



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
HOSPITAL GENERAL DR DARIO FERNANDEZ FIERRO**

**“HIPERHOMOCISTEINEMIA ASOCIADA A EVENTO
VASCULAR CEREBRAL ARTERIAL ISQUEMICO EN
MEXICANOS ADULTOS JOVENES”**

**T E S I S D E P O S G R A D O
P A R A O B T E N E R E L T I T U L O D E
E S P E C I A L I S T A E N M E D I C I N A I N T E R N A**

P R E S E N T A :

**DR. ALEJANDRO GODINEZ MONTES DE OCA.
RESIDENTE DE 4° AÑO**

CURSO DE ESPECIALIZACION DE MEDICINA INTERNA



MEXICO D.F. 2008



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

AUTORIZACIONES E INVESTIGADORES:

ALEJANDRO GODINEZ MONTES DE OCA

Investigador principal y responsable de protocolo de investigación.

Residente de cuarto año de Medicina Interna

Hospital General “Dr. Darío Fernández Fierro”

DR. LUIS VICENTE GUTIERREZ LARRAURI

Tutor clínico de Tesis

Medico Internista y Médico Adscrito del servicio de Nefrología

Centro Médico Nacional “20 de Noviembre”, ISSSTE

DRA. LOURDES NORMA CRUZ SANCHEZ

Tutor metodológico de Tesis

Jefa de la división de Enseñanza e Investigación

Hospital General “Dr Darío Fernández Fierro”, ISSSTE

DR. ARMANDO TOVAR MILLAN

Profesor titular del curso de Medicina Interna

Hospital General “Dr. Darío Fernández Fierro”, ISSSTE

DR. MARIO COLINABARRANCO GONZALEZ

Coordinador médico de Medicina Interna

Hospital General “Dr Darío Fernández Fierro”, ISSSTE

UN PENSAMIENTO

Ser “Médico” representa *sentir hondo, pensar alto y hablar claro*, y cuán pocos, de los que la sociedad llama “Médicos” han cumplido con esas condiciones; por ello, aquel que no lo cautive el sentimiento, ni lo seduzca la ciencia para realizar sus labores con ardoroso empeño, con la fortuna apetecida y maldiciendo su ignorancia no puede ser llamado de esa manera.

AGRADECIMIENTOS

*A mis Padres.
Por haberme dado su apoyo en la vida.*

*A mis tutores de Tesis.
Por su profesionalismo y dedicación, ejemplo a seguir.*

*A mis compañeros del hospital.
Por su amistad, tenacidad y su ejemplar esfuerzo de superación.*

INDICE

	Página
ABREVIATURAS.....	6
RESUMEN.....	7
MARCO TEÓRICO.....	8-14
ANTECEDENTES.....	15-20
DEFINICION DEL PROBLEMA.....	21
HIPOTESIS.....	21
METODOLOGIA.....	22-24
RESULTADOS.....	25-28
DISCUSION.....	29-31
CONCLUSIONES.....	32
BIBLIOGRAFIA.....	33-34
ANEXOS.....	35-37

ABREVIATURAS

Ac(s): Anticuerpo.

AAFL: Anticuerpos anti-cardiolipina.

AAFL: Anticuerpos anti-fosfolípido.

AL: Anticoagulante lúpico.

AT-III: Antitrombina III.

EVC: Evento vascular cerebral.

HC: Homocisteína.

LES: Lupus Eritematoso Sistémico.

PC: Proteína C.

PG: Plasminógeno.

PS: Proteína S.

RPCA: Resistencia a la proteína C activada.

SAF: Síndrome anti-fosfolípido.

TM: Trombomodulina.

TP: Tiempo de protrombina.

TTPa: Tiempo de tromboplastina parcialmente activada.

TVVR: Tiempo del veneno de víbora de Rusell.

VDRL: Venereal Disease Research Laboratory.

RESUMEN

Introducción: La Hiperhomocisteinemia es un factor de riesgo de trombosis independiente de los factores trombogénicos convencionales.

Objetivo: Determinar la frecuencia de Hiperhomocisteinemia y estados protrombóticos asociados en mexicanos adultos jóvenes con enfermedad vascular cerebral arterial isquémica durante un periodo de 12 meses.

Material y Métodos: Es un estudio prospectivo, longitudinal y observacional de 25 pacientes, de ambos sexos, con edad igual o menor a 40 años con diagnóstico de EVC arterial isquémico confirmado por Tomografía axial computarizada en el periodo comprendido entre marzo de 2007 y marzo de 2008, sin tratamiento previo con anticoagulantes orales y sin factores de riesgo cardiocerebrovascular identificados por historia clínica y estudios paraclínicos. Se tomaron 10 ml de sangre en ayuno de las venas de los antebrazos para obtener plasma tras centrifugación; se realizaron determinaciones funcionales (no antigénicas) de: Homocisteína (HC), proteína C (PC), Proteína S (PS), Antitrombina III (ATIII), Factor VIII y XII, resistencia a la Proteína C activada (RPCA), Anticoagulante Lúpico (AL) y Anticuerpos Anticardiolipina (AACL). Para el estudio de Hiperhomocisteinemia se obtuvieron determinaciones basales de HC en ayuno de 12 horas, tras lo cual se administró metionina en carga, 20 mg/kg vía oral dosis única, con determinaciones de HC a los 60 y 180 minutos posteriores, debido a que los valores basales de HC no determinan la tasa de exportación refleja del balance entre la síntesis y su utilización. Para ello administramos metionina que determina la ruta de transulfuración y/o transmetilación que debe seguir la HC con lo cual se vuelve un indicador fiable de la actividad de las enzimas y disponibilidad de cofactores y sustratos involucrados en su metabolismo. Los resultados se sometieron a análisis estadístico con el programa SPSS para Windows en su versión 10.

Resultados: El primer evento trombótico tuvo un promedio de edad de 27.5 años, el 56% correspondió al sexo femenino y el 44% al sexo masculino. El principal territorio arterial afectado (64%) correspondió a la arteria cerebral media. El 36% del total de los casos presentaron antes del EVC fenómenos trombóticos en otros niveles. Los resultados de las pruebas que arrojaron la frecuencia de Hiperhomocisteinemia asociada a Evento vascular cerebral arterial isquémico en mexicanos adultos jóvenes arrojaron Hiperhomocisteinemia como defecto único en 8% de los casos y como defecto combinado se asocio Hiperhomocisteinemia con deficiencia de PS y AT-III en 8% respectivamente, Hiperhomocisteinemia mas AACL en 4% e Hiperhomocisteinemia asociada a AACL mas AL en 4%, lo que nos da un total de 32% de pacientes con Hiperhomocisteinemia asociada a EVC, ya sea como defecto único o combinado.

Conclusiones: La Hiperhomocisteinemia es un factor de riesgo de trombosis independiente de los factores trombogénicos convencionales (alteración de la proteína C, S, AL, AACL y AT-III), pero cuando coexiste con alguno de ellos el riesgo de episodios tromboembólicos aumenta, lo que sugiere un efecto sinérgico. Debido a las consecuencias clínicas e implicaciones terapéuticas recomendamos descartar Hiperhomocisteinemia en pacientes jóvenes con EVC isquémico sin factores de riesgo cardiocerebrovascular evidentes.

MARCO TEORICO

Dentro de la enfermedad vascular cerebral (EVC) el infarto cerebral ocurre en el 80-90% de los casos según diversas publicaciones. Dependiendo de la etiología de dicho daño isquémico así como valiéndose del tamaño del vaso afectado entre otras características se han creado subdivisiones del infarto cerebral:^{1,2.}

1. Enfermedad de grandes vasos la cual es causada por aterosclerosis y/o enfermedad cardioembólica.
2. Enfermedad de pequeños vasos que se explica por arteriopatía local, lipohialinosis y ruptura de aneurismas de Charcot-Bouchard.
3. Causa indeterminada, la cual es responsable de hasta un 30% de los casos en pacientes menores de 40 años tras haberse sometido a estudios minuciosos.
4. Otras causas. Se observan con mayor frecuencia en menores de 50 años y su incidencia oscila entre el 6 y el 15%. Mencionaremos entre varios ejemplos existentes a la enfermedad vascular inflamatoria, la disección arterial, la trombosis venosa cerebral, el infarto cerebral migrañoso, la displasia fibromuscular y el motivo central de éste trabajo que son las enfermedades hematológicas, principalmente las que ocasionan estados protrombóticos en pacientes jóvenes; todos ellos considerados por debajo de 50 años.

Los estados protrombóticos son una serie de trastornos en los cuales existe mayor tendencia a desarrollar trombosis en comparación con la población general. El término trombofilia se emplea para designar dichas alteraciones en la coagulación en oposición al término hemofilia, que denota tendencia anormal para desarrollar hemorragia. La hemostasia es un sistema de amplificación que funciona con el propósito de formar trombina, la cual subsecuentemente crea fibrina que será pieza indispensable para la formación del coágulo. Por otra parte con la participación de inhibidores fisiológicos se lleva a cabo el proceso de regulación con el propósito de mantener el equilibrio entre los mecanismos procoagulantes y anticoagulantes del individuo, evitando que un coágulo se extienda más allá de las necesidades fisiológicas y manteniendo así la sangre fluida dentro de los vasos.^{3.}

Para ello, existen por lo menos cuatro sistemas de regulación anti-trombótica:

1. El sistema de antitrombina III (AT-III) inhibe a los factores IIa, Xa, IXa, XIa y XIIa.
2. El sistema de la proteína C (PC), trombomodulina (TM) y proteína S (PS), que inhibe a los factores Va, VIIIa y a los cofactores que participan en los complejos activadores del factor X y II

3. El sistema de la prostaciclina que limita el depósito de plaquetas al coágulo en formación.
4. El sistema fibrinolítico que causa disolución de coágulo formado por medio de la digestión enzimática de la fibrina.

A los estados trombofílicos los podemos dividir en trombofilia primaria y trombofilia secundaria, siendo la primaria causada por deficiencias hereditarias de la AT-III, PC, PS, plasminógeno (PG) y a la resistencia de la proteína C activada (RPCA), disfibrinogemias, displasminogemias, Homocistinuria e Hiperhomocisteinemia .La secundaria es causada por mecanismos en los que no interviene un defecto genético en la síntesis de los inhibidores naturales de la coagulación y por esto también se le conoce como trombofilia adquirida.³⁴

TROMBOFILIA PRIMARIA.

Deficiencia de antitrombina-III.

