

Hiperhomocisteinemia y mutación C677T de la metilentetrahidrofolato reductasa

Sr. Director:

La homocisteína se perfila como un serio candidato a factor de riesgo cardiovascular, siendo grande la expectación y debate que está provocando en toda reunión o simposio que se celebra sobre temas relacionados con la enfermedad trombotica.

Hemos leído con interés el artículo del Dr. Suárez García y colaboradores en su revista, a propósito del significado clínico de la homocisteína (1), y observamos que se hace una escueta referencia a la mutación C677T del gen de la metilentetrahidrofolato reductasa (C677T MTHFR). Nuestra intención en esta reseña es hacer una aportación al conocimiento de la biología y epidemiología de esta mutación.

Se conoce que el 73% de los individuos con niveles de homocisteína superiores a 40 micromol/litro son homocigotos para la mutación C677T MTHFR (2). En homocigosis esta mutación provoca una variante termolábil de la enzima MTHFR que presenta una actividad residual del 50% en su función de transferencia de grupos metilo en la vía de la remetilación de la homocisteína. Puesto que esta enzima usa como cofactor ácido fólico, la actividad enzimática se ve drásticamente reducida en situaciones carenciales de folatos (3-6).

Hay que tener en cuenta que la variabilidad preanalítica que afecta a la determinación de la homocisteína (7), y la multitud de factores dietéticos que pueden influir en los niveles de esta sustancia en los líquidos corporales, hacen que probablemente la valoración laboratorial relacionada con el metabolismo de la metionina más fiable a nivel individual sea el estudio de las mutaciones que se saben relacionadas con hiperhomocisteinemia. Entre éstas destaca por su frecuencia en población europea (5-15%) la mutación C677T MTHFR.

En nuestra experiencia preliminar en 62 pacientes con accidentes isquémicos cerebrovasculares agudos (ACVA) menores de 50 años o con historia personal o familiar de trombofilia (edad media 41,6 años), hemos encontrado un 17,74% de homocigotos y un 45,16% de heterocigotos para C677T MTHFR. Estos resultados indican una frecuencia génica del alelo mutante de 0,403 en una población de pacientes con ACVA y ausencia de factores de riesgo vascular clásicos (8). A primera vista, parece que esta mutación puede tener un papel de primer orden en el desarrollo de la enfermedad aterotrombotica, pero desconocemos la frecuencia génica de esta mutación en la población general, por lo que no podemos afirmar este extremo. El conocimiento de este polimorfismo nos permite explicar asociaciones familiares de fenómenos tromboticos que permanecían ocultas en nuestros estudios previos a la incorporación de las técnicas de biología molecular (8).

Varios estudios metaanalíticos concluyen que no puede considerarse C677T MTHFR como factor de riesgo independiente en patología trombotica, pero la gran variabilidad de poblaciones genéticamente distintas que abarcan y sus distintos hábitos dietéticos, hacen que se llegue a conclusiones que podrían no ser aplicables a poblaciones concretas. La heredabilidad de factores plasmáticos de sustancias relacionadas con la trombosis es muy alta, no hallándose globalmente diferencias significativas entre territorios venosos y arteriales. La heredabilidad de los niveles de homocisteína en sangre en familias con trombofilia es del 24,4% (9). Cada población, sobre la base de su herencia, hábitos y ambiente al que está sometida, tiene sus propios factores de riesgo vascular, dependientes en muchos casos de una interacción entre distintos genes entre sí y con el ambiente. Así, debemos comenzar a pensar en que, complementariamente a una "dieta mediterránea" existe una "genética mediterránea", y que la investigación de mutaciones como la C677T MTHFR puede contribuir

en gran medida al conocimiento de los factores de riesgo de nuestra población.

