Hiperhomocisteinemia en infarto cerebral agudo

Rebeca O. Millán-Guerrero,* Clemente Vázquez,** Lizette Isais-Aguilar,***
Benjamín Trujillo-Hernández*

Recepción versión modificada 12 de junio de 2002; aceptación 14 de enero de 2003

Resumen

Antecedentes: recientemente se ha reconocido que la hiperhomocisteinemia contribuye, de manera directa o en asociación, al proceso aterosclerótico del infarto cerebral.

Objetivo: determinar los niveles de homocisteína plasmática en enfermos con infarto cerebral agudo para buscar una asociación entre los subtipos clínicos de lesión cerebral, los niveles elevados de homocisteína y los factores de riesgo presentes.

Pacientes y métodos: Se realizó un estudio descriptivo en enfermos con diagnóstico de infarto cerebral agudo. Se estudiaron 22 pacientes de ambos sexos entre 40 y 85 años de edad. La muestra se recolectó el segundo día de hospitalización, después de 12 h de ayuno.

Resultados: en 13 de 22 pacientes se encontraron niveles elevados de homocisteína sérica, la media fue de $20.68 \mu\text{mol/L} \pm 9.6 \text{D.E.}$ No se encontró asociación entre el grado de lesión cerebral y los factores de riesgo conocidos ($p > 0.05$).

Conclusión: un aumento de homocisteína fue encontrado en 59% de los pacientes con infarto cerebral. No se encontró correlación de la hiperhomocisteinemia con los factores de riesgo conocidos como tabaquismo, alcoholismo, hipertensión arterial o diabetes. Es necesario continuar con esta línea de investigación para identificar los factores condicionantes que elevan la homocisteína sérica, implementar medidas para bajar los niveles de hiperhomocisteinemia y de esta manera contribuir a reducir la incidencia de la enfermedad cerebrovascular.

Palabras clave: Homocisteína sérica, infarto cerebral.

Antecedentes

La enfermedad vascular cerebral (EVC) se define de acuerdo a la Organización Mundial de la Salud, como un súbito desarrollo de signos clínicos con disturbio de la función cerebral focal que se presenta en 24 horas,

*Servicio de Neurología.

**Unidad de Investigación Médica en Epidemiología Clínica HGZ UMF 1 IMSS. Colima

***Centro Universitario de Investigaciones Biomédicas. Universidad de Colima. Colima, Colima

Correspondencia y solicitud de sobretiros: Rebeca O. Millán Guerrero, J. Jesús Ponce No 539. Lomas de Circunvalación 28010 Colima, Colima, Tel.-Fax 01312 314 1757

Summary

Antecedents: Hyperhomocysteinemia has recently been recognized as contributing directly or associatively to the arteriosclerotic process in cerebral infarction.

Objective: To determine plasmatic homocysteine levels in with patients with acute cerebral infarction and to seek an association between clinical sub-types of cerebral lesion and homocysteine levels and risk factors present.

Materials and Methods: A descriptive study was carried out on patients diagnosed with acute cerebral infarction. The study included 22 patients of both sexes between the ages of 40 and 85 years. Samples were collected on the second day of hospitalization after 12 h of fasting.

Results: In 13 of 22 patients, elevated levels of serum homocysteine were found. The homocysteine average was $20.68 \mu\text{mol/L} \pm 9.6 \text{SD}$. No association between degree of cerebral lesion and risk factors was found ($p > 0.05$).

Conclusion: An increase in homocysteine was found in 59% of cerebral infarction patients. No correlation between hyperhomocysteinemia and known risk factors such as smoking, alcoholism, high blood pressure, and diabetes was found. It is necessary to continue this line of investigation to identify conditioning factors that elevate homocysteine and to implement measures to lower levels of hyperhomocysteinemia, thus helping reduce the incidence of cerebrovascular disease.

Key words: Homocysteine serum. Cerebral infarction.

tiende a la muerte y no hay otra causa de origen vascular.¹ Se trata de un problema de salud que afecta a la población mundial,² es una de las causas más comunes de muerte o de incapacidad a nivel mundial. En México en el año de 1999, la enfermedad vascular cerebral fue la quinta causa de mortalidad, con una tasa de 26.1.³ En

el HGZ y UMF 1 del IMSS, Colima, se encuentra entre la quinta y sexta causas de mortalidad y es la primera causa de hospitalización en el servicio de Neurología.⁴ Para su clasificación se han descrito cuatro subtipos clínicos de lesión cerebral: infarto lacunar, infarto total de la circulación anterior, infarto parcial de la circulación anterior e infarto de la circulación posterior.⁵