La AT-III es una glucoproteína de cadena sencilla con un peso molecular de 68,000 que se sintetiza en hígado y en las células endoteliales sin intervención de vitamina K. El gen que codifica su síntesis tiene una dimensión de 13.5kb localizándose en el cromosoma 1q23-25. Normalmente amortigua al 80% de la trombina de los individuos adultos sanos y su concentración plasmática en el adulto varía entre 125 y 140ug/mL. Egeberg en 1965 fue el primero en describir ésta alteración la cual se debe a un defecto autosómico dominante, que afecta por igual a ambos sexos y que presenta una prevalencia estimada entre la población general de 1:500 a 1:5000. El defecto clínicamente se presenta como trombosis venosas aunque se han reportado casos con afectación arterial cerebral. Se han descrito dos tipos de deficiencia de AT-III. La deficiencia tipo I se debe a una reducción en la síntesis de la molécula, correspondiendo la mayor parte de los casos a deleciones del gen de AT-III localizado en los hepatocitos. El tipo II corresponde a una deficiencia funcional debida a alteraciones en la secuencia aminoacídica de AT-III. Es decir que en éste tipo de deficiencia la concentración antigénica de la molécula se encuentra normal pero la actividad funcional se encuentra disminuida.

Más de la mitad de los individuos con algún tipo de deficiencia de AT-III tienen trombosis venosa ocurriendo la mayor parte de las veces antes de los 40 años de edad, así

mismo el 40% de los casos se presentan espontáneamente y en el 60% restante se asocia a la presencia de algún factor desencadenante (embarazo, puerperio, cirugía, empleo de anticonceptivos orales, etc). Más de la mitad de los enfermos tiene varios episodios de trombosis y hasta el 40% de ellos desarrollan tromboembolia pulmonar. Es importante señalar que hay reportes de afectación arterial cerebral en pacientes jóvenes por deficiencia de AT-III que oscilan entre 0 y 50% de los casos.

Debido a que numerosas entidades clínicas afectan la funcionalidad de AT-III (insuficiencia hepática, sepsis, síndrome nefrótico, con el uso de anticonceptivos orales y de heparina entre otras), su diagnóstico puede ser complicado.^{18, 21, 24.}

Deficiencia de proteína C.

La PC es una glucoproteína con un peso molecular de 63,000 *Daltons*, se sintetiza en los hepatocitos como un precursor de cadena sencilla y en el plasma la encontramos primordialmente en su forma madura de doble cadena. Es dependiente de vitamina K, se encuentra en concentraciones plasmáticas de 4ug/mL y con una funcionalidad aproximada de 70-140%. El gen que codifica su síntesis tiene una dimensión de 11kb y ésta localizado en el cromosoma 2q13-q14.

La PC se activa por medio de trombina en presencia de trombomodulina, requiriendo de un cofactor, la proteína S, para inhibir a los factores Va y VIIIa además de limitar la generación de Xa y IIa.

La deficiencia heterocigota de PC es una alteración hereditaria autosómica dominante y la forma homocigota es autosómica recesiva. Griffin y colaboradores en 1981 fueron los primeros en describir la asociación de trombosis y deficiencia de PC.

Al igual que con AT-III, se han descrito dos tipos de deficiencias primarias. El tipo I (deficiencia cuantitativa) es más frecuente en comparación con el tipo II (deficiencia cualitativa). Se han descrito tres síndromes asociados a deficiencia de PC: en adultos heterocigotos tromboembolismo venoso y menos frecuentemente la afectación arterial (incluido

encéfalo), púrpura fulminante neonatal en neonatos homocigotos y necrosis dérmica inducida por warfarina en algunos adultos heterocigotos.

Los fenómenos trombóticos se presentan aproximadamente en el 75% de los pacientes con deficiencia de PC; de ellos, el 70% presentarán trombosis espontáneas así como el 60% presentarán episodios recurrentes de trombosis y casi la mitad de ellos presentarán tromboembolia pulmonar.

Es importante señalar que numerosas patologías así como fármacos (incluidos los anticoagulantes orales) interfieren en las determinaciones antigénicas o funcionales de la PC por lo que debe evitarse realizar dichos estudios mientras se esté bajo tratamiento con acenocumarina y warfarina.^{19, 26, 27, 28.}

Deficiencia de proteína S.

La proteína S es igualmente una glucoproteína de cadena sencilla con un peso molecular de 69,000 *Daltons* dependiente de vitamina K, producida en hepatocitos, megacariocitos, células endoteliales y en células tumorales neurales. Su síntesis es regulada por dos genes que se encuentran ambos en el cromosoma 3. Su concentración plasmática es de 20-25ug/mL y el 60% se encuentra unido a la proteína fijadora C4b que funciona como reactante de fase aguda. Por lo tanto la unión de PS a C4b aumenta en estados inflamatorios. En condiciones normales el restante 40% de la PS es la concentración que se encuentra en su forma libre y es la que funciona como cofactor de la proteína C.

La deficiencia de PS es un trastorno heredado en forma autosómica recesiva que se caracteriza por fenómenos trombóticos venosos y arteriales a una edad media de 28 años, desconociéndose su incidencia y prevalencia exactas. Siendo descrita por primera vez en el año de 1984.

A diferencia de AT-III y de PC, a la deficiencia de PS se le ha propuesto clasificarla en tipo I cuando el 50% de la PS total es normal y cuando el 50% de la PS libre es normal, el tipo

IIa cuando el total de la PS es normal con la PS libre reducida y el tipo IIb cuando la PS total y libre son normales pero la PS libre tiene reducción en la actividad funcional.

El tratamiento con anticoagulantes orales así como diversas patologías disminuyen su actividad como en la deficiencia de proteína C, pero en relación a la necrosis cutánea asociada a cumarínicos ésta es menos frecuente en pacientes con deficiencia de PS.²²

Resistencia a la proteína C activada.

En 1993 Dahlback y colaboradores descubrieron un nuevo estado trombofílico al que se le conoce como resistencia a la proteína C activada (RPCA) y que se debe a una alteración en la molécula del factor V de la coagulación en la que existe substitución de glutamina por arginina (factor V R506Q) la cual es debida a una mutación puntual de nucleótidos (guanosina por adenina) en la posición 1691. El cambio de aminoácidos en la posición 506 es decisivo ya que éste es uno de los tres sitios de la cadena pesada del factor V en los que la actividad enzimática de proteína C activada causa ruptura para inactivarlo por lo tanto el factor V defectuoso presenta una resistencia para su inactivación y conserva su actividad procoagulante. Se ha encontrado RPCA en el 2 al 7% de la población general dependiendo del grupo étnico estudiado, y en pacientes con trombofilia se ha encontrado hasta en un 50% de los casos, siendo el defecto más frecuente asociado a trombosis. Los datos clínicos son en relación a afectación venosa pero al igual que otros defectos que causan trombofilia igualmente existen reportes en menor frecuencia de infartos cerebrales arteriales.

La RPCA incrementa de 5 a 20 veces el riesgo de trombosis a largo plazo, pero ocurre trombosis generalmente cuando se asocia otro factor, lo que indica una causa multifactorial y no el resultado de un defecto aislado.^{14, 15}

TROMBOFILIA SECUNDARIA.

Anticuerpos antifosfolípidos.

Los dos tipos más importantes de anticuerpos antifosfolípidos (AAFL) son conocidos tradicionalmente como anticoagulante lúpico (AL) y anticuerpos anticardiolipina (AACL).Estos

anticuerpos fueron detectados de forma indirecta en la década de los 50s con el hecho de que aproximadamente el 15% de los pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES) presentaban resultados falsos-positivo en estudios de VDRL (Venereal Disease Research Laboratory). Lo anterior ahora se comprende debido a que dichos anticuerpos se fijan con afinidad a fosfolípidos aniónicos (cardiolipina, fosfatidil-serina, fosfatidil-inositol, etc) y con menor afinidad a fosfolípidos neutros, al antígeno del VDRL o a antígenos del ácido desoxirribonucleico (ADN).

La manifestación clínica es trombosis arterial o tromboembolismo venoso entre otros órganos y sistemas afectados. Igualmente pueden coexistir éstos anticuerpos y no haber enfermedad detectable clínicamente. La prevalencia de AAFL en pacientes no seleccionados con EVC es desconocida, pero la mayoría de los reportes sugieren una prevalencia del 2 al 5%. Las investigaciones actuales sugieren que el 10% de los pacientes con EVC presentan AAFL siendo mayor la relación en sujetos jóvenes y especialmente en aquellos con infarto cerebral recurrente de etiología inexplicable.

Se puede dividir a la presentación de AAFL en síndrome antifosfolípido primario y secundario. El síndrome antifosfolípido a pesar de tener un espectro amplio de manifestaciones clínicas el diagnóstico se realiza con un evento trombótico arterial o venoso o dos pérdidas fetales más laboratorio positivo para AL o AACL en dos ocasiones con separación de por lo menos dos meses.

Se le llama SAF primario cuando no se cuenta con la evidencia clara de la presentación de enfermedad autoinmune. Los AAFL los podemos encontrar en personas sanas así como en patologías tales como neoplasias diversas, infecciones, hepatopatías, insuficiencia renal crónica y fármacos (hidralacina, clorpromacina, penicilina, fenotiacidas, etc) entre otras.

Es importante señalar que el AL y los AACL son inmunoglobulinas (IgG, IgA, IgM o mixtas) que interfieren *in vitro* con las pruebas de coagulación dependientes de fosfolípidos: Tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPa) y tiempo del veneno de víbora de Russell (TVVR). Ya que estos anticuerpos no afectan directamente a los factores de la coagulación el tiempo de protrombina (TP) es generalmente normal, excepto si es que concomitantemente el trastorno de base ocasiona la producción de inhibidores adquiridos de algún factor de la coagulación.^{28, 29, 30.}

HIPERHOMOCISTEINEMIA: TRASTORNO CONGENTO Y/O ADQUIRIDO

El término hiperhomocisteinemia se refiere a la concentración plasmática total elevada de homocisteína con aumento de la homocistina libre (forma disulfúrica) o sin este. Se encuentra hiperhomocisteinemia en ausencia de homocistinuria importante en algunos heterocigotos o en homocigotos para las variantes más leves. La homocisteína es un aminoácido sulfurado derivado de la metilación de un aminoácido esencial; la metionina, la cual puede aumentar a causa de la metilación de los genes que codifican su metabolismo o por la carencia principalmente de folatos, Vitamina B12 y/o B6; ya que es utilizada como sustrato o coenzima de las mismas, por lo tanto influyen factores genéticos y factores ambientales.⁵

Las homocistinurias son siete trastornos diferentes desde el punto de vista bioquímico y clínico causadas por aumento de las concentraciones sanguíneas y urinarias del aminoácido que contiene azufre (homocistina). La homocistinuria clásica, que es la más frecuente (1:200000) es resultado de la actividad reducida de sintasa *B* de cistationina, enzima dependiente del fosfato de piridoxal, que condensa a la homocisteína con serina para formar cistationina. En su mayoría los pacientes que la sufren acuden al médico entre los 3 y 5 años de edad con cristalinosis lenticular y retraso mental (Cerca de la mitad de los casos). Algunos pacientes desarrollan hábito marfanoides y pruebas radiológicas de osteoporosis. Pueden ocurrir en ellos durante el primer decenio de la vida complicaciones vasculares que ponen en peligro su supervivencia (afección de arterias coronarias, renales y cerebrales).