J. M^a Grasa Ullrich, M. Torres Gómez, B. Sánchez Marín*, M^a. T. Calvo Martín, J. A. García Erce, M. Giralt Raichs**

*Servicios de Hematología y Hemoterapia, *Neurología, y **Unidad de Genética. Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza*

1. Suárez García I, Gómez Cerezo JF, Ríos Blanco JJ, Barbado Hernández FJ, Vázquez Rodríguez JJ. La homocisteína. ¿El factor de riesgo cardiovascular del próximo milenio? *An Med Interna (Madrid)* 2001; 18: 211-7.
2. Guttomsen AB, Veland PM, Nesthus I, Nygard O, Schneede J, Vollset SE, Refsum H. Determinants and vitamin responsiveness of intermediate hyperhomocysteinemia (> or = 40 micromol/liter). The Hordaland Homocysteine Study. *J Clin Invest* 1996; 98: 2174-83.
3. Nygard O, Refsum H, Ueland PM, Vollset SE. Major lifestyle of plasma total homocysteine distribution. The Hordaland Homocysteine Study. *Am J Clin Nutr* 1998; 67: 263-70.
4. Dekou V, Gudnason V, Hawe E, Miller GJ, Stansbie D, Humphries SE. Gene-environment and gene-gene interaction in the determination of plasma homocysteine levels in healthy middle-aged men. *Thromb Haemost* 2001; 85: 67-74.
5. Frosst P, Blom HJ, Milos R, Goyette P, Sheppard CA, Matthews RG, Boers GH, den Heijer M, Kluijtmans LA, van den Heuvel LP, et al. A candidate genetic risk factor for vascular disease: a common mutation in the methylenetetrahydrofolate reductase. *Nat Genet* 1995; 10: 111-3.
6. Kluijtmans LA, van den Heuvel LP, Boers GH, Frosst P, Stevens EM, van Oost BA, den Heijer M, Trijbels FJ, Rozen R, Blom HJ. Molecular genetic analysis in mild hyperhomocysteinemia: a common mutation in the methylenetetrahydrofolate reductase gene is a genetic risk factor for cardiovascular disease. *Am J Hum Genet* 1996; 58: 35-41.
7. Aguirre C, Egurbide MV. Significado clínico de la homocisteína. *Rev Clin Esp* 2001; 201: 25-7.
8. Grasa JM, Díaz-Peiró S, Sánchez-Marín B, Torres M, Calvo MT, Montañés MA, Cortina T, Recaséns V, Lucía JF, García-Erce JA, Giralt M. Estudio preliminar de hipercoagulabilidad en pacientes con accidentes isquémicos cerebrales transitorios. *Haematologica* 2000; 85 (supl.3): 142.
9. Souto JC, Almasy L, Borrell M, Garí M, Martínez E, Mateo J, Stone WH, Blangero J, Fontcuberta J. Genetic determinants of hemostasis phenotypes in spanish families. *Circulation* 2000; 101: 1546-51.

Dolor torácico y marcada elevación enzimática. Forma de presentación de la enfermedad de Mc Ardle

Sr. Director:

Hemos leído con interés el artículo publicado en su revista de López Martín y cols. (1) "Enfermedad de Mc Ardle: descripción de cuatro hermanos con déficit de miofosforilasa". Hemos tenido la oportunidad de diagnosticar un nuevo caso en una paciente de edad avanzada, que acudió a nuestro hospital por intenso dolor torácico, objetivándose cifras muy elevadas de CPK por lo que, en un principio, se pensó en la posibilidad de patología isquémica cardíaca, y que a continuación se comenta:

Se trataba de una mujer de 64 años que ingresó por un cuadro de dolor torácico opresivo, irradiado a hombros, que no tenía relación con el ejercicio ni se modificaba con la postura y que se repitió, en varias ocasiones, sin acompañarse de cortejo vegetativo. También, refería debilidad muscular generalizada de forma episódica, pero principalmente en relación con el ejercicio. Entre sus antecedentes destacaba el hecho de ser consultada en dos ocasiones, hacía 12 y 2 años, por diversos motivos apreciándose alteraciones de enzimas musculares, a las que no se les dio mayor importancia, sin que tampoco se llegara a estudiar en ese sentido.

