

Homocisteína y riesgo de ictus recurrente

El objetivo de este estudio fue analizar si unos niveles elevados de homocisteína (HC) medidos en las primeras 24 horas de producirse un accidente cerebrovascular agudo es un factor de riesgo independiente para la recurrencia de ictus, así como comparar los niveles de HC en los pacientes con diagnóstico de ictus isquémico y hemorrágico.

Se trata de un estudio longitudinal en el que se incluyeron 1.039 pacientes que habían sufrido un accidente cerebrovascular (edad media: 75 años). Los niveles de HC en ayunas se determinaron en la mañana siguiente al ingreso hospitalario. Todos los pacientes fueron seguidos durante un período de 15 meses.

La HC plasmática fue significativamente más elevada en los 105 pacientes que presentaron una recurrencia del ictus a lo largo del período de seguimiento en comparación con aquellos que no presentaron nuevos ictus. La media fue de $13,4 \pm 10,7$ frente a $11,8 \pm 7,1$ $\mu\text{mol/l}$ ($p=0,008$), y la media de la diferencia fue de $1,2$ $\mu\text{mol/l}$ (intervalo de confianza al 95 % [IC]: $1,05-2,3$). En un análisis de regresión logística múltiple, la HC fue un factor independiente de la aparición de ictus recurrente en los 15 meses de seguimiento (*odds ratio*: 1,3; IC 95 %: $1,1-1,5$) para cada incremento de los valores de HC plasmáticos de 10 $\mu\text{mol/l}$. Por otra parte, los niveles de HC plasmáticos fueron significativamente mayores en los 909 pacientes con ictus isquémico que en los 130 que presentaron una hemorragia cerebral (media: $12,1 \pm 7,3$ frente a $10,4 \pm 5,2$ $\mu\text{mol/l}$; $p<0,001$).

Por tanto, los niveles elevados de HC en plasma son un factor de riesgo independiente asociado a la aparición de ictus recurrente.

Boysen G, Brander T, Christensen H, Gideon R, Truelsen T.
Homocysteine and risk of recurrent stroke
Stroke 2003;34:1258-61.

Comentario

La elevación de los niveles plasmáticos de HC se ha descrito asociada a un aumento del riesgo de enfermedad cardiovascular. En un metaanálisis que englobaba la información de 27 estudios se observó que para cada incremento de 5 $\mu\text{mol/l}$, el riesgo relativo (RR) de enfermedad cerebrovascu-

lar era de 1,5 (IC 95 %: $1,3-1,9$). Otro metaanálisis mostró que unos niveles plasmáticos de HC por encima del percentil 95 se asociaba con un RR de enfermedad cerebrovascular de 3,97 (IC 95 %: $3,07-5,12$).

La HC es un aminoácido sulfurado producido por demetilación del aminoácido esencial metionina. Se metaboliza por dos posibles vías: remetilación o transulfuración. En la remetilación, la HC adquiere un grupo metilo procedente del N-5-metil-tetrahidrofolato, siendo esta reacción dependiente de la vitamina B_{12} . Por la transulfuración, la HC se une con serina originando cistationina, reacción dependiente de vitamina B_6 . Por tanto, la presencia de deficiencias enzimáticas en el metabolismo de HC puede acompañarse de una elevación de sus niveles plasmáticos, así como las deficiencias en los cofactores, folato, B_{12} , B_6 . Otros factores que incrementan los niveles de HC son el consumo de café, el tabaquismo, el uso de algunos fármacos y la insuficiencia renal.

Este es el primer estudio que muestra una diferencia significativa entre los niveles plasmáticos de HC en pacientes con ictus isquémico y hemorrágico. Esta diferencia indica que la elevación de los niveles de HC no es únicamente una respuesta al proceso agudo, sino que refleja un diferente estado vascular entre las dos patologías.

En la actualidad existe cierta controversia sobre si la HC es un factor de riesgo o sólo un marcador de riesgo de enfermedad vascular. No obstante, el hecho de que la hiperhomocisteinemia asociada a la deficiencia de cualquiera de las tres enzimas que intervienen en su metabolismo (cistationina sintetasa, metiltetrahidrofolato homocistein metil-transferasa o metilentetrahidrofolato reductasa) se acompañe de enfermedad vascular grave sugiere un posible papel de la HC en la patogenia de la lesión vascular. En ese sentido, varios estudios transversales han mostrado la asociación entre los niveles elevados de HC y la estenosis de arteria carótida extracraneal. En estos casos el tratamiento con agentes reductores de dichos niveles, como ácido fólico, la piridoxina y la cianocobalamina, se acompaña de un enlentecimiento de la progresión de las placas carotídeas. Un reciente metaanálisis realizado por el *Homocysteine Studies Collaboration* ha mostrado que la HC es un factor de riesgo para el desarrollo de ictus y enfermedad coronaria. Una reducción de los niveles de HC de 3 $\mu\text{mol/l}$ se asociaba con una reducción del 19 % del riesgo de ictus (RR: 0,81; IC 95 %: $0,69-0,95$). Dicha reducción podía conseguirse

mediante la administración de suplementos de ácido fólico. Todas estas evidencias apoyan la hipótesis de que la HC desempeña un papel en la patogénesis de la enfermedad vascular.

J Segura