

Asociación entre el polimorfismo 4G/5G en el gen del inhibidor del activador del plasminógeno-1 (PAI-1) y el infarto agudo de miocardio con elevación del ST en pacientes jóvenes

Irma Isordia-Salas^{a,b}, Alfredo Leañós-Miranda^a, Irma M. Sainz^c, Elba Reyes-Maldonado^b y Gabriela Borrayo-Sánchez^d

^aUnidad de Investigación Médica en Trombosis, Hemostasia y Aterogénesis. Instituto Mexicano del Seguro Social. México DF. México.

^bEscuela de Ciencias Biológicas. Instituto Politécnico Nacional. México DF. México.

^cThe Sol Sherry. Thrombosis Research Center. Temple University. Philadelphia. Estados Unidos.

^dUnidad de Cuidados Intensivos Cardiovasculares. Hospital de Cardiología. Centro Medico Nacional Siglo XXI. Instituto Mexicano del Seguro Social. México DF. México.

Introducción y objetivos. Determinar la participación del polimorfismo 4G/5G en el gen del inhibidor del activador del plasminógeno tipo 1 (PAI-1) en pacientes con infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST y edad ≤ 45 años y su influencia en la regulación de la concentración plasmática de PAI-1.

Métodos. En un estudio de casos y controles se incluyó, entre enero de 2006 y marzo de 2007, a 127 pacientes consecutivos con diagnóstico de infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST ingresados a la unidad de cuidados intensivos cardiovasculares y 127 controles. Se realizó genotipificación del polimorfismo 4G/5G mediante técnica de reacción en cadena de la polimerasa-polimorfismos en la longitud del fragmento de restricción, y la determinación de la concentración plasmática de PAI-1. Todos los pacientes firmaron consentimiento informado.

Resultados. Se identificó una diferencia con significación estadística en la distribución genotípica entre los grupos ($p < 0,002$). La frecuencia del alelo 4G fue mayor en el grupo de estudio ($p = 0,032$). Se asociaron en forma independiente al infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST el alelo 4G (4G/4G + 4G/5G) (odds ratio [OR] = 2,29; intervalo de confianza [IC] del 95%, 1,12-4,68; $p = 0,022$), el tabaquismo (OR = 23,23; IC del 95%, 8,92-60,47; $p < 0,001$), el antecedente familiar de enfermedad cardiovascular (OR = 4,66; IC del 95%, 2,06-10,52; $p < 0,001$) y la hipertensión arterial (OR = 5,42; IC del 95%, 1,67-17,56; $p = 0,005$). Las concentraciones plasmáticas de PAI-1 fueron mayores en los homocigotos 4G ($p < 0,001$).

Conclusiones. Estos resultados indican que el alelo 4G es un factor independiente de riesgo de infarto agudo de miocardio en pacientes jóvenes, al igual que el taba-

quismo, la hipertensión arterial y los antecedentes hereditarios familiares de enfermedad cardiovascular.

Palabras clave: Fibrinólisis. Infarto de miocardio. Trombosis. PAI-1. Coagulación.

Association of the Plasminogen Activator Inhibitor-1 Gene 4G/5G Polymorphism With ST Elevation Acute Myocardial Infarction in Young Patients

Introduction and objectives. To investigate the role of the 4G/5G polymorphism in the plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) gene in patients with ST-elevation myocardial infarction (STEMI) aged ≤ 45 years and its influence on regulation of the plasma PAI-1 concentration.

Methods. This case-control study included 127 consecutive patients aged ≤ 45 years with a diagnosis of STEMI who were admitted to a cardiovascular intensive care unit and 127 controls recruited between January 2006 and March 2007. Participants were genotyped for the 4G/5G polymorphism using the polymerase chain reaction and restriction fragment length polymorphism analysis, and their plasma PAI-1 concentrations were measured. Informed consent was obtained from all participants.

Results. There was a significant difference in genotype distribution between the two groups ($P < .002$). The 4G allele occurred more frequently in the patient group ($P = .032$). In addition, there were significant independent associations between STEMI and the 4G allele (i.e., 4G/4G plus 4G/5G; odds ratio [OR]=2.29; 95% confidence interval [CI], 1.12-4.68; $P = .022$), smoking (OR=23.23; 95% CI, 8.92-60.47; $P < .001$), a family history of cardiovascular disease (OR=4.66; 95% CI, 2.06-10.52; $P = .001$) and hypertension (OR=5.42; 95% CI, 1.67-17.56; $P = .005$). The plasma PAI-1 concentration was higher in individuals who were homozygous for the 4G allele ($P < .001$).

