

11233



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGIA Y NEUROCIROGIA
'MANUEL VELASCO SUAREZ'

NIVELES DE HOMOCISTEINA, PIRIDOXINA Y ACIDO FOLICO EN PACIENTES CON DISECCION CERVICAL



[Firma manuscrita]

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DEL CURSO DE POSTGRADO PARA MEDICO ESPECIALISTA 'NEUROLOGIA CLINICA' PRESENTA DRA. LETICIA DEL CARMEN HOYOS GOMEZ

INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGIA Y NEUROCIROGIA DIRECCION DE ENSEÑANZA



[Firma manuscrita]

TUTOR, DR. ANGEL ANTONIO ARAUZ GONGORA



SUBDIVISION DE ESPECIALIZACION DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO FACULTAD DE MEDICINA U.N.A.M.

FEBRERO, 2004.

Dra. Teresa Corona Vazquez DIRECTORA DE ENSEÑANZA



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA



COAUTORES:

Dra. Elisa Alonso Vilatela

QFB Aurelio Jara Prado

QFB María de los Angeles Fernández Aguilar

Dr. Carlos Espinoza Casillas.

Autorizo a la Dirección General de Bibliotecas de la UNAM a difundir en formato electrónico e impreso el contenido de mi trabajo recepcional.

NOMBRE: Leticia del Carmen

Hoyos Gómez

FECHA: 11/06/04

FIRMA: 

INDICE

	Página
Introducción y Antecedentes	1
Objetivos y Métodos	7
Hipótesis	9
Metodología	11
Resultados	16
Discusión	21
Conclusiones	25
Referencias	27

AGRADECIMIENTOS:

De forma particular a mi tutor el Dr. Antonio Arauz Góngora.

A los coautores de éste trabajo: Dra. Elisa Alonso Vilatela, QFB Aurelio Jara Prado, QFB María de los Ángeles Fernández Aguilar, Dr. Carlos Espinoza Casillas.

A los demás miembros del equipo, sin quienes no hubiera sido posible la realización del mismo: QFB Leticia Martínez Ruano, QFB Irma García Otero y QFB Juan Manuel Romero Martínez

I. INTRODUCCIÓN y ANTECEDENTES

La disección arterial espontánea de las arterias cervicales es responsable del 20 al 25% de los casos de infarto cerebral en sujetos menores de 45 años. En nuestra Institución explica la segunda causa de infarto cerebral en joven y salvo en situaciones minoritarias en las que hay un evidente traumatismo arterial menor, o arteriopatías poco frecuentes; tales como displasia fibromuscular, y enfermedad de Ehlers Danlos, en la mayor parte de los casos no se logra identificar la causa. En fechas recientes algunos estudios han sugerido asociación entre niveles elevados de homocisteinemia con disección arterial espontánea. Con base en estos estudios y dada la magnitud de problema en nuestro medio, el presente estudio tiene como principal objetivo establecer la asociación entre hiperhomocisteinemia, deficiencia vitamínica y disección arterial cervical, con base en un estudio de casos y controles.

De acuerdo a la información anteriormente expuesta, la búsqueda de una etiología para la disección arterial cervical espontánea que se base en el daño endotelial justifica la investigación de los niveles de homocisteína, sustancia sugerida cada vez con más firmeza como factor independiente de patología vascular oclusiva. La determinación de vitaminas B12 y ácido fólico, de manera conjunta con la homocisteína complementa el conocimiento del mecanismo de lesión con factores causales (al menos parciales) en este subtipo de enfermedad vascular cerebral.

Dissección arterial cervical

La dissección arterial cervical es una causa cada vez más frecuentemente identificada de enfermedad vascular cerebral isquémica. Si se toma en cuenta a todos los grupos etarios es responsable del 2% de los casos, pero si nos enfocamos a la población menor de 45 años el porcentaje se eleva hasta 25%.⁽¹⁾

Nuestro país no es la excepción. De acuerdo al Registro en Enfermedad Vascular Cerebral del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía, la dissección arterial cervical es la causa principal de EVC arterial relacionado a vasculopatía no aterosclerosa, siendo responsable del 5.37%, elevándose a 15.5% en pacientes menores de 45 años. El 82.4% de los pacientes con dissección cervical arterial son menores de 45 años.