La asociación de Hiperhomocisteinemia severa ($>100 \text{ Mmol/L}$) se ha asociado a enfermedades trombóticas y aterotrombóticas.

Se observan también cambios en las concentraciones de homocisteína con el paso de la edad en mujeres posmenopáusicas, en pacientes con insuficiencia renal, hipotiroidismo, leucemias o psoriasis y durante el tratamiento con fármacos como metotrexato, óxido nítrico, isoniazida y algunos agentes antiepilépticos. La homocisteína actúa como agente aterógeno y trombofílico. El aumento en la concentración plasmática total de homocisteína representa un factor de riesgo independiente de arteriopatía coronaria, cerebral y periférica; así como trombosis venosa profunda. La homocisteína tiene sinergia con la Hipertensión y el tabaquismo y es aditiva con otros factores de riesgo que predisponen a enfermedad arterial periférica. Por añadidura la hiperhomocisteinemia y las deficiencias de folato y vitamina B12 se han

acompañado de aumento del riesgo de defectos del tubo neural en los fetos de mujeres embarazadas. Los complementos vitamínicos reducen con eficacia las concentraciones plasmáticas de homocisteína en estos casos.⁸

ANTECEDENTES

HIPERHOMOCISTEINEMIA

Como ya hemos mencionado la hiperhomocisteinemia es un factor de riesgo independiente de aterosclerosis y aterotrombosis. Siendo más detallados, la homocisteína se forma a partir del metabolismo de la metionina por medio de reacciones de transmetilación. Las principales enzimas implicadas en este sistema metabólico son la cistationina β sintetasa, la metionina sintetasa y la metilentetrahidrofolato reductasa; las vitaminas B6 y B12 participan en forma de coenzimas y el ácido fólico como sustrato. Se han descrito varias mutaciones que afectan a las enzimas mencionadas anteriormente, ya sea en su funcionalidad, cantidad o en ambas, lo que da como consecuencia un aumento de la concentración de homocisteína en el plasma y los tejidos. La mutación más frecuente es la 677 C>T en la 5,10 metilentetrahidrofolato reductasa (677 MTHFR), que produce una disminución en la actividad enzimática. En la población caucásica, su incidencia es de aproximadamente 40% para los estados heterocigotos y de 10% para los homocigotos. Los pacientes afectados suelen experimentar una elevación de las concentraciones plasmáticas de homocisteína. Una dieta deficiente en vitaminas B6 y B12 o en los folatos incrementa la probabilidad de tener altas concentraciones de homocisteína, en particular si se es portador homocigoto para la mutación 677 MTHFR.^{10, 11, 12.}

Los mecanismos fisiopatológicos propuestos mediante los cuales la hiperhomocisteinemia podría causar arteroesclerosis y trombosis incluyen: 1) inhibición de la polimerización de la elastina y desintegración de la elástica interna; 2) hiperplasia de las células musculares lisas y aumento de la síntesis del tejido conectivo extracelular; 3) degradación del glicocáliz vascular y de la membrana basal debido a una acumulación de proteoglicanos; 4) activación de algunos factores de la coagulación; 5) estimulación de la síntesis de tromboxanos B2 por las plaquetas; 6) disminución de la producción de sustancias vasorrelajantes y antiagregantes del endotelio, tales como el óxido nítrico e 7) inhibición de la proteína C.^{43.}

Metabolismo de la homocisteína.

La metionina procedente de la dieta o del catabolismo de las proteínas endógenas es transformada en las células a homocisteína mediante tres reacciones sucesivas. Esta es la única fuente de homocisteína en vertebrados. A nivel de la homocisteína, el metabolismo se bifurca en las rutas metabólicas de la transulfuración y de la remetilación (Ver Figura 1).⁴²

- Ruta de la transulfuración: La homocisteína se transforma a cisteína mediante dos reacciones dependientes de la vitamina B6. La primera de estas reacciones es catalizada por la cistationina beta-sintasa y en ella, la homocisteína se condensa con una molécula de serina para formar cistationina. En condiciones fisiológicas esta reacción es irreversible. En la segunda reacción, la cistationina gamma-liasa cataliza la formación de cisteína y alfa-oxobutirato a partir de la cistationina.

- Ruta de la remetilación: La homocisteína se metila para formar metionina mediante dos rutas metabólicas independientes, en las que participan respectivamente las enzimas 5-metil-tetrahidrofolato-homocisteína S-metiltransferasa y la betaína-homocisteína metiltransferasa. La primera de estas enzimas se encuentra en la mayoría de estirpes celulares y requiere de 5-metiltetrahidrofolato como fuente de grupos metilo y de metilcobalamina como cofactor. La segunda, se encuentra en hígado y, en menor proporción, en riñones y glándulas suprarrenales; empleando betaína como fuente de grupos metilo. La acción de ambas reacciones permite conservar la metionina y mantener ciertas concentraciones de S-adenosilmetionina. En humanos, aproximadamente el 50% de la homocisteína es convertida en metionina mediante remetilación.

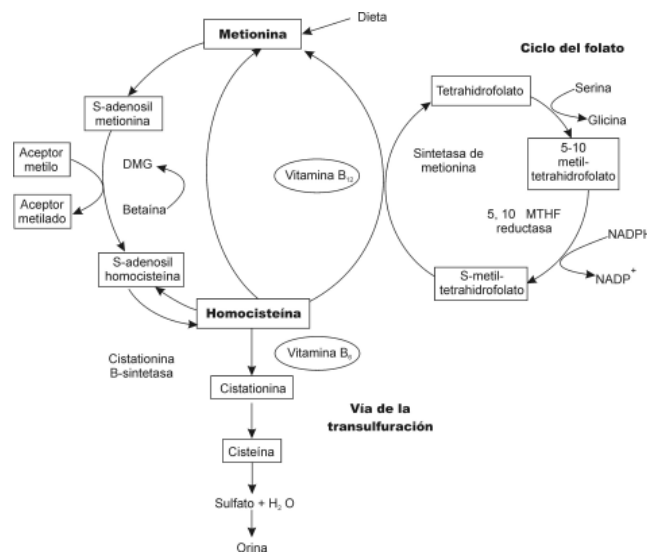


Figura 1.

La concentración plasmática de metionina determina la ruta de transulfuración o transmetilación que debe seguir la homocisteína. Cuando la metionina se encuentra aumentada se ponen en marcha dos mecanismos de adaptación que estimulan la transulfuración. Uno de acción inmediata, que aumenta el flujo de la transulfuración, la concentración de la S-adenosilmetionina, pero disminuye la tasa de remetilación. El aumento de la S-adenosilmetionina a su vez, regula la transulfuración y la transmetilación de la homocisteína.

Cuando aumenta su concentración tisular, se activa la cistationina beta-sintasa y aumenta el flujo de la transulfuración. Paralelamente, se inhibe la enzima metileno tetrahidrofolato reductasa y disminuye la tasa de remetilación hepática de la homocisteína. Por tanto, a corto plazo, aumenta la síntesis de cistationina y disminuye la formación de 5-metiltetrahidrofolato. A largo plazo, disminuye la síntesis de las enzimas que participan en la remetilación y se incrementa la de cistationina beta-sintasa. Cuando disminuye la concentración de metionina en la sangre, la concentración de los metabolitos y la actividad de las enzimas cambian en dirección opuesta. Este mecanismo de regulación asegura una conservación eficiente de metionina a través de la remetilación.

La síntesis endógena de metionina y de S-adenosilmetionina está regulada por las necesidades metabólicas de las células, y paralelamente permite mantener las concentraciones de homocisteína en un intervalo no tóxico. La concentración intracelular de homocisteína es, en condiciones fisiológicas, muy reducida (1-5 nmol/g). Cuando se aumenta la síntesis de homocisteína se inhibe su catabolismo o aumenta la exportación hacia el espacio extracelular. La tasa de exportación refleja el balance entre la síntesis y la utilización. Por esta razón, la concentración extracelular de homocisteína, y en particular la del plasma, son indicadores de la actividad de las enzimas y de la disponibilidad de cofactores y sustratos involucrados en su metabolismo. La semivida de la homocisteína en la sangre oscila entre 12 y 24 horas y las concentraciones de homocisteína "total" en ayunas, según diferentes autores de distintos países, oscilan entre 5 y 16 $\mu\text{mol/l}$.^{36, 41.}

HIPERHOMOCISTINEMIA COMO FACTOR DE RIESGO DE ENFERMEDAD VASCULAR EN DIFERENTES TERRITORIOS

Numerosos estudios han demostrado que los pacientes con diferentes tipos de enfermedad vascular presentan con frecuencia Hiperhomocisteinemia en estado de ayuno y/o tras una sobrecarga oral de metionina. La Hiperhomocisteinemia se observa con mayor frecuencia en pacientes con enfermedad cerebrovascular o vascular periférica, seguidos por los pacientes con patología arteri coronaria.^{31, 37, 39, 40.}

HIPERHOMOCISTINEMIA Y ACCIDENTE CEREBROVASCULAR.

Las concentraciones plasmáticas de homocisteína en estado de ayuno son significativamente superiores en los pacientes con accidente cerebrovascular que en los controles (1.1 - 1.6 veces; $p < 0.05$). Una proporción importante de pacientes con accidente cerebrovascular también presenta una Hiperhomocisteinemia tras la sobrecarga de metionina (20 - 42%), comparable a la observada en los heterocigotos para la deficiencia de la cistationina beta-sintasa. *La frecuencia de Hiperhomocisteinemia en los pacientes con accidente cerebrovascular es independiente del tipo de accidente (infarto aterotrombótico, infarto embólico, infarto lacunar e infarto hemorrágico)*. Esto se evidencia en los resultados de un metaanálisis con una odds ratio de 2.3 para Hiperhomocisteinemia en estado de ayuno. Por cada 5 μmol que aumenta la concentración de homocisteína, aumenta la odds ratio en 1.9.

