



Original/*Ancianos*

Valor pronóstico de la homocisteína sérica en enfermos ancianos hospitalizados en un servicio de medicina interna

Iván Hernández-Betancor¹, Esther Martín-Ponce¹, Antonio Martínez-Riera¹, Juan José Viña-Rodríguez¹, Emilio González-Reimers¹, María José de la Vega-Prieto² y Francisco Santolaria¹

¹Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario de Canarias, Tenerife. ²Laboratorio de Bioquímica. Hospital Universitario de Canarias. Tenerife, España.

Resumen

Antecedentes y objetivos: el aumento de la homocisteína se relaciona con la enfermedad vascular y un incremento de la mortalidad. La disminución de la homocisteína se asocia también con un peor pronóstico en enfermos en hemodiálisis; sin embargo, esta relación no ha sido bien estudiada en otro tipo de pacientes. El objetivo del estudio fue analizar el valor pronóstico de los niveles de homocisteína en enfermos ancianos pluripatológicos ingresados en un servicio general de medicina interna

Pacientes y métodos: estudiamos a 239 pacientes (121 mujeres y 118 varones; edad media: 78 años) en los que determinamos la homocisteína sérica y la relacionamos con los factores de riesgo vascular, enfermedad vascular: cardiopatía isquémica, ACV isquémico y arteriopatía periférica, estado de nutrición, creatinina, albúmina, ácido fólico y vitamina B12.

Resultados: la mortalidad durante el ingreso de los enfermos con homocisteína menor de 9 $\mu\text{mol/l}$ fue del 33%, del 9% cuando estaba entre 9 y 20 $\mu\text{mol/l}$ y del 17% si era superior a 20 $\mu\text{mol/l}$. La disminución de la homocisteína se relacionó con mayor comorbilidad, pérdida de peso y disminución de la albúmina. A largo plazo, el aumento de la homocisteína se relacionó con mayor mortalidad, especialmente en los pacientes con enfermedad vascular.

Conclusión: en los pacientes ancianos pluripatológicos tanto la disminución como el aumento de la homocisteína se asocian con una mayor mortalidad.

(Nutr Hosp. 2015;31:2590-2597)

DOI:10.3305/nh.2015.31.6.9011

Palabras clave: Homocisteína. Pronóstico. Mortalidad. Enfermedad cardiovascular. Pacientes ancianos pluripatológicos.

PROGNOSTIC VALUE OF SERUM HOMOCYSTEINE LEVELS IN ELDERLY HOSPITALIZED PATIENTS

Abstract

Background and objectives: increased serum homocysteine levels are related to vascular disease and increased mortality. The decrease of homocysteine is also associated with a worse prognosis in patients on hemodialysis; however, this relationship has not been well studied in other patients. Our goal is to study the prognosis of increased and decreased serum homocysteine levels in elderly patients admitted to a general internal medicine unit.

Patients and methods: we included 239 patients (121 women and 118 men; mean age, 78 years) in which we determined serum homocysteine levels and study its relationship with vascular risk factors, vascular disease: ischemic heart disease, ischemic stroke and peripheral arterial disease, nutritional status, creatinine, albumin, folate and B12 vitamin.

Results: mortality during hospitalization of patients with homocysteine levels below 9 $\mu\text{mol/l}$ was 33%, 9% for those with levels between 9 and 20 $\mu\text{mol/l}$ and 17% for those with levels above 20 $\mu\text{mol/l}$. Low homocysteine values were related to increased comorbidity, higher degree of weight loss and decreased serum albumin levels. In a survival analysis using Kaplan-Meier curves, increased homocysteine was associated with increased mortality especially in patients with vascular disease.

Conclusion: in elderly patients with multiple comorbidities, both decreased and increased serum homocysteine levels are associated with increased mortality.

(Nutr Hosp. 2015;31:2590-2597)

DOI:10.3305/nh.2015.31.6.9011

Key words: Homocysteine. Prognosis. Mortality. Cardiovascular disease. Elderly patients with multiple comorbidities.

Correspondencia: Francisco Santolaria.
Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario de Canarias.
Ofra, s/n. La Laguna, Tenerife.
E-mail: fsantola@gmail.com

Recibido: 30-III-2015.
Aceptado: 23-IV-2015.

Introducción

Diversos estudios han demostrado una estrecha relación entre el aumento de la homocisteína y la enfermedad vascular: cardiopatía isquémica, infarto de miocardio, accidente cerebro vascular y arteriopatía periférica¹⁻². Como consecuencia, en estudios de cohortes se ha demostrado una menor supervivencia a largo plazo en los sujetos con hiperhomocisteinemia³⁻⁴. Sin embargo, en enfermos en diálisis, en los que la homocisteína se encuentra muy elevada se ha observado que la disminución de la homocisteína se relaciona con una mayor mortalidad. Como la homocisteína se encuentra principalmente unida a la albúmina, la hipalbuminemia puede hacer disminuir las concentraciones de homocisteína⁵⁻⁷.