El por qué ocurre la dissección arterial cervical es materia actual de investigación. De manera simple podemos dividir las causas en traumáticas o no traumáticas. Sin embargo, el antecedente de un obvio traumatismo intenso (accidente automovilístico, estrangulación, por ejemplo) es una situación poco usual. Antecedente de lesiones banales, levantamiento de objetos pesados, maniobras quiroprácticas, con frecuencia descritas, no explican satisfactoriamente, como causa única, el desarrollo de la entidad patológica, y si lo hace, es en pocas ocasiones.⁽²⁾

A partir de una disrupción o "desgarro" endotelial la sangre entra a presión a la pared arterial, provocando la formación de un hematoma intramural, localizado entre las capas de la túnica media, aunque puede ubicarse por debajo de la adventicia o del endotelio. También es posible que ocurra un hematoma intramural primario, sin identificarse lesión endotelial, aunque sin estudio anatomopatológico sería difícil de distinguir. Figura 1



Figura 1

La relación de enfermedades del tejido conectivo con disección arterial se ha descrito frecuentemente, como el síndrome de Ehlers-Danlos tipo "vascular"(IV), que tiene una herencia autosómica dominante, aunque otros subtipos de este síndrome podrían tener participación. ^(1,2,3)

Y de manera similar, en pacientes con disección arterial cervical se ha reportado cambios histológicos similares a los encontrados en padecimientos del tejido conectivo, sin tenerse los elementos para establecer el diagnóstico de una entidad específica de dicho tipo. Un sitio accesible de estudio del tejido conectivo es la piel. En biopsias dérmicas al realizarse el examen ultra estructural se han encontrado haces de colágena y fibras elásticas anormales, similares a los descritos en los síndromes de Ehlers-Danlos II y III. Esto nos muestra que hay, cuando menos en algunos casos alteración de la matriz extracelular. ^(4,5,6)

Dado que estos síndromes tienen patrones de herencia determinados, esperaríamos encontrar agregación familiar en la disección arterial, sin embargo esto solo ocurre en pocas ocasiones. ^(7,8)

La presencia de displasia fibromuscular se cuantifica en aproximadamente 15% de los casos de disección arterial cervical. ^(1,9)

Respecto a mecanismos de daño de origen ambiental se ha propuesto el antecedente de infección unas semanas antes. En apoyo de esta teoría hay también el hallazgo adicional de que existe variación estacional, siendo más frecuentes las disecciones durante el otoño. ^(10,11)

La homocisteinemia leve, relacionada ya con otros padecimientos vasculares, ha sido reportada como probable factor de riesgo. ^(2,13,14,15)

Homocisteína

La homocisteína es un producto de la desmetilación de la metionina ingerida en la dieta. Es un aminoácido sulfurado que no participa en la formación de proteínas. En la vía de remetilación, la homocisteína adquiere un grupo metil del N-5-metilentetrahidrofolato o de la betaina para formar metionina. La primera reacción depende de la presencia de cianocobalamina, mientras que la segunda es independiente de ésta. La mayor parte de la metionina producida se metaboliza a S-adenosilmetionina, en cuyo proceso se forma como subproducto S-adenosilhomocisteína, nueva fuente de homocisteína. En la vía metabólica de la transulfuración la homocisteína se une con serina, en una reacción catalizada por la cistationina- -sintetasa para formar cistationina. A partir de ésta se forma cisteína y -butirato. El exceso de cisteína se excreta en la orina, o bien, se oxida a taurina y fosfatos inorgánicos.

Merced a ser un aminoácido sulfurado, puede ser citotóxico en concentraciones elevadas. Esto se evita, además de con los procesos mencionados, con un mecanismo de transporte que evita la toxicidad intracelular. ^(16,17)

De diversas formas se provoca la homocisteinemia y distintos grados tienen de severidad. El defecto homocigoto de la cistationina- -sintetasa (transulfuración) causa homocisteinemia severa, responsable del cuadro clásico de la homocistinuria congénita (homocisteína sérica

hasta de 400 $\mu\text{mol/L}$). Defectos leves de la transulfuración o niveles bajos de vitamina B6 provocan homocisteinemia leve en ayuno, que se incrementa notablemente tras la ingestión de metionina. Respecto a la remetilación, mutaciones de la enzima metilentetrahidrofolato reductasa causan niveles elevados de homocisteína. El nivel sérico bajo de vitamina B12 provoca el mismo efecto. Probablemente también pueda relacionarse la cantidad de vitamina B2 con esto, ya que la metilentetrahidrofolato reductasa cuenta con flavinadeninucleótido como grupo prostésico.

La relación entre nivel sérico de homocisteína y vitaminas se ha descrito ampliamente. Niveles bajos de vitamina B6, B12 y folato se correlacionan con homocisteína sérica elevada.⁽¹⁷⁾

Varios mecanismos de acción se han propuesto para explicar como la homocisteína puede provocar daño vascular, como alteración de la función endotelial, descamación endotelial, oxidación de LDL, adhesión monocítica aumentada, antagonismo al óxido nítrico, activación de factores de la coagulación y plaquetas.⁽¹⁶⁾

La hiperhomocisteinemia leve a moderada se ha sugerido en múltiples estudios como factor de riesgo para enfermedad arterial, entre ellas, enfermedad vascular cerebral. También se ha estudiado la relación de la mutación C677T de la metilentetrahidrofolato reductasa. Por los mecanismos de acción de daño propuestos es muy probable que

sólo se relacione con determinados subtipos de enfermedad vascular cerebral isquémica. ^(18,19,20,21,22,23)

