

HIPERHOMOCISTEINEMIA Y ENFERMEDAD CEREBROVASCULAR EN LA INFANCIA: DESCRIPCIÓN DE TRES CASOS CLÍNICOS

Premio Poster Caso Clínico. LI Congreso Nacional de Pediatría 2005

Teresa Espinette (*), Karelia Manzo (**), Gioconda Castro (**), Milagros Baptista (***)

RESUMEN:

Introducción: La Hiperhomocisteinemia (HHC), constituye uno de los factores de riesgo de enfermedad cerebrovascular (ECV) que ha recibido más interés en años recientes. Se describen tres casos clínicos, referidos por presentar hemiplejía aguda.

Casos clínicos: Caso 1: escolar de 7 años, quien ingresa a los 4 años, por déficit motor izquierdo. Hallazgos; P/T (p3), escleras azuladas y hemiplejía directa izquierda. Caso 2: Lactante de 9 meses, quien consulta por déficit motor agudo izquierdo. Caso 3: Adolescente de 12 años, quien posterior a cefalea intensa y pérdida de la conciencia, presenta compromiso de IX, X, XI y XII pares craneales izquierdos y hemiparesia directa izquierda, con limitación para la marcha. Se realizaron perfiles hematológicos, de coagulación, anticuerpos antifosfolípidicos y perfiles inmunológicos: sin alteraciones. La determinación de Homocisteína (Hcy) fue compatible con Hiperhomocisteinemia (HHC) moderada en los 3 casos. El estudio molecular, mostró polimorfismo C677T en el gen de la enzima Metilenetetrahidrofolato Reductasa (MTHFR), heterocigoto en los casos 1 y 2, y homocigoto en el caso 3. Adicionalmente se encontró deficiencia de ácido fólico (caso 1) e hipertrigliceridemia (Caso 3). La HHC debe considerarse en el diagnóstico diferencial de la ECV infantil. Puede resultar de defectos enzimáticos, deficiencias nutricionales y otras causas secundarias. En los casos descritos, la asociación de un defecto genético más deficiencia de ácido fólico (Caso 1), HHC aislada en heterocigosis (Caso 2) y la asociación de defecto homocigoto más hipertrigliceridemia (Caso 3), condicionaron la aparición de ECV de aparente naturaleza isquémica.

Arch Venez Pueric Pediatr 69 (2): 46 - 52

Palabras clave: Homocisteína, Hiperhomocisteinemia, Enfermedad Cerebro vascular.

SUMMARY:

Introduction: Hyperhomocystinemia is a risk factor for cardiovascular disease that has received increasing attention during recent years. The present report describes three clinical cases with hemiplegia of acute-onset: Case # 1: 7 year-old girl with acute onset left motor deficit at age 4. Clinical findings: weight and height p3, blue sclerae and direct left-sided hemiplegia. Case # 2: 9 month old girl with acute onset motor deficit. Case #3: 12 year-old girl with severe headache and right-sided paresthesia, whom later develops dysfunction of cranial nerves IX, X, XI, XII and direct left-sided hemiplegia, with difficulty for walking. Hematologic and immunologic tests were performed, all of which were normal, as well as antiphospholipidic antibodies. Homocysteine levels correlated with moderate hyperhomocystinemia in the 3 cases. Molecular studies revealed polymorphism C677T of Methylene Tetrahydrofolate Reductase (MTHFR), heterozygotic in cases 1 and 2 and homozygotic in case 3. Additionally folic acid deficiency was found in case 1 and hypertriglyceridemia in case 3. HHC must be considered as a differential diagnosis of cerebro-vascular disease in childhood. It can be a consequence of enzymatic defects, nutrition deficiencies or other secondary causes. In the cases mentioned above, the association of a genetic defect and folic acid deficiency (case #1), HCC in heterozygosis (case #2) and the association of an homozygotic defect with hypertriglyceridemia (case #3), rendered these patients susceptible to cerebro-vascular disease of probable ischemic etiology. Arch Venez Pueric Pediatr 69 (2):46 - 52

Key words: Homocysteine, Hyperhomocystinemia, Cerebro-vascular disease.