Solamente dos tercios de los episodios de enfermedad vascular aterotrombótica sintomática pueden ser atribuidos a factores de riesgo vasculares ya conocidos.⁶⁻⁸ Otros factores de riesgo como la elevación de la homocisteína (Hcy) se han estudiado a partir de 1969;⁹ este aminoácido generado en casi todos los tejidos, es producto del metabolismo intermedio de la metionina.⁹ El metabolismo de la Hcy depende de las concentraciones de metionina, de las enzimas involucradas en cada vía metabólica, de sus cofactores vitamina B6 y B12, y folato. Una deficiencia en la actividad enzimática o en sus cofactores se traduciría en elevación de la Hcy en el plasma. La cifra normal de Hcy es de 5 a 15 $\mu\text{mol/L}$; niveles de 16 a 30 $\mu\text{mol/L}$ se consideran elevados en forma moderada, de 31 a 100 $\mu\text{mol/L}$ serían una elevación intermedia y una elevación severa sería por arriba de 100 $\mu\text{mol/L}$.⁸ Los efectos adversos de los niveles elevados de homocisteína son variados y la suma de estas alteraciones genera un ambiente trombogénico.^{9,15} Dichos efectos incluyen: a) daño sobre el endotelio, b) aumento en la proliferación de las células musculares lisas, c) oxidación de las lipoproteínas de baja densidad que promueven la formación de células espumosas, que se agregan sobre el endotelio donde se incorporan macrófagos,¹⁴ d) incremento de la expresión del factor tisular e inhibición de la trombosmodulina en la superficie celular, e) la Hcy deprime la actividad del factor de Von Willebrand y de los factores de coagulación V, X, XII, f) aumenta la producción de tromboxano en plaquetas, g) disminuye la biodisponibilidad del óxido nítrico. En estudios recientes se observó que el aumento de Hcy acelera lesiones atero-escleróticas en ratas con deficiencia de apoE y favorece la aterosclerosis al activar la respuesta inflamatoria de monocitos en la pared del vaso. De tal forma que la Hcy puede ser aterogénica en presencia de otros factores de riesgo según lo demuestran Hoffman y Zho.^{10,11}

En 1979 Wilken & Wilken publicaron el primer reporte de un paciente con infarto del miocardio y anomalías en el metabolismo de la Hcy;¹² en los siguientes 15 años se reportaron casos de hiperhomocisteinemia en enfermedad vascular cerebral,¹³⁻¹⁵ en enfermedad arterial periférica¹⁴⁻¹⁷ y en trombosis venosa.¹⁸

Los niveles de Hcy dependen del sexo (la mujer tiene niveles de Hcy más bajos que el hombre), la edad y el estado hormonal (disminuye con hormonas sexuales y anticonceptivos¹⁹ y aumenta después de la menopausia).²⁰ La presión arterial alta, eleva los niveles de Hcy y está fuertemente asociada con oclusión de la arteria

coronaria. El consumo de tabaco está asociado con reducción de nutrientes y eleva los niveles de la Hcy, la combinación de tabaquismo e hipertensión multiplica los niveles de Hcy.²¹ El tabaco, el café y el consumo elevado y crónico de alcohol elevan los niveles de Hcy sérica. Hay una correlación entre la Hcy sérica y el colesterol total. Otros factores que influyen en el metabolismo de la Hcy incluyen: enfermedades graves como la anemia perniciosa, cáncer de mama, de ovario, de páncreas y leucemia linfoblástica aguda.¹⁹ La concentración de Hcy sérica aumenta en la insuficiencia renal crónica, el hipotiroidismo y durante el consumo de medicamentos como anticonvulsivantes, metotrexate, L-dopa y niacina.²² La actividad física baja las concentraciones de Hcy¹⁹ y el consumo de vitaminas B6, B12 y folatos varía en proporción inversa a los niveles plasmáticos de Hcy.

A pesar de haber numerosos reportes en la literatura internacional con relación al comportamiento de la homocisteína en enfermedades diversas,²² en algunos países no se ha reportado la relación entre los niveles de homocisteína y el infarto cerebral²³ y tal parece que dicha relación no es uniforme; se han observado variaciones en la concentración plasmática de la homocisteína entre diversos países y hasta el momento no existe explicación para estas diferencias.²³ En nuestro país no existen valores de referencia y el objetivo del presente estudio fue conocer los niveles de homocisteína plasmática en los enfermos que han tenido infarto cerebral y hacer una correlación con las enfermedades coexistentes.

