grupo metilo:

a.- Desde la betaína se transfiere un grupo metilo a la homocisteína. En esta reacción, catalizada por la betaína-homocisteína metiltransferasa, la homocisteína se transforma en metionina y la betaína lo hace en dimetilglicina.

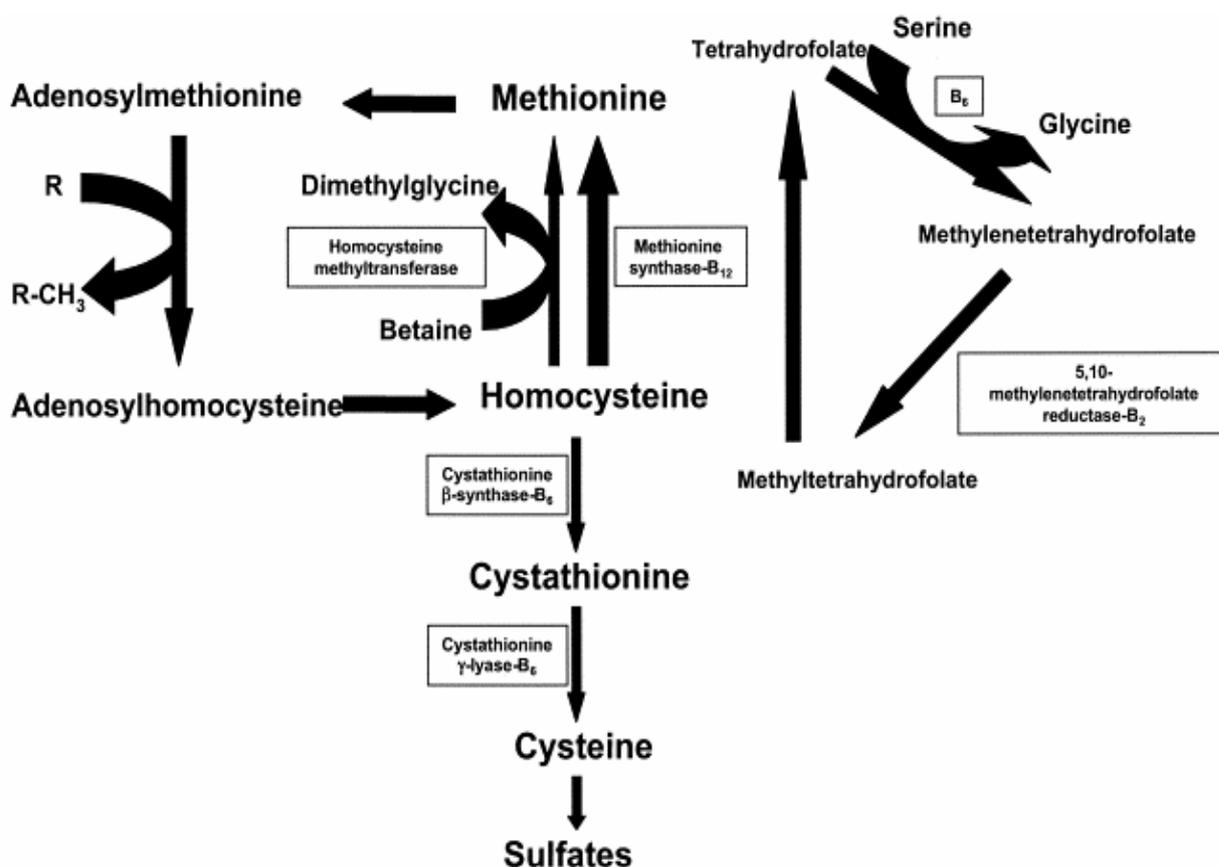
b.- Desde el 5-metiltetrahidrofolato, el mayor donador de unidades metilo en la reconversión de homocisteína a metionina (sintetizado a partir del 5,10-metilenotetrahidrofolato por la enzima metilenotetrahidrofolato reductasa), se transfiere el grupo metilo a la homocisteína. En esta 2ª ruta, catalizada por la 5-

metiltetrahidrofolato-homocisteína-S-metiltransferasa o metionina sintasa, el coenzima enzimático necesario es la metilcobalamina (forma coenzimática de la vitamina B12).

La vía de transulfuración representa una alternativa en caso de que la metionina esté en relativo exceso en el organismo y no se requiera su recuperación, y permite la síntesis del aminoácido cisteína. Su reacción clave es catalizada por la cistationina B-sintasa, que tiene como grupo prostético al fosfato de piridoxal, derivado de la vitamina B6.

Existen otros posibles destinos metabólicos de la homocisteína:

1. Por oxidación, dos moléculas de homocisteína se condensan mediante la formación de un puente disulfuro y se obtiene la homocistina.
2. La formación de puentes disulfuro puede ocurrir con otros metabolitos que posean grupo tiol, ésto pasa fundamentalmente con la cisteína, y se obtienen disulfuros mixtos de homocisteína con cisteína libre o con restos de cisteína de péptidos y proteínas. A esta última variante se la conoce como homocisteína ligada a proteínas, que es la forma predominante de la homocisteína circulante. (Ueland et al, 1995; Jaconsen et al, 1998; Welch et al, 1998).
3. Otra posibilidad es que por pérdida de una molécula de agua se obtenga la tiolactona de homocisteína (Welch et al, 1998).
4. Finalmente existe una vía específica en las células endoteliales que implica al óxido nítrico, que en presencia de oxígeno reacciona con el grupo sulfhidrilo de la homocisteína y forma la S-nitroso homocisteína (Stamler JS et al, 1993).



En el laboratorio habitualmente se mide la homocisteína total que comprende la homocisteína unida a proteínas (70-90%), la homocistina libre (5-10%), la homocisteína-cisteína (5-10%) y sólo alrededor del 1% la homocisteína reducida (Jaconsen et al, 1998; Welch et al, 1998). La homocisteína no ligada a proteínas es filtrada en los glomérulos renales, y la mayor parte es reabsorbida en los túbulos renales, por lo que sólo muy pequeñas cantidades se excretan por la orina (Dronenberg et al, 1998).

Las concentraciones plasmáticas normales de homocisteína tienen un rango de 5 a 15 $\mu\text{mol/l}$. Los valores tienden a ser mayores en el sexo masculino y se elevan con la edad en ambos sexos. Las personas con hiperhomocisteinemia son aquellas que tienen valores en ayunas superiores a 15 $\mu\text{mol/l}$ (Ventura et al 2001; Ravaglia et al, 2003). El aumento de la homocisteína se clasifica en moderado (15 a 30 $\mu\text{mol/l}$), intermedio (31 a 100 $\mu\text{mol/l}$) y grave (superiores a 100 $\mu\text{mol/l}$). (Malinow et al, 1999).

2. HIPERHOMOCISTEINEMIA.

Se pueden plantear tres grupos de causas entre las que se encuentran las de origen genético, por deficiencias nutricionales y otras.

1. Hiperhomocisteinemia de origen genético:

Homocistinuria congénita (homocistinuria I o clásica): Error congénito del metabolismo en el cual hay una deficiencia de la cistationina B-sintasa, la principal vía de transulfuración. Se caracteriza por hiperhomocisteinemia grave de hasta 500 $\mu\text{mol/l}$ en ayunas, con homocistinuria y aterosclerosis prematura con mal pronóstico. Patrón autosómico recesivo. Cuadro bastante raro. Los pacientes heterocigóticos desarrollan sólo una hiperhomocisteinemia entre moderada e intermedia.

Deficiencia de la N5,N10-metilentetrahidrofolato reductasa (homocistinuria II): Los pacientes homocigóticos con deficiencia de esta enzima de la vía de remetilación desarrollan también una hiperhomocisteinemia grave con un pronóstico incierto debido a la ausencia total de una terapéutica efectiva.

Variante termolábil de la N5,N10-metilentetrahidrofolato reductasa: Existe una variante de dicha enzima con actividad disminuida, causada por una mutación puntiforme (677 C por T) que produce una sustitución de valina por alanina. Los homocigotos presentan hiperhomocisteinemia moderada o intermedia y se ha planteado su posible relación con los defectos del tubo neural.

Errores innatos del metabolismo de la vitamina B12: alteraciones de origen genético de la absorción, el transporte y la activación de la cobalamina, que traen como consecuencia una reducción de la actividad de la metionina sintasa y por ende hiperhomocisteinemia.

2. Hiperhomocisteinemia por deficiencias nutricionales:

Hasta el presente se conoce que la deficiencia individual o combinada de tres vitaminas del complejo B, la B12, el ácido fólico y la B6 puede ser causa de hiperhomocisteinemia, lo cual es lógico al considerar la participación de los cofactores derivados de estas vitaminas en las dos principales vías metabólicas de la homocisteína. Existe por tanto, una correlación negativa entre los niveles de ácido fólico, vitaminas B12 y vitamina B6 y los valores plasmáticos de homocisteína (Ducloux et al, 2000; Lim et al, 2002; Miller et al, 2003; Marengoni et al, 2004; Montaudon et al, 2004; James et al, 2004). Los pacientes afectados de anemia perniciosa, atrofia gástrica o síndrome de malabsorción tienen niveles más elevados de homocisteína plasmática.

3. Otras causas de hiperhomocisteinemia:

Los valores de homocisteína plasmática tienden a ser mayores en el sexo masculino, en la mujer aumenta tras la menopausia y se elevan con la edad en ambos sexos:

-Insuficiencia renal crónica: El mecanismo por el que la homocisteína aumenta en pacientes con insuficiencia renal crónica no está del todo claro, pero se piensa que es debido a una disminución del aclaramiento y metabolización renal de la misma y/o a un descenso de la metabolización extrarrenal por retención de sustancias inhibitorias (Francis et al, 2004; Friedman et al, 2001).

-Drogas o fármacos: Se sabe que el metotrexate, droga anticancerosa, tiene una potente acción inhibitoria de la folato reductasa, enzima clave en la activación del ácido fólico. La fenitoína (difenilhidantoína), anticonvulsivante, produce interferencia con el metabolismo del ácido fólico, lo que explica la hiperhomocisteinemia moderada observada durante su uso terapéutico. La teofilina, de la familia de las metilxantinas, puede causar hiperhomocisteinemia por interferir en la síntesis de piridoxal fosfato, la forma coenzimática de la vitamina B6. La niacina, colestiramina y colestipol por alteración de la absorción de ácido fólico. Otras drogas que pueden elevar los niveles plasmáticos de homocisteína son: la carbamazepina, anticonceptivos orales, ciclosporina A y metformina.

-Enfermedades neoplásicas: Se han documentado altas concentraciones de homocisteína plasmática en pacientes con diferentes tipos de carcinoma, fundamentalmente de mama, ovario y páncreas; así como en casos de leucemia linfoblástica aguda. Esto puede explicarse por el tratamiento de estas enfermedades con inhibidores del ácido fólico.

-Hábitos tóxicos: El tabaquismo y consumo excesivo de café parece interferir con la síntesis de piridoxal fosfato (asociación encontrada en el estudio Hordaland en Noruega). También el alcoholismo crónico puede producir aumento de la homocisteína plasmática debido a los déficits nutricionales asociados a dicho hábito (De la Vega, 2001; Carmel et al, 2002).

-Hipotiroidismo: No está clara la asociación entre la disminución de las hormonas tiroideas con el aumento de la concentración de la homocisteína plasmática.

3. IMPORTANCIA DE LA HOMOCISTEÍNA COMO MECANISMO DE ALTERACIÓN DE LA PARED VASCULAR.

Estudios con animales de experimentación, y algunas investigaciones clínicas han tratado de establecer los mecanismos íntimos de la posible relación causa-efecto entre hiperhomocisteinemia y aterogénesis (Adachi et al, 2002; Temple et al, 2000). Se hará un resumen de los posibles mecanismos por separado, aunque es evidente que más bien se trata de un conjunto de procesos entrelazados que conllevan a un daño estructural.

-Endotelio: La homocisteína produce una disfunción aguda y crónica endotelial debido a la autooxidación de dicha sustancia generando potentes radicales de oxígeno como son el anión superóxido, el peróxido de hidrógeno y el anión hidroxilo (Jacobsen et al, 1998; Welch et al, 1998; Stamler et al, 1993) lo que va a provocar: 1.- disfunción endotelial, con el consiguiente daño de la pared vascular y sus graves consecuencias como alteración de la regulación vasomotora, cambio del fenotipo antitrombótico, activación y agregación plaquetaria, aumento del depósito de calcio en la íntima arterial (Starkebaum et al, 1986); 2.- peroxidación de los lípidos y las lipoproteínas plasmáticas fundamentalmente de las LDL, con la formación de hidroxicolesteroles altamente aterogénicos; 3.- la degradación de ácidos grasos polinsaturados y la formación de lisolecitina con los consiguientes efectos citotóxicos y aterogénicos.

-Aumento del grosor de la íntima y capa media arterial: La homocisteína estimula el crecimiento de las células musculares lisas de la pared arterial y la síntesis de colágeno, debido probablemente a la síntesis de ciclina A, factor de crecimiento plaquetario, aumento de síntesis de fosfolípidos y activación de la proteínkinasa C.

-Rigidez de la pared arterial: Puede producirla a través de la proliferación de células musculares lisas, la síntesis de colágeno, y alteración de la composición del tejido elástico de la pared arterial (Arcaro et al, 2000). Además se ha visto que la homocisteína puede inactivar por oxidación al óxido nítrico por lo que contribuye a la rigidez de la pared arterial (Pruefer et al, 1999).

-Efecto sobre la coagulación: La homocisteína puede tener un efecto procoagulante por la inhibición de la actividad de la trombomodulina, por inactivación de la proteína C y de la antitrombina III. Además estimulan la expresión del gen del inhibidor del activador del plasminógeno. Asimismo, potencia la agregación plaquetaria e induce la expresión del factor tisular de los monocitos, principal activador de la cascada de la coagulación (Lentz et al, 1991; Harpel et al, 1996; Dhajuria et al, 2000).

Tras la exposición de los mecanismos fisiopatológicos de la hiperhomocisteinemia, se podría deducir que tras administrar a pacientes vitaminas B6, B12 y ácido fólico (reduciendo por tanto los niveles de homocisteína plasmática) debería existir una disminución de la lesión endotelial, del grosor y de la rigidez de la íntima y capa media de la pared arterial, así como una atenuación sobre los efectos en la coagulación, implicando todo ello una disminución de los eventos cardiovasculares. Se sabe que las vitaminas disminuyen la homocisteína, pero no se ha conseguido demostrar que la disminución de ésta de forma prolongada revierta el daño vascular.

4. HIPERHOMOCISTEINEMIA COMO FACTOR DE RIESGO VASCULAR. EPIDEMIOLOGÍA.

La homocisteína es considerada actualmente un factor de riesgo cardiovascular condicional.

Los factores de riesgo cardiovascular pueden ser clasificados en las siguientes categorías: causales, predisponentes y condicionales. Los factores de riesgo causales, también denominados principales, mayores, clásicos o independientes, son aquellos que en el estudio de Framingham se correlacionaron, de forma independiente, con todas las formas de enfermedad aterotrombótica, aunque con más fuerza y consistencia con la cardiopatía coronaria. Su prevalencia es relativamente alta e incluyen: edad, hipertensión arterial, aumento de la concentración sérica de colesterol total o colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad (LDL), descenso del colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad (HDL), obesidad, diabetes mellitus y tabaquismo. Por todo ello, estos factores constituyen la base de la valoración global del riesgo cardiovascular.

Los factores de riesgo predisponentes, contribuyen al desarrollo de los factores causales y condicionales. Son la historia de cardiopatía coronaria prematura en familiares de primer grado (hombres menores de 55 años y mujeres menores de 65 años), sexo masculino y otros (étnicos y psicosociales). La resistencia a la insulina (muy influida por la obesidad) ha sido incluida recientemente en este grupo, ya que podría contribuir de forma independiente al riesgo.

Y por último, están los factores de riesgo cardiovascular condicionales, también llamados provisionales, los cuales se han asociado con un aumento del riesgo de cardiopatía coronaria, quedando aún por definir adecuadamente su independencia y contribución cuantitativa mediante grandes estudios prospectivos. Por ello, no se consideran causales aunque son candidatos a serlo. Comprenden el aumento de la concentración sérica de triglicéridos, lipoproteína a, factores de coagulación como fibrinógeno e inhibidor-1 del activador del plasminógeno, persistencia de cierto nivel de

inflamación (por ejemplo, aumento de proteína C reactiva o de la IL-6) y la homocisteína.

Son muchos los artículos que ponen de manifiesto la relación entre la homocisteína y riesgo cardiovascular (Christen et al, 2000; De Bree et al, 2003; Dronenberg et al, 1998; Fanapour et al, 1999; Toole et al, 2004; Wilson et al, 2002), destacamos de entre ellos los siguientes:

Cardiopatía isquémico coronaria:

▪ Aronow et al (1997), estudian a 347 mujeres y 153 varones con una edad media de 81 años, y observan que la homocisteína es un factor de riesgo vascular independiente para la cardiopatía isquémica coronaria. Los varones y las mujeres con enfermedad coronaria tenían concentraciones plasmáticas de homocisteína superiores a 17 $\mu\text{mol/l}$ en un 43% y 37% respectivamente, en comparación con aquellos que no tenían enfermedad coronaria, 18% y 12% respectivamente. Tras un seguimiento de 31 meses, se observó que las concentraciones elevadas de homocisteína eran un factor de riesgo independiente para la aparición de nuevos infartos, tanto en aquellos con cardiopatía isquémica conocida como en aquellos sin cardiopatía conocida; Aronow et al (2000).

▪ Bor-Jen Lee et al (2003), en un estudio de 60 enfermos con estenosis de más del 70% de una arteria coronaria principal y otros 60 controles sin antecedentes de enfermedad coronaria y menos del 70% de oclusión de una arteria coronaria, observaron que los primeros tenían concentraciones más elevadas de homocisteína (13.9 $\mu\text{mol/l}$ y 9.1 $\mu\text{mol/l}$ respectivamente) y además que el ácido fólico estaba relacionado de forma inversa con la homocisteína y no con la vitamina B6 ni la B12.

▪ Nygard et al (1997), en un estudio de seguimiento durante 4 años y medio de 587 enfermos (edad media de 62 años) con cardiopatía isquémica demostrada por arteriografía, demostraron que la hiperhomocisteinemia era un factor de riesgo de mortalidad. La tasa de mortalidad era de 1 para aquellos con concentraciones de homocisteína inferiores a 9; de 1.9 para los que tenían concentraciones entre 9 y 14.9 $\mu\text{mol/l}$; de 2.8 para los pacientes con concentraciones de homocisteína entre 15 y 19.9 $\mu\text{mol/l}$ y de 4.5 para los de 20 $\mu\text{mol/l}$ o más.

▪ Nurk et al, (2002). En un estudio de cohortes, de 17321 varones y mujeres con dos grupos de edad al inicio del estudio: de 40 a 42 años y de 65 a 67 años con un seguimiento de 5 años y 3 meses, observaron que las concentraciones elevadas de homocisteína plasmática eran un factor de riesgo de mortalidad por enfermedad cardiovascular sólo en el grupo de más edad y especialmente en aquellos con enfermedad cardiovascular conocida; por lo que piensan que la homocisteína podría actuar juntos con los otros factores de riesgo vascular.

▪ Matetzky et al (2003) en un estudio de 157 pacientes con infarto agudo de miocardio, con edad media de 60 años, determinaron la homocisteína en las primeras 24 horas del episodio agudo y vieron que los pacientes que tenían concentraciones de homocisteína igual o mayores de 20 $\mu\text{mol/l}$ tenían más riesgo de padecer un nuevo infarto y mayor mortalidad en los 30 meses siguientes al infarto agudo, independientemente de otros factores de riesgo. Sin embargo, observaron que la extensión de la enfermedad coronaria al ingreso y la evolución intrahospitalaria no dependían de las concentraciones de homocisteína.

▪ Kark et al (1999), en un estudio de cohortes, en Jerusalén, de 1788 varones y mujeres (edad media de 65 años) y con un seguimiento de 11 años, observaron que la hiperhomocisteinemia era un factor de riesgo vascular significativo en ambos sexos para la mortalidad cardiovascular y mortalidad global.

▪ Kobori et al (2004) en un estudio de 197 pacientes con cardiopatía isquémica, a los que se les realizó de una arteriografía coronaria (excluyeron a aquellos pacientes con infarto agudo de miocardio) clasificados en función del número de vasos afectados, definidos éstos por una oclusión de más del 50%, encontraron que la homocisteína correlacionaba de forma positiva con el número de arterias coronarias afectadas.

Arteriosclerosis y trombosis cerebral:

▪ En el estudio Framingham, Bostom et al, (1999) demuestran que la homocisteína es un factor de riesgo independiente para el infarto cerebral. Estudiaron a 1947 hombres y mujeres con edad media de 70 años con un seguimiento de 13 años y observaron que el

riesgo relativo para un ACV isquémico de los pacientes que tenían concentraciones de homocisteína entre 9.26 y 11.43 $\mu\text{mol/l}$ frente a 4.13 y 9.25 era de 1.32; entre 11.44 y 14.23 $\mu\text{mol/l}$ frente a 4.13 y 9.25 era de 1.44 y entre 14.24 y 21.9 $\mu\text{mol/l}$ frente a 4.13 y 9.25 era de 1.82.

- El estudio de Aronow et al, (2000), en el que se sigue durante 31 meses a 500 personas de edad media de 81 años, demuestra que las concentraciones elevadas de homocisteína son un factor de riesgo independiente para padecer un ACV isquémico (riesgo de 1.08 por cada aumento de 1 $\mu\text{mol/l}$ de homocisteína).

- Stehouwer et al (1998), en un estudio de cohorte de 878 varones con una edad media de 71.5 años, observaron que el 31% tenían unas concentraciones plasmáticas de homocisteína superiores a 16 $\mu\text{mol/l}$. Además encontraron una asociación entre niveles altos de homocisteína y aumento de prevalencia de infarto de miocardio y también con el aumento de prevalencia de ictus isquémico y del riesgo de muerte en pacientes no hipertensos por enfermedad cerebrovascular. Sin embargo no hubo relación entre la homocisteína y el fallecimiento por cardiopatía isquémica coronaria; tampoco la hubo con el riesgo de desarrollar un primer infarto de miocardio ni de un primer ictus isquémico.

- Boysen et al (2003) siguieron durante 15 meses a 1039 pacientes con una edad media de 75 años que habían tenido un ictus, con el objetivo de averiguar si existía relación entre el aumento de la homocisteína plasmática medida en las primeras 24 horas del episodio agudo y la recurrencia del ictus. Observaron un aumento significativo de las concentraciones de homocisteína en aquellos 105 pacientes que presentaron un nuevo ictus con respecto a aquellos que no tuvieron una recurrencia del mismo. Además, los 909 pacientes que habían tenido un ictus isquémico, tenían de forma significativa la homocisteína más elevada que los 130 pacientes con ictus hemorrágico.

Enfermedad vascular periférica:

Varios estudios han descrito una relación entre el aumento de las concentraciones de homocisteína plasmática y la patología vascular periférica:

- Aronow et al (1998), en un estudio de 520 personas con edad media de 81 años vieron que el 49% de los varones con concentraciones de homocisteína elevadas tenían enfermedad vascular periférica; en cambio sólo el 18% de los que no tenían homocisteína elevada presentaban dicha enfermedad. Las mujeres tuvieron un resultado parecido, un 46% y 15% con y sin patología vascular periférica.

- Schofield et al (2003), observaron una relación significativa entre las concentraciones plasmáticas de homocisteína y la enfermedad vascular periférica en 89 pacientes con insuficiencia cardíaca grave antes de la realización de un trasplante cardíaco.

5. FACTORES QUE INFLUYEN EN EL AUMENTO DE LA HOMOCISTEÍNA:**A. HOMOCISTEÍNA Y SEXO:**

En la mayoría de los estudios realizados, los varones tienen concentraciones plasmáticas de homocisteína superiores a las mujeres tanto en condiciones fisiológicas como de enfermedad.

- Janson et al (2002), en un estudio realizado en Argentina, con 196 sujetos de más de 65 años no hospitalizados y sanos, encuentran que los varones y las mujeres tienen concentraciones medias de homocisteína de 15 $\mu\text{mol/l}$ y 13.2 $\mu\text{mol/l}$ respectivamente. Diagnosticaron hiperhomocisteinemia al 76.2% de los varones y al 66.4 % de las mujeres, resultados probablemente sobreestimados, ya que marcan el límite alto de la normalidad en un valor más bajo de homocisteína (13 $\mu\text{mol/l}$).

- Aronow et al, (1997), en un estudio que ya hemos comentado, estudiaron 347 mujeres y 153 varones con edad media de 81 años y observaron que los varones tenían concentraciones más elevadas de homocisteína plasmática (14.8 $\mu\text{mol/l}$ y 13.4 $\mu\text{mol/l}$ de media en varones y mujeres). El 43% de los varones con cardiopatía isquémica coronaria y el 18% sin enfermedad coronaria tenían concentraciones de homocisteína plasmática mayores de 17 $\mu\text{mol/L}$; en cambio, las mujeres con cardiopatía isquémica coronaria y sin ella tenían concentraciones de homocisteína superiores a 17 $\mu\text{mol/l}$ en un 37% y 12% respectivamente.

- Matetzky et al, (2003), en un estudio de 157 pacientes ingresados con edad media de 60 años y diagnóstico de infarto agudo de miocardio, observaron que los varones tenían concentraciones de homocisteína superiores (12 $\mu\text{mol/l}$) a las mujeres (7.6 $\mu\text{mol/l}$) en las primeras 24 horas tras el infarto.

- Ventura et al, (2001), en un estudio de 600 pacientes hospitalizados (264 varones y 336 mujeres) con edad media de 79 años, observaron que el 48% de los pacientes tenían concentraciones de homocisteína plasmática basal mayores de 15 $\mu\text{mol/l}$. La media

basal de homocisteína plasmática en los varones era de 18.2 $\mu\text{mol/l}$ y en las mujeres de 15.9 $\mu\text{mol/l}$, estas diferencias fueron significativas.

▪Marengoni et al (2004), estudiaron a 214 pacientes (el 77% eran mujeres) de más de 65 años ingresados en un hospital geriátrico del norte de Italia. El 74,2% de los varones y el 68,9% de las mujeres tenían hiperhomocisteinemia, refiriéndose a esta, cifras superiores a 12 $\mu\text{mol/l}$. La media de homocisteína plasmática era de $18.4 \pm 13.1 \mu\text{mol/l}$.

B. HOMOCISTEÍNA Y EDAD:

En diversos trabajos se ha puesto de manifiesto la correlación positiva entre la edad y la homocisteína plasmática (Hak et al, 2000).

▪La homocisteína aumenta hasta edades avanzadas. Malaguarnera et al (2004) en ancianos centenarios (54 sujetos de 100 a 107 años) refiere un aumento de las concentraciones de homocisteína con valores medios de 22 $\mu\text{mol/l}$ y también disminución de folatos y vitamina B12.

▪ Strassburg et al (2004), estudiaron a 252 personas con edades comprendidas entre 60 y 87 años y a 99 jóvenes entre 20 y 34 años. Observaron un aumento de la homocisteína en las personas de más edad con respecto a los jóvenes. Los mayores tenían concentraciones plasmáticas más bajas de vitamina B12, B6 y ácido fólico; además, en el grupo de personas mayores, la homocisteína correlacionaba con la edad con independencia de las concentraciones de vitaminas.

▪En un estudio realizado en el norte de Italia en un hospital geriátrico con pacientes de más de 65 años (Marengoni et al, 2004), vieron que la media de homocisteinemia fue de 18,4 $\mu\text{mol/l}$, además, observaron que la homocisteína aumentaba con la edad en esta población; los pacientes más jóvenes (65-74 años) tenían una media de 13.9 $\mu\text{mol/l}$ y los más viejos (más de 90 años) tenían 20.4 $\mu\text{mol/l}$.

C. HOMOCISTEÍNA, VITAMINA B12 Y ÁCIDO FÓLICO:

Como ya hemos mencionado previamente, la deficiencia individual o combinada de las vitaminas B12, B6 y ácido fólico, puede ser causa de hiperhomocisteinemia, lo cual es lógico al considerar la participación de estas vitaminas en las dos principales rutas metabólicas de la homocisteína (Anderson et al, 2004; Ardawi et al, 2002; Lee et al, 2003; Leon et al, 2004; Lim et al, 2002; Walkers et al, 2003; Mark et al, 2002; Mattson et al, 2002; Moleerergpoom et al, 2004; Sassi et al, 2002). Las más estudiadas han sido la vitamina B12 y ácido fólico.

▪En 600 pacientes hospitalizados, con una edad media de 79 años, (Ventura et al, 2001) observaron que las concentraciones plasmáticas de homocisteína correlacionaba de forma negativa con las concentraciones plasmáticas de ácido fólico.

▪Miller et al (2003) en un estudio de 1789 pacientes de más de 60 años, encontraron que la homocisteína depende de forma importante del ácido fólico y la vitamina B12.

▪Marengoni et al (2004), en un estudio de 214 pacientes de más de 65 años ingresados en un hospital geriátrico, vieron que el 24% tenían déficit de vitamina B12 o de ácido fólico. El 86% de estos pacientes tenían hiperhomocisteinemia (homocisteína plasmática mayor de 12 $\mu\text{mol/l}$) mientras que el 64% de los pacientes sin déficit de vitamina B12 ni de ácido fólico tenían hiperhomocisteinemia. Estas diferencias fueron significativas.

▪Ducloux et al (2000), en un estudio de 207 pacientes con insuficiencia renal crónica estable que habían sido trasplantados del riñón, observaron que la homocisteína correlacionaba de forma negativa con el ácido fólico.

▪Montaudon et al (2003), recogieron 196 pacientes (edad media de 85 años), estudiados por gastritis atrófica a los que se les realizó una endoscopia digestiva alta. Observaron que la hiperhomocisteinemia correlacionaba con el déficit de cobalamina.

▪ James et al (2004), en un estudio randomizado y doble ciego de 3680 pacientes con edad media de 66 años, que habían padecido un ACV isquémico y con un tiempo de seguimiento de 2 años, observaron que aquellos pacientes que recibían dosis terapéuticas de vitaminas B12, B6 y ácido fólico (1827 pacientes) tenían una reducción media de 2 $\mu\text{mol/l}$ de homocisteína con respecto a aquellos pacientes que recibían dosis muy bajas de vitaminas (1853 pacientes). Sin embargo, esto no repercutió en las incidencias de infarto agudo de miocardio, muerte, ni nuevos episodios de ictus isquémico.

▪ Strassburg et al (2004) estudiaron a 252 sujetos aparentemente sanos con edades comprendidas entre 60 y 87 años y a 99 jóvenes entre 20 y 34 años. Observaron que el aumento de la homocisteína en las personas de más edad con respecto a los jóvenes era debido a que los primeros tenían concentraciones plasmáticas más bajas de vitamina B12, B6 y ácido fólico; además, en el grupo de personas mayores, la homocisteína correlacionaba con la edad con independencia de las concentraciones de vitaminas.

▪ Lim et al (2002) estudiaron a 195 voluntarios sanos con edades comprendidas entre 23 y 72 años y observaron que la homocisteína correlacionaba de forma negativa con el ácido fólico y con la vitamina B12.

D. HOMOCISTEÍNA Y FUNCIÓN RENAL:

Muchos estudios avalan la relación entre el aumento de la homocisteína plasmática y el deterioro de la función renal (Perna et al, 2004; Samuelsson et al, 1999). Los pacientes con insuficiencia renal tienen cifras elevadas de homocisteína mucho más allá de los límites de la normalidad.

▪ Marengoni et al (2004), encontraron que la creatinina correlacionaba de forma positiva con la homocisteína, en 214 pacientes ingresados de más de 65 años.

▪ Miller et al (2003), en un estudio de 1789 sujetos de más de 60 años, encuentran que la homocisteína depende de forma importante de la creatinina; es decir, a mayor insuficiencia renal mayores son los niveles de homocisteína plasmática.

▪Schofield et al (2003), observaron una correlación positiva entre la homocisteína y el aumento de la creatinina en 89 pacientes con ICC grave antes de la realización de un trasplante cardíaco.

▪Ventura et al. (2001) encuentran una correlación positiva entre el empeoramiento de la función renal y las concentraciones plasmáticas de homocisteína.

▪Ducloux et al (2000), en un estudio prospectivo realizado en Francia de 207 pacientes con insuficiencia renal crónica estable que habían sido trasplantados del riñón y con una media de seguimiento de 21.2 meses, observaron que la homocisteína correlacionaba con la creatinina. Los pacientes tenían unas concentraciones medias de homocisteína de 21.1 $\mu\text{mol/l}$. Observaron además que los niveles elevados de homocisteína eran un factor de riesgo independiente para la aparición de eventos cardiovasculares (incidencia de los mismos del 14%).

▪Henning et al (1999), en un estudio con 40 pacientes con insuficiencia renal crónica y otros 50 pacientes en estadio avanzado de la misma en tratamiento sustitutivo con hemodiálisis, estudiaron las concentraciones plasmáticas de homocisteína, los productos de la ruta metabólica de transulfuración (cistationina, cisteína, ácido metilmalónico) y remetilación (metionina). Llegaron a la conclusión que la homocisteína y los productos de la vía de transulfuración correlacionaban con la creatinina; en cambio, ésta no correlacionó con la metionina.

E. HOMOCISTEÍNA, PROTEÍNAS PLASMÁTICAS Y NUTRICIÓN:

En diversos estudios (Ventura et al, 2001; Montaudon et al, 2003; Ingenbleek et al, 2002) ha sido demostrada la relación entre la desnutrición y la disminución de la albúmina con el aumento de la homocisteína plasmática. Los estados carenciales nutricionales implican déficit vitamínicos, entre ellos vitaminas B6, B12 y ácido fólico, y ello conlleva a incrementos de las concentraciones plasmáticas de homocisteína.

En cambio, otros estudios relacionan la desnutrición y con ello la hipoalbuminemia con descenso de las concentraciones de homocisteína plasmática, justificándolo porque

del 70% al 90% de la homocisteína circula por el plasma unida a la albúmina, por lo que en estados de hipoalbuminemia desciende la homocisteína.

▪Una de las conclusiones del estudio de Ventura et al (2001) en pacientes hospitalizados es la relación inversa entre la homocisteína y las concentraciones de albúmina plasmática.

▪Montaudon et al (2003), realizaron un estudio observacional, prospectivo, de 196 pacientes hospitalizados con edad media de 85 años y a los que se les iban a realizar una endoscopia digestiva alta. Observaron que el 45.4% de los pacientes tenían concentraciones plasmáticas de homocisteína superiores a 17 $\mu\text{mol/l}$, y que la hiperhomocisteinemia se asociaba a un status nutricional pobre y con bajas concentraciones plasmáticas de albúmina.

▪En cambio, Kalantar et al (2004) en un estudio de 367 pacientes en hemodiálisis, con una edad media de 54 años, observaron que la homocisteína correlacionaba con la albúmina y que los pacientes que tenían menos homocisteína y por lo tanto, menos albúmina, tenían peor supervivencia.

▪Suliman et al (2003), en pacientes con insuficiencia renal avanzada, encuentran una relación positiva entre homocisteína, malnutrición y albúmina.

▪Marengoni et al (2004) en un estudio de 214 pacientes ingresados de más de 65 años mediante análisis multivariante observaron que la albúmina correlacionaba de forma positiva con las concentraciones plasmáticas de homocisteína.

F . HOMOCISTEÍNA Y DEMENCIA.

Diversos estudios han demostrado una asociación entre hiperhomocisteinemia e ictus trombótico y ello conduce a una relación con la demencia vascular (Barba et al, 2000; Lindaren et al, 1995; McIlroy et al, 2002). También se ha relacionado la hiperhomocisteinemia con la demencia no vascular; es decir, con la enfermedad de Alzheimer (Clarke et al, 1998; Kado et al, 2002; Delpont et al, 2000; Duthie et al, 2002; Graban et al, 2003; Herrman et al, 2002; Korczyn, 2002; Wright et al, 2004).

▪Seshadri et al (2002) realizaron un estudio de cohortes de 667 mujeres y 425 varones con una edad media de 76 años y sin demencia al comienzo del estudio. Tras un tiempo de seguimiento de 8 años observaron que 111 personas fueron diagnosticados de demencia (10% del total) y 83 de ellos de enfermedad de Alzheimer. Mediante regresión de Cox se llegó a la conclusión de que el aumento en plasma de la homocisteína era un factor de riesgo independiente para el desarrollo de demencia tipo Alzheimer.

▪Ventura et al. (2001) en un estudio de 600 pacientes hospitalizados (edad media de 79 años), encontraron una relación entre el aumento de la concentración plasmática de homocisteína y el deterioro cognitivo, aunque lo interpretaron como un hallazgo secundario en relación con la edad, vitamina B12, ácido fólico, deterioro de la función renal, etc.

▪Ravaglia et al (2003) estudiaron a 345 sujetos aparentemente sanos, mayores de 65 años, con edad media de 71.8 años y compararon las cifras de homocisteína plasmática con un segundo grupo de 46 individuos de mayor edad también aparentemente sanos (edad media de 78.6 años). El primer grupo de pacientes tenía un test Mini Mental superior a 28 puntos y una concentración media de homocisteína plasmática de 11.9 $\mu\text{mol/l}$. El segundo grupo tenía un test mini mental de 24 puntos y la concentración media de homocisteína era de 14.5 $\mu\text{mol/l}$. Por tanto, llegaron a la conclusión de que existe una relación entre el aumento de la homocisteína y el deterioro cognitivo.

▪Prins et al (2002) en un estudio de 1077 pacientes ancianos no demenciados (The Rotterdam Scan Study) observaron que la homocisteína correlacionaba de forma positiva con el deterioro cognitivo y con una menor capacidad psicomotora. Además lo hacía de forma independiente de lo observado en el parénquima cerebral por pruebas de imagen.

▪Budge et al (2002) en un estudio de cohorte de 158 voluntarios ingleses entre 60 y 91 años, observaron que el peor estado cognitivo (valorado por el test Mini-Mental, la escala de depresión geriátrica y el test de Cambridge para enfermedades mentales) correlacionaba con el aumento de las concentraciones plasmáticas de homocisteína.

▪En 36 ancianos australianos aparentemente sanos se observó, tras la realización de un TAC, que aquellos pacientes con concentraciones de homocisteína más elevadas, tenían mayor atrofia cerebral central (dilatación ventricular); pero no hubo diferencias en cuanto a atrofia cortical. Sachdev et al (2003).

▪En el estudio latino del área de Sacramento, Miller et al (2003) evaluaron la relación entre las concentraciones plasmáticas de homocisteína y la función cognitiva de 1789 personas de más de 59 años. Tras un análisis de regresión múltiple controlando los factores de confusión como edad, sexo, educación, síntomas depresivos, función renal y concentraciones plasmáticas de vitamina B12 y ácido fólico, llegaron a la conclusión de que la homocisteína es un factor predictivo independiente, pero modesto en cuanto al deterioro cognitivo. Algunas variables demográficas, como la edad y la educación estaban más asociados a la función cognitiva que la homocisteína plasmática.

▪En cambio, Kalmijn et al (1999) estudiaron en 702 personas de 55 o más años de edad la posible asociación entre las concentraciones de homocisteína y el déficit cognitivo, y también con el deterioro cognitivo producido con el tiempo (media de 2.7 años de seguimiento) y no encontraron ninguna relación.

G. HOMOCISTEÍNA E INSUFICIENCIA CARDÍACA CONGESTIVA:

Los estudios acerca de la asociación entre homocisteína e insuficiencia cardíaca congestiva son pocos y recientes, ya que las primeras investigaciones no incluían en los análisis dicha relación. Son muchos los estudios epidemiológicos que han identificado la edad, el infarto de miocardio, la hipertensión, la enfermedad valvular, la diabetes mellitus y la obesidad como factores de riesgo para padecer insuficiencia cardíaca congestiva, mientras que la homocisteína se ha estudiado de forma marginal excepto en el estudio de Vasan.

▪Cook et al (2000) en un estudio destinado a valorar los marcadores de aterogénesis en pacientes con ICC y postrasplante cardíaco, refieren que tanto los pacientes trasplantados, como aquellos con ICC sin trasplante, tenían una elevación marcada de la homocisteína respecto a controles de similar sexo y edad. No encuentran diferencias en

la concentración de B12, o de folatos, pero sí un aumento de la renina. Atribuyen la elevación de la homocisteína a la hipoperfusión renal.

▪ Schofield et al (2003) recogieron a 89 pacientes con insuficiencia cardíaca grave antes de la realización de un trasplante cardíaco. La concentración media de homocisteína plasmática fue de 14.3 $\mu\text{mol/l}$. No encontraron diferencias entre los pacientes que tenían insuficiencia cardíaca por cardiopatía isquémica y aquellos con cardiopatía no isquémica (14.7 $\mu\text{mol/l}$ y 13.8 $\mu\text{mol/l}$ respectivamente). Encontraron una gran prevalencia de hiperhomocisteinemia (89%), pero probablemente este porcentaje tan alto esté sobreestimado, porque consideraron concentraciones de homocisteína normales por debajo de 9 $\mu\text{mol/l}$. Observaron una correlación positiva entre la homocisteína, la diabetes mellitus y la enfermedad vascular periférica. Llegaron a la conclusión de que la hiperhomocisteinemia es frecuente en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva y sin diferencias según la etiología de la insuficiencia cardíaca. Además, refieren que este aumento de la homocisteína podría estar en relación con la insuficiencia prerrenal.

▪ Vasan et al (2003) en un subgrupo de la cohorte de Framingham, 2491 sujetos sin antecedentes previos de infarto agudo de miocardio, con edad media de 72 años, de los que 1547 eran mujeres y con un tiempo de seguimiento de 8 años, observaron que el aumento de la homocisteína basal estaba relacionado con el desarrollo posterior de insuficiencia cardíaca congestiva. La distancia en el tiempo entre el aumento de la homocisteína basal y el desarrollo de la insuficiencia cardíaca congestiva sugiere una hipótesis causal. Sin embargo, podría plantearse que los individuos presentaran desde el principio una disfunción cardíaca subclínica y que además tuvieran un aumento de la homocisteína debida a hipoperfusión renal, también subclínica, y que estos sujetos pudieran desarrollar años después una ICC clínicamente evidente.

▪ Ventura et al (2001) también encontraron mayores concentraciones de homocisteína en los pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva.

6. HOMOCISTEÍNA Y PRONÓSTICO.

Los trabajos que han analizado el valor pronóstico de la homocisteína en la población general son estudios de cohortes y encuentran un aumento del riesgo a partir de las cifras más bajas de homocisteína. Tres estudios poblacionales, en sujetos de edad, demuestran la capacidad de la hiperhomocisteinemia para predecir una disminución de la supervivencia a largo plazo. Bostom et al (1999) siguen a 1933 sujetos ancianos (edad media 70 años) de la cohorte de Framingham. Después de una media de seguimiento de 10 años los sujetos con una homocisteína basal en el cuartil superior (más de 14.3 $\mu\text{mol/l}$) tenían mayor mortalidad (por cualquier causa) respecto a los otros tres cuartiles. Kark et al (1999) estudian a 1788 residentes de Jerusalén mayores de 50 años a los que siguen entre 9 y 11 años. Encuentran un aumento de la mortalidad, tanto de causa vascular como no, en relación con una homocisteína superior a 14 $\mu\text{mol/l}$ al comienzo del estudio. Los pacientes en el quintil más elevado tenían mayor mortalidad que los de los tres quintiles centrales y éstos que los del quintil inferior. Vollset et al (2001) estudian a 2127 varones y 2639 mujeres de la región de Hordaland (Noruega), cuya edad estaba entre 65 y 67 años. Tras una mediana de seguimiento de 4.1 años encuentran una relación estrecha entre el aumento de la cifra basal de homocisteína y la mortalidad por cualquier causa. En los tres estudios se realizaron ajustes controlando todas las posibles variables de confusión. Hay que destacar que la mortalidad aumenta de forma progresiva a partir de las cifras más bajas de homocisteína.

Aunque son muchos los estudios que relacionan en pacientes con insuficiencia renal crónica el aumento de la homocisteína con un peor pronóstico debido a mortalidad por riesgo vascular (Mustapha 1998, Buccianti 2002, Mallamanci 2004), en los últimos años al menos tres grupos de trabajo han relacionado las cifras bajas de homocisteína con una mayor mortalidad. En los tres casos los estudios han sido realizados en pacientes con insuficiencia renal crónica en hemodiálisis y, en dos de ellos, la disminución de la homocisteína se ha relacionado con un peor estado de nutrición y disminución de la albúmina del suero.

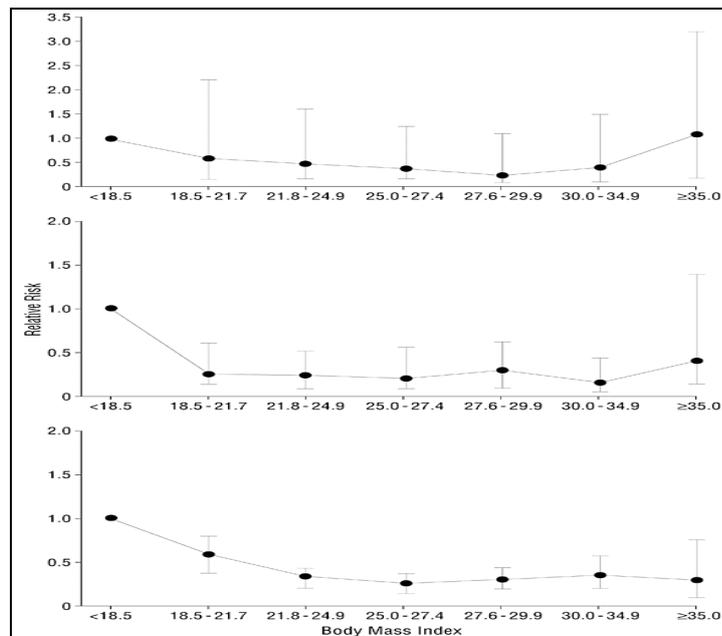
•Sirrs et al (1999), en un estudio de 88 enfermos seguidos durante 9 meses y destinado a analizar si la elevación de la homocisteína se relacionaba con trombosis

venosa en el acceso vascular en pacientes en hemodiálisis, además de encontrar una relación inversa entre homocisteína y los antecedentes de problemas en el acceso, refiere que la homocisteína tenía una relación inversa con la mortalidad: cuanto más baja la homocisteína, mayor era la mortalidad en los nueve meses siguientes.

▪Kalantar et al (2004) estudian a 367 pacientes en hemodiálisis, con una edad media de 54.5 años; la homocisteína media era de 24.4 $\mu\text{mol/l}$ y en el 94% la homocisteína era superior a 13.5 $\mu\text{mol/l}$. La homocisteína correlacionaba de forma directa con la albúmina y la prealbúmina. La mortalidad en el año siguiente fue mayor en aquellos cuya homocisteína basal se encontraba en el cuartil inferior en comparación con los otros tres cuartiles; atribuyen este hecho a una posible relación entre inflamación, desnutrición, hipoalbuminemia y disminución de la homocisteína.

▪Suliman et al (2000) estudian a 117 pacientes en hemodiálisis con una elevada prevalencia de malnutrición. La homocisteína correlacionaba directamente con la albúmina. Los pacientes con homocisteína menor de 24 $\mu\text{mol/l}$ tenían peor supervivencia. Relacionan estos hechos a través de un peor estado de nutrición, ingesta de proteínas y disminución de la albúmina sérica. También Suliman et al (2004) estudian a una cohorte de 250 pacientes con insuficiencia renal crónica a su entrada en diálisis y a los que siguen durante cuatro años. Los enfermos con problemas inflamatorios, diagnosticados por un aumento de la PCR, tenían más baja la homocisteína y la albúmina sérica. La homocisteína correlacionaba de forma positiva con la albúmina y negativa con la PCR. Los enfermos con desnutrición y problemas inflamatorios tenían la homocisteína más baja que los que sólo tenían desnutrición y la supervivencia fue peor en los que tenían la homocisteína más baja.

7. INFLUENCIA DE LOS FACTORES DE RIESGO VASCULAR EN EL PRONÓSTICO DE LOS PACIENTES HOSPITALIZADOS. EPIDEMIOLOGÍA INVERSA.

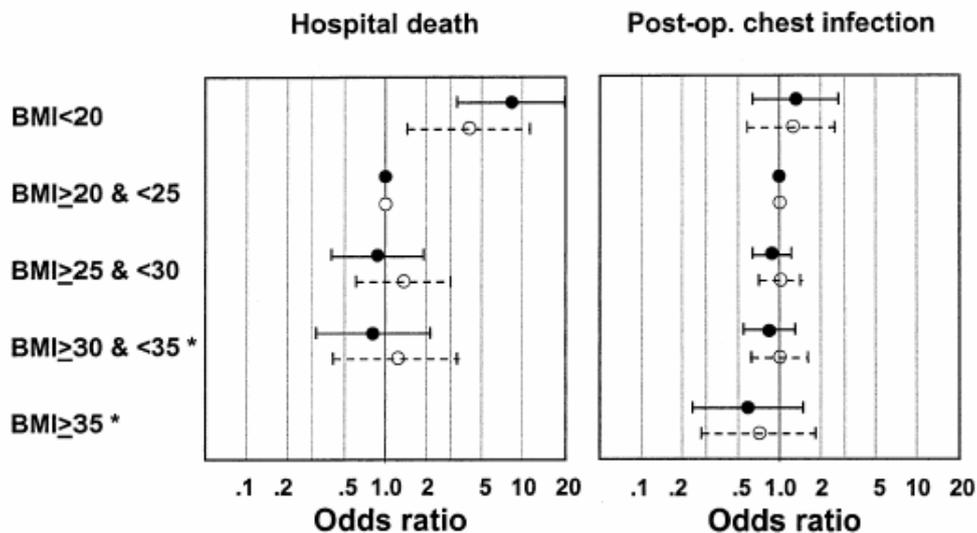


La figura analiza el riesgo relativo de fallecimiento por cualquier causa en función de la edad y el índice de masa corporal. La primera gráfica corresponde a pacientes de menos de 65 años; la gráfica del centro corresponde a pacientes de entre 65 a 74 años; y la última a pacientes de 75 o más años. El análisis se ha ajustado por sexo, índice de comorbilidad, incapacidad, deterioro cognitivo, tabaquismo y exceso de ingesta etílica. (Landi F et al. Arch Intern Med. 2000; 160: 2641-4).

En los últimos años se han venido publicando una serie de trabajos que cuestionan, en los pacientes hospitalizados, el valor pronóstico de algunos de los factores clásicos de riesgo vascular: obesidad, hipercolesterolemia e hipertensión arterial.

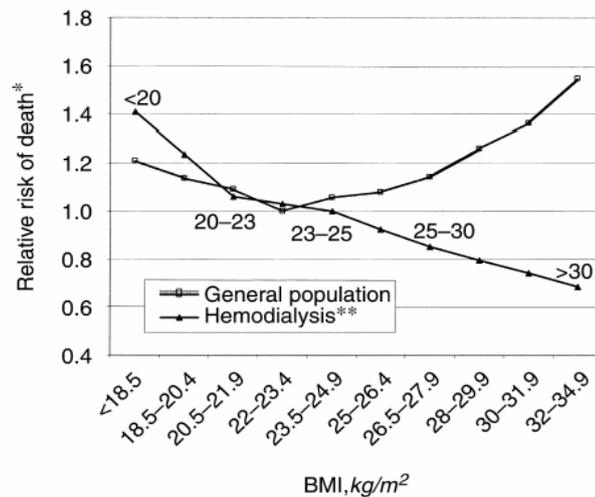
Rodríguez González et al (1992) estudian la supervivencia (3 años) de 231 pacientes con cardiopatía isquémica y encuentra que, aunque hay una tendencia general al exceso de grasa, la mortalidad se relaciona con la existencia de insuficiencia cardiaca y con un peor estado de nutrición. Horwich et al (2001) refieren que la obesidad en pacientes con ICC no parece perjudicial en cuanto a la supervivencia y que incluso parece jugar un papel protector. Landi et al (2000) en pacientes hospitalizados encuentran que la

mortalidad aumenta en los pacientes con IMC bajo (menor de 18.5) en relación con los sujetos con un peso normal. Respecto a la obesidad, los resultados difieren según la edad. En pacientes de más de 65 años y todavía más en los de más de 75, el tener un IMC superior a 30 no parece comportar un peor pronóstico.



- Reeves et al (2003) en pacientes a los que se realiza cirugía coronaria encuentra una mayor mortalidad en aquellos con un IMC inferior a 20. Curtis et al (2005) en pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva refieren que aquellos con un IMC con sobrepeso u obesidad tienen mejor supervivencia respecto a los que tienen un IMC normal (18.5-25), mientras que la peor supervivencia la presentan los pacientes desnutridos con un IMC < 18.5.

- Además de en los pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva y cardiopatía isquémica, la desnutrición se ha relacionado con un peor pronóstico en pacientes ancianos institucionalizados (Morales et al, 1991), en algunas neoplasias como el cáncer de pulmón (Martín et al, 1999; Alemán et al, 2002), en enfermos críticos (Hernández Plasencia et al, 1991; Tormo et al, 1999), en enfermos con SIRS y sepsis (Rodríguez Gaspar et al, 2001) y finalmente en enfermos con insuficiencia renal crónica en diálisis.



▪Kalantar et al (2003, 2004, 2005), en una extensa revisión del tema, refiere como paradójico que datos de nutrición en exceso, como son el aumento del peso y el aumento de las concentraciones de colesterol, que son perjudiciales para la población general, sean beneficiosos para los pacientes en diálisis. Lo atribuyen a un síndrome de malnutrición-inflamación: encuentran elevación de la PCR y de la IL-6 relacionada con la desnutrición.

Hay que destacar que la paradoja estaría entre la población general aparentemente sana, en la que la obesidad y la hipercolesterolemia serían perjudiciales a largo plazo, y diferentes grupos de enfermos: ancianos, cáncer, insuficiencia cardiaca, diálisis, sepsis... en los que un adecuado estado de nutrición es fundamental para hacer frente a la enfermedad. La desnutrición produce inmunosupresión y facilita la infección, por lo que la obesidad no sería otra cosa sino una garantía frente a la desnutrición y de ahí su efecto protector. Un sujeto obeso enfrentado a un problema inflamatorio, en teoría, ha de tardar más tiempo en desnutrirse.

Kalantar et al (2004) incluyen el mal pronóstico de la hipohomocisteinemia que se relaciona con desnutrición y con hipoalbuminemia.

No hemos encontrado referencias que relacionen homocisteína con sepsis.

OBJETIVOS

OBJETIVOS.

1. Estudiar la prevalencia de hiperhomocisteinemia en pacientes de más de 65 años ingresados en un servicio de medicina interna. Comparar la media con la de los sujetos de un grupo control.

2. Analizar de que factores depende la homocisteína:
 - Edad.
 - Sexo.
 - Consumo excesivo de alcohol.
 - Estado de nutrición, albúmina, prealbúmina.
 - Infecciones, sepsis.
 - Neoplasias.
 - Tabaco, alcohol.
 - Vitamina B12 y/o ácido fólico, creatinina.

3. Estudiar la relación entre las concentraciones plasmáticas de homocisteína y los factores de riesgo vascular.

4. Estudiar la relación entre la homocisteína y el haber sufrido eventos vasculares (infarto agudo de miocardio, ictus y arteriopatía periférica).

5. Estudiar la relación entre la homocisteína y el deterioro cognitivo.

6. Estudiar la relación entre la homocisteína y la insuficiencia cardíaca congestiva.

7. Ver si la homocisteína influye en la supervivencia a largo plazo y estudiar si es independiente de otros factores.

MATERIAL Y MÉTODOS.

MATERIAL Y MÉTODOS.

Se estudiaron, desde el año 2000 al 2003, 440 pacientes (241 varones y 199 mujeres) de más de 65 años (rango 65-101 años) ingresados por motivos diversos, en el Servicio de Medicina Interna del Hospital Universitario de Canarias.

Se recogieron los siguientes datos:

1. ANTECEDENTES PERSONALES.

a) Factores de riesgo vascular:

Hipertensión arterial: Historia previa de hipertensión arterial con o sin tratamiento médico. Además consideramos hipertensos a aquellos pacientes sin antecedentes conocidos y en los que durante su estancia se detectaran cifras tensionales de forma regular superiores a 140 mmHg de presión sistólica y 90 mmHg de presión diastólica sin fármacos o enfermedad aguda que lo justificaran (p.e., esteroides, insuficiencia renal aguda, etc.).

Diabetes mellitus: Aquellos ya diagnosticados en tratamiento con dieta, antidiabéticos orales o insulina, o con diagnóstico durante su estancia en el hospital; es decir, cifras repetidas de glucemia en ayunas superiores a 126 mg/dl y tras estabilización clínica.

Hiperlipemia: Consideramos que tenían hiperlipemia, a aquellos pacientes con antecedentes previos, con tratamiento médico y/o dietético, o a aquellos sin tratamiento por incumplimiento. Asimismo, también se incluyeron en este grupo a los que tenían durante el ingreso concentraciones plasmáticas repetidas de colesterol y triglicéridos superiores a 220 mg/dl y 160 mg/dl respectivamente.

Tabaquismo: Se consideraron fumadores a los actuales y a los antiguos.

Obesidad: Durante el ingreso, se pesó y se midió a los pacientes, y con ello calculamos el índice de masa corporal (IMC: peso (Kg)/talla² (m)). Diagnosticamos obesidad en aquellos pacientes que tenían un índice de masa corporal superior a 30 Kg/m². También consideramos obesos a aquellos que no se pudieron pesar pero tenían signos externos evidentes de exceso de grasa.

b) Eventos vasculares:

Cardiopatía isquémica coronaria (infarto de miocardio, angor estable e inestable): Registramos los infartos (49 de los 440 pacientes) que habían sufrido los pacientes del estudio mediante anamnesis, revisión de historia antigua y EKG al ingreso. Del mismo modo averiguamos si los pacientes tenían angina estable e inestable. Además, incluimos en este grupo a aquellos pacientes que se diagnosticaron de cardiopatía isquémica coronaria durante su estancia en el hospital. Ningún paciente de los del estudio había ingresado por un episodio agudo de infarto de miocardio.

Ictus isquémico: Por los antecedentes personales y la historia antigua clasificamos a los pacientes en aquellos que habían tenido un ictus isquémico o más y aquellos sin ictus. De la misma manera, clasificamos a los pacientes que habían tenido un ictus hemorrágico. Ningún paciente ingresó en nuestro servicio con el diagnóstico de ictus (isquémico o hemorrágico). Diagnosticamos en total a 76 pacientes con ictus isquémico y 5 con ictus hemorrágico.

Isquemia de miembros inferiores: A los que tenían historia de claudicación intermitente, junto con hallazgos en la exploración física sugestiva de obstrucción arterial (soplos femorales, cambios tróficos cutáneos, etc.) y/o estudio mediante pruebas de imágenes compatibles con el proceso (ecografía doppler, arteriografía.). Encontramos 37 pacientes con isquemia en miembros inferiores.

c) Otros antecedentes:

Insuficiencia cardíaca congestiva: De los 440 pacientes, 172 tenían insuficiencia cardíaca congestiva, diagnosticados por anamnesis y revisión de los antecedentes. El diagnóstico durante la estancia en nuestro centro lo realizamos siguiendo los criterios de Framingham para el diagnóstico de insuficiencia cardíaca congestiva; estos criterios se dividen en mayores (disnea paroxística nocturna, distensión venosa yugular, crepitantes, cardiomegalia, edema agudo de pulmón, ritmo de galope por tercer tono, presión venosa mayor de 16 cm H₂O, reflujo hepatoyugular positivo y pérdida de peso mayor de 4.5 Kg en 5 días como consecuencia del tratamiento), menores (edemas en miembros, tos nocturna, disnea de esfuerzo, hepatomegalia, derrame pleural, capacidad vital disminuida en un tercio y taquicardia con más de 119 latidos/minuto). Para establecer el diagnóstico de insuficiencia cardíaca congestiva según estos criterios, se necesitan como mínimo un criterio mayor y dos menores (Ho et al, 1993; Senni et al, 1998).

Enfermedad pulmonar obstructiva crónica: Los pacientes que diagnosticamos de esta enfermedad eran aquellos que ya tenían un diagnóstico establecido y/o estaban en tratamiento broncodilatador. Solían ser pacientes con una historia importante de hábito tabáquico, con clínica de dificultad respiratoria progresiva y/o tos crónica, con frecuentes recaídas por reagudización de su enfermedad; además revisamos la historia para asegurar que todos tuvieran una espirometría (FEV1 menor del 80% del valor teórico y FVC menor del 70% en valor absoluto). Muchos de los pacientes fueron diagnosticados al ingreso de bronquitis crónica por obstrucción al flujo aéreo e historia de tos y expectoración no atribuibles a otras causas. Al final, hemos diagnosticado a 83 pacientes de EPOC.

Consumo excesivo de alcohol: Diagnosticados 75 pacientes con historia actual o pasada de ingesta excesiva de alcohol (más de 80 gramos de alcohol al día en varones y más de 40 gramos al día en mujeres), durante más de 5 años.

Demencia: Pacientes con diagnóstico previo al ingreso o que al alta presentaran un deterioro cognitivo valorado por el test de Pfeiffer. Al ingreso y por los datos que nos referían los familiares, los cuales, la mayoría de las veces coincidían en que los pacientes tenían una disminución lenta y progresiva de la capacidad cognitiva. A todos los pacientes, previo al alta y una vez estabilizados de la patología aguda que motivó el ingreso les realizamos un test de Pfeiffer; diagnosticamos deterioro cognitivo cuando el Pfeiffer era mayor de 5 puntos.

Neoplasias: En total hubo 28 pacientes con patología neoformativa, 12 habían tenido un cáncer que actualmente estaba en remisión y 16 un cáncer con actividad en el momento del ingreso.

Infecciones: Consideramos sepsis en los pacientes con síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS) desencadenado como respuesta a una infección. Se considera que un paciente tiene SIRS cuando se dan dos o más de las condiciones siguientes: 1. Temperatura superior a 38°C o inferior a 36°C. 2. Frecuencia cardíaca superior a 90 latidos por minuto. 3. Frecuencia respiratoria superior a 20 respiraciones por minuto y/o una pCO₂ menor de 32 mmHg. 4. Recuento leucocitario superior a 12000/mm³, o inferior a 4000/mm³ o presencia de más de 10% de cayados. En nuestro estudio 230 pacientes tenían infecciones y 173 fueron diagnosticados de sepsis.

Los diagnósticos más frecuentes al ingreso fueron las infecciones (sepsis), sobre todo de origen pulmonar; el alcoholismo y sus complicaciones como la cirrosis hepática, hepatitis aguda alcohólica, síndrome de abstinencia; EPOC y la insuficiencia cardíaca congestiva.

2. ENCUESTA NUTRICIONAL.

Preguntamos directamente a los pacientes, o a los familiares en aquellos casos de deterioro cognitivo importante o disfasia. Interrogamos con el objetivo de encontrar a aquellos pacientes que tenían una alimentación irregular (pérdidas de comidas principales, sustitución de comidas por “snacks” o tentempiés...). Asimismo preguntamos por el consumo regular de frutas y verduras, alimentación sin ayuda, con ayuda o por sonda nasogástrica, y ausencia o no de dentadura.

3. EXPLORACIÓN FÍSICA.

a) Durante la estancia hospitalaria realizamos una medición de la presión arterial con el paciente en reposo.

b) Determinamos el peso y la talla de los pacientes y calculamos el índice de masa corporal (peso/ talla al cuadrado). Los pacientes se clasificaron como malnutridos cuando el IMC fue inferior a 20 Kg/m², normal cuando estaba entre 20 y 25 Kg/m², sobrepeso cuando estaba entre 25 y 30 Kg/m², obeso cuando estaba entre 30 y 40 Kg/m² y obesidad mórbida cuando el IMC era superior a 40 Kg/m².

c) Realizamos una valoración subjetiva del estado de nutrición, realizando una exploración de la masa muscular de las extremidades, del músculo temporal y de los depósitos de grasa de la bola de Bichat y del abdomen. Cada uno recibió una puntuación en función del grado de pérdida muscular o grasa: 0 puntos cuando era normal; 1 punto cuando había una disminución moderada; y 2 puntos en caso de pérdida de músculo o grasa intensa. Se sumó los cinco valores y se clasificó la valoración del estado de nutrición en normal (0 a 2 puntos), desnutrición moderada (3 y 4 puntos) y desnutrición intensa (de 5 a 10 puntos). Hernández Plasencia et al (1991); Tormo et al (1994).

d) Hicimos una medición del perímetro braquial y del pliegue cutáneo tricípital y se calculó el área muscular del brazo. Además medimos el diámetro de cintura (mayor de 102 cm en varones y 88 cm en mujeres se consideran factores de riesgo vascular) y

cadera y el cociente entre ambos. Las mediciones antropométricas se compararon con el estudio antropométrico canario realizado por el profesor González Hermoso (1990).

4. ESCALA DE DEMENCIA.

Se valoró el estado cognitivo del paciente mediante la escala de Pfeiffer (Pfeiffer, 1975), validado en nuestro país (Martínez, 2001), que consta de 10 preguntas sencillas. 1. día, mes y año; 2. día de la semana; 3. lugar donde está; 4. edad; 5. número de teléfono; 6. decir quien es el rey de España; 7. persona que gobernó anteriormente; 8. nombre de la madre; 9. restar 3 a 20; 10. restar de tres en tres. A cada respuesta errónea le corresponde un punto, por lo que al final del cuestionario se realiza la suma de todos ellos. Se considera normal de 0 a 2 puntos; deterioro cognitivo leve de 3 a 4 puntos, deterioro moderado (ya es patológico) de 5 a 7 puntos y deterioro intenso de 8 a 10 puntos. A las personas con bajo nivel cultural les descontamos un punto.

5. ELECTROCARDIOGRAMA.

Realizamos un electrocardiograma a todos los pacientes durante el ingreso. Se clasificó a los pacientes en función de si tenían un EKG normal o patológico (fibrilación auricular, signos de infarto de miocardio, bloqueo de rama, hipertrofia de ventrículo izquierdo y marcapasos).

