

La hiperhomocisteinemia como factor de riesgo en las enfermedades vasculares obstructiva

Hyperhomocysteinemia as a Risk Factor in Obstructive Vascular Diseases

Reynaldo Denis de Armas^{1*} <https://orcid.org/0000-0002-1853-3871>

Wilfredo Torres Yribar¹ <https://orcid.org/0000-0001-5644-8689>

Kali Cepero Llauger¹ <https://orcid.org/0000-0001-8159-8953>

Celia Ángela Alonso Rodríguez¹ <https://orcid.org/0000-0003-2242-8617>

¹Hospital Clínico Quirúrgico Docente Hermanos Ameijeiras. La Habana, Cuba.

* Autor para la correspondencia: secvdm@hha.sld.cu

RESUMEN

Introducción: La homocisteína es considerada como un factor aterogénico en diversas patologías como las enfermedades cardiovasculares y cerebrovasculares. La hiperhomocisteinemia es una condición de causa variable como factor de riesgo en las enfermedades vasculares obstructivas.

Objetivo: Estudiar el aumento de los niveles de homocisteína en sangre como indicador de riesgo de las enfermedades vasculares obstructivas.

Métodos: Se realizó un estudio prospectivo-analítico de las variaciones de los niveles séricos de hemograma completo en pacientes, con diagnóstico de enfermedades vasculares obstructivas ingresados en el Hospital Hermanos Ameijeiras en el año 2022. La muestra estuvo comprendida por 100 pacientes. La confiabilidad fue un 95 %, el poder estadístico de 80 % y un 25 % de la exposición al factor a evaluar, un *odds ratio* estimado de 5,00 y una relación de 1:1, (50 casos y 50 controles).

Resultados: En el estudio predominaron los pacientes con más de 50 años, pero no se detectó diferencia significativa con respecto al sexo. La cardiopatía isquémica fue la EVO de mayor incidencia. La hiperhomocisteinemia constituyó un excelente marcador de EVO en los pacientes estudiados a diferencia de los controles.

Conclusiones: En el estudio se demostró una asociación positiva estadísticamente significativa entre la hiperhomocisteinemia y las enfermedades vasculares obstructivas, lo cual confirma el valor de la Hc como predictor de riesgo de esta enfermedad.

Palabras clave: enfermedad vascular oclusiva; cardiopatía isquémica; homocisteína; hiperhomocisteinemia.

ABSTRACT

Introduction: Homocysteine is considered an atherogenic factor in various diseases such as cardiovascular and cerebrovascular diseases. Hyperhomocysteinemia is a condition of variable cause as a risk factor in obstructive vascular diseases.

Objective: To study the increase in homocysteine levels in the blood as a risk indicator for obstructive vascular diseases.

Methods: A prospective-analytical study was carried out on the variations in serum levels of complete blood count in patients, with a diagnosis of obstructive vascular diseases, who were admitted to Hermanos Ameijeiras Hospital in 2022. The sample consisted of 100 patients. The reliability was 95%, the statistical power was 80% and 25% of the exposure to the factor to be evaluated, an estimated odds ratio of 5.00 and a ratio of 1:1, (50 cases and 50 controls).

Results: Patients over 50 years of age predominated in the study, but no significant difference was detected with respect to sex. Ischemic heart disease was the OVD with the highest incidence. Hyperhomocysteinemia was an excellent marker of VOD in the patients studied, unlike controls.

Conclusions: The study demonstrated a statistically significant positive association between hyperhomocysteinemia and obstructive vascular diseases, confirming the value of Hc as a risk predictor for this disease.

Keywords: occlusive vascular disease; ischemic heart disease; homocysteine; hyperhomocysteinemia.

