



CARTAS AL EDITOR

Marcadores genéticos en la enfermedad cardiovascular

Genetic markers in cardiovascular disease

Señor Editor:

He leído el interesante trabajo de Canseco-Ávila et al.¹ sobre la determinación molecular de marcadores genéticos en síndromes coronarios agudos (SCA) y su relación con eventos cardiovasculares adversos que, en un bien diseñado estudio de cohorte, encontraron una asociación entre polimorfismos relacionados con hemostasia e inflamación con eventos adversos.

El papel de los marcadores genéticos en la enfermedad cardiovascular es un tema interesante sujeto a intensa investigación y polémica. Se han establecido las bases genéticas de más de 2,000 enfermedades causadas por variaciones genéticas en uno o en un reducido número de genes². Sin embargo, es más difícil la identificación del componente genético de las enfermedades crónicas más frecuentes como la cardiopatía isquémica (CI) por la compleja interrelación entre factores genéticos y ambientales².

La herencia de distintos fenotipos relacionados con la arteriosclerosis alcanza el 40-50%². La identificación de marcadores genéticos asociados con la CI puede ser útil para mejorar su prevención, el tratamiento y el conocimiento sobre el mecanismo etiopatogénico de la arteriosclerosis.

En el trabajo analizado¹ fueron marcadores de mal pronóstico al año en pacientes, con SCA, el fibrinógeno > 450 mg/dl y los leucocitos > 8,500 células/mm³. En otro estudio, Lucas-Luciardi et al.³ encontraron concentraciones significativamente superiores de fibrinógeno en sujetos con intolerancia a la glucosa, lo que sugiere la presencia de un estado protrombótico con disfunción del sistema fibrinolítico en estos pacientes. La tolerancia alterada a la glucosa asociada a otros factores de riesgo constituye el síndrome metabólico, que incrementa el riesgo cardiovascular entre 2-3 veces^{3,4}.

El fibrinógeno, una glucoproteína sintetizada principalmente en el hígado, es importante en el proceso de inflamación, arteriosclerosis y trombogénesis, lo que explica parte de su papel en el incremento del riesgo cardiovascular y, aunque no se conocen bien los mecanismos implicados, parecen tener un rol el aumento de la viscosidad sanguínea, la agregación plaquetaria y la trombosis⁵. Para ampliar sobre

estos conceptos recomiendo la revisión de Canseco-Ávila et al.⁵.

En el estudio de Lucas-Luciardi et al.³ también se encontraron concentraciones superiores del inhibidor del activador tisular de plasminógeno 1 en pacientes con tolerancia alterada a la glucosa, aunque la proteína C reactiva (PCR) no mostró diferencias significativas con el grupo control, lo que no concuerda con Canseco-Ávila et al.¹, quienes demostraron que el polimorfismo -717 AG/GG de la PCR era marcador de isquemia recurrente.

Las citocinas inflamatorias como la interleucina 6 y el factor de necrosis tumoral alfa son los principales inductores de la secreción hepática de PCR, considerado un marcador de inflamación de bajo grado con un papel en las lesiones ateroscleróticas en seres humanos⁶. Dos importantes estudios de cohorte en EE. UU., el Nurses' Health Study y Health Professionals Follow-up Study demostraron el papel de la PCR como marcador de riesgo para la enfermedad coronaria tanto en mujeres como en hombres⁷.

Ridker et al.⁸, en pacientes con SCA, encontraron que los pacientes con bajas concentraciones de PCR después del tratamiento con estatinas tuvieron un mejor pronóstico que los pacientes con altas concentraciones de la proteína, resultados similares a Nissen et al.⁹ quienes estudiaron la asociación entre la reducción de PCR con estatinas y la progresión de la aterosclerosis. Broeckel et al.¹⁰ en 1,046 personas en Europa con infarto de miocardio encontraron que un 31% de variación en las concentraciones de PCR se debía a factores genéticos, resultado que coincide con otro estudio en familias canadienses.

Zacho et al.¹¹ en una gran cohorte de 10,276 pacientes y en un estudio adicional de corte transversal de 31,992 personas encontraron que el riesgo de CI y enfermedad cerebrovascular isquémica se incrementaba 1.6 y 1.3 respectivamente en personas con concentraciones de PCR superiores a 1 mg/L al compararlas con pacientes con niveles por debajo de 1 mg/L. Las combinaciones genotípicas de 4 polimorfismos de PCR (rs1205, 1130864, rs3091244, y rs3093077) se asociaron con un incremento de PCR de hasta el 64%, con un aumento del riesgo predicho del 32% para la CI y del 25% para la enfermedad cerebrovascular, aunque estas combinaciones genotípicas no incrementaron el riesgo de enfermedad isquémica en contraste con los genotipos de apoproteína E¹¹. La asociación entre la CI y el gen APOE es más evidente; se observa que, en comparación con los individuos con el genotipo E3/E3, los

portadores del alelo E2 tienen un menor riesgo de CI, mientras que los portadores del alelo E4 tienen un exceso de riesgo [alelo ApoE2 = rs429358(T) + rs7412(T); alelo ApoE3 = rs429358(T) + rs7412(C); alelo ApoE4 = rs429358(C) + rs7412(C)]².