Agkul A et al (2008) refieren en 124 pacientes en hemodiálisis (39.8% tenían enfermedad cardiovascular) que la disminución de las concentraciones de homocisteína se relacionaba con una mayor mortalidad mientras que las concentraciones elevadas tenían una supervivencia más prolongada⁸. Esta mayor mortalidad de las concentraciones bajas de homocisteína parece asociada con un síndrome combinado de malnutrición e inflamación que es frecuente en los enfermos con hemodiálisis^{9,10}.

Los estudios que demuestran una mayor mortalidad con cifras bajas de homocisteína se han realizado siempre en enfermos con enfermedad renal terminal en hemodiálisis, excepto el de Viña JJ et al (2006), quien en enfermos mayores de 65 años ingresados en un servicio de medicina interna, ninguno en hemodiálisis, refiere un aumento de la mortalidad en relación tanto con concentraciones altas como bajas de homocisteína¹¹.

El objetivo del estudio fue analizar el valor pronóstico de los niveles de homocisteína en enfermos ancianos pluripatológicos ingresados en un servicio general de medicina interna.

Método

Estudiamos de forma prospectiva a 239 enfermos ingresados en el Hospital Universitario de Canarias durante el primer semestre del año 2010; 118 varones y 121 mujeres, con edad superior a 60 años (rango entre 61 y 99 años, edad media de 78±0.5). El pronóstico se valoró por la mortalidad, tanto a corto plazo, durante la hospitalización, como a largo plazo, incluyendo el tiempo desde el ingreso hasta el último seguimiento después del alta.

Criterios de exclusión: edad de 60 años o inferior; enfermedad terminal al ingreso con una esperanza de vida inferior a 6 meses; enfermedad vascular aguda al ingreso: infarto de miocardio, ictus o síndrome isquémico agudo en MMII; insuficiencia renal terminal en diálisis; y haber recibido durante el último años preparados vitamínicos que contuvieran vitaminas B1, B6, B12 o ácido fólico.

Comorbilidad

Las enfermedades y los factores de riesgo cardiovascular se recogieron en relación con los diagnósticos del informe de alta: cardiopatía coronaria, ACV isquémico, arteriopatía periférica; factores de riesgo: hipertensión, hiperlipidemia, obesidad, diabetes mellitus, y tabaco –fumador actual o exfumador–; también los antecedentes o diagnósticos de insuficiencia cardiaca, EPOC, cáncer, consumo excesivo de alcohol, cirrosis, insuficiencia renal crónica y demencia; infecciones: neumonía, infección urinaria y sepsis. También se calculó el índice de comorbilidad de Charlson (sin edad)¹².

Estado de nutrición

Se interrogó por la presencia de anorexia y disminución de la ingesta de alimentos durante el último año. Se calculó el IMC (peso/talla²). Se midió el perímetro braquial (PB) y el pliegue cutáneo del tríceps (PCT) mediante un lipocalibre tipo Holtain y se calculó el área muscular del brazo (AMB). Los datos antropométricos se compararon con los de la población occidental de las Islas Canarias para adultos de igual edad y sexo¹³.

Análisis

Se extrajeron muestras para análisis de sangre a las 8.00 de la mañana posterior al ingreso. Se determinaron datos del estado de nutrición como albúmina, colesterol total, HDL y LDL, triglicéridos, vitamina B12, ácido fólico y homocisteína en suero; también reactantes de fase aguda como proteína C reactiva (PCR), ferritina y fibrinógeno; y pruebas de función renal y hepática como creatinina sérica, BUN, bilirrubina, fosfatasa alcalina, LDH, ASAT, ALAT y GGT.

Función de órganos

Se valoró la función de órganos mediante el cálculo del SOFA (sequential organ failure assessment) basado en seis datos: 1) PaO₂/FiO₂; 2) recuento de plaquetas; 3) bilirrubina; 4) hipotensión; 5) escala de Glasgow; y 6) creatinina¹⁴.

Índice Tobillo Brazo (ITB)

Tras descanso en decúbito supino durante cinco minutos, se localizaron mediante ecografía doppler (HA-DECO ES-100 Kawasaki, Japan) y midió la presión arterial sistólica en las arterias tibial posterior, pedia y braquial. El ITB se calculó como el cociente entre la presión más baja en los miembros inferiores y la más

alta en los superiores. Se consideró normal un ITB entre 0.9 and 1.3 y muy disminuido por debajo de 0.5¹⁵.

El estudio fue aprobado por el comité de investigación del hospital. Se obtuvo consentimiento informado de todos los pacientes.

Análisis estadístico

Como las variables principales, homocisteína, ITB, folato, B12, creatinina, SOFA e índice de comorbilidad de Charlson no tienen una distribución normal en la prueba de Kolmogorov Smirnov, hemos utilizado test no paramétricos: Chi², U de Mann Whitney y Correlación de Spearman. Para conocer el estado (vivo o muerto) de los pacientes, después del alta del hospital los enfermos fueron seguidos mediante llamada telefónica. Se utilizaron curvas de Kaplan-Meier y la prueba de log rank para valorar diferencias en la supervivencia a largo plazo y análisis de regresión de Cox para discernir que variables podían tener valor pronóstico independiente. Se utilizó el programa estadístico SPSS15.0.