Pacientes y métodos

Se realizó un estudio descriptivo en enfermos con diagnóstico de infarto cerebral del Servicio de Neurología del HGZ UMF I, se incluyeron pacientes con diagnóstico clínico y tomográfico de infarto cerebral, entre 40 y 85 años de edad, de ambos géneros. No se incluyeron pacientes con enfermedades como insuficiencia renal crónica, hipotiroidismo, enfermedades mieloproliferativas o en tratamiento con medicamentos que alteran los niveles de Hcy sérica. Se eliminaron las muestras hemolizadas.

Se estudiaron 22 pacientes de 70 ± 12 años, 10 mujeres y 12 hombres. La muestra se recolectó al segundo día de hospitalización, después de 12 horas de ayuno. En un tubo de 7ml con EDTA, se centrifugó la muestra a 1000 rpm (26) durante 10 minutos, se separó el plasma y se mantuvo en congelación a -20°C hasta ser analizadas. Las muestras se evaluaron en un solo tiempo mediante la técnica de inmunoensayo de polarización fluorescente (IMx ©Abbott System List. No. 3D39).^{19,24}

Análisis estadístico. Los datos se analizaron por: sesgo y curtosis, medidas de tendencia central, media y

desviación estándar, correlación de Pearson para la relación entre niveles de homocisteína y antecedentes, (diabetes mellitus, hipertensión arterial, alcoholismo, tabaquismo) χ^2 y prueba exacta de Fisher para el análisis de la homocisteína con los subtipos clínicos de lesión cerebral e hipertensión arterial.

Consideraciones éticas: el trabajo se realizó de acuerdo a la Declaración de Heisinki, se considera riesgo menor del mínimo; se obtuvo el consentimiento por escrito de cada paciente o familiar responsable y fue aprobado por el comité de investigación del HGZ IMSS de la ciudad de Colima.

Resultados

Se estudiaron 22 pacientes con diagnóstico de infarto cerebral. En todos ellos había más de un factor de riesgo asociado para evento vascular oclusivo; en 14 pacientes existía hipertensión arterial. Diabetes mellitus tipo 2 en 11 pacientes, alcoholismo en 12 pacientes y tabaquismo en nueve. Se encontró aumento de homocisteína sérica en 13 pacientes (59%), la media de homocisteína sérica fue de $20.68 \pm 9.6 \mu\text{mol/L}$ ($\bar{X} \pm \text{DE}$). Al analizar el grado de asociación entre los niveles de homocisteína sérica con tabaquismo, alcoholismo, diabetes mellitus e hipertensión arterial, no se observó diferencia significativa entre ellos (Cuadro I); tampoco se observó correlación con el tiempo de evolución de estos factores de riesgo.

Se analizaron los niveles de Hcy sérica con los subtipos clínicos de lesión cerebral, no hubo diferencia significativa entre el grado de lesión ($p > 0.05$) (Cuadro II).

Discusión

La homocisteína (Hcy) sérica se ha identificado como un factor de riesgo independiente para enfermedad vascular cerebral.¹⁰ Se ha observado una asociación significativa entre hiperhomocisteinemia y eventos vasculares clínicos, hasta el momento se ha visto que la Hcy altera la función vascular y aumenta el riesgo para aterosclerosis. Niveles séricos de Hcy por arriba de $15 \mu\text{mol/L}$ están presentes en menos de 5% de la población general y casi en 50% de los pacientes que han tenido un infarto cerebral.²⁵ Tal vez el proceso de la enfermedad pueda alterar los niveles de

Cuadro II. Relación entre niveles de homocisteína sérica y subtipo de infarto cerebral

Niveles de Homocisteína	*LACI	**PACI	Total
$\leq 15 \mu\text{mol/l}$	5	6	11
$> 15 \mu\text{mol/l}$	3	8	11
	8	14	22

*LACI Infarto lacunar **PACI Infarto parcial de la circulación cerebral anterior

homocisteína, aún no se sabe si los niveles elevados de Hcy sérica son un factor de riesgo para el desarrollo del infarto cerebral o es un reactante de fase aguda y entonces sería una consecuencia, más que una causa de enfermedad. Aún quedan varias preguntas por contestar que requieren mejores modelos animales de investigación.²⁶