Recientemente *Perry et al* en un estudio prospectivo, encontraron en 107 pacientes que padecieron accidente cerebrovascular, la homocisteína total en estado de ayuno estaba aumentada respecto a los controles (13.7 frente a 11.7 $\mu\text{mol/l}$ respectivamente; $p < 0.005$) y fue considerada un poderoso factor de riesgo para esta enfermedad. Este estudio es de particular interés porque a diferencia de otros confirma los hallazgos anteriores y además, establecen la relación causa-efecto entre Hiperhomocisteinemia y accidente cerebrovascular (Ver Figura 2).

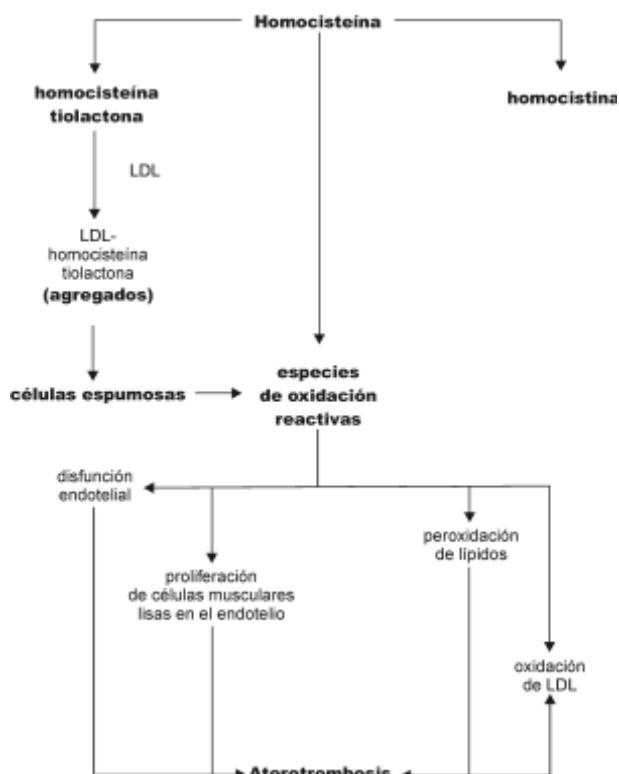


Figura 2.

HIPERHOMOCISTINEMIA Y ENFERMEDAD VASCULAR PERIFÉRICA.

La evaluación de la influencia de la homocisteína en la enfermedad vascular periférica ha sido objeto de diferentes estudios. Las concentraciones basales de homocisteína en la sangre en el grupo de pacientes con enfermedad vascular periférica son entre 1.21 y 1.7 veces superiores a las de los controles. Entre el 20 y el 37% de estos pacientes presentan concentraciones anormales de homocisteína tras una sobrecarga oral con metionina.

En los pacientes con enfermedad vascular periférica confirmada mediante angiografía, y sin hipertensión arterial sistémica, diabetes mellitus o hiperlipidemia, se encontró que la concentración de homocisteína libre, después de una sobrecarga de metionina, estaba aumentada en el 28% de los pacientes respecto al grupo control. Las concentraciones de homocisteína libre fueron similares a las observadas en los heterocigotos para la deficiencia de cistationina beta-sintasa. En estos pacientes también se ha encontrado aumentada la homocisteína total en estado de ayuno, y tras la sobrecarga oral de metionina. *Las concentraciones de homocisteína tras sobrecarga de metionina se correlacionaron con la extensión de la enfermedad vascular periférica en miembros inferiores*, la progresión de la enfermedad también fue mayor en los pacientes con Hiperhomocisteinemia.

Independientemente de los factores de riesgo convencionales para la enfermedad vascular periférica temprana, la Hiperhomocisteinemia podría contribuir a la lesión aterosclerótica periférica en el 28-50% de los pacientes.⁴⁰

HIPERHOMOCISTINEMIA Y ENFERMEDAD ARTERIOCORONARIA.

Se han realizado un cierto número de estudios clínicos encaminados a estudiar la relación de las concentraciones plasmáticas de homocisteína y la enfermedad arteriocoronaria. Los resultados indican que los pacientes estudiados con enfermedad arteriocoronaria objetivada presentan una concentración de homocisteína en estado de ayuno que es entre 1.13 y 1.32 veces la observada en los controles ($p < 0.05$).

Diversos estudios sugieren que la Hiperhomocisteinemia en los pacientes con enfermedad arteriocoronaria, en una proporción significativa, es debida a alteración de las enzimas cistationina beta-sintasa y metilentetrahidrofolato reductasa. La presencia de la variante termolábil de la enzima metilentetrahidrofolato reductasa es considerada un potente factor de riesgo para la enfermedad coronaria.

Los resultados de un metaanálisis indican una odds ratio de 1.8 para la enfermedad arteriocoronaria en los individuos con Hiperhomocisteinemia. Los incrementos de 5 $\mu\text{mol/l}$ de

homocisteína, respecto a los controles, aumenta la odds ratio en 1.7 de la misma forma que lo harían 518 $\mu\text{mol/l}$ de colesterol. En la población con enfermedad arteriocoronaria, el riesgo aparente atribuible a la H es del 10%.

Diferentes estudios de los últimos años han demostrado que la elevación de la concentración de homocisteína es un parámetro indiscutible de riesgo de enfermedad vascular. Esto ha sido demostrado tanto para alteraciones del sistema nervioso central como en los sistemas periférico y coronario, siendo la correlación más alta con la enfermedad cerebrovascular, es por ello que el siguiente trabajo tiene como objetivo determinar la asociación y frecuencia de Hiperhomocisteinemia en pacientes mexicanos adultos jóvenes sin factores de riesgo cardiovascular aparente con Evento vascular cerebral arterial isquémico y en otros territorios así como determinar otros estados protrombóticos asociados.⁹

DEFINICION DEL PROBLEMA

¿La hiperhomocisteinemia se asocia a enfermedad vascular cerebral arterial isquemia en pacientes jóvenes de edad igual o menor a 40 años sin factores de riesgo cardiocerebrovascular?

HIPOTESIS

La Hiperhomocisteinemia es un defecto congénito y/o adquirido asociado, como causa de enfermedad vascular cerebral arterial isquémica en pacientes jóvenes de edad igual o menor a 40 años sin factores de riesgo cardiocerebrovascular.

JUSTIFICACION

Diagnosticar estado trombofilico tendrá un efecto importante en la evolución del paciente, ya que permitirá el inicio de la terapéutica mas apropiada en el menor tiempo posible. La hiperhomocisteinemia ha sido asociada a estado trombofilico en pacientes jóvenes de edad igual o menor a 40 años con o sin historia familiar de trombosis única o recurrente sin factores de riesgo cardiocerebrovascular aparentes con episodios más graves y en localizaciones poco habituales.

ANALISIS ESTADISTICO

Los resultados se someterán a análisis estadístico con el programa computacional SPSS para Windows en su versión número 10, valorando medidas de tendencia central, desviación estándar como medida de variabilidad, frecuencia como estadística descriptiva y como prueba estadística (χ^2) utilizando tablas de contingencia. Los cuadros se realizaran en programa computacional Microsoft Word para Windows XP y las gráficas en Microsoft Excel igualmente para Windows XP.

MATERIAL Y METODOS

Seleccionamos a 25 pacientes durante el periodo comprendido entre el mes de Marzo del 2007 y Marzo del 2008 con diagnóstico de enfermedad vascular cerebral única o múltiple de tipo isquémica y en región arterial, sin tratamiento previo con anticoagulantes orales y sin factores de riesgo cardiocerebrovascular identificados por historia clínica y estudios paraclínicos.

Los pacientes fueron diagnosticados previamente por los servicios de neurología y medicina interna con medios no invasivos de neuroimagen tales como tomografía axial computada (TAC) e imagen de resonancia magnética (IRM).

Se tomaron 10 ml de sangre en ayuno de las venas de los antebrazos para obtener plasma tras centrifugación; se realizaron determinaciones funcionales (no antigénicas) de: Homocisteína (HC), proteína C (PC), Proteína S (PS), Antitrombina III (ATIII), Factor VIII y XII, resistencia a la Proteína C activada (RPCA), Anticoagulante Lúpico (AL) y Anticuerpos Anticardiolipina (AACL). Para el estudio de Hiperhomocisteinemia se obtuvieron determinaciones basales de HC en ayuno de 12 horas, tras lo cual se administró metionina en carga, 20 mg/kg vía oral dosis única, con determinaciones de HC a los 60 y 180 minutos posteriores. Los resultados para Hiperhomocisteinemia serán considerados positivos con valores para Homocisteína en ayuno igual o mayores a 15 $\mu\text{mol/L}$ así como un aumento igual o mayor al 30% después de sobrecarga oral con metionina a los 180 minutos de la determinación basal. Los valores plasmáticos de Homocisteína a los 60 minutos solo servirán como correlación con los valores determinados a los 180 minutos de acuerdo a la literatura internacional. Debido a que los valores basales de HC no determinan la tasa de exportación refleja del balance entre la síntesis y su utilización, administramos metionina que determina la ruta de transulfuración y/o transmetilación que debe seguir la HC con lo cual se vuelve un indicador fiable de la actividad de las enzimas y disponibilidad de cofactores y sustratos involucrados en su metabolismo. Los resultados se sometieron a análisis estadístico con el programa SPSS para Windows en su versión 10.

Es un estudio prospectivo, longitudinal y observacional.

Los criterios de inclusión, exclusión y eliminación son los siguientes:

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Pacientes de ambos sexos, con edad igual o menor a 40 años con diagnóstico de EVC arterial isquémico confirmado por Tomografía axial computarizada o Resonancia magnética en el periodo comprendido entre marzo de 2007 y marzo de 2008, sin tratamiento previo con anticoagulantes orales y sin factores de riesgo cardiocerebrovascular identificados por historia clínica y estudios paraclínicos, con un periodo mínimo de 90 días de evolución del último evento oclusivo vascular.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Pacientes con edad mayor de 40 años

Pacientes con factores de riesgo cardiovascular

- Diabetes Mellitus
- Hipertensión arterial sistémica
- Tabaquismo
- Dislipoproteinemias
- Cardiopatía isquémica

Pacientes que tomen los siguientes medicamentos: Anticoagulantes orales, metrotexate, antiepilépticos, isoniacida, uso de anticonceptivos o cualquier terapia hormonal sustitutiva.

Pacientes con diagnóstico de Insuficiencia renal o Hipotiroidismo.

CRITERIOS DE ELIMINACIÓN

Pacientes que previa información sobre el proyecto de investigación no aceptan ingresar o no aceptan la realización de pruebas y/o exámenes por parte de sus familiares en caso de incapacidad.