Resultados

Nuestros pacientes eran de edad avanzada, mediana (rango intercuartílico) de 78 (73-84) años, y tenían un alto índice de comorbilidad con una mediana (rango intercuartílico) de 3 (2-6).

Eran frecuentes los antecedentes de enfermedad cardiovascular: cardiopatía coronaria, 47 (19.7%), ACV isquémico, 44 (18.4%) y arteriopatía periférica, 60 (25.1%); y los factores de riesgo vascular: hipertensión, 73 (30.5%), hiperlipidemia, 116 (48.5%), obesidad (IMC mayor de 30 kg/m²), 68 (28.5%), diabetes mellitus, 108 (45.2%) y tabaco –fumador actual o exfumador–, 71 (29.7%). Otras enfermedades: insuficiencia cardíaca, 99 (41.4%); EPOC, 40 (16.7%); cáncer, 30 (12.6%); consumo excesivo de alcohol, 24 (10%); cirrosis, 8 (3.3%); insuficiencia renal crónica, 92 (38.5%) y demencia, 30 (12.6%). Las infecciones más frecuentes fueron neumonía en 73 (30.56%), infección urinaria en 33 casos (13.8%) y sepsis en 105 casos (43.9%).

La tabla I muestra las características del grupo total de pacientes así como las diferencias entre los que

Tabla I
Características generales de los enfermos y diferencias entre vivos y muertos durante el ingreso

	Todos (239)	muertos (31)	vivos (208)	p
Edad	78 (73-84)	79 (72-86)	78 (73-83)	0.244
Sexo varón	118 (49.4%)	18 (58.1%)	100 (48.1%)	0.398
IMC kg/m ²	26.7 (23.7-30.5)	28.1 (23.4-30.1)	26.7(23.7-30.7)	0.855
AMB %	81 (59.4-97.5)	71.9 (56.4-83.7)	83 (60.3-99.5)	0.028
Albúmina g/dl	3.4 (2.9-3.7)	3 (2.2-3.6)	3.4 (3-3.8)	0.004
PCR mg/l	52.2 (14.2-90)	90 (20.4-112.6)	45.6 (13.9-90)	0.025
SOFA	1 (0-3)	2 (0-5)	1 (0-2)	0.021
Charlson	3 (2-6)	5 (3-6)	3 (2-5)	<0.001
Folato	4.6 (3.2-7.4)	4.2 (3.1-5.8)	4.9 (3.2-7.6)	0.122
B12	458 (312-716)	581 (384-1026)	451 (310-690)	0.047
Homocisteína	18.1 (14.1-21.6)	18.3 (12.8-23.4)	18 (14.6-21.2)	0.622
Hcys				
<9	12 (5%)	4 (12.9%)	8 (3.8%)	0.023
9-20	144 (60.3%)	13 (42%)	131 (63%)	
>20	83 (34.7%)	14 (45.2%)	69 (33.2%)	
Diabetes	108 (45%)	16 (52%)	92 (44%)	0.564
HTA	73 (30.5%)	5 (16.1%)	68 (32.7%)	0.097
Obesidad	68 (28.5%)	9 (29%)	59 (28.4%)	1.000
Dislipemia	116 (48%)	11 (36%)	105 (51%)	0.172
Tabaco IPA >20	95 (39.7%)	12 (38.7%)	83 (40%)	1.000
Enf coronaria	47 (19.7)	7 (22.6%)	40 (19.2%)	0.845
ACV isquémico	44 (18.4%)	5 (16.1%)	39 (18.8%)	0.918
EVP	60 (25.1%)	8 (25.8%)	52 (25%)	1.000
ITB	1 (0.77-1.11)	0.98 (0.47-1.13)	1 (0.79-1.10)	0.643
ITB < 0.65	40 (17.2%)	10 (33.3%)	30 (14.8)	0.024

Los datos se presentan como mediana y (rango intercuartílico) o como número de casos y (porcentaje). La significación estadística corresponde a la U de Mann-Whitney en el caso de las variables cuantitativas y a la Chi-2 en el caso de las cualitativas.

IMC: Índice de Masa Corporal Kg/m². AMB %: Área Muscular del brazo en porcentaje de la mediana poblacional. PCR: Proteína C Reactiva. SOFA: Sequential Organ Failure Assessment. EVP: Enfermedad Vascul Periférica. ACV: Accidente Cerebro Vascular. ITB: Índice Tobillo Brazo

fallecen durante el ingreso y los que sobreviven al mismo.

La mediana de homocisteína sérica de los 239 enfermos fue de 18.1 $\mu\text{mol/l}$, con un rango intercuartílico de 14.1-21.6, sin que hubiera diferencias entre varones y mujeres con medianas similares de 18.1 y 18.0 $\mu\text{mol/l}$ respectivamente.