INTRODUCCIÓN:

La enfermedad vascular (infarto de miocardio, angina, cerebrovascular y vascular periférica) tiene una patogenia aún no bien conocida, en la cual intervienen varios factores. Tras la primera publicación del estudio Framingham, hace 40 años se han identificado unos factores denominados de riesgo, tales como hipercolesterolemia, diabetes, obesidad, sedentarismo, historia familiar de arterioesclerosis, hipertensión arterial, entre otros (1, 2). En los últimos años, en diferentes estudios se han identificado nuevos factores, como la hipertrofia ventricular izquierda, aumento de lipoproteína, hipertrigliceridemia, hiperfibrinogenemia, estrés oxidativo y la hiperhomocisteína (HHC) (3). La última constituye uno de los factores que ha recibido más atención en años recientes.

En 1969, McCully hizo la observación de que niveles

elevados de Homocisteína (Hcy) en plasma se asociaban con enfermedad cerebrovascular (ECV)(4). Es un factor de riesgo independiente para el desarrollo de aterosclerosis y tromboembolismo recurrente (5-7). La hiperhomocisteína induciría el desarrollo de enfermedad vascular al crear un estado protrombótico, ya que provocaría un desbalance entre las propiedades anticoagulantes y procoagulantes del endotelio y estimularía la proliferación de las células musculares lisas, y en consecuencia la formación de trombos (8).

Se ha descrito que una elevación moderada de la homocisteína plasmática puede ocurrir en 5 a 7% de la población general (3, 7).

La Hcy es un aminoácido con un grupo sulfhidrilo libre (aminoácido azufrado), que se sintetiza en el organismo a partir de la metionina, única fuente en el ser humano. La metionina es un aminoácido indispensable involucrado en la síntesis de proteínas, la formación de adenosilmetionina y la síntesis de Hcy; el producto final de su catabolismo es la formación de cisteína (3, 9) (Figura 1).

(*) Adjunto Servicio de Neurología.

(**) Residentes del Servicio de Neurología.

(***) Adjunto del Servicio de Medicina II.
Hospital de Niños "J. M. De Los Ríos". Caracas, Venezuela

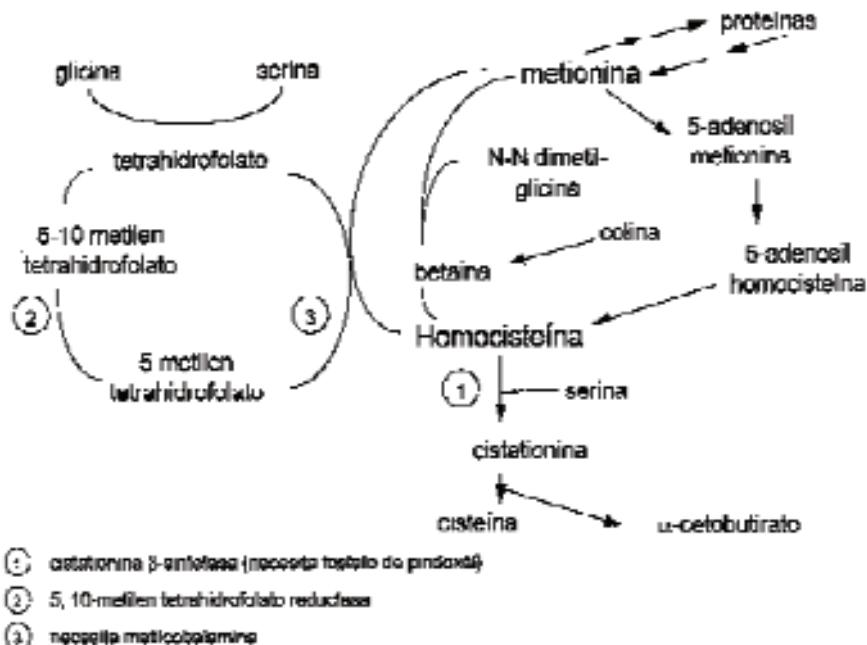


Figura 1. Metabolismo de la Homocisteína (9)

Metabólicamente la Hcy es importante en el reciclamiento del folato intracelular, en el catabolismo de colina y betaina y en la formación de cistationina y cisteína. La Hcy no está presente en la dieta y sólo pequeñas cantidades se liberan de los tejidos al plasma. La excreción urinaria de metionina, cisteína y Hcy es de aproximadamente 22 a 41 $\mu\text{mol/día}$, 63 a 285 $\mu\text{mol/día}$ y 3,5 a 9,8 $\mu\text{mol/día}$ respectivamente. La excreción de Hcy está limitada debido a la unión a proteínas plasmáticas y su alta reabsorción renal (3, 10).

