

ARTÍCULO ORIGINAL

# Proteína-C reactiva de alta sensibilidad y homocisteína en pacientes con enfermedad cerebrovascular isquémica

## High sensitivity c-reactive protein and homocysteine in patients with ischemic cerebrovascular disease

Marisol Peña Sánchez<sup>1</sup> Cesarina Lisselotte Torres Vázquez<sup>1</sup> Melany Betancourt Loza<sup>1</sup> Alina González-Quevedo Monteagudo<sup>1</sup> Marianela Arteche Prior<sup>1</sup> María Caridad Menéndez Saiz<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Instituto de Neurología y Neurocirugía, La Habana, La Habana, Cuba

### Cómo citar este artículo:

Peña-Sánchez M, Torres-Vázquez C, Betancourt-Loza M, González-Quevedo-Monteagudo A, Arteche-Prior M, Menéndez-Saiz M. Proteína-C reactiva de alta sensibilidad y homocisteína en pacientes con enfermedad cerebrovascular isquémica. **Medisur** [revista en Internet]. 2024 [citado 2024 Feb 22]; 22(1):[aprox. -83 p.]. Disponible en: <http://www.medisur.sld.cu/index.php/medisur/article/view/5873>

### Resumen

**Fundamento:** la proteína C reactiva de alta sensibilidad (PCR-as) y la homocisteína (Hci) parecen relacionarse con la enfermedad cerebrovascular isquémica, pero sus hallazgos sobre el riesgo y pronóstico de esta enfermedad resultan controversiales y no concluyentes.

**Objetivo:** caracterizar la proteína C reactiva de alta sensibilidad y homocisteína en pacientes con enfermedad cerebrovascular isquémica.

**Métodos:** se realizó un estudio descriptivo y retrospectivo de corte transversal en pacientes con enfermedad cerebrovascular isquémica, ingresados en el Servicio de Ictus del Instituto de Neurología y Neurocirugía entre 2016 y 2019. Se recogieron variables demográficas, manifestaciones clínicas, tiempo de evolución, etiología y localización del infarto y factores riesgo. Se cuantificaron la PCR-as (riesgo cardiovascular) y la Hci.

**Resultados:** las medias de PCR-as ( $7,0 \pm 8,3$  mg/L) y Hci ( $17,1 \pm 7,3$   $\mu$ M) fueron elevadas. El riesgo cardiovascular moderado y alto se presentaron en igual proporción (46,8 %). Hubo diferencias estadísticas en la relación entre el riesgo cardiovascular y la edad ( $p=0,00$ ); pero ni el tiempo de evolución ni los factores de riesgo de la enfermedad mostraron este comportamiento. Los pacientes con riesgo cardiovascular alto (PCR-as  $>3$  mg/L) y elevada Hci ( $>15$   $\mu$ M) exhibieron mayores frecuencias de etiologías aterotrombótica o cardioembólica.

**Conclusiones:** el riesgo cardiovascular aumenta en la medida que se incrementa la edad de pacientes con enfermedad cerebrovascular isquémica. Las características demográficas, clínicas y neurológicas no mostraron relación con el alto riesgo cardiovascular y los valores elevados de Hci, aunque se encontró una tendencia asociativa de la etiología aterotrombótica con el incremento de PCR-as y Hci.

**Palabras clave:** accidente cerebrovascular isquémico, proteína C reactiva, homocisteína

### Abstract

**Foundation:** High-sensitivity C-reactive protein and homocysteine seem to be related to ischemic cerebrovascular disease, but their findings on the risk and prognosis of this disease are controversial and inconclusive.

**Objective:** to characterize high sensitivity C-reactive protein and homocysteine in patients with ischemic cerebrovascular disease.

**Methods:** a descriptive and retrospective cross-sectional study was carried out in patients with ischemic cerebrovascular disease, admitted to the Stroke Service of the Neurology and Neurosurgery Institute between 2016 and 2019. Demographic variables, clinical manifestations, time of evolution, etiology and infarction location, risk factors. High-sensitivity C-reactive protein (cardiovascular risk) and homocysteine were quantified.

**Results:** the means of C-reactive protein ( $7.0 \pm 8.3$  mg/L) and homocysteine ( $17.1 \pm 7.3$   $\mu$ M) were high. Moderate and high cardiovascular risk occurred in equal proportions (46.8%). There were statistical differences in the relationship between cardiovascular risk and age ( $p=0.00$ ); but neither the time of evolution nor the risk factors of the disease showed this behavior. Patients with high cardiovascular risk (hs-CRP  $>3$  mg/L) and high homocysteine ( $>15$   $\mu$ M), exhibited higher frequencies of atherothrombotic or cardioembolic etiologies.

**Conclusions:** cardiovascular risk increases as the age of patients with ischemic cerebrovascular disease increases. Demographic, clinical and neurological characteristics did not show a relationship with high cardiovascular risk and high homocysteine values, although an associative trend of atherothrombotic etiology was found with increased high-sensitivity C-reactive protein and homocysteine.

