

Relación entre la hiperhomocisteinemia plasmática y la enfermedad cerebrovascular de pequeños vasos en el servicio de neurología del Hospital Almenara-Essalud, Lima.

Relationship between hyperhomocysteinemia and cerebrovascular disease of small vessels in the Neurology Department of Hospital Almenara-EsSalud, Lima.

Víctor Montalván-Ayala ¹, Lorenzo Palacin-Arias ², Vicky Morales-Cuervo ³, Carlos Pachas-Vicuña ⁴.

RESUMEN

Objetivos: Las enfermedades cardiovasculares constituyen la principal causa de muerte en el mundo. Se ha identificado a la hiperhomocisteinemia como uno de los factores de riesgo modificables para ésta enfermedad. El objetivo del estudio es determinar la asociación entre la hiperhomocisteinemia y la enfermedad cerebrovascular (ECV) por enfermedad de pequeños vasos (EPV). **Material y Métodos:** se incluyeron 101 historias clínicas de pacientes con ECV admitidos durante 5 meses de manera consecutiva. Se excluyeron pacientes con ECV cardioembólica. Los infartos se clasificaron en aquellos debidos a EPV y a otros subtipos de infarto no cardioembólico (NoEPV). Se compararon los niveles medios de homocisteína plasmática entre ambos grupos. Se estudió la relación entre los factores de riesgo cardiovascular incluida la hiperhomocisteinemia; y la EPV a través de un análisis bivariado y multivariado para factores de confusión. **Resultados:** Se incluyeron 101 pacientes con ECV. En el grupo de EPV, el 54,5% tenían hiperhomocisteinemia comparado con el 26,4% en el grupo NoEPV. Los niveles promedio de homocisteína plasmática en el grupo EPV y NoEPV fueron de 14,37umol/L y 11,32umol/L respectivamente ($p < 0,0001$). Se encontró una asociación significativa entre la hiperhomocisteinemia y EPV (OR ajustado=2,7; $p = 0,006$). **Conclusiones:** La hiperhomocisteinemia se asoció fuertemente con EPV, independientemente de otros factores de riesgo vascular.

PALABRAS CLAVE: Hiperhomocisteinemia, enfermedad cerebrovascular, arteriosclerosis, enfermedad de los pequeños vasos cerebrales.

SUMMARY

Objectives: Hyperhomocysteinemia has been described as a risk factor for coronary disease and ischemic stroke. The aim of this paper is to determine the association between hyperhomocysteinemia and ischemic stroke caused by small vessels disease (SVD) in a group of non-cardioembolic stroke patients. **Material and methods:** One hundred and one clinical records of stroke patients admitted during 5 months were included. Stroke patients with a cardioembolic etiology were excluded. Stroke was classified into infarctions due to SVD and other non-cardioembolic infarctions (non-SVD) by using Adams criteria. We compared the levels of serum homocysteine between both groups using

¹ Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen, EsSalud. Lima, Perú.

² Policlínico Chosica, EsSalud. Lima, Perú.

³ Instituto Nacional de Rehabilitación Adriana Rebaza Flores, Lima.

⁴ Hospital Central PNP "Luis N. Sáenz".

the “T student” test for independent samples. Bivariate and multivariate analyses for confounding factors were performed. **Results:** Out of 216 clinical records reviewed, 101 patients with a non-cardioembolic stroke were included. In SVD group 54.5% had Hyperhomocysteinemia in contrast to 26.4% founded in non-SVD group ($p = 0,008$). The mean level of plasmatic homocysteine in SVD group was 14.37 μ mol/L; and 11.32 μ mol/L, in non-SVD group ($p < 0.0001$). In multivariate analysis we found a significant relationship between Hiperhomocysteine and SVD infarctions (adjusted OR = 2.7; $p = 0.006$). **Conclusions:** Hyperhomocysteine was strongly associated with SVD, independently from other vascular risk factors.

KEY WORDS: Homocysteine, stroke, small, vessels, disease.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad cardiovascular es la principal causa de muerte a nivel mundial. La hipertensión arterial (HTA), diabetes mellitus, dislipidemia y el tabaquismo son algunos de los factores de riesgo modificables ampliamente conocidos para ésta enfermedad. En los últimos años, se ha demostrado que la hiperhomocisteinemia (Hhc) es también un importante factor de riesgo modificable de enfermedad coronaria y enfermedad cerebrovascular isquémica (1-3), al contribuir al aumento del estrés oxidativo, la disfunción endotelial y arterosclerosis (4-6).