La generación de Hcy acontece mediante 2 vías metabólicas: trans-sulfuración y remetilación. La trans-sulfuración de Hcy a cisteína es catalizada por la cistationina- β -sintetasa, proceso que requiere de piridoxina. La remetilación de Hcy produce metionina, catalizada por la metionina sintetasa. La cobalamina (B12) es el precursor de metilcobalamina, cofactor de la metionina sintetasa (3, 7).

Se dispone de pocos estudios en la edad pediátrica, con el fin de conocer las concentraciones de Hcy y su posible importancia. El estudio español más amplio ha sido realizado por Villaseca y col, quienes hallaron las siguientes concentraciones de Hcy: en menores de 10 años 5,8 $\mu\text{mol/l}$, de 11 a 15 años 6,6 $\mu\text{mol/l}$, y de 16-18 años 8,1 $\mu\text{mol/l}$; muy similares a las obtenidas por Ferrer: 5,1, 6,1 y 6,8 $\mu\text{mol/l}$ para los mismos grupos de edad (1). La hiperhomocisteíne-

mia se define entonces, como el aumento de los niveles plasmáticos de Hcy, por encima de los niveles establecidos de acuerdo a la edad.

Las elevaciones en plasma de homocisteína pueden resultar de: (3,10-14).

a) Defectos enzimáticos: deficiencia de actividad de cistationina β sintetasa (mutación homo y heterocigota), deficiencia de metilentetrahidrofolato reductasa con dos variantes enzimáticas (termoestable y termolábil), con mutación grave homocigota, y heterocigota, deficiencia de metionina sintetasa por depleción de metilcobalamina (B12).

b) Deficiencias nutricionales: Vitamina B12, Piridoxina ó Folatos.

c) Enfermedades crónicas: insuficiencia renal crónica, enfermedad hepática, hipotiroidismo, lupus eritematoso sistémico, enfermedad inflamatoria intestinal, neoplasias.

d) Fármacos: medicamentos anticonvulsivantes (difenilhidantoína, fenobarbital, ácido valproico, carbamacepina) (6,7,13), hipolipemiantes (colestiramina, colestipol, ácido nicotínico), metrotexate, teofilina, ciclosporina.

e) Dietas hiperproteicas (aumento de consumo de metionina).

f) Reactantes de fase aguda.

g) Otros: alcohol, tabaquismo.

CASOS CLÍNICOS:

Se describen, tres casos clínicos, de 3 pacientes femeninas referidas por presentar hemiplejía aguda.

CASO 1:

Escolar femenina de 7 años de edad, quien a los 4 años consulta por presentar, debilidad aguda en hemicuerpo izquierdo con marcha parética.

Antecedentes:

No contributores

Examen funcional:

Hiporexia, escaso progreso pondoestatural

Examen físico: Peso: 12,700 Kgs, P/E: p3, Talla: 103cm, T/E: p10 - 50, P/T: p3. Neurológico: consciente, orientada, pupilas isocóricas normoreactivas, fondo de ojo normal, desviación de rasgos faciales a la derecha, hemiplejía espástica izquierda, reflejos osteotendinosos (ROT): II/IV derecho, III/IV izquierdo, babinski izquierdo, no clonus, marcha parética, sensibilidad conservada, lenguaje coordinado y coherente.

Diagnósticos de ingreso:

- 1) Hemiplejia infantil aguda izquierda.
- 2) Desnutrición proteico calórica leve

Evolución durante hospitalización:

Permaneció hospitalizada 28 días. Se mantuvo estable, hasta el día 11, cuando presenta crisis epiléptica focal izquierda, precedida de agitación psicomotriz, desorientación y exacerbación de hipertensión izquierda. Concomitantemente presenta somnolencia; se indicó Difenilhidantoína (DFH). Llamó la atención al examen físico, presencia de escleras azules, por lo que se planteó descartar error del metabolismo. El día 24, presenta crisis de inicio focal izquierdo secundariamente generalizada, se asocia Fenobarbital (FNB), apreciándose

mejoría. Se egresó en tratamiento con aspirina infantil 25 mg/día (ASA), Oxcarbacepina, FNB, Tizanidina, Vitamina E y apoyo fisiático.

Paraclínicos:

Se realizó hematología completa, células falciformes, química sanguínea, colesterol, triglicéridos, electrolitos y equilibrio ácido base, anticuerpos antifosfolípidos, perfil inmunológico, HIV, VDRL y estudio de líquido cefalorraquídeo: ningún estudio mostró alteraciones.