6. DETERMINACIONES DE LABORATORIO.

Durante el ingreso se realizó a todos los pacientes una analítica que incluía un hemograma, función renal (BUN, creatinina), iones, glucosa, estudio de coagulación, colesterol total, HDL, LDL, triglicéridos, apoproteína A1 y B, hemoglobina glicosilada, fructosamina, apoproteína A1 y B, albúmina, prealbúmina, vitamina B12, ácido fólico y homocisteína.

Los métodos empleados fueron los siguientes:

- Albúmina sérica: Análisis espectrofotométrico (Hitachi 917 de Roche).

- Prealbúmina sérica: Análisis nefelométrico (IMAGE de Izasa Beckman Coulter Company).
- Homocisteína total: Inmunoanálisis de polarización de la fluorescencia (analizador AxSYM).
- Creatinina: Test enzimático in vitro, con analizadores automáticos de química (Hitachi 917 de Roche).
- BUN: Test enzimático in vitro, con analizadores automáticos de química clínica (Hitachi 917 de Roche).
- Hematimetría: Análisis por bioimpedancia eléctrica y tecnología (IH 750 Izasa, Beckman, Coulter Company).
- Vitamina B12: Inmunoanálisis quimioluminiscente de micropartículas (CMIA) (Architect i-2000).
- Ácido fólico: Inmunoanálisis quimioluminiscente de micropartículas (CMIA) (Architect i-2000).

7. SUPERVIVENCIA.

A través de llamadas telefónicas se hizo un seguimiento de la evolución de los 337 pacientes a los que se les había determinado la homocisteína plasmática. Se interrogó a los pacientes y en muchos de los casos a familiares directos, sobre el estado general, capacidad funcional, estado cognitivo y alimentación. Al final, puesto que no se realizó una supervisión clínica del seguimiento, sólo consideramos suficientemente documentado si el paciente se encontraba vivo o había fallecido.

8. GRUPO CONTROL.

Desde el mes de Enero a Mayo del 2004 estudiamos a 52 pacientes ambulatorios en la consulta del servicio de Medicina Interna. Ninguno de ellos había ingresado en el último año.

Estos pacientes, al igual que los anteriores tenían una edad de más de 65 años; pero sin antecedentes previos de eventos vasculares, buen nivel cognitivo y buena calidad de vida.

De la misma manera, realizamos un cuestionario sobre los antecedentes personales, valoramos el nivel cognitivo mediante la escala de Pfeiffer, preguntamos directamente a los pacientes por la alimentación (consumo de frutas, verduras, ausencia de piezas dentarias, etc.), calculamos el peso, la talla, el índice de masa corporal, y realizamos el mismo estudio antropométrico.

Además, estudiamos a 23 pacientes mayores de 65 años procedentes de una consulta de preanestesia, a donde eran enviados como paso previo a cirugía menor. A estos pacientes se les determinó la homocisteína plasmática y al igual que en el grupo anterior, ninguno tenía antecedentes previos de eventos vasculares, ni habían sido ingresado recientemente.

9. MÉTODO ESTADÍSTICO.

El análisis estadístico se realizó mediante el paquete de programa SPSS.

Se realizó la prueba de Kolmogorov-Smirnov para estudiar la distribución de las variables. Puesto que las principales variables: homocisteína, ácido fólico y vitamina B12 no siguen una distribución normal, el análisis estadístico se ha realizado mediante pruebas no paramétricas: chi cuadrado, U de Mann Whitney y rho de Spearman. En el caso de precisar pruebas paramétricas (regresión múltiple y análisis de covarianza) estas se han realizado previa transformación logarítmica de las variables.

El análisis de supervivencia se ha realizado según el método de Kaplan y Meyer con aplicación del log-rank test y el test de Breslow. El análisis de supervivencia con covariantes se ha realizado mediante regresión de Cox.

RESULTADOS

Significado clínico de las concentraciones de homocisteína en enfermos mayores de 65 años ingresados en un servicio de medicina interna.

Resultados

Al aplicar la prueba de Kolmogorov-Smirnov, comprobamos que las concentraciones de homocisteína (Hcy), ácido fólico, vitamina B12 y otros muchos, no siguen una distribución normal, por lo que tuvimos que aplicar pruebas estadísticas no paramétricas.

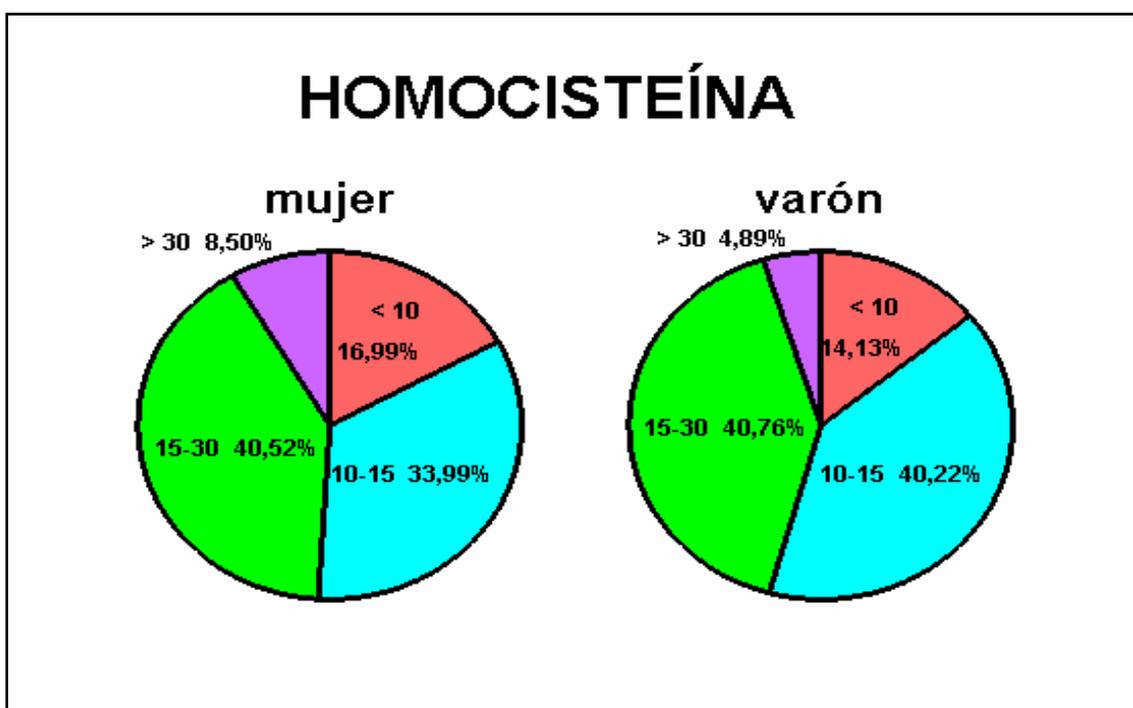
Homocisteína.

La media de las concentraciones de Homocisteína en el grupo (n=337) fue de $16,49 \pm 0,450$ micromol/l , la de la vitamina B12: $573,15 \pm 23,1$ pg/ml y la media del ácido fólico: $6,41 \pm 0,19$ ng/dl. La media de edad de todo el grupo fue de $77,34 \pm 0,38$ años.

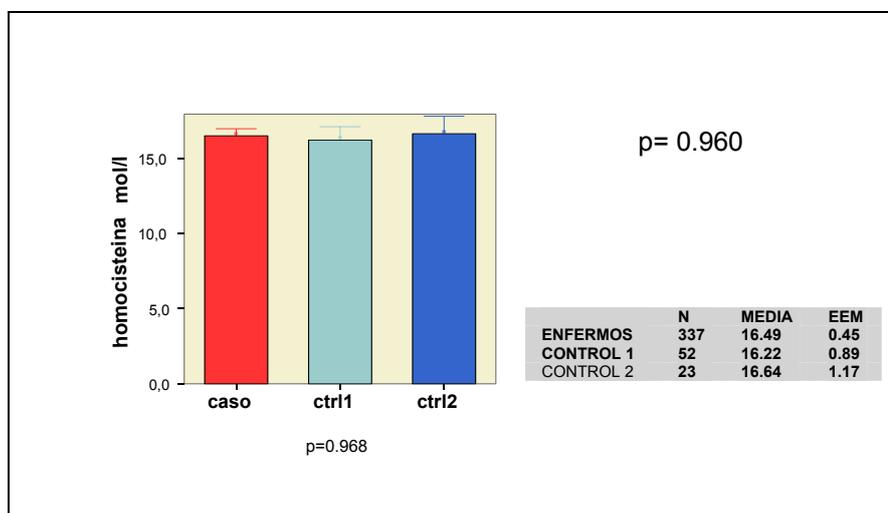
Los percentiles de las concentraciones de homocisteína, vitamina B12, ácido fólico y edad, se expresan en la siguiente tabla.

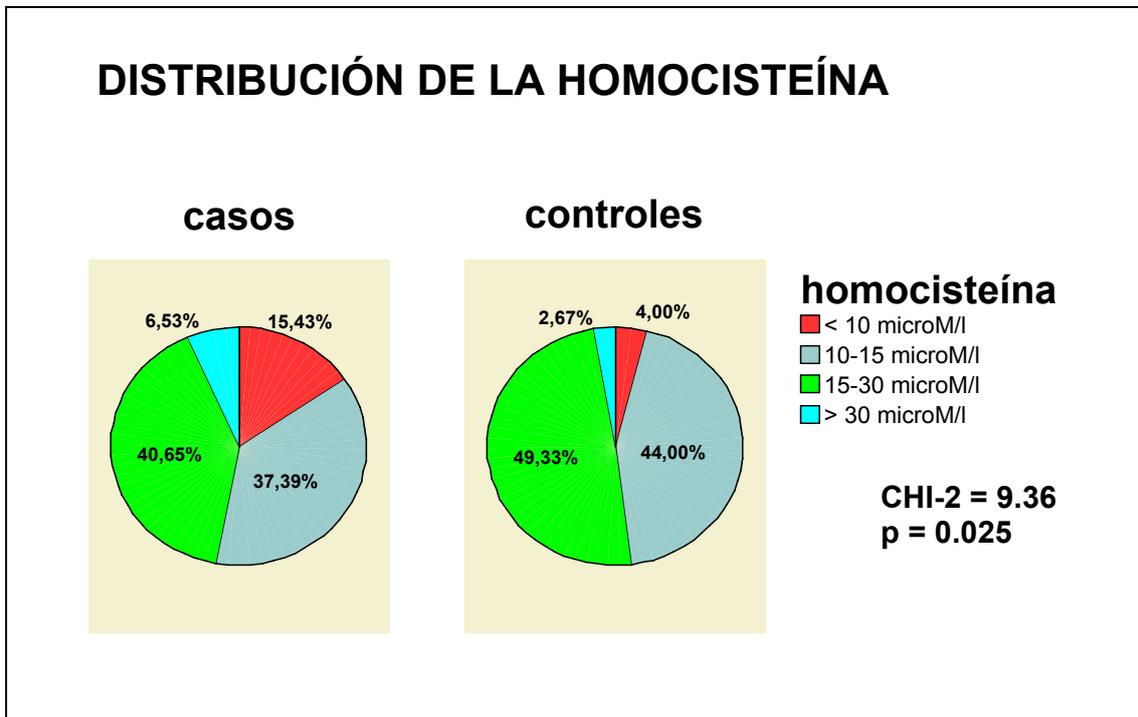
Estadísticos					
		homocisteína	vitamina b12	acido fólico	edad
N	Válidos	337	305	305	439
	Perdidos	103	135	135	1
Media		16,486	573,1493	6,417	77,34
Error típ. de la media		,450	23,1062	,189	,38
Mediana		14,400	482,0000	5,700	76,00
Desv. típ.		8,263	403,5324	3,306	8,01
Mínimo		1,0	59,00	1,0	65
Máximo		51,0	2000,00	18,1	106
Percentiles	5	7,148	133,9000	2,330	66,00
	10	8,198	198,6000	3,000	68,00
	15	9,628	255,5000	3,300	69,00
	20	10,960	282,8000	3,520	70,00
	25	11,400	324,2500	3,900	71,00
	30	12,104	338,0000	4,200	72,00
	35	12,779	369,1000	4,500	73,00
	40	13,202	394,0400	4,900	74,00
	45	13,637	428,1000	5,270	75,00
	50	14,400	482,0000	5,700	76,00
	55	15,279	515,0000	6,100	77,00
	60	16,108	550,8000	6,760	79,00
	65	17,200	589,9000	7,200	80,00
	70	18,212	654,4000	7,700	81,00
	75	19,390	701,5000	8,300	83,00
	80	20,840	752,2000	8,800	84,00
	85	22,972	900,0900	10,000	86,00
90	25,380	1014,0000	11,200	88,00	
95	34,510	1571,3000	13,070	91,00	

■ Un 47.5% de la población estudiada presentaba una concentración de homocisteína superior a 15 $\mu\text{mol/l}$, sin encontrar diferencias en cuanto al sexo, 49% en las mujeres (media de 16.7 $\mu\text{mol/l}$) y 45.7% en los varones (media de 16.3 $\mu\text{mol/l}$). Por otra parte, un 15.4% presentaban una homocisteína inferior a 10 $\mu\text{mol/l}$ (homocisteína baja).



■ Sin embargo no encontramos diferencias en las concentraciones de homocisteína cuando comparamos con los dos grupos de controles analizados ($F=0.033$, $p=0,96$).





Aunque no existen diferencias entre las medias de los enfermos y los controles, la distribución de la homocisteína sí difiere, existiendo más valores extremos en los enfermos que en los controles; homocisteína muy alta (más de 30 $\mu\text{mol/l}$) en el 6.5% de los enfermos frente a 2.7% en los controles; y homocisteína baja (menos de 10 $\mu\text{mol/l}$) en el 15.4% de los enfermos frente a 4% de los controles ($p=0.025$).

► ¿De qué factores depende la homocisteína?

1.- Homocisteína y sexo.

En nuestro estudio no hemos encontrado diferencias significativas en las concentraciones de homocisteína entre hombres (16.32 ± 8.11) y mujeres (16.69 ± 8.46) $p= 0.76$.

A continuación se muestran las medias de los parámetros analizados en mujeres y hombres, así como la significación estadística que nos muestran las diferencias entre ellos.

Estadísticos del grupo

	sexo	N	Media	Desviación típ.	Error típ. de la media
edad	mujer	198	78,46	8,31	,59
	varón	241	76,42	7,64	,49
homocisteina	mujer	153	16,685	8,461	,684
	varón	184	16,321	8,114	,598
vitamina b12	mujer	131	568,4359	385,9329	33,7191
	varón	174	576,6980	417,3619	31,6401
acido fólico	mujer	129	7,115	3,535	,311
	varón	176	5,906	3,037	,229
hemoglob	mujer	196	11,4240	2,0516	,1465
	varón	238	12,1118	2,2839	,1480
hematocrito	mujer	196	34,333	6,099	,436
	varón	238	36,224	6,925	,449
leucocitos	mujer	195	8981,54	4010,16	287,17
	varón	238	9600,00	4731,29	306,68
plaquetas	mujer	195	236214,83	104467,04	7481,04
	varón	238	236745,80	123405,75	7999,21
tiempo protrombina	mujer	190	79,572	20,767	1,507
	varón	225	81,953	16,995	1,133
fibrinogeno	mujer	184	559,6571	206,6392	15,2336
	varón	218	577,1408	192,4870	13,0369
vsg	mujer	159	48,16	31,98	2,54
	varón	199	47,96	29,82	2,11
BUN	mujer	195	29,77	20,96	1,50
	varón	236	29,54	21,02	1,37
creatinina	mujer	193	1,079	,666	4,793E-02
	varón	237	1,308	1,076	6,987E-02
glucosa	mujer	192	152,79	73,56	5,31
	varón	233	132,87	55,70	3,65
HbA1c	mujer	139	6,524	1,628	,138
	varón	169	6,094	1,471	,113
fructosamina	mujer	138	255,971	68,908	5,866
	varón	171	242,415	60,155	4,600
albúmina	mujer	161	3,173	,533	4,199E-02
	varón	204	3,186	,575	4,027E-02
prealbumina	mujer	127	15,62	7,79	,69
	varón	151	15,24	7,46	,61

U de Mann Whitney

Estadísticos de contraste

	Z	Sig. asintót. (bilateral)
edad	-2,618	,009
homocisteina	-,295	,768
vitamina b12	-,272	,786
acido fólico	-3,001	,003
hemoglob	-3,220	,001
hematocrito	-2,998	,003
leucocitos	-1,592	,111
plaquetas	-,419	,675
tiempo protrombina	-,438	,661
fibrinogeno	-1,015	,310
vsg	-,166	,868
BUN	-,127	,899
creatinina	-2,623	,009
glucosa	-2,612	,009
HbA1c	-2,515	,012
fructosamina	-1,690	,091
albúmina	-,004	,997
prealbumina	-,248	,804

a. Variable de agrupación: sexo

Estadísticos del grupo					
	sexo	N	Media	Desviación típ.	Error típ. de la media
colesterol	mujer	173	170,83	52,74	4,01
	varón	214	162,97	49,24	3,37
triglicéridos	mujer	166	154,86	125,51	9,74
	varón	209	130,44	64,83	4,48
ldl	mujer	139	94,347	36,698	3,113
	varón	167	97,189	38,387	2,970
hdl	mujer	141	43,376	18,942	1,595
	varón	167	39,666	16,126	1,248
apoproteína a	mujer	132	97,879	32,235	2,806
	varón	168	94,676	46,009	3,550
apoproteína b	mujer	133	92,5865	32,1915	2,7914
	varón	167	94,1377	29,3138	2,2684
tensión sistólica	mujer	189	127,92	20,90	1,52
	varón	233	128,30	19,21	1,26
tensión diastólica	mujer	189	68,84	15,99	1,16
	varón	233	70,12	12,69	,83
peso	mujer	175	71,713	13,549	1,024
	varón	224	75,244	12,621	,843
talla	mujer	174	1,6040	7,334E-02	5,560E-03
	varón	225	1,6847	5,978E-02	3,985E-03
IMC	mujer	172	27,8760	5,1486	,3926
	varón	224	26,5163	4,2818	,2861
PCT50	mujer	123	156,6078	72,0426	6,4959
	varón	165	179,5556	90,3923	7,0370
PB50	mujer	124	98,2083	14,6375	1,3145
	varón	164	103,6421	14,9243	1,1654
AMB50	mujer	121	84,8468	24,1596	2,1963
	varón	163	103,8738	32,8602	2,5738
diámetro de cintura:	mujer	125	98,17	13,36	1,20
	varón	162	99,11	11,58	,91
diámetro de cadera:	mujer	125	100,51	12,36	1,11
	varón	163	100,12	11,93	,93
CCC	mujer	125	,9768	6,279E-02	5,616E-03
	varón	162	,9912	6,128E-02	4,815E-03
valor nutricional	mujer	186	4,58	2,57	,19
	varón	234	4,15	2,47	,16
Esc de Pfeiffer	mujer	171	3,24	2,39	,18
	varón	211	2,77	2,16	,15

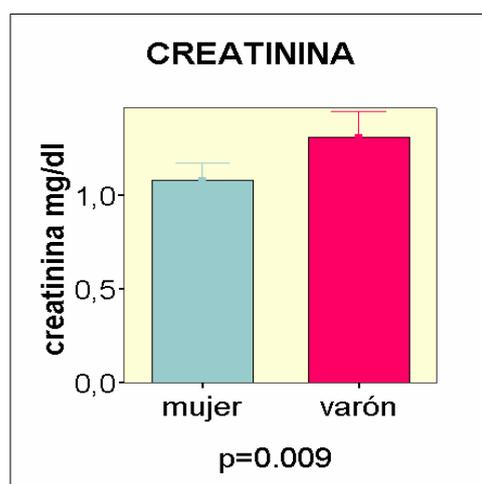
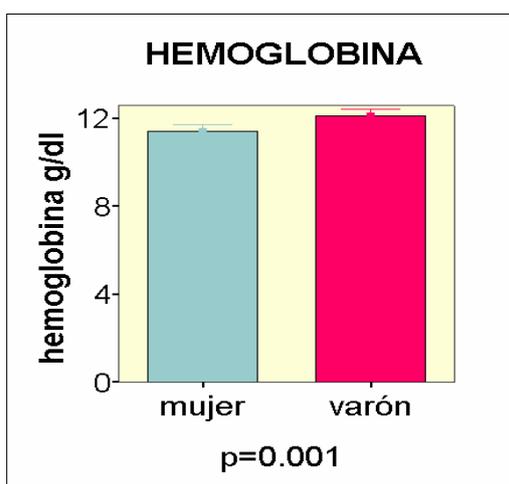
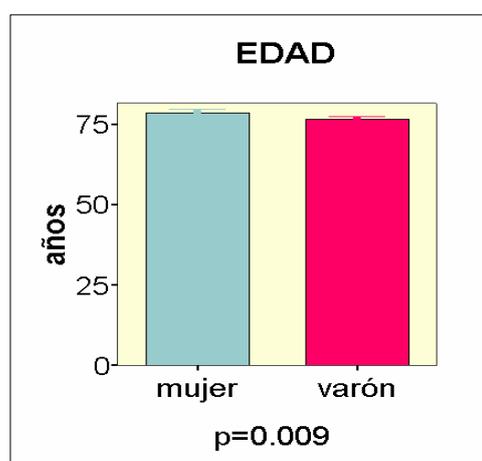
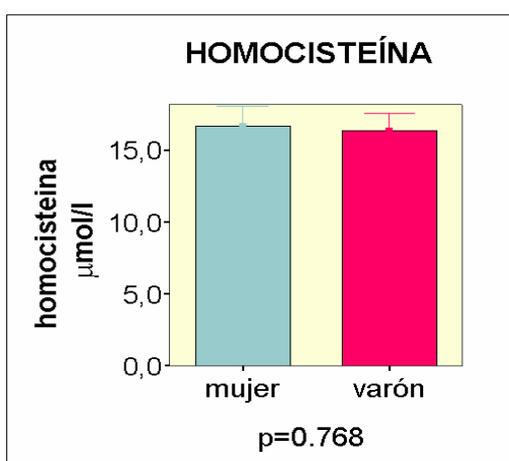
U de Mann Whitney

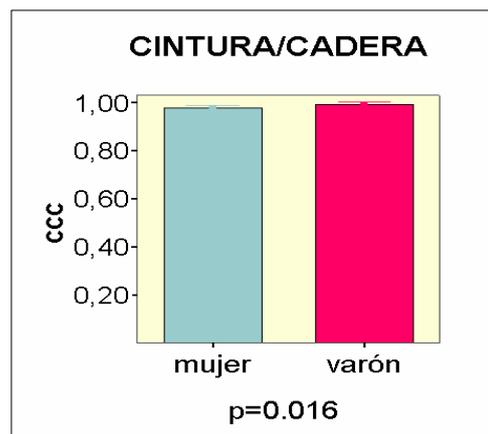
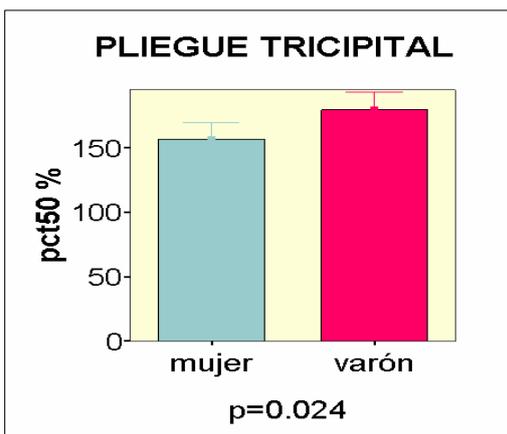
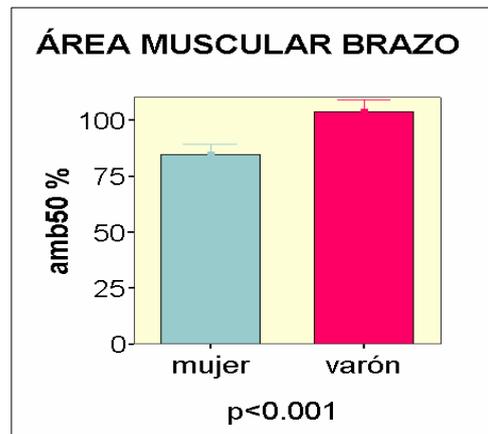
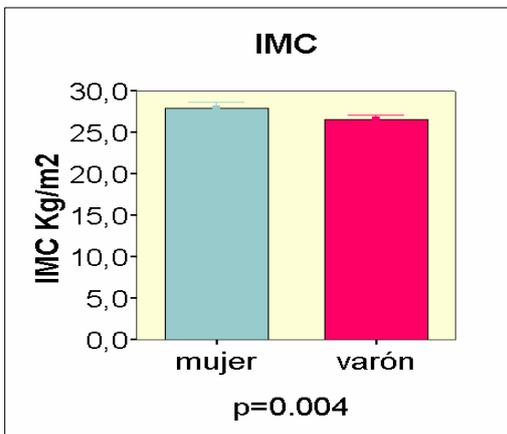
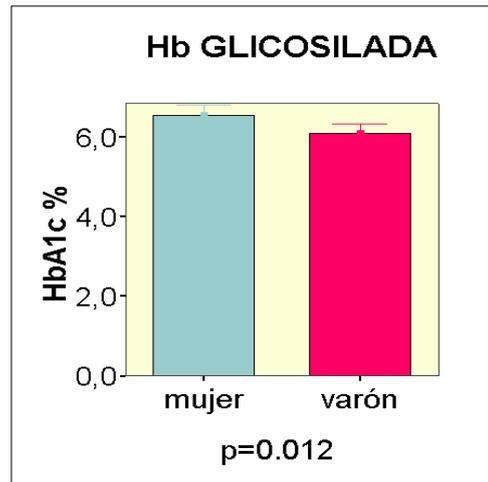
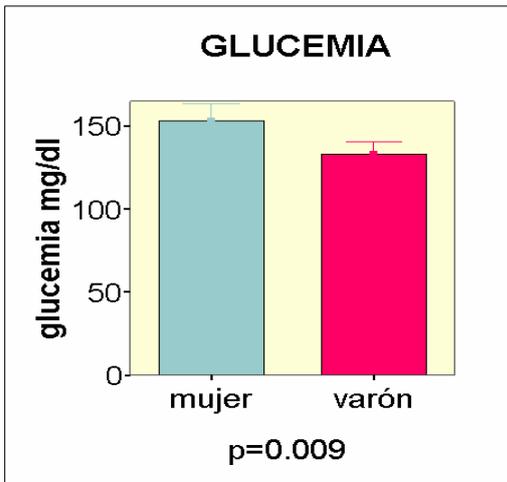
Estadísticos de contraste		
	Z	Sig. asintót (bilateral)
colesterol	-1,560	,119
triglicéridos	-1,946	,052
ldl	-,270	,787
hdl	-1,341	,180
apoproteína a	-1,115	,265
apoproteína b	-,510	,610
tensión sistólica	-,455	,649
tensión diastólica	-1,557	,120
peso	-2,480	,013
talla	-10,249	,000
IMC	-2,900	,004
PCT50	-2,253	,024
PB50	-3,936	,000
AMB50	-5,121	,000
diámetro de cintura	-,809	,418
diámetro de cadera	-,045	,964
CCC	-2,403	,016
valor nutricional	-1,622	,105
escala de Pfeiffer	-1,923	,054

a. Variable de agrupación: sexo

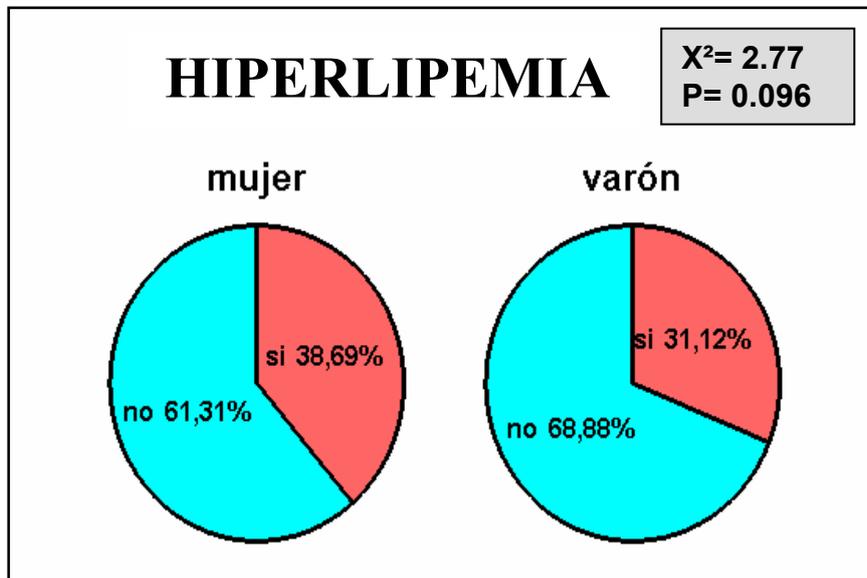
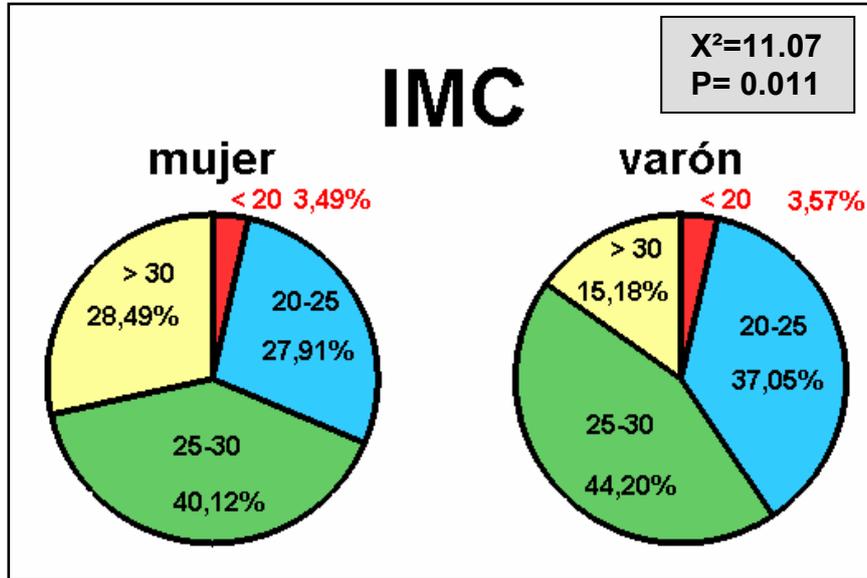
Aunque no hemos encontrado diferencias en las concentraciones de homocisteína ni de vitamina B12, sí hemos encontrado algunas diferencias entre hombres y mujeres.

Las mujeres tienen una media de edad de 2 años superior, tienen unas concentraciones de ácido fólico superiores, una hemoglobina, un hematocrito y una creatinina inferiores, una glucemia y una hemoglobina glicosilada superiores, un peso y una talla, así como los parámetros antropométricos, inferiores; pero mayor índice de masa corporal.





- En las mujeres es más frecuente la obesidad ($p= 0.005$) y la hiperlipemia, aunque esta última sin significación estadística ($p=0.096$).



Factores de riesgo vascular	Varones	Mujeres	χ^2	p
1. Hipertensión arterial	58.1%	66.8%	3.17	0.075
2. Diabetes Mellitus	40.7%	50.3%	3.67	0.055
3. Hiperlipemia	31,1%	38,7%	2,44	0.118
4. Tabaquismo	48.1%	3.5%	105.5	0.000
5. Obesidad	14.5%	25.6%	7.86	0.005

Eventos vasculares	Varones	Mujeres	χ^2	p
1. Ictus	15.8%	21.6%	2.10	0.147
2. Infarto agudo de miocardio	13.3%	8.5%	2.01	0.156
3. Enfermedad vascular periférica	11.6%	4.5%	6.23	0.013

	Varones	Mujeres	χ^2	p
1. Consumo excesivo de alcohol	27.4%	4.5%	38.69	0.000
2. EPOC	25.7%	10.6%	15.42	0.000
3. Fibrilación auricular	36.1%	35.5%	0.00	0.991
4. ICC	32.4%	47.2%	9.51	0.002
5. Demencia	13.3%	19.9%	2.57	0.109
6. Alimentación irregular	13.9%	20.5%	3.24	0.095
7. Sepsis	54.6%	47.7%	1.34	0.247
8. Cáncer activo	4.1%	3%	0.14	0.706

El grupo de mujeres tiene una mayor incidencia de obesidad, alimentación irregular, dislipemia, HTA, diabetes mellitus e insuficiencia cardíaca.

El grupo de hombres tiene una mayor incidencia de etilismo, tabaquismo, EPOC y de enfermedad vascular periférica.

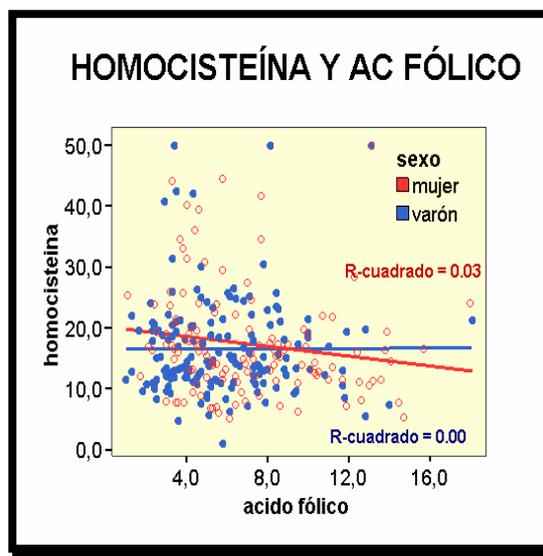
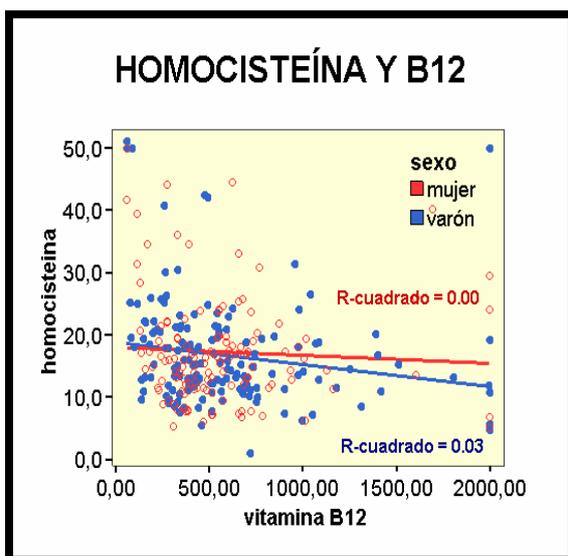
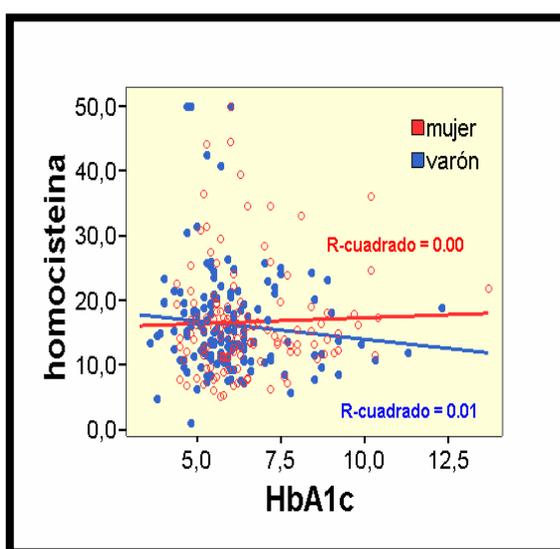
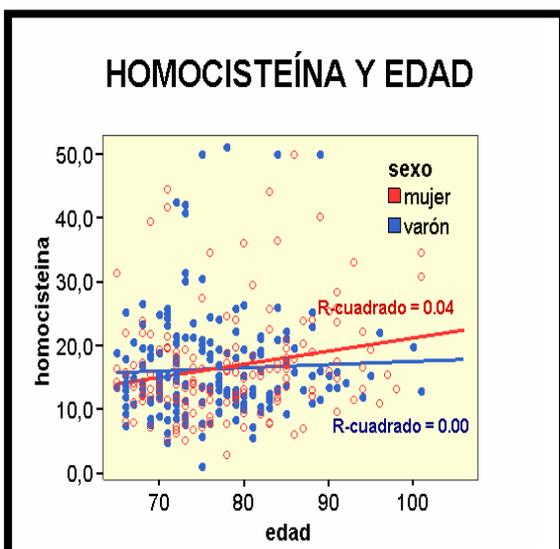
No hemos encontrado diferencia en la incidencia de ACV, de infarto de miocardio o de demencia.

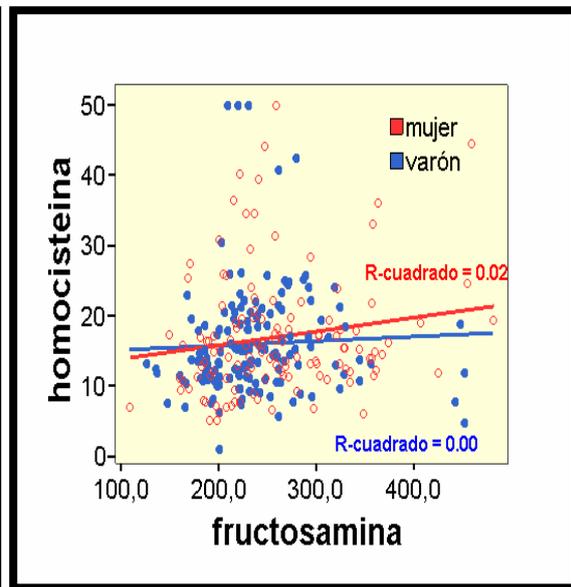
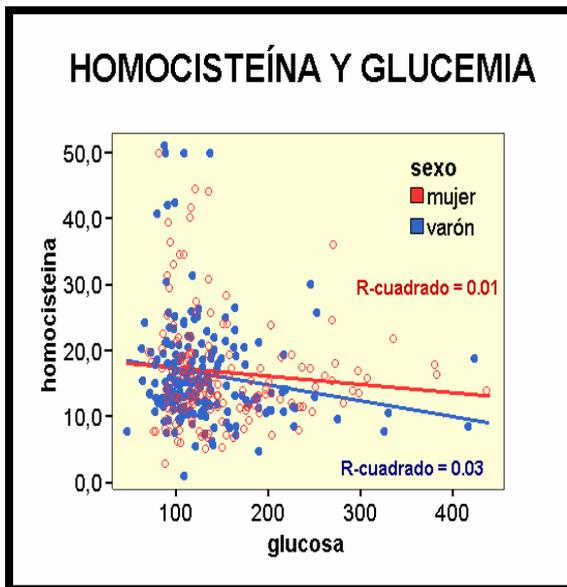
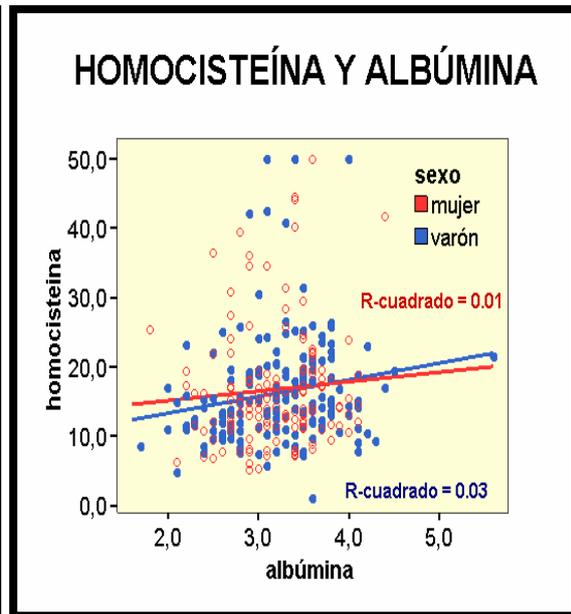
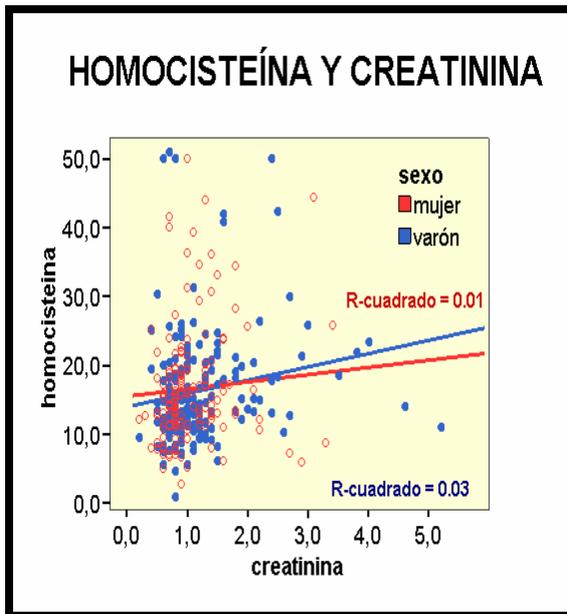
2.- ¿De qué factores depende la homocisteína?. Estudio de correlación.

Existe una correlación entre la edad y las concentraciones de homocisteína y es significativa en el grupo de mujeres.

	TODOS	VARONES	MUJERES
EDAD	Rho-S= 0.105 p=0.063	Rho-S = 0.130 p=0.858	Rho-S =0.204 p=0.012
VITAMINA B12	Rho-S =-0.192 p=0.001	Rho-S =-0.277 p=0.000	Rho-S =-0.084 p=0.347
AC. FÓLICO	Rho-S =-0.103 p=0.079	Rho-S =-0.007 p=0.925	Rho-S = -0.236 p=0.008
CREATININA	Rho-S = 0.217 p=0.000	Rho-S = 0.238 p=0.001	Rho-S = 0.196 p=0.016
BUN	Rho-S= 0.176 p=0.001	Rho-S= 0.188 p=0.015	Rho= 0.157 p= 0.056
GLUCOSA	Rho-S =-0.138 p=0.012	Rho-S =-0.184 p=0.013	Rho-S = -0.092 p=0.263
FRUCTOSAMINA	Rho-S= 0.181 p= 0.003	Rho-S= 0.179 p= 0.018	Rho-S= 0.174 p= 0.053
ALBÚMINA	Rho-S =0.175 p=0.002	Rho-S = 0.237 p=0.002	Rho-S = 0.098 p=0.253
PREALBÚMINA	Rho-S= 0.087 p= 0.168	Rho-S= 0.186 p= 0.031	Rho-S= -0.041 P=0.657
AMB% (área musc brazo)	Rho= -0.001 p=0.987	Rho= -0.113 p= 0.214	Rho= 0.213 p= 0.036
NEUTRÓFILOS	Rho-S= -0.140 p=0.011	Rho-S=-0.219 p=0.003	Rho= -0.031 p=0.706

Aunque las concentraciones de homocisteína son similares en varones y mujeres; la homocisteína correlaciona en cada uno de ellos de forma diferente. En las mujeres la homocisteína correlaciona con la edad, ácido fólico, creatinina, fructosamina (casi), BUN (casi) y AMB. En los hombres con la vitamina B12, albúmina, prealbúmina, fructosamina, neutrófilos, glucosa, BUN y creatinina.





TABLAS DE CORRELACIÓN (todos los pacientes).

Correlaciones

	homocisteína	edad	vitamina b12	ácido fólico	hemoglob	leucocitos	plaquetas	BUN	creatinina	colesterol	triglicéridos	
Rho de Spearman homocisteína	Coefficiente de correlación	1,000	,101	-,192**	-,103	-,095	-,140*	-,080	,176**	,217**	,055	-,038
	Sig. (bilateral)	.	,063	,001	,079	,084	,010	,147	,001	,000	,320	,495
	N	337	337	290	290	335	334	334	334	333	324	317
edad	Coefficiente de correlación	,101	1,000	-,016	-,161**	-,054	,013	,047	,123*	,119*	-,048	-,017
	Sig. (bilateral)	,063	.	,778	,005	,261	,782	,333	,010	,013	,348	,740
	N	337	440	305	305	434	433	433	431	430	387	375
vitamina b12	Coefficiente de correlación	-,192**	-,016	1,000	-,015	-,012	,020	-,082	,080	,006	-,076	-,012
	Sig. (bilateral)	,001	,778	.	,793	,830	,727	,158	,166	,918	,192	,843
	N	290	305	305	300	303	302	302	302	302	295	293
ácido fólico	Coefficiente de correlación	-,103	-,161**	-,015	1,000	,038	-,165**	-,028	,031	-,007	,162**	,200**
	Sig. (bilateral)	,079	,005	,793	.	,511	,004	,629	,596	,905	,005	,001
	N	290	305	300	305	303	302	302	302	302	296	294
hemoglob	Coefficiente de correlación	-,095	-,054	-,012	,038	1,000	,240**	-,002	-,080	-,064	,366**	,139**
	Sig. (bilateral)	,084	,261	,830	,511	.	,000	,965	,098	,186	,000	,007
	N	335	434	303	303	434	433	433	431	430	387	375
leucocitos	Coefficiente de correlación	-,140*	,013	,020	-,165**	,240**	1,000	,271**	,061	,006	,019	,166**
	Sig. (bilateral)	,010	,782	,727	,004	,000	.	,000	,204	,897	,703	,001
	N	334	433	302	302	433	433	433	431	430	387	375
plaquetas	Coefficiente de correlación	-,080	,047	-,082	-,028	-,002	,271**	1,000	-,159**	-,093	,102*	,125*
	Sig. (bilateral)	,147	,333	,158	,629	,965	,000	.	,001	,054	,046	,016
	N	334	433	302	302	433	433	433	431	430	387	375
BUN	Coefficiente de correlación	,176**	,123*	,080	,031	-,080	,061	-,159**	1,000	,689**	-,003	,127*
	Sig. (bilateral)	,001	,010	,166	,596	,098	,204	,001	.	,000	,952	,014
	N	334	431	302	302	431	431	431	431	429	387	375
creatinina	Coefficiente de correlación	,217**	,119*	,006	-,007	-,064	,006	-,093	,689**	1,000	,020	,128*
	Sig. (bilateral)	,000	,013	,918	,905	,186	,897	,054	,000	.	,691	,013
	N	333	430	302	302	430	430	430	429	430	385	373
colesterol	Coefficiente de correlación	,055	-,048	-,076	,162**	,366**	,019	,102*	-,003	,020	1,000	,480**
	Sig. (bilateral)	,320	,348	,192	,005	,000	,703	,046	,952	,691	.	,000
	N	324	387	295	296	387	387	387	387	385	387	375
triglicéridos	Coefficiente de correlación	-,038	-,017	-,012	,200**	,139**	,166**	,125*	,127*	,128*	,480**	1,000
	Sig. (bilateral)	,495	,740	,843	,001	,007	,001	,016	,014	,013	,000	.
	N	317	375	293	294	375	375	375	375	373	375	375

**-.La correlación es significativa al nivel 0,01 (bilateral).

*.La correlación es significativa al nivel 0,05 (bilateral).

SEXO= MUJER.

Correlacionês

		homocisteina	edad	vitamina b1	acido fólico	hemoglob	leucocitos	plaquetas	BUN	creatinina	colesterol	trigliceridos
Rho de Spearr	Coefficiente correlación	1,000	,204*	-,069	-,236**	-,088	-,082	-,001	,157	,196*	,070	-,091
	Sig. (bilateral)	.	,012	,437	,008	,282	,317	,987	,056	,016	,399	,281
	N	153	153	128	127	151	150	150	150	149	147	143
edad	Coefficiente correlación	,204*	1,000	,076	-,313**	,077	,101	,031	,091	,156*	-,038	-,103
	Sig. (bilateral)	,012	.	,387	,000	,286	,161	,666	,207	,031	,620	,188
	N	153	199	131	129	196	195	195	195	193	173	166
vitamina b1	Coefficiente correlación	-,069	,076	1,000	-,084	-,044	-,057	-,044	,168	,107	-,129	-,018
	Sig. (bilateral)	,437	,387	.	,347	,619	,521	,618	,057	,229	,148	,844
	N	128	131	131	128	130	129	129	129	129	127	126
acido fólico	Coefficiente correlación	-,236**	-,313**	-,084	1,000	,047	-,183**	-,046	-,064	-,038	,173	,216*
	Sig. (bilateral)	,008	,000	,347	.	,602	,039	,604	,476	,668	,053	,016
	N	127	129	128	129	128	127	127	127	127	125	124
hemoglob	Coefficiente correlación	-,088	,077	-,044	,047	1,000	,319**	-,022	-,075	-,089	,410**	,199**
	Sig. (bilateral)	,282	,286	,619	,602	.	,000	,764	,294	,219	,000	,010
	N	151	196	130	128	196	195	195	195	193	173	166
leucocitos	Coefficiente correlación	-,082	,101	-,057	-,183**	,319**	1,000	,116	-,008	-,031	,041	,173**
	Sig. (bilateral)	,317	,161	,521	,039	,000	.	,106	,909	,673	,588	,026
	N	150	195	129	127	195	195	195	195	193	173	166
plaquetas	Coefficiente correlación	-,001	,031	-,044	-,046	-,022	,116	1,000	-,287**	-,173**	,154*	,130
	Sig. (bilateral)	,987	,666	,618	,604	,764	,106	.	,000	,016	,044	,095
	N	150	195	129	127	195	195	195	195	193	173	166
BUN	Coefficiente correlación	,157	,091	,168	-,064	-,075	-,008	-,287**	1,000	,705**	-,100	-,005
	Sig. (bilateral)	,056	,207	,057	,476	,294	,909	,000	.	,000	,192	,953
	N	150	195	129	127	195	195	195	195	193	173	166
creatinina	Coefficiente correlación	,196*	,156*	,107	-,038	-,089	-,031	-,173**	,705**	1,000	-,043	,068
	Sig. (bilateral)	,016	,031	,229	,668	,219	,673	,016	,000	.	,580	,384
	N	149	193	129	127	193	193	193	193	193	171	164
colesterol	Coefficiente correlación	,070	-,038	-,129	,173	,410**	,041	,154*	-,100	-,043	1,000	,480**
	Sig. (bilateral)	,399	,620	,148	,053	,000	,588	,044	,192	,580	.	,000
	N	147	173	127	125	173	173	173	173	171	173	166
trigliceridos	Coefficiente correlación	-,091	-,103	-,018	,216*	,199*	,173**	,130	-,005	,068	,480**	1,000
	Sig. (bilateral)	,281	,188	,844	,016	,010	,026	,095	,953	,384	,000	.
	N	143	166	126	124	166	166	166	166	164	166	166

*.La correlación es significativa al nivel 0,05 (bilateral).

**La correlación es significativa al nivel 0,01 (bilateral).

a.sexo = mujer

SEXO= VARÓN.

Correlacionês

		homocisteina	edad	vitamina b12	acido fólico	hemoglob	leucocitos	plaquetas	BUN	creatinina	colesterol	trigliceridos
Rho de Spear	homocisteina	1,000	,013	-.277*	-.007	-.102	-.185*	-.141	,180*	,238**	,029	-.013
	Coefficiente de correlación											
	Sig. (bilateral)		,858	,000	,925	,167	,012	,056	,015	,001	,706	,861
	N	184	184	162	163	184	184	184	184	184	177	174
edad	homocisteina	,013	1,000	-.091	-.082	-.124	-.031	,054	,144*	,114	-.080	,037
	Coefficiente de correlación											
	Sig. (bilateral)	,858		,230	,282	,056	,630	,411	,027	,080	,246	,596
	N	184	241	174	176	238	238	238	236	237	214	209
vitamina b12	homocisteina	-.277*	-.091	1,000	,028	,016	,071	-.112	,017	-.065	-.032	-.016
	Coefficiente de correlación											
	Sig. (bilateral)	,000	,230		,712	,834	,351	,141	,823	,399	,679	,840
	N	162	174	174	172	173	173	173	173	173	168	167
acido fólico	homocisteina	-.007	-.082	,028	1,000	,094	-.145	-.023	,074	,035	,141	,165*
	Coefficiente de correlación											
	Sig. (bilateral)	,925	,282	,712		,217	,056	,762	,328	,649	,066	,031
	N	163	176	172	176	175	175	175	175	175	171	170
hemoglob	homocisteina	-.102	-.124	,016	,094	1,000	,154*	,017	-.088	-.090	,369**	,118
	Coefficiente de correlación											
	Sig. (bilateral)	,167	,056	,834	,217		,018	,788	,179	,166	,000	,088
	N	184	238	173	175	238	238	238	236	237	214	209
leucocitos	homocisteina	-.185*	-.031	,071	-.145	,154*	1,000	,387**	,103	,011	,000	,180**
	Coefficiente de correlación											
	Sig. (bilateral)	,012	,630	,351	,056	,018		,000	,114	,869	,997	,009
	N	184	238	173	175	238	238	238	236	237	214	209
plaquetas	homocisteina	-.141	,054	-.112	-.023	,017	,387**	1,000	-.065	-.031	,050	,115
	Coefficiente de correlación											
	Sig. (bilateral)	,056	,411	,141	,762	,788	,000		,320	,640	,465	,098
	N	184	238	173	175	238	238	238	236	237	214	209
BUN	homocisteina	,180*	,144*	,017	,074	-.088	,103	-.065	1,000	,686**	,082	,238**
	Coefficiente de correlación											
	Sig. (bilateral)	,015	,027	,823	,328	,179	,114	,320		,000	,231	,001
	N	184	236	173	175	236	236	236	236	236	214	209
creatinina	homocisteina	,238**	,114	-.065	,035	-.090	,011	-.031	,686**	1,000	,078	,196**
	Coefficiente de correlación											
	Sig. (bilateral)	,001	,080	,399	,649	,166	,869	,640	,000		,256	,005
	N	184	237	173	175	237	237	237	236	237	214	209
colesterol	homocisteina	,029	-.080	-.032	,141	,369**	,000	,050	,082	,078	1,000	,469**
	Coefficiente de correlación											
	Sig. (bilateral)	,706	,246	,679	,066	,000	,997	,465	,231	,256		,000
	N	177	214	168	171	214	214	214	214	214	214	209
trigliceridos	homocisteina	-.013	,037	-.016	,165*	,118	,180**	,115	,238**	,196**	,469**	1,000
	Coefficiente de correlación											
	Sig. (bilateral)	,861	,596	,840	,031	,088	,009	,098	,001	,005	,000	
	N	174	209	167	170	209	209	209	209	209	209	209

**.-La correlación es significativa al nivel 0,01 (bilateral).

*.-La correlación es significativa al nivel 0,05 (bilateral).

a.-sexo = varón

TABLAS DE CORRELACIÓN (Todos los pacientes).

Correlaciones

		homocisteína	glucosa	HbA1c	fructosamina	albúmina	prealbumina	IMC	pb50	pct50	amb50	valor nutricional	escala de Pfeiffer
Rho de Spearman	homocisteína	1,000	-,138*	-,050	,181*	,175*	,087	-,026	,023	,120	-,001	,070	,022
	Coefficiente de correlación												
	Sig. (bilateral)		,012	,411	,003	,002	,168	,647	,734	,073	,987	,212	,706
	N	337	329	273	276	308	251	308	224	223	221	323	297
glucosa	Coefficiente de correlación	-,138*	1,000	,531*	,372*	-,007	,047	,144*	,137*	,072	,114	-,110*	-,060
	Sig. (bilateral)			,000	,000	,901	,437	,005	,022	,227	,058	,026	,250
	N	329	425	304	305	358	277	384	280	279	276	407	371
HbA1c	Coefficiente de correlación	-,050	,531*	1,000	,474*	-,007	,223*	,217*	,143*	,090	,120	-,212*	-,141*
	Sig. (bilateral)				,000	,903	,000	,000	,039	,195	,088	,000	,020
	N	273	304	308	300	290	253	281	207	207	204	296	274
fructosamina	Coefficiente de correlación	,181*	,372*	,474*	1,000	,254*	,202*	,133*	,103	,089	,073	-,101	-,167**
	Sig. (bilateral)		,003	,000		,000	,001	,026	,138	,200	,298	,084	,006
	N	276	305	300	309	292	258	280	207	207	204	295	273
albúmina	Coefficiente de correlación	,175*	-,007	-,007	,254*	1,000	,528*	,118*	,089	,052	,065	-,271*	-,363**
	Sig. (bilateral)		,002	,901	,903	,000	,000	,032	,169	,419	,318	,000	,000
	N	308	358	290	292	365	261	328	239	240	236	348	322
prealbumina	Coefficiente de correlación	,087	,047	,223*	,202*	,528*	1,000	,194*	,237*	,047	,220*	-,278*	-,174**
	Sig. (bilateral)		,168	,437	,000	,001	,000	,002	,001	,510	,002	,000	,006
	N	251	277	253	258	261	278	253	196	195	193	267	245
IMC	Coefficiente de correlación	-,026	,144*	,217*	,133*	,118*	,194*	1,000	,473*	,160*	,401*	-,618*	-,146**
	Sig. (bilateral)		,647	,005	,000	,026	,032	,002		,000	,008	,000	,006
	N	308	384	281	280	328	253	396	277	288	275	393	359
pb50	Coefficiente de correlación	,023	,137*	,143*	,103	,089	,237*	,473*	1,000	,410*	,853*	-,403*	-,034
	Sig. (bilateral)		,734	,022	,039	,138	,169	,001	,000		,000	,000	,578
	N	224	280	207	207	239	196	277	288	284	284	288	265
pct50	Coefficiente de correlación	,120	,072	,090	,089	,052	,047	,160*	,410*	1,000	-,028	-,038	-,024
	Sig. (bilateral)		,073	,227	,195	,200	,419	,510	,008	,000		,637	,703
	N	223	279	207	207	240	195	275	284	288	284	288	264
amb50	Coefficiente de correlación	-,001	,114	,120	,073	,065	,220*	,401*	,853*	-,028	1,000	-,439*	-,030
	Sig. (bilateral)		,987	,058	,088	,298	,318	,002	,000	,000	,637		,633
	N	221	276	204	204	236	193	273	284	284	284	284	261
valor nutricional	Coefficiente de correlación	,070	-,110*	-,212*	-,101	-,271*	-,278*	-,618*	-,403*	-,038	-,439*	1,000	,408*
	Sig. (bilateral)		,212	,026	,000	,084	,000	,000	,000	,516	,000		,000
	N	323	407	296	295	348	267	393	288	288	284	420	380
escala de Pfeiffer	Coefficiente de correlación	,022	-,060	-,141*	-,167**	-,363**	-,174**	-,146**	-,034	-,024	-,030	,408*	1,000
	Sig. (bilateral)		,706	,250	,020	,006	,000	,006	,006	,578	,703	,633	
	N	297	371	274	273	322	245	359	265	264	261	380	382

*.La correlación es significativa al nivel 0,05 (bilateral).

**La correlación es significativa al nivel 0,01 (bilateral).

ANÁLISIS DE CORRELACIÓN (MUJERES).

Correlacionés

		homocisteina	glucosa	HbA1c	fructosamina	albúmina	prealbumina	IMC	pb50	pct50	amb50	valor nutricional	escala de Pfeiffer
Rho de Spearman homocisteina	Coefficiente correlación	1,000	-,092	,016	,174	,098	-,041	,001	,205*	,164	,213*	,054	,114
	Sig. (bilateral)	.	,263	,863	,053	,253	,657	,987	,041	,106	,036	,518	,189
	N	153	149	125	125	138	117	134	100	98	98	144	134
glucosa	Coefficiente correlación	-,092	1,000	,501**	,391**	,060	,103	,116	,092	,054	,128	-,147*	-,056
	Sig. (bilateral)	,263	.	,000	,000	,452	,253	,134	,315	,561	,169	,049	,475
	N	149	192	137	136	158	126	167	120	119	117	180	167
HbA1c	Coefficiente correlación	,016	,501**	1,000	,533**	,082	,275**	,247**	,157	,128	,139	-,304**	-,150
	Sig. (bilateral)	,863	,000	.	,000	,356	,003	,006	,142	,236	,198	,000	,100
	N	125	137	139	135	130	114	121	89	88	87	130	122
fructosamina	Coefficiente correlación	,174	,391**	,533**	1,000	,375**	,256**	,121	,192	,101	,180	-,159	-,125
	Sig. (bilateral)	,053	,000	,000	.	,000	,005	,188	,072	,348	,096	,072	,170
	N	125	136	135	138	129	117	120	89	88	87	129	121
albúmina	Coefficiente correlación	,098	,060	,082	,375**	1,000	,475**	,092	,152	,113	,099	-,196*	-,319**
	Sig. (bilateral)	,253	,452	,356	,000	.	,000	,284	,129	,259	,330	,016	,000
	N	138	158	130	129	161	118	138	101	101	99	150	141
prealbumina	Coefficiente correlación	-,041	,103	,275**	,256**	,475**	1,000	,184	,284**	,125	,236*	-,276**	-,136
	Sig. (bilateral)	,657	,253	,003	,005	,000	.	,053	,009	,259	,032	,002	,155
	N	117	126	114	117	118	127	111	85	84	83	120	111
IMC	Coefficiente correlación	,001	,116	,247**	,121	,092	,184	1,000	,469**	,210*	,447**	-,599**	-,160*
	Sig. (bilateral)	,987	,134	,006	,188	,284	,053	.	,000	,023	,000	,000	,047
	N	134	167	121	120	138	111	172	120	117	117	169	155
pb50	Coefficiente correlación	,205*	,092	,157	,192	,152	,284**	,469**	1,000	,649**	,727**	-,299**	-,101
	Sig. (bilateral)	,041	,315	,142	,072	,129	,009	,000	.	,000	,000	,001	,288
	N	100	120	89	89	101	85	120	124	121	121	124	113
pct50	Coefficiente correlación	,164	,054	,128	,101	,113	,125	,210*	,649**	1,000	,038	,020	-,032
	Sig. (bilateral)	,106	,561	,236	,348	,259	,259	,023	,000	.	,676	,823	,740
	N	98	119	88	88	101	84	117	121	123	121	123	112
amb50	Coefficiente correlación	,213*	,128	,139	,180	,099	,236*	,447**	,727**	,038	1,000	-,376**	-,144
	Sig. (bilateral)	,036	,169	,198	,096	,330	,032	,000	,000	,676	.	,000	,132
	N	98	117	87	87	99	83	117	121	121	121	121	110
valor nutrición:	Coefficiente correlación	,054	-,147*	-,304**	-,159	-,196*	-,276**	-,599**	-,299**	,020	-,376**	1,000	,388**
	Sig. (bilateral)	,518	,049	,000	,072	,016	,002	,000	,001	,823	,000	.	,000
	N	144	180	130	129	150	120	169	124	123	121	186	169
escala de Pfei	Coefficiente correlación	,114	-,056	-,150	-,125	-,319**	-,136	-,160*	-,101	-,032	-,144	,388**	1,000
	Sig. (bilateral)	,189	,475	,100	,170	,000	,155	,047	,288	,740	,132	,000	.
	N	134	167	122	121	141	111	155	113	112	110	169	171

*.La correlación es significativa al nivel 0,05 (bilateral).

**La correlación es significativa al nivel 0,01 (bilateral).

a.sexo = mujer

ANÁLISIS DE CORRELACIÓN (VARONES).

Correlacionês

		homocisteina	glucosa	HbA1c	fructosamina	albúmina	prealbumina	IMC	pb50	pct50	amb50	valor nutricional	escala de Pfeiffer
Rho de Spearman	Coefficiente de correlación	1,000	-,184*	-,111	,179*	,238**	,186*	-,071	-,104	,089	-,113	,088	-,053
	Sig. (bilateral)	.	,013	,179	,028	,002	,031	,354	,249	,326	,214	,241	,498
	N	184	180	148	151	170	134	174	124	125	123	179	163
glucosa	Coefficiente de correlación	-,184*	1,000	,535**	,332**	-,057	-,012	,143*	,224*	,111	,174*	-,108	-,092
	Sig. (bilateral)	,013	.	,000	,000	,419	,882	,035	,004	,161	,028	,106	,193
	N	180	233	167	169	200	151	217	160	160	159	227	204
HbA1c	Coefficiente de correlación	-,111	,535**	1,000	,413**	-,057	,181*	,168*	,183*	,086	,164	-,183*	-,173*
	Sig. (bilateral)	,179	,000	.	,000	,470	,033	,033	,047	,355	,078	,019	,034
	N	148	167	169	165	160	139	160	118	119	117	166	152
fructosamina	Coefficiente de correlación	,179*	,332**	,413**	1,000	,166*	,155	,135	,058	,121	,042	-,088	-,238**
	Sig. (bilateral)	,028	,000	,000	.	,034	,067	,088	,534	,190	,651	,259	,003
	N	151	169	165	171	163	141	160	118	119	117	166	152
albúmina	Coefficiente de correlación	,238**	-,057	-,057	,166*	1,000	,557**	,143*	,020	,007	,035	-,327**	-,396**
	Sig. (bilateral)	,002	,419	,470	,034	.	,000	,049	,813	,937	,683	,000	,000
	N	170	200	160	163	204	143	190	138	139	137	198	181
prealbumina	Coefficiente de correlación	,186*	-,012	,181*	,155	,557**	1,000	,206*	,182	-,035	,194*	-,276**	-,202*
	Sig. (bilateral)	,031	,882	,033	,067	,000	.	,014	,056	,712	,042	,001	,019
	N	134	151	139	141	143	151	142	111	111	110	147	134
IMC	Coefficiente de correlación	-,071	,143*	,168*	,135	,143*	,206*	1,000	,567**	,140	,485**	-,682**	-,177**
	Sig. (bilateral)	,354	,035	,033	,088	,049	,014	.	,000	,079	,000	,000	,011
	N	174	217	160	160	190	142	224	157	158	156	224	204
pb50	Coefficiente de correlación	-,104	,224**	,183*	,058	,020	,182	,567**	1,000	,152	,917**	-,475**	,114
	Sig. (bilateral)	,249	,004	,047	,534	,813	,056	,000	.	,053	,000	,000	,162
	N	124	160	118	118	138	111	157	164	163	163	164	152
pct50	Coefficiente de correlación	,089	,111	,086	,121	,007	-,035	,140	,152	1,000	-,170*	-,061	,022
	Sig. (bilateral)	,326	,161	,355	,190	,937	,712	,079	,053	.	,030	,435	,785
	N	125	160	119	119	139	111	158	163	165	163	165	152
amb50	Coefficiente de correlación	-,113	,174*	,164	,042	,035	,194*	,485**	,917**	-,170*	1,000	-,452*	,134
	Sig. (bilateral)	,214	,028	,078	,651	,683	,042	,000	,000	,030	.	,000	,101
	N	123	159	117	117	137	110	156	163	163	163	163	151
valor nutrición	Coefficiente de correlación	,088	-,108	-,183*	-,088	-,327**	-,276**	-,682**	-,475**	-,061	-,452**	1,000	,422**
	Sig. (bilateral)	,241	,106	,019	,259	,000	,001	,000	,000	,435	,000	.	,000
	N	179	227	166	166	198	147	224	164	165	163	234	211
escala de Pfei	Coefficiente de correlación	-,053	-,092	-,173*	-,238**	-,396**	-,202*	-,177**	,114	,022	,134	,422**	1,000
	Sig. (bilateral)	,498	,193	,034	,003	,000	,019	,011	,162	,785	,101	,000	.
	N	163	204	152	152	181	134	204	152	152	151	211	211

*.La correlación es significativa al nivel 0,05 (bilateral).