Cardaioli y colaboradores reportan en 1999 reporta una serie de casos de pacientes con disección arterial (aórtica, carotídea y vertebral) con diversos niveles de homocisteína, en todos elevado. ⁽¹²⁾ En 2001 Gallai y cols. sugirieron que puede existir relación entre disección arterial cervical y hiperhomocisteinemia leve (14). Pezzini y cols en 2002 reportan que los niveles elevados de homocisteinemia y la mutación C677T de la enzima metilentetrahidrofoloreductasa se pueden relacionar con disección arterial cervical. ⁽¹⁵⁾

Vitaminas y EVC

Dada la demostrada relación entre los niveles bajos de vitaminas B6, B12 y folatos con concentraciones elevadas de homocisteína, gracias a su intervención en el metabolismo de este aminoácido es lógico pensar que en poblaciones desnutridas pudiéramos encontrar frecuentemente hiperhomocisteinemia. Como la administración de las vitaminas mencionadas disminuye la concentración de la homocisteína están en curso grandes estudios para estudiar si la administración de vitaminas tiene impacto en la prevención de la enfermedad vascular cerebral.

En el estudio VITATOPS (Vitamins To Prevent Stroke, por sus siglas en inglés), de manera multicéntrica, internacional se planea administrar pequeñas cantidades de ácido fólico, vitamina B12 y B6 (comparado con placebo) para la prevención de la EVC y otros eventos oclusivos, en 8000 pacientes entre 2000 y 2004. ⁽²⁴⁾

El estudio VISP (Vitamin Intervention for Stroke Prevention) planea comparar dosis bajas contra altas para la prevención de la EVC. Inició en 1997, y se planea terminar el seguimiento de 3600 pacientes en 2003. ⁽²⁵⁾

II. OBJETIVOS y METAS

a) Objetivos Generales:

1. Establecer asociación entre niveles séricos elevados de homocisteína y disección arterial cervical espontánea en pacientes del INNN
2. . Establecer la razón de momios o probabilidad de riesgo de disección arterial en sujetos con hiperhomocisteinemia, y niveles séricos bajos de ácido fólico y vitamina B12.

b) Objetivos Específicos:

1. Determinar la prevalencia de hiperhomocisteinemia en pacientes con disección arterial.
2. Determinar la prevalencia de niveles séricos bajos de ácido fólico, vitamina B12.
3. Establecer la prevalencia de hiperhomocisteinemia y niveles séricos bajos de ácido fólico y vitamina B12 en sujetos sanos.
4. Comparar los niveles séricos de homocisteína sérica en ayuno y tras carga de metionina, así como de vitamina B12 y ácido fólico en pacientes de pacientes con disección arterial cervical con pacientes controles sanos.

III. HIPÓTESIS

Los pacientes con disección arterial cervical espontánea tienen niveles séricos más elevados de homocisteína en comparación con controles sanos

Los niveles séricos de vitamina B12 y ácido fólico son menores en pacientes con disección arterial cervical espontánea que en controles sanos.

IV. METODOLOGÍA

Estudio con diseño de casos y controles, en el que se compararán los niveles séricos de homocisteína, vitaminas B12 y ácido fólico entre pacientes con disección cervical arterial espontánea y controles sanos. Los casos deben ser pacientes del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía "Manuel Velasco Suárez". Los controles serán pareados por género y edad \pm 5 años.

En la actualidad, en el registro de de Enfermedad Vascul ar Cerebral de nuestro Instituto se han documentado 90 pacientes con disección arterial cervical, sin etiología aparente, a los cuales se les invitará a participar. Al mismo tiempo se incluirán a los pacientes en los que se realice el diagnóstico durante el tiempo de la investigación. En el análisis del poder de la muestra, calculado con 70 pacientes y un control por caso, éste resultó de 85.

Se incluirán en el estudio casos prevalentes e incidentes, y en el análisis estadístico se estratificará de acuerdo con ésta variable, así como para otras variables que potencialmente pueden elevar los niveles de homocisteína.

IV.1 *Definiciones Operacionales*

1. **Hiperhomocisteinemia:** De acuerdo a la III Encuesta sobre Salud y Nutrición de Estados Unidos ^(26, 27, 28) se considera como hiperhomocisteinemia al nivel sérico mayor de 12 mol/L. Con la misma referencia consideraremos como valor bajo de vitamina B12 cifras

iguales o menores de 150 pmol/L , folatos igual o menos de 4.3 nmol/L , B6 (piridoxal-5'-fosfato) ⁽²⁹⁾.