Los estudios metabólicos realizados reportaron:

-Niveles normales de aminoácidos en sangre.

-Biotinidasa en sangre: presente.

-Ácidos Orgánicos en orina: normales

-Lactato, Piruvato, Relación L/P: normales.

-Determinación de Homocisteína plasmática: 12,2 μ M/l (μ mol/l) (VR: 5,6 μ M/l).

-Ácido Fólico: 3,87 nM (12-40),

-Vitamina B12: 219,6 pM (>185).

Los hallazgos de los estudios metabólicos, fueron compatibles con Hiperhomocistinemia moderada y deficiencia de ácido fólico. Se indicó: a)Ácido fólico 10mg/día, b)Vitamina B12 2 mg/día, c)Vitamina B6 600 mg/día. El estudio molecular (realizado en el Instituto Venezolano de Investigaciones Científicas (IVIC) reportó el polimorfismo C677T en el gen de la enzima Metilenetetrahidrofolato reductasa (MTHFR), en heterozigosis. La determinación de Vitamina B6, no es posible en nuestro medio. Igualmente se realizó seguimiento de las alteraciones metabólicas, encontrándose que los valores en el nivel de homocisteína descendieron (2da y 3ra medición), el ácido fólico se incrementó igualmente la vitamina B12; esto ameritó el ajuste de las dosis respectivas de ácido fólico, vitamina B12 y B6.

Cuadro 1. Alteraciones metabólicas en el caso 1:

Estudios metabólicos:	Homocisteína (μ mol/lit /5,6-10)	*MTHFR C677T	Conclusión	Ácido Fólico (nM/lit) (12-40)	Vitamina B12 (pM/lit) (>185)
Paciente					
Antes de tratamiento	12 μ M/l	CT	HHC moderada heterocigoto	3,87 nM	219,6 PM
1ra medición (3º mes)	4,1 μ M/l	CT		117 nM	1462 PM
2da medición (5º mes)	3,64 μ M/l	CT		80 nM	1220 PM
3ra medición					
Nivel actual	3,50 μ M/l	CT		No realizada	No realizada
Madre	Normal	Normal	Normal	No realizada	No realizada

* Metilenetetrahidrofolato reductasa C677T

**CT: termolábil.

Actualmente los valores de Hey se mantienen dentro del rango de la normalidad. El estudio metabólico de la madre no reportó alteraciones (Cuadro 1).

Estudios de imagen:

1^a Resonancia Magnética cerebral (RMC): mostró aumento de la intensidad de señal de la banda peri-ventricular y de la cabeza del núcleo caudado derecho en la secuencia Flair y T2, de probable naturaleza hipóxica- isquémica.

2^a RMC (con contraste) no reveló modificaciones respecto al estudio previo.

Electroencefalograma:

Realizado en sueño natural, reportó anormal paroxístico, lento focal derecho.

Seguimiento:

En 4 años de seguimiento, el déficit motor izquierdo se ha mantenido, con poca variación. Hubo persistencia de las crisis epilépticas, que ameritaron el uso de múltiples fármacos antiepilepticos convencionales y de nueva generación, con refractariedad al tratamiento con los mismos, motivo por el cual desde mayo de 2003, se inició dieta cetogénica proporción (4:1) con buena respuesta a la misma y reducción de las crisis en un 80%-90 % en el primer año, el segundo año permaneció anictal y así se mantiene hasta la actualidad, recibe además ácido valproico y FNB.

CASO 2:

Lactante femenina de 9 meses de edad, natural y procedente de la localidad, quien posteriormente a cuadro diarreico agudo, presenta disminución de la fuerza muscular de aparición brusca en hemicuerpo izquierdo; por lo que acude a centro asistencial, decidiéndose su ingreso.

Antecedentes personales y familiares:

No contributores.

Examen Físico: Peso: 8 kg, perímetrocefálico: 45 cm, Peso: 8 Kg. Vigil alerta, pares craneanos: pupilas isocóricas normoreactivas a la luz, movimientos oculares conservados, desviación de los rasgos faciales a la derecha con borramiento de surco nasogeniano izquierdo, hemiparesia leve izquierda. Fuerza muscular III/IV hemicuerpo izquierdo, V/V en hemicuerpo derecho, ROT: izquierdos III/IV, derechos II/IV, sensibilidad: conservada.

