

República Dominicana
UNIVERSIDAD IBEROAMERICANA – UNIBE
Facultad de Ciencias de la Salud
Escuela de Medicina



Trabajo Profesional Final para optar por el título
Maestría en Medicina Interna

Título:

**La hiperhomocisteinemia como factor de riesgo para enfermedad cerebrovascular
en pacientes del HGPS en el período enero 2021 – mayo 2022.**

Realizado Por:

Paola del Carmen Liberato Bello 19-1106

Yiris Estefani Sierra de Jesús 19-1068

Asesorado Por:

Matilde Peguero Payano

Dra. Jenny Ferreiras.

Santo Domingo

2023

Los conceptos expuestos
en la presente
investigación son
exclusiva
responsabilidad de los
autores.

**La hiperhomocisteinemia como factor de riesgo para enfermedad cerebrovascular
en pacientes del HGPS en el período Enero 2021 – Mayo 2022.**

ÍNDICE

Agradecimiento:	4
Resumen:	5
Introducción:	6
Capítulo 1: El Problema	
1.1 El planteamiento del Problema.....	8
1.2 Preguntas de Investigación	9
1.3 Objetivos del Estudio: General y Específicos	10
1.4 Justificación	11
1.5 Limitaciones	12
Capítulo 2: Marco Teórico	
2.1 Antecedentes y Referencias	14
2.2 Marco Conceptual.....	21
2.3 Contextualización	28
Capítulo 3: Diseño Metodológico	
3.1 Tipo de estudio	33
3.2 Variables y su Operacionalización	33
3.5 Métodos y Técnicas de Investigación.....	35
3.6 Instrumentos de Recolección de Datos.....	35
3.7 Consideraciones éticas.....	35
3.8 Selección de Población y Muestra.....	36
3.9 Procedimientos para el Procesamiento y Análisis de Datos.....	36
Capítulo 4: Resultados	37
Capítulo 5: Discusión	43
Capítulo 6: Recomendaciones	47
Referencias bibliográfica	48
Anexos	53

Agradecimientos

A Dios: En primer lugar por darme y ser el centro de mi vida, por guiarme en cada paso, por ayudarme, darme la fe, la fuerza, la oportunidad y el apoyo en este y en todos los proyectos que emprendo y es como dice tu palabra " He peleado la buena batalla, he terminado la carrera, he guardado la fe".

A nuestras madres: Por ser esa columna que no nos dejaba caer en ningún momento, por siempre darnos ese empujón para que siga adelante, por ser una persona con la que podemos contar todo el tiempo y en cualquier circunstancia, por brindarnos su apoyo incondicional en todos los sueños y metas que nos hemos trazado en la vida.

A nuestros padres: Por siempre apoyarnos en todo, por ser nuestro superhéroe en todo momento, por su esfuerzo, fuerza y cariño, es por esto que siempre podremos contar con su apoyo, y por siempre creer en nosotras y criarnos pensando que podemos hacer todo lo que nos proponemos en esta vida.

A l Hospital General Plaza de la Salud: Por permitirnos formarnos como médico internista en sus instalaciones poniendo todos sus recursos a nuestra disposición para nuestra formación y ser como nuestro segundo hogar.

Al Departamento de Enseñanza: Por ser un departamento que siempre tiene las puertas abiertas para los estudiantes, por guiarnos desde el momento que llegamos a al hospital, por siempre estar pendiente en todo momento de nuestra formación.

A nuestra coordinadora: La Dra. Aida Abreu por sus enseñanzas, por su guía para en este proceso por ser una persona que siempre estuvo ahí para nosotras, por su cariño, comprensión y paciencia de verdad muchas gracias.

A nuestros compañeros : por ser los compañeros que Dios eligió para nosotras, porque juntos nos embarcamos en esta aventura para lograr el sueño que una vez tuvimos y que hoy lo vemos realizado, por ser excelentes personas , muy trabajadoras, incansable, luchadoras y comprensivas.

Las sustentantes

RESUMEN:

La homocisteína es un aminoácido de azufre y el subproducto en la conversión de metionina en cisteína. Los niveles de homocisteína en la sangre están determinados por varios factores, como los cofactores vitamina B12, vitamina B6 y ácido fólico y enzimas involucradas en el metabolismo de la metionina. La hiperhomocisteinemia se define como los niveles séricos de homocisteína sangre $>15 \mu\text{mol/L}$. Se realizó un estudio observacional descriptivo de tipo transversal, con el objetivo de determinar la hiperhomocisteinemia como factor de riesgo de enfermedad cerebrovascular en pacientes del HGPS en el período enero 2021 – mayo 2022. En el mismo se obtuvieron los siguientes resultados: el tipo de enfermedad cerebrovascular más frecuente fue el de tipo isquémico con 87%, el resto 13% fue de tipo hemorrágico, el 96% de estos pacientes presento la homocisteína elevada y el 4% normal. Acerca del sexo el más afectado fue el masculino con 57%. Con relación a la edad, el rango de edad más afectada fue el de 46-65 años con un 53%, seguido del rango de 66-85 años con un 43%, resultando el rango de edad menos afectado el de 25-45 con tan solo un 4%. Numerosos estudios sugieren que el exceso de homocisteína plasmática se asocia a riesgo vascular, cerebral y periférica independientemente de otros factores de riesgos convencionales.

Palabras claves: homocisteína, hiperhomocisteinemia, factor de riesgo

SUMMARY

Homocysteine is a sulfur amino acid and the byproduct in the conversion of methionine to cysteine. Homocysteine levels in the blood are determined by several factors, including the cofactors vitamin B12, vitamin B6, and folic acid, and enzymes involved in methionine metabolism. Hyperhomocysteinemia is defined as blood serum homocysteine levels $>15 \mu\text{mol/L}$. A cross-sectional descriptive observational study was carried out with retrospective data collection, with the objective of determining hyperhomocysteinemia as a risk factor for cerebrovascular disease in HGPS patients in the period January 2021 - May 2022. The following results were obtained in it. Regarding the type of cerebrovascular disease, the most frequent was the ischemic cerebrovascular event with 87% compared to 13% that corresponded to the hemorrhagic type, in these patients in 96% homocysteine was elevated while 4% were normal. Regarding sex, the most affected was the male with 57%, while 43% was female. In relation to age, the most affected age range was 46-65 years with 53%, followed by the range of 66-85 years with 43%, resulting in the least affected age range being 25-45 with only 4%. Numerous studies suggest that excess plasmatic homocysteine is associated with vascular, cerebral, and peripheral risk independently of other conventional risk factors.

Keywords: homocysteine, hyperhomocysteinemia, risk factor

INTRODUCCIÓN

La homocisteína es un aminoácido de azufre y el subproducto en la conversión de metionina en cisteína. Los niveles de homocisteína en la sangre están determinados por varios factores, como los cofactores vitamina B12, vitamina B6 y ácido fólico y enzimas involucradas en el metabolismo de la metionina. La hiperhomocisteinemia se define como los niveles séricos de homocisteína sangre $>15 \mu\text{mol/L}$. La hiperhomocisteína es uno de los factores de riesgos más incidentes en la vida de los pacientes que la poseen, definida por diferentes autores como el aumento de los niveles plasmáticos de homocisteína total (la fracción libre más la unida a proteínas por encima de $15 \mu\text{mol/L}$). ⁽¹⁾

El papel de la homocisteína como factor independiente de riesgo aterogénico ha sido confirmado por estudios y datos epidemiológicos que demuestran que la homocisteína total circulante elevada es un potente marcador pronóstico de enfermedad cardiovascular y mortalidad en pacientes con factores de riesgo preexistentes; no obstante, la homocisteína es un factor de riesgo modificable puesto que la administración de vitaminas a los pacientes, en niveles adecuados, disminuye sus niveles plasmáticos. ⁽²⁾

Se han relacionado la hiperhomocisteinemia con daño en la función mitocondrial, proponiéndose como mecanismo de producción de los eventos cerebrovasculares, ya que se ha descrito que los procesos en el cerebro y el corazón dependen de la función mitocondrial, y un gran cuerpo de evidencia sugiere que los trastornos mitocondriales desempeñan un papel importante en la patogénesis de las enfermedades neurodegenerativas y cardiovasculares. ⁽²⁾

Mediante varios estudios realizados por investigadores se ha determinado que la hiperhomocisteinemia es un factor de riesgo independiente para muchos trastornos, incluidas las Enfermedades neurodegenerativas y cardiovasculares. Se han reportado niveles plasmáticos elevados de hiperhomocisteinemia en pacientes con enfermedad de Alzheimer; demencias seniles, vasculares y de otro tipo; Enfermedad de Parkinson; enfermedad cardiovascular; e insuficiencia cardíaca y podría ser un factor casual para la enfermedad. ⁽³⁾

Dentro de las principales enfermedades se encuentran las cerebrovasculares representando así la tercera causa de muerte a nivel mundial, estas muestran una incidencia de 200 casos por 100 mil habitantes, con una frecuencia relativa de 80 % para el infarto cerebral (IC) y 20 % para el ictus hemorrágico (IH); sin embargo, la mortalidad es superior en las hemorrágicas. Es también la segunda causa de muerte en el

grupo de edades mayor de 65 años y la primera causa de invalidez en el mundo. Se conoce que cada 53 segundos ocurre un evento cerebrovascular y cada 3,3 minutos muere una de estas personas. ⁽⁴⁾

Cabe destacar que la definición más generalizada de enfermedad cerebrovascular es la que considera como tal a todas las afecciones que ocasionan un trastorno del encéfalo de carácter transitorio o permanente causada por isquemia o hemorragia, secundaria a un proceso patológico de los vasos sanguíneos del cerebro. ⁽⁵⁾

Un estudio realizado sobre la homocisteína como factor de riesgo cardiovascular demostró que el exceso de homocisteína plasmática es un factor que predispone a las complicaciones isquémicas de la arterioesclerosis, a la trombosis venosa y el tromboembolismo pulmonar. Esto ha sido demostrado de forma clara en los estudios realizados en los últimos años. El hallazgo de la homocisteína como factor de riesgo cardiovascular es de gran trascendencia clínica, ya que un porcentaje significativo de pacientes con enfermedades isquémicas no presentan los factores de riesgo considerados clásicos y, por tanto, es necesario buscar en ellos otras causas tratables de su enfermedad. ⁽⁶⁾

La hiperhomocisteinemia se puede considerar como factor predisponente de ictus partiendo que ya se conoce que es factor de riesgo cardiovascular y tromboembólicos, y explica la razón por que en paciente principalmente jóvenes los cuales no poseen factor de riesgo conocido cursan con un ictus principalmente isquémico.

**CAPÍTULO I:
EL PROBLEMA.**

1.1 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

La homocisteína es un aminoácido de azufre y el subproducto en la conversión de metionina en cisteína. Los niveles de homocisteína en la sangre están determinados por varios factores, como los cofactores vitamina B12, vitamina B6 y ácido fólico y enzimas involucradas en el metabolismo de la metionina. La hiperhomocisteinemia se define como los niveles séricos de homocisteína sangre $>15 \mu\text{mol/L}$. la hiperhomocisteinemia se clasifica en leve de 15 a 30 $\mu\text{mol/L}$, intermedia de 30 -100 $\mu\text{mol/L}$, severa o grave mayor 100 $\mu\text{mol/L}$.