Las concentraciones de homocisteína correlacionaban de forma significativa y directa con la edad, BUN, creatinina e índice de comorbilidad de Charlson (sin edad), y de forma inversa con las concentraciones de ácido fólico, vitamina B12, porcentaje de pérdida de peso, y recuento de plaquetas (Tabla II). No encontramos relación entre las concentraciones de homocisteína y la existencia de eventos vasculares, cardiopatía isquémica, accidente cerebro vascular y enfermedad vascular periférica; ni con los factores de riesgo vascular, diabetes, hipertensión arterial, dislipemia, obesidad y tabaco, ni con la disminución del ITB; tampoco con el estado de nutrición: IMC, PB, AMB y PCT. Con respecto a la metformina, que puede influir en las concentraciones de homocisteína, encontramos una tendencia a que estas fueran más altas en los que tomaban metformina, pero sin alcanzar la significación estadística ($p=0.079$).

Tabla II
Relaciones de la homocisteína

	Homocisteína		Homocisteína
Edad	rho = 0.157 p = 0.015 n = 239	Albúmina	rho = 0.070 p = 0.285 n = 238
Ac fólico	rho = -0.251 p < 0.001 n = 238	Pérdida peso%	rho = -0.142 p = 0.035 n = 221
B12	rho = -0.221 p = 0.001 n = 236	IMC	rho = 0.016 p = 0.811 n = 223
Hemoglobina	rho = -0.111 p = 0.087 n = 239	AMB%	rho = 0.050 p = 0.442 n = 238
Plaquetas	rho = -0.144 p = 0.026 n = 239	Pfeiffer	rho = 0.025 p = 0.707 n = 222
Creatinina	rho = 0.238 p = 0.023 n = 239	PCR	rho = -0.031 p = 0.637 n = 239
BUN	rho = 0.203 p = 0.002 n = 239	ITB	rho = -0.049 p = 0.457 n = 233
Charlson	rho = 0.141 p = 0.029 n = 239	SOFA	rho = 0.115 p = 0.076 n = 239

IMC: Índice de Masa Corporal Kg/m^2 . AMB %: Área Muscular del brazo en porcentaje de la mediana poblacional. PCR: Proteína C Reactiva. SOFA: Sequential Organ Failure Assessment. ITB: Índice Tobillo Brazo.

El 73.2% de los enfermos presentaba concentraciones séricas de homocisteína superiores a 15 $\mu\text{mol/l}$. Hemos considerado elevadas de forma empírica (por relacionarse con una mayor mortalidad) las concentraciones de homocisteína superiores a 20 $\mu\text{mol/l}$, 83 enfermos (35%), y, de igual modo, disminuidas las concentraciones inferiores a 9 $\mu\text{mol/l}$, 12 enfermos (5%). Las concentraciones bajas de homocisteína (en comparación con el grupo entre 9 y 20 $\mu\text{mol/l}$) se relacionaron con disminución de la albúmina, con aumento del índice de comorbilidad de Charlson, con aumento del SOFA, aumento de la ferritina y mayor pérdida de peso. La elevación de la homocisteína (también en comparación con el grupo entre 9 y 20 $\mu\text{mol/l}$) se relacionó con mayor edad, mayor comorbilidad aumento del índice de comorbilidad de Charlson, y mayor prevalencia de insuficiencia cardiaca y de insuficiencia renal crónica con aumento de la creatinina. En cambio, no encontramos relación con los antecedentes de cardiopatía isquémica, de ACV o de enfermedad vascular periférica.

Durante el ingreso fallecieron 4 (33%) de los 12 enfermos con homocisteína inferior a 9 $\mu\text{mol/l}$, 13 (9%) de los 144 con homocisteína entre 9 y 20 $\mu\text{mol/l}$ y 14 (16.9%) de los 83 con homocisteína mayor de 20 $\mu\text{mol/l}$ ($p=0.023$); el RR de morir de los que tenían la homocisteína por debajo de 9 $\mu\text{mol/l}$ respecto a los que la tenían entre 9 y 20 $\mu\text{mol/l}$ era de 5.0 (1.3-19.0) y el de los que la tenían por encima de 20 $\mu\text{mol/l}$ era de 2.04 (0.91-4.6), en este último caso sin alcanzar la significación estadística.

Los enfermos fueron seguidos durante una media de 733 ± 45 días, y tuvieron una mediana de supervivencia de 615 días. Cuando comparamos el pronóstico a largo plazo de los enfermos que tenían una homocisteína entre 9 y 20 $\mu\text{mol/l}$ con la de los que la tenían superior a 20 $\mu\text{mol/l}$, encontramos una peor supervivencia en el grupo de enfermos con homocisteína superior a 20 $\mu\text{mol/l}$ ($p=0.002$), con un riesgo relativo 1.92 (1.25-2.95). Pese a que la B12 y la homocisteína correlacionaban de forma inversa, los enfermos con B12 mayor de 600 (lo que correspondería a una homocisteína más baja) tenían una peor supervivencia a largo plazo RR 1.62 (1.05-2.5).