Cuadro 2. Alteraciones metabólicas en el caso 2:

Paciente/ familiar	Concentración Hcy ($\mu\text{mol/l}$)	*VR	MTHFR C677T	Conclusión:	Control de Hcy
paciente	6,93	5-6	**CT	HCC	3,12
madre	29,52	<10	***TT	Moderada heterocigota HHC Moderada homocigota	16,31

*VR: Valor de referencia

**CT: termolábil

***TT: termoestable

Diagnóstico de ingreso:

ACV Isquémico en territorio de la arteria cerebral media por clínica.

Paraclínicos:

Hematología completa, células falciformes, química sanguínea, incluyendo perfil lipídico, equilibrio ácido base, electrolitos séricos, perfil de coagulación: normales. Perfil inmunológico: anticuerpos antinucleares, anticardiolipinas, evaluación inmunológica: sin evidencia de enfermedad inmune. Determinación de Hey y polimorfismo enzimático, realizados en el paciente y la madre (en el IVIC) se especifican en el (Cuadro 2)

Estudios de imagen:

RMC: mostró en incidencia T1 imagen hipointensa en región parietooccipital derecha con borde hiperintenso peri lesional, sugestivo de isquemia con edema, extensión hacia el centro oval y mínimo desplazamiento de línea media.

Seguimiento:

Permaneció hospitalizada 20 días, manteniéndose en condiciones estables. Actualmente tras 5 meses de seguimiento, persiste discreta hemiparesia izquierda y marcha parética. Recibe tratamiento con Ácido fólico: 5 mg/día, Vitamina B12: 1 mg/día y Vitamina B6: 300 mg/día, Vitamina B12: 219,6 pM (>185).

CASO 3:

Adolescente femenina, de 12 años de edad, que consulta por presentar visión borrosa, seguida de cefalea intensa, localizada en región fronto parietal derecha, de carácter opresivo y aparente pérdida de la conciencia de 5 minutos de duración. Posteriormente presenta parestesias en hemicuerpo izquierdo y desviación de los rasgos faciales a la derecha, motivo por el cual consulta y se decide su ingreso.

Antecedentes personales y familiares:

No contributores.

Examen físico: consciente, lenguaje disártico, orientada, Glasgow 15/15 puntos. Pares craneales: pupilas isocóricas normoreactivas a la luz, movimientos oculares conservados. Fondo de ojo: normal, rasgos faciales desviados a la derecha, paladar asimétrico, lengua desviada a la izquierda, disfonía, dificultad para la movilización de la cabeza contra

resistencia, no eleva hombro izquierdo. Fuerza muscular V/V en hemicuerpo derecho, III/V en miembro superior izquierdo, II/V en miembro inferior izquierdo, ROT: II/IV hemicuerpo izquierdo, II/IV hemicuerpo derecho, reflejos cutáneos abdominales ausentes. Coordinación dinámica: limitación en miembro superior izquierdo. Marcha parética. Sensibilidad superficial y profunda abolida en hemicuerpo izquierdo y barognosia.

Diagnóstico:

- 1.- Hemiplejía infantil aguda directa izquierda
- 2.- Compromiso de IX, X, XI, XII pares craneales izquierdos
- 3.- Trastornos sensitivos

Paraclínicos realizados:

Hematología completa, células falciformes y perfil de coagulación: Normales

Perfil Lipídico: Triglicéridos 382 mg/dl (p97), Colesterol: 146 mg/dl (p50)

Anti beta glicoproteína I IgM e IgG, anticardiolipina y anticoagulante lúpico negativos. La determinación de los niveles plasmáticos de Hcy en la paciente y en sus padres, se especifican en el (Cuadro 3).

Estudios de imagen:

1^a TAC de Cráneo (4 horas del evento): Normal

2^a TAC de Cráneo (3er día): Normal

RMC y AngioResonancia (6to día) de vasos del cuello e intracraneales: Normales.

Evolución y seguimiento:

Permaneció hospitalizada 26 días, con exacerbación de la sintomatología a los 11 días, egresando en condiciones generales estables y estado neurológico similar al de su ingreso. Recibió Nimodipina: 60 mg/día, DFH: 5 mg/kg/día, ASA 50 mg/día, ácido fólico 5 mg/día, vitamina B6 300 mg/día y vitamina B12 1 mg/día. Reingresa luego 9 días después, por recurrencia de cefalea de fuerte intensidad, holocraneana y acentuación de paresia facial izquierda, hallándose leve mejoría en el compromiso de los pares craneales, persiste déficit motor izquierdo sin mayor variación. Actualmente tras 3 meses de seguimiento se encuentra asintomática, sin déficit neurológico. Recibe tratamiento con ácido fólico, vitamina B12, vitamina B6 y Nimodipina a iguales dosis, vitamina E y Flunarizina.