**La correlación es significativa al nivel 0,01 (bilateral).

a.sexo = varón

ANÁLISIS MULTIVARIANTE. CORRELACIÓN MÚLTIPLE.

Coefficientes						
Modelo		Coeficientes no estandarizados		Coeficientes estandarizados	t	Sig.
		B	Error típ.	Beta		
1	(Constante)	1,682	,104		16,203	,000
	lgb12	-,192	,039	-,261	-4,953	,000
2	(Constante)	1,683	,102		16,471	,000
	lgb12	-,193	,038	-,262	-5,054	,000
	lgcreati	,175	,051	,177	3,407	,001
3	(Constante)	1,501	,136		11,005	,000
	lgb12	-,181	,039	-,245	-4,681	,000
	lgcreati	,175	,051	,177	3,433	,001
	lalbum	,297	,148	,105	2,001	,046
4	(Constante)	1,536	,136		11,291	,000
	lgb12	-,178	,038	-,242	-4,654	,000
	lgcreati	,178	,051	,180	3,517	,000
	lalbum	,404	,153	,143	2,635	,009
	lgfolic	-,127	,051	-,134	-2,501	,013
5	(Constante)	1,890	,213		8,888	,000
	lgb12	-,172	,038	-,234	-4,510	,000
	lgcreati	,178	,050	,180	3,524	,000
	lalbum	,382	,153	,135	2,502	,013
	lgfolic	-,142	,051	-,150	-2,790	,006
	lgsegm	-,092	,043	-,112	-2,154	,032

a. Variable dependiente: lghomoci

Incluimos en el análisis de correlación múltiple las siguientes variables: sexo, edad, vitamina B12, ácido fólico, albúmina, creatinina, neutrófilos y glucemias.

Encontramos que la homocisteína depende de forma independiente y por este orden, de la vitamina B12, creatinina, ácido fólico, albúmina sérica y recuento de neutrófilos. Los coeficientes estandarizados representan el peso relativo con que cada factor influye en la concentración de homocisteína.

3.- FACTORES DE RIESGO VASCULAR Y EVENTOS.

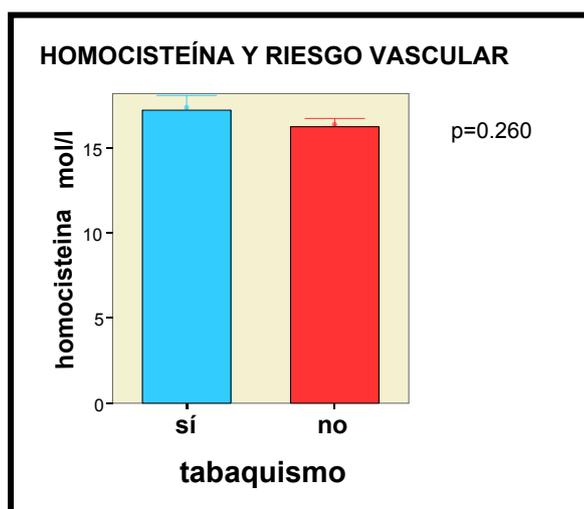
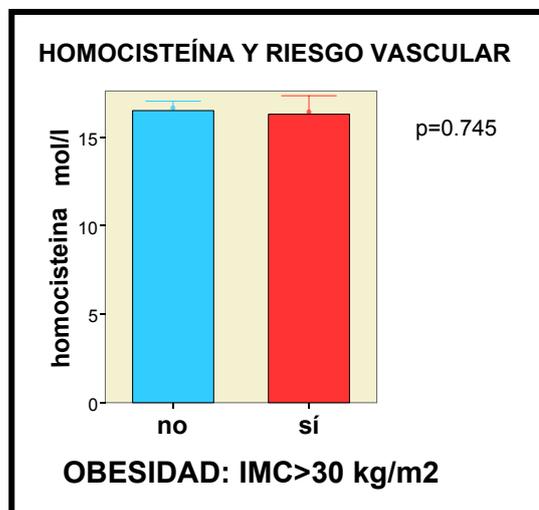
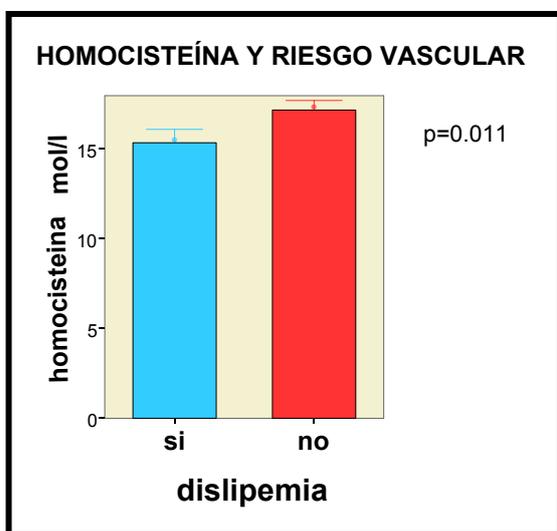
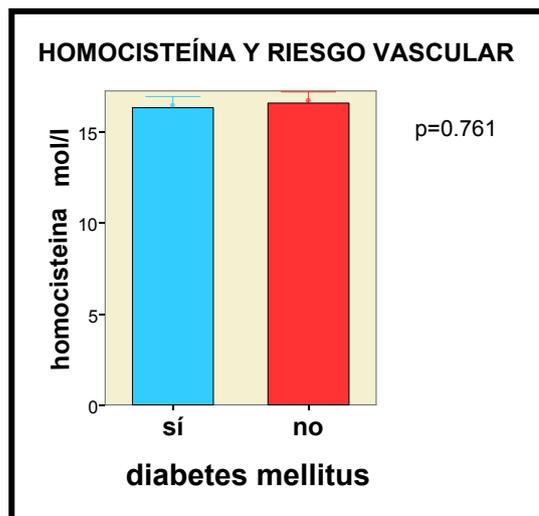
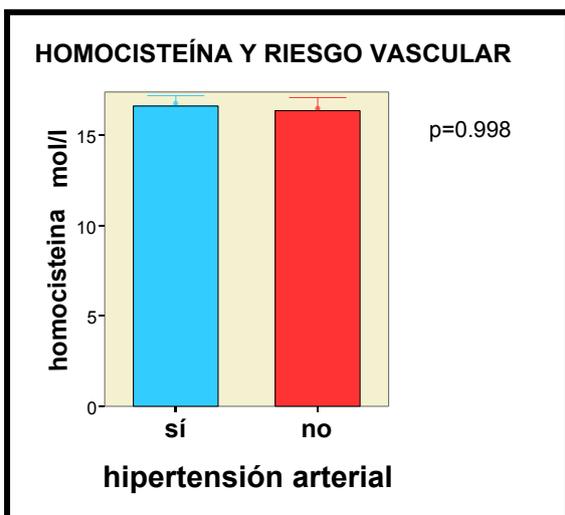
En nuestro estudio, son frecuentes los **factores de riesgo vascular**, HTA: 62%, diabetes: 45%, dislipemia: 35%, sobrepeso (IMC 25-30): 44%, obesidad (IMC > 30): 22% y tabaco: 28%; y antecedentes de eventos vasculares, Infarto de miocardio antiguo 11%, ACV: 28%, enfermedad vascular periférica: 8%, FA: 33% e ICC: 39%.

	FRECUENCIA	PORCENTAJE
HIPERTENSIÓN ARTERIAL	273	62,0
DIABETES MELLITUS	198	45,0
HIPERLIPEMIA	152	34,5
OBESIDAD	85	19,5
TABAQUISMO	123	28,0
ACCIDENTE CEREBROVASCULAR	81	18,4
INFARTO DE MIOCARDIO	49	11,1
ENF. PERIFÉRICA VASCULAR	37	8,4

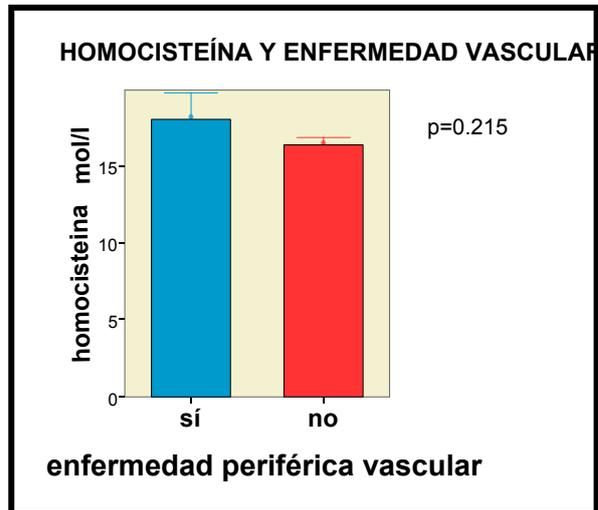
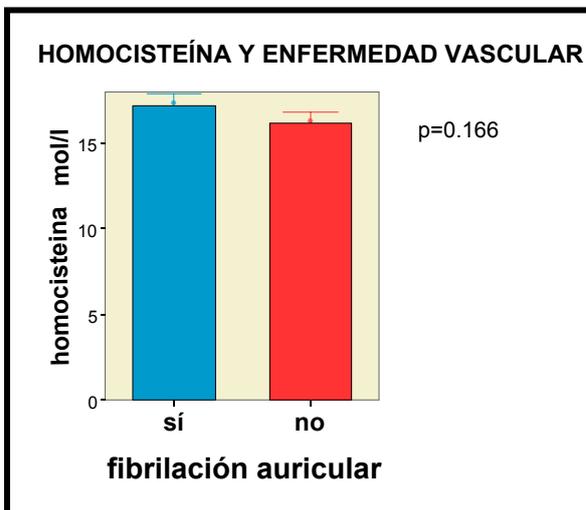
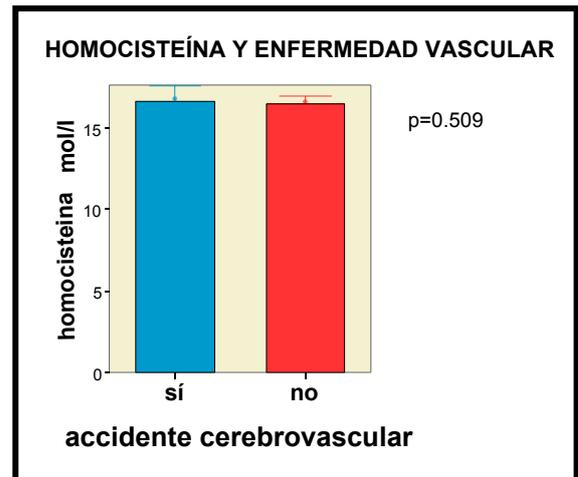
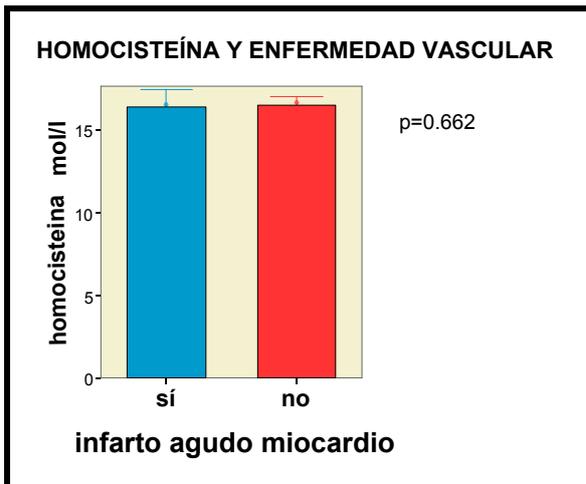
	FRECUENCIA	PORCENTAJE
INS. CARDIACA CONGESTIVA	172	39,1
FIBRILACIÓN AURICULAR	144	32,7

	FRECUENCIA	PORCENTAJE
EKG normal	213/402	53%
EKG con una alteración	174/402	43%
EKG con dos o más alteraciones	15/402	3,7%

Alteraciones: Patrón de infarto antiguo, hipertrofia ventricular izquierda, bloqueo completo de rama izquierda y fibrilación auricular.



No encontramos aumento de la homocisteína en ninguno de los factores de riesgo vascular. Al contrario, los pacientes con hiperlipemia tenían cifras de homocisteína más bajas.



Tampoco encontramos diferencias en la concentración de homocisteína en relación con la existencia de antecedentes de enfermedad vascular: infarto de miocardio, ACV, enfermedad vascular periférica o fibrilación auricular.

4. Análisis de cada uno de los factores de riesgo vascular.

■ HTA

La HTA se relaciona con el sexo femenino (casi), con la obesidad, con la presencia de hiperlipemia (triglicéridos), de diabetes, mayor peso (IMC), mejor estado de nutrición, con un aumento del BUN y de la creatinina, con antecedentes de I de M y de enfermedad vascular periférica y por último con la existencia de FA e insuficiencia cardiaca congestiva.

	hipertensión arteria	N	Media	Desviación típ.	Error típ. de la media
edad	sí	272	77,14	7,63	,46
	no	167	77,67	8,59	,66
homocisteina	sí	211	16,586	8,256	,568
	no	126	16,319	8,305	,740
vitamina b12	sí	195	581,1969	422,1999	30,2344
	no	110	558,8832	369,5625	35,2364
acido fólico	sí	194	6,761	3,531	,254
	no	111	5,817	2,785	,264
hemoglob	sí	271	11,8299	2,1646	,1315
	no	163	11,7534	2,2800	,1786
hematocrito	sí	271	35,472	6,543	,397
	no	163	35,201	6,776	,531
leucocitos	sí	270	9555,93	4146,53	252,35
	no	163	8933,13	4844,19	379,43
plaquetas	sí	270	244255,97	116414,92	7084,79
	no	163	223670,43	112156,60	8784,78
tiempo protrombina	sí	258	80,705	19,472	1,212
	no	157	81,121	17,781	1,419
fibrinogeno	sí	250	578,1356	199,4464	12,6141
	no	152	554,3401	198,1072	16,0686
vsg	sí	223	48,94	32,38	2,17
	no	135	46,57	27,92	2,40
BUN	sí	268	31,94	23,00	1,40
	no	163	25,87	16,49	1,29
creatinina	sí	268	1,324	1,036	6,327E-02
	no	162	1,009	,647	5,081E-02
glucosa	sí	265	145,40	62,04	3,81
	no	160	136,03	69,61	5,50
HbA1c	sí	197	6,414	1,545	,110
	no	111	6,064	1,558	,148
fructosamina	sí	197	252,558	63,524	4,526
	no	112	241,277	65,740	6,212
albúmina	sí	229	3,198	,577	3,810E-02
	no	136	3,151	,521	4,465E-02
prealbumina	sí	176	15,76	7,71	,58
	no	102	14,82	7,41	,73

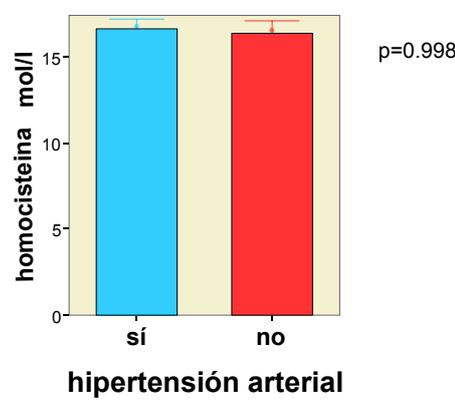
	Z	Sig. asintót. (bilateral)
edad	-,385	,700
homocisteina	-,002	,998
vitamina b12	-,101	,920
acido fólico	-2,043	,041
hemoglob	-,270	,787
hematocrito	-,249	,803
leucocitos	-2,452	,014
plaquetas	-2,394	,017
tiempo protrombina	-,191	,849
fibrinogeno	-1,178	,239
vsg	-,311	,756
BUN	-2,609	,009
creatinina	-4,353	,000
glucosa	-2,895	,004
HbA1c	-2,373	,018
fructosamina	-1,839	,066
albúmina	-,527	,598
prealbumina	-,937	,349

Variable de agrupación: hipertensión arterial

						Estadísticos de contraste		
						Z	Sig. asintót. (bilateral)	
	hipertensión arterial	N	Media	Desviación típ.	Error típ. de la media			
colesterol	sí	242	168,63	50,31	3,23	-1,420	,156	
	no	145	162,90	51,89	4,31			
triglicéridos	sí	235	152,33	107,49	7,01	-4,116	,000	
	no	140	122,64	73,33	6,20			
ldl	sí	194	95,970	35,851	2,574	-,449	,654	
	no	112	95,774	40,604	3,837			
hdl	sí	197	40,636	17,507	1,247	-1,036	,300	
	no	111	42,658	17,604	1,671			
apoproteína a	sí	191	94,309	30,225	2,187	-,149	,881	
	no	109	99,197	54,020	5,174			
apoproteína b	sí	192	95,5156	31,1922	2,2511	-1,523	,128	
	no	108	89,7778	29,2432	2,8139			
tensión sistólica	sí	267	132,00	21,53	1,32	-4,865	,000	
	no	155	121,46	14,75	1,19			
tensión diastólica	sí	267	72,26	15,00	,92	-4,946	,000	
	no	155	64,87	11,49	,92			
peso	sí	252	75,244	13,759	,867	-2,884	,004	
	no	147	71,039	11,567	,954			
talla	sí	252	1,6458	7,309E-02	4,604E-03	-1,455	,146	
	no	147	1,6559	8,359E-02	6,894E-03			
IMC	sí	250	27,8121	4,9792	,3149	-3,823	,000	
	no	146	25,8994	3,9747	,3289			
PCT50	sí	189	169,1883	82,3341	5,9889	-,034	,973	
	no	99	170,8366	86,6437	8,7080			
PB50	sí	191	101,7860	15,2064	1,1003	-,842	,400	
	no	97	100,3506	14,6759	1,4901			
AMB50	sí	188	97,0477	31,6238	2,3064	-,931	,352	
	no	96	93,2597	29,4129	3,0019			
diámetro de cintura	sí	191	99,74	12,25	,89	-1,924	,054	
	no	96	96,63	12,41	1,27			
diámetro de cadera	sí	191	101,34	11,34	,82	-1,806	,071	
	no	97	98,23	13,30	1,35			
CCC	sí	191	,9843	5,369E-02	3,885E-03	-,030	,976	
	no	96	,9861	7,678E-02	7,837E-03			
valor nutricional	sí	264	4,00	2,40	,15	-3,252	,001	
	no	156	4,90	2,62	,21			
Esc Pfeiffer	sí	236	2,78	2,00	,13	-,994	,320	
	no	146	3,30	2,63	,22			

Variable de agrupación: hipertensión arterial

HOMOCISTEÍNA Y RIESGO VASCULAR



	HTA	CHI ²	P
VARÓN	58.1%	3.176	0.075
MUJER	66.8%		
OBESIDAD	73.3%	5.13	0.024
NO OBESIDAD	59.3%		
HIPERLIPEMIA	71.7%	8.60	0.003
NO HIPERLIPEMIA	56.1%		
DIABETES MELLITUS	72.7%	16.63	0.000
NO DIABETES MELLITUS	53.3%		
INFARTO DE MIOCARDIO	77.6%	4.92	0.027
NO INFARTO DE MIOCARDIO	60.1%		
ENFERMEDAD VASCULAR PERIFÉRICA	81.1%	5.37	0.021
NO ENF VASC PERIFÉRICA	60.3%		
FIBRILACIÓN AURICULAR	68.8%	3.40	0.065
NO FIBRILACIÓN AURICULAR	58.9%		
INSUFICIENCIA CARDIACA CONGESTIVA	70.3%	7.70	0.006
NO INS CARD CONGESTIVA	56.7%		

■ HIPERLIPEMIA

La hiperlipemia se relaciona con una menor edad (mujeres) y con menores concentraciones de homocisteína, con la obesidad y mejor estado de nutrición y con la HTA.

	dislipemia	N	Media	Desviación tít.	Error tít. de la media
edad	sí	152	76,20	6,96	,56
	no	287	77,94	8,46	,50
homocisteina	sí	122	15,349	7,873	,713
	no	215	17,132	8,426	,575
vitamina b12	sí	117	563,0726	424,8991	39,2819
	no	188	579,4205	390,6737	28,4928
acido fólico	sí	116	7,184	3,528	,328
	no	189	5,947	3,078	,224
hemoglob	sí	151	12,2815	2,2178	,1805
	no	283	11,5449	2,1607	,1284
hematocrito	sí	151	36,854	6,657	,542
	no	283	34,578	6,481	,385
leucocitos	sí	151	10000,00	4685,58	381,31
	no	282	8958,16	4246,04	252,85
plaquetas	sí	151	251987,42	109210,76	8887,45
	no	282	228217,34	117535,14	6999,12
tiempo protrombin:	sí	145	87,125	16,349	1,358
	no	270	77,500	19,238	1,171
fibrinogeno	sí	145	576,8241	185,3452	15,3921
	no	257	564,8019	206,5761	12,8859
vsg	sí	131	49,17	33,87	2,96
	no	227	47,40	28,86	1,92
BUN	sí	151	29,44	19,91	1,62
	no	280	29,76	21,55	1,29
creatinina	sí	150	1,203	,842	6,878E-02
	no	280	1,206	,962	5,747E-02
glucosa	sí	147	163,82	74,11	6,11
	no	278	130,26	56,52	3,39
HbA1c	sí	117	6,756	1,593	,147
	no	191	6,001	1,465	,106
fructosamina	sí	117	248,752	63,359	5,858
	no	192	248,297	65,284	4,711
albúmina	sí	134	3,269	,598	5,162E-02
	no	231	3,129	,525	3,455E-02
prealbumina	sí	109	18,34	8,21	,79
	no	169	13,53	6,54	,50

	Z	Sig. asintót (bilateral)
edad	-1,745	,081
homocisteina	-2,529	,011
vitamina b12	-1,256	,209
acido fólico	-3,238	,001
hemoglob	-3,279	,001
hematocrito	-3,400	,001
leucocitos	-2,386	,017
plaquetas	-2,521	,012
tiempo protromb.	-5,667	,000
fibrinogeno	-,161	,872
vsg	-,034	,973
BUN	-,366	,714
creatinina	-,342	,732
glucosa	-5,133	,000
HbA1c	-4,714	,000
fructosamina	-	,758
albúmina	-2,026	,043
prealbumina	-4,823	,000

Variable de agrupación: hiperlipemia

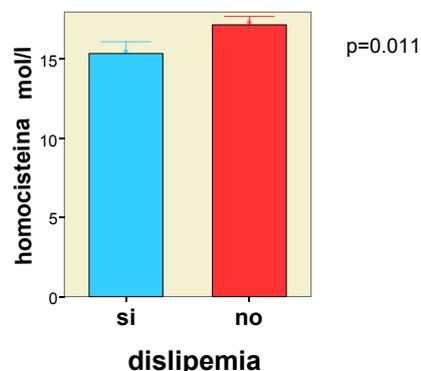
	dislipemia	N	Media	Desviación típ.	Error tip. de la media
colesterol	sí	144	199,84	54,69	4,56
	no	243	146,72	36,25	2,33
triglicéridos	sí	141	206,70	129,78	10,93
	no	234	101,81	29,51	1,93
ldl	sí	115	113,280	42,463	3,960
	no	191	85,433	29,899	2,163
hdl	sí	118	39,654	17,302	1,593
	no	190	42,426	17,649	1,280
apoproteína a	sí	114	96,579	33,706	3,157
	no	186	95,782	44,233	3,243
apoproteína b	sí	114	109,7105	31,4619	2,9467
	no	186	83,4839	25,3774	1,8608
tensión sistólica	sí	144	130,14	21,48	1,79
	no	278	127,09	19,09	1,14
tensión diastólica	sí	144	71,84	14,37	1,20
	no	278	68,36	14,08	,84
peso	sí	141	75,443	13,431	1,131
	no	258	72,740	12,901	,803
talla	sí	140	1,6418	8,077E-02	6,826E-03
	no	259	1,6537	7,499E-02	4,660E-03
IMC	sí	140	28,0516	5,0414	,4261
	no	256	26,5903	4,4612	,2788
PCT50	sí	104	174,5455	90,4093	8,8654
	no	184	167,0473	79,7766	5,8812
PB50	sí	103	103,0160	14,5529	1,4339
	no	185	100,3486	15,2285	1,1196
AMB50	sí	102	99,1416	31,3913	3,1082
	no	182	93,8761	30,5359	2,2635
diámetro de cintura	sí	102	100,89	12,50	1,24
	no	185	97,49	12,17	,89
diámetro de cadera	sí	103	102,24	12,60	1,24
	no	185	99,21	11,70	,86
CCC	sí	102	,9874	7,403E-02	7,330E-03
	no	185	,9835	5,484E-02	4,032E-03
valor nutricional	sí	143	3,62	2,41	,20
	no	277	4,71	2,50	,15
Esc. Pfeiffer	sí	134	2,77	2,19	,19
	no	248	3,09	2,32	,15

Estadísticos de contraste

	Z	Sig. asintót. (bilateral)
colesterol	-9,438	,000
triglicéridos	-12,645	,000
ldl	-5,600	,000
hdl	-1,288	,198
apoproteína a	-,575	,566
apoproteína b	-7,180	,000
tensión sistólica	-1,031	,303
tensión diastólica	-2,473	,013
peso	-1,983	,047
talla	-1,121	,262
IMC	-2,899	,004
PCT50	-,487	,627
PB50	-1,131	,258
AMB50	-1,301	,193
diámetro de cintura	-2,339	,019
diámetro de cadera	-2,151	,031
CCC	-,261	,794
valor nutricional	-4,348	,000
escala de Pfeiffer	-1,456	,145

a. Variable de agrupación: hiperlipemia

HOMOCISTEÍNA Y RIESGO VASCULAR



	HIPERLIPEMIA	CHI ²	P
VARÓN	31.1%	2.44	0.118
MUJER	38.7%		
HOMOCISTEÍNA <10	44.2%	0.125	0.026
10-15	40.5%		
15-30	30.7%		
>30	27.3%		
OBESIDAD	45.3%	4.94	0.026
NO OBESIDAD	31.9%		
HTA	39.9%	8.60	0.003
NO HTA	25.7%		
DIABETES MELLITUS	46.5%	21.67	0.000
NO DM	24.8%		
ACV	42%	2.04	0.153
NO ACV	32.9%		
INFARTO DE MIOCARDIO	44.9%	2.12	0.145
NO IM	33.2%		
FIBRILACIÓN AURICULAR	25.7%	8.46	0.004
NO FA	40.7%		

■ DIABETES MELLITUS

Los diabéticos son algo más jóvenes, con mayor frecuencia son mujeres, son obesos, tienen el ácido fólico, la homocisteína y la prealbúmina más elevada, con dislipemia (triglicéridos), con HTA y con una peor función renal, así como también una mayor frecuencia de EVP e ICC.

	diabetes mellitus	N	Media	Desviación típ.	Error típ. de la media
edad	sí	197	76,36	8,11	,58
	no	242	78,14	7,84	,50
homocisteína	sí	158	16,363	7,818	,622
	no	179	16,595	8,656	,647
vitamina b12	sí	142	616,6989	424,9902	35,6644
	no	163	535,2104	381,1289	29,8523
ácido fólico	sí	143	6,877	3,398	,284
	no	162	6,011	3,178	,250
hemoglob	sí	196	11,6347	2,2371	,1598
	no	238	11,9382	2,1758	,1410
hematocrito	sí	196	34,873	6,710	,479
	no	238	35,779	6,540	,424
leucocitos	sí	195	9520,00	4563,39	326,79
	no	238	9158,82	4314,69	279,68
plaquetas	sí	195	236542,56	116399,28	8335,53
	no	238	236477,27	114332,11	7411,05
tiempo protrombina	sí	186	80,033	20,080	1,472
	no	229	81,537	17,766	1,174
fibrinogeno	sí	184	565,8603	202,4069	14,9216
	no	218	571,9050	196,5577	13,3126
vsg	sí	166	51,29	33,12	2,57
	no	192	45,25	28,34	2,05
BUN	sí	194	35,00	23,84	1,71
	no	237	25,27	17,13	1,11
creatinina	sí	193	1,327	,966	6,953E-02
	no	237	1,106	,872	5,664E-02
glucosa	sí	191	177,69	76,90	5,56
	no	234	112,63	31,18	2,04
HbA1c	sí	152	7,153	1,709	,139
	no	156	5,446	,711	5,694E-02
fructosamina	sí	149	277,443	71,373	5,847
	no	160	221,488	42,280	3,343
albúmina	sí	173	3,147	,568	4,317E-02
	no	192	3,210	,545	3,934E-02
prealbumina	sí	129	16,09	7,23	,64
	no	149	14,83	7,88	,65

Estadísticos de contraste

	Z	Sig. asintót. (bilateral)
edad	-2,821	,005
homocisteína	-,304	,761
vitamina b12	-2,037	,042
ácido fólico	-2,448	,014
hemoglob	-1,498	,134
hematocrito	-1,585	,113
leucocitos	-,779	,436
plaquetas	-,178	,859
tiempo protrombina	-,372	,710
fibrinogeno	-,421	,674
vsg	-1,447	,148
BUN	-4,891	,000
creatinina	-2,884	,004
glucosa	-10,629	,000
HbA1c	-10,071	,000
fructosamina	-7,445	,000
albúmina	-,942	,346
prealbumina	-1,980	,048

Variable de agrupación: diabetes mellitus

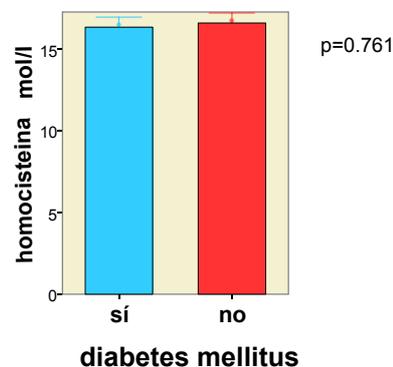
	diabetes mellitus	N	Media	Desviación típ.	Error típ. de la media
colesterol	sí	180	168,83	50,95	3,80
	no	207	164,44	50,93	3,54
triglicéridos	sí	175	150,89	77,34	5,85
	no	200	132,81	111,12	7,86
ldl	sí	142	96,294	39,166	3,287
	no	164	95,556	36,297	2,834
hdl	sí	144	40,701	16,459	1,372
	no	164	41,946	18,468	1,442
apoproteína a	sí	138	93,167	27,952	2,379
	no	162	98,571	48,658	3,823
apoproteína b	sí	138	97,6449	31,1712	2,6535
	no	162	89,8765	29,6982	2,3333
tensión sistólica	sí	188	128,46	19,95	1,45
	no	234	127,87	20,02	1,31
tensión diastólica	sí	188	70,43	12,74	,93
	no	234	68,84	15,36	1,00
peso	sí	181	75,830	13,740	1,021
	no	218	71,922	12,369	,838
talla	sí	180	1,6456	7,671E-02	5,718E-03
	no	219	1,6527	7,759E-02	5,243E-03
IMC	sí	179	28,0540	5,1027	,3814
	no	217	26,3256	4,2347	,2875
PCT50	sí	125	172,8453	82,7001	7,3969
	no	163	167,3851	84,6244	6,6283
PB50	sí	125	103,5923	14,1911	1,2693
	no	163	99,5467	15,4388	1,2093
AMB50	sí	123	99,3041	30,0028	2,7053
	no	161	93,0651	31,3823	2,4733
diámetro de cintura	sí	125	100,76	12,32	1,10
	no	162	97,11	12,22	,96
diámetro de cadera	sí	126	102,04	12,31	1,10
	no	162	98,93	11,79	,93
CCC	sí	125	,9882	7,182E-02	6,423E-03
	no	162	,9824	5,380E-02	4,227E-03
valor nutricional	sí	188	4,06	2,39	,17
	no	232	4,56	2,60	,17
Esc. Pfeiffer	sí	169	3,01	2,23	,17
	no	213	2,96	2,31	,16

Estadísticos de contraste

	Z	Sig. asintót. (bilateral)
colesterol	-,865	,387
triglicéridos	-3,830	,000
ldl	-,023	,982
hdl	-,638	,523
apoproteína a	-,965	,335
apoproteína b	-1,983	,047
tensión sistólica	-,301	,763
tensión diastólica	-1,649	,099
peso	-2,461	,014
talla	-,903	,367
IMC	-2,973	,003
PCT50	-,973	,331
PB50	-1,976	,048
AMB50	-1,802	,072
diámetro de cintura	-2,542	,011
diámetro de cadera	-2,335	,020
CCC	-,643	,520
valor nutricional	-1,817	,069
Escala pfeiffer	-,436	,663

a. Variable de agrupación: diabetes mellitus

HOMOCISTEÍNA Y RIESGO VASCULAR



	DIABETES	CHI ²	P
VARÓN	40.7%	3.670	0.055
MUJER	40.3%		
HOMOCISTEINA <20	14.3%	11.38	0.01
20-25	42%		
25-30	44%		
>30	57.8%		
OBESIDAD	58.1%	6.811	0.009
NO OBESIDAD	41.8%		
HIPERLIPEMIA	60.5%	21.67	0.000
NO HIPERLIPEMIA	36.8%		
HTA	52.7%	16.64	0.000
NO HTA	32.3%		
ACV	51.9%	1.56	0.212
NO ACV	43.5%		
ENF VASC PERIFÉRICA	70.3%	9.34	0.002
NO ENF VASC PERIFÉRICA	42.7%		
INSUF CARD CONGESTIVA	52.3%	5.65	0.017
NO INSUF CARD CONGESTIVA	40.3%		

■ OBESIDAD

La **obesidad** se relaciona con menor edad, con sexo femenino, hiperlipemia, diabetes, ácido fólico y prealbúmina más elevada, HTA, ICC y menor deterioro cognitivo.

	OBESIDAD	N	Media	Desviación típ.	Error típ. de la media
edad	sí	85	74,78	6,52	,71
	no	354	77,96	8,21	,44
homocisteína	sí	70	16,327	8,484	1,014
	no	267	16,528	8,219	,503
vitamina b12	sí	63	548,3254	433,3598	54,5982
	no	242	579,6118	396,0925	25,4618
ácido fólico	sí	60	7,463	3,543	,457
	no	245	6,161	3,201	,204
hemoglob	sí	84	11,8964	2,3314	,2544
	no	350	11,7783	2,1781	,1164
hematocrito	sí	84	35,740	7,039	,768
	no	350	35,281	6,529	,349
leucocitos	sí	84	8998,81	3700,20	403,72
	no	349	9399,14	4585,96	245,48
plaquetas	sí	84	220035,71	112933,54	12322,06
	no	349	240471,03	115465,53	6180,73
tiempo protrombina	sí	80	81,470	17,918	2,003
	no	335	80,718	19,064	1,042
fibrinogeno	sí	78	550,3538	200,4250	22,6937
	no	324	573,6605	198,7377	11,0410
vsg	sí	73	48,55	32,50	3,80
	no	285	47,92	30,35	1,80
BUN	sí	84	30,49	20,54	2,24
	no	347	29,44	21,09	1,13
creatinina	sí	83	1,092	,482	5,287E-02
	no	347	1,232	,996	5,348E-02
glucosa	sí	83	156,73	68,01	7,47
	no	342	138,26	63,92	3,46
HbA1c	sí	64	6,705	1,731	,216
	no	244	6,179	1,492	9,550E-02
fructosamina	sí	65	261,046	64,059	7,946
	no	244	245,119	64,280	4,115
albúmina	sí	74	3,250	,607	7,052E-02
	no	291	3,163	,542	3,179E-02
prealbumina	sí	58	16,96	7,55	,99
	no	220	15,01	7,58	,51

	Z	Sig. asintó (bilateral)
edad	-3,167	,002
homocisteína	-,325	,745
vitamina b12	-1,252	,211
ácido fólico	-2,702	,007
hemoglob	-,143	,886
hematocrito	-,245	,806
leucocitos	-,469	,639
plaquetas	-1,162	,245
tiempo protromb.	-,152	,879
fibrinogeno	-1,039	,299
vsg	-,040	,968
BUN	-,729	,466
creatinina	-,064	,949
glucosa	-2,475	,013
HbA1c	-2,571	,010
fructosamina	-2,078	,038
albúmina	-1,850	,064
prealbumina	-2,033	,042

Variable de agrupación: OBESIDAD

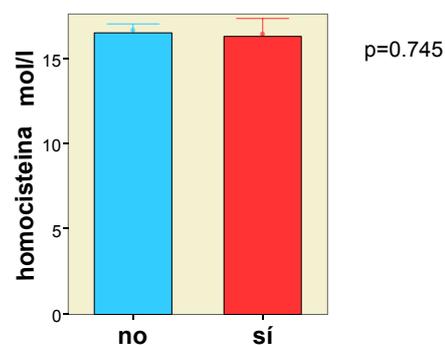
	OBSIDAD	N	Media	Desviación tıp.	Error tıp. de la media
colesterol	sı	79	180,62	59,10	6,65
	no	308	162,86	48,04	2,74
trigliceridos	sı	79	169,44	150,29	16,91
	no	296	133,72	75,63	4,40
ldl	sı	63	111,578	41,189	5,189
	no	243	91,833	35,581	2,283
hdl	sı	63	40,162	14,576	1,836
	no	245	41,673	18,239	1,165
apoproteina a	sı	61	103,000	64,135	8,212
	no	239	94,320	31,751	2,054
apoproteina b	sı	61	104,6885	32,9644	4,2207
	no	239	90,5816	29,3302	1,8972
tension sistolica	sı	84	138,33	18,81	2,05
	no	338	125,59	19,45	1,06
tension diastolica	sı	84	77,06	11,88	1,30
	no	338	67,68	14,20	,77
peso	sı	84	90,352	11,663	1,273
	no	315	69,253	9,423	,531
talla	sı	83	1,6194	7,808E-02	8,570E-03
	no	316	1,6574	7,508E-02	4,224E-03
IMC	sı	83	34,4862	3,3521	,3679
	no	313	25,1501	2,6321	,1488
PCT50	sı	60	194,7412	87,8403	11,3401
	no	228	163,1796	81,4991	5,3974
PB50	sı	59	111,6091	15,2951	1,9913
	no	229	98,6472	13,7798	,9106
AMB50	sı	59	110,8888	33,5415	4,3667
	no	225	91,8020	28,9573	1,9305
diametro de cintura	sı	60	112,02	8,83	1,14
	no	227	95,18	10,67	,71
diámetro de cadera	sı	60	113,02	8,96	1,16
	no	228	96,94	10,50	,70
CCC	sı	60	,9931	6,360E-02	8,211E-03
	no	227	,9828	6,184E-02	4,104E-03
valor nutricional	sı	83	2,19	1,79	,20
	no	337	4,87	2,39	,13
Esc. Pfeiffer	sı	80	2,21	1,76	,20
	no	302	3,18	2,35	,14

Estadísticos de contrašte

	Z	Sig. asintót. (bilateral)
colesterol	-2,395	,017
trigliceridos	-2,947	,003
ldl	-3,570	,000
hdl	-,171	,864
apoproteina a	-1,037	,300
apoproteina b	-2,959	,003
tension sistolica	-5,558	,000
tension diastolica	-5,832	,000
peso	-11,972	,000
talla	-3,912	,000
IMC	-14,011	,000
PCT50	-2,931	,003
PB50	-5,892	,000
AMB50	-4,141	,000
diametro de cintura	-9,487	,000
diámetro de cadera	-9,378	,000
CCC	-1,752	,080
valor nutricional	-9,063	,000
escala pfeiffer	-3,537	,000

a. Variable de agrupación: OBESIDAD

HOMOCISTEÍNA Y RIESGO VASCULAR



OBESIDAD: IMC>30 kg/m2

	OBESIDAD	CHI²	P
VARÓN	25.6%	7.86	0.005
MUJER	14.5%		
HIPERLIPEMIA	25.7%	4.49	0.026
NO HIPERLIPEMIA	16.3%		
DIABETES MELLITUS	25.3%	6.811	0.009
NO DIABETES MELLITUS	14.9%		
HTA	23.1%	5.128	0.024
NO HTA	13.8%		
INFARTO DE MIOCARDIO	26.5%	1.248	0.264
NO IM	18.7%		
INSUF CARD CONGESTIVA	25%	4.788	0.029
NO ICC	16%		
PFEIFFER <6	22.8%	3.49	0.061
PFEIFFER >5	11.3%		

■ TABAQUISMO

El consumo de tabaco se asocia a ser varón, una mayor hemoglobina y hematocrito, padecer EPOC y EVP y con menor deterioro cognitivo.

	tabaquismo	N	Media	Desviación típ.	Error típ. de la media
edad	sí	123	76,45	8,39	,76
	no	316	77,69	7,84	,44
homocisteina	sí	91	17,186	8,646	,906
	no	246	16,227	8,119	,518
vitamina b12	sí	86	539,9105	370,0542	39,9040
	no	219	586,2021	416,0245	28,1123
acido fólico	sí	88	6,125	2,923	,312
	no	217	6,536	3,448	,234
hemoglob	sí	122	12,5361	2,2638	,2050
	no	312	11,5138	2,1187	,1199
hematocrito	sí	122	37,429	6,852	,620
	no	312	34,565	6,366	,360
leucocitos	sí	122	8986,89	3504,97	317,32
	no	311	9452,73	4738,51	268,70
plaquetas	sí	122	226748,36	109121,47	9879,39
	no	311	240334,70	117356,76	6654,69
tiempo protrombin	sí	117	84,281	15,339	1,418
	no	298	79,521	19,898	1,153
fibrinogeno	sí	113	575,2531	180,0139	16,9343
	no	289	566,7474	206,2347	12,1315
vsg	sí	104	48,07	28,68	2,81
	no	254	48,04	31,62	1,98
BUN	sí	121	26,89	16,54	1,50
	no	310	30,72	22,39	1,27
creatinina	sí	122	1,180	,861	7,792E-02
	no	308	1,215	,945	5,383E-02
glucosa	sí	118	132,81	61,22	5,64
	no	307	145,35	66,25	3,78
HbA1c	sí	80	6,198	1,574	,176
	no	228	6,320	1,552	,103
fructosamina	sí	79	239,835	50,048	5,631
	no	230	251,435	68,561	4,521
albúmina	sí	105	3,244	,577	5,635E-02
	no	260	3,155	,546	3,388E-02
prealbumina	sí	69	15,02	7,45	,90
	no	209	15,55	7,66	,53

	Z	Sig. asintó (bilateral)
edad	-1,799	,072
homocisteina	-1,127	,260
vitamina b12	-,923	,356
acido fólico	-,703	,482
hemoglob	-4,177	,000
hematocrito	-3,994	,000
leucocitos	-,152	,880
plaquetas	-,942	,346
tiempo protromb.	-1,772	,076
fibrinogeno	-,425	,671
vsg	-,291	,771
BUN	-1,345	,178
creatinina	-,141	,888
glucosa	-2,108	,035
HbA1c	-1,130	,259
fructosamina	-,903	,367
albúmina	-1,149	,250
prealbumina	-,495	,620

Variable de agrupación: tabaquismo

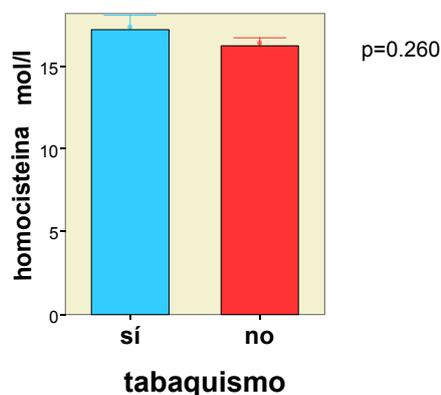
	tabaquismo	N	Media	Desviación típ.	Error típ. de la media
colesterol	sí	107	170,36	54,38	5,26
	no	280	165,00	49,56	2,96
trigliceridos	sí	104	137,13	75,10	7,36
	no	271	142,83	104,44	6,34
ldl	sí	86	99,616	42,493	4,582
	no	220	94,445	35,496	2,393
hdl	sí	86	40,502	17,250	1,860
	no	222	41,698	17,679	1,187
apoproteina a	sí	87	92,155	29,318	3,143
	no	213	97,690	44,222	3,030
apoproteina b	sí	86	100,3256	31,1658	3,3607
	no	214	90,6869	29,9728	2,0489
tension sistolica	sí	117	132,01	18,14	1,68
	no	305	126,64	20,46	1,17
tension diastolica	sí	117	71,97	11,58	1,07
	no	305	68,62	15,08	,86
peso	sí	112	74,131	13,310	1,258
	no	287	73,525	13,089	,773
talla	sí	113	1,6767	6,002E-02	5,646E-03
	no	286	1,6387	8,058E-02	4,765E-03
IMC	sí	112	26,3598	4,4328	,4189
	no	284	27,4015	4,8046	,2851
PCT50	sí	93	180,8955	80,7875	8,3773
	no	195	164,4418	84,7317	6,0678
PB50	sí	94	98,3301	14,3329	1,4783
	no	194	102,7429	15,1684	1,0890
AMB50	sí	93	91,2447	29,2205	3,0300
	no	191	97,9693	31,5169	2,2805
diametro de cintura	sí	92	98,23	12,92	1,35
	no	195	98,92	12,13	,87
diámetro de cadera	sí	92	98,89	13,34	1,39
	no	196	100,95	11,45	,82
CCC	sí	92	,9965	7,205E-02	7,512E-03
	no	195	,9795	5,642E-02	4,040E-03
valor nutricional	sí	119	4,10	2,60	,24
	no	301	4,43	2,48	,14
Esc. Pfeiffer	sí	109	2,46	2,28	,22
	no	273	3,19	2,24	,14

Estadísticos de contraste

	Z	Sig. asintót. (bilateral)
colesterol	-,691	,490
trigliceridos	-,344	,731
ldl	-,514	,607
hdl	-,442	,658
apoproteina a	-,786	,432
apoproteina b	-2,246	,025
tension sistolica	-3,136	,002
tension diastolica	-2,826	,005
peso	-,079	,937
talla	-4,330	,000
IMC	-2,280	,023
PCT50	-1,922	,055
PB50	-2,108	,035
AMB50	-1,436	,151
diametro de cintura	-,422	,673
diámetro de cadera	-1,229	,219
CCC	-1,949	,051
valor nutricional	-1,241	,214
escala de Pfeiffer	-3,575	,000

a. Variable de agrupación: tabaquismo

HOMOCISTEÍNA Y RIESGO VASCULAR



	TABAQUISMO	CHI ²	P
VARÓN	48.1%	105	0.000
MUJER	3.5%		
BEBEDOR	60%	44.2	0.000
NO BEBEDOR	21.4%		
ENF VASC PERIFÉRICA	43.2%	3.896	0.048
NO ENF VASC PERIFERICA	26.6%		
EPOC	45.8%	15.072	0.000
NO EPOC	23.8%		

5. Análisis de cada uno de los eventos vasculares.

■ ENFERMEDAD VASCULAR PERIFÉRICA

La Enfermedad vascular periférica se relaciona con: sexo varón, un mayor consumo de tabaco y alcohol, más leucocitos, fibrinógeno y menor albúmina, con la diabetes y con la HTA y el ACV.

enf.periférica vascu	N	Media	Desviación tip.	Error típ. de la media
edad	37	74,65	5,69	,93
no	402	77,59	8,15	,41
homocisteina	26	17,985	8,837	1,733
no	311	16,361	8,216	,466
vitamina b12	25	652,2680	426,8130	85,3626
no	280	566,0852	401,4327	23,9902
acido fólico	25	5,252	2,625	,525
no	280	6,521	3,344	,200
hemoglob	36	11,7500	2,2873	,3812
no	398	11,8058	2,2018	,1104
hematocrito	36	35,286	7,150	1,192
no	398	35,378	6,585	,330
leucocitos	36	10655,56	3961,06	660,18
no	397	9200,50	4451,48	223,41
plaquetas	36	262741,67	102461,52	17076,92
no	397	234127,69	116037,51	5823,76
tiempo protrombir	33	84,648	13,099	2,280
no	382	80,536	19,223	,984
fibrinogeno	32	656,8125	123,2566	21,7889
no	370	561,5557	202,6014	10,5327
vsg	30	56,40	35,03	6,40
no	328	47,29	30,28	1,67
BUN	36	35,86	28,35	4,72
no	395	29,08	20,11	1,01
creatinina	36	1,411	1,205	,201
no	394	1,186	,890	4,484E-02
glucosa	36	184,19	86,41	14,40
no	389	137,95	61,41	3,11
HbA1c	25	7,116	1,848	,370
no	283	6,215	1,510	8,976E-02
fructosamina	25	278,720	75,772	15,154
no	284	245,806	62,826	3,728
albúmina	27	2,907	,523	,101
no	338	3,202	,554	3,011E-02
prealbumina	21	13,87	6,22	1,36
no	257	15,54	7,70	,48

Estadísticos de contraste

	Z	Sig. asintót. (bilateral)
edad	-1,935	,053
homocisteina	-1,239	,215
vitamina b12	-1,236	,217
acido fólico	-1,694	,090
hemoglob	-,318	,750
hematocrito	-,244	,808
leucocitos	-2,532	,011
plaquetas	-1,716	,086
tiempo protrombina	-,644	,520
fibrinogeno	-2,747	,006
vsg	-1,336	,181
BUN	-1,157	,247
creatinina	-,939	,348
glucosa	-3,528	,000
HbA1c	-2,578	,010
fructosamina	-2,212	,027
albúmina	-2,569	,010
prealbumina	-,651	,515

Variable de agrupación: enf.periférica vascular

						Estadísticos de contraste		
						Z	Sig. asintót. (bilateral)	
	enf.periférica vascul	N	Media	Desviación típ.	Error típ. de la media			
colesterol	sí	30	160,73	37,52	6,85			
	no	357	166,97	51,90	2,75			
triglicéridos	sí	29	137,00	57,46	10,67			
	no	346	141,60	99,79	5,36			
ldl	sí	24	99,625	27,693	5,653			
	no	282	95,581	38,341	2,283			
hdl	sí	24	40,625	15,692	3,203			
	no	284	41,427	17,711	1,051			
apoproteína a	sí	25	91,120	23,879	4,776			
	no	275	96,536	41,682	2,513			
apoproteína b	sí	24	100,5417	25,6006	5,2257			
	no	276	92,8333	30,9384	1,8623			
tensión sistólica	sí	35	127,43	18,37	3,10			
	no	387	128,19	20,12	1,02			
tensión diastólica	sí	35	71,14	13,40	2,26			
	no	387	69,40	14,34	,73			
peso	sí	29	73,034	10,907	2,025			
	no	370	73,747	13,307	,692			
talla	sí	31	1,6706	7,420E-02	1,333E-02			
	no	368	1,6477	7,726E-02	4,027E-03			
IMC	sí	29	26,2647	4,1435	,7694			
	no	367	27,1734	4,7616	,2486			
PCT50	sí	27	156,6517	50,2108	9,6631			
	no	261	171,1105	86,3723	5,3463			
PB50	sí	27	100,4889	13,1069	2,5224			
	no	261	101,3868	15,2237	,9423			
AMB50	sí	27	97,4021	26,3580	5,0726			
	no	257	95,5955	31,3727	1,9570			
diámetro de cintura	sí	27	99,74	9,01	1,73			
	no	260	98,59	12,68	,79			
diámetro de cadera	sí	27	102,37	8,36	1,61			
	no	261	100,08	12,42	,77			
CCC	sí	27	,9749	5,148E-02	9,908E-03			
	no	260	,9860	6,325E-02	3,922E-03			
valor nutricional	sí	35	4,29	2,42	,41			
	no	385	4,34	2,53	,13			
Esc.Pfeiffer	sí	29	2,83	2,33	,43			
	no	353	2,99	2,27	,12			

a. Variable de agrupación: enf.periférica vascular

HOMOCISTEÍNA Y ENFERMEDAD VASCULAR

enfermedad periférica vascular	homocisteína (mol/l)
sí	~16.5
no	~15.5

p=0.215

	ENFERMEDAD VASCULAR PERIFÉRICA	CHI ²	P
MUJER	4.5%	6.23	0.013
VARÓN	11.6%		
HIPERTENSIÓN ARTERIAL	11%	5.365	0.021
NO HTA	4.2%		
DIABETES MELLITUS	13.1%	9.34	0.002
NO DM	4.5%		
TABAQUISMO	13%	3.896	0.048
NO TABAQUISMO	6.6%		
BEBEDOR EXCESIVO	17.3%	8.004	0.005
NO BEBEDOR EXCESIVO	6.6%		
ACV	14.8%	4.319	0.038
NO ACV	7%		

■ ACCIDENTE CEREBRO VASCULAR.

El ACV se asocia a ser mujeres (tendencia), con menor consumo de tabaco y alcohol, más leucocitos, aumento de colesterol y apoB, mayor glucemia, FA (50%), enfermedad vascular periférica y deterioro cognitivo (Pfeiffer elevado).

	accidente cerebrovascular	N	Media	Desviación típ.	Error tip. de la media
edad	sí	81	78,57	8,64	,96
	no	358	77,06	7,84	,41
homocisteina	sí	65	16,644	7,328	,909
	no	272	16,449	8,483	,514
vitamina b12	sí	58	566,5690	424,3509	55,7200
	no	247	574,6945	399,3673	25,4111
acido fólico	sí	60	6,930	3,826	,494
	no	245	6,292	3,162	,202
hemoglob	sí	80	11,8512	2,0549	,2297
	no	354	11,7898	2,2417	,1191
hematocrito	sí	80	35,772	6,081	,680
	no	354	35,279	6,746	,359
leucocitos	sí	79	11043,04	5594,27	629,40
	no	354	8937,29	4031,95	214,30
plaquetas	sí	79	253010,13	134211,25	15099,94
	no	354	232823,70	110307,13	5862,76
tiempo protrombina	sí	74	79,431	22,212	2,582
	no	341	81,173	18,035	,977
fibrinogeno	sí	70	587,0857	187,2690	22,3829
	no	332	565,3542	201,4866	11,0580
vsg	sí	63	48,98	32,96	4,15
	no	295	47,85	30,32	1,77
BUN	sí	78	30,13	21,31	2,41
	no	353	29,54	20,92	1,11
creatinina	sí	79	1,295	,969	,109
	no	351	1,185	,910	4,857E-02
glucosa	sí	76	152,59	69,23	7,94
	no	349	139,53	63,99	3,43
HbA1c	sí	58	6,291	1,251	,164
	no	250	6,287	1,621	,103
fructosamina	sí	60	250,350	65,376	8,440
	no	249	248,016	64,361	4,079
albúmina	sí	66	3,180	,481	5,922E-02
	no	299	3,180	,572	3,309E-02
prealbumina	sí	56	15,93	7,85	1,05
	no	222	15,29	7,55	,51

	Z	Sig. asintót. (bilateral)
edad	-1,338	,181
homocisteina	-,660	,509
vitamina b12	-,693	,488
acido fólico	-,943	,346
hemoglob	-,034	,973
hematocrito	-,501	,616
leucocitos	-3,518	,000
plaquetas	-1,156	,248
tiempo protrombina	-,076	,940
fibrinogeno	-,668	,504
vsg	-,181	,856
BUN	-,360	,719
creatinina	-,698	,485
glucosa	-2,482	,013
HbA1c	-,625	,532
fructosamina	-,099	,921
albúmina	-,205	,837
prealbumina	-,524	,600

Variable de agrupación: accidente cerebrovascular

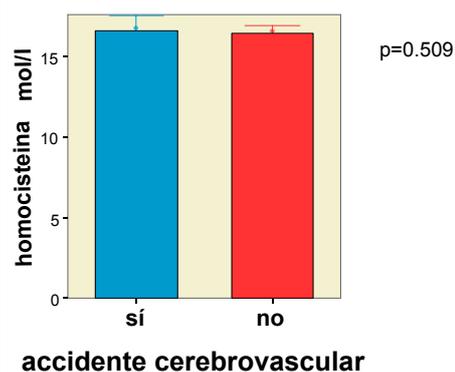
	accidente cerebrovascular	N	Media	Desviación típ.	Error típ. de la media
colesterol	sí	70	179,50	49,86	5,96
	no	317	163,61	50,78	2,85
triglicéridos	sí	68	161,99	154,38	18,72
	no	307	136,65	78,72	4,49
ldl	sí	58	102,793	34,502	4,530
	no	248	94,286	38,167	2,424
hdl	sí	58	42,828	17,404	2,285
	no	250	41,025	17,589	1,112
apoproteína a	sí	56	92,054	29,242	3,908
	no	244	97,010	42,661	2,731
apoproteína b	sí	57	99,0877	26,5164	3,5122
	no	243	92,1276	31,3604	2,0118
tensión sistólica	sí	76	127,97	19,55	2,24
	no	346	128,16	20,08	1,08
tensión diastólica	sí	76	68,20	13,66	1,57
	no	346	69,84	14,39	,77
peso	sí	70	74,693	11,972	1,431
	no	329	73,483	13,380	,738
talla	sí	71	1,6534	7,674E-02	9,107E-03
	no	328	1,6487	7,737E-02	4,272E-03
IMC	sí	70	27,3520	3,9038	,4666
	no	326	27,0543	4,8815	,2704
PCT50	sí	51	53,0967	62,7231	8,7830
	no	237	73,3396	87,2461	5,6672
PB50	sí	49	02,0063	13,7492	1,9642
	no	239	01,1583	15,2900	,9890
AMB50	sí	49	98,7712	30,4160	4,3451
	no	235	95,1409	31,0204	2,0235
diámetro de cintura	sí	48	95,65	11,03	1,59
	no	239	99,31	12,56	,81
diámetro de cadera	sí	49	98,10	10,01	1,43
	no	239	100,74	12,46	,81
CCC	sí	48	,9712	4,611E-02	6,655E-03
	no	239	,9877	6,473E-02	4,187E-03
valor nutricional	sí	77	4,66	2,50	,28
	no	343	4,27	2,52	,14
Esc. Pfeiffer	sí	61	3,79	2,27	,29
	no	321	2,83	2,25	,13

Estadísticos de contraste

	Z	Sig. asintót. (bilateral)
colesterol	-2,438	,015
triglicéridos	-1,546	,122
ldl	-1,835	,067
hdl	-,435	,663
apoproteína a	-1,192	,233
apoproteína b	-2,117	,034
tensión sistólica	-,080	,936
tensión diastólica	-1,061	,288
peso	-,713	,476
talla	-,560	,576
IMC	-,979	,327
PCT50	-1,160	,246
PB50	-,089	,929
AMB50	-,609	,542
diámetro de cintura	-2,091	,037
diámetro de cadera	-1,693	,090
CCC	-2,055	,040
valor nutricional	-1,274	,203
escala de Pfeiffer	-3,369	,001

Variable de agrupación: accidente cerebrovascular

HOMOCISTEÍNA Y ENFERMEDAD VASCULAR



	ACV	CHI ²	P
MUJER	21.6%	2.102	0.147
VARÓN	15.8%		
FIBRILACIÓN AURICULAR	27.1%	8.329	0.004
NO FA	14.7%		
ENF VASC PERIFÉRICA	32.4%	4.319	0.038
NO EVP	17.1%		
PFEIFFER >5	29%	8.287	0.004
PFEIFFER <6	13.4%		

■ INFARTO DE MIOCARDIO

El infarto de miocardio se relaciona con una mayor creatinina y HbA1c en los pacientes que lo han sufrido.

	infarto agudo miocard	N	Media	Desviación tip.	Error tip. de la media
edad	sí	49	78,49	7,17	1,02
	no	390	77,20	8,10	,41
homocisteina	sí	38	16,368	6,524	1,058
	no	299	16,501	8,467	,490
vitamina b12	sí	36	522,2611	380,9293	63,4882
	no	269	579,9597	406,6537	24,7941
acido fólico	sí	36	6,950	3,710	,618
	no	269	6,346	3,249	,198
hemoglob	sí	48	11,5458	2,0148	,2908
	no	386	11,8329	2,2294	,1135
hematocrito	sí	48	34,673	6,022	,869
	no	386	35,457	6,698	,341
leucocitos	sí	48	8866,67	3396,14	490,19
	no	385	9378,18	4539,41	231,35
plaquetas	sí	48	250614,58	111761,54	16131,39
	no	385	234747,77	115567,95	5889,89
tiempo protrombin	sí	45	83,018	17,061	2,543
	no	370	80,601	19,038	,990
fibrinogeno	sí	43	550,6884	177,3401	27,0441
	no	359	571,3482	201,5817	10,6391
vsg	sí	41	49,69	37,35	5,83
	no	317	47,84	29,86	1,68
BUN	sí	48	34,04	23,74	3,43
	no	383	29,09	20,56	1,05
creatinina	sí	48	1,342	,814	,118
	no	382	1,188	,933	4,773E-02
glucosa	sí	47	151,30	63,47	9,26
	no	378	140,70	65,25	3,36
HbA1c	sí	33	6,830	1,646	,286
	no	275	6,223	1,535	9,259E-02
fructosamina	sí	33	255,121	70,592	12,288
	no	276	247,674	63,779	3,839
albúmina	sí	39	3,195	,665	,107
	no	326	3,179	,543	3,006E-02
prealbumina	sí	37	16,08	7,63	1,25
	no	241	15,31	7,60	,49

	Z	Sig. asintót. (bilateral)
edad	-1,465	,143
homocisteina	-,438	,662
vitamina b12	-1,070	,285
acido fólico	-,863	,388
hemoglob	-,945	,345
hematocrito	-,772	,745
leucocitos	-,325	,745
plaquetas	-1,107	,268
tiempo protrombina	-,538	,590
fibrinogeno	-,637	,524
vsg	-,135	,893
BUN	-1,347	,178
creatinina	-2,359	,018
glucosa	-1,674	,094
HbA1c	-2,360	,018
fructosamina	-,949	,342
albúmina	-,605	,545
prealbumina	-,641	,522

Variable de agrupación: infarto agudo miocardio

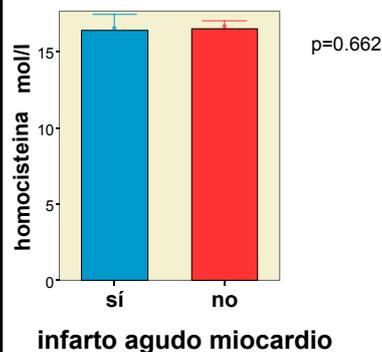
	infarto agudo miocardio	N	Media	Desviación típ.	Error tip. de la media
colesterol	sí	43	167,00	56,90	8,68
	no	344	166,42	50,21	2,71
triglicéridos	sí	42	152,12	111,33	17,18
	no	333	139,88	95,29	5,22
ldl	sí	31	101,768	37,409	6,719
	no	275	95,237	37,626	2,269
hdl	sí	32	42,531	14,301	2,528
	no	276	41,229	17,895	1,077
apoproteína a	sí	34	95,191	32,452	5,565
	no	266	96,199	41,464	2,542
apoproteína b	sí	34	97,9412	31,2050	5,3516
	no	266	92,8759	30,5117	1,8708
tensión sistólica	sí	49	133,27	22,49	3,21
	no	373	127,46	19,54	1,01
tensión diastólica	sí	49	71,84	14,49	2,07
	no	373	69,24	14,22	,74
peso	sí	46	74,657	12,677	1,869
	no	353	73,570	13,208	,703
talla	sí	45	1,6602	7,518E-02	1,121E-02
	no	354	1,6481	7,743E-02	4,115E-03
IMC	sí	45	27,1437	4,7049	,7014
	no	351	27,1022	4,7290	,2524
PCT50	sí	31	203,6178	107,8561	19,3715
	no	257	165,6703	79,5860	4,9644
PB50	sí	30	103,6196	16,6340	3,0369
	no	258	101,0332	14,8324	,9234
AMB50	sí	30	95,6236	33,0854	6,0405
	no	254	95,7842	30,6945	1,9259
diámetro de cintura	sí	30	97,67	12,37	2,26
	no	257	98,82	12,39	,77
diámetro de cadera	sí	30	98,53	13,60	2,48
	no	258	100,50	11,93	,74
CCC	sí	30	,9946	5,613E-02	1,025E-02
	no	257	,9838	6,292E-02	3,925E-03
valor nutricional	sí	49	4,04	2,27	,32
	no	371	4,38	2,55	,13
Escala de Pfeiffer	sí	45	2,53	1,85	,28
	no	337	3,04	2,32	,13

Estadísticos de contraste

	Z	Sig. asintót. (bilateral)
colesterol	-,091	,927
triglicéridos	-,223	,824
ldl	-1,048	,295
hdl	-,931	,352
apoproteína a	-,058	,954
apoproteína b	-,830	,406
tensión sistólica	-1,749	,080
tensión diastólica	-1,270	,204
peso	-,476	,634
talla	-1,195	,232
IMC	-,082	,934
PCT50	-2,106	,035
PB50	-,766	,444
AMB50	-,300	,764
diámetro de cintura	-,378	,705
diámetro de cadera	-,650	,516
CCC	-1,368	,171
valor nutricional	-,878	,380
escala de Pfeiffer	-1,136	,256

Variable de agrupación: infarto agudo miocardio

HOMOCISTEÍNA Y ENFERMEDAD VASCULAR



	INFARTO MIOCARDIO	DE CHI ²	P
MUJER	8.5%	2.04	0.156
VARÓN	13.3%		
BCRIHH	46.7%	15.64	0.000
NO BCRIHH	10.1%		
HIPERTENSIÓN ARTERIAL	13.9%	4.92	0.027
NO HTA	6.6%		

6. Fibrilación auricular.

La Fibrilación auricular (FA) se relaciona con una mayor edad y con un aumento del BUN y la creatinina (deterioro de la función renal), insuficiencia cardíaca congestiva y ACV, y con tendencia a la hipertensión arterial.