2. **Disección arterial** Cervical: Se considera como disección, carotídea o vertebral aquellos casos con exclusión de otras causas probables de EVC y con confirmación del diagnóstico a través de por angiografía cerebral (en la que se encuentran los patrones de disección característicos descritos por Fisher), o por angio-IRM, con identificación del hematoma intramural (forma de medialuna) y reducción de la luz del vaso o su oclusión. El Doppler de vasos de cuello se considerará como estudio de apoyo, mas no podrá establecerse el diagnóstico con dicho estudio únicamente

CRITERIOS DE INCLUSIÓN.

1. Pacientes con diagnóstico confirmado de disección arterial espontánea,
2. Pacientes que acepten firmar carta de consentimiento informado, toma de muestras e ingestión de la carga de metionina.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.

1. Pacientes con disección secundaria a traumatismo cervical directo como golpe intenso, estrangulamiento, accidente automovilístico, lesión vascular directa.
2. Diagnóstico de disección arterial secundaria a fibrodisplasia muscular o enfermedad de Ehler Danlos.

3. Pacientes que no acepten toma de muestras o ingestión de carga de metionina.

IV.II *Método estadístico*

Las comparaciones de homocisteína, vitamina B12 y ácido fólico entre casos y controles se llevarán de dos maneras. La primera, respecto a homocisteína, como normal y alto. Respecto a vitaminas B12 y ácido fólico como normal y bajo (escala nominal). Adicionalmente se tomarán como escala de razón.

El análisis de los datos se realizó en el programa SPSS (versión 12.0). Un valor de $P < 0.05$ fue considerado estadísticamente significativo. Los datos fueron evaluados de acuerdo a medias aritméticas, desviación estándar, rangos y porcentajes. Los grupos fueron comparados. Se realizó un análisis bivariado para la presencia de hiperhomocisteinemia mediante la prueba de t para las variables continuas y χ^2 para las variables categóricas. La diferencia en frecuencia de las variables categóricas fue expresada con intervalos de confianza (IC) del 95%.

IV.III *Proceso de muestras*

La medición de homocisteína se realizará en ayuno. Tras la extracción de la muestra de sangre se administrará una carga de metionina disuelta en jugo de naranja. 4 horas después se volverá a

determinar la homocisteína sérica. Al paciente le será administrado un desayuno que no contenga metionina mientras se toma la segunda muestra, con el fin de no alterar los resultados. La medición se realizó mediante inmunoanálisis de polarización fluorescente, para su determinación cuantitativa en suero. Se colectaron las muestras de sangre en un tubo con anticoagulante y se congelaron a -70°C hasta el momento del análisis. Se utilizaron $150\mu\text{l}$ de muestra de cada paciente con el ensayo AxSYM Homocysteine de ABBOTT. La homocisteína oxidada se reduce a homocisteína libre y ésta se convierte enzimáticamente en S-adenosil-L-homocisteína (SAH), utilizando SAH hidrolasa. La SAH y un trazador marcado con fluoresceína compitan por los sitios de unión de las moléculas del anticuerpo monoclonal. La intensidad de la luz polarizada fluorescente se mide con el sistema óptico FPIA.

La determinación de vitamina B12 se realizó a través de un inmunoensayo de electroquimioluminiscencia, el cual está basado en el principio de competición usando el factor intrínseco específico de la vitamina B12. La vitamina B12 de la muestra compite con la vitamina B12 añadida marcada con biotina para ocupar los puntos de fijación del complejo de factor intrínseco marcado con rutenio. En una primera incubación se libera al suero la vitamina B12, en una segunda incubación la muestra pretratada y el factor intrínseco marcado con quelato de rutenio forman un complejo de vitamina B12-proteínas

fijadoras cuya cantidad depende de la concentración del analito en la muestra. En la 3ª incubación después de la incorporación de micropartículas recubiertas de estreptavidina y de vitamina B12 marcada con biotina, se forma un complejo de factor intrínseco, vitamina B12, biotina marcado con quelato de rutenio que ocupa los puntos todavía libres del factor intrínseco marcado con quelato de rutenio. El complejo entero se fija a la fase sólida por la interacción entre biotina y estreptavidina. Finalmente la mezcla de reacción es trasladada a la célula de medición donde por magnetismo, las micropartículas se fijan temporalmente a la superficie del electrodo. A continuación, los elementos no fijados son eliminados con un reactivo. Al aplicar una corriente eléctrica definida, se produce una reacción quimioluminiscente cuya emisión de luz se mide directamente con un foto multiplicador. Los resultados se obtienen a partir de una curva de calibración.