Recibido: 06/04/2023

Aceptado: 06/06/2023

Introducción

Las EVO incluyen diferentes alteraciones vasculares que se desarrollan como resultado de la formación y el desarrollo progresivo asintomático de la aterosclerosis,⁽¹⁾ entre las que se destacan: la insuficiencia vascular periférica,⁽²⁾ las enfermedades cardíacas y cerebrovasculares.⁽³⁾ Entre las enfermedades crónicas no transmisibles (ECNT), estas constituyen uno de los principales problemas de salud debido a la alta incidencia sobre el incremento de los índices de morbimortalidad en la población.^(4,5)

La mayoría de los pacientes con artropatía obstructiva cursan con estados asintomáticos, por tanto la enfermedad no es diagnosticada hasta un estado muy avanzado y, en caso de serlo, suele ser subestimada. La enfermedad cardiovascular aterosclerótica (ECA) y sus complicaciones trombóticas constituyen las principales causas de morbimortalidad e incapacidad prematura en la sociedad contemporánea.⁽⁶⁾ En los Estados Unidos, el 41,4 % de los fallecimientos anuales se relaciona con los síndromes coronarios agudos (SCA): la angina inestable aguda, el infarto agudo de miocardio y la muerte súbita.^(5,6,7)

Actualmente, se asocia la hiperhomocisteinemia como un importante factor de riesgo de EVO.^(8,9,10,11) Recientemente, se reconoció que la hiperhomocisteinemia contribuye de manera directa o, en asociación con la aterosclerosis al infarto cerebral.^(11,12) Las concentraciones plasmáticas de homocisteína total (tHcy), así como las anomalías en su metabolismo, se asocian de forma independiente con la enfermedad cardiovascular (ECV).⁽¹²⁾ Además, existen evidencias experimentales que relacionan los incrementos en los niveles séricos de concentración de la homocisteína (Hcy) con alteraciones del endotelio vascular.^(13,14,15)

Nevado e Imasa en el 2022, informaron que los niveles moderadamente elevados de Hcy se asocian significativamente a diversas enfermedades vasculares (CI, enfermedad vascular periférica (EVP), ictus isquémico y trombosis venosa profunda (TVP)).^(13,16) No obstante, aunque se desconoce como la hiperhomocisteinemia influye sobre el desarrollo de la aterosclerosis y la trombosis, las evidencias sugieren que constituye un factor de riesgo de eventos trombóticos arteriales y venosos, así como del trombo embolismo venoso primario y secundario.^(10,12,14,15)

Esta investigación tuvo el objetivo de estudiar el aumento de los niveles de homocisteina en sangre como indicador de riesgo de las enfermedades vasculares obstructiva.

Métodos

Se realizó un estudio analítico-transversal de los casos y los controles para evaluar la asociación entre la hiperhomocisteinemia y las EVO en 100 pacientes internados en los Servicios de Angiología, Cardiología y Neurología en el hospital en estudio, durante el año 2022. En el estudio se seleccionaron 50 casos con diagnóstico de EVO con una confiabilidad de 95 %, un poder estadístico del 80 % y un 25 % esperado de la exposición al factor a evaluar en los controles, un *odds ratio* estimado de 5,00 y una relación de 1:1 (control/paciente) que permitió realizar el cálculo muestral, característico en los estudios de casos-control:

- Controles: fueron los sujetos con antecedentes de salud a los que se les realizó la prueba de homocisteinemia. Estos se eligieron por pareamiento individual según la edad con un rango de más menos 5 años, respecto a los casos y al sexo, para una relación 1:1 de controles por caso.
- Factor de exposición: hiperhomocisteinemia.

Para los criterios de inclusión se tuvo en cuenta los pacientes entre 19 y 65 años de edad que dieron su consentimiento para participar en el estudio. Se excluyeron: las embarazadas, los pacientes con diferentes enfermedades gastrointestinales (EGI), los sometidos a trasplante de órganos, la anemia perniciosa, la respuesta de fase aguda, las enfermedades neurológicas, el síndrome de fatiga crónica, la insuficiencia renal, la psoriasis, la neoplasias, la colagenosis, la artritis reumatoide, el lupus eritematoso sistémico, las endocrinopatías y aquellos con tratamientos medicamentosos como: metotexate, teofilina, tiazidas, antirretrovirales, ciclosporina, fenitoina, anticonceptivos orales, colestipol, colestiraminas, ácido nicotínico, azatioprina.

Para los criterios de salida se tuvieron en cuenta aquellos que abandonaron voluntariamente el proyecto de estudio, la ausencia al laboratorio, los que incumplieron las instrucciones de preparación para las pruebas y los fallecidos.

La información se obtuvo en dos momentos mediante la confección de una ficha:

- En la primera consulta se procedió al interrogatorio en el cual se recogieron los datos generales de cada paciente ingresado con EVO y, se les indicó la preparación para la prueba de homocisteinemia.
- En la segunda consulta a partir de los resultados del laboratorio se concluyó la recogida de datos en la ficha individual.