La homocisteína es un aminoácido sulfurado producto de la degradación de la metionina. Dos reacciones ocurren a partir de ese momento, transulfuración y remetilación. Cuando ocurre la reacción de remetilación, la homocisteína es reciclada mediante una reacción catalizada por la enzima metionina sintasa, la cual requiere de vitamina B-12 como cofactor. En la vía de transulfuración la enzima limitante dependiente de vitamina B-6, cistationa b-sintasa, condensa la homocisteína con serina para formar cistationina y ser posteriormente excretada. La Hhc es causada entonces, por alguna alteración genética que cause la deficiencia de alguna de las enzimas involucradas en éste su metabolismo, o por deficiencia de vitaminas útiles como importantes cofactores en el mencionado proceso (7).

Se han desarrollado investigaciones con el objetivo de determinar si los cambios producidos por la hiperhomocisteinemia afectan de manera distinta a pequeños y grandes vasos. Se ha reportado una mayor prevalencia de arterosclerosis carotídea en pacientes asintomáticos con deficiencia de cistationa b-sintasa y mayor engrosamiento del complejo intima media de la arteria carótida interna en pacientes asintomáticos con Hhc en comparación con grupos control (8,9). Sin embargo, estudios recientes reportan una mayor

asociación entre Hhc y EPV en comparación con la enfermedad de grandes vasos (10-12). El objetivo de nuestro estudio es determinar la relación entre la Hhc y el infarto cerebral debido a EPV comparado con ECV de otras causas no cardioembólicas.

MATERIAL Y MÉTODOS

En el presente estudio retrospectivo descriptivo, se revisaron todas las historias clínicas de pacientes con diagnóstico de ECV isquémica admitidos consecutivamente entre diciembre 2015 a abril de 2016. Se excluyeron aquellos pacientes con ictus de causa cardioembólica por corresponder a un mecanismo fisiopatológico de lesión neurovascular diferente a la afección del endotelio vascular en la cual la hiperhomocisteinemia tiene lugar. La presencia de la etiología cardioembólica en los pacientes excluidos fue determinada mediante ecocardiografía transtorácica y monitoreo holter de 24 horas. La evaluación de la EPV se basó en los criterios de Adams, que incluyen: 1. Un síndrome lacunar, 2. Ausencia de infarto cerebral ≥ 15 mm, 3. Ausencia de hemianopsia, heminegligencia y afasia en los hallazgos clínicos 4. Ausencia de estenosis arterial extracraneal mayor del 50% y 5. Ausencia de causa cardioembólica de infarto cerebral (13). En los casos en los cuales no se cumplió con todos los criterios, se asumió que el infarto correspondía a causas diferentes de la enfermedad de pequeños vasos (NoEPV).

Una vez emitida la aprobación oficial del estudio por el comité institucional de ética, se recolectó la información en una ficha ad hoc donde se registraron los datos personales de cada paciente y la presencia de factores de riesgo cardiovascular (14).

Utilizando la prueba de “t de Student” para grupos independientes, se determinó la diferencia en los niveles promedio de homocisteína plasmática entre el grupo de pacientes con diagnóstico de EPV y NoEPV.

Para el análisis bivariado, se dicotomizó el nivel de HP tomando como punto de corte 14 $\mu\text{mol/l}$, y se consideraron como infartos lacunares a aquellos con una longitud menor o igual a 15mm en la tomografía cerebral. Se evaluó la relación entre los factores de riesgo y EPV utilizando la prueba de "chi cuadrado". Luego del análisis bivariado, los factores de riesgo que mostraron significancia estadística fueron incluidos en un análisis multivariado de regresión logística. En todos los casos consideramos resultados significativos a aquellos con un valor de $p < 0,05$.

RESULTADOS

Se revisaron 216 historias clínicas, se incluyeron 101 pacientes con ECV no cardioembólico. Treinta y tres pacientes presentaron un infarto debido a EPV, de este grupo el 54,5% tenían Hhc, en contraste con el 26,4% encontrado en el grupo NoEPV. Los niveles medios de HP en los grupos EPV y NoEPV fueron 14,37 $\mu\text{mol/l}$ y 11,32 $\mu\text{mol/l}$ respectivamente ($p < 0,0001$) (Tabla 1).

Tabla 1. Características basales de los pacientes incluidos en el estudio.