La determinación de folatos se realizó a través de un inmunoensayo de electroquimioluminiscencia, basado en un principio de test competitivo usando proteínas fijadoras de folato (FBP) naturales, específicas de folato. El folato de la muestra compite con el folato añadido, marcado con biotina para ocupar los puntos de fijación del complejo FBP marcado con quelato de rutenio. En una primera incubación el folato es liberado al suero. En la segunda incubación la muestra pretratada y la proteína fijadora de folato, marcado con rutenio

forman un complejo de FBP-folato cuya cantidad depende de la concentración del analito en la muestra. En la 3ª incubación, después de la incorporación de micropartículas recubiertas de estreptavidina y de folato marcado con biotina se forma un complejo de FBP marcado con rutenio y folato marcado con biotina que ocupa los puntos de fijación todavía libres del FBP marcado con rutenio. El complejo entero se fija a la fase sólida por la interacción entre biotina y estreptavidina. La mezcla de reacción es trasladada a la célula de medición donde por magnetismo, las micropartículas se fijan temporalmente a la superficie del electrodo. A continuación los elementos no fijados se eliminan con un reactivo. Al aplicar una corriente eléctrica definida, se produce una reacción quimioluminiscente cuya emisión de luz se mide directamente con un foto multiplicador. Los resultados se obtienen a partir de una curva de calibración.

V. RESULTADOS

Se incluyeron pacientes tomados de la clínica de Enfermedad Vasular Cerebral y pacientes captados recientemente en el hospital, con diagnóstico confirmado mediante angiografía cerebral de 4 vasos, entre octubre 1994 y octubre 2003. Las edades de los pacientes fueron de 22 a 65 años con una media de 39.4 ± 11.7 . Incluyéndose un total de 33 sujetos, que cumplieron los criterios de inclusión y aceptaron participar en el estudio mediante la firma de un consentimiento informado.

Las características demográficas de los pacientes se muestran en la Tabla 1. La manifestación inicial fue de infarto cerebral en 31 (94%) de los pacientes, hemorragia subaracnoidea en 1 (4%) y síntomas focales en 1 (4%). La localización de la disección fue carotidea en 12 (36%) pacientes y vertebrobasilar en 21(64%).

En 10 de los pacientes se encontró hiperhomocisteinemia basal, lo cual equivale al 30.3% de la muestra. Demostrando una prevalencia elevada de hiperhomocisteinemia entre los sujetos que presentaron disección arterial cervical. Tabla 2

Tabla 1. Características Demográficas de los

Pacientes

Variable	Homocisteína	
	NO < 12 μmol/L n(%)	> 12 μmol/L n(%)
Mujer	11(33.3)	6(18.1)
Hombre	12(36.3)	4(12.1)
Localización		
Carotidea	8(24.2)	4(12.1)
Vertebrobasilar	15(45.4)	6(18.1)
Hipertensión		
Sin Hipertensión	19(57.5)	2(30.3)
Con		
Hipertensión	4(12.1)	0
Tabaquismo +	7(21.2)	1(3.0)
Alcoholismo +	4(12.1)	1(3.0)
No. Infartos		
Único	18(54.5)	8(24.2)
Múltiple	1(3.0)	1(3.0)
Tratamiento		
Aspirina	8(24.2)	4(12.1)
Anticoagulante	12(36.3)	6(18.1)
Otro	3(9.0)	0
Recurrencia	32(97.0)	1(3.0)

Tabla 2. Niveles de homocisteína

		n	media	p*	IC 95%
homocisteína	caso	33	10.41		
basal	control	12	5.70	0.000	2.22 - 7.21
homocisteína	caso	32	26.21		
postcarga	control	12	19.64	0.031	0.63 - 12.51

*p Prueba de T

En el momento del diagnóstico 33 (100%) pacientes contaron con angiografía digital, 32 (97%) con Doppler de vasos de cuello, 25 (76%) con IRM, 32 (97%) con tomografía computada de cráneo, 2 (6%) con angiotomografía. Tabla 3

Tabla 3. Estudios realizados

Estudio	n	%
Doppler color carotideo y vertebral	32	97
Angiografía digital	33	100
Resonancia magnética	25	76
Tomografía computada	32	97
Angiotomografía	2	6

El tratamiento administrado de forma inicial y en el seguimiento posterior se muestran en la tabla 4. Recibieron de forma inicial anticoagulación con heparina 20(61%) de los pacientes, aspirina 12 (36%) de los pacientes, activador tisular del plasminógeno 1(3%) paciente. En el seguimiento posterior 23 (70%) ya no recibían ningún tratamiento, 9 (27%) recibían aspirina y 1(3%) ticlopidina.

Durante el seguimiento solo uno de los pacientes presentó recurrencia, con un espacio mayor de doce meses desde el primer evento.