**Key words:** ischemic stroke, C- reactive protein, homocysteine

Aprobado: 2023-11-27 13:26:45

**Correspondencia:** Marisol Peña Sánchez. Instituto de Neurología y Neurocirugía. La Habana, Cuba. [marisol.pena@infomed.sld.cu](mailto:marisol.pena@infomed.sld.cu)

## INTRODUCCIÓN

La enfermedad cerebrovascular (ECV) encabeza una lista de trastornos con alta morbilidad a nivel mundial; es la tercera causa de muerte, primera de discapacidad y representa una de las primeras etiologías de demencia en el adulto mayor.<sup>(1)</sup> Según el Anuario Estadístico de Salud cubano, en el año 2021, el total de defunciones por ECV fue 12 759 pacientes (6 663-hombres y 6 096-mujeres), y el mayor número de defunciones ocurrió en edades comprendidas entre 60 y >80 años.<sup>(2)</sup>

Durante el proceso isquémico hay liberación de moléculas al torrente sanguíneo debido al daño y recuperación del tejido cerebral; muchas de las cuales han sido empleadas como marcadores para el diagnóstico y pronóstico de esta enfermedad.<sup>(3,4)</sup> En tal caso, las concentraciones elevadas de proteína C reactiva (PCR) e incluso de la PCR de alta sensibilidad (PCR-as) se han relacionado no solo con los eventos coronarios agudos, sino también con la ECV y la enfermedad arterial periférica por su participación en la formación de placas de ateroma.<sup>(5)</sup>

Además, parece predecir eventos isquémicos en pacientes con diagnóstico de ataque transitorio isquémico (ATI) o infarto lacunar y la gravedad de los accidentes cerebrovasculares.<sup>(4)</sup> En cuanto a la homocisteína (Hci), se plantea que es un marcador de riesgo vascular,<sup>(6)</sup> y se ha resaltado su acción sobre el endotelio vascular, influencia histopatológica sobre la íntima arterial y su efecto como marcador trombotogénico, así como su papel como un factor independiente de riesgo aterogénico y marcador pronóstico de eventos vasculares.<sup>(6)</sup>

No obstante, a pesar de los aportes proporcionados por estos biomarcadores para el diagnóstico, severidad y pronóstico en los eventos cerebrovasculares, no existe todavía un consenso sobre su utilidad en la práctica clínica.<sup>(1)</sup> De hecho, no se ha observado utilidad en el diagnóstico diferencial del accidente cerebrovascular en el contexto hiperagudo, con lo que se plantea la necesidad de seguir con nuevos estudios que relacionen los biomarcadores con los eventos cerebrovasculares para obtener un mejor conocimiento de su participación en este tipo de enfermedades.

El propósito de este estudio fue caracterizar el comportamiento de la PCR-as y la Hci en

pacientes con ictus isquémico atendidos en el Instituto de Neurología y Neurocirugía durante el período 2016-2019.

## MÉTODOS

Se realizó un estudio observacional, descriptivo y retrospectivo de corte transversal en pacientes con diagnóstico de enfermedad cerebrovascular (ECV) isquémica que estuvieron ingresados en el Servicio de Ictus, del Instituto de Neurología y Neurocirugía (INN), de La Habana en el período 2016-2019.

Se incluyeron pacientes mayores de 18 años, hombres y mujeres que tenían diagnóstico de la enfermedad confirmado clínicamente y por estudios de neuroimagen por tomografía simple de cráneo o resonancia magnética de cráneo.

Se recogieron los datos personales de las historias clínicas de los pacientes (edad, sexo, color de la piel, factores de riesgo) y clínicos (manifestaciones de la enfermedad, tiempo de evolución). Para la clasificación etiopatogénica de la enfermedad se aplicó la escala neurológica Trial of ORG-10172 in *Stroke Treatment* (TOAST) y para la topografía del evento cerebrovascular la escala *Oxford Shire*.

Para la determinación de la PCR-as y Hci se empleó sangre venosa periférica (10 mL) extraída en ayuno, la que se centrifugó a 5000 rpm durante 10 minutos para la obtención del suero. Estas se conservaron a -20°C por no más de 30 días hasta su procesamiento. Para la PCR-as se utilizó el estuche comercial *Scientifica Technologie Biomediche* (Italia), y para la Hci se utilizó cromatografía líquida de alta resolución con detector de fluorescencia, utilizando el método descrito por Concepción y cols.<sup>(7)</sup>

Con las concentraciones de PCR-as se establecieron las categorías de riesgo cardiovascular (RCV) de acuerdo a lo informado por el fabricante: bajo riesgo <1 mg/L; riesgo moderado 1-3 mg/L; riesgo alto >3 mg/L. El rango normal para los valores de Hci es de 5-15 μM.<sup>(8)</sup>

Las variables cuantitativas se presentaron como media±desviación estándar o mediana (10-90 percentil) y las cualitativas, como número y porcentajes. Se empleó la prueba ANOVA para la comparación de medias, y la prueba  $\chi^2$  para la comparación de proporciones para las variables cualitativas. Se empleó el paquete estadístico

SPSS versión 18 para el procesamiento de los datos. Se utilizó el nivel de significación  $p < 0,05$ .

La investigación se realizó de acuerdo a lo establecido en la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial, la cual fue evaluada y aprobada por el comité de ética de la institución. Los datos obtenidos en este trabajo se mantuvieron con una estricta confidencialidad.

## RESULTADOS

El grupo de pacientes estudiados estuvo constituido en un 48,9 % por individuos en fase subaguda, quienes tenían como media de edad 62,4 años. El 85,1 % de los individuos padecía HTA, seguido de la obesidad (68,1 %). La manifestación clínica más frecuente fue el déficit motor (32 pacientes; 68,1 %). Mientras tanto, la media de PCR-as y Hci estuvo por encima del rango de referencia (PCR-as:  $< 1$  mg/L y Hci: 5-15  $\mu$ M). (Tabla 1).