Las variables analizadas en el estudio: las demográficas, el sexo y la edad. Los pacientes se distribuyeron en cuatro grupos etarios: 15-29, 30-49, 50-69, y con más de 70 años; hábitos tóxicos como: consumo de café, alcohol o tabaco; y antecedentes patológicos de EVO según diagnóstico de alguna entidad que se considere dentro de este grupo como la CI, insuficiencia arterial o venosa periférica, los accidentes cerebro vasculares de origen vasculoclusivo, y la analítica fue la determinación de los niveles de Hcy en suero y la operacionalización de la variable homocisteína:

- Normal: valores incluidos entre los rangos siguientes.
- Alta: valores por encima de los rangos siguientes (tabla 1).

Tabla 1-Valores de referencia de las concentraciones de homocisteína

Edad	Hombres	Mujeres
15-49 años	4,3-99 $\mu\text{mol/L}$	3,3-7,2 $\mu\text{mol/L}$
≥ 50 años	5,9-15,3 $\mu\text{mol/L}$	4,9-11,6 $\mu\text{mol/L}$
Punto corte niveles altos	$\geq 11,4$ $\mu\text{mol/L}$	$\geq 10,4$ $\mu\text{mol/L}$

Las especímenes de sangre fueron procesadas en un auto analizador de química clínica Hitachi 717, ROCHE diagnostica, se empleó el juego de reactivos de la firma CPM, en el Departamento de Química Clínica del Laboratorio Clínico del hospital en estudio.⁽¹⁶⁾

Todos los datos se procesaron por los métodos de análisis univariado y multivariado. Para la determinación de las prevalencias de exposición en casos, controles y población estudiada se vaciaron los datos en una tabla de 2 x 2, clásica para estudios de casos y controles no pareados, mientras que para el cálculo del riesgo relativo estimado pareado en (*odds ratio* pareado, RMP).⁽¹⁷⁾

Para la determinación del posible factor de riesgo en estudio se introdujo los datos en una tabla de 2 x 2 de los casos y los controles, pareados individualmente, pues esta adquiere una connotación diferente. Mediante el cálculo del riesgo atribuible se estimó la proporción de casos que se hubieran evitado si se erradicara la exposición (fracción etiológica). Se calcularon los intervalos de confianza para un nivel de confiabilidad de 95 % ($p < 0,05$). Para reducir la incidencia de las variables de confusión conocidas, se utilizó el pareamiento individual por edad y sexo.

Antes de proceder a la recogida de datos para garantizar los derechos individuales, se expuso el objetivo del estudio, por lo que antes de aplicar el instrumento de recogida de datos se contó con el consentimiento informado de los participantes. Se respetaron todos los principios éticos para las investigaciones biomédicas que incluye la Declaración de Helsinki.⁽¹⁸⁾ del año 2013.

Resultados

En el período comprendido entre el primero de enero al 31 de diciembre de 2022, se internaron un total de 98 pacientes con el diagnóstico de la enfermedad vascular oclusiva en el hospital en estudio. Se seleccionaron aquellos que cumplieron con los criterios de inclusión sin tener los de exclusión para conformar la muestra de estudio, por lo que solamente se escogieron 50 pacientes, lo que representó el 51,4 % del universo. Fue una muestra representativa según el cálculo del tamaño muestral para estudios de casos y controles.

En el análisis de la distribución de los pacientes según el sexo se encontró un 58 % del género femenino y un 42 % del masculino. En la distribución por grupos de edades de los pacientes, solo 2 (un caso y su control) pertenecían al grupo etario de 30-49 años; mientras que el grupo de 50-69 y mayores de 70 años se correspondieron con el 48 % y el 50 %, respectivamente (fig. 1).

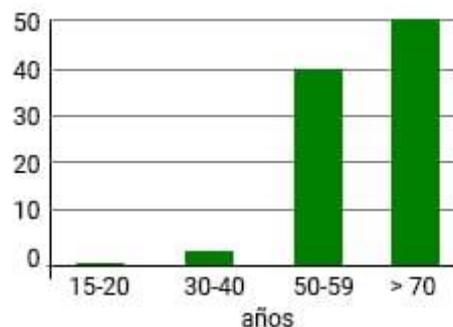


Fig. 1- Histograma de distribución de los pacientes por grupos etarios.