Tabla 4. Tratamientos administrados

Tratamiento	Inicial n(%)	Posterior
		n(%)
Anticoagulación	20(61)	
Aspirina	12(36)	9(27)
Trombolisis	1(3)	
Ticlopidina		1(3)
Sin tratamiento		23(70)
TOTAL	33	33

Se analizaron los datos en relación a los niveles de homocisteína y el pronóstico de acuerdo al valor en la escala de Rankin en relación al seguimiento de los pacientes, sin encontrarse diferencias significativas entre los dos grupos. Tabla 5 y 6

Tabla 5. Homocisteína y pronóstico

	Hiperhomocisteinemia		Total
	SI	NO	
Rankin \geq 3	1	12	13
Rankin <3	9	11	20
Total	10	23	33

Tabla 6. Niveles de homocisteína y recurrencia

	Hiperhomocisteinemia		Total
	SI	NO	
Recurrencia SI	1	0	1
Recurrencia NO	9	23	32
Total	10	23	33

Debido a algunos problemas técnicos en el procesamiento de las muestras no fue posible realizar el análisis de todos los controles, por lo que los resultados no fueron pareados de acuerdo a edad y sexo. Únicamente se lograron realizar los análisis de 12 controles, de los cuales 6 (50%) son hombres y 6 (50%) mujeres. Los controles tienen todos niveles de homocisteína en límites normales. Aún están por terminarse de procesarse las muestras del resto de los controles.

VI. DISCUSIÓN

La patogénesis de la disección arterial cervical permanece sin conocerse en muchos de los casos, por lo general son clasificadas en traumáticas o espontáneas, sin que el trauma puede ser un factor demostrable importante, tanto en estudios clínicos como histopatológicos. Por lo anterior se han asociado una serie de factores de riesgo con la disección arterial cervical no traumática o espontánea.

Dentro de éstas se encuentran las alteraciones del tejido conectivo, síndromes específicos como el Ehlers-Danlos, y otras colagenopatías. En muchas biopsias de piel de pacientes que han presentado disección arterial cervical se encuentran anomalías a nivel del tejido conectivo, incluso recientemente en familiares de dichos pacientes ⁽³⁹⁾. También recientemente se ha encontrado una relación entre la presencia de infecciones de diversos tipos en los días previos a la manifestación de la disección arterial ⁽⁴⁰⁾.

La hiperhomocisteinemia continúa siendo un tema de estudio por la asociación que se ha encontrado en algunos trabajos de su presencia con el desarrollo de disección arterial cervical. Sin embargo hay algunos otros reportes en los que no se ha encontrado esta asociación ⁽⁴¹⁾.

La importancia del presente estudio radica precisamente en la elevada prevalencia (30.3%) que encontramos de hiperhomocisteinemia entre los

pacientes con disección arterial cervical en relación a los controles, que fue estadísticamente significativa con un valor de p 0.003.

No encontramos diferencia en relación a los niveles de homocisteína y el pronóstico en la evolución posterior de los pacientes, lo cual no es un dato previamente reportado en la literatura.

Una falla del estudio que hace muy débil la comparación de sujetos sanos con aquellos que presentaron disección arterial cervical espontánea es el número de pacientes que se lograron incluir así como el número de sujetos control. El presente es un estudio preliminar, ya que se está completando la muestra de los pacientes, así como de los controles.

De los pacientes incluidos en el presente estudio únicamente uno presentó recurrencia, lo cual es similar a lo reportado en estudios previos, sin embargo como se refiere en la literatura probablemente se deba a que los pacientes pueden cursar asintomáticos o con signos focales que no son diagnosticados (⁴²).

Sería importante realizar la determinación de la mutación C677T de la enzima metiléntetrahidrofolato reductasa, en los pacientes en los cuales detectamos niveles elevados de homocisteína, ya que se ha encontrado una asociación entre ésta mutación y la presencia de disección arterial

cervical espontánea, sin embargo en los estudios reportados en la literatura dicha asociación no siempre se ha logrado demostrar. Sin embargo es un factor de riesgo conocido para la presencia de infartos, incluso silentes (⁴³). En el caso de la población de nuestro estudio es un factor importante contar con las determinaciones de folatos y vitaminas, ya que dadas las características de la misma, la hiperhomocisteinemia puede ser secundaria a la deficiencia de éstas, asumiendo que se trate de una población con cierto grado de desnutrición.

En cuanto al patrón del infarto, la mayoría de nuestros pacientes (60%) presentaron el infarto cerebral en localización de fosa posterior, a diferencia de otros reportes en donde la localización es de arteria cerebral media en su mayoría y de tipo cortical (⁴⁴).

Finalmente como se ha concluido otros estudios, la disección arterial cervical comprende posiblemente un grupo complejo de vasculopatías que se desarrollan bajo la influencia de gama de factores genéticos y ambientales (³⁹), por lo que el campo de estudio en ésta área aún tiene una gran variedad de posibilidades. Sin embargo en el presente estudio es de gran importancia contar con las determinaciones previamente mencionadas para poder darle un mejor sustento a la asociación de hiperhomocisteinemia con disección arterial cervical.