Las investigaciones actuales sugieren que cuando la homocisteína celular sale a la circulación, aunque sea en cantidades mínimas, se elevan significativamente los riesgos de enfermedad coronaria, evento cerebrovascular, enfermedad vascular periférica, trombosis venosa y embolia pulmonar. El mecanismo mediante el que la homocisteína incide en el desarrollo de la aterosclerosis no se ha dilucidado, sin embargo, existen evidencias de que la homocisteína daña el endotelio y ello contribuye a la formación de la placa aterosclerótica o inicia la reacción de factores procoagulantes, que pueden desencadenar eventos agudos como infartos y trombosis. ⁷

Desde los años '90, concretamente a partir del estudio llevado a cabo por Framingham, se pensó en la homocisteína como un posible factor de riesgo de enfermedad cardiovascular y en el año 2003 se determinaron con exactitud algunos factores de riesgo emergentes para enfermedad cardiovascular, entre ellos la proteína C reactiva (PCR), la lipoproteína (a), el fibrinógeno, y la homocisteína. ⁸

El papel de la homocisteína como factor independiente de riesgo aterogénico ha sido confirmado por estudios y datos epidemiológicos que demuestran que la homocisteína total circulante elevada es un potente marcador pronóstico de enfermedad cardiovascular y mortalidad en pacientes con factores de riesgo preexistentes; no obstante, la homocisteína es un factor de riesgo modificable puesto que la administración de vitaminas a los pacientes, en niveles adecuados, disminuye sus niveles plasmáticos. ⁹ Se han desarrollado investigaciones con el objetivo de determinar si los cambios producidos por la hiperhomocisteinemia afectan de manera distinta a pequeños y grandes vasos. Se ha reportado una mayor prevalencia de aterosclerosis carotídea en pacientes asintomáticos con deficiencia de cistationa b-sintasa y mayor engrosamiento del complejo intima media de la arteria carótida interna en pacientes asintomáticos con hiperhomocisteinemia en comparación con grupos control. Sin embargo, estudios recientes reportan una mayor asociación entre hiperhomocisteinemia y enfermedad de pequeños vasos en comparación con la enfermedad de grandes vasos. ⁹

Se ha demostrado en numerosas investigaciones que La hiperhomocisteinemia está relacionada con daño endotelial estableciéndola como factor de riesgo de enfermedades cardiovasculares atendiendo a esto y a que este es un factor de riesgo modificable. ¹⁰

El problema que mueve a la investigación es el incremento en los casos de evento cerebrovascular principalmente en paciente jóvenes sin ningún factor predisponente al mismo, los cuales independientemente del tipo de enfermedad cerebrovascular ya sea isquémico o hemorrágico a los que se le realiza homocisteína en suero encontramos niveles elevados de la misma en cada uno de ellos, por lo que llamó mucho la atención estos resultados en las analíticas y por tal motivo decidimos estudiar la relación de la hiperhomocisteinemia con la enfermedad cerebrovascular.

1.2 PREGUNTAS DE LA INVESTIGACIÓN.

Dentro de las interrogantes que surgen como factor de esta investigación, los cuales pretendemos responder en el transcurso de la misma podemos destacar las siguientes:

1. ¿Es la hiperhomocisteinemia un factor de riesgo para enfermedad cerebrovascular en pacientes del HGPS en el período Enero 2021 – Mayo 2022?
2. ¿La hiperhomocisteinemia a qué tipo de enfermedad cerebrovascular predispone?
3. ¿En qué sexo es más frecuente la hiperhomocisteinemia?
4. ¿Cuál es la edad con mayor incidencia de hiperhomocisteinemia en pacientes con enfermedad cerebrovascular?
5. ¿A qué pacientes se les debe realizar homocisteína como parte de su protocolo de estudio?

1.3 OBJETIVOS DEL ESTUDIO.

OBJETIVO GENERAL:

Determinar la relación entre enfermedad cerebrovascular e hiperhomocisteinemia en pacientes hospitalizados en el Hospital General de la Plaza de la Salud en el período Enero 2021 – Mayo 2022, para proponer su determinación como parte del protocolo de evolución de estos pacientes.

OBJETIVOS ESPECIFICOS:

1. Determinar la proporción de paciente con evento cerebrovascular del HGPS que cursan con hiperhomocisteinemia.
2. Determinar la relación entre hiperhomocisteinemia y enfermedad cerebrovascular
3. Identificar la edad más frecuente en paciente que cursan con evento cerebrovascular e hiperhomocisteinemia.
4. Determinar el sexo más frecuente que cursan con hiperhomocisteinemia en paciente con evento cerebrovascular del HGPS.

1.4 JUSTIFICACIÓN.

La homocisteína es un aminoácido que en niveles elevados en suero se ha estado investigado como factor predisponente de enfermedades cardiovasculares y riesgo ateroesclerótico, a partir del 2003 muchas investigaciones establecen la hiperhomocisteinemia como factor de riesgo cardiovascular, atendiendo al daño de este aminoácido que en niveles elevado puede causar al endotelio vascular, es por esto que nos surge la necesidad de investigar si la hiperhomocisteinemia se puede considerar como factor predisponente de enfermedad cerebrovascular. ⁽¹¹⁾

En la revisión bibliográfica pudimos notar que se necesitan más estudios actualizados para tener datos certeros y poder establecer la hiperhomocisteinemia como factor de riesgo de enfermedad cerebrovascular partiendo de la neurotoxicidad ya descrita de este aminoácido cuando se encuentra en niveles elevados en suero, ya que de no ser así esto puede aumentar la incidencia de enfermedad cerebrovascular.

Con el presente estudio buscamos establecer que los niveles elevados de la homocisteína representan un factor de riesgo importante de enfermedad cerebrovascular, con la finalidad de que sea incluido en las analíticas rutinarias de los pacientes y poder identificar, prevenir y disminuir la ocurrencia y morbimortalidad de los pacientes con enfermedad cerebrovascular, ya que este es un factor de riesgo fácilmente modificable con la suplementación de vitaminas.

1.5 LIMITACIONES

La limitación principal que presenta esta investigación fue que a pesar de que el centro cuenta con la determinación en suero de homocisteína está es una prueba que no se realiza de forma rutinaria en paciente con enfermedad cerebrovascular.

**CAPÍTULO II:
MARCO TEÓRICO**

2.1 ANTECEDENTES Y REFERENCIAS.

El objeto de estudio en el presente estudio es determinar la relación entre hiperhomocisteinemia y riesgo para enfermedad cerebrovascular en pacientes del HGPS en el período Enero 2021 – Mayo 2022. Relacionado a esto se presentan los antecedentes y referencias realizados con fines similares al objeto de estudio en el presente estudio.

Un estudio realizado sobre la homocisteína como factor de riesgo cardiovascular demostró que el exceso de homocisteína plasmática es un factor que predispone a las complicaciones isquémicas de la arterioesclerosis, a la trombosis venosa y el tromboembolismo pulmonar. Esto ha sido demostrado de forma clara en los estudios realizados en los últimos años. El hallazgo de la homocisteína como factor de riesgo cardiovascular es de gran trascendencia clínica, ya que un porcentaje significativo de pacientes con enfermedades isquémicas no presentan los factores de riesgo considerados clásicos y, por tanto, es necesario buscar en ellos otras causas tratables de su enfermedad¹. Por otra parte, en los estudios de intervención con fármacos hipolipemiantes para prevenir las recurrencias isquémicas una elevada proporción de pacientes isquémicos fallecen o sufren recurrencias de la enfermedad a pesar de mantener unas concentraciones de colesterol LDL dentro de la «normalidad» o de haberlas descendido de forma muy acusada. Por ejemplo, en el estudio 4S2 durante un período de cinco años fallecieron de enfermedad coronaria 111 pacientes entre 2.221 (5%) a pesar del tratamiento con dosis de 20-40 mg/día de simvastatina. En estos pacientes la detección y tratamiento de otros factores aterogénicos, entre ellos la homocisteína, podría contribuir a la disminución de esta elevada mortalidad. Este último aspecto se está investigando mediante un ensayo clínico controlado.⁽¹²⁾

La hiperhomocisteinemia (que puede ser producida por factores genéticos y/o carenciales) se ha relacionado con incremento en el riesgo de trombosis venosa profunda. Se desconoce su papel en el desarrollo de trombosis venosa cerebral y solo se cuenta con descripción de reportes de casos. A través de un estudio de casos y controles se evalúa la potencial asociación entre los niveles de homocisteína, folatos y vitamina B12, y la mutación común C677—T en el gen de la enzima 5,10-mutilentetrahidrofolato reductasa, en pacientes con trombosis venosa cerebral . Se estudiaron 45 pacientes con trombosis venosa cerebral y 90 sujetos controles sanos. Se determinaron los niveles plasmáticos de homocisteína (en ayunas y poscarga de metionina), folatos y vitamina B12. Se determinaron los genotipos del gen de la enzima mutilentetrahidrofolato reductasa. Mediante regresión logística se estimó el riesgo de asociación expresado como razones de momios y sus intervalos de confianza al 95%, tanto crudos como ajustados por otras variables independientes.⁽¹¹⁾

Las RM ajustadas para trombosis venosa cerebral asociadas con niveles elevados de homocisteína fueron de 4.6 (1.6 – 12.8) mientras que las RM entre valores bajos de folatos y trombosis venosa cerebral fueron de 3.5 (1.2 – 10.0). Se encontró mayor frecuencia de la mutación mutilentetrahydrofolato reductasa en pacientes con trombosis venosa cerebral (22% versus 10%) sin alcanzar significancia estadística (P=0.09). Los pacientes con la mutación mutilentetrahydrofolato reductasa y valores bajos de folatos presentaron los niveles más altos de homocisteína. Las concentraciones en plasma elevadas de homocisteína y los niveles bajos de folatos se asociaron a incremento en el riesgo de trombosis venosa cerebral en esta población donde las bajas condiciones socio-económicas y deficiente estado nutricional podrían contribuir a su relativamente alta incidencia (13)

La homocisteína es un aminoácido de azufre y el subproducto en la conversión de metionina en cisteína. Los niveles de La homocisteína en la sangre están determinados por varios factores, como los cofactores vitamina B12, vitamina B6 y ácido fólico y enzimas involucradas en el metabolismo de la metionina. Los niveles séricos de La homocisteína en sangre >15 µmol/L se definen como hiperhomocisteinemia. Después de su descubrimiento, La homocisteína se consideró como un factor de riesgo para el desarrollo de placas ateroscleróticas en los vasos sanguíneos que conducen a la aparición de enfermedad cardiovascular. (12)

La homocisteína es un grupo tiol que contiene el aminoácido, que se produce naturalmente en todos los seres humanos. La homocisteína se degrada en el cuerpo a través de dos vías metabólicas, mientras que una parte menor se excreta a través de los riñones. Las reacciones químicas que son necesarias para la degradación de La homocisteína requieren la presencia de ácido fólico, vitaminas B6 y B12. En consecuencia, el nivel del La homocisteína total en el suero está influenciado por la presencia o ausencia de estas vitaminas. (11)

Estudios anteriores muestran que los pacientes con hiperhomocisteinemia grave, identificados por primera vez en la década de 1960, exhiben anomalías neurológicas y cardiovasculares y muerte prematura debido a complicaciones vasculares. (12)

La homocisteína, un aminoácido sulfurado que se origina en el metabolismo de la metionina, es una molécula muy agresiva para el endotelio arterial. Numerosos estudios sugieren que el exceso de homocisteína plasmática se asocia a un riesgo aumentado de enfermedad coronaria, vascular cerebral y periférica, independientemente de otros factores de riesgo convencionales. (13)

Los estudios epidemiológicos establecieron que la homocisteína elevada, un intermediario importante en el folato, la vitamina B12, y un metabolismo del carbono, se asocia con una mala salud, incluidas enfermedades cardíacas y cerebrales. ⁽¹⁴⁾

La homocisteína es un intermediario importante en el metabolismo de la metionina, el folato y un carbono, y la homocisteína elevada aumenta el riesgo de accidente cerebrovascular y deterioro cognitivo asociado a la edad. La homocisteína puede ser un biomarcador pronóstico o un objetivo modificable para prevenir el deterioro cognitivo posterior al accidente cerebrovascular. ⁽¹⁴⁾

Un nivel elevado de La homocisteína , hiperhomocisteinemia (HHcy) y homocistinuria está relacionado con la enfermedad arterial oclusiva, especialmente en el cerebro, el corazón y el riñón, además de trombosis venosa, insuficiencia renal crónica, anemia megaloblástica, osteoporosis, depresión, enfermedad de Alzheimer, problemas de embarazo y otros. Los niveles elevados de La homocisteína están relacionados con diversas patologías tanto en la población adulta como en la infantil. ⁽¹⁵⁾

Un IMC más alto y una edad avanzada son factores de riesgo potenciales para la hiperhomocisteinemia. Fumar actualmente pero no dejar de fumar se asocia con un mayor riesgo de hiperhomocisteinemia. El consumo de frutas y verduras puede tener un efecto protector contra la hiperhomocisteinemia. El consumo de alcohol o el nivel de educación pueden interactuar para influir en el riesgo de hiperhomocisteinemia. ⁽¹⁵⁾

La enfermedad cardiovascular es la principal causa de muerte a nivel mundial. La hipertensión arterial (HTA), diabetes mellitus, dislipidemia y el tabaquismo son algunos de los factores de riesgo modificables ampliamente conocidos para ésta enfermedad. En los últimos años, se ha demostrado que la hiperhomocisteinemia es también un importante factor de riesgo modificable de enfermedad coronaria y enfermedad cerebrovascular isquémica, al contribuir al aumento del estrés oxidativo, la disfunción endotelial y arterosclerosis. ⁽¹⁴⁻¹⁶⁾

En los últimos años se ha puesto atención a la relación entre la hiperhomocisteinemia y el daño a células neuronales a través de diversos mecanismos de neurotoxicidad tales como: generación de especies reactivas de oxígeno, efectos protrombóticos, promoción del estrés oxidativo, formación de derivados de homocisteína, incremento de la toxicidad de la proteína β -amiloide y la activación de apoptosis, entre otros. ^(16.)