El valor pronóstico a largo plazo de la homocisteína elevada se relaciona con la enfermedad vascular (Tabla III, Fig. 1). Los enfermos con antecedentes de infarto de miocardio, ACV o arteriopatía periférica tenían peor supervivencia cuando también tenían elevadas las concentraciones de homocisteína. Lo mismo ocurría con los que tenían un ITB menor de 0.65, historia de HTA, dislipemia o un IPA mayor de 20. En cambio, era en los enfermos no obesos (IMC menor de 30 kg/m^2) en los que el aumento de la homocisteína se relacionaba con un aumento de la mortalidad.

Mediante análisis de regresión de Cox estudiamos que variables tenían valor predictivo independiente, encontrando que la homocisteína > 20 $\mu\text{mol/l}$, el ITB < 0.65, la albúmina < 3g/dl, el SOFA > 3 y la edad mayor

Tabla III

Valor pronóstico de la homocisteína en relación con la existencia de antecedentes de enfermedad vascular y factores de riesgo vascular

	Homocisteína >20 vs Homocisteína 9-20		
	Log Rank	p	RR
Todos los casos	9.33	0.002	1.93 (1.25-295)
No enfermedad arterial	0.32	0.572	1.19 (0.65-2.19)
Sí enfermedad arterial (CI, ACV, EVP)	15.5	<0.001	3.34 (1.77-6.30)
No cardiopatía isquémica	4.89	0.027	1.71 (1.06-2.77)
Sí cardiopatía isquémica	6.30	0.012	3.37 (1.23-9.20)
No ACV	5.11	0.024	1.71 (1.07-2.73)
Sí ACV	4.72	0.030	3.05 (1.06-8.80)
No enfermedad vascular periférica	3.71	0.054	1.62 (0.97-2.66)
Sí enfermedad vascular periférica	8.56	0.003	3.42 (1.43-8.19)
No HTA	2.79	0.095	1.50 (0.93-2.43)
Sí HTA	11.8	0.001	5.80 (1.86-18.0)
No diabetes	5.52	0.019	1.99 (1.11-3.57)
Sí diabetes	4.17	0.041	1.90 (1.02-3.57)
No dislipemia	2.41	0.121	1.57 (0.88-2.77)
Sí dislipemia	8.15	0.004	2.52 (1.31-4.87)
No tabaco (IPA ≤20)	3.11	0.078	1.62 (0.94-2.80)
Sí tabaco (IPA >20)	7.22	0.007	2.57 (1.26-5.26)
No Obesidad IMC <30	8.14	0.004	2.09 (1.25-3.52)
Sí Obesidad IMC >30	1.65	0.199	1.85 (0.71-4.82)
ITB ≥ 0.65	4.96	0.026	1.74 (1.06-2.84)
ITB <0.65	7.03	0.008	3.86 (1.32-11.3)

CI: Cardiopatía Isquémica. EVP: Enfermedad Vascular Periférica. ACV: Accidente Cerebro Vascular. IPA: Índice Paquetes Año. ITB: Índice Tobillo Brazo.

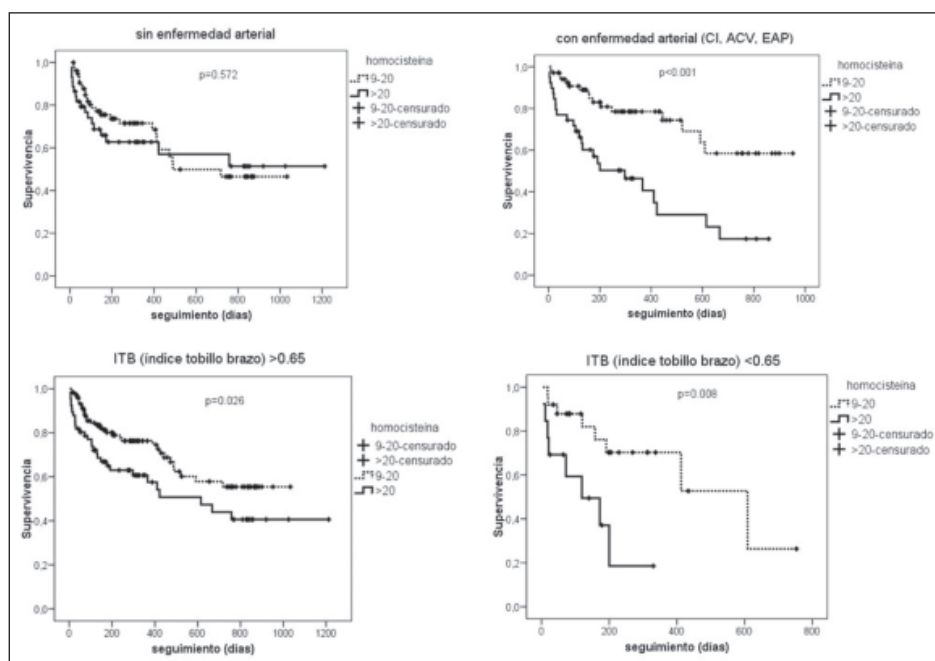


Fig. 1.—Los enfermos con antecedentes de enfermedad cardiovascular (cardiopatía isquémica (CI), accidente cerebrovascular isquémico (ACV) o enfermedad arterial periférica (EAP)) tienen mayor riesgo de mortalidad si tienen elevada la homocisteína. También tienen mayor riesgo de mortalidad los que tienen disminución del índice tobillo brazo (ITB) y aumento de la homocisteína.