OBJETIVOS:

Primario:

Determinar la frecuencia de Hiperhomocisteinemia en mexicanos adultos jóvenes con enfermedad vascular cerebral arterial isquémica durante un periodo de 12 meses.

Secundario:

Determinar estados protrombóticos asociados.

RECURSOS FINANCIEROS

- Jeringas, guantes y tubos para toma y almacenamiento de muestra.
- Tomografía axial computarizada de cráneo en fase simple y contrastada
- Química sanguínea (glucosa, urea, creatinina y ácido úrico)
- Electrolitos séricos (sodio, potasio, magnesio, calcio y fósforo).
- Tiempos de coagulación (T. de protrombina y T. de tromboplastina parcial activada).
- Biometría hemática con diferencial.
- Pruebas de función hepática (AST, ALT, BT, FA, DHL, albúmina y globulinas).
- Pruebas de función tiroidea (TSH, T4 total y libre, T3 total y libre).
- Perfil lipídico (colesterol, triglicéridos y electroforesis de lipoproteínas).
- Radiografía simple de tórax posteroanterior.
- Electrocardiograma de 12 derivaciones.
- Ecocardiograma transtorácico.

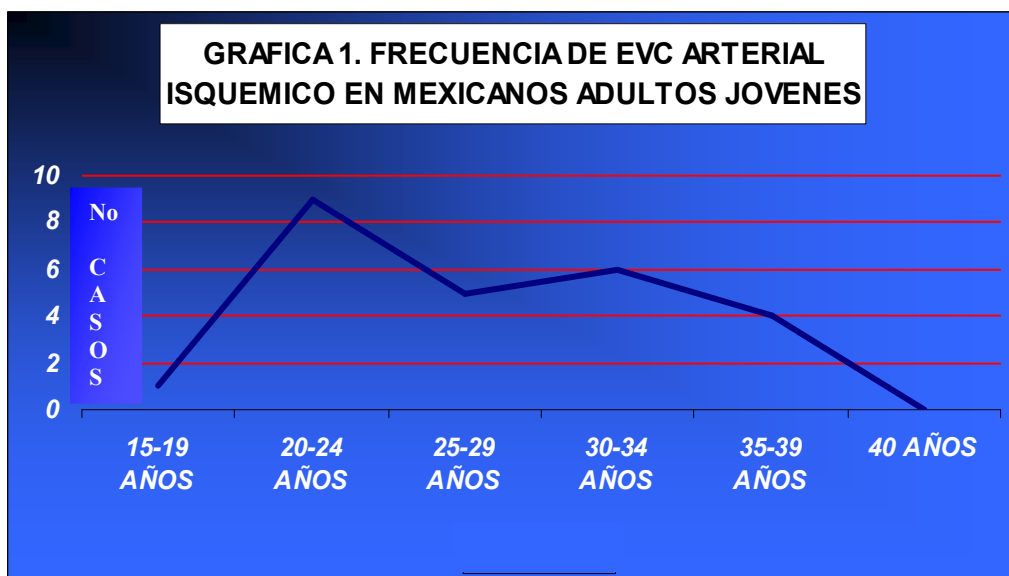
ASPECTOS ÉTICOS

No atenta contra la integridad del paciente.

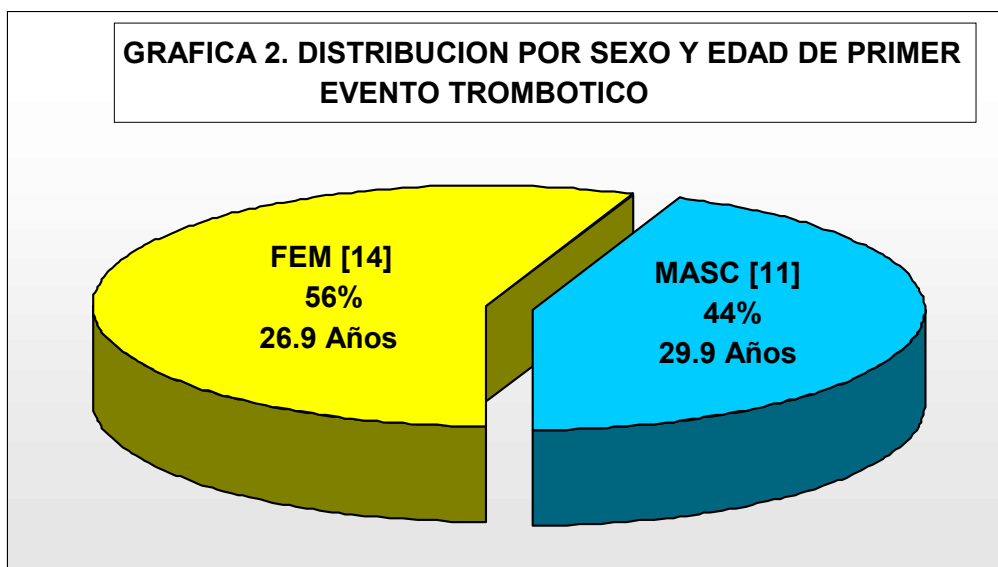
Es un estudio farmacológico diagnóstico. Preventivo y terapéutico

RESULTADOS

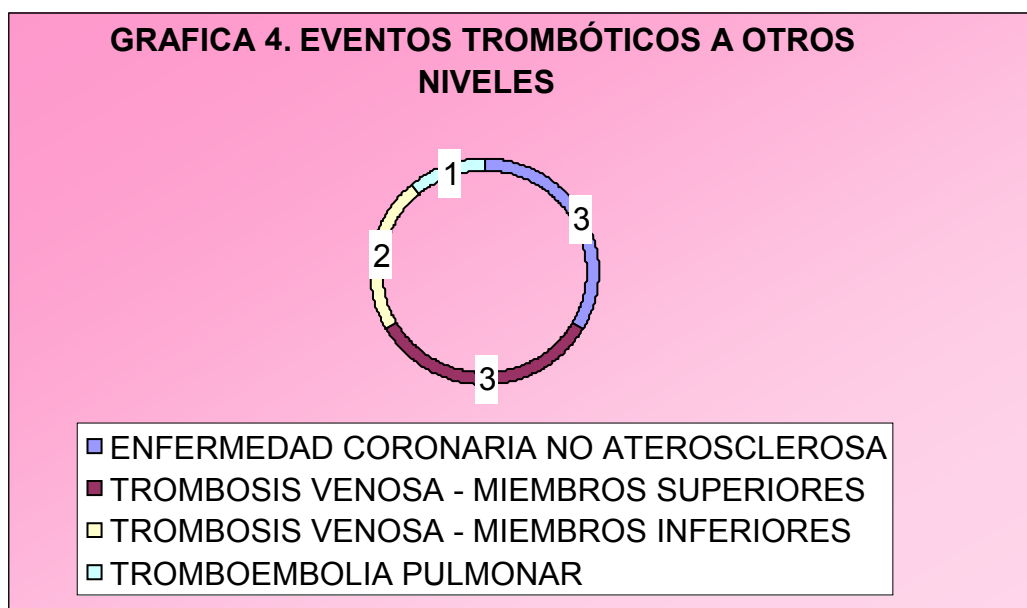
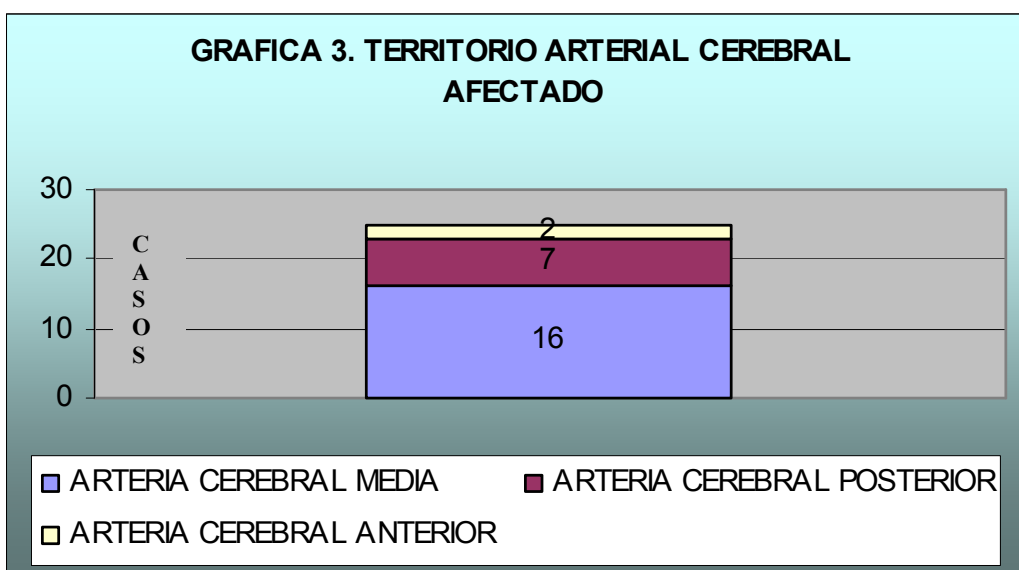
Seleccionamos a 25 pacientes mexicanos de ambos sexos, con edad igual o menor a 40 años con diagnóstico de EVC arterial isquémico confirmado por Tomografía axial computarizada en el periodo comprendido entre marzo de 2007 y marzo de 2008, con los criterios de inclusión, exclusión y eliminación ya mencionados, de los cuales el promedio de edad que debutó con evento trombotico arterial isquémico fue a los 27.5 años con un máximo de 39 años y un mínimo de 18 años (Ver gráfica 1). La edad con mayor porcentaje de aparición (36%) lo ocupó el grupo etario de 20-24 años, contrastando con el grupo de 40 años en donde no encontramos casos.