	FA	N	Media	Desviación típ.	Error típ. de la media
edad	sí	144	79,39	8,34	,69
	no	257	76,44	7,66	,48
homocisteina	sí	121	17,181	8,000	,727
	no	187	16,193	8,525	,623
vitamina b12	sí	102	545,1431	386,9927	38,3180
	no	179	592,7958	416,8579	31,1574
ácido fólico	sí	102	6,601	3,240	,321
	no	179	6,496	3,392	,254
hemoglob	sí	143	11,7769	1,9766	,1653
	no	253	11,8032	2,2998	,1446
hematocrito	sí	143	35,324	5,928	,496
	no	253	35,351	6,892	,433
leucocitos	sí	142	9427,46	4376,52	367,27
	no	253	9161,66	4492,04	282,41
plaquetas	sí	142	225274,73	111017,19	9316,36
	no	253	245946,17	120647,39	7585,04
tiempo protrombina	sí	134	75,113	20,807	1,797
	no	246	83,488	17,309	1,104
fibrinogeno	sí	128	588,5086	199,4478	17,6289
	no	241	563,8320	198,9717	12,8169
vsg	sí	116	46,45	27,88	2,59
	no	211	48,55	31,90	2,20
BUN	sí	141	33,87	21,83	1,84
	no	252	27,93	20,78	1,31
creatinina	sí	140	1,330	,879	7,426E-02
	no	252	1,156	,979	6,170E-02
glucosa	sí	136	141,84	59,83	5,13
	no	251	144,75	69,60	4,39
HbA1c	sí	104	6,362	1,393	,137
	no	181	6,338	1,664	,124
fructosamina	sí	106	248,745	58,439	5,676
	no	180	251,017	67,496	5,031
albúmina	sí	119	3,192	,558	5,113E-02
	no	215	3,177	,557	3,798E-02
prealbumina	sí	88	15,54	6,93	,74
	no	168	15,28	7,65	,59

Estadísticos de contraste

	Z	Sig. asintót. (bilateral)
edad	-3,530	,000
homocisteina	-1,384	,166
vitamina b12	-,904	,366
ácido fólico	-,494	,621
hemoglob	-,386	,699
hematocrito	-,250	,802
leucocitos	-,673	,501
plaquetas	-1,538	,124
tiempo protrombina	-4,029	,000
fibrinogeno	-1,414	,157
vsg	-,270	,787
BUN	-3,569	,000
creatinina	-4,060	,000
glucosa	-,632	,527
HbA1c	-,849	,396
fructosamina	-,413	,680
albúmina	-,100	,920
prealbumina	-,430	,667

a. Variable de agrupación: FA

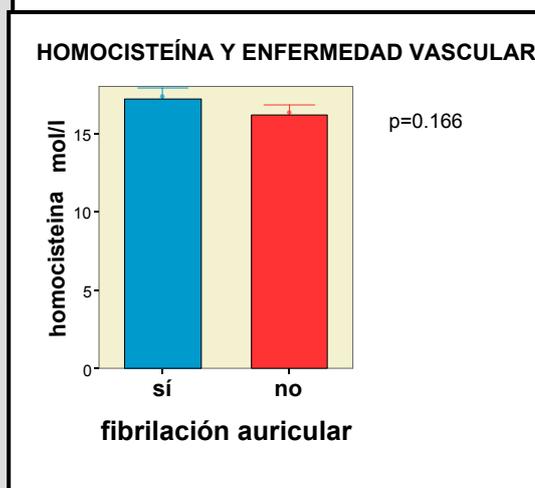
Observamos que existe una relación entre la edad y presencia de fibrilación auricular (a más edad más frecuente es la fibrilación auricular); y con la función renal (a peor función renal más incidencia de fibrilación auricular). Tampoco encontramos relación entre la homocisteína y la presencia de fibrilación auricular.

	FA	N	Media	Desviación típ.	Error típ. de la media
colesterol	sí	130	166,37	43,78	3,84
	no	225	169,27	55,47	3,70
triglicéridos	sí	125	127,06	59,57	5,33
	no	220	151,34	115,71	7,80
ldl	sí	101	98,040	32,163	3,200
	no	187	96,358	39,979	2,924
hdl	sí	101	43,071	17,774	1,769
	no	189	41,116	17,589	1,279
apoproteína a	sí	101	96,356	31,288	3,113
	no	180	96,586	45,383	3,383
apoproteína b	sí	101	92,6832	28,4679	2,8327
	no	180	95,8167	31,8261	2,3722
tensión sistólica	sí	135	127,04	20,07	1,73
	no	249	129,88	19,62	1,24
tensión diastólica	sí	135	68,17	13,35	1,15
	no	249	70,92	14,60	,93
peso	sí	134	75,080	13,442	1,161
	no	231	73,488	13,315	,876
talla	sí	134	1,6574	7,231E-02	6,246E-03
	no	231	1,6428	8,021E-02	5,278E-03
IMC	sí	133	27,3150	4,3808	,3799
	no	229	27,2806	5,0566	,3342
PCT50	sí	96	181,6060	95,1265	9,7088
	no	179	166,7496	77,9999	5,8300
PB50	sí	96	103,9106	14,1243	1,4416
	no	179	100,0861	14,9269	1,1157
AMB50	sí	95	99,2032	31,6343	3,2456
	no	176	93,5113	29,9934	2,2608
diámetro de cintura	sí	95	97,86	12,72	1,30
	no	179	99,37	12,15	,91
diámetro de cadera	sí	95	100,28	11,95	1,23
	no	180	100,63	12,17	,91
CCC	sí	95	,9756	4,678E-02	4,800E-03
	no	179	,9888	6,948E-02	5,193E-03
valor nutricional	sí	138	4,29	2,35	,20
	no	245	4,24	2,62	,17
Pfeiffer	her sí	124	3,02	1,94	,17
	no	224	2,90	2,45	,16

Estadísticos de contraste

	Z	Sig. asintót. (bilateral)
colesterol	-,244	,807
triglicéridos	-1,542	,123
ldl	-,737	,461
hdl	-1,137	,255
apoproteína a	-,219	,827
apoproteína b	-,804	,421
tensión sistólica	-1,478	,140
tensión diastólica	-1,874	,061
peso	-1,001	,317
talla	-1,751	,080
IMC	-,710	,478
PCT50	-1,184	,237
PB50	-1,865	,062
AMB50	-1,197	,231
diámetro de cintura	-,591	,554
diámetro de cadera	-,157	,875
CCC	-2,126	,034
valor nutricional	-,524	,600
escala de Pfeiffer	-1,631	,103

a. Variable de agrupación: FA

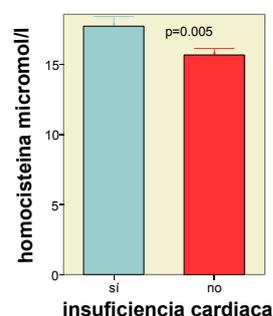


	FIBRILACIÓN AURICULAR	CHI ²	P
VARÓN	36.1%	2.964	0.397
MUJER	35.5%		
HIPERLIPEMIA	26.1%	8.461	0.004
NO HIPERLIPEMIA	41.2%		
HIPERTENSIÓN ARTERIAL	39.4%	3.404	0.065
NO HTA	29.8%		
ACV	50.6%	8.33	0.004
NO ACV	32.3%		
INSUF CARD CONGESTIVA	51.5%	28.84	0.005
NO ICC	24.9%		
PFEIFFER >5	30.4%	0.56	0.045
PFEIFFER <6	36.6%		

7. Insuficiencia cardiaca congestiva.

La ICC se relaciona con una mayor edad, con una homocisteína más alta, con una menor velocidad de sedimentación (VSG), con un deterioro de la función renal (mayor BUN y creatinina) con una fructosamina más elevada y unas cifras superiores de albúmina. También encontramos que los que estaban diagnosticados de ICC, tenían una LDL y una HDL más altas y un mayor peso e IMC.

	insuf card congestiva	N	Media	Desviación tip.	Error típ. de la media
edad	sí	171	78,35	7,66	,59
	no	268	76,70	8,17	,50
homocisteina	sí	144	17,753	8,523	,710
	no	193	15,541	7,955	,573
vitamina b12	sí	127	554,9102	384,4375	34,1133
	no	178	586,1626	417,2053	31,2709
acido fólico	sí	127	6,477	2,875	,255
	no	178	6,374	3,589	,269
hemoglob	sí	170	11,8312	2,1941	,1683
	no	264	11,7818	2,2181	,1365
hematocrito	sí	170	35,508	6,581	,505
	no	264	35,281	6,664	,410
leucocitos	sí	170	9237,06	4119,87	315,98
	no	263	9376,05	4621,37	284,97
plaquetas	sí	170	222299,36	99439,03	7626,63
	no	263	245690,11	123543,48	7618,02
tiempo protrombina	sí	163	77,706	21,166	1,658
	no	252	82,904	16,882	1,063
fibrinogeno	sí	161	572,8112	191,7584	15,1127
	no	241	566,6846	204,1001	13,1472
vsg	sí	147	42,49	29,07	2,40
	no	211	51,92	31,36	2,16
BUN	sí	169	35,12	21,92	1,69
	no	262	26,11	19,57	1,21
creatinina	sí	168	1,312	,774	5,970E-02
	no	262	1,137	,999	6,174E-02
glucosa	sí	166	139,18	57,26	4,44
	no	259	143,59	69,67	4,33
HbA1c	sí	133	6,315	1,250	,108
	no	175	6,267	1,757	,133
fructosamina	sí	131	256,893	58,897	5,146
	no	178	242,270	67,758	5,079
albúmina	sí	152	3,290	,478	3,875E-02
	no	213	3,102	,595	4,075E-02
prealbumina	sí	116	17,46	7,18	,67
	no	162	13,95	7,58	,60



Estadísticos de contraste

	Z	Sig. asintót (bilateral)
edad	-2,607	,009
homocisteina	-2,792	,005
vitamina b12	-,485	,628
acido fólico	-1,122	,262
hemoglob	-,021	,983
hematocrito	-,234	,815
leucocitos	-,243	,808
plaquetas	-1,732	,083
tiempo protrombina	-2,206	,027
fibrinogeno	-,590	,555
vsg	-2,844	,004
BUN	-5,640	,000
creatinina	-4,814	,000
glucosa	-,163	,871
HbA1c	-1,833	,067
fructosamina	-2,886	,004
albúmina	-3,235	,001
prealbumina	-4,166	,000

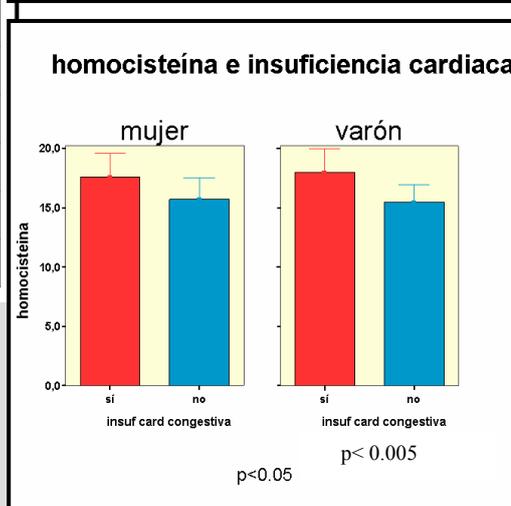
a. Variable de agrupación: insuf card congestiva

		N	Media	Desviación tip.	Error tip. de la media
colesterol	insuf card congestiv				
	sí	159	171,87	49,90	3,96
	no	228	162,73	51,40	3,40
trigliceridos	sí	155	142,00	111,33	8,94
	no	220	140,72	86,00	5,80
ldl	sí	128	99,008	35,705	3,156
	no	178	93,662	38,841	2,911
hdl	sí	128	43,500	15,767	1,394
	no	180	39,846	18,593	1,386
apoproteina a	sí	124	100,290	28,241	2,536
	no	176	93,122	47,120	3,552
apoproteina b	sí	125	94,6960	30,1457	2,6963
	no	175	92,5600	30,9424	2,3390
tension sistolica	sí	158	129,53	19,09	1,52
	no	264	127,30	20,46	1,26
tension diastolica	sí	158	70,38	13,28	1,06
	no	264	69,05	14,82	,91
peso	sí	159	75,889	12,833	1,018
	no	240	72,242	13,161	,850
talla	sí	158	1,6442	7,838E-02	6,235E-03
	no	241	1,6530	7,634E-02	4,918E-03
IMC	sí	158	28,1245	4,7341	,3766
	no	238	26,4313	4,5979	,2980
PCT50	sí	109	179,3272	89,3607	8,5592
	no	179	163,9260	79,7407	5,9601
PB50	sí	110	103,6863	15,2625	1,4552
	no	178	99,8295	14,7180	1,1032
AMB50	sí	108	97,6475	31,3534	3,0170
	no	176	94,6134	30,6417	2,3097
diámetro de cintura	sí	110	100,85	12,83	1,22
	no	177	97,36	11,92	,90
diámetro de cadera	sí	111	102,40	12,24	1,16
	no	177	98,97	11,86	,89
CCC	sí	110	,9839	6,092E-02	5,809E-03
	no	177	,9856	6,321E-02	4,751E-03
valor nutricional	sí	162	4,01	2,21	,17
	no	258	4,54	2,68	,17
E. Pfeiffer	sí	151	2,98	1,95	,16
	no	231	2,98	2,47	,16

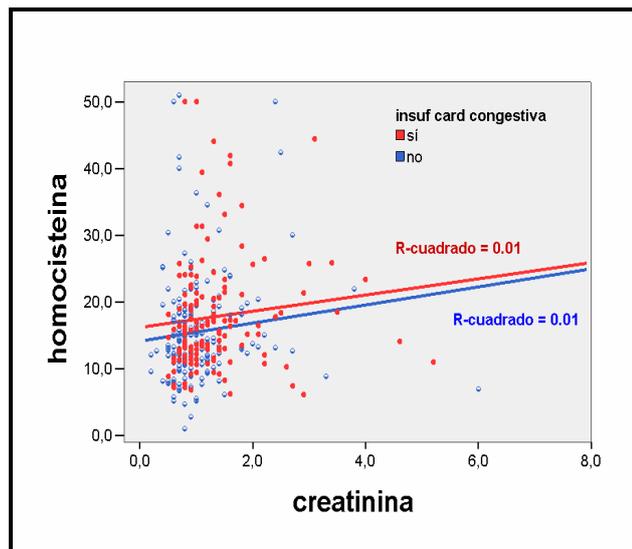
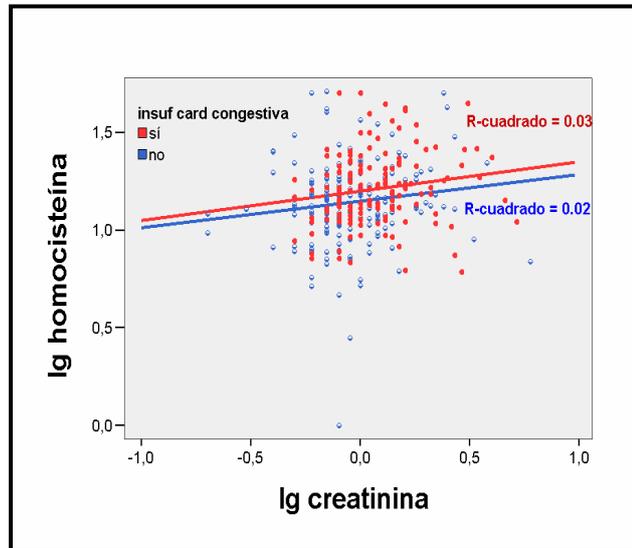
Estadísticos de contraste

	Z	Sig. asintót. (bilateral)
colesterol	-1,704	,088
trigliceridos	-,530	,596
ldl	-1,066	,287
hdl	-2,349	,019
apoproteina a	-2,760	,006
apoproteina b	-,489	,625
tension sistolica	-1,272	,203
tension diastolica	-1,295	,195
peso	-2,613	,009
talla	-1,123	,261
IMC	-3,608	,000
PCT50	-1,535	,125
PB50	-1,918	,055
AMB50	-,630	,529
diámetro de cintura	-2,439	,015
diámetro de cadera	-2,263	,024
CCC	-,270	,787
valor nutricional	-1,550	,121
escala de Pfeiffer	-1,174	,240

Variable de agrupación: insuf card congestiva



Encontramos, además, para cualquier valor de creatinina la homocisteína es mayor en los pacientes con ICC, por lo que el aumento de la homocisteína en la ICC parece independiente de la creatinina y el BUN.



Pruebas de los efectos inter-sujetos

Variable dependiente: LGHOMOCI

Fuente	Suma de cuadrados tipo III	gl	Media cuadrática	F	Sig.	ta cuadrada
Modelo correcto	,727 ^a	4	,182	,521	,001	,052
Intersección	203E-02	1	203E-02	,797	,373	,002
LGEDAD	915E-02	1	915E-02	,969	,162	,006
LGBUN	325E-02	1	325E-02	,329	,566	,001
LGCREATI	238E-02	1	238E-02	,800	,181	,005
ICC	,169	1	,169	,204	,041	,013
Error	13,149	327	21E-02			
Total	468,549	332				
Total corregido	13,876	331				

^aR cuadrado = ,052 (R cuadrado corregido = ,041)

Pruebas de los efectos inter-sujetos

Variable dependiente: LGHOMOCI

Fuente	Suma de cuadrados tipo III	gl	Media cuadrática	F	Sig.	ta cuadrada
Modelo correcto	1,785 ^a	5	,357	9,690	,000	,149
Intersección	,190	1	,190	5,145	,024	,018
LGEDAD	900E-02	1	900E-02	1,059	,304	,004
LGB12	,877	1	,877	3,811	,000	,079
LGFOLIC	,117	1	,117	3,189	,075	,011
LGCREATI	,195	1	,195	5,294	,022	,019
ICC	,299	1	,299	3,124	,005	,028
Error	10,203	277	384E-02			
Total	405,020	283				
Total corregido	11,988	282				

Pruebas de los efectos inter-sujetos

Variable dependiente: lghomoci

Fuente	Suma de cuadrados tipo III	gl	Media cuadrática	F	gnificad	Etapa al cuadrado
Modelo correcto	,511 ^a	2	,255	6,767	,001	,042
Intersección	6,618	1	6,618	75,397	,000	,365
lalbum	,216	1	,216	5,721	,017	,018
icc	,222	1	,222	5,881	,016	,019
Error	11,508	305	,038			
Total	435,089	308				
Total corregido	12,019	307				

^aR cuadrado = ,042 (R cuadrado corregido = ,036)

Pruebas de los efectos inter-sujetos

Variable dependiente: lghomoci

Fuente	Suma de cuadrados tipo III	gl	Media cuadrática	F	gnificad	Etapa al cuadrado
Modelo correcto	,762 ^a	3	,254	6,841	,000	,063
Intersección	6,456	1	6,456	73,787	,000	,364
lgcreati	,252	1	,252	6,779	,010	,022
lalbum	,239	1	,239	6,436	,012	,021
icc	,093	1	,093	2,513	,114	,008
Error	11,256	303	,037			
Total	433,679	307				
Total corregido	12,019	306				

^aR cuadrado = ,063 (R cuadrado corregido = ,054)

Pruebas de los efectos inter-sujetos

Variable dependiente: LGHOMOCI

Fuente	Suma de cuadrados tipo III	gl	Media cuadrática	F	Sig.	ta cuadrada
Modelo correcto	,493 ^a	2	,247	,241	,002	,044
Intersección	,175	1	,175	,441	,036	,016
LGFRUCT	,187	1	,187	,740	,030	,017
ICC	,233	1	,233	,900	,016	,021
Error	10,785	273	50E-02			
Total	389,121	276				
Total corregido	11,278	275				

^aR cuadrado = ,044 (R cuadrado corregido = ,037)

Pruebas de los efectos inter-sujetos

Variable dependiente: LGHOMOCI

Fuente	Suma de cuadrados tipo III	gl	Media cuadrática	F	Sig.	ta cuadrada
Modelo correcto	,901 ^a	3	,300	7,859	,000	,080
Intersección	,145	1	,145	3,802	,052	,014
LGEDAD	,389	1	,389	1,164	,002	,036
LGFRUCT	,279	1	,279	7,290	,007	,026
ICC	,140	1	,140	3,669	,056	,013
Error	10,360	271	23E-02			
Total	388,037	275				
Total corregido	11,261	274				

^aR cuadrado = ,080 (R cuadrado corregido = ,070)

Mediante el análisis de covarianza observamos que el aumento de la homocisteína en la ICC es independiente de la edad, BUN, creatinina, vitamina B12 y ácido fólico; mientras que la introducción en el ajuste de la fructosamina y de la albúmina hacen perder significado estadístico a la ICC.

Análisis excluyendo a los pacientes con antecedentes de eventos vasculares (infarto de miocardio, accidente cerebro vascular o enfermedad vascular periférica).

Estadísticos del grupo^ø

		N	Media	Desviación típ.	Error típ. de la media
homocisteína	sí	96	17,894	9,167	,936
	no	131	15,229	8,071	,705
LGHOMOCI	sí	96	1,2063	,1963	2,004E-02
	no	131	1,1313	,2191	1,915E-02

-2.66

a. SUMA3ECV = ,00

Prueba de muestras independientes^ø

		Prueba de Levene para la igualdad de varianzas		Prueba T para la igualdad de medias						
		F	Sig.	t	gl	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Error típ de la diferencia	Intervalo de confianza para la diferencia	
									Inferior	Superior
homocisteína	Se han asumido varianzas iguales	2,275	,133	2,319	225	,021	2,664	1,149	,400	4,928
	No se han asumido varianzas iguales			2,274	189,015	,024	2,664	1,172	,353	4,975
LGHOMOCI	Se han asumido varianzas iguales	,008	,927	2,661	225	,008	7,500E-02	2,819E-02	1,945E-02	,1305
	No se han asumido varianzas iguales			2,706	216,058	,007	7,500E-02	2,771E-02	2,037E-02	,1296

a. SUMA3ECV = ,00

Estadísticos de contraste^{a,b}

	homocisteína
U de Mann-Whitney	5067,500
W de Wilcoxon	13713,500
Z	-2,497
Sig. asintót. (bilateral)	,013

El aumento de homocisteína en la ICC se produce en los enfermos que no han tenido eventos vasculares

a. Variable de agrupación: insuf card congestiva

b. SUMA3ECV = ,00

Analizando sólo a los enfermos con antecedentes de eventos vasculares (I de M, ACV, EVP).

Estadísticos del grupo^a

insuf card congestiva		N	Media	Desviación típ.	Error típ. de la media
homocisteína	sí	48	17,472	7,142	1,031
	no	62	16,201	7,726	,981
LGHOMOCI	sí	48	1,2111	,1644	2,373E-02
	no	62	1,1658	,1970	2,502E-02

-1.27

a. ECV = 1,00

Prueba de muestras independientes^a

		Prueba de Levene para la igualdad de varianzas		Prueba T para la igualdad de medias						
		F	Sig.	t	gl	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Error típ de la diferencia	Intervalo de confianza para la diferencia	
									Inferior	Superior
homocisteína	Se han asumido varianzas iguales	,196	,659	,884	108	,378	1,271	1,438	-1,578	4,121
	No se han asumido varianzas iguales			,893	104,593	,374	1,271	1,423	-1,551	4,093
LGHOMOCI	Se han asumido varianzas iguales	1,582	,211	1,282	108	,202	4,525E-02	3,528E-02	-2,4688E-02	,1152
	No se han asumido varianzas iguales			1,312	107,358	,192	4,525E-02	3,448E-02	-2,3103E-02	,1136

a. ECV = 1,00

Estadísticos de contraste

a,b

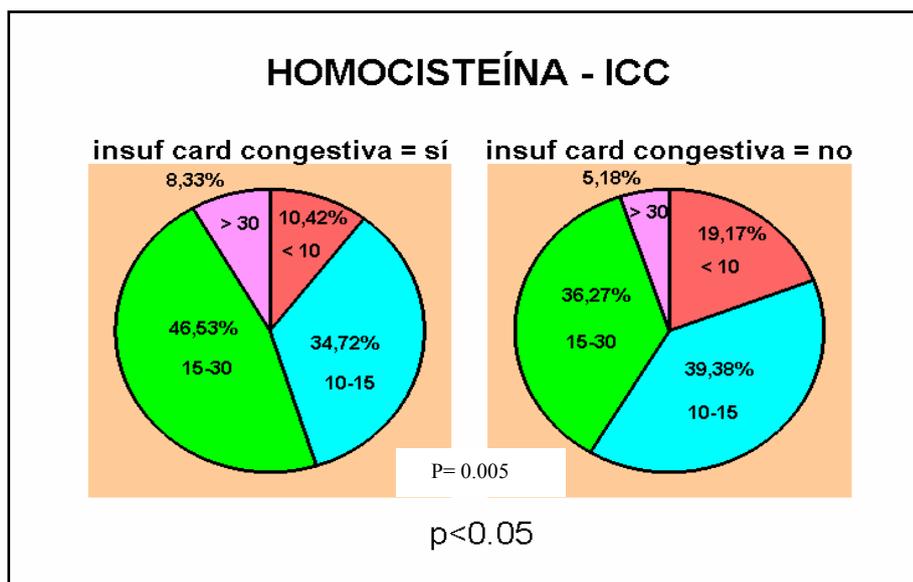
	homocisteína
U de Mann-Whitney	1302,500
W de Wilcoxon	3255,500
Z	-1,118
Sig. asintót. (bilateral)	,264

a. Variable de agrupación: insuf card congestiva

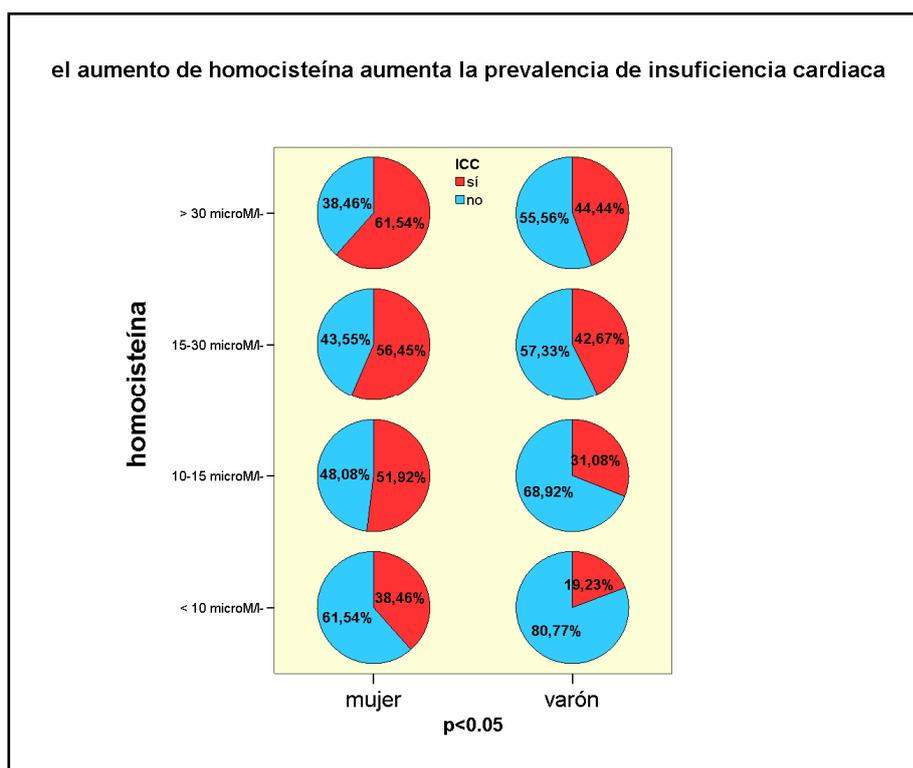
b. ECV = 1,00

El aumento de homocisteína en la ICC no está en relación con los eventos vasculares

El aumento de homocisteína en la ICC no llega a ser significativo en los enfermos que han tenido eventos vasculares.



Al relacionar las cifras de homocisteína con la ICC, observamos que según aumenta la homocisteína , aumenta la prevalencia de ICC en ambos sexos, como vemos en la figura.



	INSUFICIENCIA CARDIACA CONGESTIVA	CHI ²	P
VARÓN	32.4%	9.509	0.002
MUJER	47.2%		
IMC <20	14.3%	10.19	0.017
20-25	33.6%		
25-30	41.7%		
>30	50.6%		
OBESIDAD	50%	4.788	0.029
NO OBESIDAD	36.4%		
HTA	44.3%	7.699	0.006
NO HTA	30.5%		
DM	45.5%	5.647	0.017
NO DM	33.9%		
FA	59%	28.835	0.000
NO FA	31%		

8. Deterioro cognitivo.

Los pacientes con deterioro cognitivo (más de 5 puntos en la escala de Pfeiffer) tienen mayor edad, concentraciones más elevadas de homocisteína, menor cantidad de ácido fólico, menor fructosamina, albúmina, prealbúmina, HDL, presión arterial sistólica y diastólica, mayor frecuencia de ictus y están peor nutridos con alimentación irregular.

	Fischer	N	Media	Desviación ttp.	Error ttp. de la media
edad	6 ó más	62	82,40	9,53	1,21
	5 ó menos	319	76,29	7,08	,40
homocisteina	6 ó más	45	20,165	10,154	1,514
	5 ó menos	252	15,839	7,824	,493
vitamina b12	6 ó más	39	701,3256	551,3104	88,2803
	5 ó menos	229	541,8290	367,7973	24,3047
acido fólico	6 ó más	39	4,969	3,110	,498
	5 ó menos	228	6,759	3,320	,220
hemoglob	6 ó más	62	11,5548	2,0498	,2603
	5 ó menos	316	11,9278	2,2734	,1279
hematocrito	6 ó más	62	34,742	6,137	,779
	5 ó menos	316	35,767	6,799	,382
leucocitos	6 ó más	62	10370,97	5213,58	662,13
	5 ó menos	316	8915,51	3870,86	217,75
plaquetas	6 ó más	62	241746,77	120787,42	15340,02
	5 ó menos	316	233180,35	112921,36	6352,32
tiempo protrombina	6 ó más	60	77,769	17,210	2,222
	5 ó menos	302	81,569	18,931	1,089
fibrinogeno	6 ó más	56	596,6232	187,6304	25,0732
	5 ó menos	294	553,4330	203,3092	11,8572
vsg	6 ó más	47	47,68	30,05	4,38
	5 ó menos	267	47,89	31,06	1,90
BUN	6 ó más	61	30,85	26,30	3,37
	5 ó menos	316	28,91	18,54	1,04
creatinina	6 ó más	61	1,130	,729	9,337E-02
	5 ó menos	314	1,186	,838	4,729E-02
glucosa	6 ó más	60	141,62	69,86	9,02
	5 ó menos	311	142,63	65,27	3,70
HbA1c	6 ó más	42	5,912	1,304	,201
	5 ó menos	232	6,347	1,574	,103
fructosamina	6 ó más	43	226,535	47,519	7,247
	5 ó menos	230	255,622	68,283	4,502
albúmina	6 ó más	52	2,996	,592	8,215E-02
	5 ó menos	270	3,254	,545	3,319E-02
prealbumina	6 ó más	39	13,65	8,40	1,35
	5 ó menos	206	15,92	7,51	,52

Estadísticos de confraste

	Z	Sig. asintó (bilateral)
edad	-4,756	,000
homocisteina	-2,920	,004
vitamina b12	-1,176	,240
acido fólico	-3,457	,001
hemoglob	-1,135	,256
hematocrito	-,917	,359
leucocitos	-1,946	,052
plaquetas	-,470	,638
tiempo protrombina	-2,124	,034
fibrinogeno	-1,674	,094
vsg	-,052	,958
BUN	-,297	,766
creatinina	-1,187	,235
glucosa	-,120	,905
HbA1c	-2,102	,036
fructosamina	-2,682	,007
albúmina	-3,114	,002
prealbumina	-2,055	,040

a. Variable de agrupación: Pfeiffer

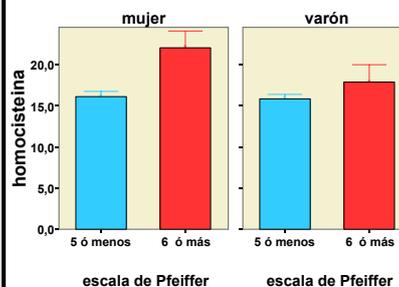
	Fischer	N	Media	Desviación ttp.	Error ttp. de la media
colesterol	6 ó más	56	162,39	55,97	7,48
	5 ó menos	285	168,76	50,69	3,00
trigliceridos	6 ó más	53	148,34	172,55	23,70
	5 ó menos	276	139,72	79,69	4,80
ldl	6 ó más	43	97,102	45,335	6,914
	5 ó menos	228	96,822	36,699	2,430
hdl	6 ó más	43	36,186	14,285	2,178
	5 ó menos	230	42,923	18,328	1,208
apoproteina a	6 ó más	40	84,375	29,117	4,604
	5 ó menos	225	98,847	43,439	2,896
apoproteina b	6 ó más	40	93,0250	32,0084	5,0610
	5 ó menos	225	94,1333	30,8895	2,0593
tension sistolica	6 ó más	61	118,79	16,13	2,07
	5 ó menos	315	129,70	19,42	1,09
tension diastolica	6 ó más	61	62,30	11,89	1,52
	5 ó menos	315	71,33	14,47	,82
peso	6 ó más	53	71,491	10,723	1,473
	5 ó menos	309	74,286	13,509	,769
talla	6 ó más	54	1,6522	6,965E-02	9,479E-03
	5 ó menos	307	1,6476	7,951E-02	4,538E-03
IMC	6 ó más	52	26,1645	4,0233	,5579
	5 ó menos	307	27,3946	4,8981	,2795
PCT50	6 ó más	33	184,5960	96,6138	16,8183
	5 ó menos	231	168,8549	82,6349	5,4370
PB50	6 ó más	35	101,9306	11,0296	1,8643
	5 ó menos	230	101,4079	15,1383	,9982
AMB50	6 ó más	33	94,2004	26,0627	4,5369
	5 ó menos	228	96,4343	31,0716	2,0578
diametro de cintura	6 ó más	35	95,83	10,93	1,85
	5 ó menos	230	99,56	12,25	,81
diámetro de cadera	6 ó más	35	96,97	12,19	2,06
	5 ó menos	231	101,17	11,74	,77
CCC	6 ó más	35	,9940	9,718E-02	1,643E-02
	5 ó menos	230	,9841	5,703E-02	3,760E-03
valor nutricional	6 ó más	62	5,79	2,40	,30
	5 ó menos	318	3,86	2,36	,13
Esc. Pfeiffer	6 ó más	62	7,10	1,40	,18
	5 ó menos	320	2,18	1,37	7,64E-02

Estadísticos de contraste

	Z	Sig. asintót. (bilateral)
colesterol	-1,388	,165
trigliceridos	-1,015	,310
ldl	-,504	,614
hdl	-2,398	,017
apoproteina a	-2,903	,004
apoproteina b	-,301	,763
tension sistolica	-4,299	,000
tension diastolica	-4,561	,000
peso	-1,399	,162
talla	-,095	,924
IMC	-1,662	,097
PCT50	-,793	,428
PB50	-,018	,986
AMB50	-,237	,813
diametro de cintura	-2,022	,043
diámetro de cadera	-2,019	,043
CCC	-,142	,887
valor nutricional	-5,483	,000
escala de Pfeiffer	-12,640	,000

a. Variable de agrupación: Pfeiffer

homocisteína y deterioro cognitivo



p=0.004

La relación entre deterioro cognitivo y aumento de la homocisteína es independiente de la edad, antecedentes de ACV, fibrilación auricular y concentraciones de ácido fólico y vitamina B12 (análisis de covarianza).

Pruebas de los efectos inter-sujetos

Variable dependiente: LGHOMOCI

Fuente	Suma de cuadrados tipo III	gl	Media cuadrática	F	Sig.	Eta cuadrado
Modelo corregido	,473 ^a	2	,236	5,824	,003	,038
Intersección	2,667E-02	1	2,667E-02	,657	,418	,002
LGEDAD	8,646E-02	1	8,646E-02	2,131	,145	,007
DEMEN2	,272	1	,272	6,709	,010	,022
Error	11,891	293	4,058E-02			
Total	418,067	296				
Total corregido	12,363	295				

a. R cuadrado = ,038 (R cuadrado corregido = ,032)

Pruebas de los efectos inter-sujetos

Variable dependiente: LGHOMOCI

Fuente	Suma de cuadrados tipo III	gl	Media cuadrática	F	Sig.	Eta cuadrado
Modelo corregido	,444 ^a	4	,111	2,756	,028	,040
Intersección	1,631E-02	1	1,631E-02	,405	,525	,002
DEMEN2	,191	1	,191	4,748	,030	,018
ACV	5,785E-03	1	5,785E-03	,144	,705	,001
FA	4,051E-02	1	4,051E-02	1,007	,317	,004
LGEDAD	8,506E-02	1	8,506E-02	2,113	,147	,008
Error	10,706	266	4,025E-02			
Total	384,001	271				
Total corregido	11,150	270				

a. R cuadrado = ,040 (R cuadrado corregido = ,025)

Pruebas de los efectos inter-sujetos

Variable dependiente: lghomoci

Fuente	Suma de cuadrados tipo III	gl	Media cuadrática	F	Significación	Eta al cuadrado parcial
Modelo corregido	,384 ^a	2	,192	4,652	,010	,036
Intersección	33,629	1	33,629	815,126	,000	,765
lgb12	,009	1	,009	,206	,650	,001
demen2	,329	1	,329	7,965	,005	,031
Error	10,355	251	,041			
Total	364,347	254				
Total corregida	10,739	253				

a. R cuadrado = ,036 (R cuadrado corregida = ,028)

Pruebas de los efectos inter-sujetos

Variable dependiente: lghomoci

Fuente	Suma de cuadrados tipo III	gl	Media cuadrática	F	Significación	Eta al cuadrado parcial
Modelo corregido	1,289 ^a	3	,430	11,391	,000	,122
Intersección	8,376	1	8,376	222,130	,000	,473
lgb12	,010	1	,010	,253	,616	,001
demen2	,892	1	,892	23,652	,000	,087
demen2	,417	1	,417	11,064	,001	,043
Error	9,314	247	,038			
Total	359,318	251				
Total corregida	10,602	250				

a. R cuadrado = ,122 (R cuadrado corregida = ,111)

	DETERIORO COGNITIVO	CHI ²	P
MUJER	19.9%	2.571	0.109
VARÓN	13.3%		
HOMOCIST <10	11.1%	18.073	0.000
10-15	8.1%		
15-30	18.7%		
>30	44.4%		
ALIMENTACIÓN IRREGULAR	38.3%	22.258	0.000
NO ALIMENTACIÓN IRREGULAR	11.6%		
HTA	13.1%	3.775	0.052
NO HTA	21.2%		
ACV	29.5%	8.287	0.004
NO ACV	13.7%		

9. Sepsis.

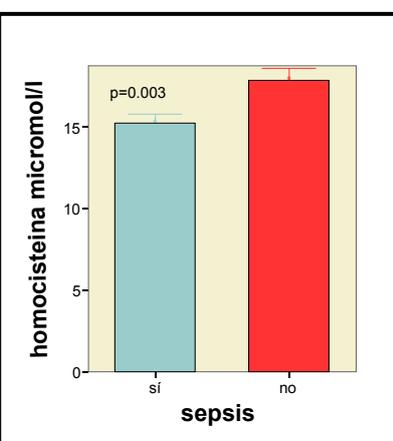
La sepsis se relaciona con la edad con el aumento de la cifra de leucocitos, de la creatinina y de la VSG; en cambio, se relaciona de forma inversa con la homocisteína, albúmina, fibrinógeno, apoproteína a y ácido fólico. Los pacientes con sepsis tienen mayor deterioro cognitivo y tensiones arteriales sistólicas más bajas.

sepsis	N	Media	Desviación tip.	Error tip. de la media
edad	173	78,54	8,285	,630
no	163	76,10	7,776	,609
homocisteina	164	15,259	7,0071	,5472
no	158	17,879	8,9532	,7123
vitamina b12	137	553,9000	340,57015	29,09687
no	142	575,8986	440,99243	37,00726
acido fólico	137	5,953	3,4357	,2935
no	142	6,968	3,1342	,2630
hemoglob	172	11,8093	2,13010	,16242
no	161	11,8255	2,37627	,18728
hematocrito	172	35,488	6,5065	,4961
no	161	35,366	7,1259	,5616
leucocitos	171	10027,49	4917,448	376,047
no	161	8541,61	3913,559	308,432
plaquetas	171	240660,23	116832,665	8934,417
no	161	223780,81	106672,635	8406,981
tiempo protrombina	164	79,587	19,8416	1,5494
no	153	81,680	18,2061	1,4719
fibrinogeno	158	605,4044	199,75025	15,89128
no	149	520,5248	191,59785	15,69631
vsg	151	51,22	31,079	2,529
no	142	41,94	29,790	2,500
BUN	171	30,59	20,344	1,556
no	161	27,59	18,473	1,456
creatinina	170	1,218	,7915	,0607
no	161	1,060	,5688	,0448
glucosa	169	143,01	64,512	4,962
no	158	139,96	61,114	4,862
HbA1c	143	6,225	1,3832	,1157
no	126	6,218	1,6129	,1437
fructosamina	147	238,789	58,2837	4,8072
no	125	255,128	65,4911	5,8577
albúmina	158	3,0627	,53029	,04219
no	148	3,3412	,51295	,04216
prealbumina	124	15,42	7,258	,652
no	120	16,24	7,632	,697

Estadísticos de contraste

	Z	Sig. asintót. (bilateral)
edad	2,724	,006
homocisteina	2,988	,003
vitamina b12	-,425	,671
acido fólico	3,226	,001
hemoglob	-,180	,857
hematocrito	-,020	,984
leucocitos	2,967	,003
plaquetas	1,207	,227
tiempo protrombi	-,835	,404
fibrinogeno	3,890	,000
vsg	2,677	,007
BUN	1,408	,159
creatinina	2,310	,021
glucosa	-,647	,518
HbA1c	-,599	,549
fructosamina	1,967	,049
albúmina	4,208	,000
prealbumina	-,701	,483

a. Variable de agrupación: sepsis



	sepsis	N	Media	Desviación típ.	Error tít. de la media
colesterol	sí	167	164,30	46,811	3,622
	no	154	169,21	51,585	4,157
trigliceridos	sí	164	139,45	73,199	5,716
	no	151	134,65	79,163	6,442
ldl	sí	131	95,881	35,6263	3,1127
	no	136	97,195	40,0298	3,4325
hdl	sí	132	38,758	16,2237	1,4121
	no	137	45,629	17,4129	1,4877
apoproteina a	sí	132	90,742	29,7816	2,5922
	no	130	106,081	47,9121	4,2022
apoproteina b	sí	129	92,4186	28,54429	2,51318
	no	132	94,4621	32,35665	2,81628
tension sistolica	sí	168	124,35	18,971	1,464
	no	155	129,74	17,690	1,421
tension diastolica	sí	168	68,56	15,090	1,164
	no	155	70,10	12,912	1,037
peso	sí	157	74,624	13,3522	1,0656
	no	152	73,248	14,1272	1,1459
talla	sí	156	1,6592	,07282	,00583
	no	153	1,6371	,08108	,00655
IMC	sí	155	27,1022	4,62910	,37182
	no	152	27,3765	5,12319	,41555
pct50	sí	102	164,8118	89,20154	8,83227
	no	121	169,8314	85,78270	7,79843
pb50	sí	103	101,6871	15,30901	1,50844
	no	121	100,5210	15,20906	1,38264
amb50	sí	101	98,3343	31,55394	3,13973
	no	120	93,2889	29,81063	2,72133
diametro de cintura	sí	103	98,01	12,636	1,245
	no	120	98,63	13,121	1,198
diámetro de cadera	sí	103	100,09	13,178	1,299
	no	121	99,94	12,507	1,137
ccc	sí	103	,9826	,07640	,00753
	no	120	,9861	,05589	,00510
valor nutricional	sí	165	4,46	2,603	,203
	no	157	4,14	2,482	,198
escala de Pfeiffer	sí	148	3,61	2,352	,193
	no	147	2,30	2,032	,168

Estadísticos de contraste

	Z	Sig. asintót. (bilateral)
colesterol	-,887	,375
trigliceridos	-1,370	,171
ldl	-,485	,628
hdl	-3,956	,000
apoproteina a	-3,813	,000
apoproteina b	-,806	,420
tension sistolica	-2,879	,004
tension diastolica	-1,583	,114
peso	-1,004	,315
talla	-2,437	,015
IMC	-,207	,836
pct50	-,358	,721
pb50	-,854	,393
amb50	-1,356	,175
diametro de cintura	-,348	,728
diámetro de cadera	-,111	,912
ccc	-,801	,423
valor nutricional	-1,112	,266
escala de Pfeiffer	-5,535	,000

a. Variable de agrupación: sepsis

Mediante análisis de covarianza observamos que la relación entre homocisteína y sepsis es independiente de albúmina, neutrófilos, deterioro cognitivo, BUN, creatinina, vitamina B12 y ácido fólico. En cambio, cuando ajustamos de forma simultánea por neutrófilos y albúmina la relación entre homocisteína y sepsis pierde la significación estadística y todavía más cuando ajustamos por fructosamina, albúmina y neutrófilos.

Pruebas de los efectos inter-sujetos

Variable dependiente: Ighomoci

Fuente	Suma de cuadrados tipo III	gl	Media cuadrática	F	Significación	Eta al cuadrado parcial
Modelo corregido	,348 ^a	1	,348	9,210	,003	,028
Intersección sepsis	444,560	1	444,560	11769,916	,000	,974
Error	,348	1	,348	9,210	,003	,028
Total	12,087	320	,038			
Total corregida	456,685	322				
	12,435	321				

a. R cuadrado = ,028 (R cuadrado corregida = ,025)

Pruebas de los efectos inter-sujetos

Variable dependiente: Ighomoci

Fuente	Suma de cuadrados tipo III	gl	Media cuadrática	F	Significación	Eta al cuadrado parcial
Modelo corregido	,389 ^a	2	,195	5,338	,005	,035
Intersección lalbum	6,373	1	6,373	174,733	,000	,374
sepsis	,123	1	,123	3,380	,067	,011
Error	,168	1	,168	4,608	,033	,016
Total	10,650	292	,036			
Total corregida	417,579	295				
	11,039	294				

a. R cuadrado = ,035 (R cuadrado corregida = ,029)

Pruebas de los efectos inter-sujetos

Variable dependiente: Ighomoci

Fuente	Suma de cuadrados tipo III	gl	Media cuadrática	F	Significación	Eta al cuadrado parcial
Modelo corregido	,447 ^a	2	,224	5,920	,003	,036
Intersección lsegm	2,745	1	2,745	72,691	,000	,187
sepsis	,093	1	,093	2,474	,117	,008
Error	,270	1	,270	7,152	,008	,022
Total	11,934	316	,038			
Total corregida	452,146	319				
	12,382	318				

a. R cuadrado = ,036 (R cuadrado corregida = ,030)

Pruebas de los efectos inter-sujetos

Variable dependiente: lghomoci

Fuente	Suma de cuadrados tipo III	gl	Media cuadrática	F	Significación	Eta al cuadrado parcial
Modelo corregido	,542 ^a	2	,271	7,327	,001	,050
Intersección	62,549	1	62,549	1690,204	,000	,858
Igpfeiff	,206	1	,206	5,566	,019	,020
sepsis	,479	1	,479	12,937	,000	,044
Error	10,325	279	,037			
Total	400,253	282				
Total corregida	10,867	281				

a. R cuadrado = ,050 (R cuadrado corregida = ,043)

Pruebas de los efectos inter-sujetos

Variable dependiente: lghomoci

Fuente	Suma de cuadrados tipo III	gl	Media cuadrática	F	Significación	Eta al cuadrado parcial
Modelo corregido	,777 ^a	2	,388	10,541	,000	,063
Intersección	437,925	1	437,925	11887,034	,000	,974
Igcreati	,421	1	,421	11,427	,001	,035
sepsis	,438	1	,438	11,883	,001	,036
Error	11,605	315	,037			
Total	450,735	318				
Total corregida	12,381	317				

a. R cuadrado = ,063 (R cuadrado corregida = ,057)

Pruebas de los efectos inter-sujetos

Variable dependiente: lghomoci

Fuente	Suma de cuadrados tipo III	gl	Media cuadrática	F	Significación	Eta al cuadrado parcial
Modelo corregido	,661 ^a	2	,330	8,910	,000	,053
Intersección	10,779	1	10,779	290,615	,000	,479
Igbun	,307	1	,307	8,283	,004	,026
sepsis	,397	1	,397	10,717	,001	,033
Error	11,721	316	,037			
Total	452,146	319				
Total corregida	12,382	318				

a. R cuadrado = ,053 (R cuadrado corregida = ,047)

Pruebas de los efectos inter-sujetos

Variable dependiente: lghomoci

Fuente	Suma de cuadrados tipo III	gl	Media cuadrática	F	Significación	Eta al cuadrado parcial
Modelo corregido	,982 ^a	2	,491	12,920	,000	,086
Intersección	9,106	1	9,106	239,722	,000	,468
Igb12	,720	1	,720	18,966	,000	,065
sepsis	,228	1	,228	5,998	,015	,021
Error	10,370	273	,038			
Total	398,607	276				
Total corregida	11,352	275				

a. R cuadrado = ,086 (R cuadrado corregida = ,080)

Pruebas de los efectos inter-sujetos

Variable dependiente: lghomoci

Fuente	Suma de cuadrados tipo III	gl	Media cuadrática	F	Significación	Eta al cuadrado parcial
Modelo corregido	,408 ^a	2	,204	5,162	,006	,036
Intersección	37,514	1	37,514	949,267	,000	,777
lgfolic	,171	1	,171	4,321	,039	,016
sepsis	,312	1	,312	7,883	,005	,028
Error	10,789	273	,040			
Total	397,495	276				
Total corregida	11,197	275				

a. R cuadrado = ,036 (R cuadrado corregida = ,029)

Pruebas de los efectos inter-sujetos

Variable dependiente: lghomoci

Fuente	Suma de cuadrados tipo III	gl	Media cuadrática	F	Significación	Eta al cuadrado parcial
Modelo corregido	,511 ^a	2	,256	6,812	,001	,050
Intersección	,093	1	,093	2,477	,117	,009
lgfruct	,255	1	,255	6,792	,010	,025
sepsis	,178	1	,178	4,742	,030	,018
Error	9,796	261	,038			
Total	372,784	264				
Total corregida	10,308	263				

a. R cuadrado = ,050 (R cuadrado corregida = ,042)

Pruebas de los efectos inter-sujetos

Variable dependiente: lghomoci

Fuente	Suma de cuadrados tipo III	gl	Media cuadrática	F	Significación	Eta al cuadrado parcial
Modelo corregido	,569 ^a	3	,190	5,271	,001	,052
Intersección	1,883	1	1,883	52,325	,000	,152
lgsegm	,180	1	,180	4,991	,026	,017
lgalbum	,096	1	,096	2,663	,104	,009
sepsis	,111	1	,111	3,087	,080	,010
Error	10,470	291	,036			
Total	417,579	295				
Total corregida	11,039	294				

a. R cuadrado = ,052 (R cuadrado corregida = ,042)

Pruebas de los efectos inter-sujetos

Variable dependiente: lghomoci

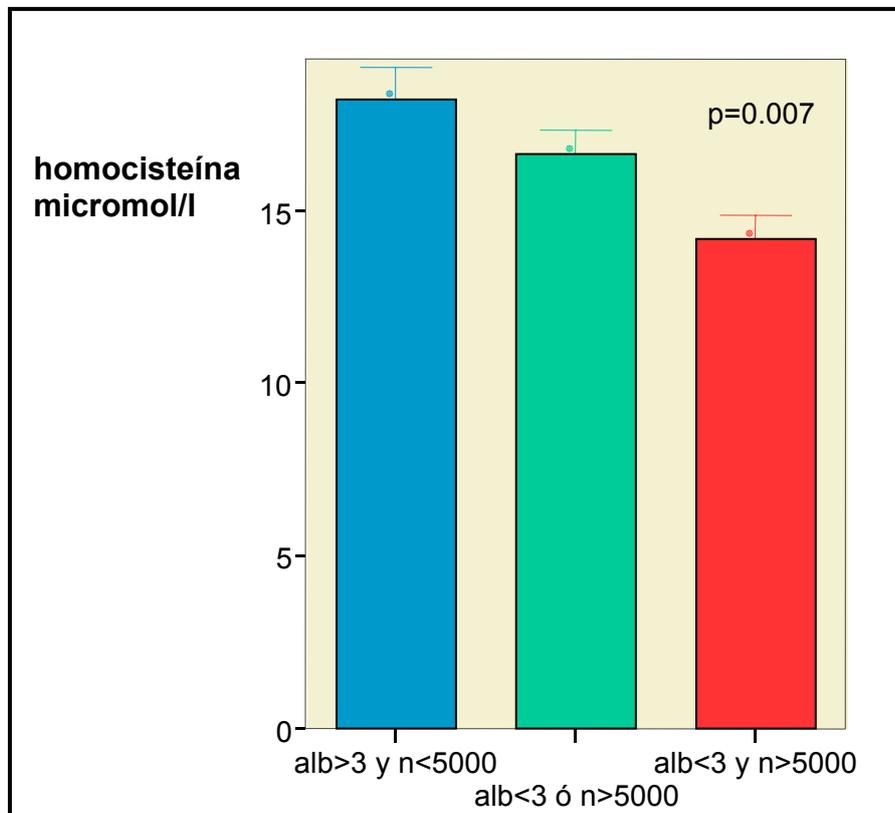
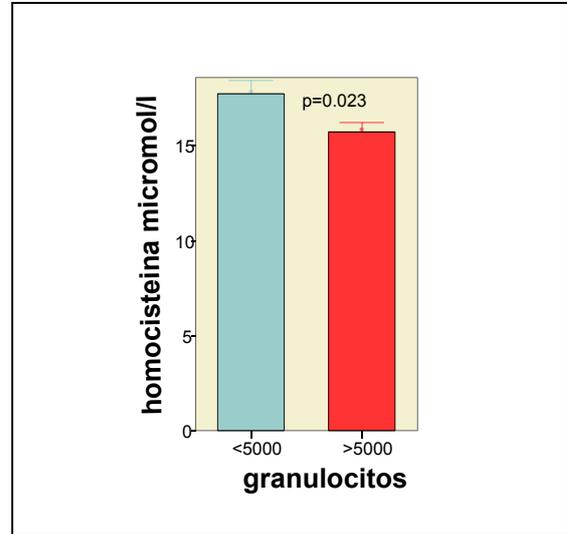
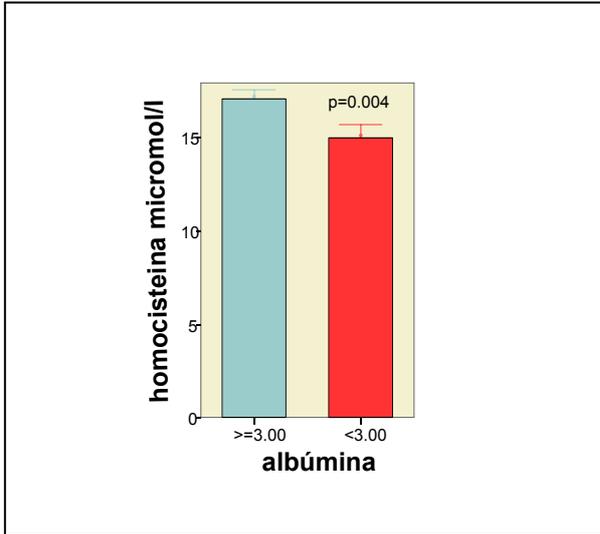
Fuente	Suma de cuadrados tipo III	gl	Media cuadrática	F	Significación	Eta al cuadrado parcial
Modelo corregido	,576 ^a	4	,144	3,887	,004	,059
Intersección	,226	1	,226	6,113	,014	,024
lgfruct	,140	1	,140	3,789	,053	,015
lgsegm	,118	1	,118	3,184	,076	,013
lgalbum	,027	1	,027	,740	,390	,003
sepsis	,076	1	,076	2,055	,153	,008
Error	9,110	246	,037			
Total	355,791	251				
Total corregida	9,686	250				

a. R cuadrado = ,059 (R cuadrado corregida = ,044)

	SEPSIS	CHI ²	P
MUJER	47.7%	1.604	0.205
VARÓN	54.6%		
HOMOCISTEÍNA <10	62.5%	5.760	0.124*
10-15	53.3%		
15-30	47%		
>30	35%		
ALIMENTACION IRREGULAR	66.7%	6.798	0.009
NO ALIMENTACIÓN IRREGULAR	47.4%		
ALIMENTACIÓN CON AYUDA	71.8%	8.095	0.004
NO ALIMENTACIÓN CON AYUDA	47.9%		
PFEIFFER <6	46.6%	8.085	0.004
>5	68.8%		

* p= 0.029 (correlación de Spearman).

Los pacientes con cifras más altas de neutrófilos y/o albúmina inferior a 3 g/dl, tienen de forma significativa concentraciones de homocisteína más bajas.



Descriptivos

	N	Media	Desviación típica	Error típico	Intervalo de confianza para la media al 95%		
					Límite inferior	Límite superior	
Ighomoci	alb>3 y n<5000	83	1,2161	,21349	,02343	1,1695	1,2627
	alb<3 o n>5000	151	1,1766	,19023	,01548	1,1461	1,2072
	alb<3 y n>5000	74	1,1131	,18251	,02122	1,0708	1,1554
	Total	308	1,1720	,19786	,01127	1,1498	1,1942
homocisteina	alb>3 y n<5000	83	18,220	8,5519	,9387	16,353	20,088
	alb<3 o n>5000	151	16,630	8,4790	,6900	15,266	17,993
	alb<3 y n>5000	74	14,160	6,2346	,7248	12,715	15,604
	Total	308	16,465	8,1260	,4630	15,554	17,376

homocisteina

a,b

Student-Newman-Keuls

pmn5alb3	N	Subconjunto para alfa = .05	
		1	2
alb<3 y n>5000	74	14,160	
alb<3 o n>5000	151		16,630
alb>3 y n<5000	83		18,220
Sig.		1,000	,177

Se muestran las medias para los grupos en los subconjuntos homogéneos.

- a. Usa el tamaño muestral de la media armónica = 93,213.
- b. Los tamaños de los grupos no son iguales. Se utilizará la media armónica de los tamaños de los grupos. Los niveles de error de tipo I no están garantizados.

Ighomoci

a,b

Student-Newman-Keuls

pmn5alb3	N	Subconjunto para alfa = .05	
		1	2
alb<3 y n>5000	74	1,1131	
alb<3 o n>5000	151		1,1766
alb>3 y n<5000	83		1,2161
Sig.		1,000	,168

Se muestran las medias para los grupos en los subconjuntos homogéneos.

- a. Usa el tamaño muestral de la media armónica = 93,213.
- b. Los tamaños de los grupos no son iguales. Se utilizará la media armónica de los tamaños de los grupos. Los niveles de error de tipo I no están garantizados.

ANOVA

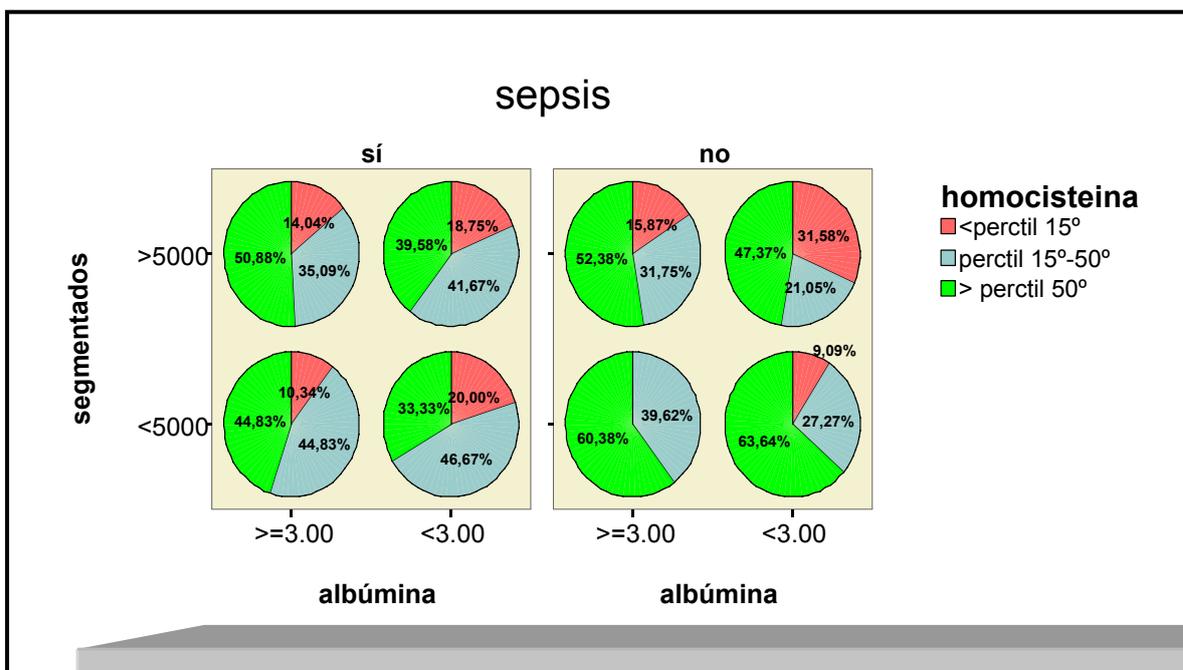
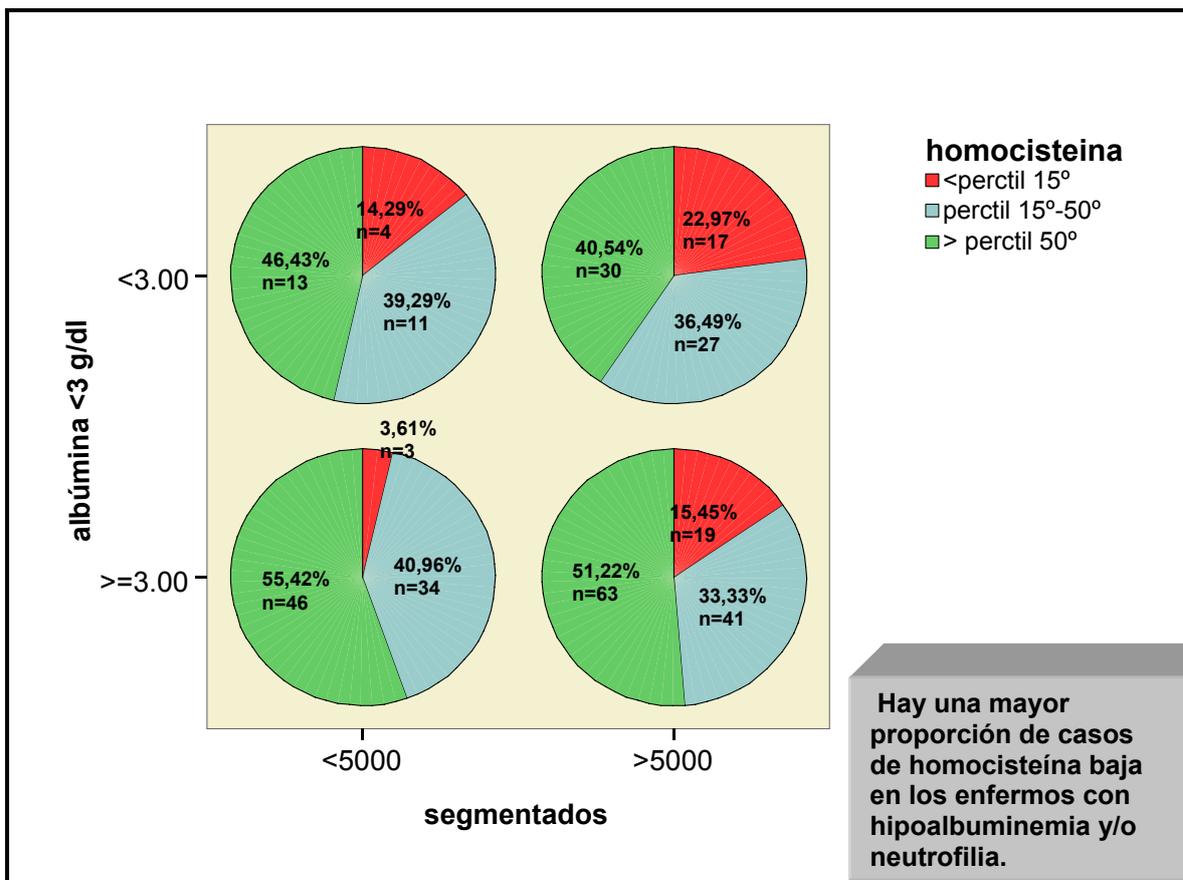
		Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Ighomoci	Inter-grupos	,421	2	,211	5,542	,004
	Intra-grupos	11,597	305	,038		
	Total	12,019	307			
homocisteina	Inter-grupos	653,055	2	326,527	5,076	,007
	Intra-grupos	19618,592	305	64,323		
	Total	20271,646	307			

Estadísticos de contraste

a,b

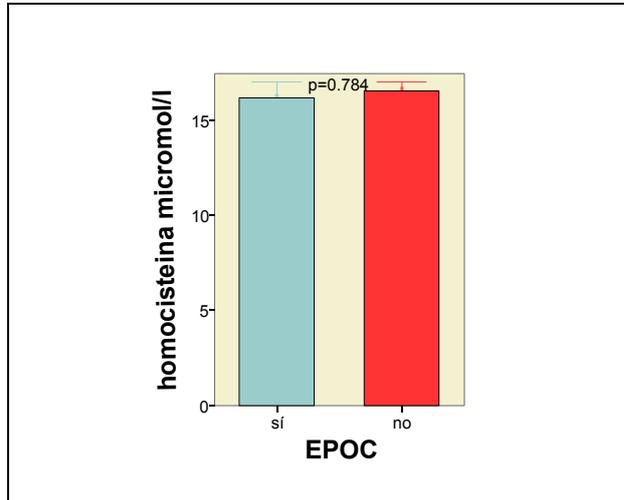
	homocisteina
Chi-cuadrado	13,592
gl	2
Sig. asintót.	,001

- a. Prueba de Kruskal-Wallis
- b. Variable de agrupación: pmn5alb3



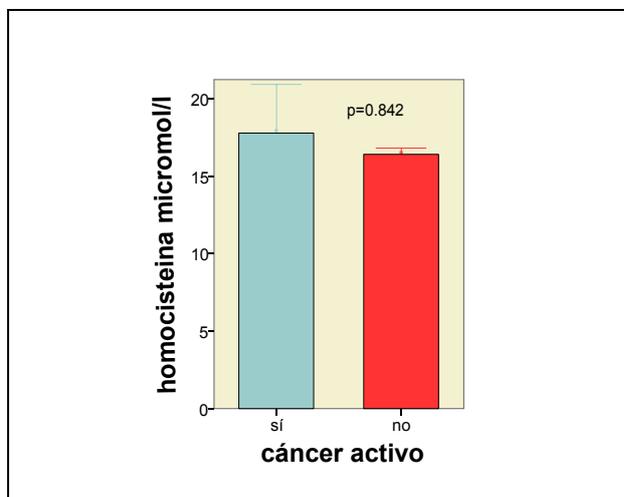
10. EPOC y cáncer.