VII. CONCLUSIONES

La prevalencia de hiperhomocisteinemia encontrada en el presente estudio en los pacientes con disección arterial cerebral fue muy elevada.

Estos hallazgos sugieren una relación causa efecto entre la presencia de hiperhomocisteinemia y el desarrollo de disección arterial cervical.

Es necesario realizar más estudios de casos y controles con un mayor número de pacientes para evaluar dicha asociación.

VIII. REFERENCIAS

- 1.- Schievnik W I. Spontaneous Dissection of the carotid and vertebral arteries. *N Eng J Med*, 2001; 244(12): 898-906.
- 2.- Brandt T; GrondGinsbach C. Spontaneous cervical artery dissection. From risk factors toward pathogenesis. *Stroke*, 2002; 33: 657-658
- 3.- Hart RG Easton D; Dissections of cervical and cerebral arteries. *Neurol Clin*, 1983; 1(1): 155-182.
- 4.- Brandt T. Cervical artery dissection: Update and new results of research of the pathogenesis. *Cerebrovasc Dis*, 2000; 10(suppl 4): 5-8.
- 5.- Brandt T; Hausser I; Orberk E; *et al.* Ultrastructural connective tissue abnormalities in patients with spontaneous cervicocerebral artery dissections. *Ann Neurol*, 1998; 44(2): 281-285.
- 6.- Schievnik WI; Wijdicks EFM; Michels VV; *et al.* Heritable connective tissue disorders in cervical artery dissections: A prospective study. *Neurology*, 1998; 50: 1166-1169.
- 7.- Majamaa K; Portimojärvi H; Sotaniemi KA; *et al.* Familial aggregation of cervical artery dissection and cerebral aneurysm. *Stroke*, 1994; 25(8): 1704-1705.
- 8.- Giroud M; Fayolle H; André N; *et al.* Incidence of internal carotid artery dissection in the community of Dijon. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1994 Nov;57(11):1443.
- 9.- Leys D; Moulin T; Stojkovic T; *et al.* Follow-up of patients with history of cervical artery dissection. *Cerebrovasc Dis*, 1995; 5:43-49.

- 10.- Schievnik WI; Widjicks EFM; Kuiper JD. Seasonal pattern of spontaneous cervical artery dissection. *J Neurosurg*, 1998; 89:101-103.
- 11.- Grau AJ; Brandt T; Buggle F; *et al.* Association of cervical artery dissection with recent infection. *Arch Neurol*, 1999; 56:851-856.
- 12.- Cardaioli G; Parnetti L; Caso V; *et al.* Homocysteine (Hcy) and cervical arteries dissections (CAD): a possible marker of arterial wall damage? *Cerebrovasc Dis*, 1999; 9(supp 1):16.
- 13.- Caso V; Cardaioli G; Galai V; *et al.* Vertebral artery dissection and hyperhomocysteinemia: A case report. *Cerebrovasc Dis*, 2000; 10 (suppl 1):9-11.
- 14.- Gallai V; Caso V; Paciaroni M; *et al.* Mild hyperhomocyst(e)inemia: A possible risk factor for cervical artery dissection. *Stroke*, 2001; 32:714-718.
- 15.- Pezzini A; Del Zotto E; Archetti S; *et al.* Plasma homocysteine concentration, C677T MTHFR genotype, and 844insbp CBS genotype in young adults with spontaneous cervical artery dissection and atherothrombotic stroke. *Stroke*, 2002; 33:664-669.
- 16.-Gorelick PB. Stroke prevention therapy beyond antithrombotics: unifying mechanisms in ischemic stroke pathogenesis and implications for therapy. An invited review. *Stroke*, 2002; 33: 862-875.
- 17.- D'Angelo A; Selhub J. Homocysteine and thrombotic disease. *Blood*, 1997; 99(1): 1-11

- 18.- Madonna P; de Stefano V; Coppola A; *et al.* Hyperhomocysteinemia and other prothrombotic conditions in young adults with a history of ischemic stroke. *Stroke*, 2002; 33:51-56.
- 19.- Konecky N; Malinow MR; Tunick PA; *et al.* Correlation between plasma homocyst(e)ine and aortic atherosclerosis. *Am Heart J*, 1997; 133(5): 534-540.
- 20.- Spence JD; Malinow MR; Barnett PA; *et al.* Plasma homocyst(e)ine concentration, but not MTHFR genotype, is associated with variation in carotid plaque area. *Stroke*, 1999; 39: 969- 973.
- 21.- Kristensen B; Malm J; Nilsson TK; *et al.* Hyperhomocysteinemia and hypofibrinolysis in young adults with ischemic stroke. *Stroke*, 1999; 39:974-980.
- 22.- Kittner SJ; Giles WH; Macko RF; *et al.* Homocyst(e)ine and risk of cerebral infarction in a biracial population. *Stroke*, 1999; 30:1554-1560.
- 23.- Association between high homocysteine and ischemic stroke due to large- and small-artery disease but not other etiologic subtypes of ischemic stroke. *Stroke*, 2000; 31: 1069-1075.
- 24.- The VITATOPS Trial Study Group. The VITATOPS (Vitamins to Prevent Stroke) Trial: rationale and design of an international, large, simple, randomised trial of homocysteine-lowering multivitamin therapy in patients with recent transient ischaemic attack or stroke. *Cerebrovasc Dis.* 2002;13(2):120-6.