**Tabla 1. Características demográficas, clínicas y paraclínicas de pacientes con enfermedad cerebrovascular isquémica**

| Variables                                              |                   | Cantidad de pacientes<br>(N=47) |
|--------------------------------------------------------|-------------------|---------------------------------|
| Tiempo de evolución<br>(Agudo/Subagudo/Crónico), n (%) |                   | 13(27,7)/23(48,9)/11(23,4)      |
| Edad (años), media $\pm$ DE (mín-máx)                  |                   | 62,4 $\pm$ 15,3 (30-90)         |
| Grupo etario $>55$ años, n (%)                         |                   | 33 (70,2)                       |
| Sexo Femenino, n (%)                                   |                   | 27 (54,4)                       |
| Color de piel<br>(Blanca, Negra, Mestiza) n (%)        |                   | 33 (70,2)/ 5 (10,6)/ 9 (19,1)   |
| Factores de<br>riesgo, n (%)                           | HTA               | 40 (85,1)                       |
|                                                        | DM                | 12 (25,5)                       |
|                                                        | E. cardiovascular | 3 (6,4)                         |
|                                                        | Obesidad          | 32 (68,1)                       |
|                                                        | Alcoholismo       | 15 (31,9)                       |
|                                                        | Tabaquismo        | 17 (36,2)                       |
| Etiología, n (%)                                       | Ictus previo      | 1 (2,1)                         |
|                                                        | Aterotrombótico   | 24 (51,1)                       |
|                                                        | Cardioembólico    | 3 (6,4)                         |
|                                                        | Lacunar           | 9 (19,1)                        |
|                                                        | Inhabitual        | 3 (6,4)                         |
|                                                        | Indeterminado     | 8 (17)                          |
| Localización,<br>n (%)                                 | TCA               | -                               |
|                                                        | PCA               | 36 (76,6)                       |
|                                                        | LCA               | 5 (10,6)                        |
|                                                        | TCP               | 6 (12,8)                        |
| PCR-as (mg/L), media $\pm$ DE                          |                   | 7,0 $\pm$ 8,3                   |
| Homocisteína ( $\mu$ M), media $\pm$ DE                |                   | 17,1 $\pm$ 7,3                  |

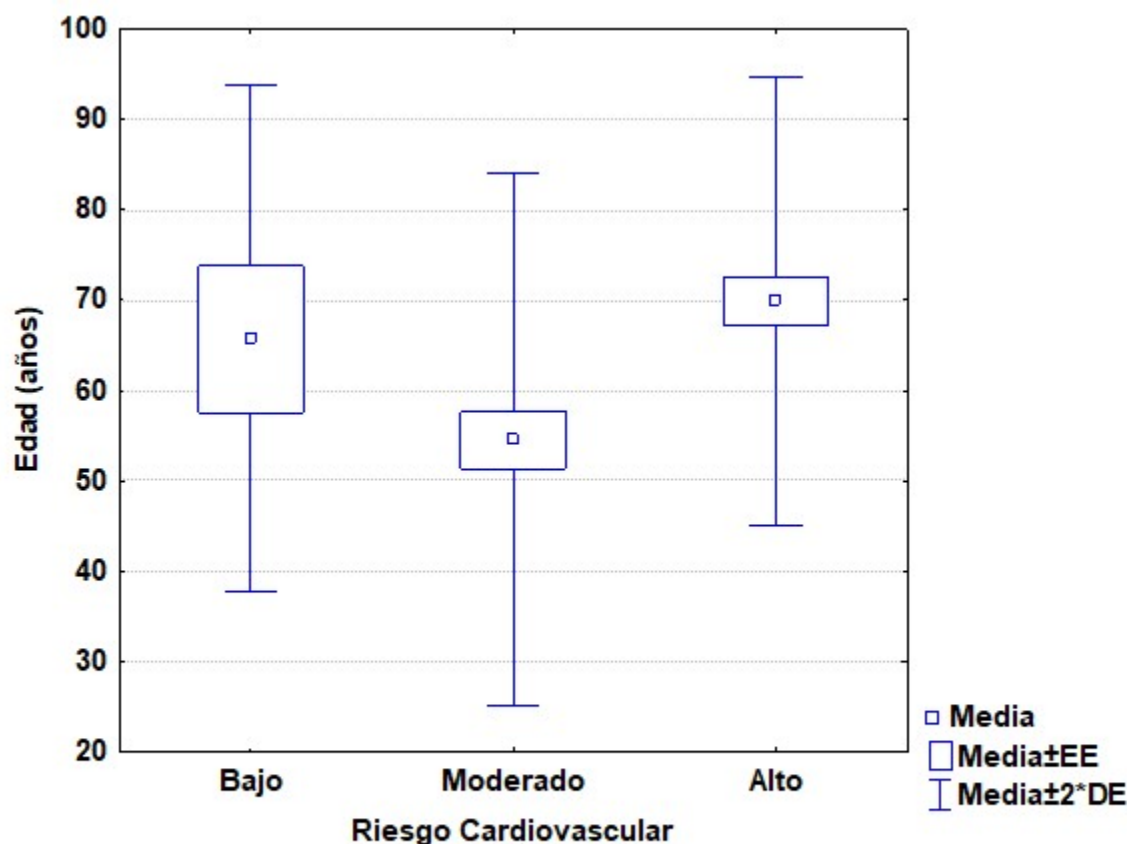
HTA: hipertensión arterial; DM: diabetes mellitus; PCR-as: proteína C reactiva de alta sensibilidad; DE: desviación estándar. TCA: total de circulación anterior; PCA: parcial de circulación anterior; LCA: lacunar de circulación anterior; TCP: total de circulación posterior. Rangos normales de PCR-as:  $< 1$  mg/L y Hci: 5-15  $\mu$ M.