Los varones tenían más prevalencia de EPOC; en cambio, no encontramos relación entre la homocisteína y la EPOC.



	EPOC	CHI ²	P
VARÓN	25.7%	17.157	0.000
MUJER	10.6%		

Los pacientes con cáncer activo tenían la homocisteína más elevada, pero sin significación estadística.



11. Nutrición.

valor nutricional					
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	0	14	3,2	3,3	3,3
	1	37	8,4	8,8	12,1
	2	62	14,1	14,8	26,9
	3	73	16,6	17,4	44,3
	4	64	14,5	15,2	59,5
	5	24	5,5	5,7	65,2
	6	48	10,9	11,4	76,7
	7	40	9,1	9,5	86,2
	8	33	7,5	7,9	94,0
	9	16	3,6	3,8	97,9
	10	9	2,0	2,1	100,0
	Total	420	95,5	100,0	
Perdidos	-9	20	4,5		
Total		440	100,0		

El 40% de los pacientes tenían malnutrición intensa según la valoración nutricional subjetiva.

Tabla de contingencia PAMB * PPCT

		PPCT								Total
		5,00	10,00	25,00	50,00	75,00	90,00	95,00	100,00	
PAMB 5,00	Recuento	3		3	6	15	12	3	13	55
	% de PAMB	5,5%		5,5%	10,9%	27,3%	21,8%	5,5%	23,6%	100,0%
	% de PPCT	50,0%		25,0%	19,4%	13,0%	21,4%	18,8%	28,3%	19,4%
10,00	Recuento			1	3	11	5	3	9	32
	% de PAMB			3,1%	9,4%	34,4%	15,6%	9,4%	28,1%	100,0%
	% de PPCT			8,3%	9,7%	9,6%	8,9%	18,8%	19,6%	11,3%
25,00	Recuento			2	9	12	5	3	6	37
	% de PAMB			5,4%	24,3%	32,4%	13,5%	8,1%	16,2%	100,0%
	% de PPCT			16,7%	29,0%	10,4%	8,9%	18,8%	13,0%	13,0%
50,00	Recuento	1	1	3	5	21	10	2	6	49
	% de PAMB	2,0%	2,0%	6,1%	10,2%	42,9%	20,4%	4,1%	12,2%	100,0%
	% de PPCT	16,7%	50,0%	25,0%	16,1%	18,3%	17,9%	12,5%	13,0%	17,3%
75,00	Recuento	2	1	2	1	11	7	1	6	31
	% de PAMB	6,5%	3,2%	6,5%	3,2%	35,5%	22,6%	3,2%	19,4%	100,0%
	% de PPCT	33,3%	50,0%	16,7%	3,2%	9,6%	12,5%	6,3%	13,0%	10,9%
90,00	Recuento					9	4	1	2	16
	% de PAMB					56,3%	25,0%	6,3%	12,5%	100,0%
	% de PPCT					7,8%	7,1%	6,3%	4,3%	5,6%
95,00	Recuento			1	2	3	2	1	2	11
	% de PAMB			9,1%	18,2%	27,3%	18,2%	9,1%	18,2%	100,0%
	% de PPCT			8,3%	6,5%	2,6%	3,6%	6,3%	4,3%	3,9%
100,00	Recuento				5	33	11	2	2	53
	% de PAMB				9,4%	62,3%	20,8%	3,8%	3,8%	100,0%
	% de PPCT				16,1%	28,7%	19,6%	12,5%	4,3%	18,7%
Total	Recuento	6	2	12	31	115	56	16	46	284
	% de PAMB	2,1%	,7%	4,2%	10,9%	40,5%	19,7%	5,6%	16,2%	100,0%
	% de PPCT	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

El 30.7% de los pacientes tenían el AMB por debajo del percentil 10.

malnutrición tipo obeso: 14% tabla de contingencia PAMB * IMC

		IMC				Total
		< 20	20-25	25-30	> 30	
PAMB 5,00	Recuento	9	20	19	6	54
	% de PAMB	16,7%	37,0%	35,2%	11,1%	100,0%
	% de IMC	81,8%	23,0%	16,4%	10,2%	19,8%
10,00	Recuento	1	13	9	3	26
	% de PAMB	3,8%	50,0%	34,6%	11,5%	100,0%
	% de IMC	9,1%	14,9%	7,8%	5,1%	9,5%
25,00	Recuento		15	18	4	37
	% de PAMB		40,5%	48,6%	10,8%	100,0%
	% de IMC		17,2%	15,5%	6,8%	13,6%
50,00	Recuento	1	17	20	7	45
	% de PAMB	2,2%	37,8%	44,4%	15,6%	100,0%
	% de IMC	9,1%	19,5%	17,2%	11,9%	16,5%
75,00	Recuento		7	11	13	31
	% de PAMB		22,6%	35,5%	41,9%	100,0%
	% de IMC		8,0%	9,5%	22,0%	11,4%
90,00	Recuento		6	5	5	16
	% de PAMB		37,5%	31,3%	31,3%	100,0%
	% de IMC		6,9%	4,3%	8,5%	5,9%
95,00	Recuento		2	4	5	11
	% de PAMB		18,2%	36,4%	45,5%	100,0%
	% de IMC		2,3%	3,4%	8,5%	4,0%
100,00	Recuento		7	30	16	53
	% de PAMB		13,2%	56,6%	30,2%	100,0%
	% de IMC		8,0%	25,9%	27,1%	19,4%
Total	Recuento	11	87	116	59	273
	% de PAMB	4,0%	31,9%	42,5%	21,6%	100,0%
	% de IMC	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

El 14% tenían una malnutrición de tipo obeso, AMB por debajo del percentil 10, con IMC superior a 25 Kg/m² (sobrepeso) o de 30 Kg/m² (obesidad).

12. Relación entre vitamina B12, ácido fólico y homocisteína.

Los pacientes que tenían las concentraciones más altas de homocisteína eran aquellos que tenían cifras más bajas de vitamina B12.

	VITAMINA B12 <200	VITAMINA B12 >200	CHI ²	P
HOMOCISTEÍNA <10	2.4%	97.6%	18.173	0.000
HOMOCISTEÍNA 10-15	5.9%	94.1%		
HOMOCISTEÍNA 15-30	12%	88%		
HOMOCISTEÍNA >30	38.1%	61.9%		

En cambio, no existe relación entre el ácido fólico y los grupos establecidos según las concentraciones de homocisteína.

	ÁCIDO FÓLICO >3	ÁCIDO FÓLICO ≤3	CHI ²	P
HOMOCISTEÍNA <10	88.1%	11.9%	1.979	0.577
HOMOCISTEÍNA 10-15	89.3%	10.7%		
HOMOCISTEÍNA 15-30	85.6%	14.4%		
HOMOCISTEÍNA >30	95%	5%		

Tabla de contingencia vitamina b12-200 * acido fólico

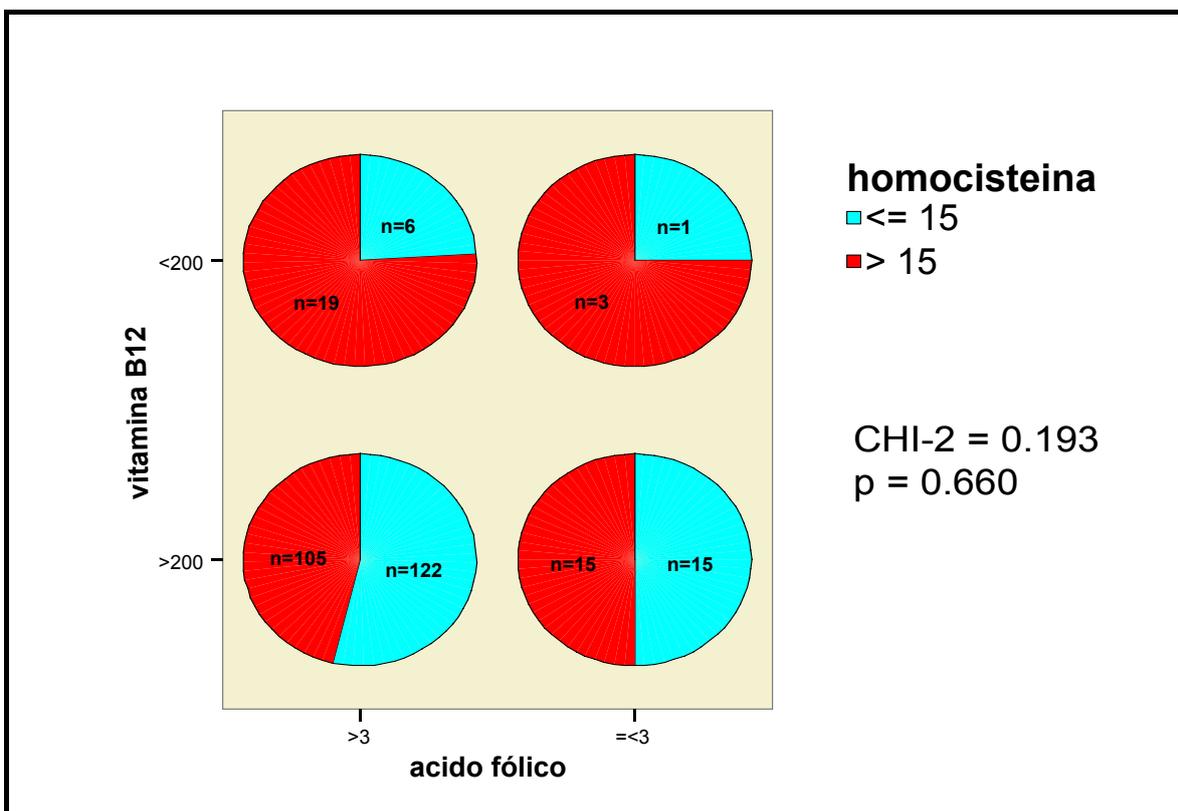
		acido fólico		Total	
		>3	=<3		
vitamina b12-200	>200	Recuento	241	30	271
		Frecuencia esperada	240,3	30,7	271,0
		% de vitamina b12-200	88,9%	11,1%	100,0%
		% de acido fólico	90,6%	88,2%	90,3%
	<200	Recuento	25	4	29
		Frecuencia esperada	25,7	3,3	29,0
		% de vitamina b12-200	86,2%	13,8%	100,0%
		% de acido fólico	9,4%	11,8%	9,7%
Total		Recuento	266	34	300
		Frecuencia esperada	266,0	34,0	300,0
		% de vitamina b12-200	88,7%	11,3%	100,0%
		% de acido fólico	100,0%	100,0%	100,0%

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	,193 ^b	1	,660		
Corrección por continuidad ^a	,017	1	,895		
Razón de verosimilitud	,183	1	,668		
Estadístico exacto de Fisher				,756	,422
Asociación lineal por lineal	,193	1	,661		
N de casos válidos	300				

a. Calculado sólo para una tabla de 2x2.
 b. 1 casillas (25,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 3,29.

No existe asociación, ni siquiera tendencia, entre el déficit de vitamina B12 y el de folatos.

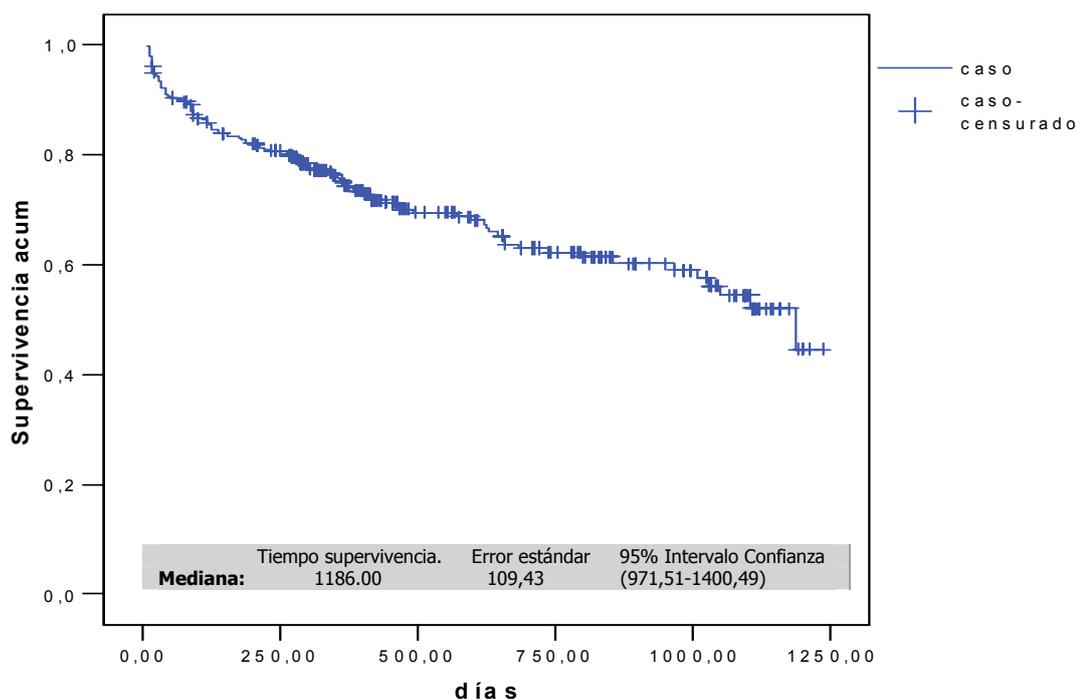


13. Análisis de la supervivencia

► Análisis de supervivencia global.

Al realizar el análisis de supervivencia de todo el grupo observamos que la mediana de supervivencia fue de 1186 días (3 años y 2 meses) (intervalo de confianza 971,5 – 1400,5).

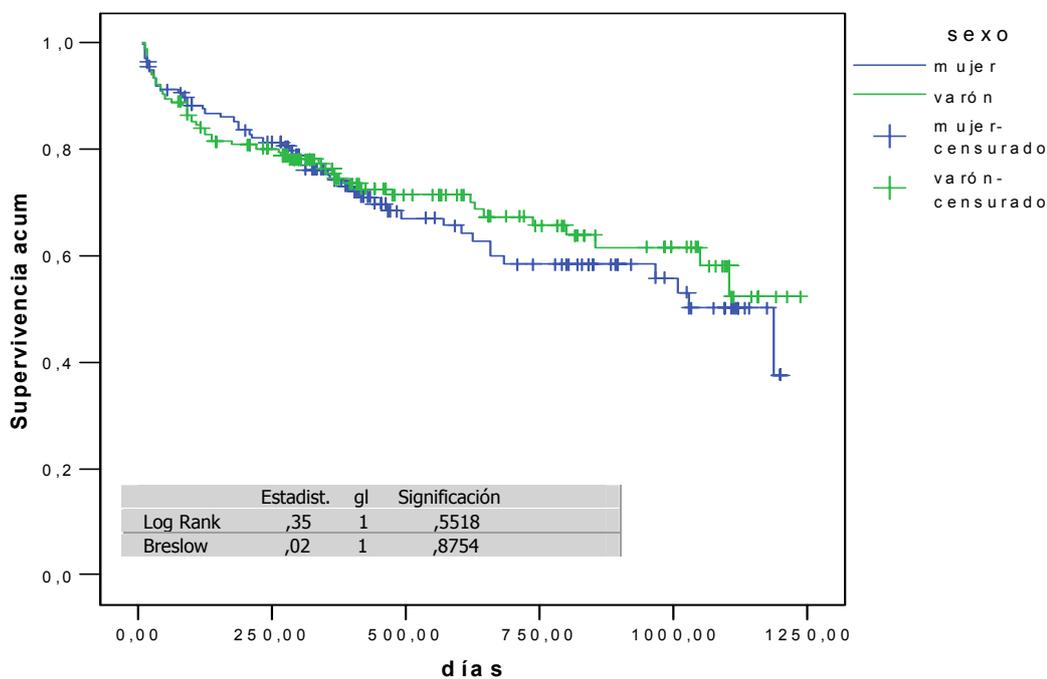
todos los pacientes



► Supervivencia y Sexo.

Al analizar la supervivencia entre hombres y mujeres, no encontramos diferencias.

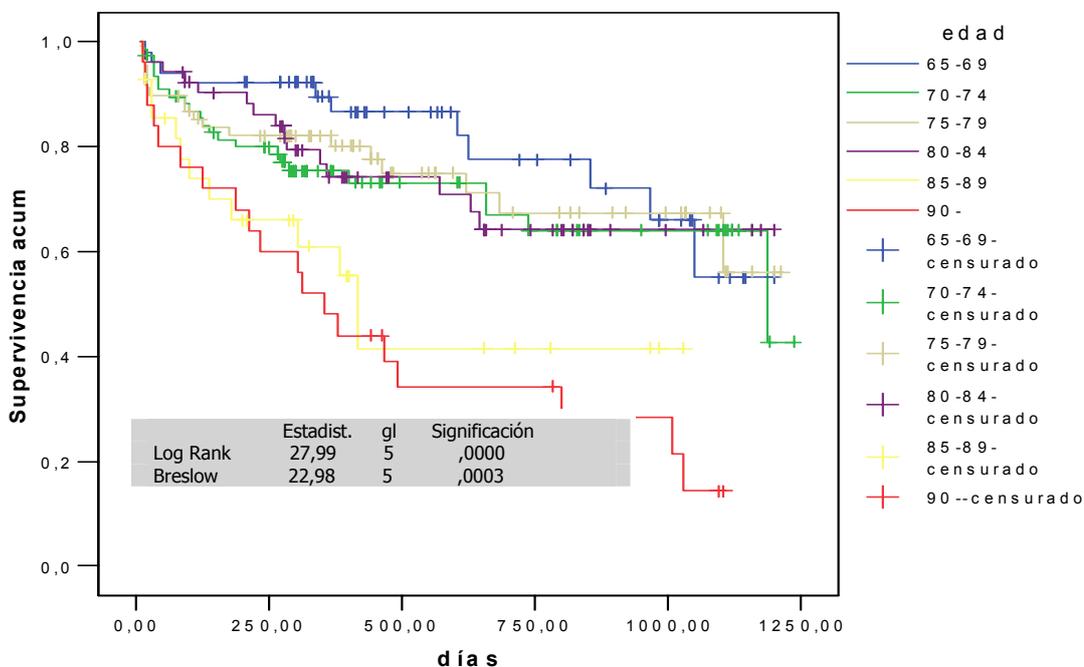
Funciones de supervivencia



► **Supervivencia y edad.**

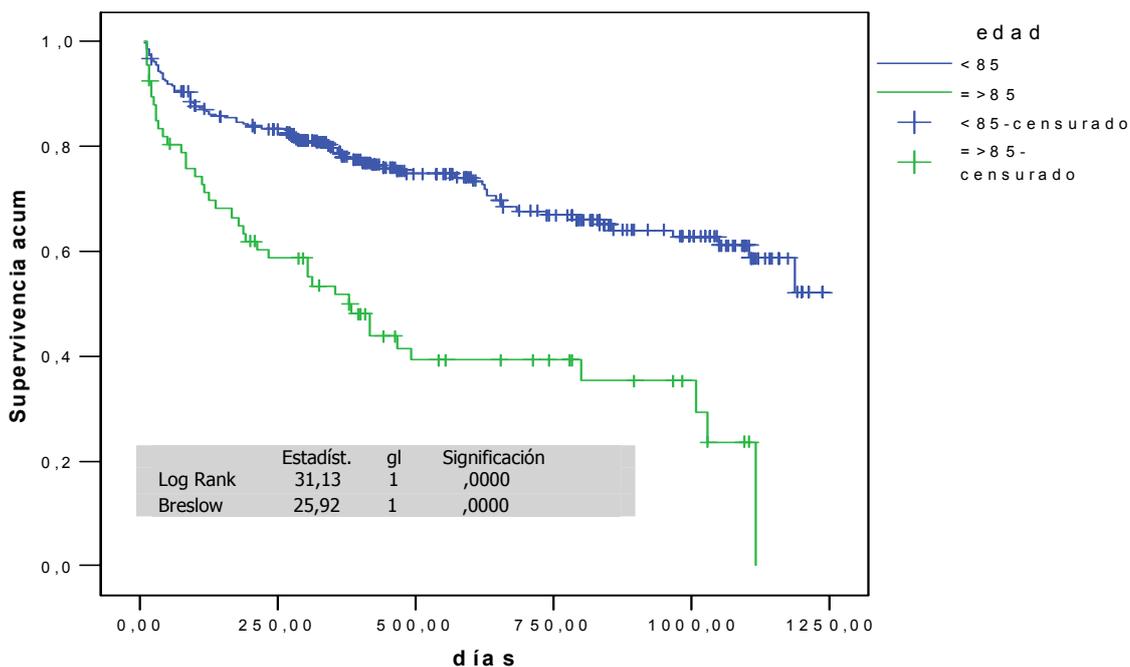
Sí encontramos diferencias significativas en la supervivencia al dividir por grupos de edad. Los grupos de edad más avanzada tienen menor supervivencia.

Funciones de supervivencia



Cuando agrupamos a los pacientes de menos de 85 años y los comparamos con los mayores de esa edad encontramos diferencias significativas en la supervivencia.

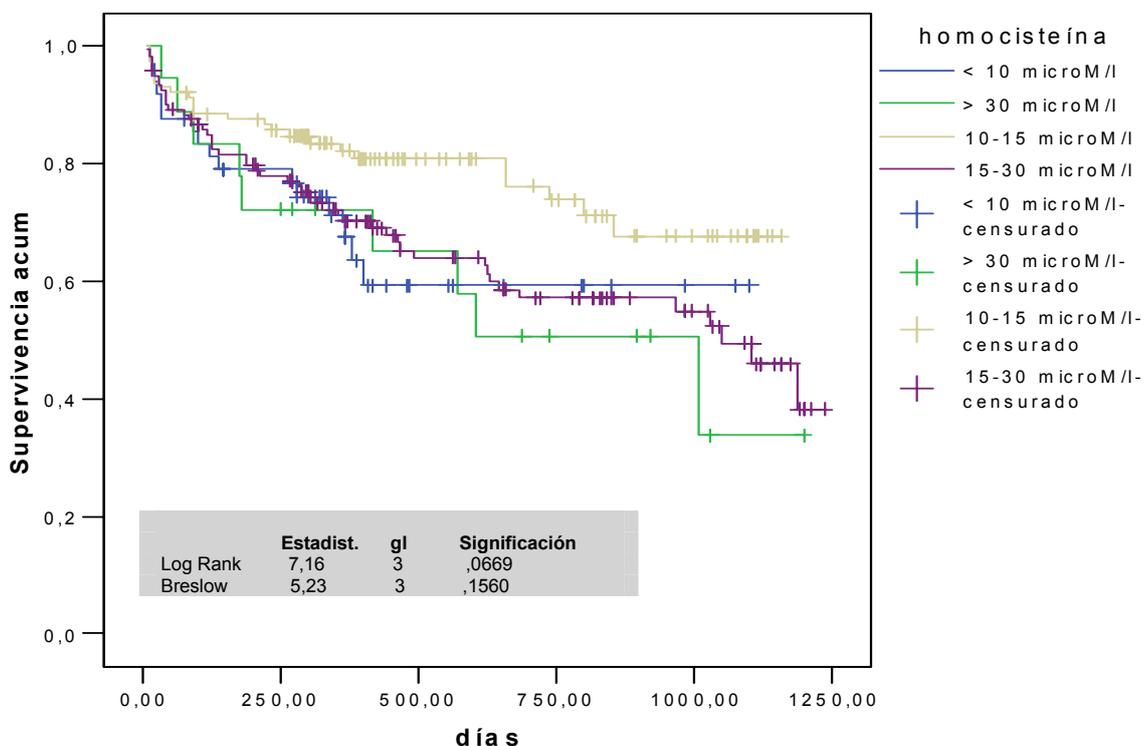
Funciones de supervivencia



► **Homocisteína y supervivencia.**

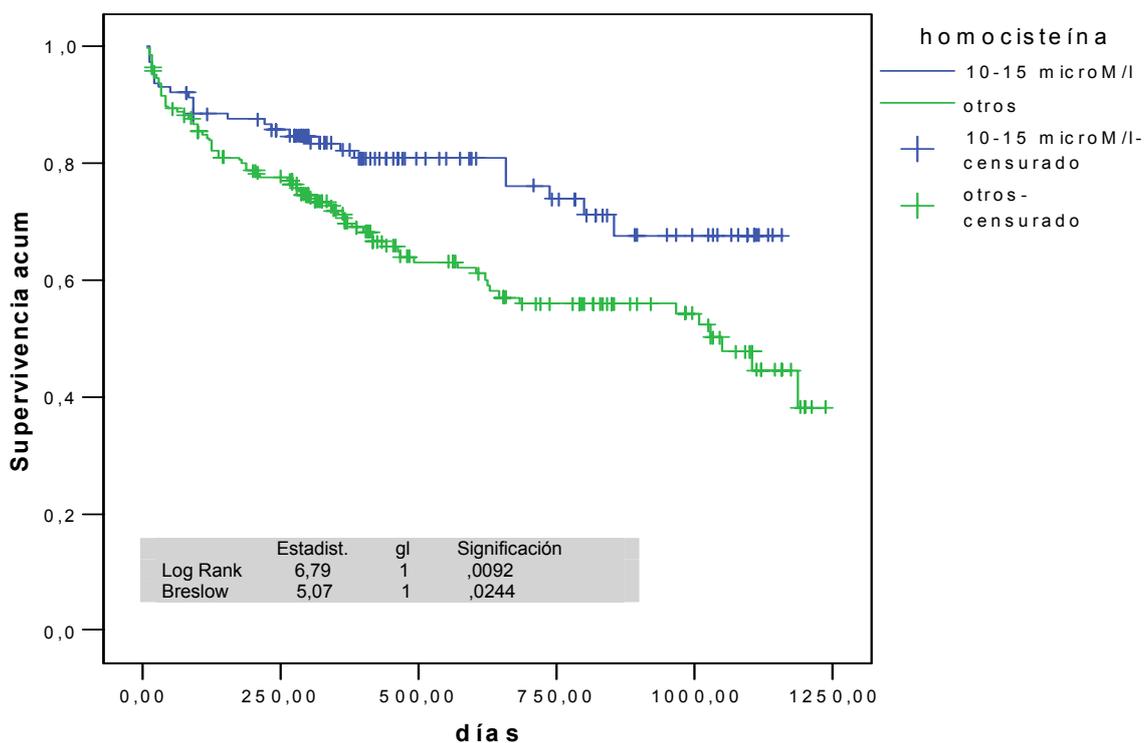
Hemos analizado la supervivencia en función de las concentraciones de homocisteína y las diferencias son casi significativas cuando estratificamos los valores de homocisteína en < 10, entre 10 y 15, entre 15 y 30 y > 30.

Funciones de supervivencia

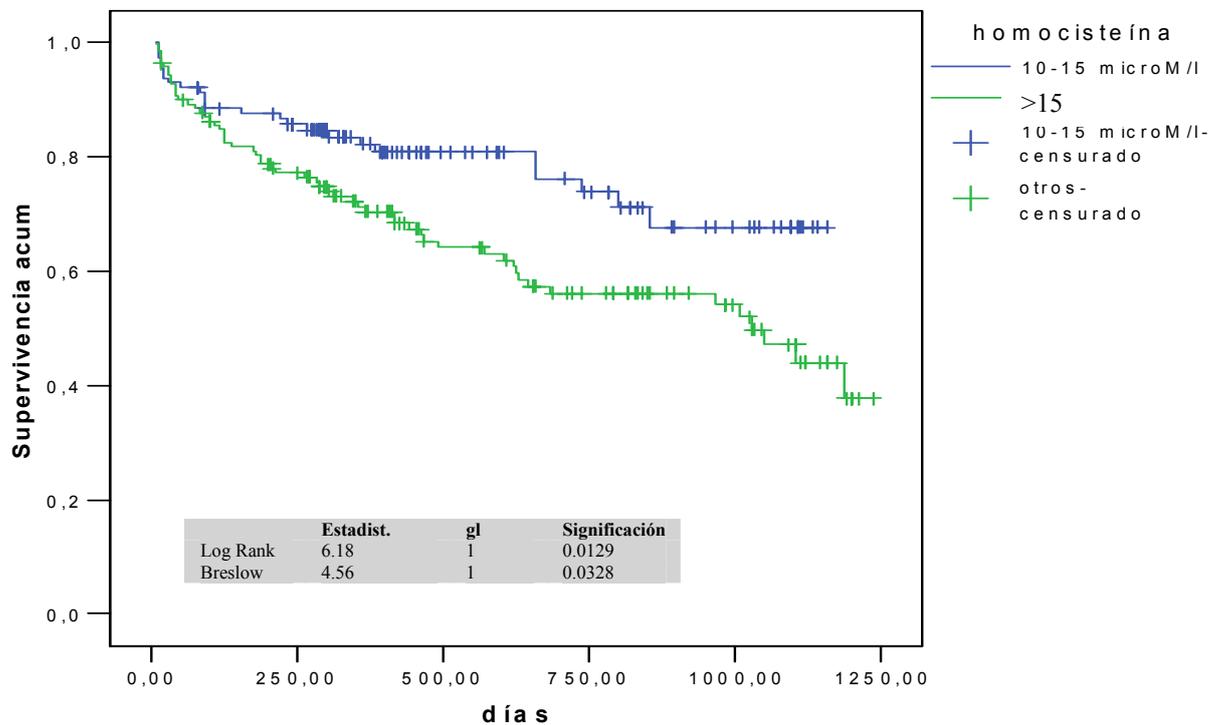


Sin embargo cuando agrupamos a los pacientes que tienen entre 10 y 15 y los comparamos con el resto, sí encontramos diferencias significativas.

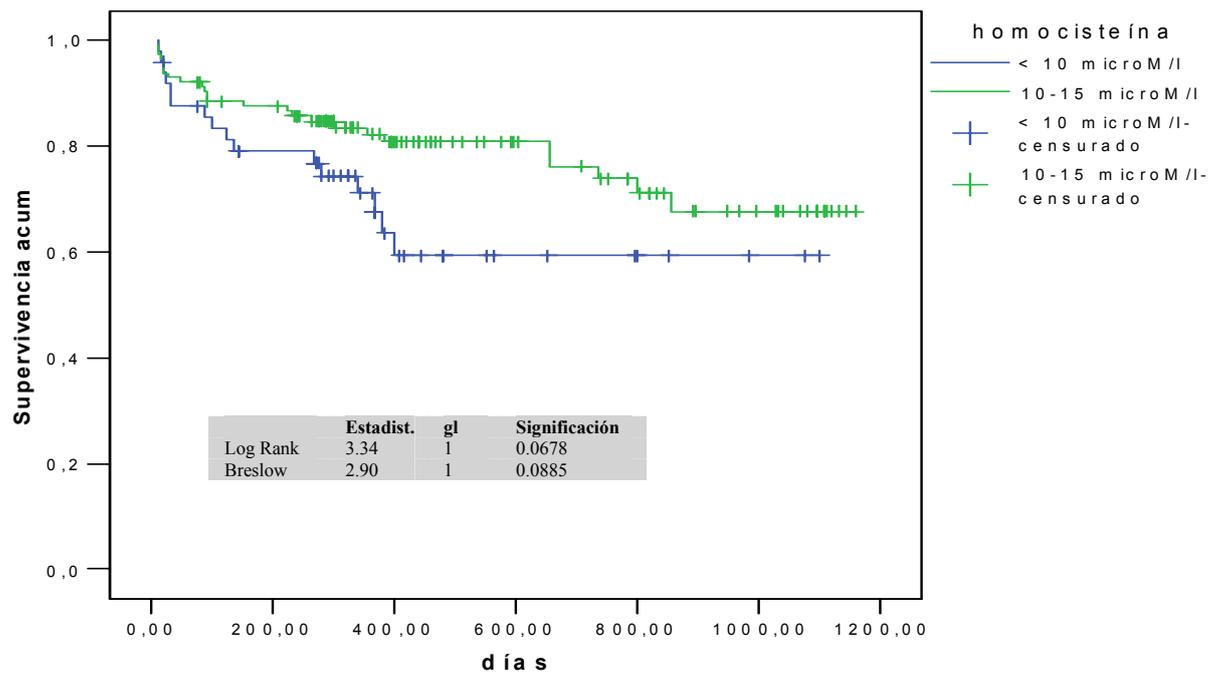
Funciones de supervivencia



Funciones de supervivencia

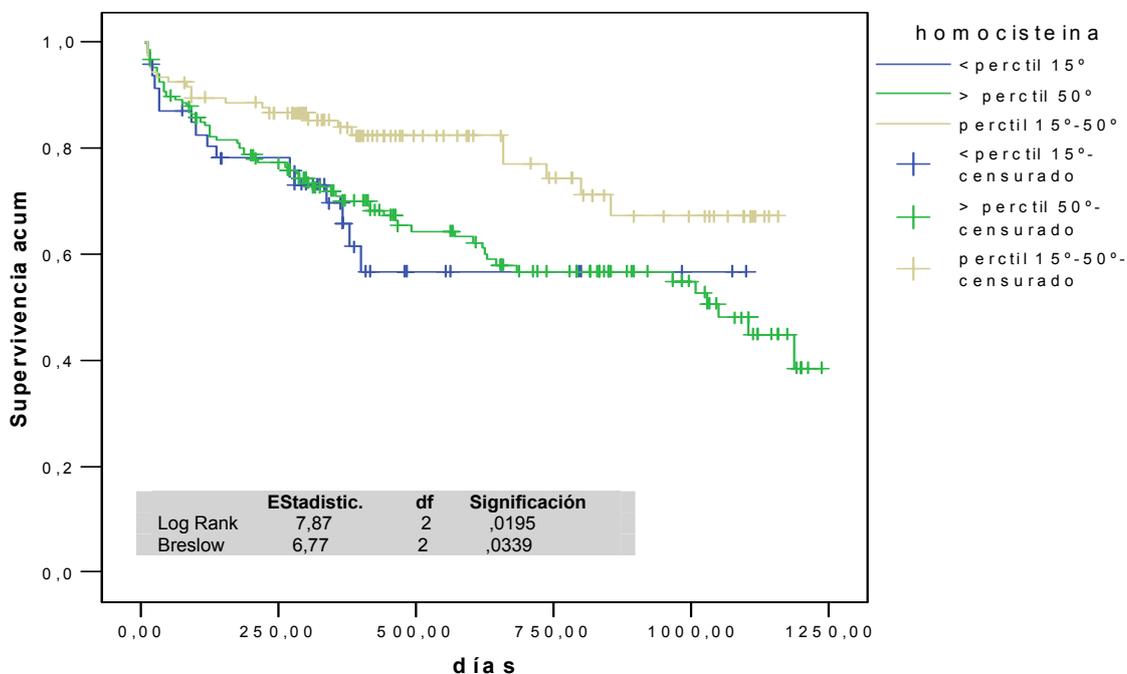


Funciones de supervivencia



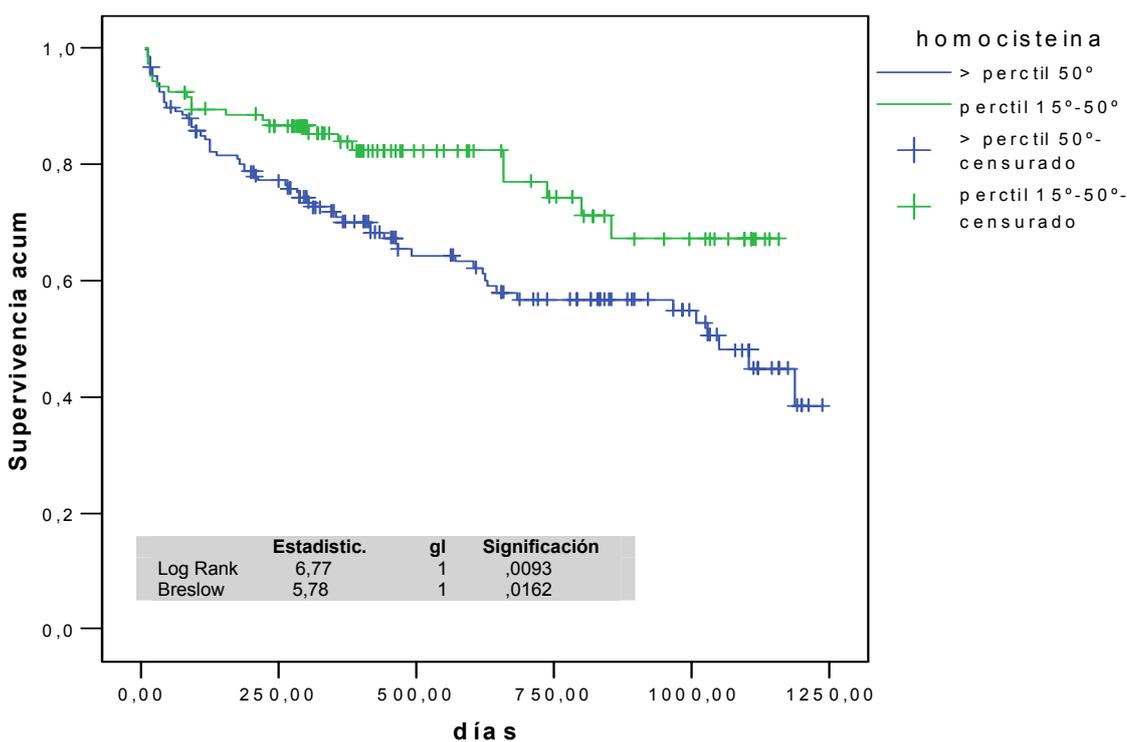
Cuando agrupamos a los pacientes, no por los valores de homocisteína sino en percentiles, < 15, > 50 y entre el percentil 15 y el 50, encontramos diferencias, de manera que los pacientes de los percentiles de homocisteína <15 y >50 tienen menor supervivencia.

Funciones de supervivencia



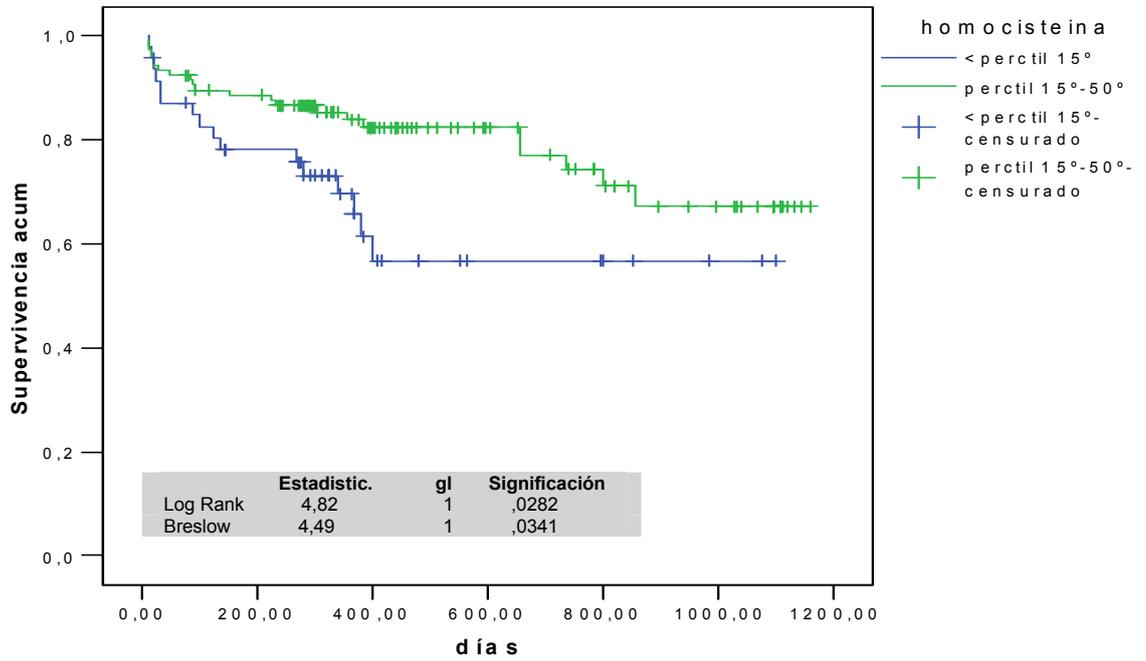
De igual forma ocurre cuando comparamos los pacientes comprendidos entre los percentiles 15 y 50, con los de los percentiles > 50, estos últimos tienen una menor supervivencia.

Funciones de supervivencia



Lo mismo ocurre cuando comparamos los pacientes comprendidos entre los percentiles 15 y 50 de homocisteína, con los de los percentiles <15, estos últimos tienen una menor supervivencia. La supervivencia es mejor cuando la homocisteína está entre los percentiles 15 y 50.

F u n c i o n e s d e s u p e r v i v e n c i a

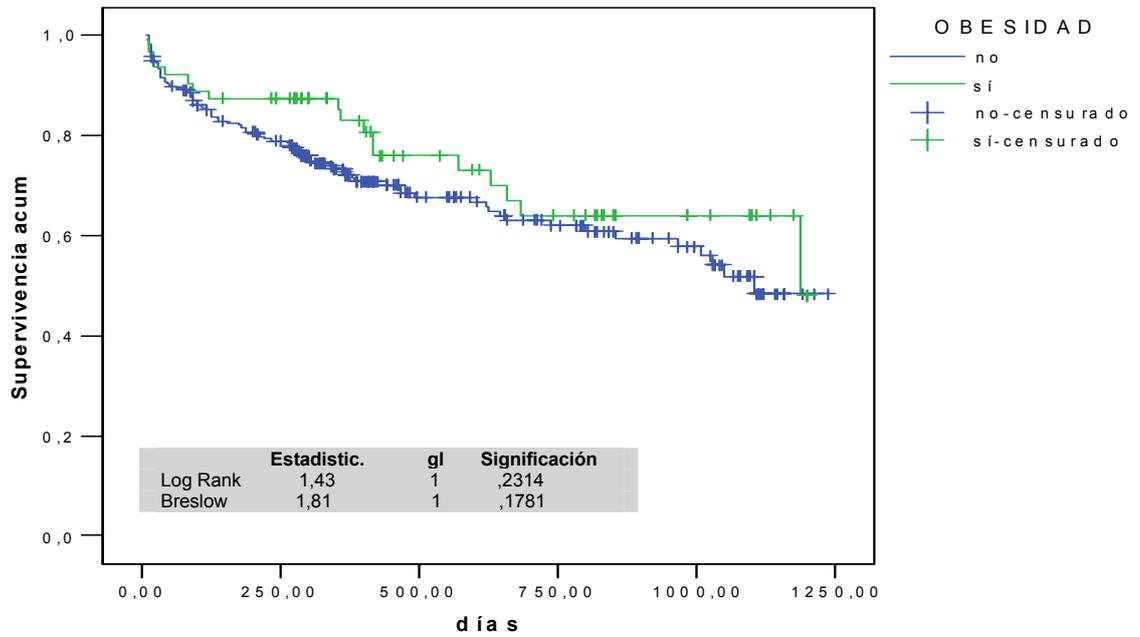


► Supervivencia y riesgo vascular

▪ **Obesidad**

No encontramos diferencias cuando comparamos pacientes obesos frente a los que no eran obesos.

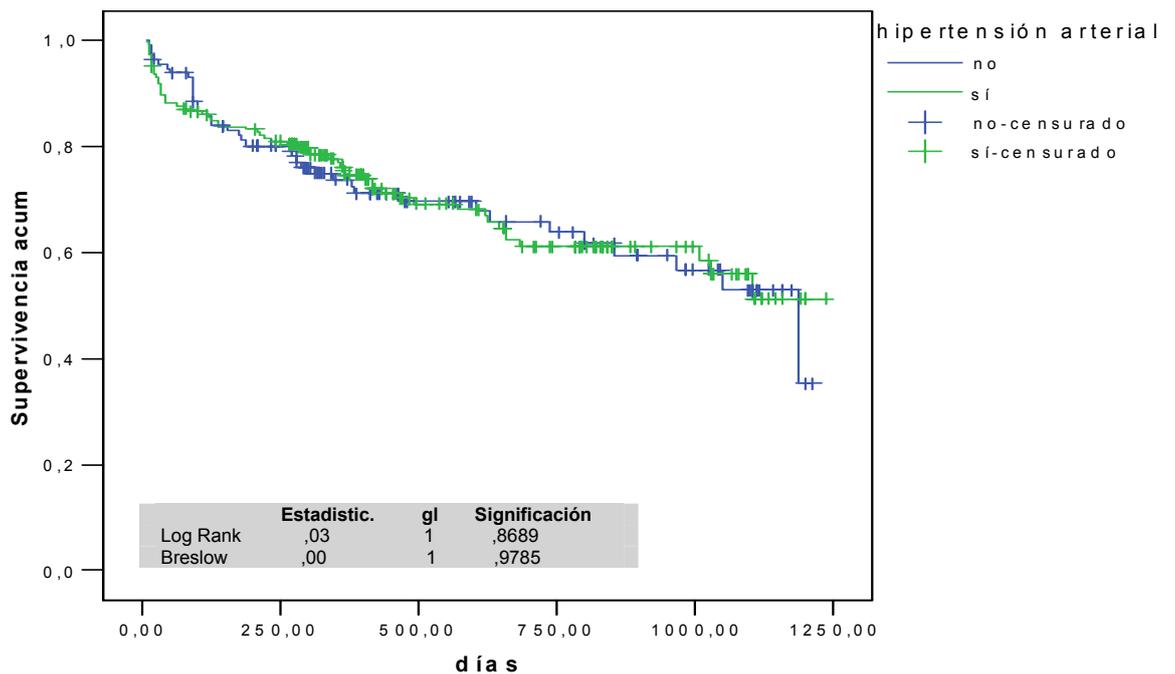
F u n c i o n e s d e s u p e r v i v e n c i a



▪ **HTA**

Tampoco encontramos diferencias en la supervivencia entre pacientes hiper y normotensos.

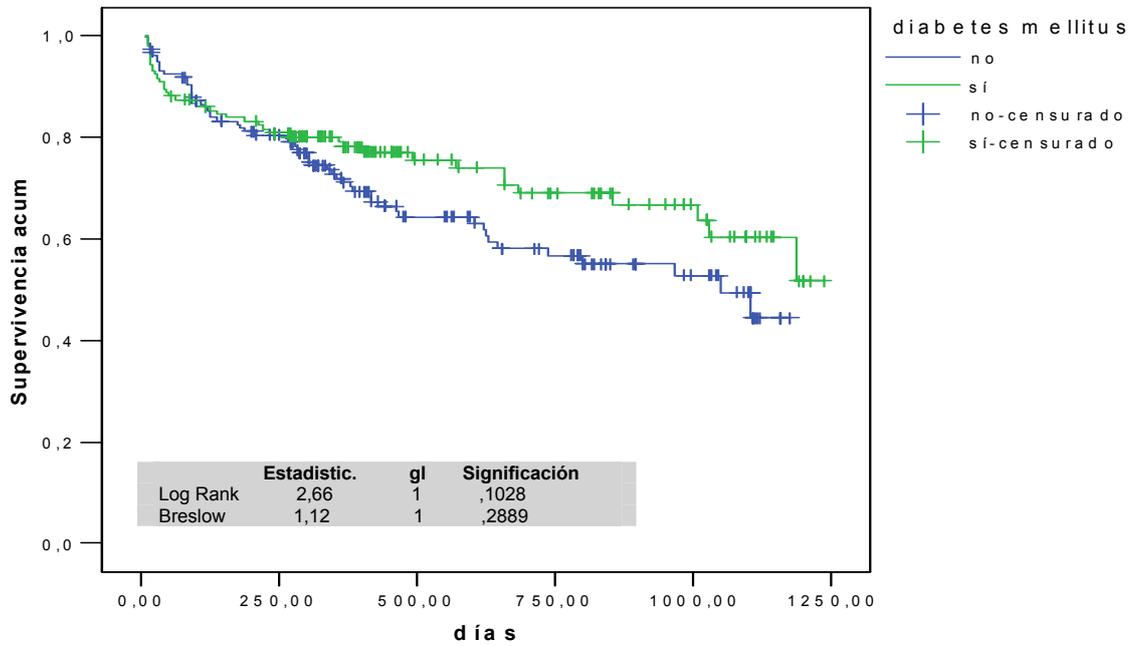
F u n c i o n e s d e s u p e r v i v e n c i a



▪ **Diabetes Mellitus**

Al comparar la supervivencia de los pacientes diabéticos frente a los que no lo eran, encontramos una tendencia hacia una menor supervivencia de los no diabéticos, pero sin alcanzar la significación.

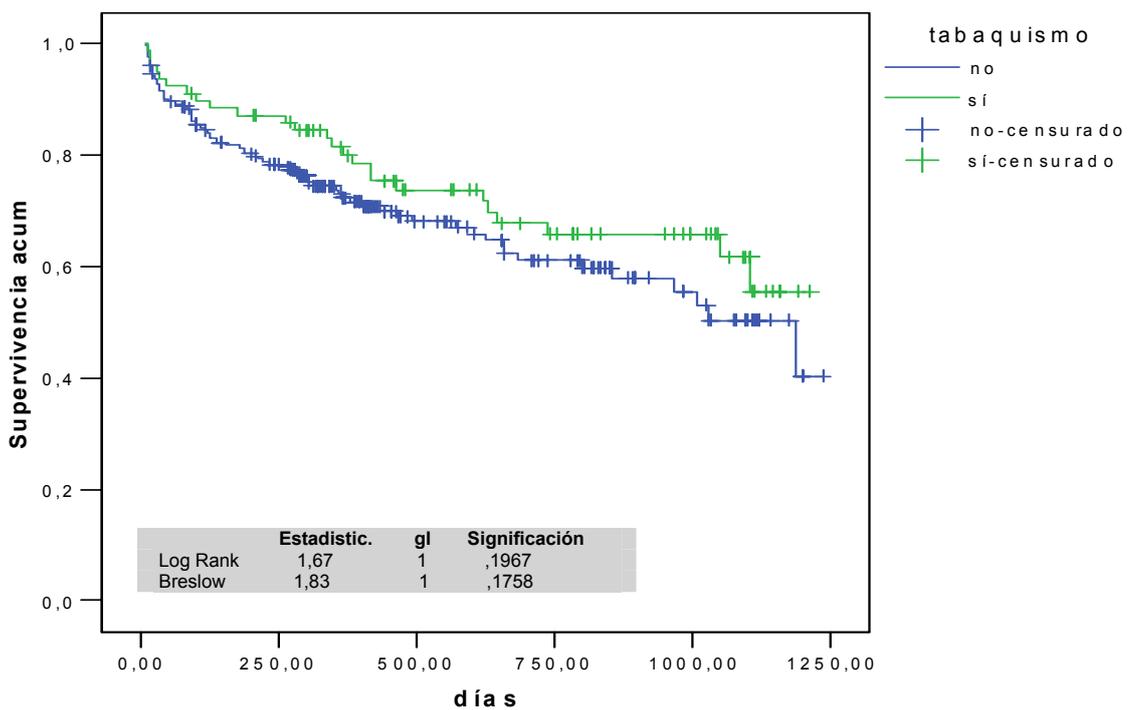
F u n c i o n e s d e s u p e r v i v e n c i a



▪ **Tabaquismo.**

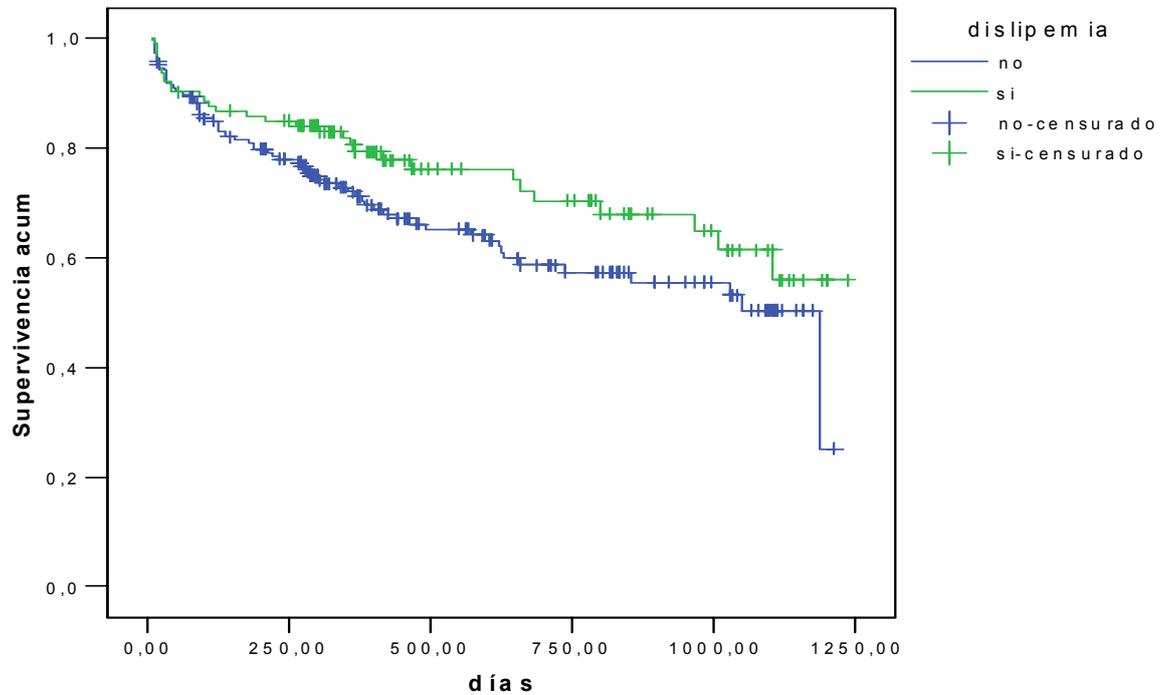
Con el tabaquismo no hubo diferencias significativas.

F u n c i o n e s d e s u p e r v i v e n c i a



▪ Hiperlipemia.

Los pacientes con hiperlipemia tienen una tendencia a una mayor supervivencia sin alcanzar significación estadística.

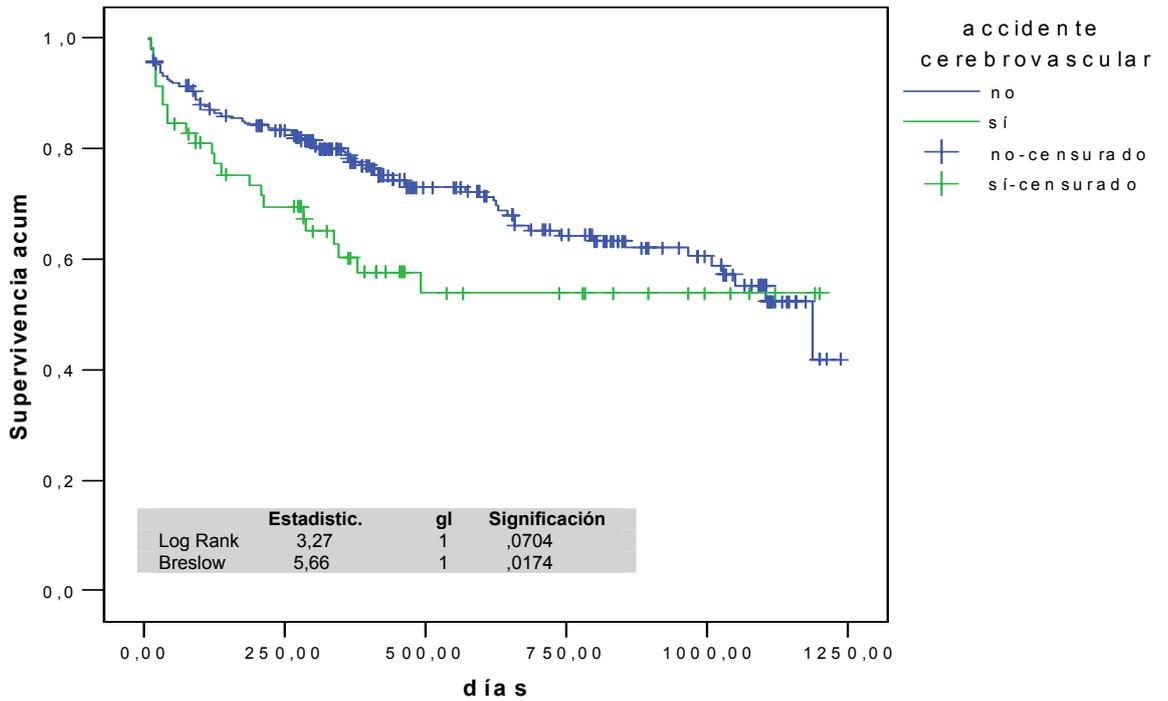
Funciones de supervivencia

► Supervivencia y eventos vasculares

▪ ACV

Los pacientes con antecedentes de un ACV, tienen una disminución casi significativa de la supervivencia.

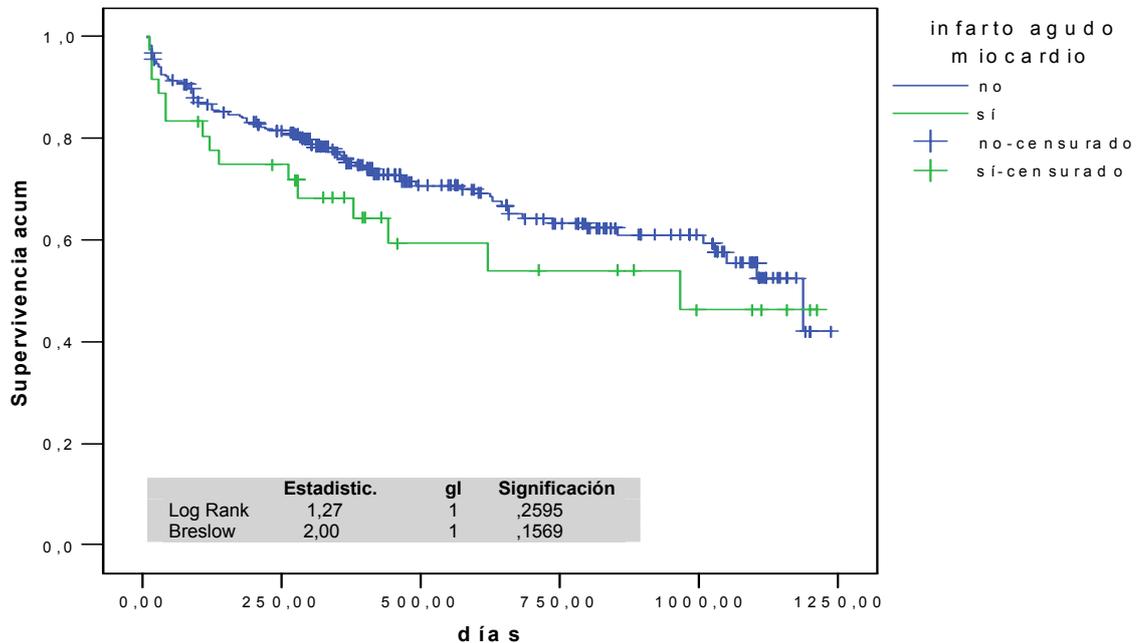
F u n c i o n e s d e s u p e r v i v e n c i a



▪ Infarto de miocardio

No hemos encontrado diferencias significativas en la supervivencia entre los pacientes que habían sufrido un infarto previo y los que no lo habían sufrido.

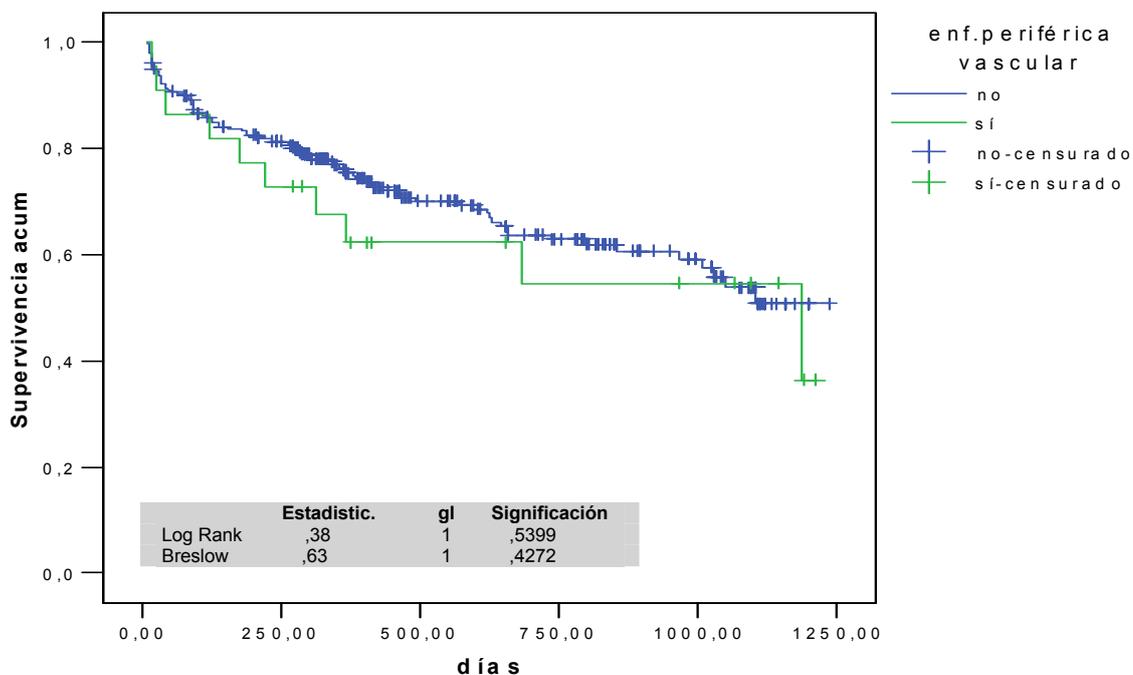
F u n c i o n e s d e s u p e r v i v e n c i a



▪ **Enfermedad vascular periférica**

No hemos encontrado diferencias significativas entre los pacientes con y sin enfermedad vascular periférica.

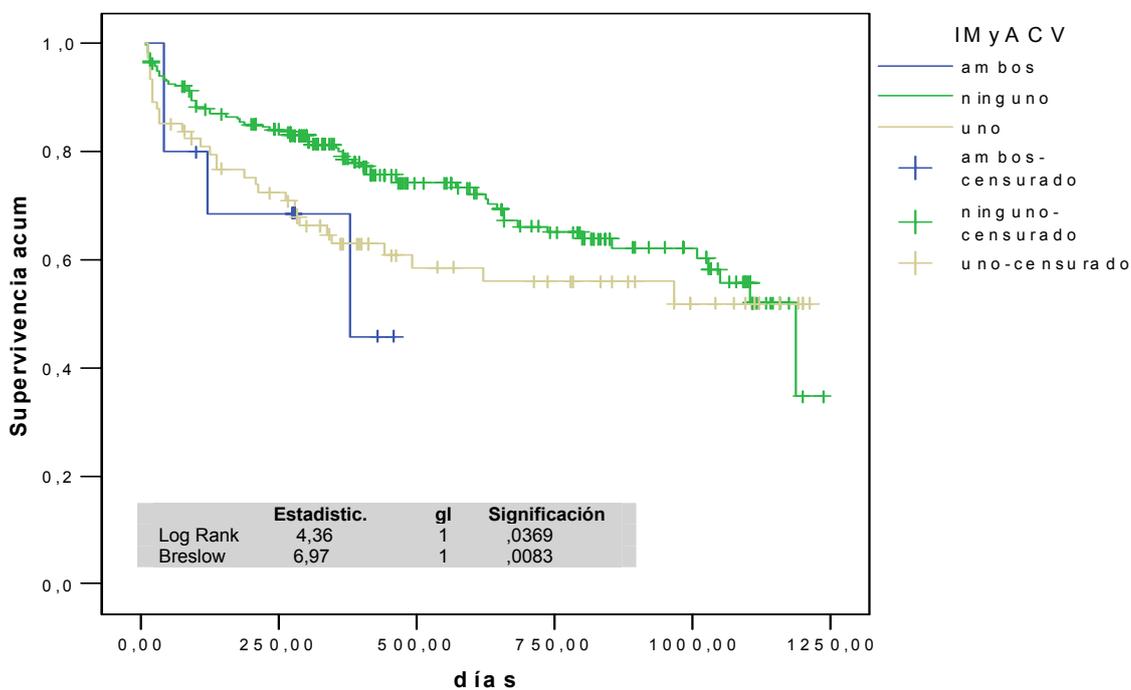
Funciones de supervivencia



▪ **Infarto de miocardio y ACV**

Si agrupamos a los pacientes que han tenido un infarto de miocardio y un ACV, este subgrupo tiene una disminución de la supervivencia respecto al resto de pacientes.