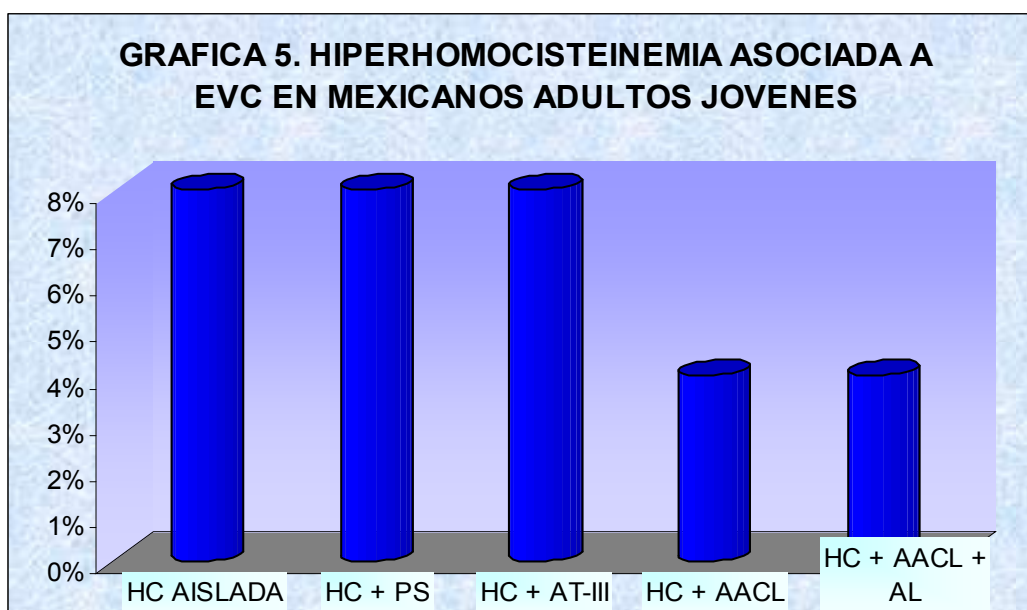
En relación a la variable género encontramos que el 56% de la población muestreada correspondió al sexo femenino, de las cuales el 14.2% se encontraban en puerperio mediato tras parto eutócico. El 44% restante al sexo masculino (Ver gráfica 2).



El principal territorio arterial comprometido durante el primer episodio de infarto cerebral fue el correspondiente a la arteria cerebral media con un 64% de los casos, 28% en territorio de la arteria cerebral posterior y 8% en territorio tributario a la arteria cerebral anterior (ver gráfica 3). Asimismo un 36% de los pacientes había presentado antes de su primer EVC arterial isquémico, fenómenos trombóticos en otros niveles, manifestada como trombosis venosa de miembros superiores en 12% y coronariopatía no aterosclerosa en mismo porcentaje, entre ellas: Angina estable, inestable e Infarto del miocardio diagnosticados estos últimos de acuerdo a las guías correspondientes de la ACC/AHA, el resto correspondió a Trombosis venosa profunda de miembros inferiores y Tromboembolismo pulmonar en 8% y 4% respectivamente. (Ver gráfica 4).

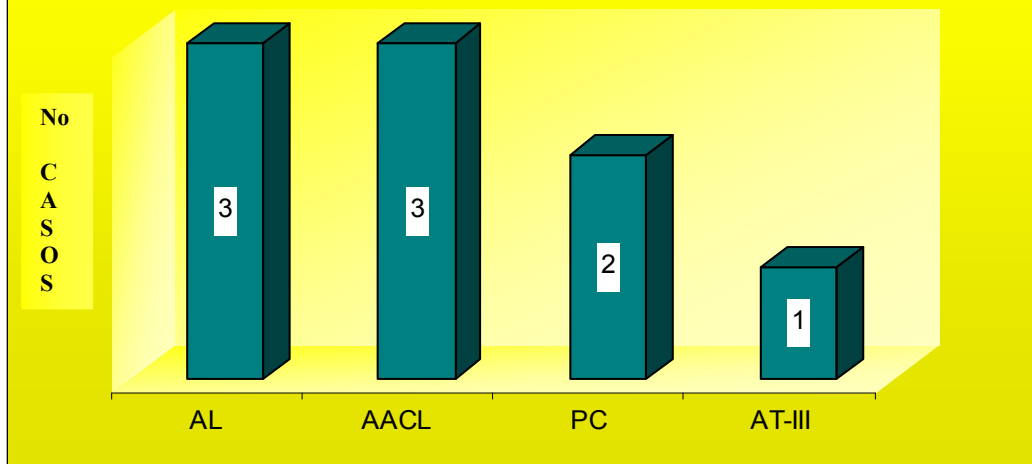


Los resultados de las pruebas que arrojaron la frecuencia de Hiperhomocisteinemia asociada a Evento vascular cerebral arterial isquémico en mexicanos adultos jóvenes sin factor de riesgo cardiovascular evidente son los siguientes: Como defecto único se encontró Hiperhomocisteinemia en 8% de los pacientes y como defecto combinado se asocio Hiperhomocisteinemia con deficiencia de PS y AT-III en 8% de los casos respectivamente, Hiperhomocisteinemia mas AACL en 4% de los casos e Hiperhomocisteinemia asociada a AACL mas AL en 4% de los casos, lo que nos da un total de 32% de pacientes con Hiperhomocisteinemia asociada a EVC, ya sea como defecto único o combinado (Ver gráfica 5).

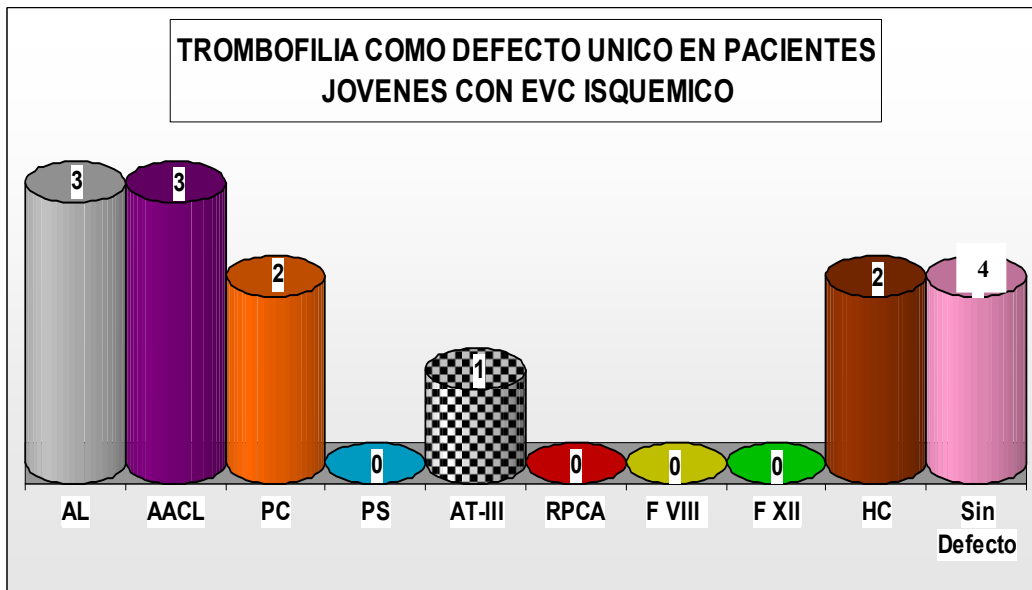


Como objetivo secundario investigamos estados protrombóticos asociados a Evento vascular cerebral arterial isquémico diferentes a Hiperhomocisteinemia. Como defecto aislado 12% de los pacientes resultaron positivos para AACL y AL respectivamente, PC 8% y AT-III 4%. Así mismo como defecto combinado 12% de los pacientes fueron positivos para AACL más AL y 4% para AL, AACL, PC y PS de forma conjunta. De los 25 pacientes muestreados el 16% no pudo ser diagnosticado con alguna de las alteraciones en la coagulación buscadas por nuestro equipo de investigación (Ver Gráfica 6, 7 y 8). Por último comentaremos que en cuanto a la prueba de X^2 , ésta no encontró significancia estadística al cruzar nuestras variables en cuadros de contingencia.

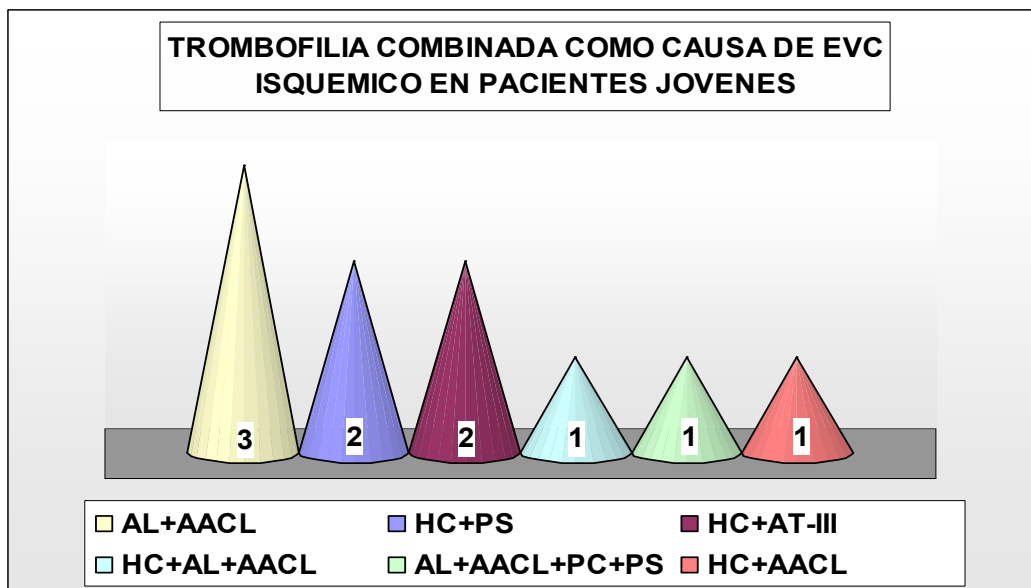
**GRAFICA 6. TROMBOFILIA COMO DEFECTO UNICO
DIFERENTE A HIPERHOMOCISTEINEMIA.**



**TROMBOFILIA COMO DEFECTO UNICO EN PACIENTES
JOVENES CON EVC ISQUEMICO**



GRAFICA 7.



GRAFICA 8.