Los valores de referencia de homocisteína plasmática, oscilan entre 5 y 12 $\mu\text{mol/L}$, sin embargo dichos valores pueden variar cuando se consideran algunos factores como la edad, el sexo, las características poblacionales e incluso el método empleado para la valoración. Existen diversas causas que pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de la homocisteína, conduciendo a una hiperhomocisteinemia, entre las que podemos mencionar: a) Mutaciones enzimáticas b) Alteraciones nutricionales como: deficiencia de folatos, deficiencia de cobalamina, deficiencia de piridoxina y fallas en la absorción de la vitamina B12.⁽¹⁶⁾

La hiperhomocisteinemia se ha asociado frecuentemente con la enfermedad arterial coronaria, trombosis vascular, desarrollo de aterosclerosis prematura y complicaciones severas tromboembólicas, incluyendo derrame cerebral. En los últimos años la hiperhomocisteinemia se ha considerado como un factor de riesgo en varias enfermedades neurológicas y cerebrovasculares como son: enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, demencia, epilepsia y enfermedades cerebrovasculares (ejemplo: ictus, daño vascular, hemorragia cerebral, trombosis venosa). Existen evidencias que en pacientes con concentraciones plasmáticas elevadas de HC se han reportado una diversidad de manifestaciones clínicas como: retraso mental, atrofia cerebral, convulsiones, predisposición a esquizofrenia y epilepsia, entre otros.⁽¹³⁻¹⁶⁾

En los últimos 10 años, la homocisteína ha sido considerada como un marcador de enfermedad cardiovascular y un factor de riesgo definido para muchas otras enfermedades. La homocisteína se biosintetiza a partir de la metionina a través de múltiples pasos y luego pasa por una de las dos vías metabólicas principales: la remetilación y la transsulfuración. La hiperhomocisteinemia es un estado en el que hay demasiada homocisteína presente en el cuerpo.⁽¹⁷⁾

La hiperhomocisteinemia es un desencadenante de muchas enfermedades, como la aterosclerosis, la insuficiencia cardíaca congestiva, la degeneración macular relacionada con la edad, la enfermedad de Alzheimer y la pérdida de audición. Hay muchos estudios que muestran una relación positiva entre el nivel de homocisteína y varios síntomas.⁽¹⁶⁻¹⁷⁾

La hiperhomocisteinemia o elevación sistémica del aminoácido homocisteína es un trastorno metabólico común que se considera un factor de riesgo para el accidente cerebrovascular isquémico. Sin embargo, aún no está claro si la predisposición a la hiperhomocisteinemia podría contribuir a la gravedad del resultado del accidente cerebrovascular.⁽¹⁸⁾

Varios estudios epidemiológicos han indicado que la hiperhomocisteinemia puede aumentar el riesgo de accidente cerebrovascular cerebral, potencialmente debido a su impacto en las modificaciones ateroscleróticas venosas y arteriales, la disfunción endotelial y la inflamación vascular. ⁽¹⁵⁻¹⁸⁾

El análisis de múltiples estudios prospectivos y retrospectivos ha demostrado una reducción de alrededor del 19% en el riesgo de accidente cerebrovascular por cada disminución de 3 μM en la concentración plasmática de homocisteína con suplementos vitamínicos. ⁽¹⁸⁾

El accidente cerebrovascular es la segunda causa principal de muerte y una de las principales causas de discapacidad en todo el mundo, con una tasa de mortalidad anual de 5,5 millones de personas y discapacidad crónica entre el 50% de los sobrevivientes, El accidente cerebrovascular en la mayoría de los casos es causado debido a un bloqueo abrupto de los vasos sanguíneos y la reducción en el suministro de sangre al cerebro (accidente cerebrovascular isquémico), pero en algunos casos puede ser causado debido a la ruptura de un vaso sanguíneo (accidente cerebrovascular hemorrágico) que causa sangrado en el cerebro o el espacio subaracnoideo. ⁽¹⁹⁾

Los estudios preclínicos emergentes ahora indican que la hiperhomocisteinemia leve también podría empeorar el resultado del accidente cerebrovascular, lo que proporciona la base para considerar la hiperhomocisteinemia como una comorbilidad que podría afectar directamente la fisiopatología del resultado del accidente cerebrovascular. ⁽¹⁷⁻¹⁹⁾

Numerosos estudios han demostrado que la interrupción del metabolismo de la homocisteína conduce a la hiperhomocisteinemia, que aumenta el factor de riesgo para varios trastornos complejos que involucran los sistemas cardiovascular, renal, gastrointestinal y nervioso central. En el sistema nervioso central, tales trastornos incluyen deterioro cognitivo, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, esclerosis múltiple, epilepsia y accidente cerebrovascular cerebral. ⁽¹⁸⁻¹⁹⁾

Sorprendentemente, los pacientes que sufren de hiperhomocisteinemia grave hiperhomocisteinemia manifiestan síntomas cardiovasculares clínicos típicos, así como trastornos neurológicos, como atrofia cerebral, demencia y convulsiones. Como lo demuestran muchas observaciones epidemiológicas, la asociación de la deficiencia de folato y la hiperhomocisteinemia se correlaciona con frecuencia con la incidencia de enfermedades vasculares y, en los últimos años, también con la incidencia de accidente cerebrovascular isquémico. ⁽¹⁹⁾

La hiperhomocisteinemia se considera un factor de riesgo fuerte e independiente para el accidente cerebrovascular y la demencia. Sin embargo, el trasfondo molecular subyacente a estos mecanismos relacionados con la hiperhomocisteinemia y el accidente cerebrovascular isquémico no se entiende completamente. ⁽²⁰⁾

La L-metionina, un aminoácido esencial, juega un papel crítico en la fisiología celular. La alta ingesta y / o desregulación en el metabolismo de la metionina resulta en la acumulación de sus productos intermedios o de descomposición en el plasma, incluida la homocisteína. El alto nivel de en plasma, la hiperhomocisteinemia, se considera un factor de riesgo independiente para enfermedades cerebrovasculares, accidente cerebrovascular y demencias. Para evocar un hiperhomocisteinemia leve en ratas Wistar macho adultas utilizamos una dieta Met enriquecida a una dosis de 2 g/kg de peso animal/día en una duración de 4 semanas. El estudio contribuye a la exploración del impacto de la dieta enriquecida con Met que induce hiperhomocisteinemia leve en el tejido nervioso mediante la detección de las alteraciones histomorfológicas, metabólicas y conductuales. Encontramos un perfil metabólico plasmático alterado, adquisición de memoria espacial y de aprendizaje modificada, así como cambios histomorfológicos notables como una disminución de la vitalidad de las neuronas, alteraciones en la morfología de las neuronas en el área selectiva vulnerable de CA 1 del hipocampo de animales tratados con dieta enriquecida con Met. ⁽¹⁸⁻²⁰⁾

Los resultados de estos enfoques sugieren que la hiperhomocisteinemia leve altera el metabolismo plasmático y los patrones conductuales e histomorfológicos en ratas, probablemente debido a los posibles cambios inducidos por Met en el "índice de metilación" del área cerebral del hipocampo, lo que eventualmente agrava el efecto nocivo de la alta ingesta de metionina. ⁽¹⁸⁾

Varios estudios epidemiológicos han indicado que la hiperhomocisteinemia puede aumentar el riesgo de accidente cerebrovascular cerebral, potencialmente debido a su impacto en las modificaciones ateroscleróticas venosas y arteriales, la disfunción endotelial y la inflamación vascular. Por estas razones, además de ser un factor de riesgo, la hiperhomocisteinemia también es considerada como un fuerte contribuyente de enfermedades cardiovasculares por la Organización Mundial de la Salud. ⁽²⁰⁾

El análisis de múltiples estudios prospectivos y retrospectivos ha demostrado una reducción de alrededor del 19% en el riesgo de accidente cerebrovascular por cada disminución de 3 μ M en la concentración plasmática de homocisteína con suplementos vitamínicos. Como tal, se ha propuesto que el aumento de los niveles de homocisteína se utilice como un biomarcador preclínico para el accidente cerebrovascular. Sin embargo, los grandes estudios de intervención con suplementos de folato para

reducir los niveles de homocisteína produjeron datos contradictorios, lo que planteó algunas preocupaciones, especialmente sobre el tamaño de la población evaluada en los estudios anteriores, que mostraron resultados positivos. ⁽²⁰⁻²¹⁾

El accidente cerebrovascular es la segunda causa principal de muerte y una de las principales causas de discapacidad en todo el mundo, con una tasa de mortalidad anual de 5,5 millones de personas y discapacidad crónica entre el 50% de los sobrevivientes. El accidente cerebrovascular en la mayoría de los casos es causado debido a un bloqueo abrupto de los vasos sanguíneos y la reducción en el suministro de sangre al cerebro (accidente cerebrovascular isquémico), pero en algunos casos puede ser causado debido a la ruptura de un vaso sanguíneo (accidente cerebrovascular hemorrágico) que causa sangrado en el cerebro o el espacio subaracnoideo. Las opciones de tratamiento para el accidente cerebrovascular siguen siendo limitadas. En el accidente cerebrovascular isquémico agudo, la reperfusión con activador tisular del plasminógeno y la recanalización quirúrgica en un pequeño número de casos son la única terapia farmacológica disponible. La complejidad de esta condición clínica se ha atribuido a la prevalencia de múltiples factores comórbidos, que incluyen hipertensión, hiperlipidemia, diabetes, fibrilación auricular y edad avanzada. Los estudios preclínicos emergentes ahora indican que la hiperhomocisteinemia leve también podría empeorar el resultado del accidente cerebrovascular, lo que proporciona la base para considerar la hiperhomocisteinemia como una comorbilidad que podría afectar directamente la fisiopatología del resultado del accidente cerebrovascular. ⁽¹⁷⁻²⁰⁾

2.2 MARCO CONCEPTUAL

2.2.1 LA HOMOCISTEÍNA

La hiperhomocisteinemia a lo largo de los años se ha identificado como factor de riesgo cardiovascular, aterosclerótico, y numerosos estudios indican la neurotoxicidad de la homocisteína elevada en suero lo que la haría un potencial factor predisponente de enfermedad cerebrovascular. ⁽²¹⁾

El papel de la homocisteína como factor independiente de riesgo aterogénico ha sido confirmado por estudios y datos epidemiológicos que demuestran que la homocisteína total circulante elevada es un potente marcador pronóstico de enfermedad cardiovascular y mortalidad en pacientes con factores de riesgo preexistentes; no obstante, la homocisteína es un factor de riesgo modificable puesto que la administración de vitaminas a los pacientes, en niveles adecuados, disminuye sus niveles plasmáticos.²² La homocisteína es un grupo tiol que contiene el aminoácido, que se produce naturalmente en todos los seres humanos. La homocisteína se degrada en el cuerpo a través de dos vías metabólicas, mientras que una parte menor se excreta a través de los riñones. Las reacciones químicas que son necesarias para la degradación de la homocisteína requieren la presencia de ácido fólico, vitaminas B6 y B12. En consecuencia, el nivel de la homocisteína total en el suero está influenciado por la presencia o ausencia de estas vitaminas. ⁽²¹⁻²²⁾

La homocisteína (Hcy) es un aminoácido azufrado caracterizado por la presencia de un grupo tiol libre, no presente en las proteínas de la dieta, sino que se forma exclusivamente como producto intermediario en el metabolismo de la metionina a cisteína. Por tanto, la única fuente de Hcy en el organismo es el aminoácido esencial metionina. Debido al valor del pKa de su grupo tiol ($pK_a = 8,9$) al pH fisiológico, la Hcy se oxida rápidamente para formar distintos tipos de disulfuros. Así, en el plasma se diferencian varias especies circulantes de Hcy, un compuesto libre reducido y tres compuestos oxidados en los que un monómero de Hcy se encuentra unido a otro compuesto mediante puentes disulfuro; éstos son el heterodímero Hcy-cisteína, el homodímero de Hcy y la Hcy unida a proteínas. La suma de todas ellas se denomina Hcy total. La concentración de Hcy libre en plasma es muy baja, supone menos de un 2% de la Hcy plasmática total. Los dímeros Hcycisteína y homocistina suponen un 10-15% de la Hcy total, mientras que la fracción mayoritaria está constituida por la Hcy unida a proteínas, principalmente albúmina, representando esta última fracción un 80-85% de la Hcy total.⁽²³⁾

Epidemiología

Conocer el impacto de esta enfermedad y su evolución es fundamental para evaluar la efectividad del tratamiento y organizar los recursos destinados a la misma. Está demostrada que la aterosclerosis es la etiología subyacente de la ECV.