2 (2 %) se encontraban en el grupo de 30-49 años, 48 (48 %) en el de 50-69 años y 50 (50 %) eran mayores de 70 años (n = 100).

Fuente: Planillas individuales.

Se puede observar los porcentajes de la frecuencia del consumo de alcohol, tabaco y café en la muestra de estudio a partir de la distribución de los pacientes según los hábitos tóxicos (fig. 2).

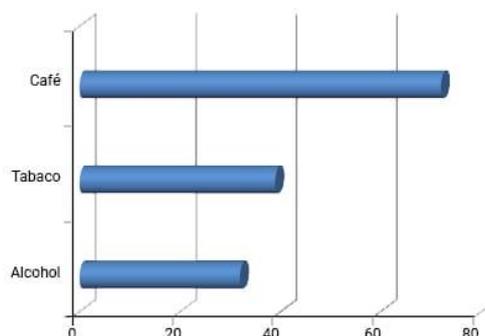


Fig. 2 - Porcentaje de los sujetos según hábitos tóxicos: 78 (78 %) consumían café, 39 (39 %) eran fumadores y 32 (32 %) consumían alcohol (n = 100).

Fuente: Planillas individuales.

Se muestra la distribución del grupo de estudio según el diagnóstico de ingreso y el confirmatorio de EVO o vasculopatía periférica. Se puede observar que de los 50 pacientes, 26 fueron diagnosticados con CI (26 %), 11 con insuficiencia venosa periférica (11 %), 9 con insuficiencias arterial periférica (9 %) y 4 con accidente cerebro vascular (4 %) y 50 sujetos controles (n = 100) (tabla 2).

Tabla 2 - Diagnóstico de base al ingreso de los pacientes con sospecha de EVO

EVO	n.º	%
Cardiopatía isquémica	26	26
Insuficiencia venosa periférica	11	11
Insuficiencia arterial periférica	9	9
Accidente cerebro vascular	4	4
Control (sin EVO)	50	50
Total	100	100

A todos los pacientes de la muestra se les determinó la concentración de homocisteína en sangre. Los valores obtenidos se dividieron en normales y elevados, comparado con los rangos de referencia según la edad y el sexo. Como se muestra en la figura 4, el 30 % de los sujetos en estudio, 20 de los pacientes y 10 de los controles, presentaron niveles elevados de Hcy respecto a los valores de referencia según sexo y edad (fig. 3).

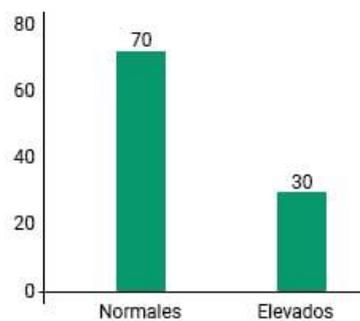


Fig. 3 - Niveles de homocisteinemia en los pacientes estudiados.

El 30 % de los sujetos estudiados presentaron valores elevados de homocisteína: 20 pacientes y 10 controles (n = 100).

El hallazgo de 20 pacientes con hiperhomocisteinemia y 10 del grupo control indica una prevalencia de exposición al factor estudiado del 40 % y 20 % respectivamente (fig. 4).

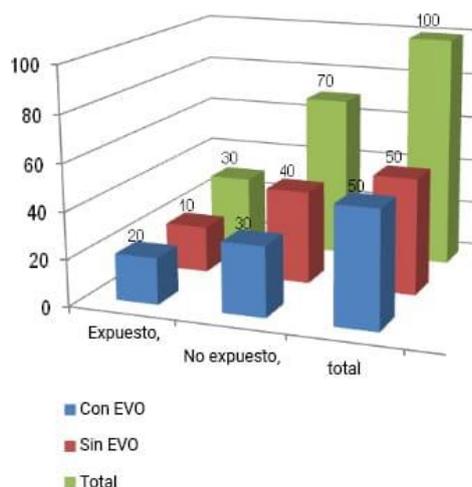


Fig.4 - Niveles de Hcy en pacientes con EVO y controles sin pareamiento individual (n = 100).

Prevalencia de exposición en casos: 40 %; en controles: 20 %; frecuencia de exposición en la población 30 %.