En el presente estudio, se investigaron los niveles plasmáticos de homocisteína en pacientes con infarto cerebral y en 59% de los enfermos encontramos niveles de Hcy sérica significativamente elevados, medidos durante la fase aguda (2° día del infarto cerebral). En otras investigaciones se reporta que es en la fase convaleciente donde se encuentran los mayores incrementos de la Hcy sérica y en la fase aguda disminuyen los niveles de Hcy sérica porque disminuye la albúmina plasmática; sin embargo, como no hay mediciones antes del evento, es imposible determinar si el patrón de cambios: 1) disminuye inmediatamente después del evento, seguido de aumento en la fase convaleciente 2) o no hay cambios de Hcy sérica en la fase aguda y hay un aumento mayor en la fase convaleciente 3) o solamente se trata de un artefacto de medición ocasionado por el estrés.²⁶ Entre las limitaciones de este estudio está que no conocemos niveles de Hcy sérica de la fase previa al infarto cerebral, tenemos muestra de la fase aguda, pero no de la inmediata o de la convaleciente.

Se tuvo cuidado de mantener a los pacientes en ayuno de 12 horas antes de la toma de la muestra, pero no se tuvo cuidado con la dieta. Una dieta hiperprotéica podía modificar los niveles de Hcy sérica. No medimos los niveles séricos de vitaminas y se ha reportado que los niveles bajos están asociados con riesgo vascular, independientemente de los niveles de Hcy sérica.²⁸

No encontramos una asociación entre los niveles elevados de Hcy con tabaquismo, alcoholismo, hipertensión arterial ni diabetes mellitus, esto está de acuerdo con otros estudios y confirma una vez más, que son factores de riesgo independientes. Este es el primer reporte donde se analizan los niveles de Hcy y su relación con los subtipos clínicos de lesión cerebral, no se encontraron diferencias significativas, lo que indica que no existe relación entre el grado de lesión y los niveles elevados de Hcy sérica, desde lesiones

Cuadro I. Asociación entre Homocisteína sérica y factores de riesgo

Factor	Índice de correlación de Pearson
Tabaquismo	-0.025
Alcoholismo	-0.37
Diabetes mellitus	-0.35
Hipertensión arterial	-0.14

pequeñas como infartos lacunares, hasta infartos cerebrales extensos.

Se han realizado ensayos clínicos con ácido fólico y vitaminas B12 y B6 para medir el impacto de bajar los niveles de Hcy sérica, uno de ellos, es la intervención con vitaminas para la prevención de infarto cerebral, esto está limitado a pacientes que exceden de ciertos niveles de Hcy sérica, con un seguimiento de 100 días después del infarto cerebral, pero aún no se conoce el tiempo necesario de tratamiento.³⁰ Falta comprobar si la reducción de la hiperhomocisteinemia es eficaz como profilaxis primaria o secundaria para infarto cerebral.⁸ Existe el gran estudio aleatorizado de vitaminas para prevenir el infarto VITATOPS Y VISP, que está en investigación y aún no puede ser recomendado.²⁵ La prevención del infarto cerebral incluye el desarrollo de conductas de salud como actividad física regular, mantener peso adecuado, dejar de fumar, no abusar del alcohol, control de hipertensión arterial, cuidar el infarto del miocardio, la fibrilación auricular, la diabetes mellitus y la hipercolesterolemia.³¹

Reconocemos que se trata de un estudio inicial que sólo ha confirmado lo que otros países han demostrado pero, que sin lugar a duda nos da la pauta para estudios futuros para identificar los factores de riesgo que favorecen el aumento de la Hcy sérica y realizar estudios de intervención para disminuir los niveles plasmáticos elevados de homocisteína.

La trascendencia de este estudio es que estamos identificando un factor de riesgo agregado en nuestra población, que no habíamos contemplado.