La aterosclerosis es un proceso patológico adquirido que ocurre por la interacción de factores genéticos, susceptibilidad individual y factores ambientales que comienza de forma silente y aparentemente benigna en la infancia. No presenta sintomatología hasta que se complica a partir de la tercera o cuarta década de vida, cuando la obstrucción o rotura de una placa induce isquemia en el territorio irrigado por esa arteria). Las complicaciones trombóticas de la ECV constituyen la principal causa de morbi-mortalidad a partir de los 35 años, tanto en mujeres como en hombres.⁽²¹⁾

Aunque la ECV es una sola enfermedad, tiene diversas expresiones clínicas que incluyen la cardiopatía isquémica (CI), la enfermedad cerebro-vascular isquémica (EVC), la enfermedad vascular periférica (EVP), enfermedad renal y muerte súbita.

La ECV es la principal causa de muerte en todo el mundo. Se calcula que en 2012, murieron por esta causa 17,5 millones de personas en el mundo, lo cual representa un 31% de todas las muertes registradas. De estas muertes, 7,4 millones se debieron a la cardiopatía coronaria y 6,7 millones a la EVC. Más de tres cuartas partes de las defunciones por ECV se producen en los países donde las personas se encuadran en el segmento con ingresos económicos de niveles bajos y medios. La mortalidad muestra gran variabilidad según áreas geográficas concretas y es dependiente de factores genéticos, económicos sociales y culturales.⁽²⁴⁾

En los últimos años se ha invertido mucho esfuerzo en la investigación de los factores de riesgo que influyen en la ECV, aunque su impacto en términos de Salud Pública siga siendo limitado. Las principales contribuciones a la reducción de la morbilidad y la mortalidad por ECV proceden de estrategias básicamente poblacionales sobre los factores de riesgo específicos que afectan a la población global, más que de los avances en los tratamientos. Por ello, la mortalidad por ECV que había mantenido una tendencia alcista en las últimos tres décadas parece haberse estabilizado. De hecho, desde finales de los años sesenta la tasa de mortalidad ha descendido sobre todo en varones. En países como Japón, EEUU, Australia o Francia, entre otros, este descenso es de un 25-50% (6). Pero todavía algunos países del centro y este de Europa mantienen tasas crecientes de mortalidad CV,

atribuidas a la rápida adopción de un estilo de vida parecido al occidental. Aunque los datos de mortalidad global son alentadores, la morbilidad por ECV continúa aumentando.⁽³⁾

En España, la ECV es la primera causa de mortalidad para ambos sexos, si bien es verdad que en los últimos años se observa un progresivo descenso de la mortalidad ajustada por edad en dos de sus principales patologías, la enfermedad coronaria y la enfermedad vascular cerebral. Así, en el 2007, la ECV fue la responsable del 32% del total de muertes en España. De todas ellas la más frecuente fue la CI, que produjo un 30% del total de las muertes por ECV (37% varones, 24% mujeres). Le siguió EVC con un 27% (28% mujeres, 25% hombres). Por tanto, entre una y otra sumaron casi el 60% de la mortalidad CV. En el 2014, el Instituto Nacional de Estadística (INE), publica que la muerte por ECV en el 2012 fue 30,3% de la mortalidad total (122.097 fallecidos de los 402,950 que se produjeron). La causa más frecuente de la misma volvía a ser la CI (28.5%), seguida la EVC (27%). Por lo tanto, estos datos nos indican que en esos años hubo un descenso de casi 7 puntos en el porcentaje de mortalidad por ECV.⁽⁸⁾

Patogénesis de hiperhomocisteinemia

La pequeña cantidad de homocisteína que se encuentra normalmente en plasma, es el resultado de un mecanismo celular de exportación que complementa el catabolismo de este aminoácido a través de la transulfuración, ayudando con esto a mantener niveles intracelulares bajos de este aminoácido potencialmente citotóxico. Exceptuando la falla renal, la presencia de hiperhomocisteinemia denota un mal funcionamiento en las vías metabólicas de la homocisteína, y que el mecanismo de exportación celular facilita la salida de homocisteína al plasma, evitando que se acumule de forma intracelular y previniendo su toxicidad en la célula, dejando al tejido vascular expuesto a los efectos nocivos de este aminoácido citotóxico. Ya sea por un defecto genético en algunas de las enzimas implicadas en el metabolismo de la homocisteína, o por una deficiencia nutricional de uno o más de los cofactores (vitaminas) que participan en el metabolismo de la homocisteína nos da como resultado una disfunción metabólica que potencialmente originaría hiperhomocisteinemia.⁽²⁵⁾

La síntesis defectuosa de N-5-metiltetrahidrofolato debida a una baja ingesta de ácido fólico o a un defecto de la metilentetrahidrofolato reductasa conlleva a una disminución en la síntesis de metionina, derivará en un aumento de la desviación de esta metionina hacia la vía de la transulfuración, la cual será ineficaz debido a que SAM es dependiente de metionina, y éste es un promotor de esta vía. Esto conllevará a un aumento en la síntesis de homocisteína como producto intermedio de la metilación. Este aumento intracelular de homocisteína se reflejará en un aumento plasmático debido al mecanismo de exportación.⁽²⁵⁾

Una remetilación ineficaz de homocisteína en deficiencia de vitamina B12 o defectos enzimáticos en el metabolismo de éstas, predice la acumulación de N-5-metiltetrahidrofolato combinado con una disminución en la síntesis de SAM secundaria a esta deficiencia nutricional o enzimática aumentará el proceso de metilación con la consecuente acumulación de homocisteína en el espacio intracelular y consecuentemente en el plasma por los mecanismos ya mencionados. ⁽²⁶⁾

Un tercer defecto propuesto es cuando existe una transulfuración defectuosa, la cual derivará a un aumento en la vía de la remetilación, favoreciendo aumentos en los niveles de metionina, la cual en primera instancia aumentará los niveles de SAM hasta que éstos actúen como un feedback negativo, inhibiendo la actividad de la metilentetrahidrofolato reductasa, ocasionando con ésta hiperhomocisteinemia severa. ⁽²⁵⁻²⁶⁾

Tratamiento de hiperhomocisteinemia

Las elevaciones en la homocisteína plasmática son comunes en la población general, y los niveles de vitaminas son determinantes primarios de hiperhomocisteinemia moderada a severa, y da cuenta de aproximadamente 2/3 de todos los casos. Los suplementos vitamínicos resultan en la casi normalización de los niveles plasmáticos de homocisteína en la mayoría de los casos. El suplemento de ácido fólico, de acuerdo a varios estudios, disminuye los niveles de este aminoácido y con esto el riesgo cardiovascular, así como la recurrencia de enfermedad tromboembólica en pacientes con hiperhomocisteinemia se ve reducida. También aquellos pacientes con intolerancia aislada a la metionina se pueden beneficiar con suplementos de vitaminas B6. ⁽²⁴⁾

2.2.2 ENFERMEDAD CEREBROVASCULAR

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), la Enfermedad Cerebro vascular (ECV) se define como un síndrome clínico caracterizado por el rápido desarrollo de síntomas y/o signos correspondientes usualmente a afección neurológica focal, y que persiste más de 24 horas, sin otra causa aparente que el origen vascular. ⁽⁵⁾

La American Stroke Association, define la ECV como una patología cardiovascular que afecta a los vasos sanguíneos cerebrales (arterias o venas). Se pueden producir por dos mecanismos, obstrucción o ruptura de un vaso. Cuando esto ocurre, el aporte de sangre (y oxígeno) al cerebro se ve disminuido, con la consiguiente muerte del territorio afectado. La obstrucción del vaso cerebral, por un trombo o un émbolo, provocará una ECV de origen isquémico, siendo este el tipo más común (70-80% del total de las ECV), por otro lado, la ruptura vascular causará las ECV hemorrágicas. ⁽²⁷⁾

Categorías clínicas o subtipos etiológicos de infarto cerebral

Se dividen en cuatro subgrupos dependiendo el tipo de obstrucción:

- **Aterosclerosis o Aterotrombosis:** Es un proceso propio de la arteria comprometida y se desarrolla durante años, por lo que suele producirse en mayores de 60-65 años. Se produce por la formación de ateromas (depósitos grasos) en el revestimiento de las paredes de los vasos. La agregación paulatina de elementos plaquetarios sobre esta placa ateromatosa, determinará la posterior formación de un trombo. El desprendimiento de segmentos de la placa produce pequeños émbolos que van a obstruir arterias cerebrales, los que, por su tamaño, pueden ser rápidamente redirigidos y producir sólo síntomas transitorios (AIT); sin embargo cuando el embolo es grande se hace difícil recanalizarlo, produciendo generalmente un déficit permanente, es decir, una ECV propiamente tal. Otro mecanismo es la obstrucción arterial que se produce por el crecimiento paulatino del trombo (trombosis in situ), con el consiguiente déficit neurológico que esto trae. Los sitios más frecuentes para la formación de ateromas son las zonas en las cuales se produce una alteración del flujo por la existencia de una bifurcación o de curvaturas arteriales. Anatómicamente estas zonas corresponden a la bifurcación de la carótida común en carótida interna y externa, la bifurcación de la arteria basilar en arteria cerebral posterior derecha e izquierda, y los sifones carotideos. Se confirma con Eco doppler y angiografía.⁽²⁸⁾

- **Cardioembólica o Embolia cardiaca:** La embolia cardiaca, a diferencia de la aterosclerosis, suele producirse en gente más joven, menores de 55 años porque no es un problema propio del vaso sanguíneo. La cardioembólica es un problema cardiaco, que por alteraciones del flujo sanguíneo y la coagulación, produce émbolos que pueden tapar alguna de las ramas del territorio cerebro vascular. Lo más frecuente es que esta embolia vaya al territorio carotideo, obstruyendo algunas ramas de la arteria cerebral media, y menos comúnmente a la arteria cerebral anterior y el territorio vertebro basilar (Lee y cols. 2004). Para hacer el diagnóstico de embolia cardiaca, se debe determinar y demostrar la fuente embolígena, como podrían ser una arritmia cardiaca por fibrilación auricular, un trombo intraauricular, una estenosis mitral, etc. El cuadro clínico se caracteriza por tener un inicio rápido. El émbolo es capaz de obstruir la arteria en cuestión de segundos, por lo que se inicia con mayor déficit neurológico, los que eventualmente podrían revertirse. Suele haber compromiso de conciencia desde un principio y, según el territorio afectado (superficial o a nivel cortical profundo) dejará diferentes secuelas como afasias, déficit sensitivo o motor.⁽²⁷⁾

- **Lacunares:** Aunque el término “laguna” se refiere a la forma, tamaño (menor de 15 mm) e imagen patológica quística de este tipo de ECV; lo que las caracteriza es la topografía de los vasos lesionados, los síndromes específicos que producen, su estrecha relación con la hipertensión arterial, y su

pronóstico favorable en la mayoría de los casos. El mecanismo fisiopatológico de producción se basa, generalmente, en oclusiones de las pequeñas arterias lesionadas por la hipertensión, la cual produce una lesión mural arterial. Los eventos vasculares lacunares se distribuyen en los territorios de las arterias perforantes, las cuales provienen de arterias principales en la zona de los ganglios basales, y de arterias paramedianas del tronco encefálico. Estos pequeños infartos se localizan en la profundidad del hemisferio cerebral o en el tronco cerebral, principalmente en cápsula interna, tálamo, núcleo caudado, protuberancia y parte del bulbo. Dicha localización explica las peculiaridades de su manifestación clínica. Por lo general, los cuadros de infartos lacunares se inician de forma súbita, caracterizándose por la manifestación de cinco síndromes lacunares clásicos (motor puro, sensitivo puro, sensitivo motor, hemiparesia atáxica, disartria y mano torpe) que incluyen cualquier lesión de pequeño tamaño que asocie una clínica específica. ⁽²⁸⁾