DISCUSION

La homocisteína sérica se ha identificado como un factor de riesgo independiente para enfermedad vascular cerebral. Se ha observado una asociación significativa entre hiperhomocisteinemia y eventos vasculares clínicos.⁵ El presente estudio nace de la necesidad de tratar de conocer las causas de E.V.C. en pacientes adultos jóvenes de nuestro país con el fin inicial de contribuir a elaborar estrategias de diagnóstico acordes a la población y a la economía en la que nos encontramos ya que las etiologías encontradas no necesariamente tendrán que ser semejantes a los reportes internacionales, hasta el momento se ha visto que la Hiperhomocisteinemia altera la función vascular y aumenta el riesgo para aterosclerosis. De forma inicial hemos notado que existe controversia sobre quien es un paciente “adulto joven” ya que autores de diversas épocas y países han fluctuado en estudiar a pacientes con rangos de menos de 55 años hasta menos de 30 años. Desde nuestro punto de vista consideramos que una edad que pudiera ser la adecuada es de igual o menor de 40 años ya que como comenta *Barinagarrementeria*² generalmente después de ésta edad los factores de riesgo vasculares habituales son más prevalentes. *Williams LS y cols.* en un estudio retrospectivo realizado en Estados Unidos de Norteamérica entre 1980 y 1995 encontraron 116 casos documentados entre los 18 y los 45 años siendo su promedio de edad de 36+/- 8 años y el 52% de predominio en varones, en este trabajo el promedio de edad con el que debutaron los pacientes con infarto cerebral fue casi 10 años antes (27.5+/- 6.4 años) posiblemente por factores múltiples de tipo ambientales no conocidos

Niveles séricos de Homocisteína por arriba de 15 Umol/L están presentes en menos de 5% de la población general, por lo que estos valores fueron tomados como punto de cohorte para considerarlos positivos en nuestra serie de casos, ^{4,6} pero para definir Hiperhomocisteinemia fueron necesarias determinaciones de HC tras carga oral de metionina, considerandolos positivos por arriba del 30% de su valor inicial, debido a que las cifras basales de HC no determinan la tasa de exportación neta del balance entre la síntesis y su utilización; la metionina refleja la ruta de transulfuración y/o transmetilación que debe seguir la HC con lo cual se vuelve un indicador fiable de la actividad de las enzimas y disponibilidad de cofactores y sustratos involucrados en su metabolismo.

Tal vez el proceso de la enfermedad pueda alterar los niveles de homocisteína, aún no se sabe si los niveles elevados 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; investigaciones recientes reportan que es en la fase convaleciente donde se encuentran los mayores incrementos de Homocisteína sérica y en la fase aguda disminuyen los niveles de la misma, porque disminuye la albúmina plasmática; sin embargo, como no hay mediciones de Homocisteína antes del evento, es imposible determinar si el patrón de cambios disminuye inmediatamente después del evento, seguido de un aumento en la fase convaleciente, o no hay cambios de Homocisteína sérica en la fase aguda y hay un aumento mayor en la fase convaleciente, o solamente se trata de un artificio de medición ocasionado por el estrés, es por ello que entre las limitaciones de este estudio, está, en que no conocemos niveles de Homocisteína sérica de la fase previa al infarto cerebral, tenemos muestra de la fase aguda, pero no de la fase convaleciente, considerada 48 horas después del evento agudo.^{32, 35} 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 previa, pudo modificar los niveles de Homocisteína sérica, además no medimos los niveles séricos de vitaminas (Acido fólico, B6 y B12) y se ha reportado que los niveles bajos están asociados con riesgo vascular, independientemente de los niveles de Homocisteína sérica. Desde el punto de vista médico es importante una ruta diagnóstica y terapéutica rápidas y efectivas, no siempre siendo posible ya que las etiologías son diversas; es por ello que este estudio se enfocó a pacientes que no cuentan con diagnóstico de primera instancia sin antecedentes cardiocerebrovasculares identificados en la exploración física y/o parámetros de laboratorio con la finalidad de determinar la frecuencia de *Hiperhomocisteinemia asociada a EVC*, la cual se reporta en pacientes con las características parecidas de este estudio entre 34% y 69% de los casos, llamando la atención que nosotros encontramos como defecto único Hiperhomocisteinemia en 8% de los casos y como defecto combinado 24%, correspondiendo a Hiperhomocisteinemia con deficiencia de PS y AT-III en 8% de los casos respectivamente, Hiperhomocisteinemia mas AACL en 4% de los

casos e Hiperhomocisteinemia asociada a AACL mas AL en 4% de los casos, siendo un total de 32% de pacientes con Hiperhomocisteinemia asociada a EVC, ya sea como defecto único o combinado, donde seguramente el porcentaje es mayor debido al avance en la fisiopatología molecular de la trombosis, en la cual la inhibición errónea del FV activado, deficiencia de plasminógeno y de su actividad tisular, así como aumento de su inhibidor, disfibrinogemias, síndrome de la plaqueta pegajosa, mutaciones y polimorfismos genéticos explicarían el restante de los casos, con lo cual hasta hace algunos años la etiología era considerada idiopática.^{7, 25, 26, 27, 33.}

El objetivo secundario de este estudio fue determinar estados protrombóticos relacionados con Trombofilia diferentes a Hiperhomocisteinemia en adultos jóvenes, las cuales en su mayoría resultaron positivas para AACL y AL en un 48%, ya sea como defecto único y/o combinado con otros estados procoagulantes;^{28, 29, 30.} en contraparte con la casuística internacional que reporta de 36 %-60% de los casos como causa de Trombofilia, algo muy similar a lo encontrado en este trabajo; posiblemente lo anterior, porque nuestra población incluyó a más mujeres en edades con altas las posibilidades para SAF; nosotros no realizamos la diferenciación de las causas de SAF pero si consideramos que éste síndrome primario o secundario se debe a la presencia de AACL o de AL mas un criterio clínico (Trombosis venosa y/o arterial o complicaciones del embarazo: Uno o mas muertes fetales inexplicables y con productos morfológicamente normales después de la décima semana de gestación, uno o mas nacimientos prematuros de neonatos morfológicamente normales antes de las 34 semanas de gestación o tres o mas abortos espontáneos inexplicables después de la décima semana de gestación). El resto de deficiencias tales como PC, PS y AT-III tiene en nuestro estudio al igual que en el resto de la bibliografía un papel modesto como causa de E.V.C. arterial y en la mayoría de los casos se encuentran acompañadas de la interacción de otros factores tales como embarazo, puerperio o uso de anticonceptivos, etc.^{19, 20, 29, 30.}

A pesar de que la medicina cada vez se tecnifica más, todavía no se tienen las pruebas al alcance en la mayoría de las unidades médicas por lo ante la sospecha diagnóstica deben optimizarse recursos, por eso mismo debe impulsarse la realización de protocolos multicéntricos en nuestro país con el fin de poder intervenir desde el punto de vista diagnóstico y terapéutico con mayor grado de efectividad. 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, ya que la trascendencia de este estudio es que estamos identificando factores de riesgo agregados en nuestra población, que no habíamos contemplado Aún quedan varias preguntas por responder que requieren otros modelos de investigación, con lo cual esperamos sea un incentivo más, para investigaciones futuras.

CONCLUSIONES

Ya se han descrito los mecanismos por medio de los cuales el aumento plasmático de la homocisteína induce un episodio trombótico; sin embargo, conviene destacar los más importantes: el daño endotelial y la activación plaquetaria. Las deficiencias de las vitaminas B6, B12 y ácido fólico tienen una estrecha relación con el aumento de las concentraciones de homocisteína y son el origen de casi dos terceras partes de las hiperhomocisteinemias, en la que los ancianos tienen mayor riesgo de sufrir esta enfermedad. La Hiperhomocisteinemia es un factor de riesgo de trombosis independiente de los factores trombotogénicos convencionales (alteración de la proteína C, S, factor V, VIII, AL, AACL y AT-III), como lo demuestra este estudio, pero cuando coexiste con alguno de ellos el riesgo de episodios tromboembólicos aumenta, lo que sugiere un efecto sinérgico,^{41, 42, 43} por lo que en teoría sus concentraciones deberían determinarse de manera rutinaria para poder otorgar el tratamiento adecuado y lo antes posible. Pero *¿a quien y cuando?*. Los estudios en curso de distintos grupos servirán para demostrar que el tratamiento multivitamínico, además de disminuir la concentración plasmática de homocisteína, consigue disminuir el riesgo de enfermedad vascular. De acuerdo a los estudios VITATOPS Y VISP³⁸ la complementación vitamínica con ácido fólico, vitamina B6 y B12 logran reducir las concentraciones de homocisteína y minimizar el riesgo de experimentar episodios trombóticos, pero eso aún es motivo de controversia, actualmente esa es una pregunta todavía sin respuesta y es por ello que la prevención del infarto cerebral incluye el desarrollo de conductas de salud adecuadas para evitar el desarrollo de factores de riesgo modificables bien demostrados en la aparición de eventos cardiocerebrovasculares, es así que hoy por hoy no podemos comprobar si la reducción de Hiperhomocisteinemia, de acuerdo a los diferentes meta-análisis, es eficaz como profilaxis primaria o secundaria en el infarto cerebral isquémico, pero ha sido bien demostrada su relación causa – efecto en la aparición de fenómenos trombóticos. Por ello todo paciente debe individualizarse y dadas las consecuencias clínicas e implicaciones terapéuticas recomendamos descartar Hiperhomocisteinemia en pacientes jóvenes con EVC isquémico sin factores de riesgo cardiovascular evidentes.