Conclusions. The study findings indicate that the 4G allele is an independent risk factor for acute myocardial infarction in young patients, as are smoking, hypertension and a family history of inherited cardiovascular disease.

VÉASE EDITORIAL EN PÁGS. 347-9

Correspondencia: Dra. I. Isordia Salas.
Apartado Postal B 32. Coahuila N.º 5 México DF. CP 06703 México.
Correo electrónico: irmaisordia@yahoo.com.mx

Recibido el 11 de abril de 2008.

Aceptado para su publicación el 11 de diciembre de 2008.

Key words: Fibrinolysis. Myocardial infarction. Thrombolysis. Plasminogen activator inhibitor-1. Coagulation.

Full English text available from: www.revespcardiol.org

ABREVIATURAS

AP: angina de pecho.

IAMCEST: infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST.

PAI-1: inhibidor del activador del plasminógeno tisular tipo 1.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad cardiovascular es la causa más importante de morbilidad y mortalidad en todo el mundo y el infarto del miocardio con elevación del segmento ST (IAMCEST) es la principal causa de muerte en México¹. Aproximadamente el 9% de los nuevos eventos ocurren en sujetos menores de 45 años de edad, en quienes el componente genético se estima en un 20-60%². Se ha determinado que existe una disminución de la actividad fibrinolítica en sujetos jóvenes menores de 45 años con infarto agudo de miocardio (IAM)³.

El inhibidor del activador del plasminógeno tipo 1 (PAI-1) es el principal inhibidor fisiológico de la actividad del sistema fibrinolítico mediante la inhibición del activador del plasminógeno tisular (tPA) y del inhibidor del activador tipo urocinasa (uPA), por lo que un incremento en su concentración plasmática se asocia a eventos trombóticos⁴. El polimorfismo que consiste en una sola inserción/delección de una base guanina en la región promotora en la posición 675 da como resultado la presencia de los alelos 4G o 5G y tiene una acción reguladora de la concentración plasmática de PAI-1^{5,6}. Los individuos homocigotos para el alelo 4G (4G/4G), presentan concentraciones de PAI-1 más elevadas que los sujetos homocigotos para el alelo 5G (5G/5G); las concentraciones en individuos heterocigotos 4G/5G⁷ son intermedias. La delección del alelo (4G) produce una incapacidad de unirse a una proteína de represión transcripcional y un incremento en la expresión de PAI-1, lo cual favorece una disminución en la actividad del sistema fibrinolítico.

Los resultados acerca del riesgo del polimorfismo 4G/5G en el desarrollo del IAM son contradictorios; algunos estudios han demostrado incremento⁸⁻¹² y otros, disminución¹³ o no han podido confirmar asociación alguna¹⁴⁻¹⁶. El incremento de la concentración plasmática de PAI-1 se asocia con el aumento de mortalidad¹⁷, así como al desarrollo de un segundo IAM en pacientes menores de 45 años¹⁸.

Existen diferencias en las frecuencias alélicas del polimorfismo 4G/5G entre las diversas poblaciones del mundo, y se registra un porcentaje mayor del alelo 4G entre la asiática (59%)¹⁹ y la caucásica (51%)²⁰, española (47%)²¹, india (54%)²², mexicana (34%)²³ y africana (25%)²⁴, lo que produce también variación en la concentración plasmática de PAI-1 de una población a otra, así como su interacción con otros factores reguladores como triglicéridos, glucosa, insulina, hipertensión y tabaquismo^{25,26}; esto contribuye a diferencias en la susceptibilidad al desarrollo de enfermedades cardiovasculares entre los grupos poblacionales, y es mayor el porcentaje en amerindios (15-20%) y caucásicos (20-25%) que en africanos (1-5%)²⁷.

Debido a la baja frecuencia del alelo 4G en nuestra población y a la variabilidad de la frecuencia del polimorfismo 4G/5G, nosotros decidimos evaluar su participación en el desarrollo del IAMCEST en sujetos jóvenes (edad \leq 45 años), y la influencia en la regulación de la concentración plasmática de PAI-1.