- Causas desconocidas o infrecuentes: Se ha calculado que un 2.9% de los eventos cerebro vasculares son causados por procesos poco frecuentes. Éstos afectan principalmente a sujetos jóvenes y son responsables del 40% de las ECV en menores de 50 años. De estas causas infrecuentes la más importante es la disección arterial, un problema propio de la pared arterial, la cual al lesionarse (generalmente de forma traumática) permite la entrada de sangre al espacio, la que se coagula produciendo la estenosis de esa arteria. La disección arterial se caracteriza por un cuadro doloroso en la zona del territorio carotideo o vertebro basilar, posterior al cual se instala el cuadro neurológico focal. Otras causas asociadas a fenómenos vasculíticos, incluyen a algunos procesos autoinmunes (A. Reumatoide, lupus), cuadros aislados de vasculitis en el SNC, y otros tipos de patologías (infecciones, cáncer, trombosis venosa cerebral en el puerperio). Cada uno de estos cuadros presenta una clínica diferencial que es importante considerar cuando las causas frecuentes han sido descartadas. ⁽²⁹⁾

Factores modificables y parcialmente modificables

Hipertensión arterial: Se debe señalar que está presente hasta en un 60-70% de los pacientes que han tenido un infarto cerebral. En el estudio Framingham el riesgo relativo (RR) ajustado por edad entre las personas con HTA es de 3,1 en hombres y 2,9 en mujeres. Estos resultados se observan incluso para pacientes con HTA leve, cuando se compara con normotensos. La HTA sistólica aislada, que es más frecuente con la edad, incrementa el riesgo de infarto cerebral, pero hay que señalar que es tan importante la presión sistólica como la diastólica. Así se comprueba que el riesgo de presentar un infarto cerebral se duplica por cada incremento de 7,5 mm Hg de presión diastólica. ⁽²⁸⁾

Se ha comprobado que la hipertensión es un factor de riesgo modificable, ya que reduciendo la presión arterial (PA) 5-6 mm Hg se reduce un 40-50% el riesgo de infarto cerebral.

Tabaquismo: Constituye un factor de riesgo para el infarto cerebral, incluso cuando el hábito es leve. Un meta análisis de 22 estudios confirma que el RR de infarto cerebral es el doble en fumadores moderados (15 cigarrillos/día) en comparación con los no fumadores. El tabaquismo tiene mayor peso como factor de riesgo en mujeres que en hombres. ⁽²⁸⁾

Diabetes Mellitas: Esta enfermedad aumenta el riesgo de infarto cerebral porque favorece la aterosclerosis. El incremento del RR es de 1,8 en hombres y de 3 en mujeres, sobre todo en la edad avanzada. Los pacientes diabéticos presentan una mayor mortalidad y morbilidad como resultado del infarto cerebral isquémico. ⁽²⁶⁻²⁸⁾

Dislipidemia: Niveles elevados de colesterol LDL y de colesterol total, favorecen la presentación de determinados tipos de infarto cerebral, sobre todo los relacionados con las lesiones ateromatosas en carótidas extra craneales. Al iniciar tratamiento con estatinas, se ha comprobado que la disminución de colesterol LDL influye en la disminución de la incidencia del infarto cerebral en poblaciones de alto riesgo vascular. ⁽²⁸⁾

Cardiopatías: Constituyen el factor de riesgo más importante en el infarto cerebral embólico de origen cardíaco. La más prevalente es la fibrilación auricular no valvular (FANV), representando la mitad de los infartos cerebrales cardioembólicos. Esta arritmia afecta del 2 al 5% de los adultos mayores de 60 años, incrementándose hasta el 12- 16% en los mayores de 75 años. ⁽³⁰⁾

Otros factores modificables implicados: Niveles elevados de fibrinógeno, hiperhomocisteinemia, elevación del hematocrito, síndrome de apnea obstructiva del sueño, obesidad, anticonceptivos orales con dosis elevadas de estrógenos, estados protrombóticos (déficit de antitrombina III, proteína C y S), anticuerpos antifosfolípidos, migraña, dieta rica en grasas e inactividad física. Todos estos factores son comunes para los infartos de etiología isquémica y hemorrágica, pero además en estos últimos, también deben tenerse en cuenta que los factores más importantes son la edad, la hipertensión y la toma de anticoagulantes. En menor frecuencia pero también presentes como factores implicados en el infarto hemorrágico encontramos: el alcoholismo, las alteraciones en la pared vascular (aneurismas, malformaciones vasculares, angiopatía amiloide), la presencia de tumores, las vasculitis y el consumo de tóxicos. ⁽²⁸⁻³⁰⁾

2.3 CONTEXTUALIZACIÓN.

El Hospital General Plaza de la Salud se encuentra ubicado en el Ensanche Quisqueya, el cual es un poblado del Distrito Nacional situado en República Dominicana, está situado a una altura de 59. Este sector no forman parte del Polígono Central, sin embargo colidan con éste. El Ensanche Quisqueya está situada circa de Evaristo Morales, y circa de Mirador Norte. Este barrio está poblado en particular por personas de la clase media alta .⁽³¹⁾

Reseña histórica del Hospital General Plaza de la Salud.

Las instituciones médicas de la Plaza de la Salud: el Hospital General de la Plaza de la Salud (HGPS) y el Centro de Diagnóstico y Medicina Avanzada y de Conferencias Médicas y Telemedicina (CEDIMAT), parten del concepto creado por el Dr. Juan Manuel Taveras Rodríguez, famoso médico especialista Dominicano reconocido a nivel mundial, considerado el padre de Neuroradiología. En 1996, el Presidente Joaquín Balaguer, por decreto, designó un área de 20,534.417 metros cuadrados para estos edificios. El área se divide en partes iguales entre HGPS y CEDIMAT que comparten los terrenos con otras instituciones de salud, tales como la Organización Panamericana de la Salud (OPS / OMS), el Centro de Operaciones de Emergencia (COE) y la Comisión Presidencial para el SIDA (COPRESIDA), entre otros. Las primeras edificaciones fueron construidas por el Estado Dominicano. Estas organizaciones son entidades sin ánimo de lucro, las cuales funcionan mediante la administración de dos Patronatos que fueron creados para tales fines. ⁽³¹⁾

El Hospital General de la Plaza de la Salud (HGPS) está dirigido técnica y administrativamente por un Patronato, creado mediante el Decreto número 131, el 18 de abril de 1996 y ratificado por el Congreso Nacional mediante la Ley No.78-99, de fecha 24 de julio de 1999, presidido desde el año 2001 por el Dr. Julio Amado Castaños Guzmán e integrado a su vez por 16 miembros/as. Inició sus operaciones el 24 de marzo del 1997. ⁽³¹⁾

La institución cuenta con la siguiente visión, misión y valores:

- **Visión:** HGPS para el 2026 se habrá convertido en un sistema de salud integral y de calidad con capacidad para responder a las necesidades del país.
- **Misión:** Nuestra misión es brindar atención médica integral de calidad a la población local y global, soportada por un equipo humano calificado y motivado en el marco de los valores institucionales.
- **Valores:** Sensibilidad, Eficiencia, Ética, Innovación.

**CAPÍTULO III:
DISEÑO METODOLÓGICO.**

a) Contexto:

La hiperhomocisteinemia se define como el aumento de los niveles plasmáticos de homocisteína total (la fracción libre más la unida a proteínas por encima de 15 $\mu\text{mol/L}$). En el plasma se encuentra homocisteína en cuatro formas: aproximadamente 1 % circula como tiol libre, 70-80% en forma de disulfuro unido a proteínas plasmáticas (principalmente albúmina) aproximadamente 20- 30% se autocombina y forma dímero-homocisteína, o se combina con otros tioles (cisteína) y forma disulfuro mixto homocisteína-cisteína. El término homocisteína plasmática total abarca las cuatro formas. La excreción urinaria de metionina es de aproximadamente 22-41 $\mu\text{mol/día}$, la de cisteína de 63- 285 $\mu\text{mol/día}$ y la de homocisteína de 3,5-9,8 $\mu\text{mol/día}$. La eliminación de homocisteína se limita debido a que una parte se une a proteínas plasmáticas; la vida media de la homocisteína en sangre oscila entre 12 y 24 horas. ⁽¹⁸⁻²¹⁾

El papel de la homocisteína como factor independiente de riesgo aterogénico ha sido confirmado por estudios y datos epidemiológicos que demuestran que la homocisteína total circulante elevada es un potente marcador pronóstico de enfermedad cardiovascular y mortalidad en pacientes con factores de riesgo preexistentes; no obstante, la homocisteína es un factor de riesgo modificable puesto que la administración de vitaminas a los pacientes, en niveles adecuados, disminuye sus niveles plasmáticos. ⁽²²⁾

Se deben medir los niveles de homocisteína plasmática a todos los pacientes con historia de enfermedad arterial coronaria, tromboembolismo pulmonar, trombosis venosa, aterosclerosis inexplicable (sin factores de riesgo o causas identificables para el aumento de los niveles de homocisteína) y con insuficiencia renal crónica o trasplante renal. ⁽²³⁾

b) Modalidades de Trabajo Final

Realizamos un trabajo de investigación para establecer relación de la hiperhomocisteinemia con los accidentes cerebrovasculares.

c) Tipo de Estudios

Este es un estudio observacional descriptivo de tipo transversal con recolección de datos retrospectivo de los pacientes ingresados por enfermedad cerebrovascular en el HGPS, durante en el período Enero 2021 – Mayo 2022.

d) Operacionalización de las Variables

Entre las variables a considera en nuestra investigación podremos destacar las siguientes:

- Sexo
- Edad
- Tipo de enfermedad cerebrovascular
- Factores de riesgo para enfermedad cerebrovascular
- Niveles de homocisteína

Variable	Definición	Tipo y Subtipo	Indicador
Sexo	Característica registrada en el record del paciente que distingue hombre de mujer	Cualitativa nominal	Femenina Masculina
Edad	Número de años de vida registrado en el record.	Cuantitativa continua	25-35 Años 36-45 Años 46-55Años 56-65 Años 66-75 Años 76 años o mas
Tipo de Enfermedad Cerebrovascular	Es la clasificación de la enfermedad cerebrovascular atendiendo a la etiología de la misma.	Cualitativa nominal	Isquemicos hemorrágicos
Factor de riesgo para enfermedad cerebrovascular	Un factor de riesgo es cualquier rasgo, característica o exposición de un individuo que aumente su probabilidad de sufrir una enfermedad o lesión.	Cualitativa nominal	Hipertensión arterial Diabetes mellitus Aterosclerosis hiperhomocisteinemia
Homocisteína	es un aminoácido de azufre y el subproducto en la conversión de metionina en cisteína.	Cualitativa nominal	Leve 15-30 mmol/l Intermedia 30-100 mmol/l Grave mayor de 100 mmol/l

e) **Métodos y Técnicas de Investigación**

Los métodos relacionados con este trabajo de investigación fueron los siguientes:

- **Descriptivo:** Se mostraron las características esenciales que presentan los pacientes con esta condición.
- **Teórico:** Por medio de este se establece la relación que presentan los pacientes con evento cerebrovascular e hiperhomocisteinemia.

f) **Instrumentos de Recolección de Datos**

Se confecciono un formulario con las variables de estudio y se obtuvieron los datos de los expedientes de los pacientes.

g) **Consideraciones éticas**

Este trabajo de investigación cumple con los requisitos de la ética de la investigación, y fue autorizado por el Departamento de Investigación del Hospital y el Comité de Ética de UNIBE. Se respeta la confidencialidad de los datos y no se utilizan nombre de pacientes. La prueba de Hemocisteina forma parte del protocolo de evaluación de estos pacientes.

h) **Selección de Población y Muestra**

Población: Estuvo conformado por los pacientes hospitalizados con enfermedad cerebrovascular del Hospital General Plaza de la Salud durante el periodo enero 2021 – mayo 2022. Un total de 4,241 pacientes.