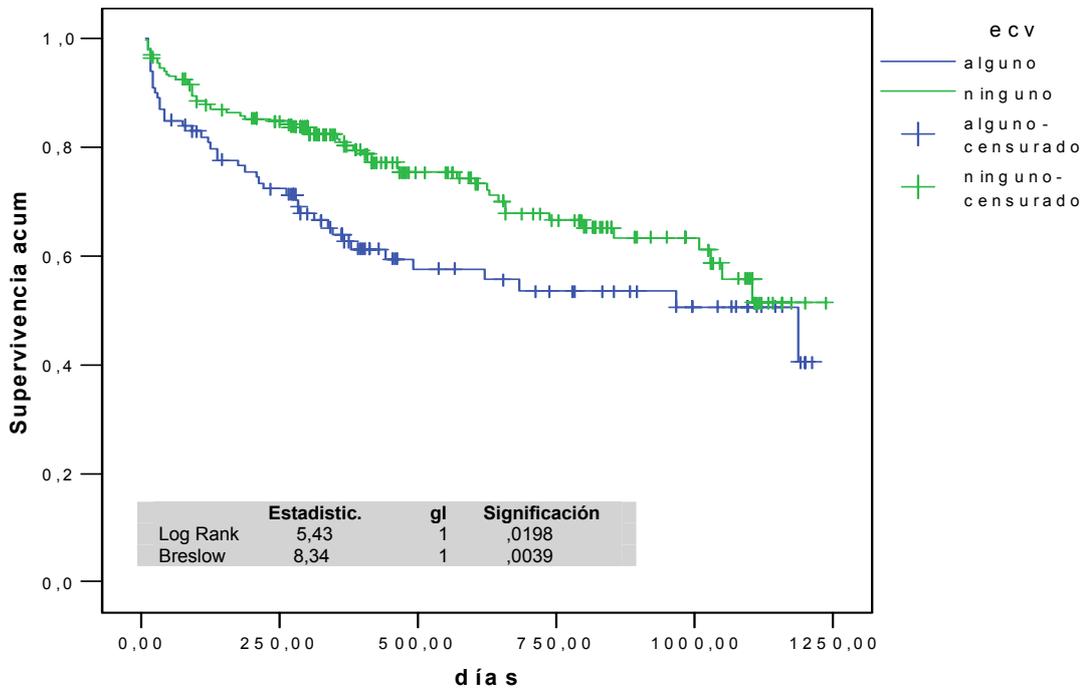
Funciones de supervivencia



▪ ECV

Lo mismo ocurre cuando existe antecedentes de algún evento vascular.

Funciones de supervivencia

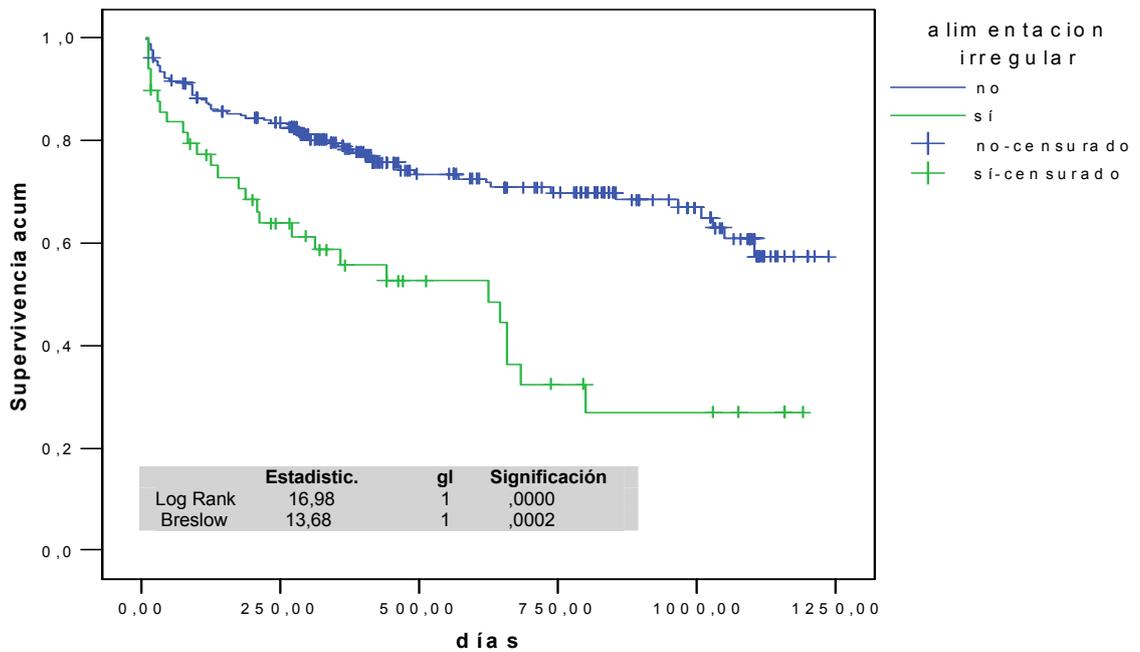


► Supervivencia y nutrición

▪ Alimentación irregular

Los pacientes que refieren una alimentación irregular tienen una menor supervivencia respecto a los que no tienen alimentación irregular.

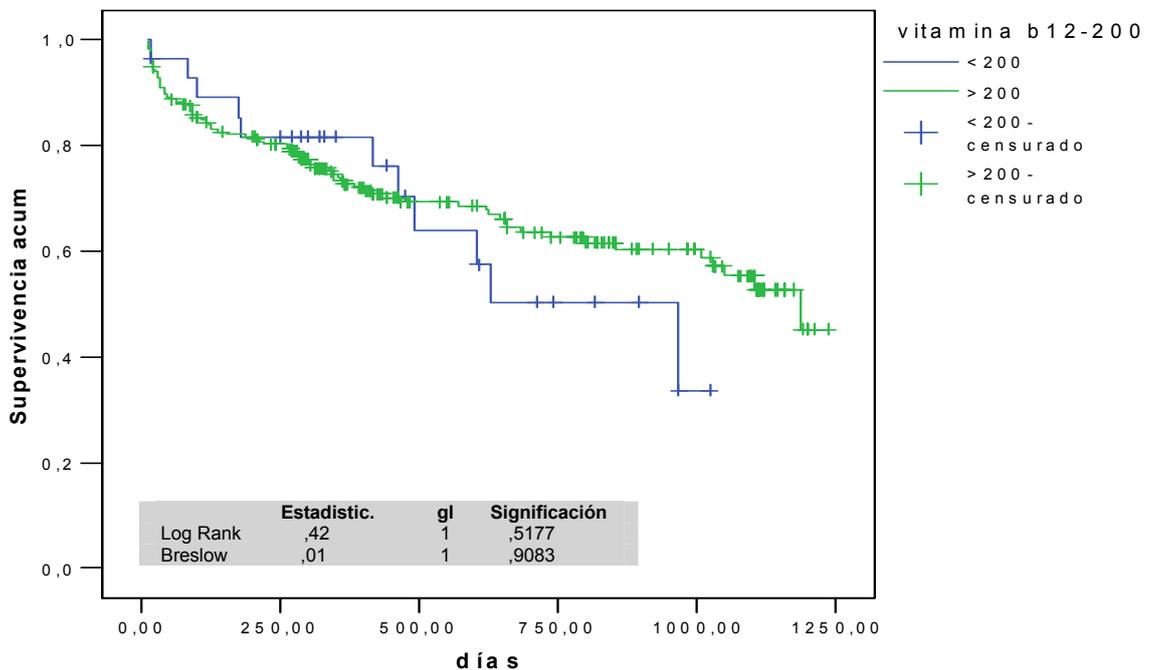
Funciones de supervivencia



▪ Vitamina B 12

No hemos encontrado diferencias entre aquellos pacientes con vitamina B12 menor de 200 y aquellos con valores superiores.

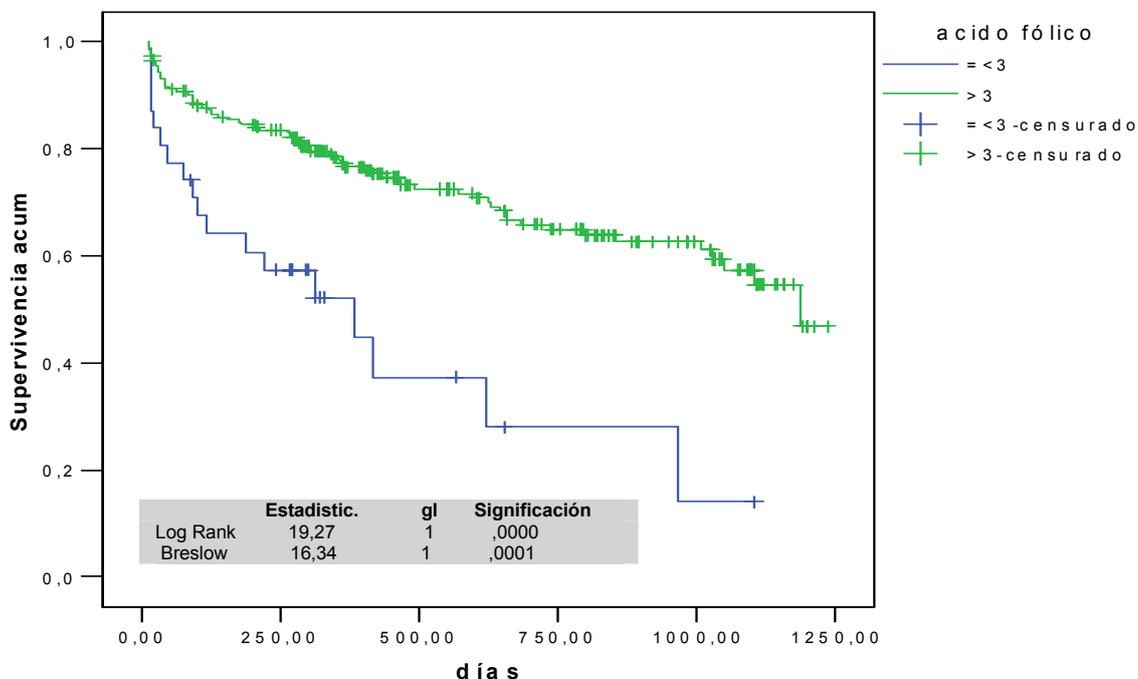
Funciones de supervivencia



▪ **Ácido fólico**

Los pacientes con valores de ácido fólico menor de 3, tienen una menor supervivencia que los que tienen cifras superiores.

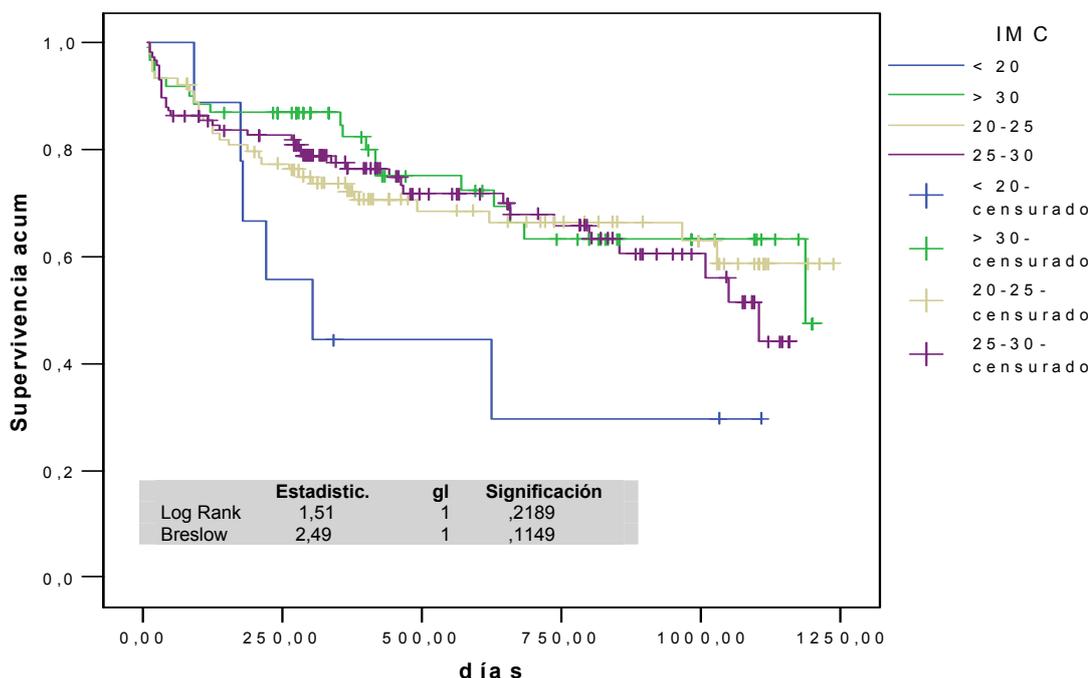
Funciones de supervivencia



▪ **IMC**

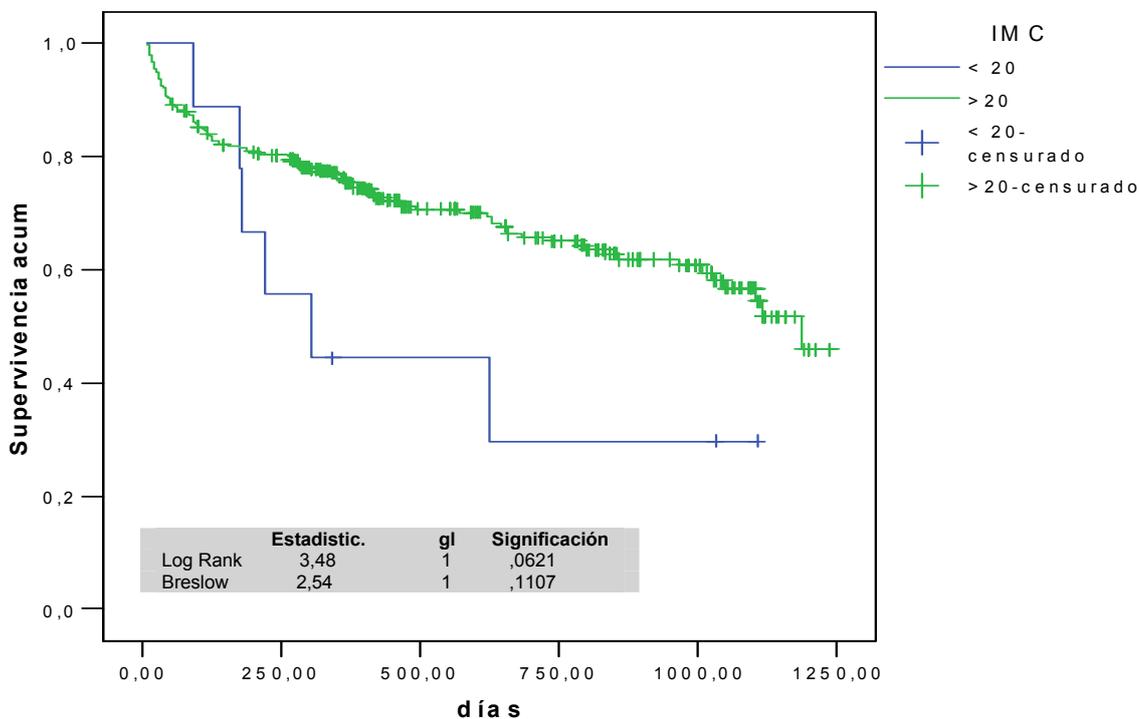
Cuando comparamos a los pacientes de acuerdo a su IMC, observamos que aquellos con un IMC < 20 kg/m², son los que tienen una menor supervivencia respecto al resto de grupos, sin que los resultados alcancen la significación estadística.

Funciones de supervivencia



Si agrupamos a los pacientes en dos grupos, IMC mayor y menor de 20 kg/m², observamos de nuevo una tendencia a la menor supervivencia del grupo de pacientes con bajo peso.

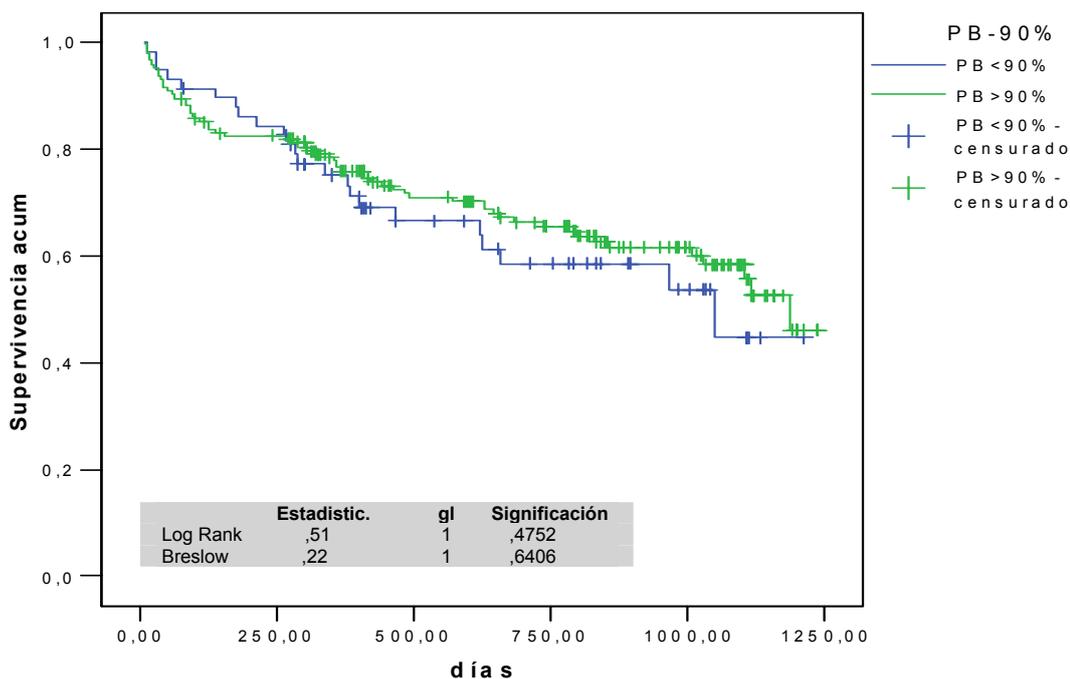
Funciones de supervivencia



▪ PB

No hemos encontrado diferencias en la supervivencia al analizar el PB.

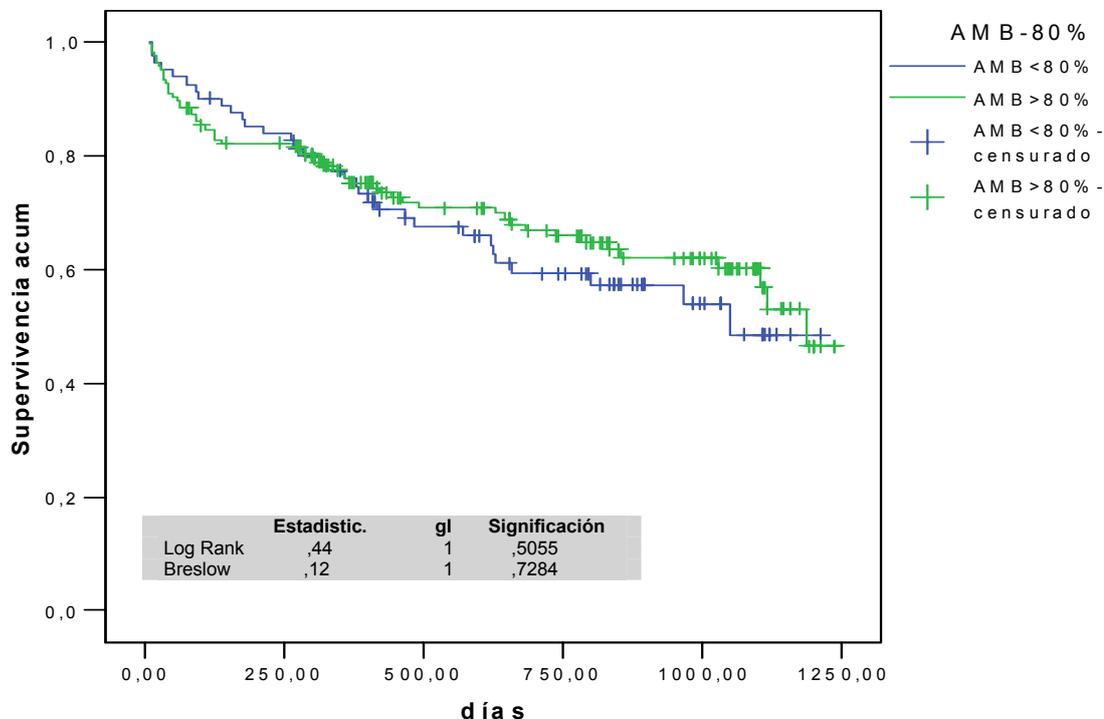
Funciones de supervivencia



▪ Área muscular del brazo (AMB)

Tampoco hemos encontrado diferencias al subdividir a los pacientes según el AMB.

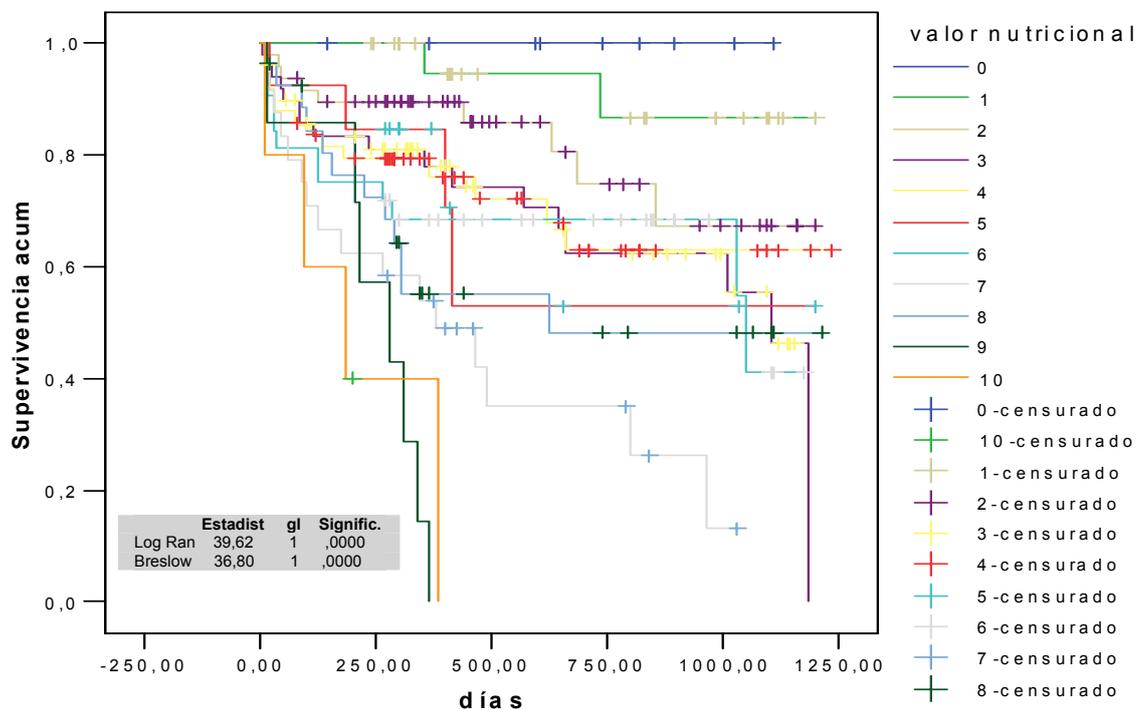
Funciones de supervivencia



▪ Valoración nutricional subjetiva (VNS)

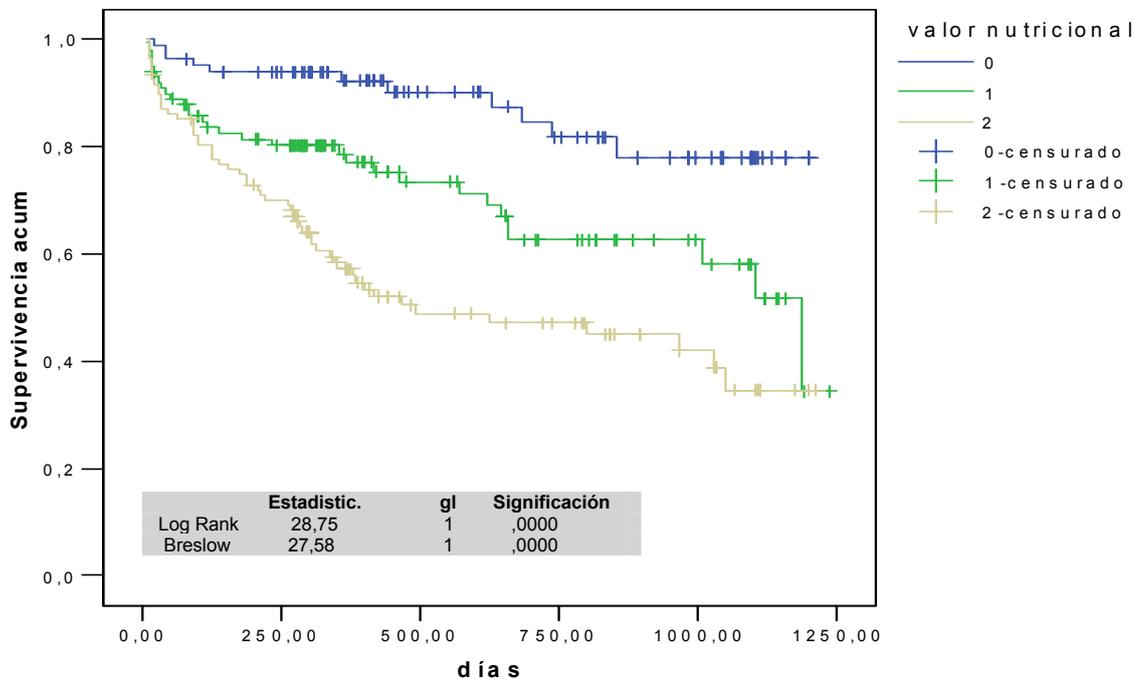
Al analizar la supervivencia en relación con la VNS hemos encontrado unas diferencias muy significativas, de manera que aquellos pacientes con puntuaciones más altas (más desnutridos) son los que menor supervivencia tienen.

Funciones de supervivencia



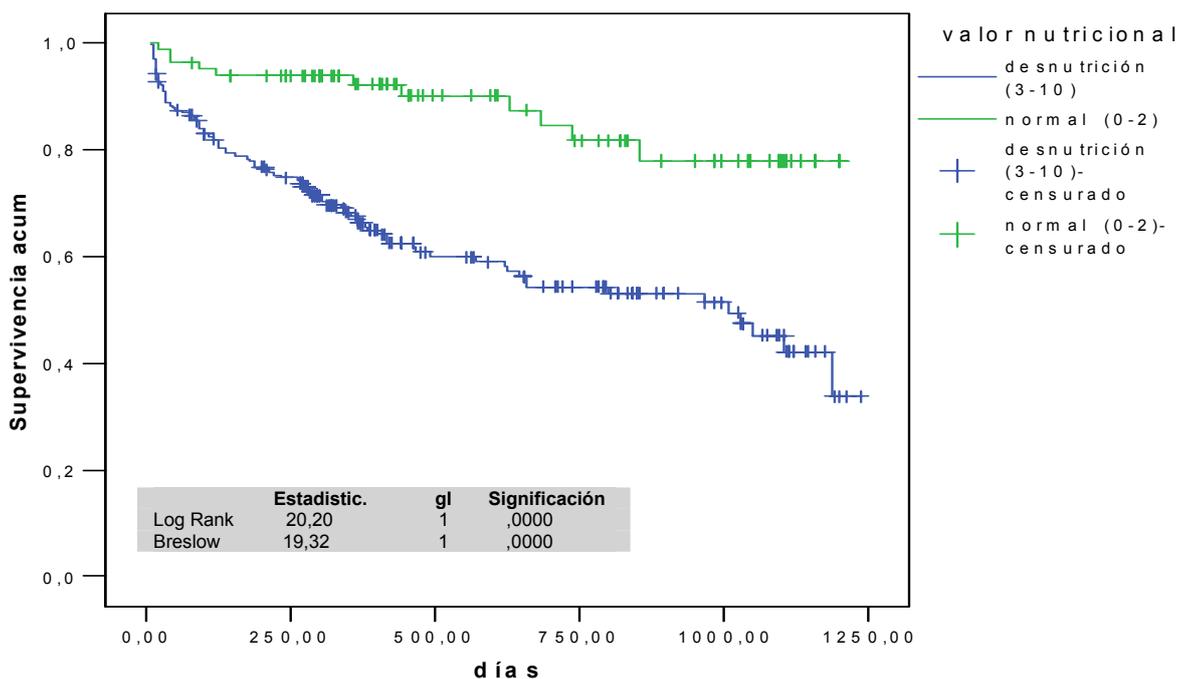
Cuando analizamos la VNS en grupos: normal (0-2), desnutrición moderada (3-4) e intensa (5-10), observamos diferencias muy significativas, siempre favorables a los grupos con menor puntuación (mejor nutridos).

Funciones de supervivencia



Por último en relación con la VNS, si agrupamos a los pacientes con puntuación 0, 1 y 2, pacientes bien nutridos y los comparamos con aquellos con puntuaciones entre 3 y 10 (desnutridos), encontramos de nuevo, diferencias muy significativas.

Funciones de supervivencia

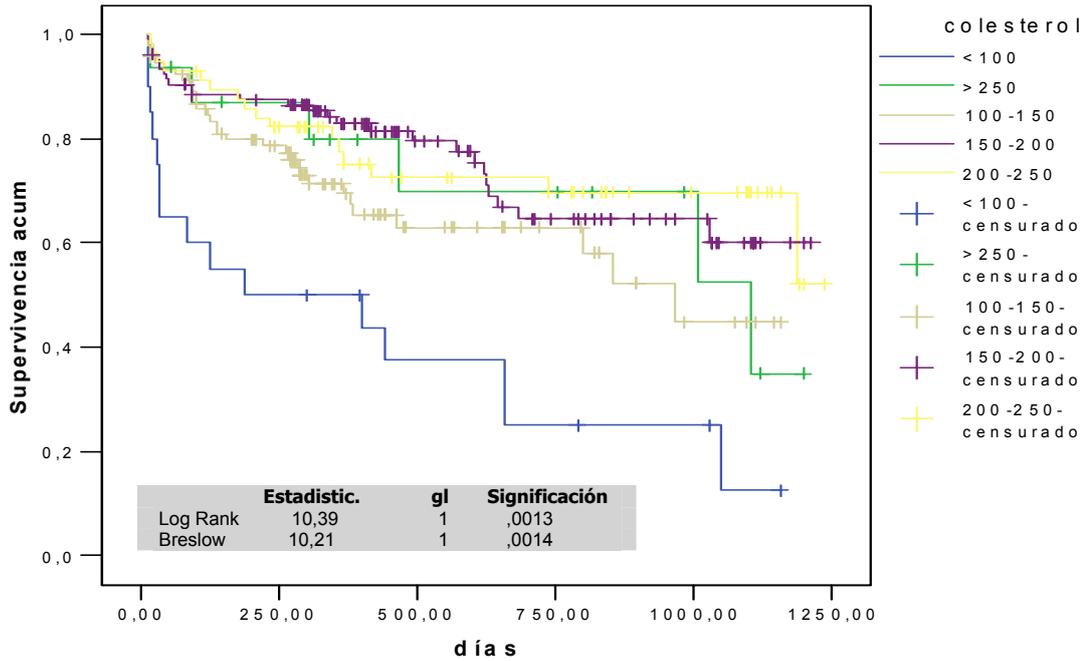


▪ Lípidos

- Colesterol

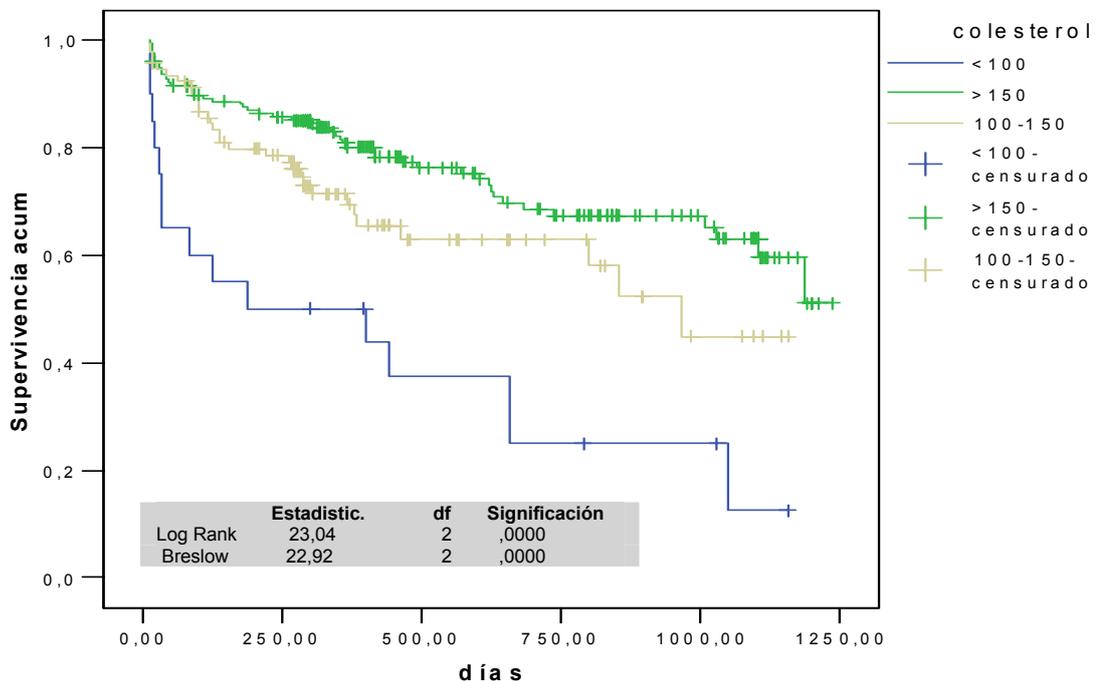
Cuando agrupamos a los pacientes de acuerdo con las concentraciones plasmáticas de colesterol, <100 mg/dl, entre 100-150, 150-200, 200-250 y > 250, encontramos diferencias significativas en la supervivencia, de manera que los pacientes con menores concentraciones plasmáticas de colesterol son los que menor supervivencia tienen.

Funciones de supervivencia



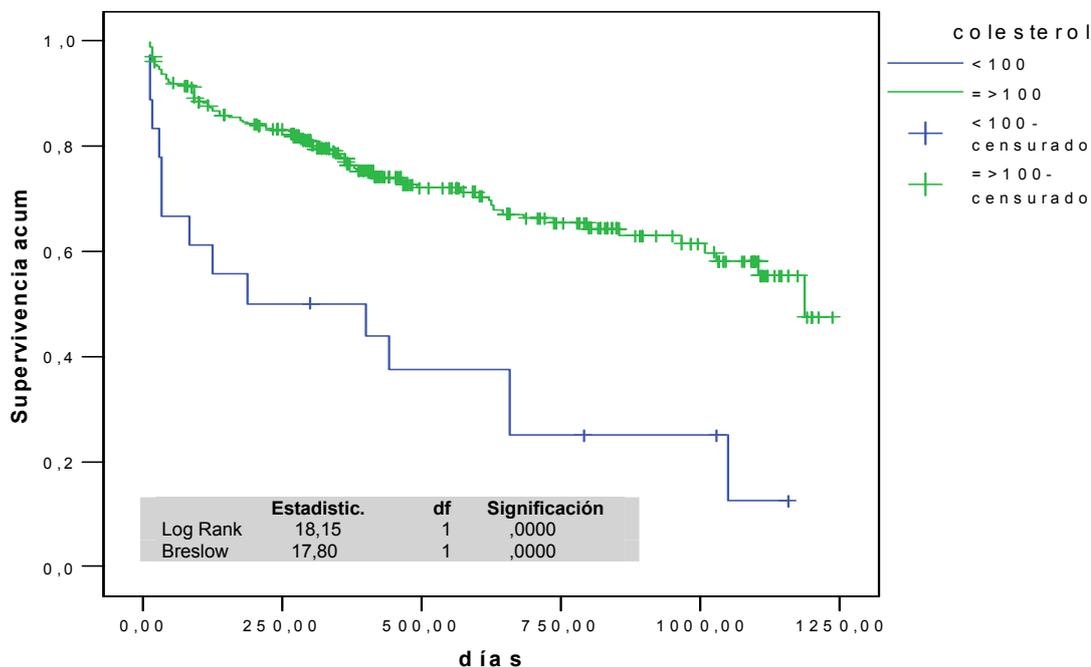
Si agrupamos a los pacientes que tienen más de 150 mg/dl de colesterol y los comparamos con los que tienen menos de 100 mg/dl y con los que tienen entre 100-150, encontramos, de nuevo, mayor supervivencia en aquellos que tienen el colesterol más elevado.

Funciones de supervivencia



Resultados similares a los referidos, al agrupar a los pacientes con colesterol superior a 100 mg/dl y con concentraciones inferiores.

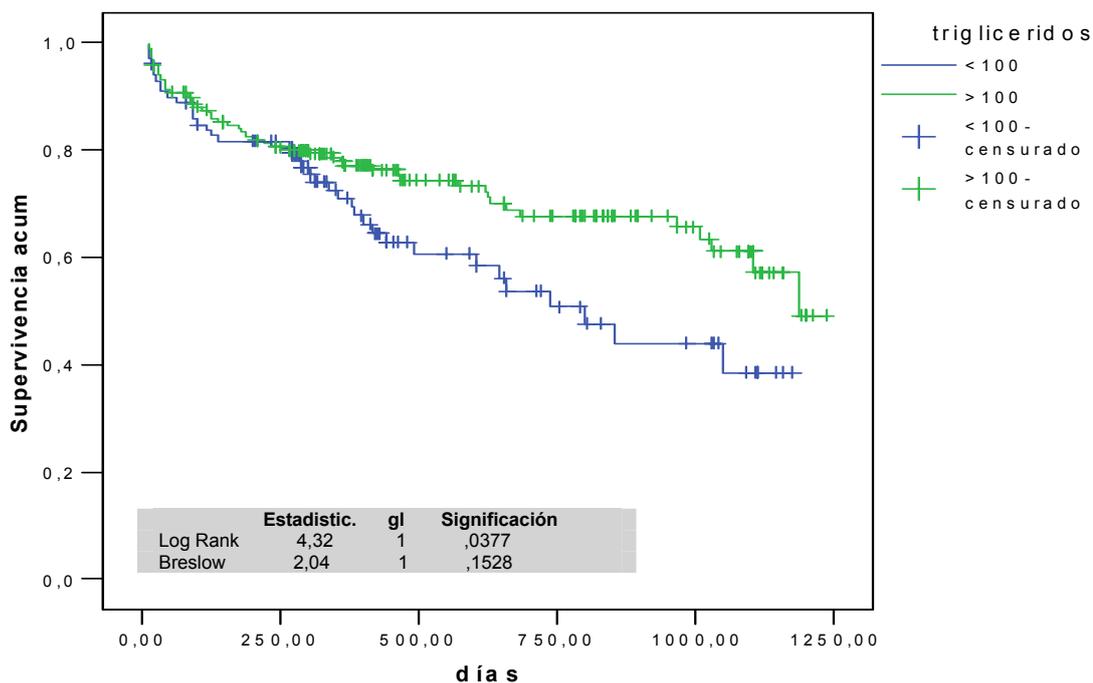
Funciones de supervivencia



- Triglicéridos

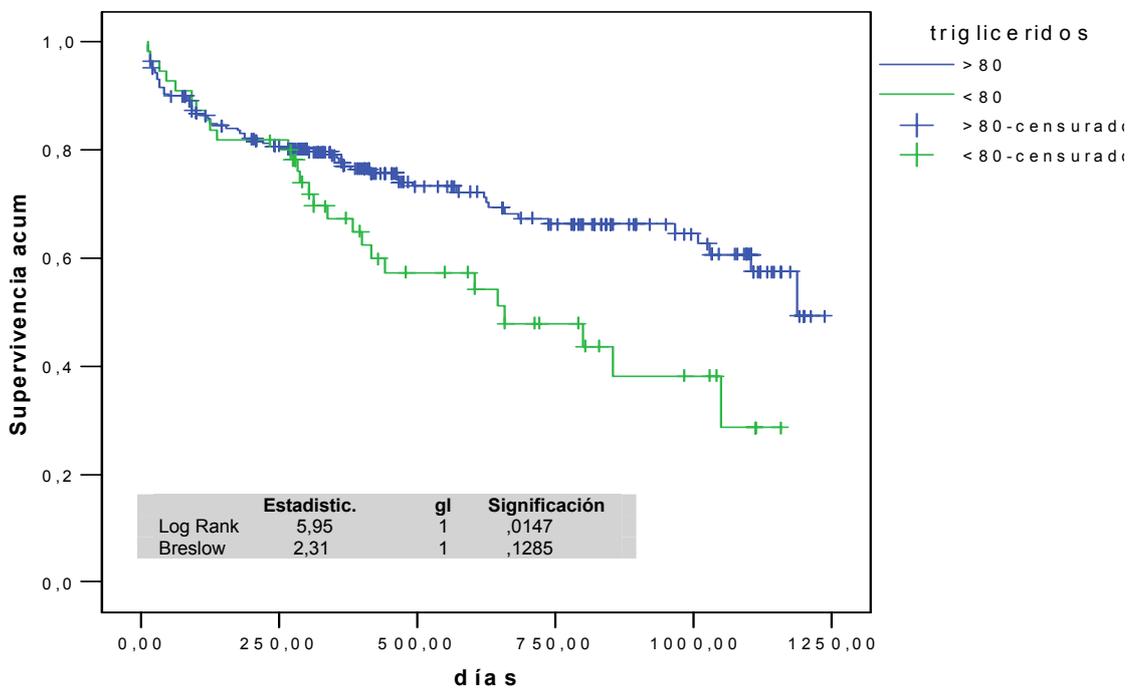
Encontramos diferencias en la supervivencia entre los pacientes con triglicéridos < 100 mg/dl y aquellos con concentraciones > 100 mg/dl, al igual que con el colesterol mayor supervivencia con triglicéridos más elevados.

Funciones de supervivencia



Y con triglicéridos < 80 mg/dl y > 80 mg/dl.

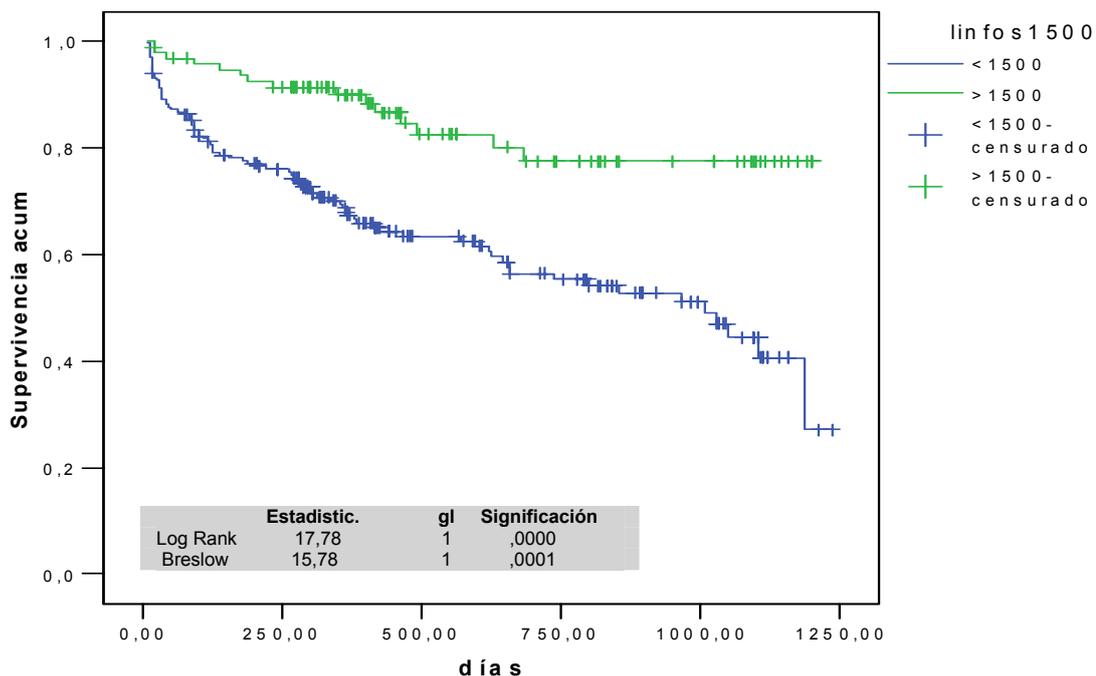
Funciones de supervivencia



▪ **Linfocitos**

Al agrupar a los pacientes según la cifra de linfocitos (menor y mayor de 1500/ml) encontramos una mayor supervivencia en aquellos que tienen una mayor cifra de linfocitos.

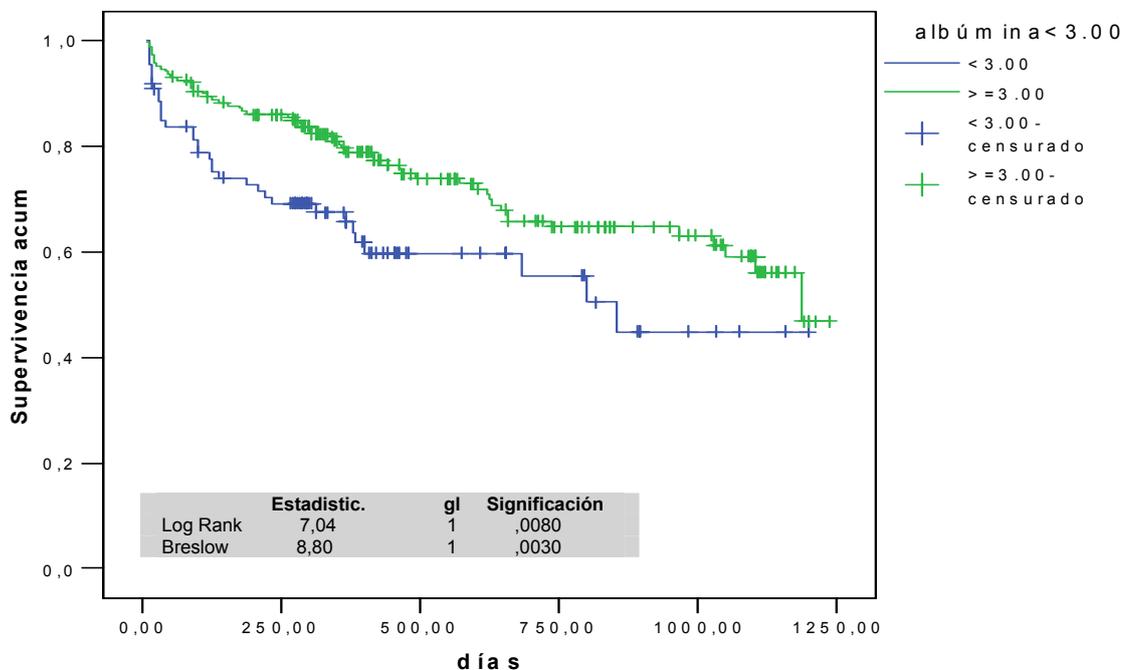
Funciones de supervivencia



▪ **Albúmina**

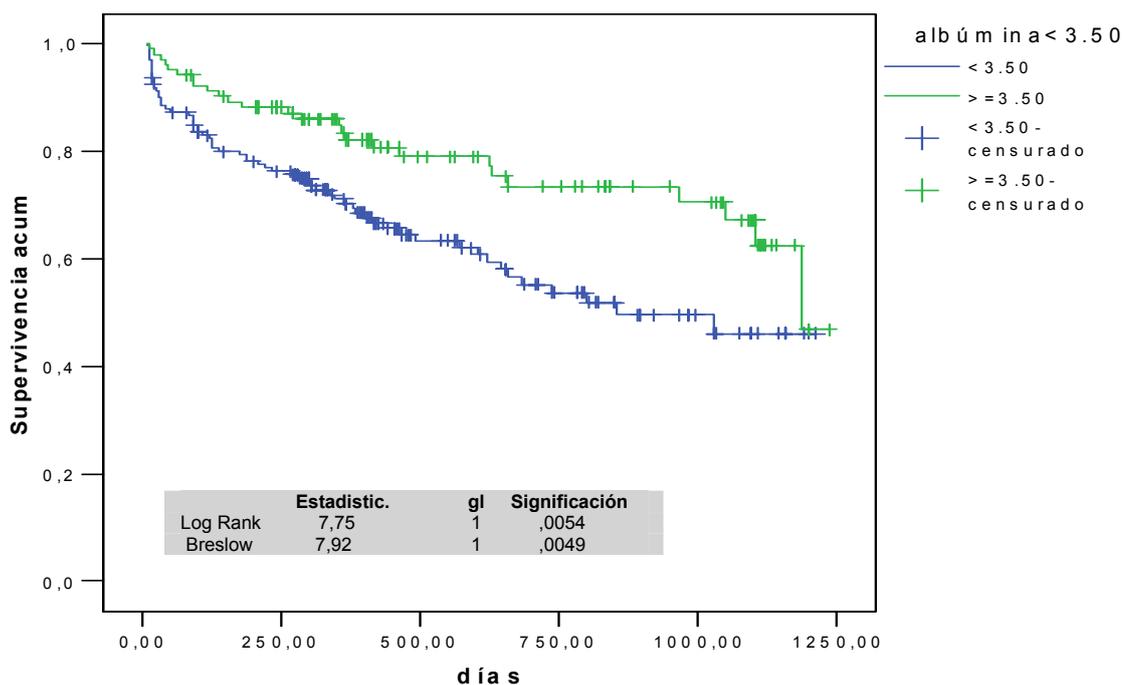
Los pacientes con albúmina mayor de 3 mg/dl tienen una mayor supervivencia que aquellos con concentraciones inferiores.

Funciones de supervivencia



Resultados similares al agrupar a los pacientes con albúmina menor y mayor de 3,5 mg/dl.

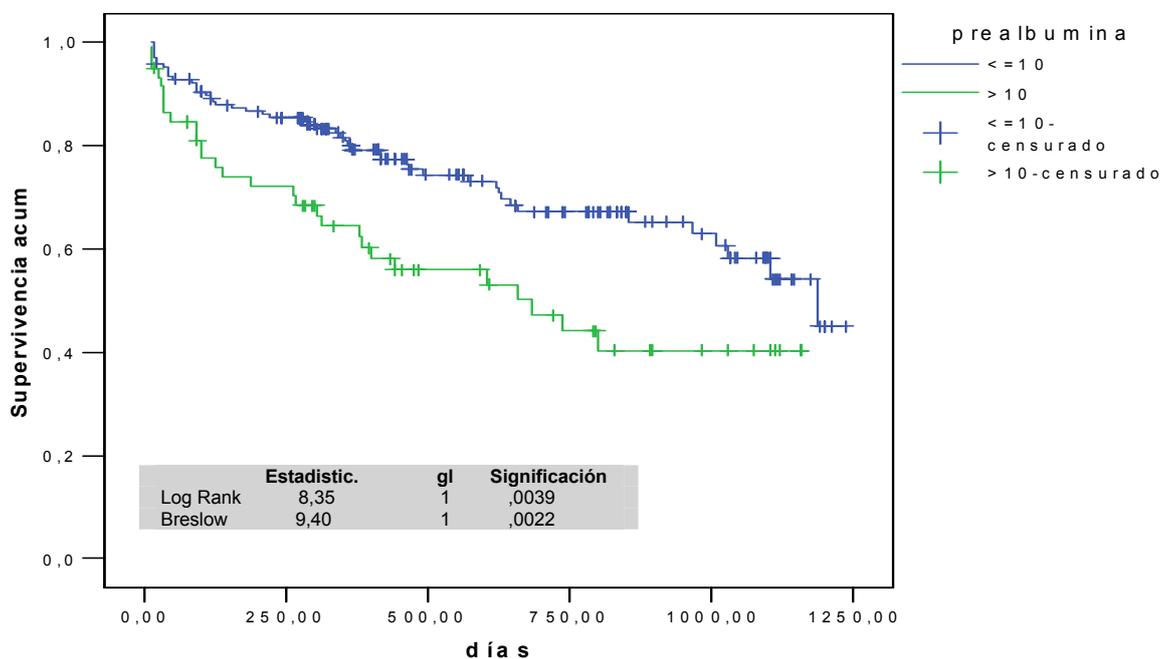
Funciones de supervivencia



▪ **Prealbúmina.**

Al igual que ocurre con la albúmina, encontramos mayor supervivencia en aquellos con prealbúmina > 10, en relación con los que tienen valores inferiores.

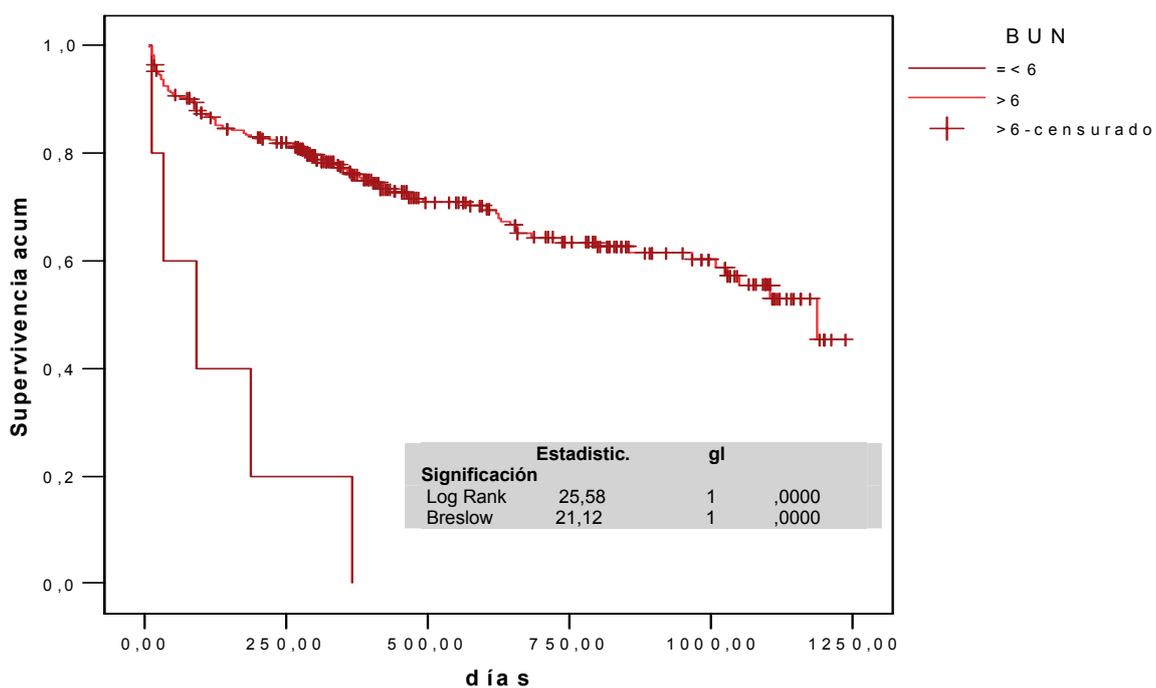
Funciones de supervivencia



▪ **BUN**

Los pacientes que tienen cifras de BUN < 6 mg/dl, tienen peor supervivencia que aquellos con cifras superiores.

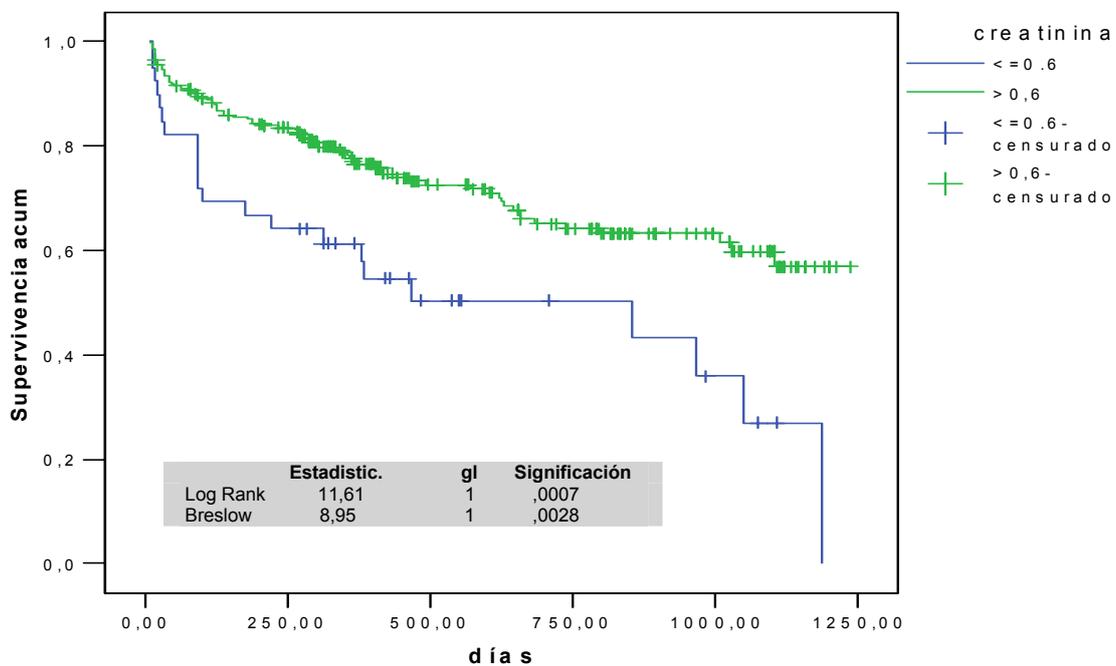
Funciones de supervivencia



• **Creatinina.**

Si agrupamos los pacientes que tengan una creatinina mayor de 0,6 mg/dl y los comparamos con los que tienen cifras menores, observamos que los que tienen cifras bajas de Cr son los que tienen una peor supervivencia.

F u n c i o n e s d e s u p e r v i v e n c i a



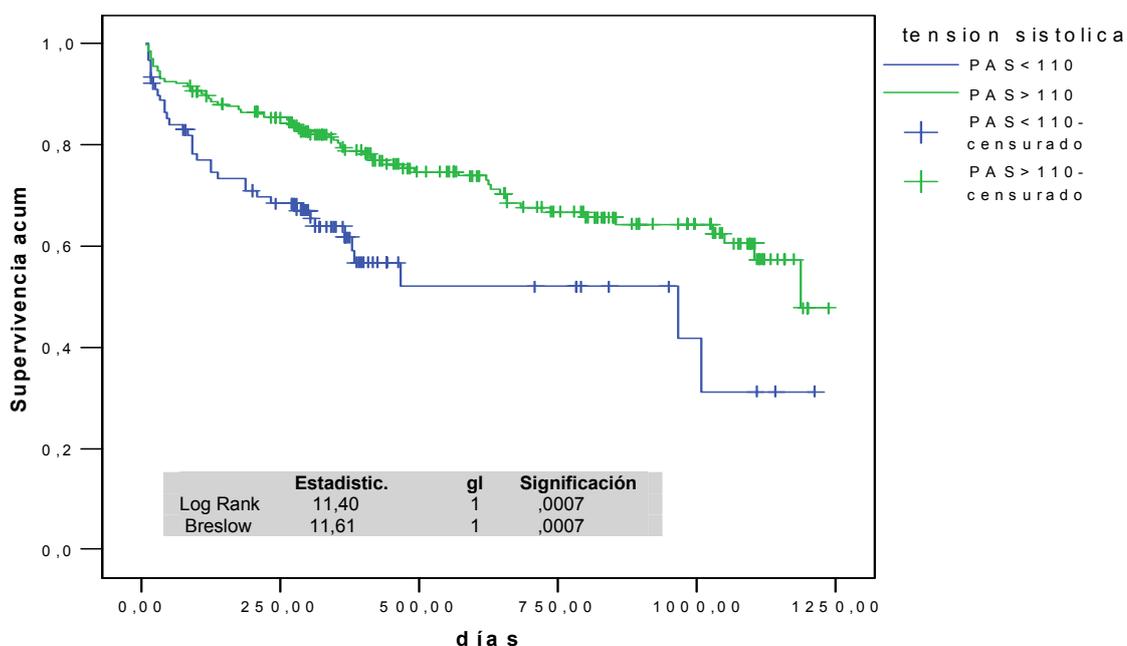
► Supervivencia en relación con la disfunción de órganos

▪ Aparato Vascular.

- Tensión arterial sistólica (TAS).

Al analizar la TAS, observamos que aquellos pacientes con TAS > 110 mmHg tenían mejor supervivencia que los que tenían tensiones arteriales inferiores.

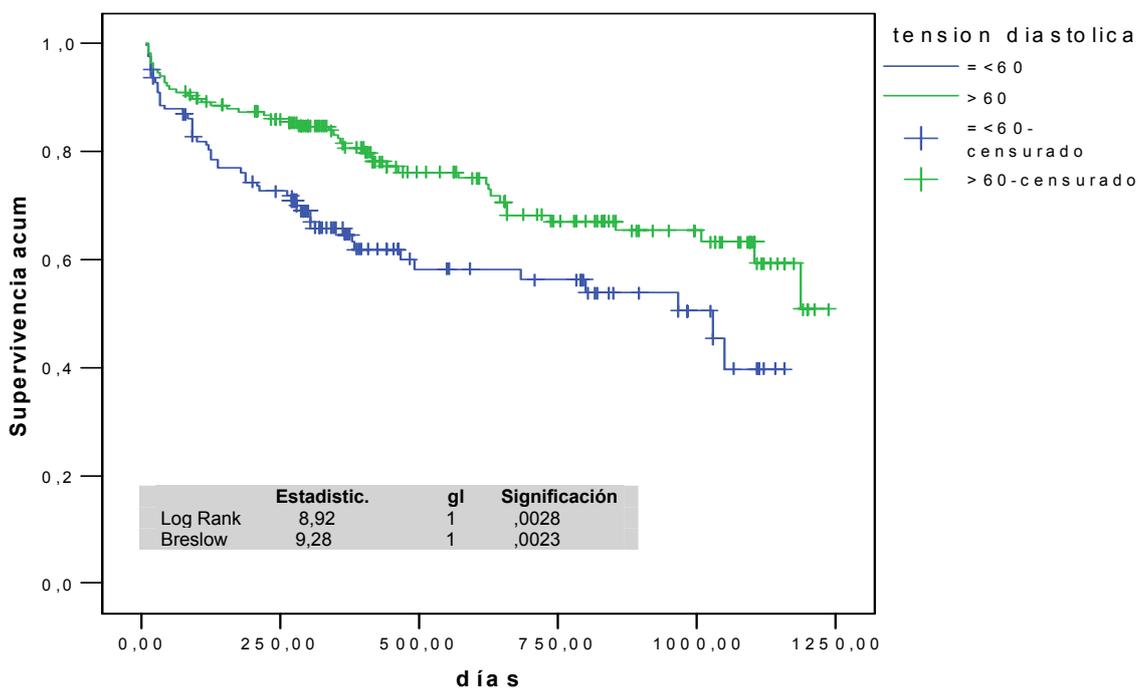
Funciones de supervivencia



- Tensión arterial diastólica (TAD).

Lo mismo que con la TAS, los pacientes con cifras de TAD > 60 mmHg tienen una mayor supervivencia que aquellos que tienen cifras menores.

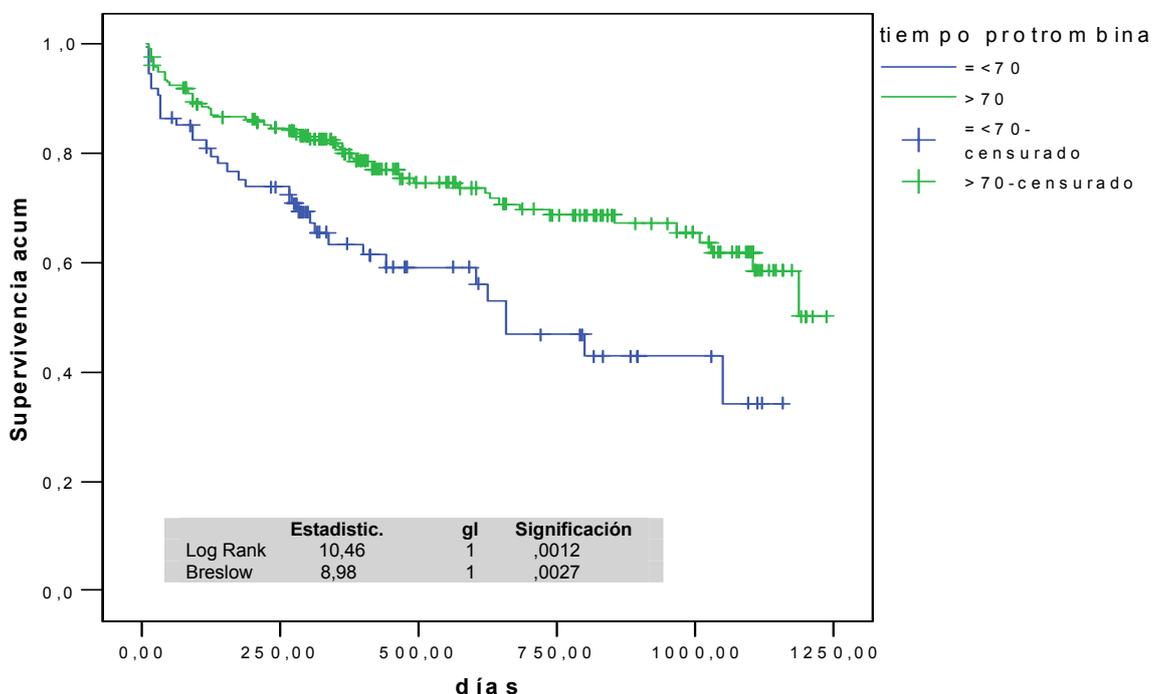
Funciones de supervivencia



▪ **Hígado. Tiempo de protrombina (TP).**

Los pacientes con un TP superior a 70 % tienen mayor supervivencia que aquellos con TP menor.