Referencias

1. WHO MONICA Project, Principal investigators. The World Health Organization MONICA Project (monitoring trends and determinants in cardiovascular disease): a major international collaboration. *J Clin Epidemiol* 1988;41:105-114.
2. Lacy CR, Suh DC, Bueno M, Kostis JB. For the STROKE Collaborative Study Group. Delay in presentation and evaluation for acute stroke: stroke time registry for outcomes knowledge and epidemiology. *Stroke* 2001;32:63-69.
3. Navarro R. Problemática de la aterosclerosis en México. *Rev Mex Cardiol* 1999;10(2):59-63.
4. SIMO. Sistema de Información Médica Operativa. IMSS HGZ Y UMF I; 2001.
5. Bamford J, Sandercock P, Dennis M, Burn J, Warlow C. Classification and natural history of clinically identifiable subtypes of cerebral infarction. *Lancet* 1991;337:1521-1526.
6. Bonita R. Epidemiology of stroke. *Lancet* 1992;339:342-344.
7. Marmot MG, Pulter NR. Primary prevention of stroke. *Lancet* 1992;339:344-347.
8. Hankey GJ, Eikeboom JW. Homocysteine and vascular disease. *Lancet* 1999;354:407-413.
9. Zacarías-Castillo R, Hernández-Rebollar AE, Zajarías-Rabchinsky, González-Bárcena D. Hiperhomocisteinemia, Un nuevo factor de riesgo coronario. *Gac Med Mex* 2001; 137:335-345.
10. Lentz SR. Does homocysteine promote atherosclerosis? *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001;21:1385-1386.
11. Bouhey CJ, Beresford SAA, Omenn GS, et al. A quantitative assessment of plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease: probable benefits of increasing folic acid intakes. *JAMA* 1995;274:1049-1057.
12. Wilken DEL, Wilken B. The pathogenesis of coronary artery disease. A possible role for methionine metabolism. *J Clin Invest* 1976;57:1079-1082.
13. Brattström LE, Hardebo JE, Hultheberg BL. Moderate homocysteinemia—a possible risk factor for arteriosclerotic cerebrovascular disease. *Stroke*. 1984;15:1012-1016.
14. Boers GHJ, Smals AGH, Trijbeis FJM, et al. Heterozygosity for homocystinuria in premature peripheral and cerebral occlusive arterial disease. *N Engl J Med* 1985; 313:109-115.
15. Araki A, Sako, Fukushima Y, et al. Plasma sulfhydryl-containing amino acids in patients with cerebral infarction and in hypertensive subjects. *Atherosclerosis* 1989;79:139-146.
16. Malinow MR, Kang SS, Taylor LM, et al. Prevalence of hyperhomocysteinemia in patients with peripheral arterial occlusive disease. *Circ Res* 1989;79:1180-1188.
17. Brattström L, Israeisson B, Norving B, et al. Impaired homocysteine metabolism in early-onset cerebral and peripheral occlusive arterial disease—effects of pyridoxine and folic acid treatment. *Atherosclerosis* 1990;81:51-60.
18. Brattström L, Tengborn L, Israeisson B, et al. Plasma homocysteine in venous thromboembolism. *Haemostasis* 1991;21:51-57.
19. Refsum H, Nygard O. Homocysteine and cardiovascular disease mortality. *Ann Rev Med* 1998;49:31-62.
20. Wouner MG, Mourrees MT, van der Mooren, et al. Plasma homocysteine and menopausal status. *Eur J Clin Invest*. 1995;25:801-805.
21. Subar AF, Harlan LC, Mattson ME. Food and nutrient intake differences between smokers and non-smokers in the United States. *Am J Public Health* 1990;80:1323-1329.
22. Weich NG, Loscalzo J. Homocysteine and atherothrombosis *N Engl J Med* 1998;338:1042-1050.
23. Graham IM, Daly LE, Refsum HM, et al. Plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease: the European Concerted Action Project. *JAMA* 1997;277:1775-1781.
24. Ueland P, Refsum H, Stabier, et al. Total homocysteine in plasma or serum. Methods and clinical applications. *Clin Chem* 1993;39:1764-1779.
25. Howard VJ, Sides EG, Newman GC, Cohen SN, Howard G, Malinow MR, Toole JF. For the stability of plasma homocyst(e)ine in acute stroke patients investigators study changes in plasma homocyst(e)ine in the acute phase after stroke. *Stroke* 2002;33:473-478.
26. Hankey GJ, Eikeboom JW. Homocysteine levels in patients with stroke: clinical relevance and therapeutic implications. *CNS Drugs* 2001;15:437-443.
27. Lindgren A, Brattstrom L, Norrving B, Hultberg B, Andersson A, Johansson BB. Plasma homocysteine in the acute and convalescent phases after stroke. *Stroke* 1995; 26:795-800.
28. Kittner SJ, Giles WH, Macko RF, Hebel RJ, Wozniak MA, Wityk RJ, Stolley PD, Stern BJ, Sioan MA, Sherwin R, et al. Homocysteine and risk of cerebral infarction in a biracial population. The Stroke Prevention in Young Women Study. *Stroke* 1999;30:1554-1560.
29. Jun-Hyun Y, Chin-Sang CH, Soo-Sang K. Relation of plasma homocyst(e)ine to cerebral infarction and cerebral atherosclerosis. *Stroke* 1998;29:2478-2483.
30. Rudd AG, Wade D, Irwin P. The National Clinical Guidelines for Stroke. *Stroke* 2000;34:131-133.