	EPV n= 33	NoEPV n= 68	valor P
Edad (años) ^a	66,15 (15,9)	69,27 (13,7)	0,08
Homocisteína Plasmática($\mu\text{mol/L}$) ^a	14,37 (3,0)	11,32 (3,3)	<0,001
Edad ≥ 65 años	19(57,5%)	41(60,3%)	0,79
Sexomascuino	20(60,6%)	44(64,7%)	0,68
Hipercolesterolemia	14(42,4%)	23(33,8%)	0,40
Hipertensión arterial	25(75,7%)	37(54,4%)	0,042 0,019 ^b
Diabetes Mellitus	21(63,6%)	29(42,6%)	0,048 0,069 ^b
Hiperhomocisteinemia ($\geq 14 \mu\text{mol/L}$)	18(54,5%)	18(26,4%)	0,006 0,008 ^b

^aMedia (SD)

^bValor de P después del análisis multivariado

Tabla 2. Análisis bivariado y multivariado de los subtipos de ECV

	valor P	Análisis bivariado. OR <IC 95%>	Análisis multivariado OR ajustado <IC 95%>
Edad ≥ 65 años	0,79	0,89 <0,38-2,07>	
Sexomascuino	0,68	0,86 <0,3-1,9>	
Hipercolesterolemia	0,40	1,44 < 0,6-3,3>	
Hipertensión arterial	0,042 0,019 ^a	2,61<1,0-6,6>	3,43<1,2-9,6>
Diabetes Mellitus	0,048 0,069 ^a	2,35<1,0-5,5 >	2,46<0,9-6,50>
Hiperhomocisteinemia ($\geq 14 \mu\text{mol/L}$)	0,006 0,008 ^a	3,33 < 1,39-7,96>	2,7<1,07-6,91 >

a. Valor de P después del análisis multivariado

En el análisis multivariado, se encontró una relación significativa entre infartos EPV y la Hhc (OR ajustado=2,7; $p=0,006$). La hipertensión arterial también se asoció con infartos EPV (OR=3,43; $p=0,019$) (Tabla 2).

DISCUSIÓN

Los niveles de homocisteína plasmática fueron significativamente más altos en el grupo de EPV. En el análisis multivariado, la Hhc se asoció con EPV independientemente de otros factores de riesgo cardiovascular.

El análisis bivariado y multivariado demostró una mayor asociación entre la hiperhomocisteinemia e hipertensión arterial con la EPV, lo cual sugiere una influencia causal importante entre estos factores y la EPV en nuestro grupo de pacientes estudiados. La ausencia de significancia estadística al estudiar la relación entre la diabetes mellitus, hipercolesterolemia y la edad con EPV en éste caso, no sugiere necesariamente que no exista asociación entre éstos factores y la enfermedad cerebrovascular de pequeños vasos, sino por el contrario podría deberse a la influencia causal similar de estas variables en la patogénesis de la ECV isquémica aterotrombótica independientemente del subtipo al cual pertenezcan, teniendo en cuenta que todos los pacientes incluidos en el estudio tuvieron un ictus de etiología no cardioembólica.

Los resultados de nuestro estudio son similares con lo observado en investigaciones previas sobre la relación entre la hiperhomocisteinemia y la EPV. En un estudio reciente, realizado con pacientes asintomáticos, se compararon los niveles de homocisteína plasmática en pacientes con EPV con aquellos que padecían enfermedad arteriosclerótica de grandes vasos. Como resultado se observó una fuerte asociación entre la Hhc y la EPV (OR= 1,315; $p<0,001$) (11). En comparación con éstos resultados, nuestro estudio muestra una asociación más fuerte entre la Hhc y EPV, posiblemente por algunas diferencias metodológicas, como los instrumentos usados para evaluar la EPV, que incluyen criterios clínicos, radiológicos y de exclusión en nuestra investigación.

La falta de información sobre consumo de alcohol, tabaco y el estado vitamínico de nuestros pacientes y una corta muestra estudiada constituyen algunas de las limitaciones del estudio. De otro lado, el uso estricto de los criterios de Adams para la EPV nos ha permitido clasificar con rigor a los pacientes en cada grupo y el

uso del análisis multivariado permitió determinar las relaciones entre los factores de riesgo vascular y la EPV entre posibles factores de confusión.