Tabla IV

Análisis multivariante: variables con valor predictivo independiente a largo plazo

<i>Variables con valor predictivo independiente</i>	<i>Supervivencia a largo plazo (Regresión de Cox con covariantes)</i>		
	<i>Wald</i>	<i>p</i>	<i>RR (IC 95%)</i>
Homocisteína > 20 (vs 9-20)	6.28	0.012	1.80 (1.14-2.84)
Índice Tobillo Brazo <0.65	4.31	0.038	1.90 (1.04-3.47)
Albúmina <3 g/dl	14.1	<0.001	2.45 (1.54-3.92)
SOFA > 3	8.47	0.004	1.22 (1.07-1.39)
Edad > 80 años	5.96	0.015	1.74 (1.12-2.72)

En el análisis se incluyeron las siguientes variables: Homocisteína > 20; Índice Tobillo Brazo <0.65; Albúmina <3 g/dl; Índice de insuficiencia de órganos; SOFA > 3; Índice de comorbilidad de Charlson (sin incluir la edad) > 4; Edad > 80 años e Hipertensión arterial.

de 75 años tenían valor predictivo independiente con el riesgo relativo que figura en la tabla IV.

Discusión

Nuestros resultados muestran una alta prevalencia de aumento de la homocisteína en los enfermos hospitalizados en un servicio de medicina interna. Si consideramos el punto de corte más habitual de 15 $\mu\text{mol/l}$ (1,16), el 73.2% de nuestros enfermos está por encima de dicha cifra. Esta alta prevalencia hay que relacionarla con algunas características de los pacientes ingresados en los servicios de Medicina interna de nuestro país como son la edad avanzada y la pluripatología¹⁷. En este sentido, en nuestros enfermos la homocisteína correlaciona de forma directa con la edad y con la comorbilidad; también con la creatinina y el BUN, además de la conocida relación inversa con la vitamina B12 y el ácido fólico. Otros estudios en pacientes ancianos hospitalizados han demostrado también una alta prevalencia y similares relaciones^{11,16,18}.

Tanto la disminución como el aumento de la homocisteína se han relacionado con una mayor mortalidad. La relación entre la disminución de la homocisteína y el aumento de la mortalidad se describió inicialmente en pacientes en hemodiálisis por insuficiencia renal avanzada. Se atribuyó a un síndrome de desnutrición-inflamación con disminución de la albúmina y pérdida de masa muscular. Como la homocisteína va ligada a la albúmina la disminución de esta explica la disminución de aquella mientras que la desnutrición justifica el peor pronóstico⁶⁻⁷. Sin embargo, fuera de los pacientes en diálisis, esta relación ha sido raramente estudiada. Viña JJ et al (2006) en enfermos ingresados en un servicio de medicina interna general, con una edad media de 77 años, describen un aumento de la mortalidad tanto con cifras bajas (<9.6 $\mu\text{mol/l}$) como elevadas (>14.4 $\mu\text{mol/l}$) de homocisteína sérica¹¹. Las concentraciones bajas de homocisteína se relacionaban con la presencia de sepsis, leucocitosis e hipoalbuminemia, lo que concuerda con la hipótesis de desnutrición e inflamación^{8,9,10}.

En el presente estudio, igualmente en enfermos pluripatológicos y con una edad similar, también encontramos un peor pronóstico con cifras bajas y altas de homocisteína. Los enfermos con una homocisteína de 9 $\mu\text{mol/l}$ o inferior tienen una mortalidad durante el ingreso del 33%. Los enfermos con cifras bajas de homocisteína tienen menores concentraciones de albúmina, mayores de ferritina, y un mayor índice de comorbilidad de Charlson; además, la pérdida de peso es mayor cuanto menor la homocisteína, todo lo cual también apoya la hipótesis de desnutrición e inflamación. No conocemos de otros estudios que hayan encontrado que las concentraciones bajas de homocisteína tengan valor pronóstico, aparte de los pacientes en hemodiálisis⁸⁻¹⁰. Sin embargo, ha de tenerse en cuenta que el número de pacientes con el que se han obtenido estos resultados es pequeño, por lo que han de ser considerados con prudencia.

En cambio, es bien conocida la relación entre concentraciones altas de homocisteína y mortalidad, que se ha atribuido a la enfermedad vascular. Además, en nuestros enfermos ancianos pluripatológicos ambas situaciones son muy frecuentes: el 48% tiene antecedentes de cardiopatía isquémica, de ACV o de enfermedad arterial periférica, y el 73% tienen más de 15 $\mu\text{mol/l}$ y el 34% más de 20 $\mu\text{mol/l}$ de homocisteína con un riesgo relativo de mortalidad de 1.93 (1.25-2.95), respecto a los que estaban entre 9 y 20 $\mu\text{mol/l}$.