En la exploración física, presentaba fuerza muscular disminuída globalmente, sobre todo a nivel de la cintura pelviana y, en menor medida, en la escapular. En los datos complementarios: hemograma normal. VSG de 30 mm a la primera hora. Bioquímica: GOT 630 UVL (N: 1-37), GPT 470 UVL (N: 1-40), GGT 147 UVL (N: 1-39), CPK 4785 UVL (N: 0-170), CK-MB 12 UVL (N: 0-24), el resto de los parámetros bioquímicos, los de coagulación y las hormonas tiroideas fueron normales. Las serologías de hepatitis B, C y D fueron negativas. En diversos electrocardiogramas presentaba bradicardia sinusal. Se realizó una electromiografía en la que los hallazgos obtenidos fueron sugestivos de un proceso tipo miopatía inflamatoria. El estudio histopatológico, incluyendo examen ultraestructural (Fig. 1) de biopsia del músculo deltoides izquierdo, fue indicativo de enfermedad por depósito de glucógeno al evidenciarse cambios compatibles con miopatía glucogenósica, con ausencia de miosoforilasa, compatible con con glucogenosis tipo V- Enfermedad de Mc Ardle. Realizadas las determinaciones de mioglobina en sangre y orina, de piruvato y lactato (antes y después del ejercicio) y la prueba de sobrecarga oral de glucosa, pudimos constatar la presencia de mioglobina en orina -sin datos de insuficiencia renal ausencia de subida de lactato en sangre tras el ejercicio y una mayor tolerancia al ejercicio tras la administración oral de glucosa.

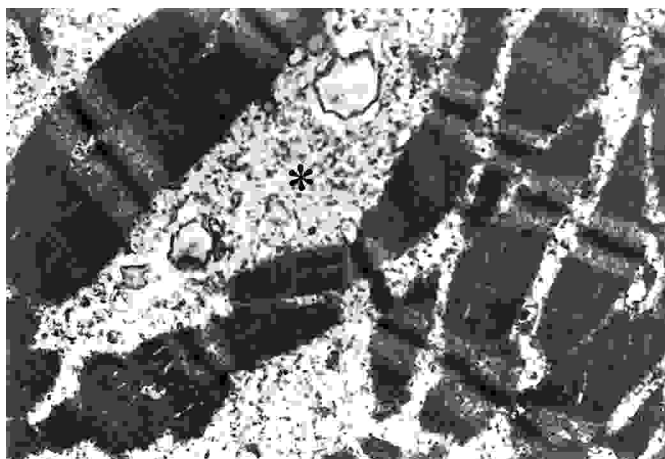


Fig. 1. Imagen ultraestructural que muestra sustitución de las miofibrillas por granulos de glucógeno (asterisco) (6000 x).

La Enfermedad de McArdle (glucogenosis tipo V) es una enfermedad poco frecuente que se origina por un déficit de miosoforilasa (2,3). Generalmente, la enfermedad se manifiesta antes de los 30 años (4,5), aunque también se han descrito en la infancia y de aparición tardía (6,7) como es nuestro caso, en el que destaca tanto la forma de presentación en lo que se refiere a la edad (aparición tardía), como a la clínica que hizo pensar, inicialmente, en infarto agudo de miocardio. No obstante, rehistoriando a la paciente, se encuentran datos clínicos y analíticos previos que hubieran podido hacer el diagnóstico años antes si se hubiese pensado en esta enfermedad.