La evaluación del RCV en los pacientes estudiados según los resultados de las determinaciones de PCR-as mostró que tres pacientes tenían un riesgo bajo (6,4 %), 22 presentaron riesgo moderado (46,8 %) y 22 un

riesgo alto (46,8 %). A su vez, la media de PCR-as en el grupo de bajo riesgo fue 0 mg/L, en el de moderado riesgo  $1,59 \pm 0,73$  mg/L y los de alto riesgo  $13,41 \pm 8,31$  mg/L. La media de edad en cada grupo de pacientes de acuerdo a la

evaluación de ECV (Prueba ANOVA:  $F=7,10$ ;  $p=0,00$ ) fueron riesgo bajo:  $65 \pm 14,0$  años (3

pacientes), riesgo moderado:  $54,5 \pm 14,7$  años (22 pacientes) y riesgo alto:  $69,2 \pm 12,4$  años (22 pacientes). (Fig. 1).

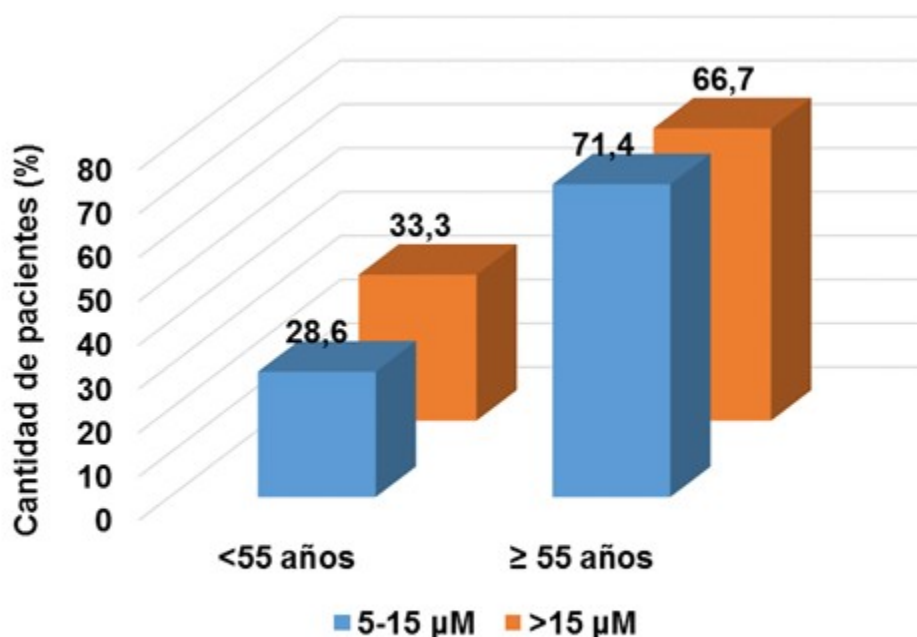


**Fig. 1.** Riesgo cardiovascular de acuerdo a la edad de pacientes con enfermedad cerebrovascular isquémica.

EE: error estándar; DE: desviación estándar. Prueba de ANOVA:  $F=7,10$ ;  $p=0,00$ .

Para el análisis de las concentraciones de Hci, se establecieron dos grupos: 5-15  $\mu\text{M}$  (7 pacientes) y  $>15 \mu\text{M}$  (12 pacientes). No se encontró asociación significativa entre las concentraciones de Hci con los grupos etarios menor y mayor que 55 años (Prueba de  $\chi^2=0,05$ ;  $p=0,83$ ), observándose en los pacientes  $>55$  años una

frecuencia de 71,4 % casos con Hci 5-15  $\mu\text{M}$  y 66,7 % con  $>15 \mu\text{M}$ . En los pacientes con valores de concentraciones 5-15  $\mu\text{M}$  de Hci, la mediana de edad fue 71 años (10-90 percentil: 30-85 años) y en los  $>15 \mu\text{M}$  de Hci, 62 años (10-90 percentil: 42-80 años). Mientras tanto, las medianas de Hci para estos grupos etarios fueron 16,4  $\mu\text{M}$  ( $\leq 55$  años) y 16,5  $\mu\text{M}$  ( $>55$  años). (Fig. 2).



**Fig. 2.** Concentraciones de homocisteína de acuerdo a grupos etarios de pacientes con enfermedad cerebrovascular isquémica.

El 100 % de los pacientes tuvo bajo riesgo en la etapa crónica de la enfermedad (3 casos); mientras que el 54,6 % de los pacientes con riesgo moderado y 50 % de los pacientes con riesgo alto estaban en ambos casos en etapa subaguda (no análisis estadístico por casillas vacías). El 57,1 % de los pacientes con Hci normal y el 41,7 % con Hci elevada se

encontraban en etapa subaguda ( $p=0,78$ ). El color de la piel (RCV:  $p=0,28$  y Hci:  $p=0,07$ ) y el género (RCV:  $p=0,13$  y Hci:  $p=0,12$ ) no se asociaron con el RCV ni con las concentraciones de Hci. Tampoco los factores de riesgos se relacionaron estadísticamente ( $p>0,05$ ). El color de piel blanca prevaleció con independencia del RCV y la Hci, pero hubo un discreto aumento del riesgo alto en el género femenino. (Tabla 2).

**Tabla 2.** Relación de parámetros demográficos, tiempo evolutivo y factores de riesgo de pacientes con enfermedad cerebrovascular isquémica con el riesgo cardiovascular y las concentraciones de Hci