Aunque los enfermos con un ITB por debajo de 0.65 tenían mayor mortalidad a largo plazo, con un riesgo relativo de 1.87 (1.10-3.18), no hemos encontrado diferencias en la mortalidad en relación con la existencia o no de antecedentes de cardiopatía isquémica, de ACV o de enfermedad arterial periférica. Sin embargo, sí que hemos encontrado que la presencia de dicha enfermedad arterial condiciona la relación entre aumento de la homocisteína y mortalidad. Como muestran la tabla III y la figura 1, la relación entre aumento de la homocisteína y mortalidad es más estrecha en los enfermos con antecedentes de enfermedad vascular y en aquellos con un ITB < 0.65. También con algunos factores de riesgo vascular como HTA,

hiperlipidemia y tabaco. Diversos estudios realizados en los últimos diez años demuestran como la existencia de enfermedad vascular previa condiciona el valor pronóstico de la homocisteína. Así, los enfermos con un ACV isquémico y homocisteína elevada tienen mayores tasas de recurrencia y peor pronóstico^{19,20}, especialmente si existe hipertensión arterial²¹. El aumento de la homocisteína en pacientes con enfermedad arterial periférica se asocia con la aparición posterior de problemas coronarios e ictus²². Así mismo, en enfermos con un ITB disminuido el aumento de la homocisteína se asocia con un aumento de mortalidad cardiovascular²³. En pacientes con enfermedad coronaria, el aumento de la homocisteína es un factor independiente de mal pronóstico junto a la edad y la hipertensión^{24,25,26}. Finalmente, los enfermos con insuficiencia cardíaca fallecen antes cuando tienen elevada la homocisteína²⁷.

En nuestro estudio encontramos que el aumento de la homocisteína es un factor pronóstico de mortalidad independiente de la edad, de la disminución del ITB, de la albúmina y de la disfunción de órganos. Ahora bien, el que el aumento de la homocisteína tenga valor pronóstico quiere decir que es un indicador y no que sea el responsable del mal pronóstico. La mayoría de los estudios controlados y revisiones sistemáticas, realizados en estos enfermos, no han demostrado que, una vez establecida la enfermedad vascular, el disminuir la concentración de homocisteína mejore la supervivencia²⁸⁻³⁰.

Como conclusión, en pacientes ancianos pluripatológicos con frecuentes antecedentes de enfermedad vascular, tanto la disminución como el aumento de la homocisteína se asocian con una mayor mortalidad.