Cuadro 3. Alteraciones metabólicas en el caso 3:

Paciente/ Familiares	Resultado (μ mol/l)	*V.R	MTHFR C677T	Conclusión:	Control de Hcy
Paciente	9,86	<8	**CT	Hiperrhomocistinemia moderada homocigota	1
Padre	28,5	<10	**TT	Hiperrhomocistinemia moderada homocigota	
Madre	Normal		No evaluado		

*V.R: Valor de referencia

**CT: termolábil

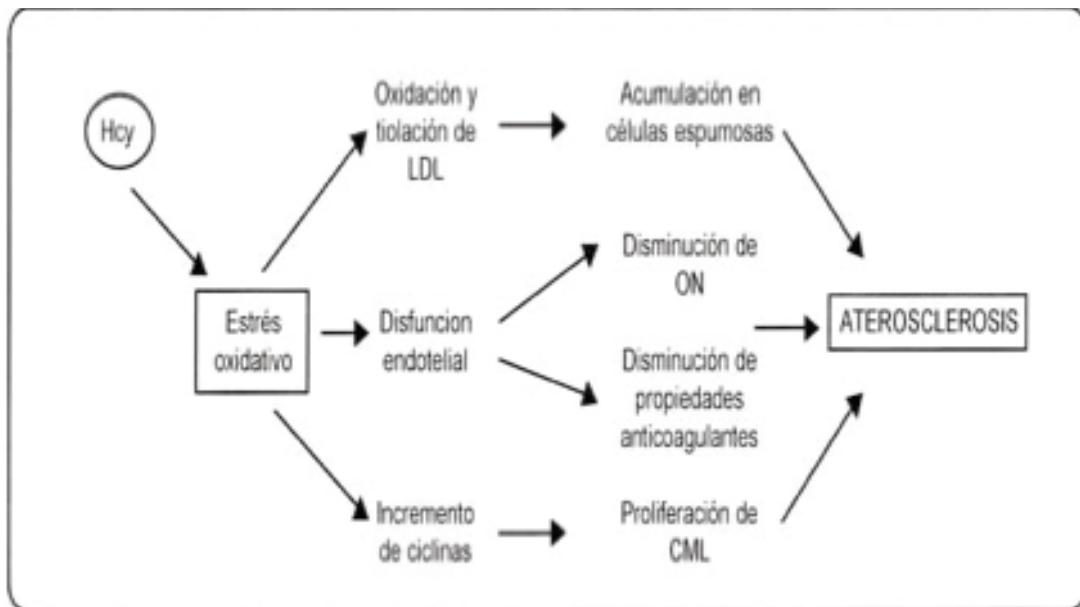
***TT: termoestable

DISCUSIÓN:

La HHC, debe considerarse en el diagnóstico diferencial de la ECV en la infancia. Como reporta la literatura, ésta constituye un factor de riesgo independiente, para la ECV en niños, cuyo riesgo se ha calculado en 3,3 (Intervalo de confianza 95%: 1.5 a 7.3) (3,15). Una alta prevalencia de HHC y polimorfismo C677T del gen de la MTHFR ha sido observada en niños, con accidentes cerebrovasculares (ACV) (1). La mutación de la enzima MTHFR, caracterizada por actividad enzimática reducida y termolabilidad, ocurre en cerca del 10% de la población general, esta mutación puede causar redistribución de los folatos (16) y en homocigosis los sujetos afectados necesitan altas dosis del mismo para mantener las concentraciones de Hcy en rangos aceptables. En los 3 casos descritos, se pudo corroborar la presencia de la mutación termolábil de la enzima MTHFR C677T (donde hay sustitución de la citosina por la timina en la base 677, que origina sustitución de valina por alanina) (17), en dos casos variante heterocigota y en el tercero homocigota; de acuerdo con la literatura los pacientes con este compromiso, suelen tener concentraciones superiores de Hcy, con respecto a los de la población control (18,19).

El mecanismo postulado por el cual la Hcy es un factor de daño vascular, consiste en que este aminoácido es fácilmente auto oxidable, lo cual generaría la formación de radicales libres, produciendo daño endotelial, exposición de la matriz subendotelial y en consecuencia estimulación de la agregación plaquetaria y formación de trombos. Además reduce la producción de óxido nítrico y participa con el colesterol en la conformación de la placa de ateroma (4,19). Ver (Figura 2) Fisiopatología postulada del daño vascular por la Hcy (17).