BIBLIOGRAFIA

1. Bogusslavsky J, Van Melle G, Regli F. The Laussane Stroke Registry: Analysis of 1,000 consecutive patients with first stroke. *Stroke* 1988; 19: 1083-1092.
2. Barinagarramenteria F. Enfermedad Vascular Cerebral. 1a edición. México: Mc Graw-Hill, 1998; 1-12, 86-199, 279-294.
3. Primary trombophilia in Mexico II. Factor V G1691A (Leiden), prothrombinG20210A and methylenetetrahydrofolate reductasa C677T polymorphism in trombophilic Mexican mestizos. *Am J Hematol* 2001; 66 (1): 28-31.
4. *Clin Chem Lab Med.* 2004; 42(9):1027-31. Evaluation of a shorter methionine loading test.
5. D'Angelo A, Selhub J. Homocysteine and thrombotic disease. *Blood* 1997; 90:1-11.
6. Wilson A, Leclere D, Rosenblatt DS, Gravel RA. Molecular basis for the methionine synthasa reductase deficiency in patients belonging to the cbIE complementation group of disorders in folate/cobalamin metabolism. *Hum Mol Genet* 1999; 8:2009-16.
7. Li YN, Gulati S, Baker PJ, et al. Cloning, mapping and RNA analysis of the human methionine synthasa gene. *J Mol Genet* 1996; 5:1851-8.
8. Kraus JP, Miroslav J, Viktor K, et al. Cystathionine B-synthasa mutations in homocystinuria. *Hum Mutat* 1999; 13:362-75.
9. Gallager P, Meleady R, Shields D, et al. Homocysteine and risk of coronary heart disease: evidence for a common gene mutation. *Circulation* 1996; 94:2154-8.
10. Sibani S, Christensen B, O'Ferrell E, et al. Characterization of six novel mutations in the methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) gene in patients with homocystinuria. *Hum Mutat* 2000;15:280-7.
11. Goyette P, Frosst P, Rosenblatt DS, Rozen R. Seven novel mutations in the methylenetetrahydrofolate reductase gene and genotype/phenotype correlations in severe MTHFR deficiency. *Am J Hum Genet* 1995; 1052-9.
12. Morita H, Taguchi JI, Kurihara H, et al. Genetic polymorphism of 5,10 methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) as a risk factor for coronary artery disease. *Circulation* 1997; 95:2032-6.
13. Verhoef P, Stampfer M, Buring J, et al. Homocysteine metabolism and risk of myocardial infarction: relation with vitamins B6, B12 and folate. *Am J Epidemiol* 1996;143:845-59.
14. Kluijtmans LAJ, Van den Heuvel LPWJ, Boers GHJ, Frosst P, Stevens EMB, Van Oost BA. Molecular genetic analysis in mild hyperhomocystinemia: a common mutation in the methyltetrahydrofolate reductase gene is a genetic risk factor for cardiovascular disease. *Am J Hum Genet* 1996;58:35-41.
15. Ma J, Stampfer MJ, Hennekens CH, et al. Methylenetetrahydrofolate reductase polymorphism, plasma folate, homocysteine, and risk of myocardial infarction in U.S. physicians. *Circulation* 1996;94:2410-6.
16. Malinow MR, Nieto FJ, Kruger WD, et al. The effects of folic acid supplementation on plasma total homocysteine are modulated by multivitamin use and methylenetetrahydrofolate reductase genotypes. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997;17:1157-62.
17. Verhoef P, KoK F, Kruyssen D, et al. Plasma total homocysteine, B vitamins, and risk of coronary atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997; 17:989-95.
18. Nagaraja D, Christopher R, Tripathi M. Plasma antithrombin III deficiency in ischaemic stroke in the young. *Neurol India* 1999; 47:155-6.
19. Kato H, Shirahama M, Ohmori K, Sunaga T. Cerebral infarction in a young adult associated with protein C deficiency. A case report. *Angiology.* 1995 Feb; 46(2):169-73
20. Kohler J, Kasper J, Witt I, von Reutern GM. Ischemic stroke due to protein C deficiency. *Stroke.* 1990 Jul; 21(7):1077-80.
21. Arima T, Motomura M, Nishiura Y, Tsujihata M, Okajima K, Abe H, Nagataki S. Cerebral infarction in a hete rosigote hit variante antithrombin III. *Stroke.* 1992 Dec; 23(12):1822-5.
22. Köller H, Stoll G, Sitzer M, Burk M, Schöttler B, Freund HJ. Deficiency of both protein C and protein S in a family with ischemic strokes in young adults. *Neurology.* 1994 Jul; 44(7):1238-40.
23. Tosetto A, Ruggeri M, Castaman G, Rodeghiero F. Inherited abnormalities of blood coagulation in juvenile stroke. A case-control study. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 1997 Oct; 8(7):397-402.
24. Douay X, Lucas C, Caron C, Goudemand J, Antithrombin, protein C and protein S levels in 127 consecutive young adults with ischemic stroke. *Act Neural Scand.* 1998 Aug; 98(2):124-7.
25. Chaturvedi S, Dzieczkowski J. Multiple hemostatic abnormalities in young adults with activated protein C resistance and cerebral ischemia. *J Neural Sci.* 1998 Aug 14; 159 (2): 209-12.

26. D'Amico D, Moschiano F, Leone M, Ariano C, Ciusani E, Erba N, Grazi L, Ferraris A, Schieron F, Bussone G. Genetic abnormalities of the protein C system: shared risk factors in young adults with migraine with aura and with ischemic stroke? *Cephalalgia*. 1998 Nov; 18(9):618-21; discussion 591.
27. Arkel YS, Ku DH, Gibson D, Lam X. Ischemic stroke in a young patient with protein C deficiency and prothrombin gene mutation G20210A. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 1998 Nov; 9(8):757-60.
28. Chaturvedi S, Joshi N, Dzieczkowski J. Activated protein C resistance in young African American patients with ischemic stroke. *J Neural Sci*. 1999 Mar 1; 163(2):137-9.
29. Voetsch B, Damasceno BP, Camargo EC, Massaro A, Bacheschi LA, Scaff M, Annichino-Bizzacchi JM, Arruda VR. Inherited thrombophilia as a risk factor for the development of ischemic stroke in young adults. *Thromb Haemost*. 2000 Feb; 83(2):229-33.
30. Amiri M, Schmidley JW, Fink LM, Nazarian SM. Is testing for inherited coagulation inhibitor deficiencies in young stroke patients worthwhile? *Clin Neural Neurosurg*. 2000 Dec; 102(4):219-222.
31. Green D. Thrombophilia and stroke. *Top Stroke Rehabil*. 2003 Fall;10(3):21-33
32. Yeh PS, Lin HJ, Li YH, Lin KC, Cheng TJ, Chang CY, Ke DS. Prognosis of young ischemic stroke in Taiwan: impact of prothrombotic genetic polymorphisms. *Thromb Haemost*. 2004 Sep; 92(3):583-9.
33. Levine SR. Hypercoagulable states and stroke: a selective review. *CNS Spectr*. 2005 Jul; 10(7):567-78.
34. De Moerloose P, Boehlen F. Inherited thrombophilia in arterial disease: a selective review. *Semin Hematol*. 2007 Apr; 44(2):106-13.
35. Gessoni G, Valverde S, Canistro R, Trabuio E, Antico F, Manoni F. Laboratory assessment of hypercoagulable state. A study in a group of patients with venous thromboembolism born in Chioggia. *Minerva Med*. 2007 Apr; 98(2):89-93.
36. Atanassova PA. Homocysteinemia may be equally important to stroke subtype in predicting cognition impairment. *J Neurol Sci*. 2007 Sep 15;260(1-2):298-9. Epub 2007 May 3.
37. Gonthier A, Bogousslavsky J. [Cerebral infarction of arterial origin and haematological causation: the Lausanne experience and a review of the literature]. *Rev Neurol (Paris)*. 2004 Nov;160(11):1029-39. Review. French.
38. Hackam DG, Kapral MK. Progress in clinical neurosciences: pharmacotherapies for the secondary prevention of stroke. *Can J Neurol Sci*. 2004 Aug;31(3):295-303. Review.
39. Parnetti L, Caso V, Santucci A, Corea F, Lanari A, Floridi A, Conte C. Mild hyperhomocysteinemia is a risk-factor in all etiological subtypes of stroke. *Neurol Sci*. 2004 Apr;25(1):13-7.
40. Guba SC, Fonseca V, Fink LM. Hyperhomocysteinemia and thrombosis. *Semin Thromb Hemost*. 1999;25(3):291-309. Review.
41. Vila N, Deulofeu R, Chamorro A, Piera C. [Plasma homocysteine levels in patients with ischemic cerebral infarction] *Med Clin (Barc)*. 1998 May 9;110(16):605-8. Spanish.
42. Hladovec J, Sommerova Z, Pisarikova A. Homocysteinemia and endothelial damage after methionine load. *Thromb Res*. 1997 Nov 15;88(4):361-4.
43. Reis RP, Azinheira J, Reis HP, Pereira M, Baptista A, Crepo M, Pina JE [Homocysteinemia as a risk factor for cerebrovascular disorders. The role of age and homocysteine levels] *Act Med Port*. 1996 Jan; 9(1):15-20. Review. Portuguese.



ISSSTE

Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado

HOSPITAL DR DARIO FERNANDEZ FIERRO HIPERHOMOCISTEINEMIA

CEDULA DE INFORMACION

FECHA: _____

NOMBRE	
EDAD	
SEXO	
EXPEDIENTE	
DIRECCIÓN	
TELEFONO (S)	
SERVICIO RESPONSABLE	

<i>FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR</i>	<i>SI</i>	<i>NO</i>
SEDENTARISMO		
OBESIDAD: IMC > O = 27		
TABAQUISMO		
DIABETES MELLITUS		
HIPERTENSION ARTERIAL SISTEMICA		
DISLIPOPROTEINEMIAS		
HISTORIA DE ANGINA DE PECHO, IAM PREVIO Y/O REVASCULARIZACIÓN		

¿Existe historia familiar de trombosis? _____

¿Ha tenido usted historia de trombosis aislada o recurrente? Si la respuesta es “SI” especificar sitios anatómicos:

¿Esta bajo tratamiento con anticoagulantes? _____

Anotar Medicación habitual agregada y dosis: _____

¿Le han practicado alguna cirugía en los últimos 90 días que haya requerido estancia hospitalaria por lo menos durante 10 días? En caso de responder “SI”, especificar tipo de cirugía realizada. _____

Anote con una "X" si el o la paciente se encuentra en alguna de las siguientes situaciones:

	SI	NO
Deficiencia nutricional		
Embarazo o Puerperio		
Insuficiencia Renal		
Leucemia		
Hemoglobinuria Paroxística nocturna		
Policitemia Vera		
Trombocitosis esencial		
Uso de hormonales		
Uso de catéteres intravenosos		
Quemaduras		
Diagnóstico de Cáncer		
Otras condiciones de hipercoagulabilidad:		

LABORATORIO

<i>PRUEBA</i>	<i>RESULTADO</i>	<i>PRUEBA</i>	<i>RESULTADO</i>
CK		GLUCOSA	
CK-MB		UREA	
GOT (AST)		CREATININA	
LDH		SODIO	
TROPONINAS		POTASIO	
COLESTEROL TOTAL		CALCIO	
COLESTEROL LDL		MAGNESIO	
COLESTEROL HDL		LEUCOCITOS	
TRIGLICERIDOS		TIEMPOS DE COAG.	
ACIDO URICO		ALBUMINURIA DE 24 HRS	

HALLAZGOS AL EXAMEN FÍSICO DE RELEVANCIA:

SEGUIMIENTO:

MUERTE DURANTE SU HOSPITALIZACION	SI	NO
INFARTO AGUDO DEL MIOCARDIO DURANTE SU HOSPITALIZACION	SI	NO
TROMBOEMBOLISMO PULMONAR DURANTE SU HOSPITALIZACION	SI	NO
MUERTE EN EL PRIMER MES	SI	NO
MUERTE A LOS 3 MESES	SI	NO
ECOCARDIOGRAMA DE INGRESO		
TOMOGRAFIA DE CRANEO <i>(Especificar hallazgos)</i>		
TOMOGRAFIA DE TORAX <i>(Especificar hallazgos)</i>		
DOPPLER CAROTIDEO Y/O GAMMAGRAMA CEREBRAL		
DOPPLER DE MIEMBROS PELVICOS O TORACICOS		
OTROS ESTUDIOS		