Muestra: Se tomó una muestra no probabilística de 141 pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión:

- Paciente mayor de 18 años ingresados en el hospital con diagnóstico de accidente cerebrovascular durante el periodo del estudio.
- Paciente con determinación plasmática de homocisteina.

i) **Procedimientos para el Procesamiento y Análisis**

Para el acceso a las informaciones de los pacientes del Hospital General Plaza de la Salud, se procedió a la solicitud formal por medio a una carta dirigida al Departamento de Enseñanza de dicho hospital. Luego de ser aprobada la solicitud, se procedió a una cita para especificar los datos que se necesitaban y posterior a esto fue entregado un archivo digital con los datos solicitados.

Una vez adquiridas las informaciones solicitadas se procedió a seleccionar a los pacientes de acuerdo a los criterios de inclusión en el estudio, posterior a esto se tabularon los resultados. Para la presentación de los datos se utilizaron datos tablas con frecuencias simples, del mismo modo fueron utilizados gráficos porcentuales de acuerdo a los datos observados en los expedientes facilitados por el Hospital General Plaza de la Salud.

Cada tablas y gráficos fueron interpretado de acuerdo a su resultado y discutidos con investigaciones similares, con la finalidad de contrarrestar los resultados propios del estudio con otros realizado a nivel nacional e internacional.

Los niveles séricos de homocisteína se determinan mediante una muestra hemática a la cual se le realiza estudio químico siendo los valores normales

CAPÍTULO IV: RESULTADOS

PRESENTACIÓN DE LOS RESULTADOS

A continuación, se presentan los resultados del estudio de campo realizado en el Hospital General Plaza de la Salud, donde se investigó acerca de la hiperhomocisteinemia como factor de riesgo para enfermedad cerebrovascular, con énfasis en los meses enero 2021 – mayo 2022. En este estudio de campo se busca de describir los resultados en las variables plasmadas posteriormente en el estudio

Tabla No. 1.

Distribución de la muestra según sexo, edad, tipo de enfermedad cerebral y niveles de homocisteína. Pacientes hospitalizados con evento cerebrovascular en el HGPS en el período de enero 2021- mayo del 2022

1. Tipo de enfermedad cerebrovascular	Frec	%
Isquémico	122	87 %
Hemorrágico	19	13%
2. Hiperhomocisteinemia		
Normal	5	4 %
Elevada	136	96%
3. Sexo		
Masculino	81	57 %
Femenino	60	43%
4. Edad		
25-45 años	6	4%
46-65 años	75	53%
66-85 años	60	43%

Fuente: Expedientes médicos de los pacientes

De acuerdo a los resultados en cuanto al tipo de enfermedad cerebrovascular, el 87% fue isquémico, mientras que el 13% fue hemorrágico. En cuanto a la Hiperhomocisteinemia el 96% fue elevada, entre tanto que el 4% fue normal. Acerca del sexo el 57% fue masculino, entre tanto que el 43% fue femenino. Con relación a la edad el 53% se ubica en el rango de edad de 46-65 años, el 43% de 66-85 años, mientras que el 4% se ubica en el rango de edad de 25-45 años.

Tabla No. 2.

Frecuencia según sexo que cursa con hiperhomocisteinemia de los pacientes hospitalizados con evento cerebrovascular del HGPS en el período de enero 2021- mayo del 2022

Sexo y hiperhomocisteinemia	Masculino		Femenino	
	Fr.	%	Fr.	%
Con hiperhomocisteinemia	79	56	57	41
Sin hiperhomocisteinemia	2	2	3	2
Total	81	57	60	43

Fuente: Expedientes médicos de los pacientes

De acuerdo con los datos recolectados, con relación al sexo de los pacientes que cursa con hiperhomocisteinemia, el 57% son de sexo masculino, mientras que el 43% son de sexo femenino. Cabe destacar que de los pacientes con hiperhomocisteinemia el 56% son de sexo masculino y el 41% son de sexo femenino. Mientras que en los pacientes sin hiperhomocisteinemia el 2% son de sexo femenino, entre tanto que otro 2% son de sexo masculino.

Tabla No. 3.

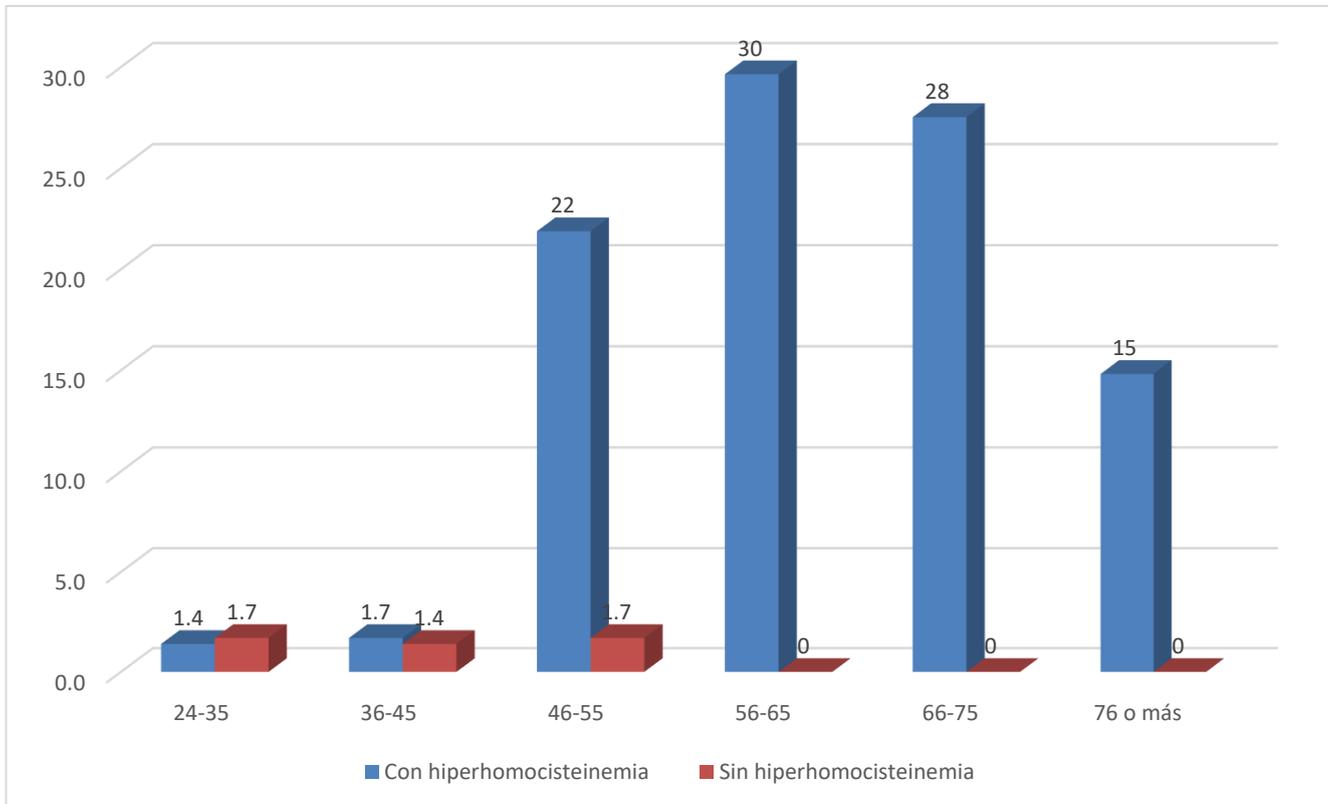
Frecuencia según tipo de evento cerebrovascular que cursa con hiperhomocisteinemia de los pacientes hospitalizados con evento cerebrovascular del HGPS en el período de enero 2021- mayo del 2022

Tipo de evento cerebrovascular y hiperhomocisteinemia	Isquemico		Hemorrágico	
	Fr.	%	Fr.	%
Con hiperhomocisteinemia	119	97.6 %	17	89.5%
Sin hiperhomocisteinemia	3	2.4 %	2	10.5%
Total	122		19	141

Fuente: Expedientes médicos de los pacientes

Gráfico No. 1.

Frecuencia según la edad que cursa con hiperhomocisteinemia de los pacientes hospitalizados con evento cerebrovascular del HGPS en el período de enero 2021- mayo del 2022. N:141

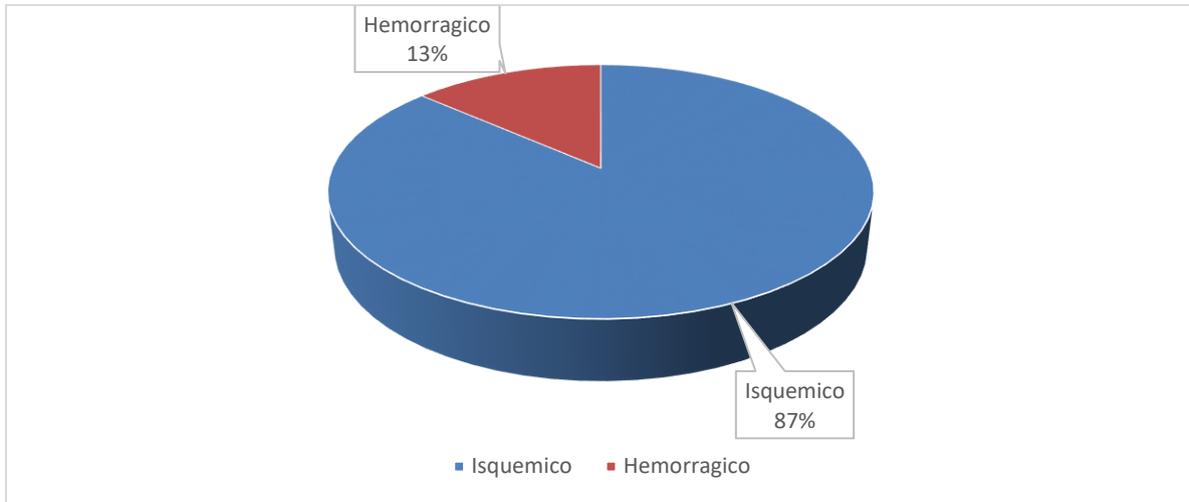


Fuente: Tabla NO.1

Acerca de la edad de los pacientes, se identificó que la mayoría de los pacientes se ubican en el rango de edad de 56-65 años con un 30%, les siguen los pacientes en el rango de edad de 66-75 años con un 28%. Los pacientes en el rango de 46-55 obtuvieron un 22%, siendo estos casos los más frecuentes en la población de estudio.

Gráfico No. 2.

Tipo de enfermedad cerebrovascular de los pacientes hospitalizados con evento cerebrovascular del HGPS en el período de enero 2021- mayo del 2022. N:141

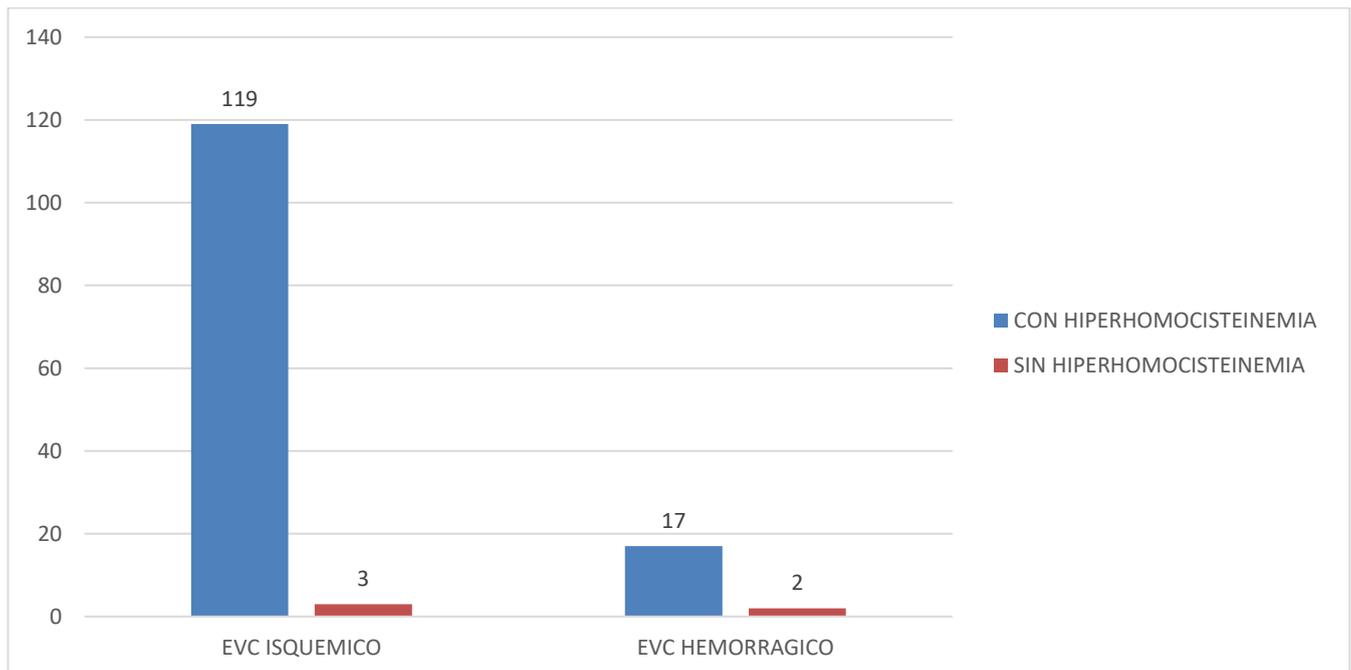


Fuente: Tabla NO. 1

En cuanto al tipo de enfermedad cerebrovascular, se identificó que el 87% fueron isquémicos, entre tanto que el 13% fueron hemorrágicos.