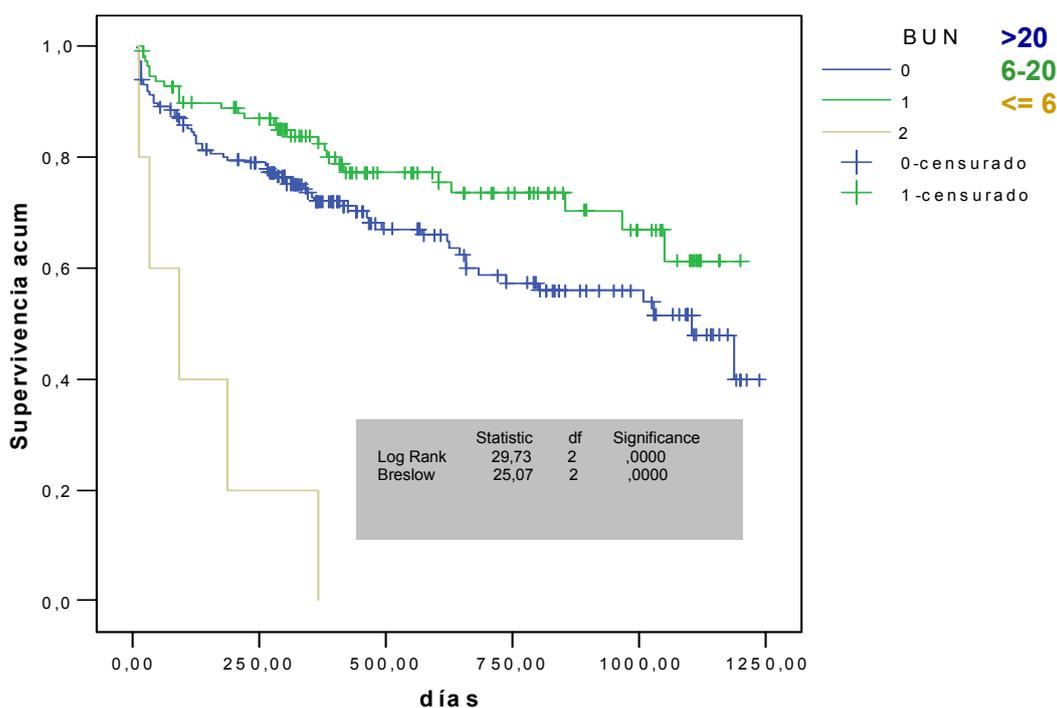
Funciones de supervivencia



▪ **Riñón.**

- **BUN.** Los pacientes con un BUN ≤ 6 mg/dl y aquellos con concentraciones superiores a 20 mg/dl tienen peor supervivencia que los que tienen cifras entre 6 y 10 mg/dl.

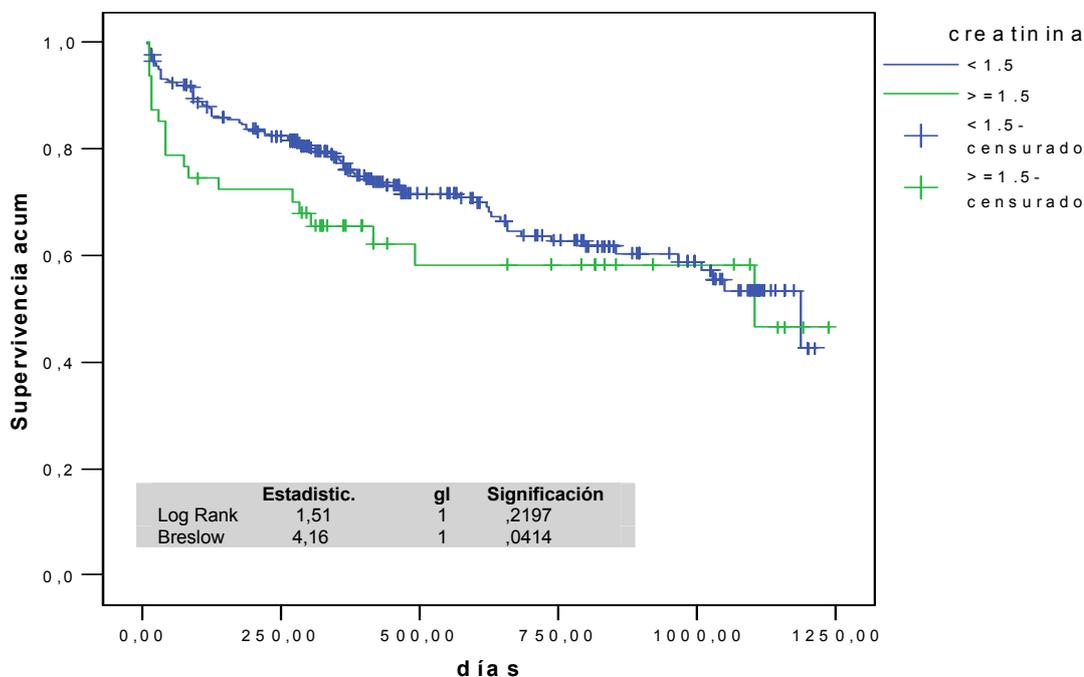
Funciones de supervivencia



- Creatinina (Cr).

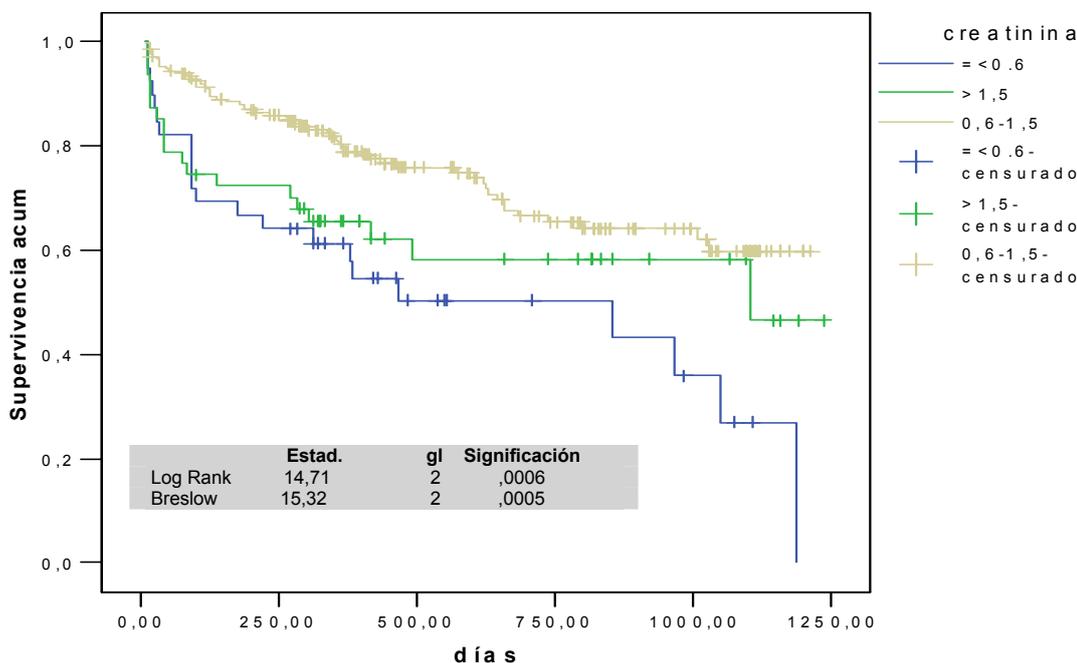
Los pacientes con Cr > 1,5 mg/dl tienen peor supervivencia que los que tienen cifras de Cr menores.

Funciones de supervivencia



Por último, si agrupamos a los pacientes según sus cifras de Cr en < 0,6 mg/dl, entre 0,6-1,5 mg/dl y los que tienen > 1,5 mg/dl, observamos que los que menor mortalidad presentan son los que tienen entre 0,6-1,5 mg/dl, seguidos por los que tienen > 1,5 mg/dl, y son los que tienen una Cr < 0,6 mg/dl los que mayor mortalidad presentan, es decir la menor supervivencia.

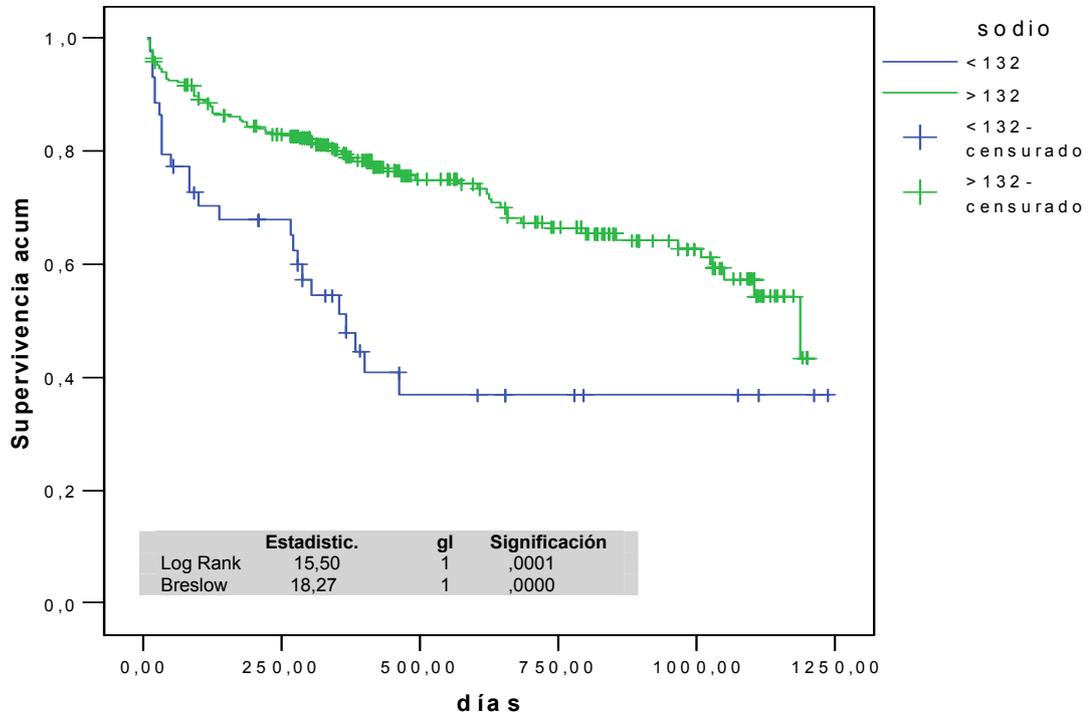
Funciones de supervivencia



- Hiponatremia.

Los pacientes con hiponatremia, Na < 132 mEq/l, tienen una menor supervivencia que los que tienen cifras superiores.

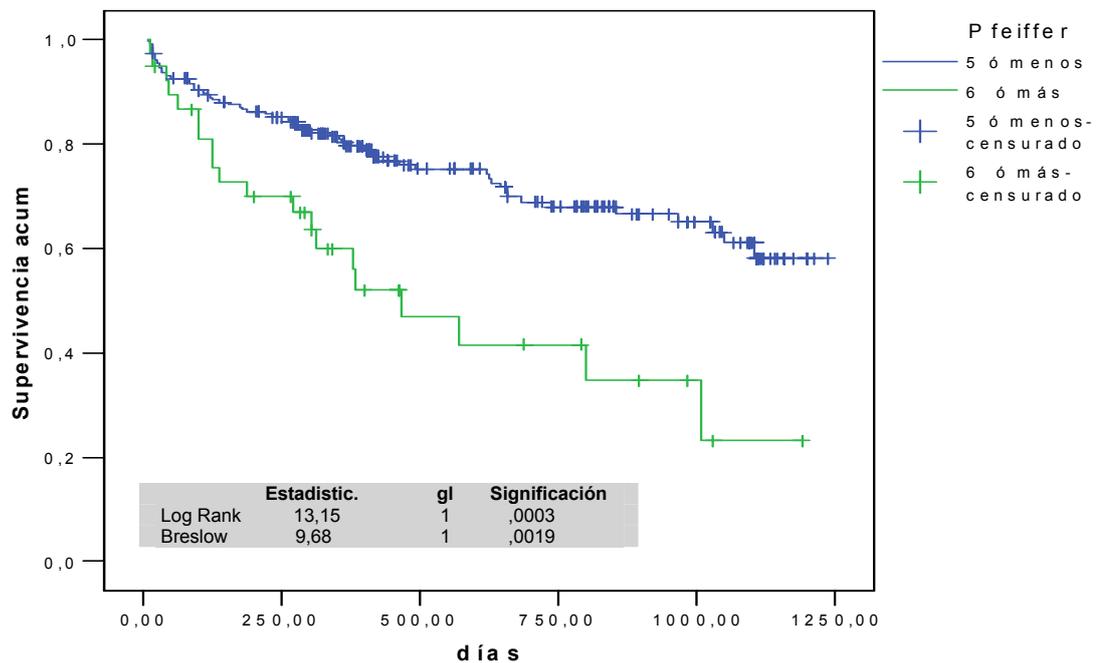
Funciones de supervivencia



▪ Deterioro cognitivo.

Los pacientes que tienen una puntuación en el test de Pfeiffer inferior a 5 (buen estado cognitivo), tienen una mayor supervivencia que los que tienen 6 ó más puntos (deterioro cognitivo).

Funciones de supervivencia

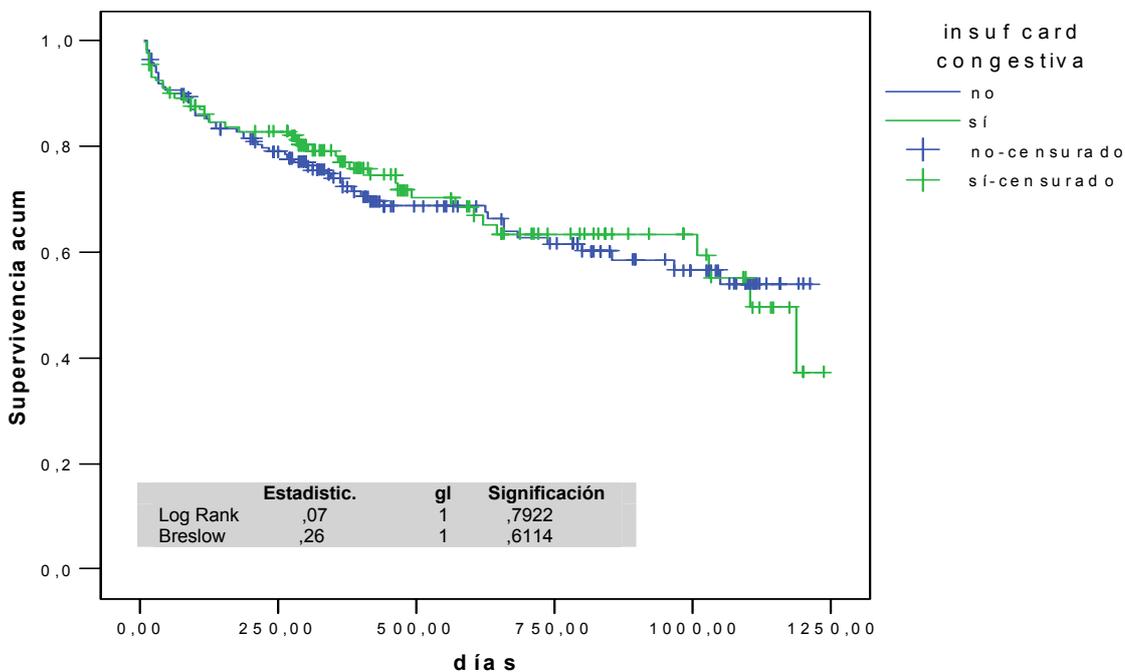


▪ Corazón.

- Insuficiencia Cardíaca Congestiva (ICC).

No encontramos diferencias significativas en la mortalidad entre los pacientes con el diagnóstico de ICC y los que no tenía ICC.

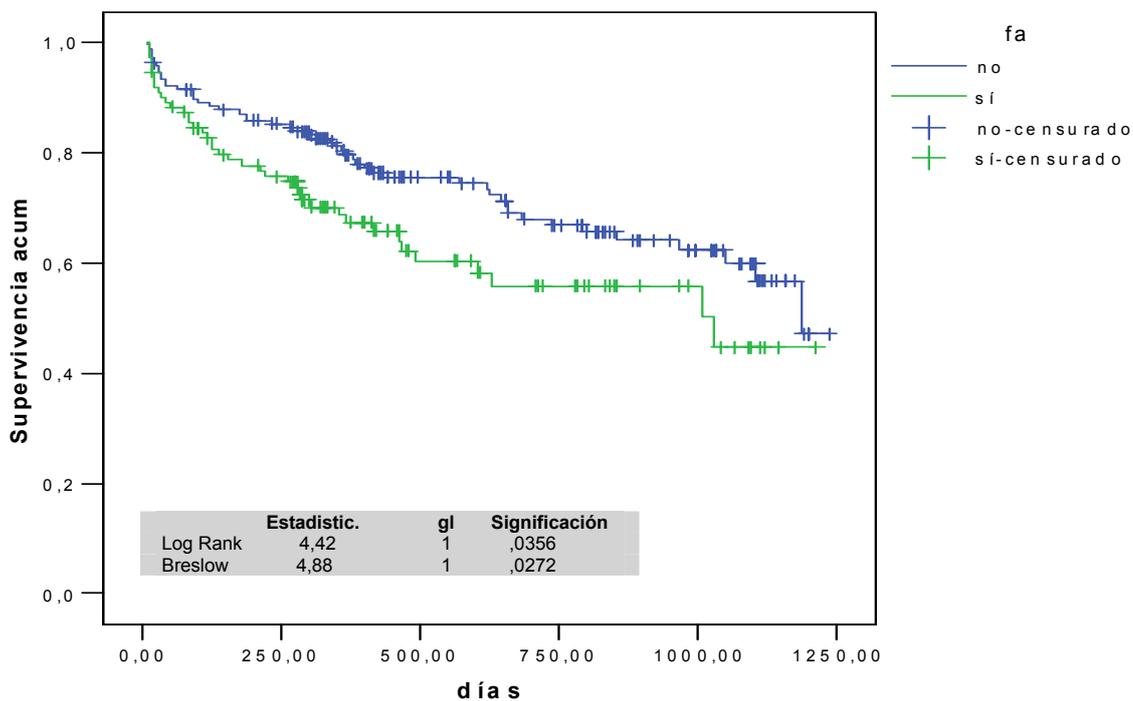
Funciones de supervivencia



- Fibrilación auricular (FA).

Los pacientes que tenían FA, tenían mayor mortalidad que los pacientes sin esta arritmia.

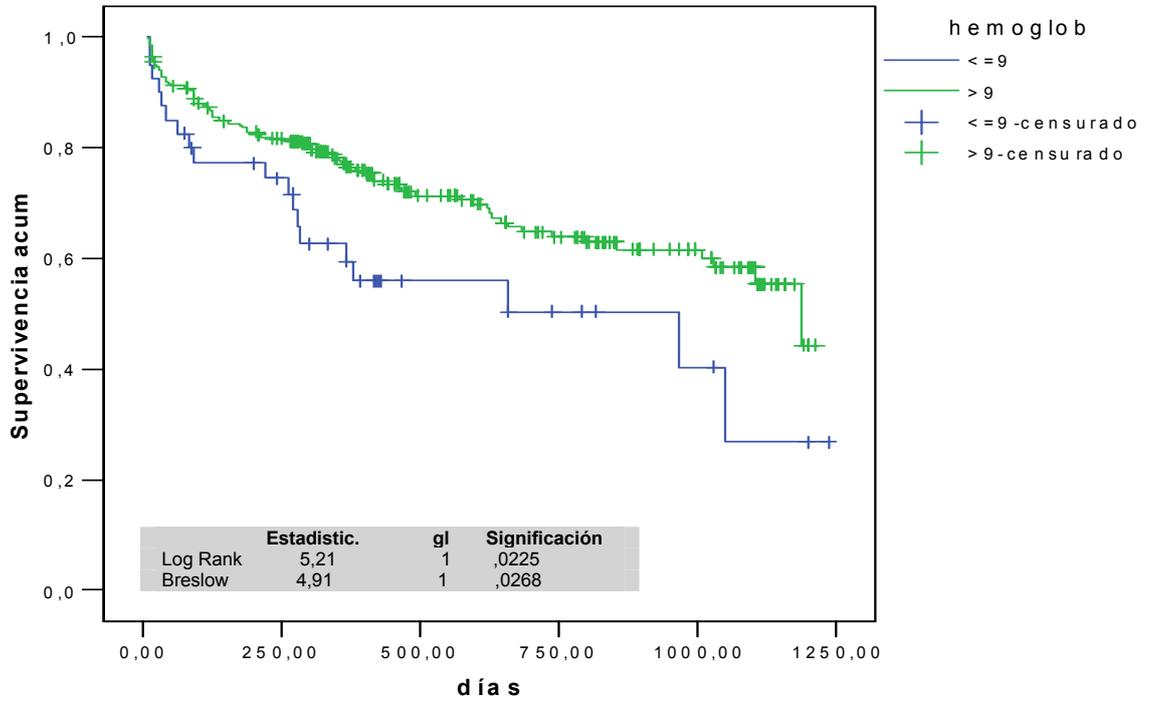
Funciones de supervivencia



▪ Hemoglobina (Hb).

Los pacientes con una Hb < 9 g/dl tienen una menor supervivencia que los que tienen cifras superiores.

Funciones de supervivencia

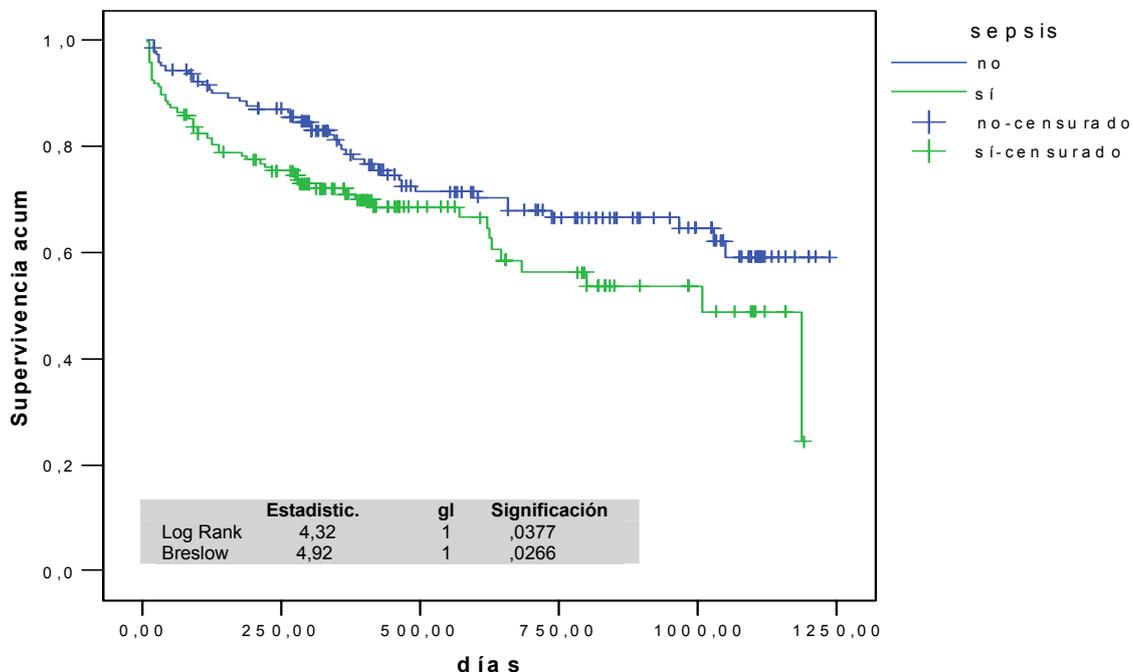


► **Reacción de fase aguda (RFA).**

▪ **Sepsis.**

Los pacientes cuyo motivo de ingreso fue una sepsis, de cualquier origen, tenían una **mayor** mortalidad que aquellos que ingresaban con otros motivos (diagnóstico diferente a sepsis).

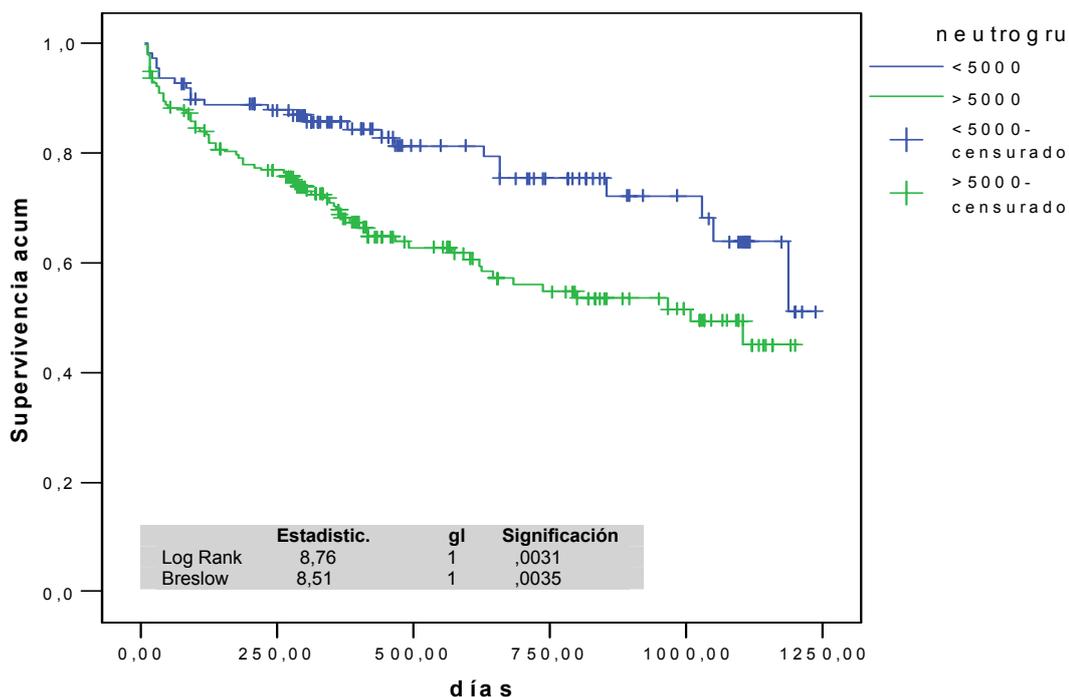
F u n c i o n e s d e s u p e r v i v e n c i a



▪ **Neutrófilos**

Los pacientes que durante el ingresos presentaban cifras de neutrófilos superiores a 5000/mm³, tenían menor supervivencia que los que tenían cifras menores de leucocitos.

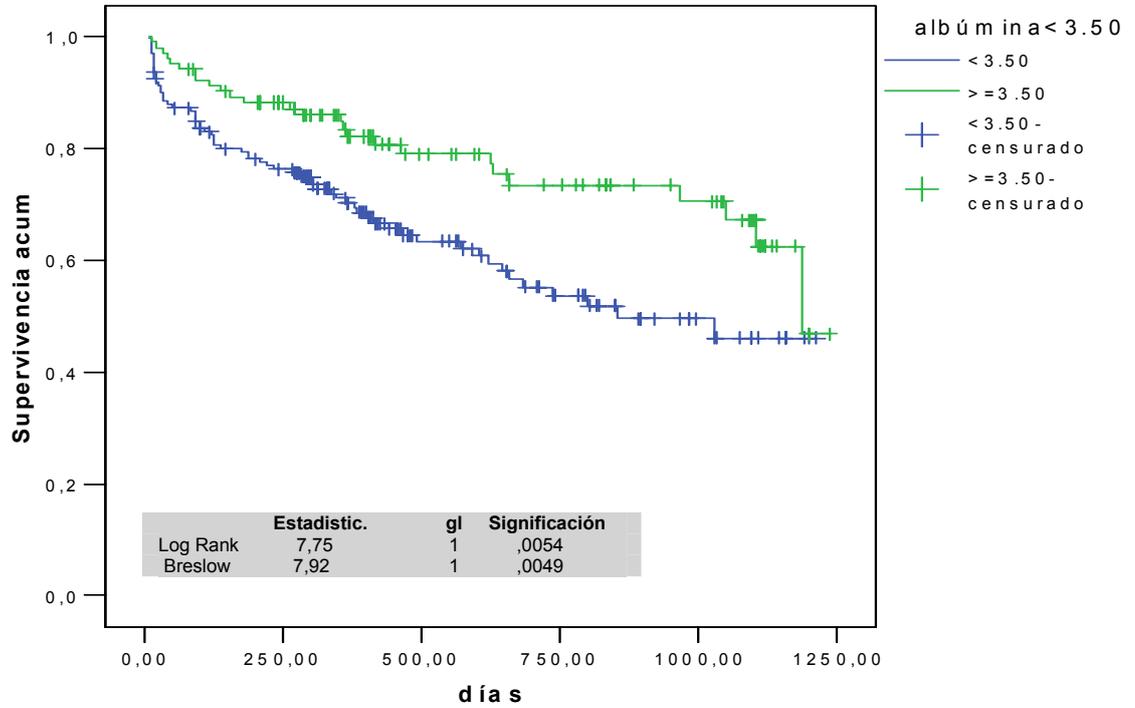
F u n c i o n e s d e s u p e r v i v e n c i a



▪ **Albúmina**

Los pacientes con albúmina mayor de 3 mg/dl tienen una mayor supervivencia que aquellos con concentraciones inferiores. Resultados similares al agrupar a los pacientes con albúmina inferior y superior a 3,5 mg/dl.

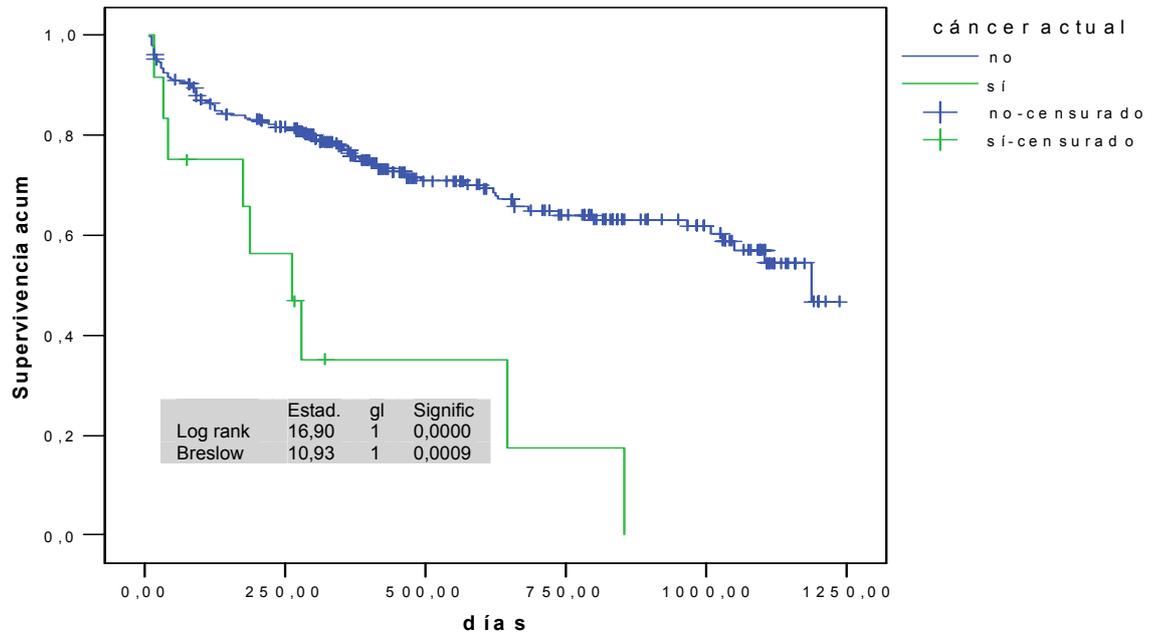
Funciones de supervivencia



► **Cáncer.**

Los pacientes que durante su ingreso estaban diagnosticados de cáncer, (cualquier localización y con enfermedad activa), tenían una supervivencia menor.

F u n c i o n e s d e s u p e r v i v e n c i a



► Análisis de supervivencia

En la tabla se resumen las variables que se asociaron con una disminución de la supervivencia.

Las siguientes variables se asociaron con una menor supervivencia		
Variable	Log rank test	p
Edad > 84 años	25.06	0.0000
Homocisteína < 15 percentil frente 15-50	4.82	0.0282
Homocisteína > percentil 50 frente 15-50	8.77	0.0093
Cualquier evento vascular pasado	5.43	0.0198
Fibrilación auricular	4.42	0.0356
Alimentación irregular	16.98	0.0000
Ácido fólico < 3 ng/l	19.27	0.0000
Disminución > 2 puntos en la VNS	20.20	0.0000
Colesterol < 100 mg/dl	18.15	0.0000
Triglicéridos < 80 mg/dl	5.95	0.0147
Albúmina <3 g/dl	7.04	0.0080
Prealbúmina < 10 mg/dl	8.35	0.0039
Nº linfocitos totales < 1500/mm ³	17.78	0.0000
Neutrófilos > 5000/mm ³	8.76	0.0031
Hemoglobina < 9 g/dl	5.21	0.0025
BUN < 6 mg/dl	25.55	0.0000
Creatinina < 6mg/dl	11.61	0.0002
Na <132 mEq/l	15.50	0.0001
T. arterial sistólica <110 mmHg	11.40	0.0007
T. arterial diastólica < 60 mm Hg	8.92	0.0028
Tiempo de protrombina < 70 %	10.46	0.0012
Deterioro cognitivo (Pffeifer > 5 puntos)	13.15	0.0025
Cáncer activo	16.90	0.0000
Infección – sepsis	4.32	0.0377

No hemos encontrado relación entre supervivencia e insuficiencia cardiaca congestiva, EPOC, alcohol y tabaco. Tampoco tenía relación con los datos antropométricos: PB, AMB y PCT.

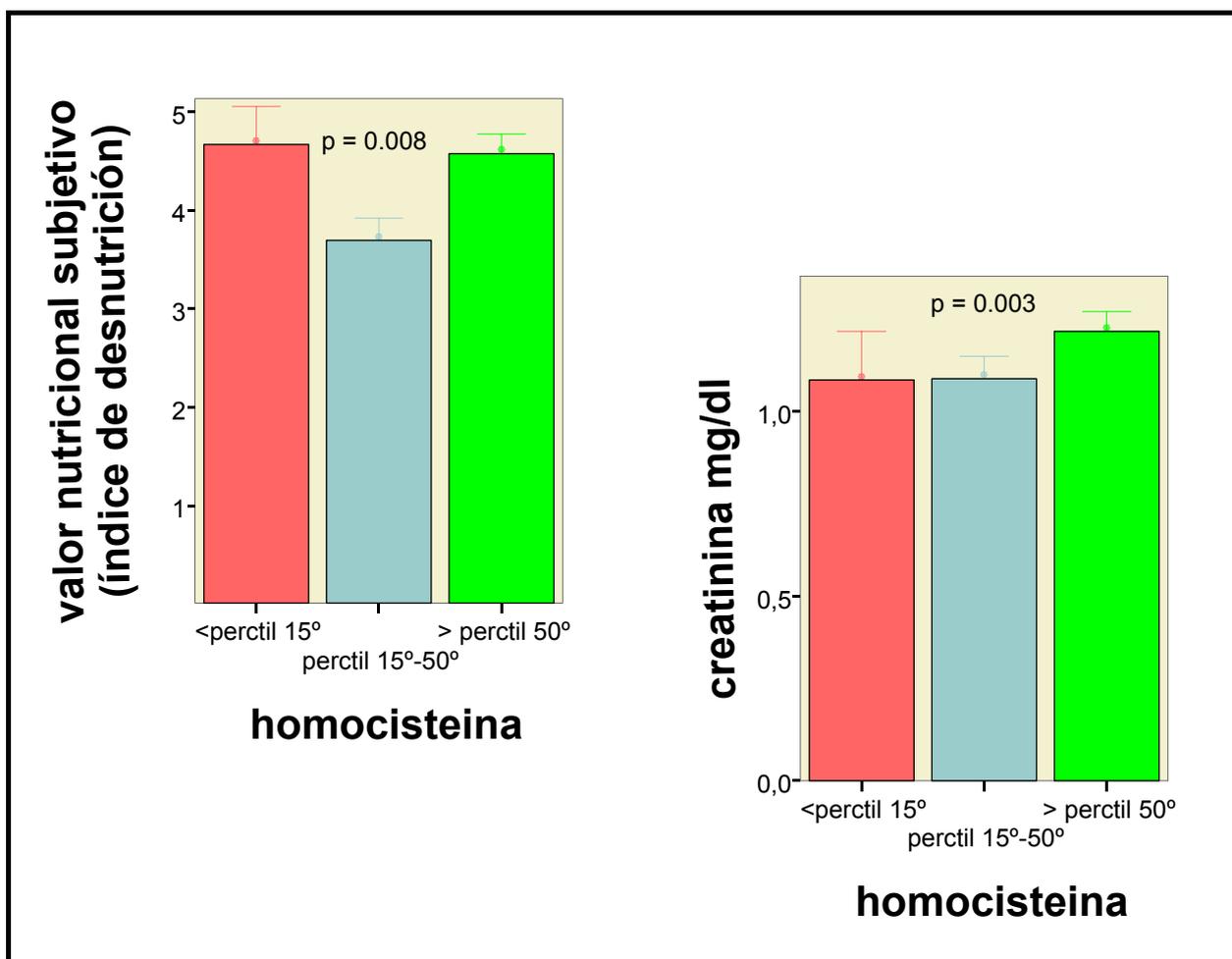
► ¿Por qué tienen más mortalidad los pacientes con homocisteína baja?

		N	Media	Desviación típica	Error típico
edad	<perctil 15°	50	75,16	5,751	,813
	perctil 15°-50°	119	76,72	8,030	,736
	> perctil 50°	168	78,21	8,285	,639
lgedad	<perctil 15°	50	1,8748	,03265	,00462
	perctil 15°-50°	118	1,8828	,04451	,00410
	> perctil 50°	168	1,8916	,04608	,00356
vitamina b12	<perctil 15°	40	691,8200	505,55591	79,93541
	perctil 15°-50°	96	596,1411	366,27010	37,38229
	> perctil 50°	154	522,0461	396,79165	31,97438
lgb12	<perctil 15°	40	2,7557	,25799	,04079
	perctil 15°-50°	96	2,7081	,24140	,02464
	> perctil 50°	154	2,6040	,32877	,02649
acido fólico	<perctil 15°	40	6,801	3,4866	,5513
	perctil 15°-50°	97	6,544	3,1207	,3169
	> perctil 50°	153	6,190	3,3228	,2686
lgfolic	<perctil 15°	40	,7788	,22078	,03491
	perctil 15°-50°	97	,7601	,23418	,02378
	> perctil 50°	153	,7320	,23182	,01874
segmenn°	<perctil 15°	50	8379,5680	4848,34145	685,65902
	perctil 15°-50°	118	6660,9839	3795,97946	349,44823
	> perctil 50°	166	6922,7175	4437,89423	344,44739
lgsegm	<perctil 15°	50	3,8466	,28777	,04070
	perctil 15°-50°	118	3,7604	,23711	,02183
	> perctil 50°	166	3,7711	,24466	,01899
albúmina	<perctil 15°	43	3,0302	,55743	,08501
	perctil 15°-50°	113	3,1912	,51816	,04874
	> perctil 50°	152	3,2638	,53914	,04373
lalbum	<perctil 15°	43	,4740	,08283	,01263
	perctil 15°-50°	113	,4980	,07273	,00684
	> perctil 50°	152	,5077	,07375	,00598
valor nutricional	<perctil 15°	48	4,67	2,668	,385
	perctil 15°-50°	112	3,69	2,450	,231
	> perctil 50°	163	4,57	2,469	,193

ANOVA				
		gl	F	Sig.
edad	Inter-grupos	2	3,290	,038
	Intra-grupos	334		
	Total	336		
lgedad	Inter-grupos	2	3,343	,037
	Intra-grupos	333		
	Total	335		
vitamina b12	Inter-grupos	2	3,107	,046
	Intra-grupos	287		
	Total	289		
lgb12	Inter-grupos	2	6,231	,002
	Intra-grupos	287		
	Total	289		
acido fólico	Inter-grupos	2	,708	,494
	Intra-grupos	287		
	Total	289		
lgfolic	Inter-grupos	2	,857	,426
	Intra-grupos	287		
	Total	289		
segmenn°	Inter-grupos	2	2,962	,053
	Intra-grupos	331		
	Total	333		
lgsegm	Inter-grupos	2	2,255	,107
	Intra-grupos	331		
	Total	333		
albúmina	Inter-grupos	2	3,261	,040
	Intra-grupos	305		
	Total	307		
lalbum	Inter-grupos	2	3,436	,033
	Intra-grupos	305		
	Total	307		
valor nutricional	Inter-grupos	2	4,848	,008
	Intra-grupos	320		
	Total	322		

Los valores bajos de homocisteína (< percentil 15) se relacionaron con menor edad, vitamina B12 más elevada, mayor número de neutrófilos, albúmina más baja y peor estado de nutrición.

También los valores elevados de homocisteína se relacionaron con peor estado de nutrición respecto a los medios y con creatininas más elevadas.



Estadísticos de contraste ^{a,b}			
	Chi-cuadrado	gl	Sig. asintót.
edad	5,114	2	,078
vitamina b12	8,455	2	,015
acido fólico	2,080	2	,353
segmenn°	6,564	2	,038
albúmina	6,505	2	,039
fructosamina	7,302	2	,026
valor nutricional	9,719	2	,008

a. Prueba de Kruskal-Wallis
 b. Variable de agrupación: homocisteína

segmenn°
 Student-Newman-Keuls ^{a,b}

homocisteína	N	Subconjunto para alfa = .05	
		1	2
perctil 15°-50°	118	6660,9839	
> perctil 50°	166	6922,7175	
<perctil 15°	50		8379,5680
Sig.		,688	1,000

Se muestran las medias para los grupos en los subconjuntos homogéneos.
 a. Usa el tamaño muestral de la media armónica = 86,960.
 b. Los tamaños de los grupos no son iguales. Se utilizará la media armónica de los tamaños de los grupos. Los niveles de error de tipo I no están garantizados.

lgb12
 Student-Newman-Keuls ^{a,b}

homocisteína	N	Subconjunto para alfa = .05	
		1	2
> perctil 50°	154	2,6040	
perctil 15°-50°	96		2,7081
<perctil 15°	40		2,7557
Sig.		1,000	,333

Se muestran las medias para los grupos en los subconjuntos homogéneos.
 a. Usa el tamaño muestral de la media armónica = 71,582.
 b. Los tamaños de los grupos no son iguales. Se utilizará la media armónica de los tamaños de los grupos. Los niveles de error de tipo I no están garantizados.

lgedad
 Student-Newman-Keuls ^{a,b}

homocisteína	N	Subconjunto para alfa = .05	
		1	2
<perctil 15°	50	1,8748	
perctil 15°-50°	118	1,8828	1,8828
> perctil 50°	168		1,8916
Sig.		,227	,185

Se muestran las medias para los grupos en los subconjuntos homogéneos.
 a. Usa el tamaño muestral de la media armónica = 87,141.
 b. Los tamaños de los grupos no son iguales. Se utilizará la media armónica de los tamaños de los grupos. Los niveles de error de tipo I no están garantizados.

lalbum
 Student-Newman-Keuls ^{a,b}

homocisteína	N	Subconjunto para alfa = .05	
		1	2
<perctil 15°	43	,4740	
perctil 15°-50°	113		,4980
> perctil 50°	152		,5077
Sig.		1,000	,423

Se muestran las medias para los grupos en los subconjuntos homogéneos.
 a. Usa el tamaño muestral de la media armónica = 77,551.
 b. Los tamaños de los grupos no son iguales. Se utilizará la media armónica de los tamaños de los grupos. Los niveles de error de tipo I no están garantizados.

valor nutricional
 Student-Newman-Keuls ^{a,b}

homocisteína	N	Subconjunto para alfa = .05	
		1	2
perctil 15°-50°	112	3,69	
> perctil 50°	163		4,57
<perctil 15°	48		4,67
Sig.		1,000	,803

Se muestran las medias para los grupos en los subconjuntos homogéneos.
 a. Usa el tamaño muestral de la media armónica = 83,573.
 b. Los tamaños de los grupos no son iguales. Se utilizará la media armónica de los tamaños de los grupos. Los niveles de error de tipo I no están garantizados.

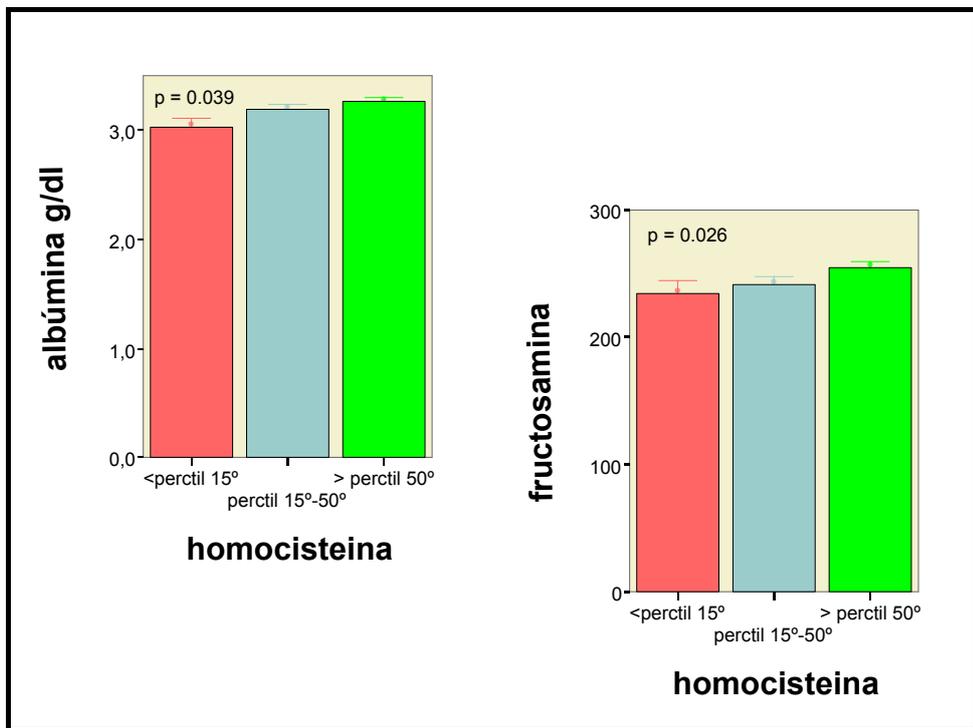
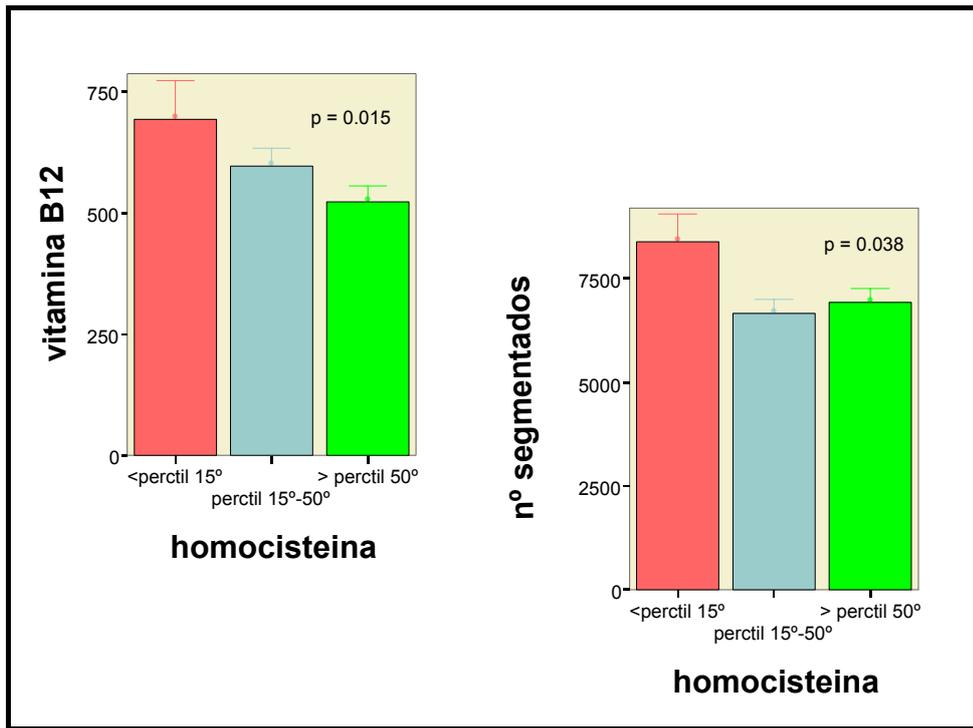


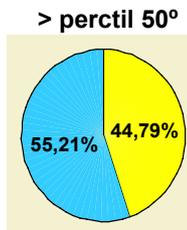
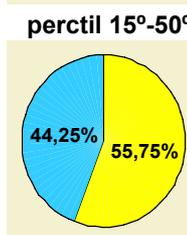
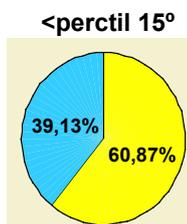
Tabla de contingencia

		homocisteína			Total	
		<perctl 15°	perctl 15°-50°	> perctl 50°		
sepsis	sí	Recuento	28	63	73	164
		% de sepsis	17,1%	38,4%	44,5%	100,0%
		% de homocisteína	60,9%	55,8%	44,8%	50,9%
no		Recuento	18	50	90	158
		% de sepsis	11,4%	31,6%	57,0%	100,0%
		% de homocisteína	39,1%	44,2%	55,2%	49,1%
Total		Recuento	46	113	163	322
		% de sepsis	14,3%	35,1%	50,6%	100,0%
		% de homocisteína	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	5,333 ^a	2	,070
Razón de verosimilitud	5,355	2	,069
Asociación lineal por lineal	5,315	1	,021
N de casos válidos	322		

^a. 0 casillas (.0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 22,57.



sepsis

■ sí
■ no

p = 0.021

Los pacientes con homocisteína baja tienen sepsis con mayor frecuencia

► **Análisis de supervivencia con covariante. Regresión de Cox.**

Se realizó un análisis de regresión de Cox para conocer las variables con valor pronóstico independiente de mortalidad.

Variables en la ecuación								
	B	ET	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	95,0% IC para Exp(B)	
							Inferior	Superior
edad85	-,903	,241	14,001	1	,000	,405	,253	,650
linfos1500	-,694	,297	5,468	1	,019	,499	,279	,894
prb70	-,590	,234	6,336	1	,012	,554	,350	,878
bungrupos	2,300	,543	17,957	1	,000	9,978	3,443	28,914
Na132	-,647	,256	6,396	1	,011	,524	,317	,865
Vns0	-,781	,338	5,342	1	,021	,458	,236	,888
CAACTUAL	1,710	,371	21,252	1	,000	5,527	2,672	11,433

REGRESIÓN DE COX. VARIABLES ASOCIADAS CON VALOR PRONÓSTICO INDEPENDIENTE

	Riesgo Relativo	Intervalo de confianza (95 %)
BUN < 6 mg/dl	9.98	28.9 – 3.44
Cáncer activo	5.53	11.4 – 2.67
Edad > 84 años	2.47	3.95 – 1.54
Disminución > 2 puntos en la VNS	2.18	4.24 – 1.13
Nº linfocitos totales < 1500/mm3	2.00	3.58 – 1.12
Na <132 mEq/l	1.90	3.15 – 1.16
Tiempo de protrombina < 70 %	1.81	2.86 – 1.14

DISCUSIÓN

DISCUSIÓN.

La homocisteína es un aminoácido *tóxico* que no está presente en los alimentos y que es producto del metabolismo. En los últimos 15 años se le está concediendo especial importancia como posible factor de riesgo vascular, trombosis venosa, insuficiencia cardíaca y demencia senil. Son muchos los estudios en los que se ha analizado la relación de la homocisteína con el daño vascular, bien mediante análisis de casos y controles o tras seguimiento de cohortes a largo plazo. De dichos estudios se deduce una asociación evidente con el infarto agudo de miocardio y con la trombosis cerebral. Sin embargo, son pocos los que estudian la homocisteína en pacientes hospitalizados con problemas diversos de medicina interna (Ventura et al 2000, Marengoni et al 2004). En este estudio hemos querido conocer el posible significado de la homocisteína en pacientes de más de 65 años y hospitalizados con pluripatología en un servicio general de medicina interna: ¿de quién depende?, ¿se relaciona con los factores de riesgo vascular?, ¿con los eventos vasculares?, ¿influye en la supervivencia?.

Hemos seleccionado a enfermos mayores de 65 años para aumentar la prevalencia de factores de riesgo vascular y de eventos vasculares. Se trata de un grupo heterogéneo de

enfermos ingresados en un servicio de medicina interna general y con una alta prevalencia de factores de riesgo: hipertensión, consumo de tabaco, diabetes, dislipemia y obesidad. La mayoría de los pacientes ingresan por pluripatología, pero no con un accidente vascular agudo. En nuestro hospital los enfermos con problemas de isquemia aguda, miocárdica o cerebral, ingresan en cardiología o neurología. Los motivos más frecuentes de ingreso en nuestro servicio y a esta edad, van a ser infecciones, insuficiencia cardíaca, EPOC, deterioro cognitivo: demencia y síndrome confusional agudo, alcoholismo y hepatopatías. En este grupo heterogéneo todos los pacientes están suficientemente graves como para necesitar su ingreso en el hospital. Por ello, todas las comparaciones entre subgrupos deben considerarse de forma relativa. No se compara con un grupo control, sino un grupo de enfermos con una enfermedad definida con otro grupo sin esa enfermedad, pero con otras, y que, por tanto, no son sanos. Así, eso puede explicar que la insuficiencia cardíaca no tenga una mayor mortalidad, ya que los que no tienen insuficiencia cardíaca tienen otras enfermedades que comprometen también de forma importante a la supervivencia, como infecciones, demencia, EPOC o cirrosis. Veremos también como algunas de estas enfermedades disminuyen la homocisteína, como es el caso de la sepsis-hipoalbuminemia.

1. Prevalencia de hiperhomocisteinemia.

Si aceptamos 15 $\mu\text{mol/l}$ como límite alto de la normalidad (por ser el más usado Ventura 2001, Ravaglia 2003, Flicker 2004), encontramos una alta prevalencia de hiperhomocisteinemia en pacientes de más de 65 años: 47.5%, sin encontrar diferencias en cuanto al sexo (49% en mujeres y 45.7% en varones). La homocisteína media fue de 16.7 $\mu\text{mol/l}$ y de 16.3 $\mu\text{mol/l}$ respectivamente.

Es difícil establecer cuál debe ser la población control adecuada para pacientes de edad. El que sean rigurosamente sanos es casi una utopía. Por eso hemos exigido un único criterio que es el no haber tenido ningún episodio vascular y, lógicamente, no estar hospitalizados. Sin embargo las concentraciones de homocisteína en nuestros 52 controles fueron similares: 16.2 $\mu\text{mol/l}$. Esto nos llevó a realizar un segundo grupo control compuesto por 23 pacientes mayores de 65 años procedentes de una consulta preanestésica de rutina donde eran enviados como paso previo a cirugía menor: herniorrafias, epitelomas, cataratas... Nuevamente se excluyó a aquellos con antecedentes de eventos vasculares. Las cosas no cambiaron puesto que la cifra media de homocisteína fue de 16.6 $\mu\text{mol/l}$. Esto nos lleva a pensar que una de las principales causas de hiperhomocisteinemia es la edad, y que quizás influye poco la hospitalización.

Los estudios que tratan sobre la prevalencia de la hiperhomocisteinemia son heterogéneos, pero en general refieren prevalencias altas, especialmente cuando se trata de pacientes hospitalizados. Janson J et al (2002) en Buenos Aires, estudiaron a 196 sujetos mayores de 65 años, procedentes de un estudio de atención médica integral (sujetos aparentemente sanos y no hospitalizados), y encuentran una prevalencia de 76.2% en los varones y de 66.4% en las mujeres, siendo las medias inferiores a las

nuestras (15 $\mu\text{mol/l}$ en los varones y 13.2 $\mu\text{mol/l}$ en las mujeres). Para explicar esta aparente incongruencia hay que tener en cuenta que usan como límite de normalidad el percentil 95 del estudio NHANESIII realizado en población americana joven, de 20 a 39 años, con adecuados niveles de vitaminas y sin insuficiencia renal. Además, consideran hiperhomocisteinemia, en nuestra opinión de forma excesiva, a los valores superiores a 11.4 $\mu\text{mol/l}$ en varones y 10.4 $\mu\text{mol/l}$ en mujeres. En nuestros enfermos, el percentil 25 está precisamente en 11.4 $\mu\text{mol/l}$ y el 20 en 10.9 $\mu\text{mol/l}$, así que los resultados no son tan diferentes, es más bien cuestión de donde se sitúe el límite de la normalidad y de utilizar controles de la misma edad.

Seshadri et al (2002), estudiando el riesgo de demencia, en sujetos de la cohorte de Framingham mayores de 68 años, 425 varones (edad media de 76 años) y 667 mujeres (edad media de 77 años), refieren concentraciones medias de homocisteína de 13.1 $\mu\text{mol/l}$ y de 13.0 $\mu\text{mol/l}$, respectivamente, de los que el 30%, en ambos casos, superaban el límite de 14 $\mu\text{mol/l}$.

En un estudio epidemiológico investigando la prevalencia de demencia en el área de Sacramento, Miller et al (2003) refieren en 1642 sujetos sanos, mayores de 60 años, una homocisteinemia media de 9.8 $\mu\text{mol/l}$ y una prevalencia ($\geq 13 \mu\text{mol/l}$) de 13%.

Flicker et al (2004) en Australia, en 273 mujeres mayores de 70 años y en 299 varones mayores de 75 años, procedentes de un estudio poblacional para descartar aneurismas de la aorta abdominal, encuentran una homocisteinemia media de 11.5 $\mu\text{mol/l}$ en las mujeres y de 13.5 $\mu\text{mol/l}$ en los varones. Consideran

hiperhomocisteinemia a los valores superiores a 15 $\mu\text{mol/l}$ en los varones y 13 $\mu\text{mol/l}$ en las mujeres, con lo que encuentran una prevalencia del 24% en ambos sexos.

Ravaglia et al (2003) estudian a 345 sujetos aparentemente sanos mayores de 65 años (edad media de 71.8 años) con un test mini mental superior a 28 puntos y encuentran una homocisteína media de 11.9 $\mu\text{mol/l}$ con una prevalencia de hiperhomocisteinemia ($>15 \mu\text{mol/l}$) de 13%. Sin embargo en 46 sujetos también aparentemente sanos (edad media de 78.6 años) pero con un test mini mental bajo, de 24-25 puntos, la homocisteína media subía a 14.5 $\mu\text{mol/l}$ y la prevalencia aumentaba a 37%. El aumento de la homocisteína se asocia, por tanto, con el deterioro cognitivo.

Los estudios realizados en enfermos hospitalizados son menos frecuentes. Salles-Montaudon et al (2003), en 196 pacientes (edad media de 85 años; 132 mujeres y 64 varones) hospitalizados para realizar una endoscopia gástrica, encuentran una prevalencia de hiperhomocisteinemia ($\geq 18 \mu\text{mol/l}$) de 45.4%. En nuestro estudio 32% tenían una homocisteína igual o superior a 18 $\mu\text{mol/l}$.

Ventura et al (2001), con un grupo de pacientes similar al nuestro: 600 pacientes mayores de 65 años, hospitalizados en el servicio de geriatría del hospital Estense de Módena, encuentran también resultados parecidos en cuanto a prevalencia en ayunas: 48% por encima de 15 $\mu\text{mol/l}$ (tras sobrecarga con metionina aumenta un 13%). Las cifras medias fueron de 18.2 $\mu\text{mol/l}$ en los varones y de 15.9 $\mu\text{mol/l}$ en las mujeres.

Marengoni et al (2004), en Brescia en 214 pacientes (la mayoría mujeres 77%) de 65 o más años ingresados en un servicio de geriatría de agudos, encuentra unos valores

medios de 18.4 $\mu\text{mol/l}$; el 74% de los varones y el 69% de las mujeres estaban por encima de 12 $\mu\text{mol/l}$. Con ese límite nosotros habiéramos referido una prevalencia algo por encima del 65%.

Estos trabajos muestran una alta prevalencia de hiperhomocisteinemia en ancianos, que es mayor en los más enfermos (hospitalizados), como ocurre en nuestro estudio y en los tres últimos referidos. También que, como la homocisteína aumenta con la edad, no sirven las tablas de normalidad obtenidas a partir de sujetos más jóvenes.

La distribución por categorías la hemos hecho con números sencillos: normal entre 10 y 15 $\mu\text{mol/l}$, e hiperhomocisteinemia intensa por encima de 30 $\mu\text{mol/l}$ que afecta sólo a un 6.5% de nuestros pacientes. También por percentiles: homocisteína baja por debajo del percentil 15 (corresponde a 9.6 $\mu\text{mol/l}$) y elevada por encima del percentil 50 (14.4 $\mu\text{mol/l}$). Si habiéramos hecho la distribución por quintiles, el último quintil hubiera estado por encima de 10 $\mu\text{mol/l}$ y no habiéramos detectado el mal pronóstico relacionado con cifras bajas de homocisteína.

Por tanto, es muy frecuente la hiperhomocisteinemia pero poco frecuente la hiperhomocisteinemia intensa.

2. ¿De que factores depende la homocisteína?

2.1.- Edad.

La homocisteína aumenta con la edad, pero en esta relación influyen otros factores como el sexo y los polimorfismos C677T de la enzima MTHFR. En un estudio de la cohorte Framingham (Russo et al 2003) se ha visto que las mujeres tienen superiores niveles de folatos y los varones mayor homocisteína. En dicho estudio, la influencia del polimorfismo TT queda limitada a pacientes con valores bajos de folato y hasta los 55 años. El aumento de la homocisteína con la edad se ha relacionado, al menos en parte, con la disminución que ésta produce en las concentraciones de vitaminas.

En nuestro estudio sólo encontramos una relación entre edad y homocisteína en las mujeres. En los varones no encontramos relación entre vitaminas y edad, ni entre homocisteína y edad, mientras que en las mujeres a mayor edad, menores folatos, lo que posiblemente explique, en parte, el aumento de la homocisteína con la edad. Hay que destacar que el estudio se limita a edades superiores a 65 años, lo que, al estrechar el rango, puede dificultar el hallazgo de una correlación. En un estudio publicado en 2001 (de la Vega) encontramos que la homocisteína de los controles de edad media de 42 ± 2 años era de $12.4 \pm 0.5 \mu\text{mol/l}$, muy inferior por tanto a la de los controles de nuestro estudio, con mayor edad (73 ± 0.7 años), que era de $16.2 \pm 0.9 \mu\text{mol/l}$.

La homocisteína aumenta con los años y lo sigue haciendo hasta en edades muy avanzadas. Malaguarnera et al (2004) estudia a ancianos centenarios (54 sujetos de 100 a 107 años) y refiere un aumento de las concentraciones de homocisteína con valores

medios de 22 $\mu\text{mol/l}$. junto a un descenso del fólico y de la B12. Por tanto, concentraciones altas de homocisteína son compatibles con (y quizás consecuencia de) una supervivencia prolongada.

2.2.- Sexo.

En la mayoría de los estudios las concentraciones de homocisteína son mayores en los varones (Brattstrom 1994, Ventura 2000). En nuestro estudio, en cambio, no hemos encontrado diferencias. Las mujeres son un poco mayores (2 años) y tienen superiores concentraciones de folatos. En las mujeres de nuestro estudio es más frecuente la diabetes mellitus y como consecuencia el aumento de la HbA1c y la obesidad. En los varones es más frecuente la ingesta excesiva de alcohol y el tabaquismo. Estas diferencias podrían explicar el diferente comportamiento de la homocisteína que hemos encontrado en varones y mujeres, diferencias que se irán comentando en las próximas páginas.

2.3.- Vitaminas.

La homocisteína depende de una serie de vitaminas que actúan como coenzimas en diferentes puntos de su metabolismo. Así, se ha relacionado la hiperhomocisteinemia con el déficit de B12, B6 y ácido fólico. En nuestros pacientes es relativamente frecuente el déficit de B12 y de folatos : en el 9.8% (8.4% en los varones y 10.9% en las mujeres) la B12 era igual o inferior a 200 pg/ml y en el 11.5% (7% en los varones y 14.8% en las mujeres) el ácido fólico era igual o inferior a 3 ng/l. En el caso de la B12 encontramos una estrecha relación entre concentraciones bajas y elevación de la homocisteína. Cuando la homocisteína era superior a 30 $\mu\text{mol/l}$, la B12 era inferior a 200 pg/ml en el 38%, mientras que si la homocisteína era inferior a 10 $\mu\text{mol/l}$, la B12

era inferior a 200 pg/ml sólo en el 2.4%. En cambio, no encontramos esa relación con el ácido fólico: con la homocisteína superior a 15 $\mu\text{mol/l}$ el folato era inferior a 3 ng/l en el 13% y con la homocisteína a inferior a 15 $\mu\text{mol/l}$ el folato era inferior a 3 ng/l en el 11%.

Se han descrito déficits de B12 y de folatos en ancianos, tanto en población aparentemente sana como en pacientes hospitalizados. Flicker et al (2004) en el estudio poblacional australiano, antes comentado, describen un déficit de B12 en el 14% de los varones y en el 6% de las mujeres, y un déficit de folatos sólo del 1% en ambos sexos. En el estudio poblacional de Clarke et al (2004) se refiere una prevalencia de hipovitaminosis de B12 igual que la del déficit de folatos: del 5% entre los 65 y los 75 años, y del 10% a partir de los 75 años, sin que hubiera tendencia a la asociación de ambos déficits que era sólo del 10%. Salles-Montaudon et al (2003) refieren deficiencia de cobalamina en el 13.3% y de folatos en el 11.7% de pacientes ancianos hospitalizados. Nuestros resultados coinciden con los de estos dos últimos estudios, prevalencia en ambos casos en torno al 10%, sin que tampoco observáramos ninguna tendencia a la asociación de ambos déficits, que se produjo sólo en 4 pacientes de 300 (1%).

El aumento de la homocisteína se ha relacionado en múltiples estudios, epidemiológicos y clínicos, con las carencias de vitaminas comentadas. Tanto es así que se ha propuesto prevenir la arterioesclerosis contrarrestando la hiperhomocisteinemia mediante enriquecimiento del pan de la dieta con folatos, o prevención secundaria mediante suplementos vitamínicos, sin que en ese sentido los resultados sean llamativos ni concluyentes (Toole 2004, Bostom 2001, Wald 2001). En nuestro estudio hemos

encontrado una relación significativa entre las concentraciones de vitaminas y de homocisteína pero de forma diferente en cada sexo: en los varones con la B12 y en las mujeres con el ácido fólico.