Los resultados que aparecen en la figura 4 son similares a los encontrados en otros estudios que demuestran que los niveles de homocisteína son más altos en pacientes con EVO que en la población general, para valores de *odds ratio* entre 5 y 10⁽¹¹⁾

Se muestra la distribución de pacientes con enfermedad vascular oclusiva y controles según los niveles de homocisteinemia (tabla 3).

Tabla 3 -Distribución de pacientes con enfermedad vascular oclusiva y controles según los niveles de homocisteinemia con pareamiento individual (n = 100).

Casos Controles	Hiperhomocisteinemia	Normohomocisteinemia	Total
Hiperhomocisteinemia	3	15	18
Normohomocisteinemia	3	29	32
Total	6	44	50

Asociación positiva; razón de momios (pareados) = 5; IC: 95 %: (1,6-11,5); $p < 0,05$.

Discusión

De los pacientes estudiados el 58 % eran del sexo femenino, por lo que no constituyó una diferencia significativa. Aunque se plantea que la incidencia de la hiperhomocisteinemia es más frecuente en hombres que en mujeres premenopáusicas, en la muestra de estudio no se observó diferencias entre los sexos. Este comportamiento, probablemente estuvo condicionado por la edad, pues la mayoría de los sujetos que la integraron tenían más de 50 años.

La hiperhomocisteinemia encontrada en los sujetos con más de 50 años se corresponde con lo informado en la literatura científica internacional consultada. En esta se plantea que los niveles de Hcy en sangre aumentan con la edad, particularmente en sujetos mayores de 65 años. En estos se atribuye al deterioro de la función renal, con niveles vitamínicos subóptimos

generalmente asociados a mala absorción intestinal y a una mayor incidencia de condiciones inflamatorias crónicas, como las enfermedades reumáticas y malignas.⁽¹¹⁾

El café resultó el hábito tóxico de mayor incidencia en la muestra de estudio. En la población cubana, al igual que otras regiones de Latinoamérica y el Caribe, existe una prevalencia alta de consumo de esta bebida, lo cual puede comportarse como un factor de confusión en el análisis de su implicación. Algunos autores, sin embargo, le dan valor a este hábito, incluso siendo moderado su consumo, pues se ha visto que el tabaquismo y la ingestión de café se encuentran relacionados con malos hábitos alimentarios y por consiguiente con el déficit de vitaminas.^(8,11)

El 30 % de los casos con EVO (30 pacientes) presentaron niveles de homocisteína en sangre por encima de los valores de referencia *versus* edad y sexo. Llama la atención como la mayoría de los casos tenían diagnóstico de cardiopatía isquémica, lo cual no coincidió con otros estudios previos,⁽¹⁰⁾ en los que se destaca a la enfermedad coronaria obstructiva como la de mayor incidencia en la asociación con la hiperhomocisteinemia.

Estudios realizados por otros investigadores para una población de referencia, encontraron valores de hiperhomocisteinemia que oscilan entre el 44,1 y el 50 %, es decir ligeramente superiores a los encontrados en el presente estudio.⁽³⁾ No obstante, se considera que esta diferencia no es significativa y puede estar relacionada con los hábitos y estilo de vida de la población, pues ninguno de estos estudios se realizó en una muestra poblacional cubana.

En la muestra de estudio se encontraron 20 pacientes con hiperhomocisteinemia entre los pacientes con EVO y 10 en el grupo control para una prevalencia de exposición al factor estudiado de 40 % y 20 % respectivamente. Estos resultados indican que existe una mayor prevalencia de hiperhomocisteinemia en los pacientes con EVO, a la vez que coinciden con otros estudios donde se encontraron prevalencias similares con valores que oscilan entre el 30 y el 40 % de la población.^(11,17) Como era de esperar, la prevalencia en los controles fue menor. Se consideró la alta prevalencia en los casos, se avala la teoría de la relación entre hiperhomocisteinemia y las EVO. Se ha visto que el primero, si bien solo no es suficiente, está ligado a la patogénesis de estas entidades como factor desencadenante o agravante.^(2,8,12) Este planteamiento se corrobora con los resultados de varios estudios anteriormente realizados que demuestran la tendencia estadística de esta asociación.⁽¹¹⁾