Tomando en cuenta que la lipohialinosis encontrada en la EPV representa una angiopatía diferente a la observada en otros subtipos de ECV, parece razonable encontrar algunas diferencias en los perfiles de riesgo. Se ha mencionado que la Hhc es un factor de riesgo vascular que aumenta el estrés oxidativo, la oxidación de las lipoproteínas de baja densidad y la disminución de la producción de óxido nítrico en las células vasculares (3), estos cambios contribuyen a la disfunción endotelial y a la patogénesis del accidente cerebrovascular, independientemente del subtipo en el que se les clasifique. Sin embargo, todavía se desconoce si los vasos pequeños son más susceptibles a estos cambios y cómo este conocimiento podría ser aplicado como una diana terapéutica y de prevención. Se han realizado estudios que evaluaron el impacto de la disminución de los niveles de homocisteína y el suplemento de vitamina B12 en la reducción de la recurrencia del ECV, algunos de ellos con resultados positivos (15). Se requieren más estudios para esclarecer el papel específico de la Hhc en la patogénesis del accidente cerebrovascular, y para verificar el efecto de la terapia con vitaminas relacionadas en la disminución de los niveles de homocisteína plasmática y el impacto que esto tendría en la prevención primaria y la recurrencia de la ECV, de modo que podamos arribar a estrategias cada vez más efectivas e individualizadas.

Correspondencia

Victor Carlos Montalvan Ayala

Correo electrónico: montalvan.neurologia@gmail.com

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Wald DS, Wald NJ, Morris JK, Law M. Folic acid, homocysteine, and cardiovascular disease: judging causality in the face of inconclusive trial evidence. *BMJ*. 2006; 333(7578):1114-7.
2. Clarke R, Daly L, Robinson K, Naughten E, Cahalane S, Fowler B, et al. Hyperhomocysteinemia: An independent risk factor for vascular disease. *N Engl J Med*. 1991; 324(17):1149-55.
3. Kumral E, Saruhan G, Aktert D, Orman M. Association of Hyperhomocysteinemia with stroke recurrence after initial stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2016; 25(8):2047-54.
4. Wang C, Chen Z, Zhang T, Liu J, Chen S, Liu S, et al.

- Elevated plasma homocysteine level is associated with ischemic stroke in Chinese hypertensive patients. *Eur J Intern Med.* 2014; 25(6):538-44.
5. Chen S, Wu P, Zhou L, Shen Y, Li Y, Song H. Relationship between increase of serum homocysteine caused by smoking and oxidative damage in elderly patients with cardiovascular disease. *Int J Clin Exp Med.* 2015;8(3):4446-54.
 6. Selhub J, Jacques PF, Bostom AG, D'Agostino RB, Wilson PW, Belanger AJ, et al. Association between plasma homocysteine concentrations and extracranial carotid-artery stenosis. *N Engl J Med.* 1995; 332(5):286-91.
 7. Welch GN, Loscalzo J. Homocysteine and Atherothrombosis. *N Engl J Med.* 1998;338(15):1042-50.
 8. Rubba P, Faccenda F, Paucillo P, Carbone L, Mancini M, Strisciuglio P, et al. Early signs of vascular disease in homocystinuria: a noninvasive study by ultrasound methods in eight families with cystathionine-beta-synthase deficiency. *Metabolism.* 1990;39(11):1191-5.
 9. Malinow MR, Nieto FJ, Szklo M, Chambless LE, Bond G. Carotid artery intimal-medial wall thickening and plasma homocyst(e)ine in asymptomatic adults. The Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Circulation.* 1993; 87(4):1107-13.
 10. Jeon S-B, Kang D-W, Kim JS, Kwon SU. Homocysteine, small-vessel disease, and atherosclerosis: an MRI study of 825 stroke patients. *Neurology.* 2014;83(8):695-701.
 11. Feng C, Bai X, Xu Y, Hua T, Huang J, Liu X-Y. Hyperhomocysteinemia associates with small vessel disease more closely than large vessel disease. *Int J Med Sci.* 2013;10(4):408-12.
 12. Kloppenborg RP, Geerlings MI, Visseren FL, Mali WPTM, Vermeulen M, van der Graaf Y, et al. Homocysteine and progression of generalized small-vessel disease: the SMART-MR Study. *Neurology.* 2014; 82(9):777-83.
 13. Adams HP, Bendixen BH, Kappelle LJ, Biller J, Love BB, Gordon DL, et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke.* 1993;24(1):35-41.
 14. Minaya G, Gonzales J. Compendio de normativa ética para uso de los comités de ética en la investigación. Lima, Perú: Instituto Nacional de Salud, Ministerio de Salud del Perú; 2012.
 15. Potter K, Hankey GJ, Green DJ, Eikelboom J, Jamrozik K, Arnold LF. The effect of long term homocysteine lowering on carotid intima media thickness and flow mediated vasodilation in stroke patients: a randomized controlled trial and meta-analysis. *BMC Cardiovascular Disorders.* 2008; 8:24.

Recibido: 13/08/2016 Aceptado: 14/09/2016
--