| Variables<br>n (%)  |                      | Riesgo Cardiovascular<br>[PCR-as]<br>N=47 |                      |                 | Concentraciones de<br>Homocisteína<br>N=19 |                   |
|---------------------|----------------------|-------------------------------------------|----------------------|-----------------|--------------------------------------------|-------------------|
|                     |                      | Bajo<br><1 mg/L                           | Moderado 1-3<br>mg/L | Alto<br>>3 mg/L | Normal<br>5-15 µM                          | Elevada<br>>15 µM |
| Tiempo de evolución | Agudo                | 0                                         | 5 (22,7)             | 8 (36,4)        | 2 (28,6)                                   | 4 (33,3)          |
|                     | Subagudo             | 0                                         | 12 (54,6)            | 11 (50)         | 4 (57,1)                                   | 5 (41,7)          |
|                     | Crónico              | 3 (100)                                   | 5 (22,7)             | 3 (13,6)        | 1 (14,3)                                   | 3 (25)            |
| Color de la piel    | Blanca               | 3 (100)                                   | 13 (59,1)            | 17 (77,3)       | 4 (57,1)                                   | 11 (91,7)         |
|                     | Negra                | 0                                         | 2 (9,1)              | 3 (13,6)        | 0                                          | 0                 |
|                     | Mestiza              | 0                                         | 7 (31,8)             | 2 (9,1)         | 3 (42,9)                                   | 1 (8,3)           |
| Género              | Masculino            | 2 (66,7)                                  | 12 (54,6)            | 6 (27,3)        | 1 (14,3)                                   | 6 (50)            |
|                     | Femenino             | 1 (33,3)                                  | 10 (45,4)            | 16 (72,7)       | 6 (85,7)                                   | 6 (50)            |
| Factores de riesgo  | HTA                  | 3 (100)                                   | 17 (77,3)            | 20 (90,9)       | 5 (71,4)                                   | 10 (83,3)         |
|                     | DM                   | 1 (33,3)                                  | 4 (18,2)             | 7 (31,8)        | 1 (14,3)                                   | 4 (33,3)          |
|                     | Obesidad             | 0                                         | 3 (13,6)             | 3 (13,6)        | 1 (16,7)                                   | 5 (71,7)          |
|                     | Alcoholismo          | 1 (33,3)                                  | 10 (45,5)            | 4 (18,2)        | 2 (28,6)                                   | 6 (50)            |
|                     | Tabaquismo           | 2 (66,7)                                  | 14 (63,6)            | 14 (63,6)       | 2 (28,6)                                   | 3 (25)            |
|                     | Cantidad de FR (≥ 4) | 1 (33,3)                                  | 2 (9,1)              | 3 (13,6)        | 1 (14,3)                                   | 6 (50)            |

PCR-as: proteína C reactiva de alta sensibilidad; HTA: hipertensión arterial; DM: diabetes mellitus; PCR-as: proteína C reactiva de alta sensibilidad; FR: factores de riesgo. Comparación de proporciones: prueba  $\chi^2$ ; (\*p<0,05).

A las asociaciones con casillas vacías no se le pudo realizar análisis estadístico.

A las asociaciones con casillas vacías no se le pudo realizar análisis estadístico.

En el comportamiento del RCV y la Hci en asociación con las etiologías de la ECV isquémica, se observó que el 72,7 % de los pacientes con alto RCV y el 58,3 % de los casos con Hci elevada tenían etiología aterotrombótica+cardioembólica. Sin embargo, los pacientes con riesgo

cardiovascular moderado y Hci normal tuvieron con frecuencia etiología lacunar+inhabitual+indeterminado. El infarto parcial de circulación anterior resultó ser la localización más frecuente con independencia de la concentración de Hci y el ECV. El déficit motor no tuvo relación significativa con el RCV ni con las concentraciones de Hci, este fue frecuente en todos los pacientes. (Tabla 3).

**Tabla 3.** Asociación de la etiología y localización del infarto cerebral y el déficit motor de pacientes con enfermedad cerebrovascular isquémica con el riesgo cardiovascular y las concentraciones de Hci

| Variables<br>n (%) |                                                  | Riesgo cardiovascular<br>[PCR-as]<br>N=47 |                       |                 | Concentraciones de<br>homocisteína<br>N=19 |                   |
|--------------------|--------------------------------------------------|-------------------------------------------|-----------------------|-----------------|--------------------------------------------|-------------------|
|                    |                                                  | Bajo<br><1 mg/L                           | Moderado 1-<br>3 mg/L | Alto<br>>3 mg/L | Normal<br>5-15 µM                          | Elevada<br>>15 µM |
| Etiología          | Aterotrombótico                                  | 3<br>(100)                                | 8<br>(36,4)           | 16<br>(72,7)    | 2<br>(28,6)                                | 7<br>(58,3)       |
|                    | +<br>Cardioembólico                              |                                           |                       |                 |                                            |                   |
|                    | Lacunar<br>+<br>Inhabitual<br>+<br>Indeterminado | 0                                         | 14<br>(63,4)          | 6<br>(27,3)     | 5<br>(71,4)                                | 5<br>(41,7)       |
| Déficit motor      |                                                  | 3<br>(100)                                | 18<br>(81,8)          | 19<br>(86,4)    | 4<br>(57,1)                                | 9<br>(75)         |
| Localización       | PCA                                              | 2<br>(66,7)                               | 15<br>(68,2)          | 19<br>(86,4)    | 6<br>(85,7)                                | 11<br>(91,7)      |
|                    | TCP                                              | 1<br>(33,3)                               | 2<br>(9,1)            | 2<br>(9,1)      | 1<br>(14,3)                                | 1<br>(8,3)        |
|                    | LCA                                              | 0                                         | 5<br>(22,7)           | 1<br>(4,5)      | 0                                          | 0                 |

PCA: parcial de circulación anterior; LCA: lacunar de circulación anterior; TCP: total de circulación posterior; PCR-as: proteína C reactiva de alta sensibilidad. Comparación de proporciones  $\chi^2$ ; Etiología vs. Hci:  $p=0,12$ ; Déficit motor vs. PCR-as:  $p=0,69$ ; Déficit motor vs. Hci:  $p=0,26$ . El resto de los análisis estadísticos no se realizaron por haber casillas vacías.