2.4.- Proteínas plasmáticas y nutrición.

En nuestro estudio, el estado de nutrición se relaciona con la homocisteína, cuanto mejor es el estado de nutrición mayor es la homocisteína. La homocisteína correlaciona con la albúmina, la prealbúmina y la Hb en los varones y con el área muscular del brazo y el perímetro braquial en las mujeres. La relación entre homocisteína y albúmina ha sido observada en diversos estudios epidemiológicos y clínicos: Vychytil et al (1998) en pacientes en diálisis peritoneal; Sulliman et al (2003), en pacientes con insuficiencia renal avanzada, Lind et al (2003), en un grupo control formado por 241 sujetos sanos y Marengoni et al (2004) en ancianos hospitalizados, encuentran una relación positiva entre homocisteína y albúmina. Sin embargo, Salles-Montaudon et al (2003), también en hospitalizados, encuentran una relación inversa, además de con la albúmina, con el estado de nutrición valorado mediante el MNS (Mini Nutritional Assessment); Ventura (2001) en pacientes hospitalizados encuentra también una relación inversa; Ingenbleck et al (2002) refieren una relación inversa de albúmina y prealbúmina con homocisteína en pacientes con diversos grados de bocio; interpretan que ambos fenómenos serían secundarios a malnutrición. Ya que la mayoría de los AA se encuentran disminuidos excepto la metionina, Ubbink (2002) interpreta el aumento de la homocisteína como un mecanismo adaptativo para mantener durante la malnutrición unas concentraciones normales de metionina.

Senegupta et al (2001) refieren que la albúmina interviene en el metabolismo de la homocisteína (formación de puentes S-S con la cisteína). La homocisteína circula en un 70% ligada a las proteínas plasmáticas y principalmente a la albúmina (Suliman 2003). Por ello, como ocurre en nuestro estudio, la disminución de la albúmina se relaciona con disminución de la homocisteína. La malnutrición y las enfermedades inflamatorias agudas pueden disminuir la albúmina y por tanto la homocisteína. Esto puede tener importancia en relación con la supervivencia. Hemos observado que los pacientes con homocisteína inferior a 10 (o por debajo del percentil 15) tienen peor supervivencia que los que están entre 10 y 15 (o entre los percentiles 15 y 50), esta relación desaparece cuando se corrige ajustando con el estado de nutrición. Sirrs et al 1999, Suliman et al 2003, y Kalantar et al (2004) refieren, en pacientes en diálisis, que las cifras más bajas de homocisteína se asociaban con mayor mortalidad global; en resumen, la hipohomocisteinemia con hipoalbuminemia puede tener peor significado que la hiperhomocisteinemia con albúmina normal. Apoyando esta teoría, en nuestro estudio encontramos que los pacientes diagnosticados de sepsis, con hipoalbuminemia o con aumento de la cifra de granulocitos tenían de forma significativa cifras inferiores de homocisteína. Además, sepsis, hipoalbuminemia y el aumento de granulocitos se asociaban a mayor mortalidad.

También hemos encontrado una relación entre homocisteína y fructosamina sin que sepamos explicarla. Quizás se trate simplemente de la asociación a las proteínas plasmáticas como la de la albúmina, puesto que la fructosamina correlaciona de forma directa con la albúmina.

2.5.- Función renal, creatinina y BUN.

En todos los estudios en que se analiza, se encuentra una relación entre insuficiencia renal, elevación de la creatinina o del BUN, y el aumento de la homocisteína. Es más, en los análisis multivariados la alteración de la función renal es uno de los principales factores independientes determinantes de la cifra de homocisteína.

Mediante análisis de regresión múltiple hemos analizado de qué depende la homocisteína, encontrando que B12, creatinina, albúmina, recuento de neutrófilos y ácido fólico son los factores, por orden de importancia, de los que depende la homocisteína de forma independiente. En un estudio también en pacientes hospitalizados, Ventura et al (2000), en 600 enfermos, mayores de 65 años, refieren parecidos resultados: edad, ácido fólico, albúmina (relación inversa, al contrario que nosotros), aclaramiento de creatinina y uso de diuréticos; Dierkes et al (2001) en 336 sujetos sanos, entre 40 y 65 años, refieren que la homocisteína depende de B12, creatinina, ácido fólico, masa magra, estradiol, polimorfismos de la MTHFR y proteínas plasmáticas; Ardawi et al (2002), en 1426 sujetos sanos, entre 20 y 69 años, de Arabia Saudí encuentran que la homocisteína depende de edad, sexo, ácido fólico, B12 y cociente cintura cadera; Sassi et al (2002), en 147 sujetos sanos, encuentran que la homocisteína en ayunas depende de la edad y del ácido fólico en los varones, de la vitamina B12 en las mujeres y de la creatinina en ambos sexos, pero de forma marginal; Miller et al, en un estudio en 1789 sujetos mayores de 60 años, encuentran que la homocisteína depende de forma importante del ácido fólico, de la vitamina B12 y de la creatinina y de forma marginal de edad, sexo y educación. Vychytil et al (1998) en pacientes en diálisis peritoneal encuentran que la homocisteína depende del ácido fólico,

de los polimorfismos de la MTHFR, de la vitamina B12 de la creatinina y de la albúmina; finalmente, Marengoni et al (2004), en 214 sujetos mayores de 65 años hospitalizados, refieren que la homocisteína depende de B12, fólico, albúmina, creatinina, y alteración de la capacidad funcional. En el nuestro y en los otros siete estudios, hay factores que se repiten insistentemente: la edad, el ácido fólico, la vitamina B12, la creatinina, y la albúmina, o algún otro dato del estado de nutrición. Si se tiene en cuenta la heterogeneidad de los estudios mencionados, queda claro que edad, fólico, B12, creatinina y estado de nutrición son los factores que de forma más importante influyen sobre la homocisteína.

3. La homocisteína como factor de riesgo vascular.

Relación con otros factores de riesgo: en nuestro estudio son muy frecuentes los factores de riesgo vascular. Encontramos hipertensión en el 62%, diabetes en el 45% dislipemia en el 35%, obesidad en el 22% y tabaquismo en el 28%. También encontramos una alta prevalencia de hiperhomocisteinemia (47.5%), pero sin relación aparente con el riesgo vascular. Los pacientes con dislipemia tienen unos 2 micromoles más baja la homocisteína, lo que es más acusado (y sólo significativo) en el caso de las mujeres. La dislipemia de las mujeres se relaciona con un mejor estado de nutrición, mayor incidencia de diabetes y cifras más elevadas de ácido fólico, lo que explicaría la disminución de la homocisteína en las mujeres con dislipemia.

Aunque diversos estudios relacionan la hiperhomocisteinemia con HTA, en algunos a través de la disfunción endotelial, en nuestro estudio no hemos encontrado ninguna relación. Tampoco encuentran relación Sundstrom et al (2003) en un análisis de casos y controles de sujetos procedentes de la cohorte de Framingham. Es llamativa la relación entre estado de nutrición e hipertensión: con una VNS de 0 (ninguna desnutrición) la prevalencia de HTA es de 86%, mientras que con una VNS de 10 (desnutrición máxima) la prevalencia disminuye al 22%. Nuestros pacientes hipertensos tenían un mejor estado de nutrición, mayor IMC y prevalencia de obesidad (IMC de 27.8 vs 25.8 Kg/m²) con cifras más elevadas de folatos lo que podría contrarrestar el supuesto aumento de la homocisteína.

Como era de esperar, en nuestros pacientes, la HTA se asocia a enfermedad vascular: cardiopatía isquémica, enfermedad vascular periférica y sin alcanzar la significación estadística con la enfermedad vascular cerebral.

El aumento de la glucemia y por consiguiente la diabetes, es uno de los factores de los que se considera que depende la homocisteína. Sin embargo, nosotros no hemos encontrado dicha relación. De nuevo la diabetes se asocia a un mejor estado de nutrición, obesidad, dislipemia y lo que podría ser clave, un aumento de folatos y de B12. Así en la HTA y en la diabetes el aumento de folatos y de B12 tendrían más peso que el aumento de BUN y creatinina y podrían contrarrestar la tendencia al aumento de la homocisteína.

En la obesidad que se asocia a hipertensión y diabetes, tampoco encontramos aumento de la homocisteína y también encontramos el aumento significativo de los folatos. Tampoco en el tabaquismo que se asocia de forma estrecha a la enfermedad vascular periférica. De modo que de los cinco factores de riesgo estudiados: HTA, diabetes, dislipemia, obesidad y tabaquismo, en ninguno hemos encontrado un aumento de la homocisteína y en todos ellos, excepto en el tabaquismo, un aumento de folatos se relacionaron con un *mejor* estado de nutrición. Quizás este aumento de folatos haya contrarrestado un posible aumento de la homocisteína.

Como se ha comentado en la introducción, en numerosos estudios, tanto de cohortes como de casos y controles, se ha demostrado una relación entre hiperhomocisteinemia y cardiopatía isquémica, infarto agudo de miocardio, ACV trombótico y enfermedad vascular periférica. En nuestro estudio no hemos encontrado ninguna relación entre

concentraciones de homocisteína y antecedentes de eventos vasculares: ni con cada uno por separado ni tampoco cuando se consideran de forma conjunta. Tampoco con la existencia de FA. Como ya se ha comentado anteriormente, nuestros pacientes no ingresan por eventos vasculares, sino que estos han ocurrido con anterioridad. Nuestros pacientes son complejos con pluripatología y los motivos de ingreso muy heterogéneos. De alguna manera estos hechos pueden haber enmascarado una posible relación entre homocisteína y daño vascular. La falta absoluta de relación entre los factores de riesgo vascular y la homocisteína, de alguna manera, también explica la ausencia de relación con los eventos. De todas formas, en los dos estudios con un diseño parecido al nuestro: Ventura (2000) et al y Marengoni et al (2004), sí que se encuentra una tendencia a superiores cifras de homocisteína en los enfermos con antecedentes de eventos vasculares.

Es posible que en nuestros pacientes con frecuentes fenómenos inflamatorios - infecciosos, el descenso de la albúmina, el aumento de los leucocitos y otros factores que modifiquen la homocisteína de modo que no podamos apreciar la relación de ésta con el riesgo vascular.

4. Homocisteína e insuficiencia cardiaca congestiva.

Las referencias acerca de la asociación entre homocisteína e insuficiencia cardiaca congestiva son pocas y recientes. En 2000 Cook et al, en un estudio destinado a estudiar los marcadores de aterogénesis en pacientes con ICC y después de un trasplante cardiaco, refieren que tanto los pacientes trasplantados, como aquellos con ICC sin trasplante, tenían una elevación marcada de la homocisteína respecto a controles de similar sexo y edad. No encuentran diferencias en la concentración de B12, o de folatos, pero sí un aumento de la renina. Atribuyen la elevación de la homocisteína a la hipoperfusión renal. Schofield et al (2003) analizan la prevalencia de hiperhomocisteinemia en 89 pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva antes de la realización de un trasplante cardiaco, y encuentran una prevalencia del 89% (consideran normal sólo hasta 9 μmol) y una homocisteína media de 14.7 μmol , que era similar en los pacientes con cardiopatía isquémica y en los que la insuficiencia cardiaca tenía otra causa. Ventura et al (2001) en su estudio en pacientes hospitalizados refieren que el grupo de los que tenían insuficiencia cardiaca presentaba de forma significativa superiores concentraciones de homocisteína.

Para estudiar si el aumento de la homocisteína precede a la ICC, Vasan et al 2003 analizan el riesgo de desarrollar insuficiencia cardiaca en un subgrupo de la cohorte de Framingham, 2491 sujetos, entre 60 y 95 años, sin infarto de miocardio previo y seguidos durante 8 años. Encuentran que el riesgo de desarrollar insuficiencia cardiaca está en relación con la cifra basal de homocisteína. El riesgo es doble en aquellos pacientes en los que la homocisteína está por encima de la mediana, por lo que sugiere que el exceso de homocisteína, o algo relacionado con ella, pudiera ser la causa de la

insuficiencia cardiaca. Ahora bien, una interpretación alternativa podría ser que en el punto de partida los individuos con disfunción cardiaca subclínica tuvieran ya un aumento de la homocisteína debida a hipoperfusión renal, también subclínica, y que estos sujetos desarrollarían años después una ICC clínicamente evidente. La pregunta es: ¿es la hiperhomocisteinemia causa de ICC, o sólo es un signo precoz?.

En nuestro estudio encontramos una alta prevalencia de insuficiencia cardiaca, en torno al 40%. La proporción de pacientes con insuficiencia cardiaca aumentaba de forma paralela a la homocisteína, desde 29% cuando era menor de 10 μmol , hasta 54.5% cuando era mayor de 30 μmol . Los pacientes con insuficiencia cardiaca mostraban de forma significativa cifras más altas de homocisteína (2.2 μmol por encima). También eran de mayor edad, tenían más elevada la creatinina, el BUN, la albúmina, la prealbúmina y el IMC. Para valorar si el aumento de la homocisteína en la insuficiencia cardiaca era por disminución del flujo renal y aumento de la creatinina, hemos ajustado por creatinina y por BUN, mediante análisis de covarianza. Encontramos que la relación se mantiene tras dicha corrección. También tras ajustar por edad, y por albúmina, prealbúmina e IMC. Sin embargo cuando corregimos al mismo tiempo por albúmina (los enfermos con ICC tienen cifras más altas de albúmina) y creatinina, la relación entre homocisteína e ICC deja de ser significativa.

La discordancia entre la estrecha relación entre homocisteína e insuficiencia cardiaca por una parte, y la prácticamente nula relación entre la homocisteína y los factores de riesgo y los eventos vasculares por otra, nos sugiere que no es a través del desarrollo de una cardiopatía isquémica como la homocisteína causa insuficiencia cardiaca. Pese a todo, bien podría ser que el aumento de la homocisteína fuera

consecuencia de la insuficiencia cardiaca a través de disminuir la perfusión renal, antes incluso de que aumentara la creatinina.

5. Relación de la homocisteína con la demencia.

Diversos estudios epidemiológicos han puesto de manifiesto la relación entre homocisteína y deterioro cognitivo en sujetos de edad, como el de Miller en Sacramento, el de Ravaglia en Bolonia, o el de Seshadri (2002) en Framingham. Para valorar el deterioro cognitivo se utiliza el test mini mental en la mayor parte de los estudios; nosotros hemos utilizado un instrumento más sencillo, pero bien validado como es el test de Pfeiffer (Martínez de la Iglesia 2001).

Un test de Pfeiffer de más de 5 puntos se relaciona con mayores concentraciones de homocisteína, pero también con mayor edad, con un peor estado de nutrición, alimentación con ayuda, menos albúmina y prealbúmina, disminución del fólico, disminución de HDL, y también con una mayor prevalencia de ACV previos.

La relación de la homocisteína con el deterioro cognitivo es progresiva. Con homocisteínas inferiores a 15 $\mu\text{mol/l}$ el Pfeiffer es superior a 5 en 9%, mientras que entre 15 y 30 μmol la positividad del Pfeiffer aumenta a 19% y por encima de 30 μmol a 44%.

El deterioro cognitivo de nuestros pacientes, obviamente, podría tener otras causas, a parte de la homocisteína, como mayor edad, enfermedad cerebral, fibrilación auricular (que es causa de ACV). Por eso es importante resaltar que la relación entre homocisteína y deterioro cognitivo (aumento del Pfeiffer) se mantiene después de ajustar por edad, antecedentes de ACV y FA.

Al igual que con la relación entre insuficiencia cardíaca e hiperhomocisteinemia, es difícil decir si el deterioro cognitivo es causa o consecuencia. Los estudios de cohorte como el de Framingham (Seshadri 2002) sugieren una relación causal, puesto que la demencia aparece muchos años después de ser detectada la hiperhomocisteinemia. Además del daño aterotrombótico, la homocisteína puede alterar el tejido nervioso por otros mecanismos: combinándose con la prealbúmina (transtiretina) transformándola en amiloide (Lim et al 2003), es bien conocida la relación entre enfermedad de Alzheimer y presencia de amiloide fibrilar en el cerebro. La homocisteína puede ocasionar microangiopatía, estrés oxidativo y disfunción endotelial. El amiloide es neurotóxico y puede causar apoptosis. El ácido homocisteico puede estimular a los receptores del aspártico ocasionando alteración funcional (Loscalzo NEJM 2002). Sin embargo nuestro estudio no es de cohortes, y la estrecha relación entre el deterioro cognitivo y un peor estado de nutrición, alimentación irregular y con ayuda, y bajos niveles de folatos nos hacen pensar en lo más sencillo: que la demencia dificulta la alimentación, facilita la desnutrición y que la carencia del ácido fólico podría ser la causa de la hiperhomocisteinemia. Pero cuando corregimos la relación entre homocisteína y Pfeiffer con folatos y B12, la relación sigue siendo significativa.

6. Supervivencia.

Mediante contacto telefónico, en 301 de los 337 casos (90%) en los que se determinó la homocisteína, se consiguió averiguar cuál fue la evolución durante los años siguientes al ingreso. Aunque se interrogó sobre muchos aspectos: estado del paciente, deterioro cognitivo, muerte y causa de la muerte, dado que no se realizó una supervisión clínica de todos los pacientes, sólo consideramos bien documentado si el paciente estaba vivo o muerto en el momento de la última llamada telefónica.

En primer lugar llama la atención el mal pronóstico global de nuestros enfermos. Un paciente que ha ingresado en el servicio de Medicina Interna (si excluimos aquellos que fallecieron en urgencias o en las primeras 24 horas del ingreso y los ingresos en cuidados intensivos que no han sido estudiados) no tiene una gran mortalidad durante el ingreso: 2,7% en los primeros 14 días y 6% en las 4 primeras semanas, sin embargo el 50% ha fallecido poco después de más de tres años. Este mal pronóstico afecta por igual a ambos sexos.

Uno de los datos que se relaciona de forma más estrecha con la mortalidad es obviamente la edad y sólo es igualado por el estado de nutrición. Pueden diferenciarse tres grupos de edad, uno, el de mejor supervivencia, constituido por los pacientes de 65 a 70 años, otro, con una supervivencia algo peor, el de los enfermos entre 70 y 85 años, y un tercero, de peor supervivencia, constituido por los pacientes de más de 85 años. Los enfermos de más de 90 años tienen después de tres años una supervivencia inferior al 20%.

Como ya se ha demostrado en diversos estudios (Hernández, Tormo, Tormo), el estado de nutrición es un factor de gran importancia en el pronóstico. Los pacientes con una alimentación irregular, con una peor valoración subjetiva del estado de nutrición, con un IMC inferior a 20 Kg/m², con disminución de la albúmina, de la prealbúmina, del recuento de linfocitos, del BUN y de la creatinina (presuntamente indicando una menor masa muscular), con disminución del ácido fólico, y con menores concentraciones de colesterol y de triglicéridos, tienen una peor supervivencia. El estado de nutrición es por una parte la base de los sistemas defensivos y por otra, quizás más importante en el sentido que nos ocupa, un estado de nutrición deteriorado puede ser expresión de un problema inflamatorio crónico.

También los pacientes con antecedentes de eventos vasculares: infarto de miocardio, ACV o fibrilación auricular tienen peor pronóstico, lo que no ocurre en el caso de insuficiencia cardíaca o EPOC. Ya hemos comentado que el grupo total tiene muy mal pronóstico y que aquí no se está comparando con un grupo de sanos, sino que se trata de pacientes pluripatológicos. Nuestro estudio no sirve para decir lo que es malo (absoluto), sino sólo para decir lo que es peor (relativo).

Algunos datos propios de la reacción de fase aguda como el aumento de los segmentados, la ya comentada disminución de las proteínas viscerales: albúmina y prealbúmina; y datos de disfunción de órganos como son la hipotensión arterial, el aumento de la creatinina, la hiponatremia, la disminución de la hemoglobina, el deterioro cognitivo y la disminución de la actividad de la protrombina también se relacionan con un peor pronóstico a largo plazo. Respecto a las enfermedades, algunos

resultados son obvios: la demencia, el cáncer, y la sepsis se asocian a un peor pronóstico. En cambio, la insuficiencia cardiaca congestiva no.

Nos centraremos ahora en la homocisteína que es el objetivo de nuestro estudio. Por lo menos, tres estudios epidemiológicos extensos avalan la capacidad de la hiperhomocisteinemia para predecir una disminución de la supervivencia a largo plazo. Bostom et al, 1999, siguen a 1933 sujetos ancianos (edad media 70 años) de la cohorte de Framingham. Después de una media de seguimiento de 10 años los sujetos con una homocisteína basal en el cuartil superior (más de $14.3 \mu\text{mol/l}$) tenían mayor mortalidad (por cualquier causa) respecto a los otros tres cuartiles. Kark et al (1999) estudian a 1788 residentes de Jerusalén mayores de 50 años a los que siguen entre 9 y 11 años. Encuentran un aumento de la mortalidad, tanto de causa vascular como no, en relación con una homocisteína superior a $14 \mu\text{mol/l}$ al comienzo del estudio. Los pacientes en el quintil más elevado tenían mayor mortalidad que los de los tres quintiles centrales y éstos que los del quintil inferior. Vollset et al (2001) estudian a 2127 varones y 2639 mujeres de la región de Hordaland (Noruega), cuya edad estaba entre 65 y 67 años. Tras una mediana de 4.1 años de seguimiento encuentran una relación estrecha entre el aumento de la cifra basal de homocisteína y la mortalidad por cualquier causa. En los tres estudios se realizaron ajustes controlando todas las posibles variables de confusión. Hay que destacar que en los tres estudios la tendencia es que la mortalidad comience a aumentar de forma progresiva a partir de las cifras más bajas de homocisteína.

En nuestro estudio el comportamiento de la homocisteína es distinto y se parece al de la creatinina o el BUN, variables en las que la aumenta mortalidad tanto por defecto como por exceso: por defecto debido a desnutrición y menor reserva de proteínas, por

exceso indicando la existencia de una insuficiencia renal. Lo mismo ocurre con la homocisteína que se relaciona con la mortalidad tanto por exceso como por defecto, pero con un efecto moderado, mucho menor que el que tienen la edad o el estado de nutrición. Cuando la homocisteína es superior a 15 $\mu\text{mol/l}$ (o al percentil 50) empeora el pronóstico, bien por riesgo vascular, bien por IRC o por bajo gasto. El mejor pronóstico lo tienen aquellos con una homocisteína entre 10 y 15 $\mu\text{mol/l}$ (percentiles 15-50). Sorprendentemente, la disminución de la homocisteína por debajo de 10 $\mu\text{mol/l}$ (percentil 15) empeora el pronóstico. ¿Porqué tienen una peor supervivencia los pacientes con homocisteína baja?

Los pacientes con homocisteína inferior a 10 (percentil 15) no son más viejos, sino al contrario, tienden a ser más jóvenes (edad media de 75 años). Lo más destacable es que tienen mayor número de leucocitos totales y de segmentados y que la albúmina está disminuida (cuando se compara con el resto de pacientes) lo que sugiere infección o al menos inflamación. Los pacientes con sepsis tienen la homocisteína más baja que los que no tienen sepsis. El estado de nutrición valorado mediante la VNS es peor comparado con los que están entre 10 y 15 (también es peor en los que tienen más de 15). Estos datos sugieren que se trata de pacientes con procesos inflamatorio-infecciosos, que a través de una reacción de fase aguda se acompañan de un peor estado de nutrición. Sería el proceso inflamatorio crónico el causante de la mayor mortalidad y la homocisteína actuaría como marcador de desnutrición (por su relación con la albúmina). Si la masa muscular y la albúmina disminuyen, la homocisteína también lo hace. En los últimos años al menos tres grupos de trabajo han relacionado las cifras bajas de homocisteína con una mayor mortalidad. En los tres casos los estudios han sido realizados en pacientes con insuficiencia renal crónica en hemodiálisis y, en dos de

ellos, la disminución de la homocisteína se ha relacionado con un peor estado de nutrición y disminución de la albúmina del suero. Sirrs et al (Vancouver, 1999), en un estudio destinado a analizar si la elevación de la homocisteína se relacionaba con trombosis en el acceso vascular en pacientes en hemodiálisis, refiere que en 88 enfermos seguidos durante 9 meses, además de encontrar una relación inversa entre homocisteína y los antecedentes de problemas en el acceso vascular, la homocisteína tenía una relación inversa con la mortalidad: cuanto más baja la homocisteína, mayor la mortalidad a corto plazo. Kalantar et al (UCLA, 2004) refieren 367 pacientes en hemodiálisis de mantenimiento, con una edad media de 54.5 años. La homocisteína media era de 24.4 $\mu\text{mol/l}$ y el 94% tenían una homocisteína superior a 13.5 $\mu\text{mol/l}$. La homocisteína correlacionaba con la albúmina y la prealbúmina. La mortalidad en el año siguiente fue mayor en aquellos cuya homocisteína basal se encontraba en el cuartil inferior en comparación con los otros tres cuartiles; atribuyen este hecho a la relación entre desnutrición y disminución de la homocisteína. Suliman et al (Estocolmo, 2000) estudian a 117 pacientes en hemodiálisis con una elevada prevalencia de malnutrición. La homocisteína correlacionaba directamente con la albúmina. Los pacientes con homocisteína menor de 24 $\mu\text{mol/l}$ tenían peor supervivencia. Relaciona estos hechos a través de un peor estado de nutrición, ingesta de proteínas y disminución de la albúmina sérica. También Suliman et al (2004) estudian a una cohorte de 250 nefrópatas a su entrada en diálisis, a los que siguen durante cuatro años. Los enfermos con problemas inflamatorios, diagnosticados por aumento de la PCR, tenían más baja la homocisteína y la albúmina sérica. La homocisteína correlacionaba de forma positiva con la albúmina y negativa con la PCR. Los enfermos con desnutrición y problemas inflamatorios tenían la homocisteína más baja que los que sólo tenían desnutrición y la supervivencia fue peor en los que tenían la homocisteína más baja. Estos estudios en pacientes con IRC

coinciden con lo antes expuesto de nuestros pacientes respecto a la hipótesis de inflamación (leucocitosis), hipoalbuminemia y desnutrición (VNS) como causas verdaderas del aumento de la mortalidad. En este sentido, cuando en nuestro estudio aplicamos la regresión de Cox controlando con el estado de nutrición, la homocisteína pierde toda su significación estadística (el estado de nutrición es peor en los que tienen menos de 10 y más de 15).

Destacamos, por paradójicos, dos hechos importantes en nuestro estudio: que la obesidad y el colesterol elevado no comporten un peor pronóstico y que la disminución de la homocisteína sí que lo haga. Kalantar et al (2004) comentan que en los pacientes en diálisis con frecuencia se desarrolla un síndrome de malnutrición asociada a inflamación, que aumenta la mortalidad. Y por otra parte que las consecuencias de la excesiva ingesta, el aumento del IMC y la obesidad, que en la población general se muestran perjudiciales, son beneficiosos en los pacientes en diálisis. Esta relación paradójica entre los factores de riesgo vascular (relacionados con el estado de nutrición) y el pronóstico se conoce como epidemiología inversa (Kalantar-Zadeh 2004, Curtis 2005). Este mismo fenómeno se aprecia en nuestros pacientes ingresados en un servicio general de medicina interna, ninguno de los cuales estaba en hemodiálisis pero en los que son frecuentes la desnutrición y los problemas inflamatorios. Observamos como es la desnutrición, la que se asocia a un mal pronóstico, siendo por eso datos de buen pronóstico un IMC alto, obesidad o hipercolesterolemia. No se quiere decir que la obesidad no sea mala, sólo que la desnutrición es peor. Dicho de otra manera: ingresados en un hospital por complicaciones médicas agudas, los enfermos con obesidad sobrevivirán en mayor porcentaje que los desnutridos. No es que la obesidad sea un factor beneficioso sino que la desnutrición lo es perjudicial. Nuestros resultados

vienen a generalizar en pacientes ingresados por problemas médicos generales lo que previamente se había descrito en pacientes en diálisis.

El peor pronóstico de las cifras bajas de homocisteína debe asociarse a ese síndrome de malnutrición, inflamación e hipoalbuminemia. Si la albúmina transporta a la mayor parte de la homocisteína y esta procede del metabolismo de las proteínas será lógico que correlacione de forma directa con ellas, y que también a través de ellas se relacione con la mortalidad.

La aparente discordancia entre los estudios epidemiológicos y el nuestro en relación con la homocisteína depende del enfoque respecto al momento que estemos considerando. La epidemiología, sea directa o inversa, debe considerarse en relación con el punto de partida. En sujetos de la población, aparentemente sanos, aunque sean de edad avanzada, el exceso de colesterol, la obesidad o el aumento de la homocisteína son perjudiciales y en teoría estamos considerando sólo esos factores. En cambio a partir del desarrollo de la enfermedad señalado en el tiempo por el ingreso en el hospital (punto de partida en nuestro caso), la desnutrición es un signo de mal pronóstico y, en comparación con ella, la obesidad y el aumento del colesterol pueden parecer beneficiosos.

Para terminar, diremos que debemos ser cuidadosos con la interpretación de las cifras bajas de homocisteína en enfermos hospitalizados, especialmente cuando exista infección, inflamación, desnutrición, hipoalbuminemia o leucocitosis. Por otra parte, la importancia de la hiperhomocisteinemia en la evolución de los pacientes hospitalizados de más de 65 años, aunque negativa, no parece ser grande.

El ingreso en el hospital, y más por una infección, no parece el momento apropiado para determinar la homocisteína como factor de riesgo vascular.

CONCLUSIONES

CONCLUSIONES.

1.- Encontramos una alta prevalencia de hiperhomocisteinemia en pacientes de 65 o más años hospitalizados en un servicio de MI: 47.5% igual o mayor a 15 $\mu\text{mol/l}$, con una concentración media de 16.49 $\mu\text{mol/l}$. Sin embargo, no encontramos diferencias con los controles de igual edad.

2.- Respecto a los factores de los que depende la homocisteína, no encontramos relación con el sexo, pero sí con la edad (mujeres), B12 (varones), fólico (mujeres), glucemia (varones), fructosamina (ambos sexos), BUN y creatinina (ambos sexos), albúmina y prealbúmina (varones), AMB y PB (mujeres), recuento de neutrófilos (varones) y Hb (varones). De forma independiente depende de ácido fólico, vitamina B12, creatinina, albúmina y recuento de neutrófilos.

3.- Son frecuentes los factores de riesgo vascular, HTA: 62%, diabetes: 45%, hiperlipemia: 35%, obesidad: 22% y tabaco: 28%; y los eventos vasculares, infarto de miocardio 11%, accidente cerebrovascular: 28% y enfermedad vascular periférica: 8%.

Ninguno de los factores de riesgo, ni de los eventos vasculares, se relaciona con un aumento de la homocisteína.

4.- Encontramos una alta prevalencia de insuficiencia cardiaca congestiva: 39%. Los enfermos con insuficiencia cardiaca tienen aumento de la homocisteína. Este aumento es similar en los que la ICC es consecuencia de una cardiopatía isquémica y en los que la causa es otra.

5.- El deterioro cognitivo, valorado por un test de Pfeiffer de más de 5 puntos, estaba presente en el 16.2% de los pacientes y se relacionó con mayores concentraciones de homocisteína.

6.- Destaca el mal pronóstico global de nuestros enfermos: el 50% ha fallecido después de poco más de tres años. Tienen un peor pronóstico la edad avanzada, desnutrición, antecedentes de infarto de miocardio, ACV, fibrilación auricular, datos de reacción de fase aguda como aumento de neutrófilos, disminución de las proteínas viscerales: albúmina, prealbúmina; datos de disfunción de órganos como hipotensión arterial, aumento de la creatinina, hiponatremia, disminución de la hemoglobina, deterioro cognitivo y disminución de la actividad de la protrombina, y finalmente, enfermedades como sepsis y cáncer.

7.- Los factores clásicos de riesgo vascular, HTA, hiperlipemia y obesidad no se asocian a un peor pronóstico. Al contrario, hipotensión, disminución de lípidos y desnutrición tienen una supervivencia más corta (epidemiología inversa).

8.- La homocisteína se relaciona con la mortalidad tanto por exceso como por defecto, pero con un efecto moderadamente intenso y mucho menor que el que tienen la edad o el estado de nutrición. Cuando la homocisteína está por encima del percentil 50 empeora el pronóstico. El mejor pronóstico lo tienen aquellos con una homocisteína entre los percentiles 15 y 50. De forma paradójica, la disminución de la homocisteína por debajo del percentil 15 empeora el pronóstico. Los pacientes con sepsis, hipoalbuminemia o aumento de neutrófilos tienen disminución de la homocisteína. Estos datos sugieren que la disminución de la homocisteína puede ser debida a procesos infecciosos inflamatorios, que a través de una reacción de fase aguda se acompañan de un peor estado de nutrición y pueden empeorar el pronóstico.

9.- La homocisteína no tiene valor pronóstico independiente. En el análisis de supervivencia con covariantes tuvieron valor predictivo independiente: BUN inferior a 6 mg/dl, cáncer activo, edad mayor de 85 años, desnutrición, recuento de linfocitos menor de 1500/mm³, hiponatremia (<132) y disminución de la protrombina (<70%).

10.- El ingreso en el hospital, especialmente si es por un proceso infeccioso o inflamatorio, no parece el momento adecuado para determinar la homocisteína como factor de riesgo vascular.

BIBLIOGRAFÍA.

BIBLIOGRAFÍA.

Adachi H, Iriá Y, Fujiura Y, Matsuoka H, Satoh A, Imaizumi T.

Plasma homocysteine levels and atherosclerosis in Japan.

Stroke 2002; 33: 2177-81.

Aguilera A, Sánchez J A, Bajo M, Ruiz M L, Álvarez V, Del Peso G et al.

Malnutrition-inflammation syndrome is associated with endothelial dysfunction in peritoneal dialysis patients.

Adv Perit Dial 2003;19: 240-5.

Alemán M R, Santolaria F, Batista N, De la Vega M J, González E, Milena A et al.

Leptin role in advanced lung cancer. A mediator of the acute phase response or a marker of the status of nutrition?

Cytokine 2002; 19: 21-6.

Anderson J L, Jensen K R, Carlquist J F, Bair T L, Horne B D, Muhlestein J B et al.

Effect of folic acid fortification of food on homocysteine related mortality.

Am J Med 2004; 116: 158-64.

Ardawi M S, Rouzi A A, Qari M H.

Influence of age, sex, folate and vitamin B12 status on plasma homocysteine in Saudis.

Saudi Med J 2002; 23: 959-68.

Aronow WS, Ahn C.

Association between plasma homocysteine and coronary artery disease in older persons.

Am J Cardiol 1997; 80: 1216-8.

Aronow WS, Ahn C.

Association between plasma homocysteine and peripheral arterial disease in older persons.
Coron Artery Dis 1998; 9: 49-50.

Aronow WS, Ahn C, Gutstein H.

Increased plasma homocysteine is an independent predictor of new atherothrombotic brain infarction in older persons.
Am J Cardiol 2000; 86: 585-6.

Aronow WS, Ahn C.

Increased plasma homocysteine is an independent predictor of new coronary events in older persons.
Am J Cardiol 2000; 86: 346-7.

Aronow W S and Ahn C.

Increased plasma homocysteine is an independent predictor of new coronary events in older persons.
Am J Cardiol 2002; 86: 346-7.

Aronow W S.

The association with atherosclerotic vascular disease in older persons.
Geriatric 2003; 58: 22-28.

Barba R, Martínez S, Rodríguez E, Condal M, Vivancos J, Del Ser T.

Poststroke dementia. Clinical features and risk factors.
Stroke 2000; 31: 1494-1501.

Bautista L E, Arenas I A, Peñuela A, Martínez L.

Total plasma homocysteine level and risk of cardiovascular disease.
A meta-analysis of prospective cohort studies.
J Clin Epidemiol 2002; 55: 882-887.

Blackburn G L, Bistran B R, Maini B S.

Nutritional and metabolic assessment of the hospitalized patient.

JPEN 1977; 1: 11-22.

Bostom A G, Rosenberg I H, Silbershatz H, Jacques P F, Jacob S, D'Agostino R B et al.

Nonfasting plasma homocysteine levels and stroke incidence in elderly persons. The Framingham Study.

Ann Intern Med 1999; 131: 352-355.

Bostom A G, Silbershatz H, Rosenberg I H, Selhub J, D'Agostino R B, Wolf P A et al.

Nonfasting plasma total homocysteine levels and all cause and cardiovascular disease mortality in elderly Framingham men and women.

Ann Intern Med 1999; 159: 1077-80.

Bostom AG, Selhub J, Jacques PF, Rosenberg IH.

Power shortage: Clinical trials testing the "homocysteine hypothesis" against a background of folic acid-fortified cereal grain flour.

Ann Intern Med 2001;135: 133-7.

Bottiglieri T, Parnetti L, Arning E, Ortiz T, Amici S, Lanari A et al.

Plasma total homocysteine levels and the C677T mutation in the methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) gene: a study in an Italian population with dementia.

Mech Ageing Dev 2001; 122: 2013-23.

Bots M L, Launer L J, Lindermans J, Hoes A W, Hofman A, Witteman J C et al.

Homocysteine and short-term risk of myocardial infarction and stroke in the elderly. The Rotterdam Study.

Arch Intern Med 1999; 159: 38-44.

Boysen G, Brander T, Christensen H, Gideon R, Truelsen T.

Homocysteine and risk of recurrent stroke.

Stroke 2003; 34: 1258-61.

Brattstrom L, Wilcken D E.

Homocysteine and cardiovascular disease: cause or effect?

Am J Clin Nutr 2000; 72: 315-23.

Buccianti G, Baragetti I, Bamont F, Furiani S, Doriget V, Patrosso C.

Plasma homocysteine levels and cardiovascular mortality in patients with end-stage renal disease.

J Nephrol 2004; 17: 405-10.

Budge M M, De Jager C, Hogervorst E, Smith A D.

Total plasma homocysteine, age, systolic blood pressure, and cognitive performance in older people.

J Am Geriatr Soc 2002; 50: 2014-8.

Carmel R and James J.

Alcohol abuse: an important cause of severe hyperhomocysteinemia.

Nutr Rev 2002; 60: 215-221.

Christen W G, Ajani U A, Glynn R J, Hennekens C H.

Blood levels of homocysteine and increased risks of cardiovascular disease: causal or casual?.

Arch Intern Med 2000; 28: 422-34.

Clarke R, Smith A D, Jobst K A, Refsum H, Sutton L, Ueland PM.

Folate, vitamin B12, and serum total homocysteine levels in confirmed Alzheimer disease.

Arch Neurol 1998; 55: 1449-55.

Clarke R and Stansbie D.

Assessment of homocysteine as a cardiovascular risk factor clinical practice.

Ann Clin Biochem 2001; 38: 624-32.

Clarke R, Evans J G, Schneede J, Nexo E, Bates C, Fletcher A et al.

Vitamin B12 and folate deficiency in later life.

Age Ageing 2004; 33: 34-41.

Cook R C, Tupper J K, Parker S.

Effect of immunosuppressive therapy, serum creatinine, and time after transplant on plasma total homocysteine in patients following heart transplantation.

J Heart Lung Transplant 1999; 18: 420-24.

Cook G E, Eaton G M, Whitby G, Kennedy R A, Binkley P F, Moeschberger M L et al.

Plasma atherogenic markers in congestive heart failure and posttransplant heart patients.

J Am Coll Cardiol 2000; 36: 509-16.

Curtis J P, Selter J G, Wang Y.

The Obesity Paradox. Body Mass Index and Outcomes in Patients With Heart Failure.

Arch Intern Med 2005; 165: 55-61.

De Bree A, Verschuren M M, Blom H J, Nadeau M, Trijbels F J, Kromhout D.

Coronary heart disease mortality, plasma homocysteine, and B-vitamins: a prospective study.

Atherosclerosis 2003; 166: 369-77.

De la Iglesia J M, Herrero K D, Onís M C, Taberna C A, Colomer C A, Luque R.

Adaptación y validación al castellano del cuestionario de Pfeiffer (SPMSQ) para detectar la existencia de deterioro cognitivo en personas mayores de 65 años.

Med Clin (Barc) 2001; 117: 129-34.

De la Vega M J, Santolaria F, González E, Alemán M R, Milena A, Martínez A et al.

High prevalence of hyperhomocysteinemia in chronic alcoholism: the importance of the thermolabile form of the enzyme methylenetetrahydrofolate reductase.

Alcohol 2001; 5: 59-67.

Delport R.

Hyperhomocysteinemia, related vitamins and dementias.

J Nutr Health Aging 2000; 4: 195-6.

Den Heijer M, Rosendaal F R, Blom H J.

Hyperhomocysteinemia and venous thrombosis: a meta-analysis.

Thromb Haemost 1998; 80: 874-7.

Dhajuria A, Houston DS.

Induction of monocyte tissue factor expression by homocysteine: a possible mechanism for thrombosis.

Blood 2000; 96: 966-972.

Dronenberg F.

Homocysteine, lipoprotein a and fibrinogen: metabolic risk factors for cardiovascular complications of chronic renal disease.

Curr Opin Nephrol Hypertens 1998; 7: 271-8.

Ducloux D, Motte G, Challier B, Gibey R, Chalopin J M.

Serum total homocysteine and cardiovascular disease occurrence in chronic, stable renal transplant recipients: a prospective study.

J Am Soc Nephrol 2000; 11: 134-7.

Duthie S J, Whalley L J, Collins A R, Leaper S, Berger K and Deary I.

Homocysteine, B vitamin status, and cognitive function in the elderly.

Am J Clin Nutr 2002; 75: 908-13.

Fanapour P C, Yug B, Kochar M S.

Hyperhomocysteinemia: an additional cardiovascular risk factor.

WMJ 1999; 98: 51-4.

Flicker L A, Vasikaran S D, Thomas J, Acres J D, Norman P E, Jamrozik K et al.
Homocysteine and vitamin status in older people in Perth.
Med J Aust 2004; 180: 539-44.

Francis M E, Eggers P W, Hostetter T H, Briggs J P.
Association between serum homocysteine and markers of impaired kidney function in adults in the United States.
Kidney Int 2004; 66: 303-12.

Friedman A N, Bostom A G, Selhub J, Levery A S and Rosenberg I H.
The Kidney and homocysteine metabolism.
J Am Soc Nephrol 2001; 12: 81-89.

González F, Porta R, Herrero A.
Resultados del estudio antropométrico de la población canaria adulta.
Nutrición Hospitalaria 1990; 5: 238-47.

Graban A.
Hyperhomocysteinemia in patients with dementia.
Neurol Neurochir Pol 2003; 37: 879-87.

Hak A E, Polderman K H, Westendorp I C, Jacobs C, Hofman A, Witteman J et al.
Increased plasma homocysteine after menopause.
Atherosclerosis 2000; 149:163-168.

Harpel PC, Zhang X, Borth W.
Homocysteine and hemostasis: pathogenic mechanisms predisposing to thrombosis.
J Nutr 1996; 126: 1285-89.

Henning B F, Riezler R, Tepel M, Langer K, Raidt H, Graefe U, Didek W.
Evidence of altered homocysteine metabolism in chronic renal failure.
Nephron 1999; 83: 314-22.

Hernández Plasencia D, Santolaria F, Hernández García M, González Reimers E, Batista N, Jorge J et al.

Subjective Nutritional Assessment and short term prognosis.

J Nutr Med 1991; 2: 151-162.

Herrmann W, Knapp J P.

Hyperhomocysteinemia: a new risk factor for degenerative diseases.

Clin Lab 2002; 48: 471-81.

Homocysteine Studies Collaboration.

Homocysteine and risk of ischemic heart disease and stroke: a meta-analysis.

JAMA 2002; 288: 2015-22.

Hoogeveen E K, Costéense P J, Jacobs C, Dekker J M, Nijpels G, Heine R S et al.

Hyperhomocysteinemia increases risk of death, especially in type 2 diabetes.

Circulation 2000; 101: 1506-11.

Howard V J, Sides E G, Newman G C, Cohen S N, Howard G, Malinow M R et al.

Changes in plasma homocysteine in the acute phase after stroke.

Stroke 2002; 32: 473-478.

Ingenbleek Y, Hardillier E and Jung L.

Subclinical protein malnutrition is a determinant of hyperhomocysteinemia.

Nutrition 2002; 18: 40-46.

Jacobsen DW.

Homocysteine and vitamins in cardiovascular disease.

Clin Chem 1998; 44:1833-43.

James F T, Malinow M R, Chambless L E, Spence J D, Pettigrew L C, Howard V J et al.
Lowering homocysteine in patients with ischemic stroke to prevent recurrent stroke,
myocardial infarction, and death: the Vitamin Intervention for Stroke Prevention (VISP)
randomized controlled trial.
JAMA 2004; 291:565-75.

Janson J J, Galarza C R, Murúa A, Quintana I, Prygoda P A, Waisman G et al.
Prevalence of hyperhomocysteinemia in an elderly population.
Am J Hypertens 2002; 15: 394-7.

Jeffrey L. Anderson.
Effect of folic acid fortification of food on homocysteine-related mortality.
Am J Med 2004; 158-64.

Kado D M, MD, Bucur A, Selhub J, Rowe J W, Seeman T.
Homocysteine levels and decline in Physical function: Mac Athur Studies of successful
aging.
Am J Med 2002; 113: 537-42.

Kalantar Z K, Ikizler T A, Block G, Avram M M, Kopple J D.
Malnutrition-inflammation complex syndrome in dialysis patients: causes and consequences.
Am J Kidney Dis 2003; 42: 864-81.

Kalantar-Zadeh K, Block G, Horwich T, Foranow G C.
Reverse Epidemiology of Conventional Cardiovascular Risk Factors in Patients With
Chronic Heart Failure.
J Am Coll Card 2004; 43:1439-44.

Kalantar-Zadeh K, Block G, Humphreys M H.
Reverse epidemiology of cardiovascular risk factors in maintenance dialysis patients.
Kidney Int 2003; 63 :793-808.

Kalantar-Zadeh K, Stenvinkel P, Pillon L, and Kopple J D.

Inflammation and nutrition in renal insufficiency.

Adv Ren Replace Ther 2003; 10: 155-169.

Kalantar-Zadeh K, Block G, Humphrays M H, McAllister C J, Kopple J D.

A low, rather than a high, total plasma homocysteine is an indicator of poor outcome in hemodialysis patients.

J Am Soc Nephrol 2004; 15: 442-53.

Kalantar Zadeh K, Fouque D, Kopple JD.

Outcome research, nutrition, and reverse epidemiology in maintenance dialysis patients.

J Rev Nutr 2004; 14: 64-71.

Kalmijn S, Launer L J, Lindemans J, Bots M L, Hofman A, Breteler M M.

Total homocysteine and cognitive decline in a community-based sample of elderly subjects: the Rotterdam Study.

Am J Epidemiol 1999; 150: 283-9.

Kark J D, Selhub J, Addler B, Gofin J, Abramson J H, Friedman G et al.

Nonfasting plasma total homocysteine level and mortality in aged and elderly men and women in Jerusalem.

Ann Intern Med 1999; 131: 321-30.

Kobori Y, Tanaka N, Matsuoka O, Aikawa M, Shindo N, Kobayashi T et al.

Influence of serum homocysteine level on coronary atherosclerosis in Japanese.

J Cardiol 2004; 43: 223-9.

Korczyn A D.

Homocysteine, stroke and dementia.

Stroke 2002; 33: 2343-4.

Lee B J, Lin P T, Liaw Y P, Chang S J, Cheng C H and Huang Y C.

Homocysteine and risk of coronary artery disease: folate is the important determinant of plasma homocysteine concentration.

Nutrition 2003; 19: 577-583.

Lentz SR, Sadler JE.

Inhibition of thrombomodulin surface expresión and protein C activation by the thrombogenic agent homocysteine.

J Clin Invest 1991; 88: 1906-14.

Leon A Flicker, et al.

Homocysteine and vitamin status in older people in Perth.

MJA 2004; 180: 539-44.

Lim A, Sengupta S, Mc Comb M E, Theberge R, Wilson W G, Castello C E et al.

In vitro and in vivo interactions of homocysteine with Human plasma transthyretin.

J Biol Chem 2003; 278: 49707-13.

Lim H S, Heo Y R.

Plasma total homocysteine, folate, and vitamin B12 status in Korean adults.

J Nutr Sci Vitaminol 2002; 48: 290-7.

Lind P, Hedblad B, Hultberg B.

Risk of myocardial infarction in relation to plasma levels of homocysteine and inflammation-sensitive proteins: a long-term nested case-control study.

Angiology 2003; 54: 401-10.

Lindgren A, Brattstrom L, Norrving Bo, Hultberg B, Andersson A, Johansson B.

Plasma homocysteine in the acute and convalescent phases after stroke.

Stroke 1995; 86: 795-800.

Mc Cully K S, Wilcken D E, Clarke R, Boushey C J, Danesh J, Clarke R et al.
Homocysteine and risk of ischemic heart disease and stroke.
JAMA 2002; 288: 2015-23.

McIlroy S P, Dynan K B, Lawson J T, Patterson Ch C, Passmore P.
Moderately elevated plasma homocysteine, methylenetetrahydrofolate reductase genotype, and risk for stroke, vascular dementia, and Alzheimer disease in Northern Ireland.
Stroke 2002; 33: 2351-6.

Malinow M R, Boston A G, Krauss R M.
Homocysteine, diet, and cardiovascular diseases.
Circulation 1999; 99:178-182.

Malinow M R, Krauss R M.
Plasma concentrations fo total homocysteine predict mortality risk.
Am J Clin Nutr 2001; 74-8.

Mangoni A A, Jackson S.
Homocysteine and cardiovascular disease: current evidence and future prospects.
Am J Med 2002; 112: 556-65.

Marengoni A, Cossi S, De Martinis M, Calabrese P A, Orini S, Grassi V.
Homocysteine and disability in hospitalized geriatric patients.
Metabolism 2004; 53: 1016-20.

Mark P. Mattson, Inna I. Kruman, Wenzhen Duan.
Folic acid and homocysteine in age-related disease.
Ageing Res Rev 2002; 1: 95-111.

Martin F, Santolaria F, Batista N, Milena A, Gonzalez-Reimers E, Brito MJ et al.
Cytokine levels (IL-6 and IFN-gamma), acute phase response and nutritional status as prognostic factors in lung cancer.
Cytokine 1999; 11:80-6.

Martínez J, Dueñas R, Onís M C.
Adaptación y validación al castellano del cuestionario de Pfeiffer (SPMSQ) para detectar la existencia de deterioro cognitivo en personas mayores de 65 años.
Med Clín (Barc) 2001; 117: 129-34.

Matetzky S, Freimark D, Ben-Ami S, Goldenberg I, Leor J, Doolnam R et al.
Association of elevated homocysteine levels with a higher risk of recurrent coronary events and mortality in patients with acute myocardial infarction.
Arch Intern Med 2003; 163: 1933-37.

Matsui T, Arai H, Yuzuriha T, Yao H, Miura M, Hashimoto S et al.
Elevated plasma homocysteine levels and risk of silent brain infarction in elderly people.
Stroke 2001; 32: 1116-9.

Mattson M P, Kruman I I, Duan W.
Folic acid and homocysteine in age-related disease.
Ageing Res Rev 2002; 1: 95-111.

Meiklejohn D J, Vickers M A, Dijkhuisen R, Greaves M.
Plasma homocysteine concentrations in the acute and convalescent periods of atherothrombotic stroke.
Stroke 2001; 39: 57-62.

Menéndez A y Britto J E.
Metabolismo de la homocisteína y su relación con la aterosclerosis.
Rev Cubana Invest Biomed 1999; 18: 155-68.

- Miller J W, Green R, Ramos M I, Allen L H, Mungas D M, Jagust WJ et al.
Homocysteine and cognitive function in the Sacramento Area Latino Study on Aging.
Am J Clin Nutr 2003; 78: 441-7.
- Miner S E, Evroski J, Cole D E.
Clinical chemistry and molecular biology of homocysteine metabolism.
Clin Biochem 1997; 30: 189-201.
- Moleerergpoom W, Sura T, Sritara P.
Association between serum homocysteine, folate and B12 concentration with coronary artery disease in Thai patients.
J Med Assoc Thai 2004; 87: 674-8.
- Montaudon S N, Parrot F, Balas D, Bouzigon E, Rainfray M, Emeriau J P.
Prevalence and mechanisms of hyperhomocysteinemia in elderly hospitalized patients.
J Nutr Health Aging 2003; 7: 111-6.
- Morales P, González Reimers E, Santolaria F.
Estado nutricional, deterioro funcional, y mortalidad a medio plazo de ancianos institucionalizados.
Rev Esp Geriatr Gerontol 1991; 26: 177-186.
- Moustapha A, Robinson K.
High plasma homocysteine: a risk factor for vascular disease in the elderly.
Coron Artery Dis 1998; 9: 725-30.
- Moustapha A, Naso A, Nahlawi M, Gupta A, Anheart K L, Jacobsen D W et al.
Prospective study of hyperhomocysteinemia as an adverse cardiovascular risk factor in end stage renal disease.
Circulation 1998; 36: 138-41.

- Nahlawi M, Seshadri N, Boparai N, Naso A, Jacobsen D W, Mc Carthy P et al.
Usefulness of plasma vitamin B6, B12, folate, homocysteine and creatinine in predicting outcomes in Herat transplant recipients.
Am J Card 2003; 89: 834-37.
- Nilsson S E, Evrin P E, Tryding N, Berg S, Mcclearn G, Johanssen B.
Biochemical values in persons older than 82 years of age: report from a population-based study of twins.
J Clin Invest 2003; 63: 1-14.
- Nurk E, Tell G S, Vollset S E, Nygard O, Refsum H, Ueland P M.
Plasma total homocysteine and hospitalizations for cardiovascular disease. The Hordaland Homocysteine Study.
Arch Intern Med 2002; 162: 1374-81.
- Nygaard O, Vollset S E, Refsum H, Stensvold I.
Total plasma homocysteine and cardiovascular risk profile- The Hordaland Homocysteine Study.
JAMA 1995; 274: 1526-33.
- Ohkawara E, Nohara Y, Kanno Y, Suzuki H, Matsumoto G, Kinoshita T et al.
Fructosamine assay using albumin extracted from serum.
Biol Pharm Bull 2002; 25: 1121-24.
- Omland T, Samuelsson A, Hartford M, Herlitz J, Karlsson T, Christensen B et al.
Serum homocysteine concentration as a indicator of survival in patients with acute coronary syndromes.
Arch Intern Med 2000; 160: 1834-40.
- Perna A F, Ingrosso D, Satta E, Lombardi C, Acanfora F, De Santo N.
Homocysteine metabolism in renal failure.
Curr Opin Clin Nutr Metab Care 2004; 7: 53-7.

Pfeiffer E.

A Short portable mental status questionnaire for the assessment of organic brain deficit in elderly patients.

J Am Geriatr Soc 1975; 23: 433-41.

Pruefer D, Scalia R, Lefer AM.

Homocysteine provokes leukocyte- endothelium interaction by downregulation of nitric oxide.

Gen Pharmacol 1999; 33: 487-98.

Ravaglia G, Forti P, Maioli F, Vettori C, Grossi G, Bargossi A M et al.

Elevated plasma homocysteine levels in centenarians are not associated with cognitive impairment.

Mech Ageing Dev 2000; 121: 251-61.

Ravaglia G, Forti P, Maioli F, Muscari A, Scchetti L, Arnone G et al.

Homocysteine and cognitive function in healthy elderly community dwellers in Italy.

Am J Clin Nutr 2003; 77: 668-73.

Ravaglia , Forti P, Maioli F.

Homocysteine and cognitive performance in healthy elderly subjects.

Arch Gerontol Geriatr. 2004; Suppl 9: 349-357.

Rodríguez A, Santolaria F, González E, Batista N, Jorge J A.

The evaluation of nutritional status in general medical patients.

Clin Nutr 1988; 7: 177-181.

Russo G T, Friso S, Jacques P F, Rogers G, Cucionotta D, Wilson PW et al.

Age and gender affect the relation between methylenetetrahydrofolate reductase C 677 T genotype and fasting plasma homocysteine concentrations in the Framingham Study Cohort.

J Nutr 2003; 3416-21.

- Sachdev P S, Valenzuela M J, Wang X L, Looi J C, Brodaty H.
Relationship between plasma homocysteine levels and brain atrophy in healthy elderly individuals.
Neurology 2002; 58: 1539-41.
- Sachdev P S, Valenzuela M J, Brodaty H, Wang X L, Looi J, Lorentz L et al.
Homocysteine as a risk factor for cognitive impairment in stroke patients.
Dement Geriatric Cogn Disord 2003; 15: 155-62.
- Salles-Montaudon N, Parrot F, Balas D, Bouzigon E, Rainfray M, Emeriau J P.
Prevalence and mechanisms of hyperhomocysteinemia in elderly hospitalized patients.
J Nutr Health Aging 2003; 7: 111-6.
- Samuelsson O, Lee D M, Attman P O, Knight G C, Mullen J K, Larsson R, Mulec H et al.
The plasma levels of homocysteine are elevated in moderate renal insufficiency but do not predict the rate of progression.
Nephron. 1999; 82: 306-11.
- Sassi S, Cosmi B, Palareti G, Legnani C, Grossi G, Musolesi S et al.
Influence of age, sex and vitamin status on fasting and post-methionine load plasma homocysteine levels.
Haematologica 2002; 87: 957-64.
- Schofield R S, Wessel T R, Walker T C, Cleeton T S, Hill J A, Aranda J M.
Hyperhomocysteinemia in patients with Heart failure referred for cardiac transplantation: preliminary observations.
Clin Cardiol 2003; 26: 407-10.
- Schwammenthal Y, Tanne D.
Homocysteine, B-vitamin supplementation, and stroke prevention: from observational to interventional trials.
Lancet Neurol 2004; 3: 493-5.

Selhub J, Jacques P F, Bostom A G.

Association between plasma homocysteine concentrations and extracranial carotid-artery stenosis.

N Engl J Med 1995; 332: 286-91.

Selhub J, Jacques P F, Rosenberg I H, Rogers G, Bowman B A, Gunter E W et al.

Serum total homocysteine concentration in the third National health and nutrition examination survey (1191-1994) population reference ranges and contribution of vitamin status to high serum concentrations.

Ann Intern Med 1999; 131: 331-339.

Sengupta S, Wehbe Ch, Majors A K, Ketterer M E, Dibello P M and Jabosten D W.

Relative roles of albumin and ceruloplasmin in the formation of homocysteine, homocysteine-cysteine-mixed disulfide, and cystine in circulation.

J Biol Chem 2001; 276: 46896-904.

Senni M, Tribouilloy Ch M , Rodeheffer R J.

Congestive heart failure in the community. A study of all incident cases in Olmsted county, Minnesota, in 1991.

Circulation 1998; 98: 2282-9.

Seshadri S, Beiser A, Selhub J, Jacques P, Rosenberg I, D'Agostino R B et al.

Plasma homocysteine as a risk factor for dementia and Alzheimer's disease.

N Engl J Med 2002; 346: 476-83.

Sirrs S, Duncan L, Djurdjev O, Nussbaumer G, Ganz G, Frohlich J, Levin A.

Homocysteine and vascular access complications in haemodialysis patients: insights into a complex metabolic relationship.

Nephrol Dial Transplant 1999; 14: 738-43.

Soinio M, MD; Marniemi J, Laakso M, Letho S, and Ronnema T.

Elevated plasma homocysteine level is an independent predictor of coronary heart disease events in patients with type 2 diabetes mellitus.

Ann Intern Med 2004; 140: 94-100.

Stanger O, Herrmann W, Pietrzik K, Fowler B, Geisel J, Dierkes J et al.

Clinical use and rational management of homocysteine, folic acid and B vitamins in cardiovascular and thrombotic diseases.

Z Dardiol 2004; 93: 439-53.

Starkebaum G, Harlan JM.

Endothelial cell injury due to copper-catalyzed hydrogen peroxide generation from homocysteine.

J Clin Invest 1986; 77: 1370-76.

Stehouwer C D, Weijenberg M P, Van Den Berg M, Jakobs C, Feskens E J, Kromhout D.

Serum homocysteine and risk of coronary heart disease and cerebrovascular disease in elderly men: a 10-year follow-up.

Arterioscler Thromb Vasc Biol 1998; 18: 1895-901.

Strassburg A, Krems C, Luhrmann P M, Hartmann B, Neuhauser-Berthold M.

Effect of age on plasma homocysteine concentrations in young and elderly subjects considering serum vitamin concentration and different lifestyle factors.

Int J Vital Nutr Res 2004; 74: 129-36.

Suliman M E, Qureshi A R, Barany P, Stenvinkel P, Divino J C, Anderstam B A et al.

Hyperhomocysteinemia, nutritional status, and cardiovascular disease in hemodialysis patients.

Kidney Int 2000; 57:1727-35.

Suliman M E, Lindholm B, Barany P, Bergstrom J.

Hyperhomocysteinemia in chronic renal failure patients: relation to nutritional status and cardiovascular disease.

Clin Chem Lab Med 2001; 39: 734-8.

Suliman ME, Lindholm B, Barany P, Bergstrom J.

Hyperhomocysteinemia in chronic renal failure patients: relation to nutritional status and cardiovascular disease.

Clin Chem Lab Med 2001;39: 734-8.

Suliman M E, Lindholm B, Barany P, Bergstrom J.

Hyperhomocysteinemia in chronic renal failure patients: relation to nutritional status and cardiovascular disease.

Clin Chem Lab Med 2001; 39: 734-8.

Sulliman M E, Stenvinkel P, Barany P, Heimbürger O, Anderstam B, Lindholm B et al.

Hyperhomocysteinemia and its relationship to cardiovascular disease in ESRD: influence of hypoalbuminemia, malnutrition inflammation and diabetes mellitus.

Am J Kidney Dis 2003; 41: 89-95.

Suliman M E, Stenvinkel P, Qureshi A R, Barany P, Heimbürger O, Anderstam B et al.

Hyperhomocysteinemia in relation to plasma free amino acids, biomarkers of inflammation and mortality in patients with chronic kidney disease starting dialysis therapy.

Am J Kidney Dis 2004; 44:455-65.

Suliman ME, Qureshi AR, Barany P, Stenvinkel P, Filho JC, Anderstam B et al.

Hyperhomocysteinemia, nutritional status, and cardiovascular disease in hemodialysis patients.

Kidney Int 2000; 57: 1727-35.

Temple M E, Luzier A B, Kazierad D J.

Homocysteine as a risk factor for atherosclerosis.

Ann Pharmacother 2000; 34: 57-65.

Toole J F, Malinow M R, Chambless L E, Spence J D, Pettigrew L C, Howard V J et al.
Lowering homocysteine in patients with ischemic stroke to prevent recurrent stroke,
myocardial infarction, and death: the Vitamin Intervention for Stroke Prevention (VISP)
randomized controlled trial.
JAMA 2004; 291:565-75.

Tormo A, Santolaria F, González E, Oramas J, Rodríguez E, Rodríguez F et al.
Short-term prognostic value of subjective nutritional assessment in general medical
patients.
J Nutr Med 1994; 4: 287-295.

Tormo A, Santolaria F, Milena A, González E, Rodríguez M, Rodríguez F et al.
Valor pronóstico del estado de nutrición y de las citoquinas proinflamatorias (IL-1, TNF" e
IL-6) en pacientes graves.
An Med Interna 1999; 16: 562-568.

Ubbink J B, Path M R.
Physiologic Mechanisms to maintain methionine status during protein malnutrition.
Nutrition 2002; 18: 96-7.

Ueland P M, Refsum H, Beresford S A, and Vollset S E.
The controversy over homocysteine and cardiovascular risk.
Am J Clin Nutr 2000; 72: 324-32.

Ueland P M, Helga Refsum, Shirley AA Beresford, and Stein Emil Vollset.
The controversy over homocysteine and cardiovascular risk.
Am J Clin Nutr 2000; 72: 324-32.

Vasan R S, Beisen A, D'Agostino R B, Levy D, Selhub J, Jacques P F et al.
Plasma homocysteine and risk for congestive Heart failure in adults without prior myocardial
infarction.
JAMA 2003; 289: 1251-7.

Ventura P, Panini R, Verlato C, Scarpetta G, Salvioli G.

Hyperhomocysteinemia and related factors in 600 hospitalized elderly subjects.

Metabolism 2001; 50: 1466-71.

Vogel R A, Benitz R M.

Noninvasive assessment of cardiovascular risk: from Framingham to the future.

Rev Cardiovasc Med 2000: 34-42.

Vollset S E, Refsum H, Tuerdal A, Nygard O, Nordrehaug J E, Tell G S et al.

Plasma total homocysteine and cardiovascular and noncardiovascular mortality: the

Hordaland Homocysteine Study.

Am J Clin Nutr 2001; 74: 130-36.

Vychytil A, Fodinger M, Wolfl G, Enzenberger B, Auinger M, Prischl F et al.

Major determinants of hyperhomocysteinemia in peritoneal dialysis patients.

Kidney Int 1998; 53:1775-82.

Wald N J, Watt H C, Law M R, Weir D G, McPartlin J, Scott J M.

Homocysteine and ischemic heart disease: results of a prospective study with implications regarding prevention.

Arch Intern Med 1998; 158: 862-7.

Wald D S, Bishop L, Wald N J, Law M, Hennessy E, Weir D et al.

Randomized trial of folic acid supplementation and serum homocysteine levels

Arch Intern Med 2001;161:695-700.

Walters M, Hermann S, and Hahn A.

B vitamin status and concentration of H and methylmalonic acid in elderly German women.

Am J Clin Nutr 2003; 78: 765-72.

Welch GN, Loscalzo J.

Homocysteine and atherothrombosis.

N Engl J Med 1998; 338: 1042-50.

Wilson P W.

Homocysteine and coronary heart disease.

JAMA 2002; 288: 2042-3.

Wolters M, Germann S and Hahn A.

B vitamin status and concentrations of homocysteine and methylmalonic acid in elderly German women.

Am J Clin Nutr 2003; 78: 765-72.

Wright C B, Lee H S, Paik M C, Stabler S P , Allen R H, Sacco R L.

Total homocysteine and cognition in a tri-ethnic cohort: the Northern Manhattan Study.

Neurology 2004; 63: 254-60.