El papel de los genes en la CI no se limita solo a polimorfismos de base única y a las mutaciones, también se producen cambios epigenéticos como demostraron Guay et al.¹² quienes encontraron que la metilación del ADN del promotor del gen ABCA1 se asocia con CI en pacientes con hipercolesterolemia familiar.

Bibliografía

1. Canseco-Ávila LM, Jerjes-Sánchez C, Ortiz-López R, et al. Determinación molecular de marcadores genéticos en síndromes coronarios agudos y su relación con eventos cardiovasculares. *Arch Cardiol Mex.* 2013;83:8–17.
2. Elosua R, Lluís C, Lucas G. Estudio del componente genético de la cardiopatía isquémica: de los estudios de ligamiento al genotipado integral del genoma. *Rev Esp Cardiol Supl.* 2009;9:24B–38B.
3. Lucas-Luciardi H, Berman SG, Chain S, et al. Determinación de marcadores séricos de trombosis e inflamación en sujetos con intolerancia a la glucosa: evidencia de un estado protrombótico. *Arch Cardiol Mex.* 2012;82:1–6.
4. Cárdenas-Villarreal VM, López-Alvarenga JC, Bastarrachea RA, et al. Prevalencia del síndrome metabólico y sus componentes en adolescentes de la Ciudad de Monterrey, Nuevo León. *Arch Cardiol Mex.* 2010;80:19–26.
5. Canseco-Ávila LM, Jerjes-Sánchez C, Ortiz-López R, et al. Fibrinógeno. ¿Factor o indicador de riesgo cardiovascular? *Arch Cardiol Mex.* 2006;76 Supl 4:158–72.
6. Blake GJ, Ridker PM. Inflammatory bio-markers and cardiovascular risk prediction. *J Intern Med.* 2002;252:283–94.
7. Pai JK, Pischon T, Manson MJ, et al. Inflammatory markers and the risk of coronary heart disease in men and women. *New Engl J Med.* 2004;351:2599–610.
8. Ridker PM, Cannon CP, Morrow D, et al. C-reactive protein levels and outcomes after statin therapy. *New Engl J Med.* 2005;352:20–8.
9. Nissen SE, Tuzcu EM, Schoenhagen P, et al. Statin therapy, LDL, cholesterol, C-reactive protein, and coronary artery disease. *New Engl J Med.* 2005;352:29–38.
10. Broeckel U, Hengstenberg C, Mayer B, et al. A locus on chromosome 10 influences C-reactive protein levels in two independent populations. *Hum Genet.* 2007;122:95–102.
11. Zacho J, Tybjaerg-Hansen A, Jensen JS, et al. Genetically elevated C-reactive protein and ischemic vascular disease. *New Engl J Med.* 2008;359:1897–908.
12. Guay SP, Brisson D, Munger J, et al. ABCA1 gene promoter DNA methylation is associated with HDL particle profile and coronary artery disease in familial hypercholesterolemia. *Epigenetics.* 2012;7:464–72.

Pedro Enrique Miguel-Soca*

Departamento de Ciencias Básicas, Facultad de Ciencias Médicas Mariana Grajales Coello, Universidad de Ciencias Médicas, Holguín, Cuba

* Av. Lenin, n.o 4, esquina Aguilera, Holguín 80100, Cuba. Teléfono 465024.

Correo electrónico: soca@ucm.hlg.sld.cu

<http://dx.doi.org/10.1016/j.acmx.2013.08.004>

Hipertensión arterial pulmonar asociada a virus de la inmunodeficiencia humana. El tópico olvidado

Pulmonary arterial hypertension associated with human immunodeficiency virus. The forgotten topic

Sr. Editor:

La hipertensión arterial pulmonar ha sido motivo de múltiples investigaciones¹.

Durante el quinto congreso mundial de Hipertensión Arterial Pulmonar, realizado en Niza, Francia (http://www.wsph2013.com/pdf/final_program.pdf) se programaron varias conferencias donde se trataba de establecer la nueva clasificación diagnóstica y terapéutica sobre este tópico.

Es de señalar que en ninguna de las mesas redondas ni en los cientos de resúmenes de trabajos libres se consideró la hipertensión arterial pulmonar asociada al virus de la inmunodeficiencia humana como un tema a tratar.

La hipertensión arterial pulmonar asociada al virus de la inmunodeficiencia humana es una de las complicaciones no infecciosas del virus de la inmunodeficiencia humana y causa deterioro y muerte en cientos de pacientes; se ha estimado que un 0.5% de los afectados por este virus pueden padecerla² pero en poblaciones con sintomatología cardiovascular llega hasta a un 5%³.

Aun existe vacío en la fisiopatogenia de la lesión endotelial pulmonar por este virus⁴, pero si el congreso con más relevancia en este campo a nivel mundial no lo incluye dentro de su programa, varios grupos no considerarán la relevancia de la investigación de este tópico en el futuro.

Es importante que los especialistas en enfermedades respiratorias, cardíacas y en conjunto con los infectólogos propongan en los congresos venideros la revisión de este tema, para la promoción científica y el bienestar de nuestros pacientes.

Bibliografía

1. Morales-Quispe JA, Espinola-Zavaleta N, Caballero-Caballero R, et al. Evolución posquirúrgica de la hipertensión arterial