Es conocido que esta forma de aparición tardía puede presentar alguna peculiaridad clínica como marcada debilidad muscular, ausencia de calambres, etc. (7,8). Así se detecta en el caso descrito en el que, la ausencia de anomalías electrocardiográficas en registros seriados, la escasa elevación de la CK-MB y la propia evolución de la paciente, descartaron patología isquémica coronaria y se planteó el estudio de una paciente con miopatía, siendo el resultado de la electromiografía de miopatía inflamatoria. Se barajaron otras posibilidades diagnósticas como otras miopatías metabólicas o la polimiositis (entidades con las que se con-

funde ocasionalmente) y con las que hay que establecer el diagnóstico diferencial (9) siendo definitivo, en cuanto al diagnóstico, la biopsia muscular en la que se objetivó la ausencia total de miosoforilasa.

Para concluir, en pacientes de edad avanzada con debilidad muscular y enzimas musculares elevadas, pese a su carácter excepcional de presentación, debe tenerse en cuenta la enfermedad de McArdle en el diagnóstico diferencial.

I. Rodríguez López, F. L. Lado Lado, E. Donado Budiño, S. Lojo Rocamonde*, E. Pintos Martínez**

*Servicios de Medicina Interna. *Laboratorio y **Anatomía Patológica. Complejo Hospitalario Universitario de Santiago. Departamento de Medicina. Universidad de Santiago de Compostela.*

1. López Martín A, Baños Madrid RI, García-Estañ Candela J, García Pérez B, Pérez Bautista FJ, Salmerón P. Enfermedad de Mc Ardle: descripción de cuatro hermanos con déficit de miosoforilasa. *An Med Interna (Madrid)* 2001; 18: 136-8.
2. Mc Ardle B. Myopathy due to a defect in muscle glycogen breakdown. *Clin Sci* 1951; 10: 13-33.
3. Schmidt R, Mahler R. Chronic progressive myopathy with myoglobinuria. Demonstration of a glycogenolytic defect in the muscle. *J Clin Invest* 1959; 38: 2044-58.
4. Cornelio F, Di Donato S. Myopathies due to enzyme deficiencies. *J Neurol* 1985; 232: 329-40.
5. DiMauro S, Bresolin N. Phosphorylase deficiency. En: Engel AG, Banker BQ, eds. *Myology*. Nueva York: McGraw-Hill, 1986:1585-1601.
6. Williams J, Hosking G. Type V glycogen storage disease. *Arch Dis Child* 1985; 60: 1184-6.
7. Engel WK, Eyerman EL, Williams HE. Late-onset type of skeletal-muscle phosphorylase deficiency. A new familial variety with completely and partially affected subjects. *N Engl J Med* 1963; 260: 135-7.
8. Felice KJ, Schneebaum AB, Jones HR Jr. Mc Ardle's disease with late-onset symptoms: case report and review of the literature. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992;55:407-408.
9. Formigo E, Gómez N, Ferreiro JL, Anton L. Retraso en el diagnóstico de la enfermedad de McArdle. *An Med Interna (Madrid)* 1994; 11: 136-8.

El reingreso hospitalario como medida de la calidad asistencial

Sr. Director:

Hemos leído con gran interés el artículo escrito por Alonso y cols. (1) publicado recientemente en su prestigiosa revista. En él se demuestra la relevancia del reingreso hospitalario como indicador de la calidad asistencial y evento consumidor de recursos hospitalarios. Encontramos sus resultados equiparables a las de trabajos similares llevados a cabo en nuestro Servicio, que mostraron un 25% de pacientes multingresadores (2). Al mismo tiempo, tras la revisión del artículo nos hemos planteado una serie de cuestiones que exponemos a continuación.

En primer lugar, el reingreso evitable se evaluó utilizando el AEP. Nos resulta de gran importancia determinar si al clasificar un reingreso como inadecuado se emplearon los criterios explícitos contemplados en el Manual para la Revisión (3) o fueron utilizados criterios clínicos subjetivos de acuerdo con la versión "override" del Manual, que implica una mayor amplitud de criterios para considerar adecuado el ingreso. De la misma forma, resulta importante conocer cual fue la causa más frecuente del reingreso inadecuado para elaborar estrategias de intervención con miras a evitarlo. Además sería interesante desglosar el nivel