## DISCUSIÓN

En este trabajo se constató un elevado RCV determinado por las concentraciones séricas de PCR-as y un incremento leve de las concentraciones de Hci en un grupo de pacientes con ECV isquémica. En relación con las concentraciones de Hci y PCR de pacientes con enfermedad cerebrovascular isquémica existen resultados controversiales en la literatura. Varios estudios han confirmado la relación de dichos parámetros con el riesgo de muerte, rápido deterioro neurológico, déficit motor y evolución desfavorable;<sup>(6,9,10,11)</sup> mientras que en otras investigaciones no se ha podido confirmar esta relación.<sup>(1,12,13)</sup> En tales casos se sugiere que dicho comportamiento se debe a las diferentes características de los subtipos etiológicos de la ECV isquémica.<sup>(1)</sup>

En particular, en el presente estudio se pudo observar que los resultados de Hci coincidieron con lo descrito por Yoldas y col.<sup>(13)</sup> quienes

hallaron una media de 21 µM, sin diferencias estadísticas entre las distintas etapas. Gajbhare y cols. en 2017,<sup>(14)</sup> hallaron concentraciones elevadas de este marcador, con una media superior a la nuestra (30 µM), probablemente debido a que todos los pacientes de dicho estudio estaban en la etapa aguda de la enfermedad. En cambio, Forti y cols., en 2016,<sup>(15)</sup> hallaron una mediana de concentración de Hci de 16 µM en pacientes en la octava década de la vida. Por otro lado, en la literatura se refieren valores elevados de PCR-as en pacientes con ECV isquémica, como el señalado recientemente por Fatima y cols. en 2020 (11,7 mg/L)<sup>(16)</sup> y por Forti y cols. en 2016 (5,6 mg/L),<sup>(15)</sup> estando nuestros resultados dentro del rango de estas cifras.

En la asociación de la PCR-as con las variables demográficas se constató la relación que existe entre PCR-as y la edad, teniendo un valor significativo para el riesgo de ECV de adultos mayores;<sup>(17)</sup> aunque en este trabajo la relación no fue directamente proporcional se observó en el

grupo de alto RCV una media de edad superior al de riesgo moderado. Aunque el grupo de bajo riesgo cardiovascular tenía una edad mayor, es probable que este riesgo fue debido a que ellos estaban en etapa crónica de la ECV isquémica. Sobre este tema, Wang y cols. en 2021<sup>(9)</sup> describieron en su estudio con pacientes con ictus cardioembólico, una relación directa altamente significativa ( $p < 0,00$ ) entre la edad y la concentración sérica de PCR-as. También Fatima y cols.<sup>(16)</sup> describieron un comportamiento significativo de la correlación de ambos parámetros ( $r = 0,36$ ;  $p < 0,05$ ). A su vez, estos autores no hallaron diferencias estadísticas en la comparación de los valores de Hci entre dos grupos de pacientes con ictus isquémico agudo, con edades de corte menor y mayor que 49 años,<sup>(16)</sup> lo que fue similar al hallazgo del presente trabajo, aun cuando se empleó un valor de corte diferente, de 55 años.

A pesar que son pocos los estudios prospectivos que determinan estos marcadores inflamatorios; en la investigación de Son y cols.,<sup>(18)</sup> estos autores observaron un aumento significativo de la concentración de PCR-as en la etapa subaguda (día 7) ( $12,9 \pm 3,2$  mg/L) en comparación con la etapa aguda ( $10,1 \pm 3,4$  mg/L). Sin embargo, se ha referido que en la etapa crónica pueden elevarse los valores de esta proteína en pacientes con una desfavorable evolución funcional neurológica.<sup>(11)</sup> En cambio, la totalidad de pacientes con bajo RCV de este estudio estaban en la etapa crónica, lo que sugiere una buena evolución neurológica. Mientras que, en las frecuencias de pacientes con RCV de moderado a alto se halló una tendencia hacia su aumento desde la etapa subaguda a la aguda, respectivamente.

Para las concentraciones de Hci no se han identificado diferencias significativas con el tiempo de evolución de la ECV isquémica (etapa aguda y subaguda), para lo cual muestran cifras de  $20,6 \pm 9,6$   $\mu$ M y  $20,7 \pm 9,2$   $\mu$ M entre el segundo y décimo día, respectivamente.<sup>(13)</sup> Esto se pudo corroborar en nuestro estudio dada la similitud de frecuencia de pacientes con valores normales y elevados de Hci en las respectivas etapas aguda y subaguda.

Sobre el género, se ha indicado la presencia de una proporción elevada de hombres y mujeres con valores altos de PCR-as y tampoco se ha encontrado relación entre el género y casos con cifras elevadas de PCR-as ( $> 10$  mg/L),<sup>(17)</sup> lo que concuerda con nuestros resultados, aunque se

observó una tendencia a una frecuencia mayor de mujeres con alto RCV, quizás debido a la pérdida de protección estrogénica durante la menopausia. Para la Hci, a diferencia de lo observado en este trabajo, el género ha sido asociado con las concentraciones de Hci.<sup>(19)</sup> En este sentido, se menciona que en hombres los valores de Hci resultan más elevados que en mujeres debido a una sobrecarga oral de metionina o por el efecto de una mayor masa muscular ya que alrededor del 75 % de la Hci se forma a partir de la creatinina; sin embargo, después de la menopausia también puede aumentar en las mujeres. En la ECV isquémica se han mencionado diferencias en los géneros según las concentraciones de Hci, lo que parece tener vínculo con la discapacidad funcional o la presencia de eventos cardiovasculares.<sup>(10)</sup>

Con respecto al color de la piel, se ha identificado una frecuencia alta de casos con valores de PCR-as  $> 3$  mg/L en pacientes de piel negra que han sufrido ictus,<sup>(5)</sup> pero esto no se pudo constatar en el presente trabajo quizás por el alto mestizaje en Cuba. También se han realizado análisis entre la supervivencia de pacientes con ECV isquémica y las concentraciones de Hci de acuerdo a la etnicidad y se ha evidenciado una asociación significativa entre estos parámetros para individuos caucásicos y asiáticos, pero no para aquellos de raza negra.<sup>(10)</sup>

También parece estar relacionado con factores medioambientales, estilos de vida y condiciones de vida.<sup>(10)</sup> Sin embargo, el mestizaje de la población cubana puede que quizás influya en el resultado de no haber encontrado diferencias estadísticas entre el color de la piel y los valores de Hci.