Respecto a la prevalencia de exposición al factor (hiperhomocisteinemia) en el total de la población estudiada encontramos valores similares a los informados por otros autores, a pesar de que las estadísticas mundiales tanto para los hombres como para las mujeres varían considerablemente dependiendo de la población evaluada.^(11,12) De la relación existente entre hiperhomocisteinemia y las EVO se aprecia, en primer lugar que existe una asociación en la población estudiada; en segundo lugar que constituye un factor de riesgo, ya que la razón de momios pareada es distinta y mayor que 1. Por último, esta asociación es fuerte, pues la probabilidad de padecer una EVO en pacientes con hiperhomocisteinemia es 5 veces mayor que en normohomocisteinémicos, la cual es significativa ya que los IC 95 % (1,6-11,5), $p < 0,05$ no abarcan el valor nulo, teniendo una variabilidad de esta asociación 1,6 veces mayor, o tan grande como 11,5 veces mayor.

Los resultados encontrados fueron similares a los informados en estudios anteriormente realizados en los que demuestran como los niveles de homocisteína son mayores entre los

pacientes con enfermedades vasoclusivas que en la población general y se obtuvieron valores de OR entre 5 y 10.^(11,17) Dado que la asociación fue positiva y estadísticamente significativa se pudo evaluar el impacto de la hiperhomocisteinemia como factor de riesgo de sufrir alguna patología vascular oclusiva. En este estudio, el riesgo atribuible en los expuestos al factor analizado fue de 0,83; es decir, se hubiera evitado el 83 % de los casos de EVO si en los expuesto no se presentara este factor de riesgo.

Debe tenerse en cuenta que el estimado del riesgo relativo (riesgo atribuible) calculado en el estudio estuvo influido por la baja prevalencia en los controles, aunque el intervalo de confianza avala estadísticamente como significativo el mismo. Sin embargo, no siempre lo estadísticamente significativo lo es clínicamente, por lo tanto, resulta necesario emplear indicadores de impacto del factor de exposición como la hiperhomocisteinemia en EVO, al igual que la fracción etiológica calculada en los pacientes con hiperhomocisteinemia.

Se concluye que estos resultados no se pudieron comparar por no encontrarse otros estudios que aplicaran el cálculo de este índice. Sin embargo, el resultado de este indicador de impacto es de gran utilidad en las acciones encaminadas a la prevención de EVO mediante pesquisajes activos de detección de hiperhomocisteinemia.

Referencias bibliográficas

1. Martin R, Fause A. Enfermedad Cardiovascular, primera causa de muerte en México y el mundo. Arch Cardiol Mex. 2017 [acceso 14/03/2023];77(2):91-3. Disponible en: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1405-99402007000200001.
2. Organización Mundial de la Salud. Prevention of Cardiovascular Disease. Guidelines for assessment and management of total cardiovascular risk. Ginebra. 2007 [acceso 14/03/2023]. Disponible en: <https://iris.who.int/handle/10665/43685>
3. Mancia G, de Backer G, Dominiczak A, Fagard R, Germano G, Grassi G, *et al.* Directrices de 2007 para el tratamiento de la hipertensión arterial de la Sociedad Europea de Hipertensión (ESH) y de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC). J hipertensos. 2007;25(6):1105-87. DOI: <https://doi.org/10.1097/HJH.0b013e3281fc975a>.
4. Sosa PE. Dislipidemias. ACIMED. 2009 [acceso 14/03/2023];20(6). Disponible en: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1024-94352009001200012
5. Pearson TA, Blair SN, Daniels SR, Eckel RH, FERIA JM, Fortmann SP, *et al.* AHA Guidelines for Primary Prevention for Cardiovascular Disease and Stroke. Circulation. 2002;106(3):388-91. DOI: <https://doi.org/10.1161/01.cir.0000020190.45892.75>
6. Ingelsson E, Schaefer EJ, Contois JH, McNamara JR, Sullivan L, Keyes MJ, *et al.* Clinical utility of different lipid measures for prediction of coronary heart disease in men and women. JAMA. 2007; 298(7):776-84. DOI: <https://doi.org/10.1001/jama.298.7.776>
7. Fundación Española del Corazón (FEC). Factores de riesgo cardiovascular. 2019 [acceso 20/02/2023]. Disponible en: <http://www.fundaciondelcorason.com>
8. Moat SJ, McDowell I. Homocysteine and endothelial function in human studies. Semin Vasc Med. 2005;5(2):172-82. DOI: <https://doi.org/10.1055/s-2005-872402>
9. Jin L, Caldwell RB, Li-Masters T, Caldwell RW. Homocysteine induces endothelial dysfunction via inhibition of arginine transport. J Physiol Pharmacol. 2007;58(2):191-206.