El riesgo incrementado en base al nivel plasmático de homocisteína no está del todo bien esclarecido (1). En el primer caso, la combinación de un polimorfismo genético y una deficiencia de ácido fólico, de posible origen nutricional, condicionaron la producción de una HHC moderada, con la consiguiente aparición de un evento vascular cerebral de tipo isquémico; en el segundo caso se encontró igualmente un defecto heterocigoto, de manera aislada y en el tercer caso hallamos la asociación de un defecto enzimático homocigoto, aunado a la presencia de hipertrigliceridemia,



CML= Células musculares lisas; HCY= Homocisteína; LDL= Lipoproteínas de baja densidad; ON= Oxido nítrico.

Figura 2. Fisiopatología postulada del daño vascular por homosistenia.

debiendo resaltar que en cada caso, se descartaron otras posibles etiologías de ECV, exceptuando aquellos defectos que no son factibles de investigar en nuestro medio, tales como la determinación de proteína S, C y factores específicos de coagulación, los cuales han sido relacionados con HHC (4).

Los fármacos antiepilepticos como fenitoína, fenobarbital, carbamacepina y ácido valproico, interfieren con el metabolismo del folato. Disminuyen su absorción intestinal y alteran enzimas involucradas en la transferencia de átomos de carbono, induciendo deficiencia de folato e hiperhomocisteinemia (11, 20). En el caso 1, se pudo evidenciar empeoramiento del cuadro clínico, coincidente con el uso de los fármacos antiepilepticos convencionales, habiendo refractareidad al tratamiento con los mismos, ameritando en la actualidad combinación con dieta cetogénica.

Las secuelas como el déficit motor izquierdo, hallazgo común en los 3 pacientes, epilepsia focal sintomática en dos casos, refractaria en uno de los mismos y el compromiso de pares craneales va en relación directa a la extensión del área cerebral y/o territorio vascular cerebral comprometido, debiendo resaltar en el primero y segundo casos, que se corroboró por estudios de imagen tipo RMC, el compromiso isquémico de colaterales de la arteria cerebral media. En el tercer caso, aunque el déficit neurológico focal hallado, sugiere posible involucro de uno o varios territorios vasculares (cerebral media, cerebral posterior, basilar), esto no fue corroborado por los estudios de imagen cerebral, planteándose que dicha sintomatología fue compatible con un ACV no confirmado (clínico ó posible) de acuerdo con lo establecido en la clasificación internacional de las enfermedades

cerebrovasculares de carácter isquémico. Adicionalmente, en este último caso se encontró la asociación de una variante homocigota de la MTHFR e hipertrigliceridemia un nuevo factor de riesgo para ECV (3).

Tras el tratamiento indicado (ácido fólico más vitamina B12 y B6), en los tres casos hubo normalización de la Hcy. Los niveles elevados de Hcy pueden ser reducidos mediante el aporte de folatos, piridoxina, cobalamina y/o betaina. Los sujetos carentes de las vitaminas involucradas en el metabolismo de la homocisteína, corrigen la HHC, con el aporte de la vitamina faltante. Los resultados comunicados con ácido fólico (2-10 mg/día), piridoxina 100- 300 mg /día y cobalamina 1 mg/día, han sido satisfactorios; la dosificación depende de la serie revisada (9, 11).

CONCLUSIONES:

- La determinación de los niveles de Hcy plasmática y el estudio del polimorfismo C677T del gen de la enzima MTHFR debe incluirse en el protocolo de estudio de todo niño con ECV.
- Existen factores nutricionales que condicionan HHC.
- En el estudio de la ECV en la infancia, deben evaluarse, todos los nuevos factores de riesgo de enfermedad vascular.
- El tratamiento con fármacos antiepilepticos (antifolatos) puede inducir HHC moderada, independientemente de la existencia de una condición genética metabólica preexistente.
- En pacientes epilépticos, especialmente aquellos tratados con politerapia prolongada, deben medirse los niveles de Hcy plasmática y de ácido fólico y si es posible suplementar con este último.