Gráfico No. 3

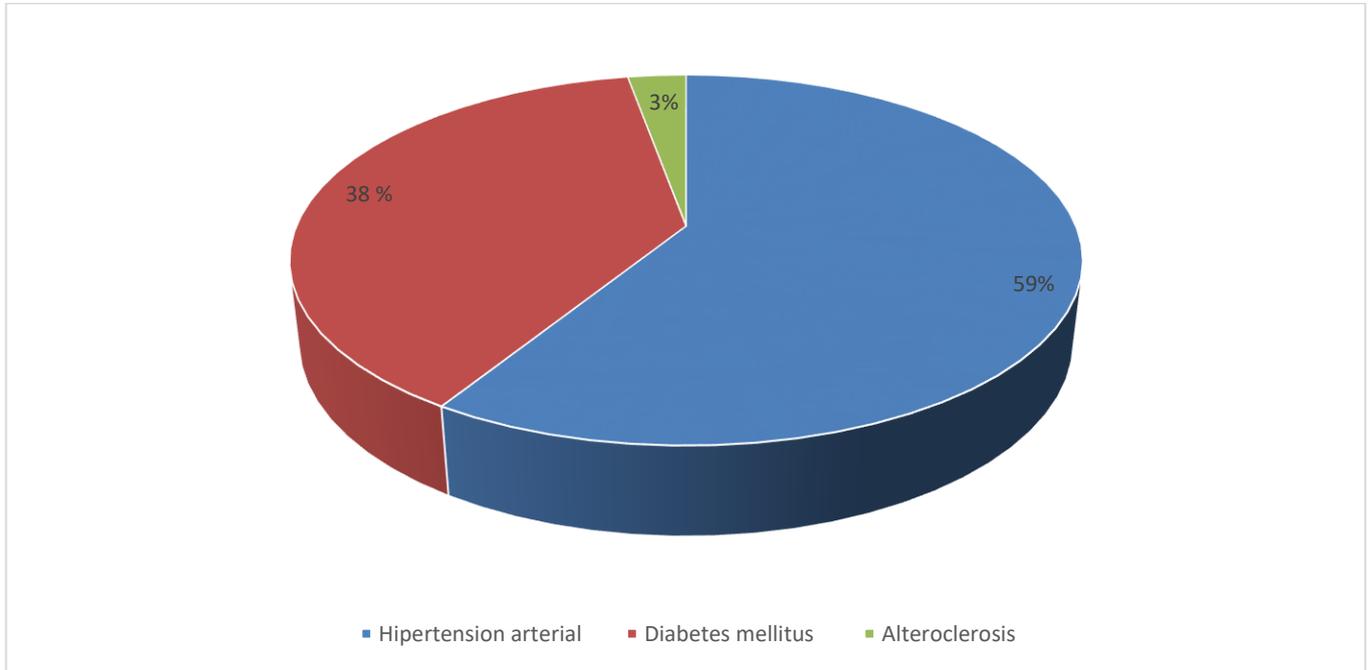
Frecuencia según el tipo de evento cerebrovascular que cursa con hiperhomocisteinemia de los pacientes hospitalizados con evento cerebrovascular del HGPS en el período de enero 2021- mayo del 2022, N:141



Fuente: Tabla NO.3

Gráfico No. 4.

Factor de riesgo para cerebrovascular de los pacientes hospitalizados con evento cerebrovascular del HGPS en el período de enero 2021- mayo del 2022. N:141



Fuente: Tabla NO. 1

Acerca del factor de riesgo para enfermedad cerebrovascular, los datos demostraron que el 59% fue por hipertensión arterial, el 38% diabetes mellitus, entre tanto que el 3% por aterosclerosis.

**CAPÍTULO IV:
DISCUSIÓN**

Discusión

Luego de realizada la investigación acerca de La hiperhomocisteinemia como factor de riesgo para enfermedad cerebrovascular, en pacientes del HGPS en el período Enero 2021 – Mayo 2022. En base a los resultados se llegó a la siguiente discusión:

Se pudo conocer el sexo que cursa más con hiperhomocisteinemia en pacientes con enfermedad cerebrovascular, donde se identificó que con relación al sexo de los pacientes que cursa con hiperhomocisteinemia, de acuerdo a los datos, 57% son de sexo masculino, mientras que el 43% son de sexo femenino. En comparación se presenta el estudio realizado¹⁶ donde se revela que los valores de referencia de homocisteína plasmática, oscilan entre 5 y 12 $\mu\text{mol/L}$, sin embargo dichos valores pueden variar cuando se consideran algunos factores como la edad, el sexo, las características poblacionales e incluso el método empleado para la valoración.

Se estimó la edad con mayor incidencia de hiperhomocisteinemia en pacientes con enfermedad cerebrovascular, donde se identificó que la mayoría de los pacientes se ubican en el rango de edad de 56-65 años con un 30%, les siguen los pacientes en el rango de edad de 66-75 años con un 28%. Los pacientes en el rango de 46-55 obtuvieron un 22%, siendo estos casos los más frecuentes en la población de estudio.

Se identificó el tipo de enfermedad cerebrovascular más relacionado con la hiperhomocisteinemia, donde se identificó que el 87% fueron isquémicos, entre tanto que el 13% fueron hemorrágicos. En los últimos años, se ha demostrado que la hiperhomocisteinemia (Hhc) es también un importante factor de riesgo modificable de enfermedad coronaria y enfermedad cerebrovascular isquémica, al contribuir al aumento del estrés oxidativo, la disfunción endotelial y arterosclerosis.¹⁴⁻¹⁶ En los últimos años, se ha demostrado que la hiperhomocisteinemia (Hhc) es también un importante factor de riesgo modificable de enfermedad coronaria y enfermedad cerebrovascular isquémica, al contribuir al aumento del estrés oxidativo, la disfunción endotelial y arterosclerosis.¹⁴⁻¹⁶

La HTA es responsable del 32 - 50 % de los ictus. Se estima que se asocia con el 70 - 75 % de los ictus lacunares, con el 40 - 51 % de los aterotrombóticos y en menor porcentaje, con los ictus de origen cardioembólico.^{13,14,15} Cada incremento de 7,5 mmHg de la presión diastólica, aumenta el riesgo de ictus en un 46 %. Según un metaanálisis de 45 estudios, por cada aumento de 10 mmHg diastólico, se incrementa el riesgo de ictus a un 80 %.^{15,16}

La HTA es el factor de riesgo más importante en las HIP, aparece en el 90 % de los pacientes. De acuerdo a su localización, las hemorragias lobares estarían principalmente causadas por angiopatía amiloidea, mientras las profundas se asocian a vasculopatía hipertensiva y las que no ocurren en sitios típicos también están relacionadas con la HTA. Este riesgo no solo ocurre en los pacientes con diagnóstico previo, sino también en pacientes normotensos con presión arterial elevada.¹⁸

Se identificó a qué pacientes se les debe realizar homocisteína dentro de sus analíticas rutinarias, donde se identificó que el 72% fue por diagnóstico, el 16% pronóstico, entre tanto que el 12% fue predictivo.

Se estimó la cantidad de paciente que presenta otro factor de riesgo para enfermedad cerebrovascular, donde los datos demostraron que el 59% fue por hipertensión arterial, el 38% diabetes mellitus, entre tanto que el 3% por alteroclerosis. En los últimos años la hiperhomocisteinemia se ha considerado como un factor de riesgo en varias enfermedades neurológicas y cerebrovasculares como son: enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, demencia, epilepsia y enfermedades cerebrovasculares (ejemplo: ictus, daño vascular, hemorragia cerebral, trombosis venosa). Existen evidencias que en pacientes con concentraciones plasmáticas elevadas de HC se han reportado una diversidad de manifestaciones clínicas como: retraso mental, atrofia cerebral, convulsiones, predisposición a esquizofrenia y epilepsia, entre otros.¹³⁻¹⁶

Muchos pacientes que cursan con enfermedad cerebrovascular los cuales carecen de factores de riesgos que los predispongan a padecer el mismo y que luego de su investigación clínica se demuestra que el mismo cursa con hiperhomocisteinemia como único hallazgo positivo y atendiendo que hay estudios que muestran que la elevación de la homocisteína predispone a una persona a enfermedad cerebrovascular así como a enfermedades cardiovasculares es por esto que en esos pacientes los cuales no presentan ningún factor de riesgo se ha planteado el uso de la homocisteína como un biomarcador.

La hiperhomocisteinemia se ha asociado frecuentemente con la enfermedad arterial coronaria, trombosis Vascular, desarrollo de aterosclerosis prematura y complicaciones severas tromboembólicas, incluyendo derrame cerebral. En los últimos años la hiperhomocisteinemia se ha considerado como un factor de riesgo en varias enfermedades neurológicas y cerebrovasculares como son: enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, demencia, epilepsia y enfermedades cerebrovasculares. Existen evidencias que en pacientes con concentraciones plasmáticas elevadas de HC se han reportado una diversidad de manifestaciones clínicas como: retraso mental, atrofia cerebral, convulsiones, predisposición a esquizofrenia y epilepsia, entre otros.

La enfermedad cerebrovascular está vinculada a hábitos, estilo de vida y factores de riesgo susceptibles de ser identificados tempranamente, para intervenir en su prevención y control. Su estudio constituye una preocupación para los investigadores de las afecciones cardiovasculares, pues su identificación permite disminuir su incidencia y mortalidad, así como las graves secuelas y problemas que ocasiona. Se pueden establecer estrategias y medidas de control en los sujetos que todavía no han padecido la enfermedad o reducir las recidivas en quienes la han sufrido.²⁵

La ECV representa por tanto un problema cotidiano, médico, social y económico, más allá de ser una enorme carga tanto para el paciente, la familia, como para la sociedad. El conocimiento y modificación de los principales factores de riesgo: hipertensión arterial (HTA), hábito de fumar y diabetes mellitus, motivaron la realización de esta investigación y enfocar este trabajo más a la prevención, manejo y terapéutica adecuadas, que al tratamiento de sus secuelas.

**CAPÍTULO V:
RECOMENDACIONES**

5.1 CONCLUSIONES:

- El tipo de enfermedad cerebrovascular más frecuente fue el de tipo isquémico.
- La mayoría de los pacientes presento la homocisteína elevada.
- El sexo el más afectado fue el masculino.
- El rango de edad más afectada fue el de 46-65 año, seguidos del rango de 66-85 años.
- A pesar que La hiperhomocisteinemia a lo largo de los años se ha identificado como factor de riesgo cardiovascular, aterosclerótico, y numerosos estudios hacen referencia a la neurotoxicidad de la homocisteína elevada en suero lo que la haría un potencial factor predisponente de enfermedad, la misma se realiza con muy poca frecuencia en la práctica clínica.
- Por lo que concluimos en este estudio que la hiperhomocisteina está relacionada directamente con la producción de evento cerebrovascular principalmente en paciente que cursa con un ictus sin poseer factor de riesgo conocido, por lo que es muy importante incluir el estudio de la homocisteína como parte del protocolo de investigación de la etiología en todo paciente que curse con un ictus.