MÉTODOS

En un diseño de casos y controles apareados por edad y sexo, incluimos a pacientes consecutivos con diagnóstico de IAMCEST ingresados a la Unidad de Cuidados Intensivos Cardiovasculares del Hospital de Cardiología del Centro Médico Nacional Siglo XXI durante el periodo de enero de 2006 a marzo de 2007.

Los criterios de diagnóstico de IAMCEST (ESC/AHA/ACC)^{28,29} fueron dolor torácico durante 20 min o más; elevación de la isoenzima MB de la creatincinasa (CK-MB) o troponinas en el percentil 99 o más, y elevación del segmento ST en dos derivaciones contiguas de 2 mm en V_{1,3} y 1 mm en el resto de las derivaciones.

Todos los pacientes firmaron hoja de consentimiento informado para participar en el estudio. El protocolo fue aprobado por el Comité de Ética y de Investigación del Instituto Mexicano del Seguro Social conforme a los principios éticos de la Declaración de Helsinki.

Formaron el grupo control los sujetos presumiblemente sanos donadores de sangre en el mismo centro médico, quienes —por Norma Oficial Mexicana (NOM-003-SSA2-1993) para la disposición de sangre humana y sus componentes con fines terapéuticos— no deben tener factores de riesgo, aunque para ambos grupos los factores de riesgo se definieron de acuerdo con ESC de la siguiente manera:

– Diabetes mellitus: sujetos con una determinación de glucemia en ayunas $>$ 126 mg/dl o con tratamiento médico previo con hipoglucemiantes.

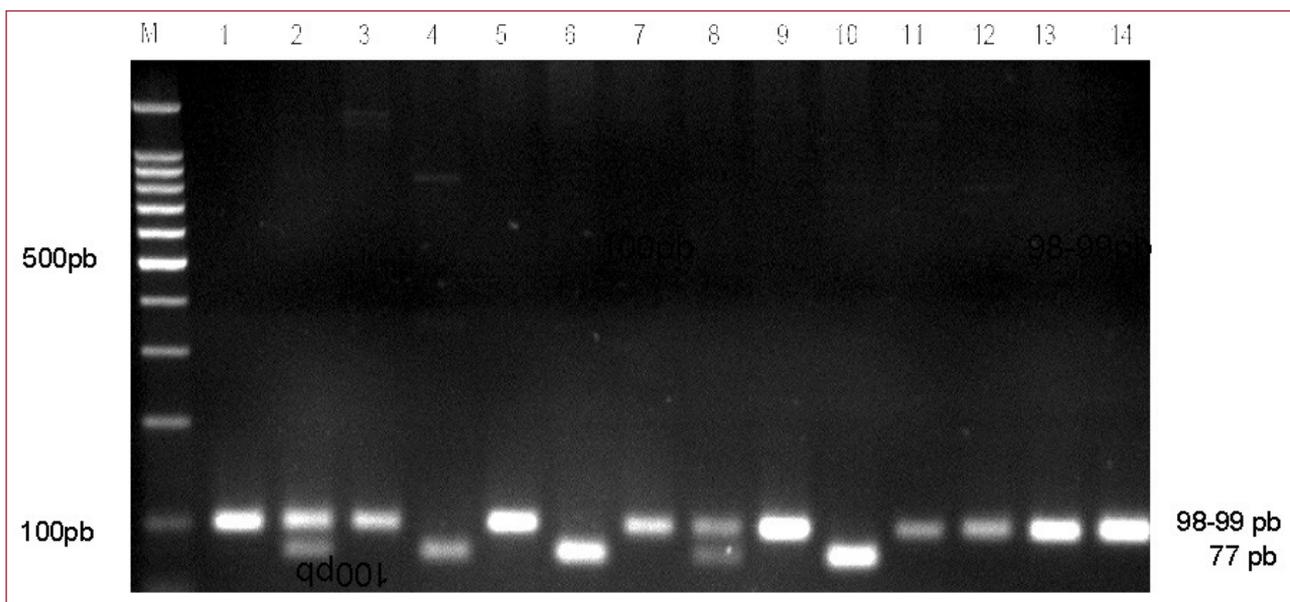


Fig. 1. Análisis del gen de inhibidor del activador del plasminógeno tipo-1 en un gel de agarosa correspondiente a la región polimórfica 4G/5G. M representa el marcador de peso molecular 100 pb; las líneas 1, 3, 5, 7, 9, 11 y 13 representan el fragmento polimórfico amplificado correspondiente a 99-98 pb. Las líneas 4, 6 y 10 representan fragmentos del producto amplificado digerido por la enzima BslI (77, 22 pb), correspondientes al genotipo 5G/5G; las líneas 2 y 8 representan fragmentos del producto amplificado digeridos (98, 77, 22 pb), correspondientes al genotipo 4G/5G y las líneas 12 y 14 representan fragmentos del producto amplificado (98 pb) correspondientes al genotipo 4G/4G.