- Los estudios de imagen son de particular utilidad en el estudio de los pacientes con ECV.
- La HHC es una condición médica susceptible a tratamiento con folatos, vitamina B12 y B6.
 - En el tratamiento de los pacientes con HHC moderada, se requiere el seguimiento de los valores de Hcy, con la finalidad de verificar su descenso y consiguiente disminución de riesgo de recurrencia de trombosis cerebral.
 - Una recomendación adicional sería la importancia de la fortificación de las dietas de consumo masivo con ácido fólico.

REFERENCIAS:

1. Serra JD. Nuevos factores de riesgo cardiovascular detectables en la edad pediátrica. *An Esp Pediatr* 2001; 54: 4-8.
2. Rannel WB, Dauber TR, Kogan A, Rivolskie N. Factors of risk in the development of coronary heart disease. Six year follow up experience. The Framingham Study. *Ann Intern Med* 1961; 55: 33-50.
3. Zárate CM, Pérez EC, Hernández JJ, Cruz AM. Nuevos factores de riesgo cardiovascular: hiperrhomocisteinemia. *Rev Med IMSS* 2003; 41 (3): 235-249.
4. Guido CM. Homocisteína en enfermedad vascular. *Rev Nefrol Diál y Transpl* 2000; 51: 37-9.
5. Nygard O, Nordrehaug JE, Refsum H, Ueland PM, Farstad M, Vollset SE. Plasma homocysteine levels and mortality in patients with coronary artery disease. *N E J Med* 1997; 337: 230- 236.
6. Taylor LM Jr, Monera GL, Sexton GJ. Prospective blinded study of the relationship between plasma homocysteine and progression of symptomatic peripheral arterial disease. *J Vasc Surg* 1999; 48:1047-1051.
7. Torre AD, Téllez JF, Morales LE. Hiperrhomocisteinemia: fisiopatología e implicaciones médicas. *Rev Inv Clin.* 2000; 53(5):557-564.
8. Falcon C. Hiperrhomocisteinemia moderada y Aterotrombosis. *Medicina.* 1998; 58: 511-14
9. Fischer PA, Falcon C, Masnatta LD. Hiperrhomocisteinemia moderada: Fisiopatología de la lesión endotelial e implicancia clínica. *Rev Fed Erg Cardiol* 2000; (29): 57-66.
10. Andersson A, Brattström L, Israelsson B. Plasma homocysteine before and after methionine loading with regard to age, gender and menopausal status. *Eur J Clin Invest* 1999;22:79-85.
11. Villaseca MA, Monroy E, Artuch R. Antiepileptic drug treatment in children: hyperhomocysteinemias, B-vitamins and the 677CT mutation of the Methylene tetrahydrofolate reductase gene. *Europ J Paediatr Neurol* 2000; 4(6):269-77.
12. Kang SS. Critical points for determining moderate hyperhomocysteinemias. *Eur J Clin Invest* 1995; 25: 806-11.
13. Verrotti A, Pascarella R, Trotta D. Hyperhomocysteinemias in children treated with sodium valproate and carbamazepine. *Epilepsy Res* 2000; 41(3):253-57.
14. Ubbink JB. The role of vitamins in the pathogenesis and treatment of hyperhomocysteinemias. *J Inher Metab Dis* 1997; 20:316-25.
15. Cardo JE, Pineda MM, Artuch IR. Proposed protocol for study of cerebrovascular disease in childhood. *An Esp Pediatr* 2000; 52(5): 435-42.
16. Van Beynum IM, Smeitink JA, Heijer MD, Poole MT, Blom HJ. Hyperhomocysteinemias: risk factor for ischemic stroke in children. *Circulation* 1999; 99 (207): 2070-2072.
17. Zacarías RC, Hernández AE, Zajarías AR, González DB. Hiperrhomocisteinemia. Un nuevo factor de riesgo coronario. *Gac Med Mex* 2001; 137(4):335-45.
18. Ferrer B, Dalmau J, Guillén M, Cabello M, Vásquez R, Corella D. Determinantes genéticos y nutricionales de la concentración de Homocisteína. VII Congreso de la Sociedad Española de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica. Granada Mayo 2001.
19. Cardo E, Moros E, Colome L, Artuch R, Campistol J, Pineda M. Children with stroke: polymorphisms of the MTHFR gene, mild hyperhomocysteinemias and vitamin status. *J Child Neurol* 2000; 15:245-298.
20. Apeland T, Mansoor MA, Strandjord RG, Kristensen O. Folate, Homocysteine concentrations and methionine loading in patients on antiepileptic drugs. *Acta Neurol Scand* 2000; 101:217-23.