10. Gil Núñez AC. Homocisteína: ¿factor de riesgo vascular? Neurología. 2004 [acceso 14/03/2023];19(1):1-4. Disponible en: <https://ibecs.isciii.es/chin/wxislind.exe/iah/online/?IsisScript=iah/iah/.xis&src=google7base=IBECS&lang=e&nextAction=Ink&exprSearch=31970&indexSearch=IDde>
11. Ferket BS, Colkesen EB, Visser JJ, Sprinkle S, Kraaijenhagen RA, Steyerbeg EW, *et al.* Systematic review of guidelines on cardiovascular risk assessment: Which recommendations should clinicians follow for a cardiovascular health check? Arch Intern Med. 2010;170(1):27-40. DOI: <https://doi.org/10.1001/archinternmed.2009.434>
12. Greenland P, Alpert JS, Beller GA, Benjamín EJ, Budoff MJ, Fayad ZA, *et al.* ACCF/AHA guideline for assessment of cardiovascular risk in asymptomatic adults: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Circulation. 2010;122:2748-64. DOI: <https://doi.org/10.1161/CIR.0b013e31820551bab>
13. Nevado JB Jr, Imasa MS. Homocysteine predicts adverse clinical outcomes in unstable angina and non-ST elevation myocardial infarction: implications from the folate intervention in non-ST elevation myocardial infarction and unstable angina study. Coron Artery Dis. 2008;19(3):153-61. DOI: <https://doi.org/10.1097/MCA.0b013e3282f52910>
14. Vizzardi E, Nodari S, Fiorina C, Metro M, Cas Dei L. Plasma homocysteine levels and late outcome in patients with unstable angina. Cardiology. 2017;107(4):354-9. DOI: <https://doi.org/10.1159/000099050>
15. Meye C, Schumann J, Wagner A, Gross P. Effects of homocysteine on the levels of caveolin-1 and Enos in caveolae of human coronary artery endothelial cells. Atherosclerosis. 2007;190(2):256-63. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2006.03.009>
16. Fernández AM, Segovia MJ, Cobos A, Enguix A. Evaluación de un método inmunonefelométrico competitivo para la cuantificación de la homocisteína. Rev Lab Clín. 2008;1(1):13-6. DOI: [https://doi.org/10.1016/S1888-4008\(08\)74949-3](https://doi.org/10.1016/S1888-4008(08)74949-3)
17. Wald DS, Law M, Morris JK. Homocysteine and cardiovascular disease: evidence on causality from a meta-analysis. BMJ. 2002;325:1202-6. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmj.3257374.1202>
18. World Medical Association Declaration of Helsinki: Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects. JAMA. 2013;310(20):1-95. DOI: <https://doi.org/10.1001/jama.2013.281053>

Contribuciones de los autores

Conceptualización: Reynaldo Denis de Armas, Wilfredo Torres Yribar.

Curación de datos: Reynaldo Denis de Armas, Wilfredo Torres Yribar.

Análisis formal: Reynaldo Denis de Armas, Wilfredo Torres Yribar.

Investigación: Reynaldo Denis de Armas, Wilfredo Torres Yribar, Celia Ángela Alonso Rodríguez, Kali Cepero Llauger.

Metodología: Reynaldo Denis de Armas, Wilfredo Torres Yribar, Celia Ángela Alonso Rodríguez, Kali Cepero Llauger.

Supervisión: Reynaldo Denis de Armas, Wilfredo Torres Yribar.

Visualización: Reynaldo Denis de Armas, Wilfredo Torres Yribar, Kali Cepero Llauger.

Redacción- borrador original: Reynaldo Denis de Armas, Wilfredo Torres Yribar, Kali Cepero Llauger.

Redacción- revisión y edición: Reynaldo Denis de Armas, Wilfredo Torres Yribar, Celia Ángela Alonso Rodríguez, Kali Cepero Llauger.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.