Referencias

1. Malinow MR, Bostom AG, Krauss RM. Homocysteine, diet, and cardiovascular diseases: a statement for healthcare professionals from the Nutrition Committee, American Heart Association. *Circulation* 1999;99:178-82.
2. Bautista LE, Arenas IA, Peñuela A, Martínez LX. Total plasma homocysteine level and risk of cardiovascular disease: a meta-analysis of prospective cohort studies. *J Clin Epidemiol* 2002;55:882-7.
3. Bostom AG, Rosenberg IH, Silbershatz H, Jacques PF, Selhub J, D'Agostino RB et al. Nonfasting plasma total homocysteine levels and all-cause and cardiovascular disease mortality in elderly Framingham men and women. *Arch Intern Med* 1999;159:1077-80.
4. Vollset SE, Refsum H, Tverdal A, Nygård O, Nordrehaug JE, Tell GS, et al. Plasma total homocysteine and cardiovascular and noncardiovascular mortality: the Hordaland Homocysteine Study. *Am J Clin Nutr* 2001;74:130-6.
5. Sirrs S, Duncan L, Djurdjev O, Nussbaumer G, Ganz G, Frohlich J et al. Homocyst(e)ine and vascular access complications in haemodialysis patients: insights into a complex metabolic relationship. *Nephrol Dial Transplant* 1999;14:738-43.
6. Suliman ME, Stenvinkel P, Qureshi AR, Bárány P, Heimbürger O, Anderstam B, et al. Hyperhomocysteinemia in relation to plasma free amino acids, biomarkers of inflammation and mortality in patients with chronic kidney disease starting dialysis therapy. *Am J Kidney Dis* 2004;44:455-65.
7. Sengupta S, Wehbe C, Majors AK, Ketterer ME, DiBello PM, Jacobsen DW. Relative roles of albumin and ceruloplasmin in the formation of homocystine, homocysteine-cystine-mixed disulfide, and cystine in circulation. *J Biol Chem* 2001;276:46896-904.
8. Akgul A, Bilgic A, Sezer S, Arat Z, Ozdemir FN, Haberal M. Low total plasma homocysteine level in relation to malnutrition, inflammation, and outcome in hemodialysis patients. *J Ren Nutr* 2008;18:338-46.
9. Kalantar-Zadeh K, Block G, Humphreys MH, McAllister CJ, Kopple JD. A low, rather than a high, total plasma homocysteine is an indicator of poor outcome in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:442-53.
10. Ducloux D, Klein A, Kazory A, Devillard N, Chalopin JM. Impact of malnutrition-inflammation on the association between homocysteine and mortality. *Kidney Int* 2006;69:331-5.
11. Viña-Rodríguez JJ, Santolaria F, Martínez-Riera A, González-Reimers E, de la Vega Prieto MJ, Aleman-Valls MR et al. Clinical significance of homocysteine in elderly hospitalized patients. *Metabolism* 2006;55:620-7.
12. Charlson M.E., Pompei P., Ales K.L., MacKenzie C.R. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis*, 1987;40:373-38.
13. González-Hermoso F, Porta R, Herrero A. Resultados del estudio antropométrico de la población canaria adulta. *Nutr Hosp* 1990;5:238-247.
14. Vincent JL, Moreno R, Takala J, Willatts S, De Mendonça A, Bruining H, et al. The SOFA (sepsis-related organ failure assessment) score to describe organ dysfunction/failure. *Intensive Care Med* 1996;22:707-10.
15. Ghannam M, Rodriguez Y, Ehrmann D, Grossman PM. Ankle-brachial index as a clinical tool. *Am J Med* 2012;125, 1171-1172.
16. Ventura P, Panini R, Verlato C, Scarpetta G, Salvioli G. Hyperhomocysteinemia and related factors in 600 hospitalized elderly subjects. *Metabolism* 2001;50:1466-71.
17. Zambrana García JL, Velasco Malagón MJ, Díez García F, Cruz Caparrós G, Martín Escalante MD, Adarraga Cansino MD. Características clínicas diferenciales de los enfermos pluripatológicos hospitalizados en servicios de Medicina Interna. *Rev Clin Esp* 2005;205:413-7.
18. Marengoni A, Cossi S, De Martinis M, Calabrese PA, Orini S, Grassi V. Homocysteine and disability in hospitalized geriatric patients. *Metabolism* 2004;53:1016-20.
19. Wu XQ, Ding J, Ge AY, Liu FF, Wang X, Fan W. Acute phase homocysteine related to severity and outcome of atherothrombotic stroke. *Eur J Intern Med* 2013;24:362-7.
20. Boysen G, Brander T, Christensen H, Gideon R, Truelsen T. Homocysteine and risk of recurrent stroke. *Stroke* 2003;34:1258-61.
21. Zhong C, Lv L, Liu C, Zhao L, Zhou M, Sun W et al. High homocysteine and blood pressure related to poor outcome of acute ischemia stroke in chinese population. *PLoS One* 2014;9(9):e107498. doi:10.1371/journal.pone.0107498
22. Kumakura H, Fujita K, Kanai H, Araki Y, Hojo Y, Kasama S et al. High-sensitivity C-reactive Protein, Lipoprotein(a) and Homocysteine are Risk Factors for Coronary Artery Disease in Japanese Patients with Peripheral Arterial Disease. *J Atheroscler Thromb*. 2014 doi.org/10.5551/jat.25478
23. Lange S, Trampisch HJ, Haberl R, Darius H, Pittrow D, Schuster A et al. Excess 1-year cardiovascular risk in elderly primary care patients with a low ankle-brachial index (ABI) and high homocysteine level. *Atherosclerosis* 2005;178:351-7.
24. Ma Y, Li L, Shang XM, Tan Z, Geng XB, Zhao BQ et al. Analysis of factors related to short-term prognosis in patients undergoing percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction. *Exp Ther Med* 2013;5:1206-1210.
25. Schaffer A, Verdoia M, Casetti E, Marino P, Suryapranata H, De Luca G; Novara Atherosclerosis Study Group (NAS). Relationship between homocysteine and coronary artery disease. Results from a large prospective cohort study. *Thromb Res* 2014;134:288-93.
26. Haim M, Tanne D, Goldbourt U, Doolman R, Boyko V, Brunner D et al. Serum homocysteine and long-term risk of myocar-

- dial infarction and sudden death in patients with coronary heart disease. *Cardiology*. 2007;107:52-6.
27. Gibelin P, Serre S, Candito M, Houcher B, Berthier F, Baudouy M. Prognostic value of homocysteinemia in patients with congestive heart failure. *Clin Chem Lab Med*. 2006;44:813-6.
 28. Lonn E, Yusuf S, Arnold MJ, Sheridan P, Pogue J, Micks M et al. Homocysteine lowering with folic acid and B vitamins in vascular disease. *N Engl J Med*. 2006;354:1567-77.
 29. Bønaa KH, Njølstad I, Ueland PM, Schirmer H, Tverdal A, Steigen T et al. Homocysteine lowering and cardiovascular events after acute myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2006;354:1578-88.
 30. Clarke R, Halsey J, Lewington S, Lonn E, Armitage J, Manson JE et al. Effects of lowering homocysteine levels with B vitamins on cardiovascular disease, cancer, and cause-specific mortality: Meta-analysis of 8 randomized trials involving 37 485 individuals. *Arch Intern Med*. 2010;170:1622-31.