A pesar de que pudiera esperarse un incremento de la frecuencia de factores de riesgos en pacientes con alto RCV, son pocos los factores que muestran un porcentaje de pacientes altamente significativo que a la vez presenten un elevado riesgo,<sup>(17)</sup> lo que también fue hallado en el presente trabajo. Estos autores encontraron un aumento significativo solo de la frecuencia de pacientes hipercolesterolémicos con ECV isquémica que tenían concentraciones de PCR-as  $> 3$  mg/L ya que para otros factores como la HTA, DM, tabaquismo y alcoholismo no se observó este comportamiento.<sup>(17)</sup> Por otro lado, en pacientes con infarto cerebral de tipo cardioembólico, se ha descrito aumento de la significación estadística de obesos en función del incremento del rango de cuartiles de PCR-as

de <2,31 mg/L a >22,3 mg/L.<sup>(9)</sup>

Mientras tanto, las investigaciones sobre asociación entre los factores de riesgo y las concentraciones de Hci son controversiales. Yao y cols.<sup>(20)</sup> no observaron diferencias con HTA, dislipidemia, enfermedad coronaria aterosclerótica, fibrilación auricular, ictus previo en pacientes con Hci <15,5 µM y >15,5 µM; lo cual concuerda con nuestros resultados. En cambio, Li y cols. en 2020<sup>(19)</sup> hallaron un aumento de la frecuencia de hipertensos, diabéticos y enfermedad coronaria. Gajbhare y cols.<sup>(14)</sup> observaron correlación con las cifras de presión arterial sistólica y diastólica significativa y los valores de Hci.

La etiología de la ECV isquémica es considerada un factor que influye en el pronóstico de pacientes con esta enfermedad.<sup>(17)</sup> De hecho, las altas concentraciones de PCR-as, correspondiente con un elevado RCV, se han relacionado con cada tipo de etiología.<sup>(17)</sup> El tipo cardioembólico generalmente tiene el máximo de frecuencia de pacientes con elevadas cifras de PCR-as, seguida de la etiología aterotrombótica y luego la de tipo lacunar.<sup>(17)</sup> A pesar de que en nuestro estudio no hubo diferencias estadísticas en el análisis global de todos los subtipos etiológicos de ictus isquémico según las concentraciones de Hci y PCR-as, se identificó una discreta tendencia similar a la descrita por los autores anteriores. También, Fatima y cols.<sup>(16)</sup> describieron tanto para elevadas concentraciones de PCR-as como para la Hci una alta frecuencia de pacientes con ECV isquémica de tipo cardioembólica, la que se presentó en casi la totalidad de estos individuos.<sup>(16)</sup> Estos autores, de igual manera, hallaron a la etiología aterotrombótica como la más frecuente seguido del infarto lacunar para pacientes con PCR-as y Hci elevadas;<sup>(16)</sup> pudiendo corroborarlo en nuestro trabajo.

Finalmente, a pesar de las limitaciones del estudio en cuanto a su pequeño tamaño de muestra para la Hci, así como su heterogeneidad según la etapa evolutiva de la enfermedad, se ha podido mostrar por primera vez a la comunidad científica de nuestro país resultados del comportamiento de marcadores inflamatorios PCR-as y Hci desde el punto de vista demográfico y clínico-neurológico en individuos con ECV isquémica. Con esta aproximación se corroboró la existencia de una relación entre marcadores y los subtipos etiológicos de la ECV isquémica. Esta información podría ser de utilidad para

investigaciones futuras de PCR-as y Hci como biomarcadores pronósticos de la severidad de las secuelas neurológicas a mediano y largo plazo y de la mortalidad por ictus isquémico teniendo en cuenta las características etiológicas de la enfermedad. A su vez, se pudo constatar que los valores elevados de PCR-as, y el alto RCV aunque se asocian con el incremento de la edad en pacientes con ECV isquémica, parecen que estos mejoran con el tiempo evolutivo del evento isquémico.

## Agradecimientos

A la Téc. Mirelys Peña Nolasco, la Lic. Bárbara Torres Brito y Msc. Anay Cordero Eiriz del Laboratorio de Neurobiología-Genética le agradecemos su importante contribución en esta investigación.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran que no poseen conflicto de intereses.

## Contribuciones de los autores

Conceptualización de ideas: Marisol Peña Sánchez, Alina González-Quevedo Monteagudo

Curación de datos: Cesarina Lisselotte Torres Vásquez

Análisis formal: Marisol Peña Sánchez, Alina González-Quevedo Monteagudo

Investigación: Marisol Peña Sánchez, Cesarina Lisselotte Torres Vásquez

Metodología: Alina González-Quevedo Monteagudo, Marisol Peña Sánchez

Administración del proyecto: Marianela Artech Prior

Recursos: María Caridad Menéndez Saínez

Supervisión: Marianela Artech Prior, Alina González-Quevedo Monteagudo

Validación y Verificación: Marisol Peña Sánchez

Visualización: Mélangy Betancourt Loza

Redacción: Mélangy Betancourt Loza, Marisol Peña Sánchez

Redacción, revisión y edición: Marianela Arteché Prior, Alina González-Quevedo Monteagudo, María Caridad Menéndez Saínz.