RECOMENDACIONES:

En base a los resultados de la investigación los cuales muestran una estrecha relación entre la enfermedad cerebrovascular y la hiperhomocisteína principalmente en paciente sin ningún otro factor predisponente, se generaron las siguientes recomendaciones:

Al Hospital General Plaza de la Salud

Incluir en los pacientes que se vean por consulta de neurología principalmente en los pacientes jóvenes que carecen de factores de riesgo ya conocidos les se ha incluido la homocisteína en sus analíticas de rutina para su manejo de forma temprano y así lograr evitar la aparición de una enfermedad cerebrovascular.

A los profesionales del centro de salud

Realizar más investigaciones acerca de la hipermocisteinemia como factor de riesgo para enfermedad cerebrovascular para así contar con mayor información bibliográfica del mismo y al mismo tiempo incluirla en sus protocolos de investigación de los pacientes con enfermedad cerebrovascular en su práctica clínica.

A los médicos residentes e interno

Investigar y conocer del tema ya que la hipermocisteinemia no solo se ha asocia como factor de riesgo para enfermedad cerebrovascular, sino que también es factor de riesgo cardiovascular.

Al paciente

Mantener una dieta balanceada la cual le aporte la cantidad necesaria de vitaminas principalmente de la vitamina B12, vitamina B6 y ácido fólico involucradas en el metabolismo de la metionina.

ANEXOS

BIBLIOGRAFÍA.

1. Alcord Y Smith B. The burden of coronary, cerebrovascular and peripheral arterial. *Pharmacoeconomics*. 2017;
2. Educación comunal y prevención de los factores de riesgo de los ECV en el ICN OTM. En Tesis magíster. 2018.
3. Ho PI, Collins SC, Dhitavat S, Ortiz D, Ashline D, Rogers E, et al. Homocysteine potentiates β amyloid neurotoxicity: role of oxidative stress. *J Neurochem*. 2019;77:1–6.
4. Carnes-Vendrell A, Deus J, Molina-Seguin J, Pifarré J, Purroy F. Ataque isquémico transitorio o accidente cerebrovascular menor: prevalencia, evolución y predictores. *Informes científicos*. 2019;9(1).
5. Andersson A. Exportacion de homosisteina de los eritrocitos y su implicacion para el muestreo del plasma. 2019.
6. Bozkurt A, Toyaksi H, Acartürk E, Tuli A, Cayli M. The effects of hyperhomocysteinemia on the presence, extent, and severity of coronary artery disease. *Jpn Heart J [Internet]*. 2003;44(3):357–68. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1536/jhj.44.357>
7. Bozkurt A. *Angiology*). Plasma homocysteine level and the angiographic extent of coronary artery disease. *Angiology*. 2017;
8. Bozkurt E, Erol MK, Keles S, Acikel M, Yilmaz M, Gurlertop Y. Relation of plasma homocysteine levels to intracoronary thrombus in unstable angina pectoris and in non-Q-wave acute myocardial infarction. *Am J Cardiol [Internet]*. 2002;90(4):413–5. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/s0002-9149\(02\)02500-6](http://dx.doi.org/10.1016/s0002-9149(02)02500-6)
9. Bpm S. *Progress in cerebrovascular disease*. New York, USA: Elsevier; 2020.
10. Bunout D, Garrido A, Suazo M, Kauffman R, Venegas P, de la Maza P, et al. Effects of supplementation with folic acid and antioxidant vitamins on homocysteine levels and LDL oxidation in coronary patients. *Nutrition [Internet]*.;16(2):107–10
11. Kruman II, Culmsee C, Chan SL, Kruman Y, Guo Z, Penix L, et al. Homocysteine elicits a DNA damage response in neurons that promotes apoptosis and hypersensitivity to excitotoxicity. *J Neurosci [Internet]*. ;20(18):6920–6.
12. BPM., S. *Neuroepidermiología de la ECV. Progress in cerebrovascular disease*. New York, USA. : Elsevier. 2020.
13. Bunout D, G. A. Effects of supplementation with folic acid and antioxidant vitamins on homocysteine levels and LDL oxidation in coronary patients. *Nutrition*. 2018.

14. Deza L, A. R. Historia natural de la ECV en el Perú. Revista de Neuropsiquiatría. Lima, Perú. 2018
15. Genest JJ, McNamara JR, Salem DN, Wilson PW, Schaefer EJ, Malinow MR. Plasma homocyst(e)ine levels in men with pre-mature coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* ; 16: 1114-1119.
16. Stampfer MJ, Malinow MR, Willett WC, Newcomer LM, Upson B, Ullmann D et al. A prospective study of plasma homocyst(e)ine and risk of myocardial infarction in US physicians. *JAMA* 2016; 268: 877-881.
17. Boushey CJ, Beresford SA, Omenn GS, Motulsky AG. A quantitative assessment of plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease. Probable benefits of increasing folic acid intakes. *JAMA* ; 274: 1049-1057.
18. Nygard O, Vollset SE, Refsum H, Stensvold I, Tverdal A, Nordre-haug JE et al. Total plasma homocysteine and cardiovascular risk profile. The Hordaland Homocysteine Study. *JAMA* 2019; 274: 1526-1533.
19. Fernández-Miranda C, Aranda JL, Gómez González P, Díaz-Rubio P, Estenoz J, Gómez de la Cámara A. La hiperhomocisteinemia es frecuente en pacientes con enfermedad coronaria. Estudio de 202 enfermos. *Med Clin (Barc)* 113: 407-410.
20. Bostom AG, Rosenberg IH, Silbershatz H, Jacques PF, Selhub J, D'Agostino RB et al. Nonfasting plasma total homocysteine and stroke incidence in elderly persons: the Framingham Study. *Ann Int Med*; 131: 352-355.
21. Pintó X, Vilaseca MA, García-Giralt N, Ferrer I, Palá M, Meco JF et al. Homocysteine and the MTHFR 677C T allele in Spanish patients with premature coronary artery disease. Case control and family studies. *Eur J Clin Invest* (en prensa).
22. Clarke R, Daly L, Robinson K, Naughten E, Cahalane S, Fowler B et al. Hyperhomocysteinemia: an independent risk factor for vascular disease. *N Engl J Med* 2021; 324: 1149-1155.
23. Graham IM, Daly LE, Refsum HM, Robinson K, Brattstrom LE, Ueland PM et al. Plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease: The European concerted action project. *JAMA* 2019, 277: 1775-1781
24. Bozkurt A. (Angiology). Plasma homocysteine level and the angiographic extent of coronary artery disease. *Angiology*. 2017;
25. Ol P, Estrada GR, Guzmán G. La mutación 677 C>T en la 5, 10 metilentetrahidrofolato reductasa y el aumento de homocisteína en pacientes mexicanos con un estado de trombofilia. *Med Int Mex*. 2019;23:15–8.
26. Bunout D, Garrido A, Suazo M, Kauffman R, Venegas P, de la Maza P, et al. Effects of supplementation with folic acid and antioxidant vitamins on homocysteine levels and LDL oxidation in coronary patients. *Nutrition [Internet].*;16(2):107–10
27. BPM., S. Neuroepidemiología de la ECV. Progress in cerebrovascular disease. New York, USA. : Elsevier. 2020
28. Bunout D, G. A. Effects of supplementation with folic acid and antioxidant vitamins on homocysteine levels and LDL oxidation in coronary patients. *Nutrition*. 2018.
29. Deza L, A. R. Historia natural de la ECV en el Perú. Revista de Neuropsiquiatría. Lima, Perú. 2018
30. Stampfer MJ, Malinow MR, Willett WC, Newcomer LM, Upson B, Ullmann D et al. A prospective study of plasma homocyst(e)ine and risk of myocardial infarction in US physicians. *JAMA* 2016; 268: 877-881.
31. Wikipedia.org. [citado el 21 de febrero de 2023]. Disponible en: https://es.wikipedia.org/wiki/Hospital_General_de_la_Plaza_de_la_Salud.

Sunday, August 7, 2022



APLICACION SCREENER ESTUDIANTIL AL COMITÉ DE ÉTICA DE INVESTIGACIÓN

Decanato de Investigación Académica UNIBE

Código de Aplicación	CEI2022-206
Cantidad de Estudiantes en la Investigación	2
Nombre del Estudiante #1	Yirsis Estefani Sierra de Jesús
Matrícula del Estudiante #1	191068
Correo Electrónico del Estudiante #1	yirsis2010@hotmail.com
Teléfono del Estudiante #1	(8099722366) 809-9722366
Matrícula del Estudiante #2	191106
Correo Electrónico del Estudiante #2	liberatodra19@gmail.com
Teléfono del Estudiante #2	(8492809707) 849-2809707
Nombre del Estudiante #2	Paola del Carmen Liberato Bello
Carrera:	Otra
Nombre del Profesor o Asesor:	Matilde Peguero Payano
Correo Electrónico del Profesor o Asesor:	m.peguer01@prof.unibe.edu.do
Nombre del Proyecto	La hiperhomocisteinemia como factor de riesgo para enfermedad cerebrovascular en pacientes del Hospital General Plaza de la Salud en el período de enero del 2021-mayo del 2022.
El estudio es:	Retrospectivo
El estudio tiene un enfoque:	Cualitativo
El diseño del estudio es:	No Experimental
Descripción del diseño de estudio	

Experimental (con asignación aleatoria)

Ejemplos: pretest-postest con grupo control, tratamientos alternos con pretest, longitudinales, factoriales, cruzados, entre otros.

Cuasi Experimental

Ejemplos: series temporales, series temporales interrumpidas, caso control, con grupo control sin pretest, entre otros.

No Experimental

Ejemplos: correlacional, observacional, estudio de caso, entre otros.

La selección de la muestra será:

Probabilística

La muestra está conformada por:

Mayores de 18 años

Describa brevemente el procedimiento que utilizará en su investigación

Este es un estudio observacional descriptivo de tipo transversal con recolección de datos retrospectivo, con el objetivo de determinar la hiperhomocisteinemia como factor de riesgo de enfermedad cerebrovascular en paciente del hospital general plaza de la salud en el periodo enero 2021- mayo del 2022.

Describa si existe algún riesgo para los participantes y como protegerá a los participantes del mismo

En nuestra investigación no existe ningún riesgo para los participantes.

Indique si sus participantes serán seleccionados por alguna de las siguientes características (seleccione todas las que aplican)

Otros

Describa el mecanismo a través del cual asegurará la confidencialidad de los datos

La investigación se realizara únicamente con la recolección de datos del archivo del hospital cuya información solo exclusivamente será manejada por el equipo de investigación.

Fecha estimada de recolección de datos

Wednesday, August 10, 2022

Por favor anexe:

1. El formulario de consentimiento informado que firmarán los participantes (ver Manual de Ética de UNIBE, el cual contiene una guía sobre cómo elaborar formularios de consentimiento).
2. La carta de clínicas/hospitales o instituciones externas que le permitirán acceso a sus expedientes o pacientes (la carta está disponible en la página web del Decanato de Investigación)

*Las investigaciones realizadas con niños deben obtener el consentimiento de los padres o tutores legales del niño. Además del consentimiento escrito, el investigador debe obtener el consentimiento verbal del niño.

*En casos en los que el participante no sepa escribir, la firma se debe sustituir por una impresión de la huella dactilar del participante.

Carta de clínicas/hospitales o instituciones externas (Puede subir varios documentos)



Comentarios adicionales

Este es un estudio observacional descriptivo de tipo transversal con recolección de datos retrospectivo, con el objetivo de determinar la hiperhomocisteinemia como factor de riesgo de enfermedad cerebrovascular en paciente del hospital general plaza de la salud en el periodo enero 2021- mayo del 2022.

Referencias

1. Dahlinger, A. & Yassaee, M. (2014). What types of research designs exist? University of St. Gallen.
2. Oxford Centre for Evidence Based Medicine. (marzo, 2009). Levels of Evidence.
3. Rohrig, B., Du Prel, J.B., Wachtlin, D., & Blettner, M. (2009). Types of studies in medical research. Deutsches Arzteblatt International, 106 (15), 262-8.
4. Shadish, W.R., Cook, T.D., & Campbell, D.T. (2002). Experimental and Quasi-Experimental Designs for Generalized Causal Inference.

Para uso administrativo

ESTADO DE LA APLICACIÓN

APROBADO

Signature

Fecha de revisión

Tuesday, August 9, 2022