- 25.- Vitamin Intervention for stroke prevention (VISP) trial: rationale and design. *Neuroepidemiology*, 2001; 20: 16-25.
- 26.- Giles WH; Croft JB; Greenlund KJ; *et al.* Total homocysteine concentration and the likelihood of nonfatal stroke. Results from the third health and nutrition examination survey, 1988-1994. *Stroke*, 1998; 29:2473-2477.
- 27.- Dixon LB, Winkleby MA, Radimer KL. Dietary intakes and serum nutrients differ between adults from food-insufficient and food-sufficient families: Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *J Nutr.* 2001 Apr;131(4):1232-46.
- 28.- J Selhub; PF Jacques, IH Rosenberg; *et al.* Serum total homocysteine concentrations in the third National Health and Nutrition Examination Survey (1991-1994): population reference ranges and contribution of vitamin status to high serum concentrations. *Ann Intern Med.* 1999 Sep 7;131(5):331-9.
- 29.- den Heijer M; Brouwer IA; Bos GMJ; *et al.* Vitamin Supplementation Reduces Blood Homocysteine Levels : A Controlled Trial in Patients With Venous Thrombosis and Healthy Volunteers *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 18: 356-361 .
- 30.- Brown BG; Zhao XQ; Chait A; *et al.* Simvastatin and niacin, antioxidant vitamins, or the combination for the prevention of coronary disease. *N Eng J Med*, 2001; 345(22): 1538-1592.

- 31.- Cherubini A; Polidori MC; Bregnochi M; *et al.* Antioxidant profile and early outcome in stroke patients. *Stroke*, 2000; 31; 2295-2300.
- 32.- Guillon B; Tzourio C; Biousse V; *et al.* Arterial wall properties in carotid artery dissection. *Neurology*, 2000; 55: 663-666.
- 33.- Eastwood MA. Interaction of dietary antioxidants in vivo: How fruit and vegetables prevent disease? *QJM*, 1999; 92: 527-530.
- 34.- de Bray JM; Penisson-Besnier I; Dubas F; *et al.* Extracranial and intracranial vertebrobasilar dissections: diagnosis and prognosis. *J Neurol Neurosurg and Psychiatry*, 1997; 63:46-51.
- 35.- Orenca AJ; Daviglius ML; Dyer AR; *et al.* Fish consumption and stroke in men. 30-Year findings of the Chicago Western Electric Study. *Stroke*, 1996; 27: 204-209.
- 36.- Schievnik WI; Mokri B; Piepgras DG. Spontaneous dissections of cervicocephalic arteries in childhood and adolescence. *Neurology*, 1994; 44:1607-1612.
- 37.- Schievnick WI; Mokri B; Piepgras DG: Angiographic frequency of saccular intracranial aneurysms in patients with spontaneous cervical artery dissection. *J Neurosurg*, 1992; 76: 62-66.
- 38.- Hart RG; Kanter MC. Hematologic disorders and ischemic stroke. *Stroke*, 1990; 21: 1111-1121.
- 39.- Brandt T, Grond-Ginsbach C, Spontaneous Cervical Artery Dissection From Risk Factors Toward Pathogenesis, *Stroke*, 2002, 657-658.

- 40.- Guillon B, Berthet K, Benslamia L, *et. al.* Infection and the Risk of Spontaneous Cervical Artery Dissection A Case-Control Study, *Stroke*, 2003, 34: 1-3.
- 41.- Pezzini A, Del Soto E, Archetti s, *et. al.* Plasma Homocysteine Concentration, C677T *MTHFR* Genotype, and 844ins68bp *CBS* Genotype in Young Adults With Spontaneous Cervical Artery Dissection and Atherothrombotic Stroke. *Stroke*, 2002, 664-669.
- 42.- Touzé E; Gauvrit Y, Moulin T, *et. al.* Risk of stroke and recurrent dissection after a cervical artery dissection A multicenter study, *Neurology*, 2003, 61: 1347-1351.
- 43.- Kim NK, Choi BO, Jung WS, Hyperhomocysteinemia as an independent risk factor for silent brain infarction *Neurology*, 2003, 61: 1595-1599.
- 44.- Lucas C, Moulin T, Deplanque D, *et. al.* Stroke Patterns of Internal Carotid Artery Dissection in 40 Patients, *Stroke*, 1998, 2646-2648.