## Financiación

La investigación fue financiada por el Ministerio de Salud Pública de Cuba

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Peña Sánchez M, González García S, González-Quevedo Monteagudo A, Bringas Sánchez G, García Benavides J, Arteché Prior M, et al. Increased C-reactive protein in acute ischemic stroke patients is age dependent. *Rev Cub Invest Bioméd* [Internet]. 2020 [ cited 27 Mar 2023 ] ; 39 (3): [aprox. e391p]. Available from: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0864-03002020000300006&lng=es.Epub01-Sep-2020](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-03002020000300006&lng=es.Epub01-Sep-2020).
- Ministerio de Salud Pública. Anuario Estadístico de Salud 2021 [Internet]. La Habana: Dirección de Registros Médicos y Estadísticas de Salud; 2022. [ cited 23 Mar 2023 ] Available from: <https://files.sld.cu/dne/files/2022/10/Anuario-Estadistico-de-Salud-2021.-Ed-2022.pdf>.
- Kamtchum-Tatuene J, Jickling GC. Blood Biomarkers for Stroke Diagnosis and Management. *Neuromolecular Med*. 2019 ; 21 (4): 344-68.
- Mengozi M, Kirkham FA, Girdwood ER, Bunting E, Drazich E, Timeyin J, et al. C-Reactive Protein Predicts Further Ischemic Events in Patients With Transient Ischemic Attack or Lacunar Stroke. *Front Immunol*. 2020 ; 11: 1403.
- Evans CR, Long DL, Howard G, McClure LA, Zakai NA, Jenny NS, et al. C-reactive protein and stroke risk in blacks and whites: The Reasons for Geographic And Racial Differences in Stroke cohort. *Am Heart J*. 2019 ; 217: 94-100.
- Rehman T, Shabbir MA, Inam-Ur-Raheem M, Manzoor MF, Ahmad N, Liu ZW, et al. Cysteine and homocysteine as biomarker of various diseases. *Food Sci Nutr*. 2020 ; 8 (9): 4696-4707.
- Concepción A, Camayd I, Nuevas L. Validación de un método para la cuantificación de homocisteína total en plasma por HPLC. *Rev Lab Clin*. 2016 ; 9 (2): 40-7.
- Concepción A, Camayd I, León Ojeda NE, García A, Martínez L, Quintana D. Diagnóstico de aciduria metilmalónica en el período 2013-2018. *Finlay* [Internet]. 2020 [ cited 31 Mar 2023 ] ; 10 (1): [aprox. 5p]. Available from: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S2221-24342020000100041&lng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2221-24342020000100041&lng=es).
- Wang S, Song X, Wang Y, Gao Y, Wu J. Elevated high-sensitivity C-reactive protein levels predict poor outcomes among patients with acute cardioembolic stroke. *Ann Palliat Med*. 2021 ; 10 (3): 2907-16.
- Huang S, Cai J, Tian Y. The Prognostic Value of Homocysteine in Acute Ischemic Stroke Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Syst Neurosci*. 2021 ; 14: 600582.
- Zeng Q, Zeng Y, Slevin M, Guo B, Shen Z, Deng B, et al. C-Reactive Protein Levels and Clinical Prognosis in LAA-Type Stroke Patients: A Prospective Cohort Study. *Biomed Res Int*. 2021 ; 2021: 6671043.
- Wang W, Gao C, Yu C, Liu S, Hou D, Wang Y, et al. No Association between Elevated Total Homocysteine Levels and Functional Outcome in Elderly Patients with Acute Cerebral Infarction. *Front Aging Neurosci*. 2017 ; 9: 70.
- Yoldas T, Gonen M, Godekmerdan A, İlhan F, Bayram E. The serum high-sensitive C reactive protein and homocysteine levels to evaluate the prognosis of acute ischemic stroke. *Mediators Inflamm*. 2007 ; 2007: 15929.
- Gajbhare PT, Juvele NI. The study of plasma homocysteine level as a risk factor for ischemic strokes in young patients. *Int J Adv Med*. 2017 ; 4 (4): 1019-25.
- Forti P, Maioli F, Arnone G, Coveri M, Pirazzoli GL, Zoli M, et al. Homocysteinemia and early outcome of acute ischemic stroke in elderly patients. *Brain Behav*. 2016 ; 6 (5): e00460.
- Fatima Y, Mohammad SR, Mohammed Z. A Study of Serum High Sensitivity C-Reactive Protein and Homocysteine Levels in Young Adults with Acute Ischemic Stroke. *NJMR*. 2020 ; 10 (2): 80-4.
- Chaudhuri JR, Mridula KR, Umamahesh M, Swathi A, Balaraju B, Bandaru VC. High sensitivity C-reactive protein levels in Acute Ischemic Stroke and subtypes: A study from a

tertiary care center. Iran J Neurol. 2013 ; 12 (3): 92-7.

18. Son MK, Lim NK, Kim HW, Park HY. Risk of ischemic stroke after atrial fibrillation diagnosis: A national sample cohort. PLoS One. 2017 ; 12 (6): e0179687.

19. Li L, Ma X, Zeng L, Pandey S, Wan R, Shen R, et al. Impact of homocysteine levels on clinical

outcome in patients with acute ischemic stroke receiving intravenous thrombolysis therapy. Peer J. 2020 ; 8: e9474.

20. Yao ES, Tang Y, Xie MJ, Wang MH, Wang H, Luo X. Elevated Homocysteine Level Related to Poor Outcome After Thrombolysis in Acute Ischemic Stroke. Med Sci Monit. 2016 ; 22: 3268-73.