– Dislipemia: concentraciones de colesterol > 200 mg/dl o tratamiento médico establecido.

– Hipertensión arterial sistémica: cuantificación de presión arterial sistólica de 140 mmHg y diastólica de 90 mmHg o tratamiento médico antihipertensivo previamente establecido.

Se excluyó a los pacientes con enfermedades tromboticas conocidas, valvulopatías y cardiopatías congénitas asociadas conocidas.

Determinación de la concentración plasmática de PAI-1

Se obtuvo la muestra sanguínea 6 semanas tras el IAMCEST, con un mínimo de estasis en un tubo conteniendo citrato como anticoagulante, en un horario de las 8.00 a las 9.00 para evitar variaciones debidas al ritmo circadiano. La muestra fue centrifugada a 3.000 g durante 25 min a 4 °C para evitar contaminación del plasma con plaquetas. Se almacenó en alícuotas de 0,5 ml a -70 °C hasta su uso. La concentración plasmática de PAI-1 se determinó mediante técnica inmunoenzimática (ELISA) (Coaliza PAI-1, Chromogenix, Milán, Italia).

Determinación genotípica

El ADN genómico se obtuvo de sangre periférica (concentrado leucocitario), utilizando un

equipo comercial QIAamp DNA Blood mini kit (QIAGEN, Hilden, Alemania), acorde a las instrucciones del fabricante. La genotipificación del polimorfismo 4G/5G en el promotor del PAI-1 se realizó mediante la amplificación con técnica de reacción en cadena de la polimerasa (PCR), con los siguientes oligonucleótidos: 5'-CACAGAGAGAGTCTGGCCACGT-3' (*sense*) y 5' CCAACAGAGGACTCTTGGTCT-3' (*antisense*)³⁰. La amplificación se realizó en un volumen final de 50 µl, 0,06 mol de cada nucleótido, 1 U de Taq ADN polimerasa, 1,5 mmol de MgCl₂ y 0,1 mmol de cada dNTP (Promega, Madison, Wisconsin, Estados Unidos), bajo las siguientes condiciones térmicas: desnaturalización inicial a 94 °C por 3 min, seguido por 30 ciclos (desnaturalización a 94 °C de 30 s, una alineación a 60 por 30 s, y una extensión a 72 °C por 30 s), seguidos de una extensión lineal por 1 min a 72 °C. Se obtuvo un producto amplificado de 99 pb (5G) y 98 pb (4G). El producto fue restringido mediante la adición de 1 U de la enzima específica Bsl I (New England Biolabs, Beverly, Massachusetts, Estados Unidos) a 25 µl del producto amplificado e incubado a 55 °C para asegurar su completa restricción. Los fragmentos de ADN fueron separados mediante electroforesis de un gel de agarosa al 4% (BIO-RAD laboratorios Hercules, California, Estados Unidos) y teñido mediante bromuro de etidio (fig. 1). Las muestras se realizaron por duplicado en todos

TABLA 1. Comparación de las variables clínicas y demográficas entre casos y controles

Variable	Casos (n = 127)	Controles (n = 127)	p
Edad (años)	40 ± 4,6	40 ± 4,1	0,53 ^a
Varones (%)	83,3	82,6	NS
IMC	28,1 ± 3,4	27,1 ± 3,9	0,50 ^a
Tabaquismo (%)	65,8	13,3	< 0,001 ^b
Hipertensión (%)	43,6	9,4	< 0,001 ^b
Diabetes mellitus (%)	36	7,8	< 0,001 ^b
Dislipemia (%)	47,6	8,6	< 0,001 ^b
Historia familiar de enfermedad arterial coronaria (%)	42,5	11,8	< 0,001 ^b
Localización del infarto de miocardio (%)			
Pared anterior	38,6		
Pared inferior	59,8		
Posterolateral	1,6		
Tipo de infarto (%)			
Con elevación del ST	100		
Historia de angina de pecho	Ausente		
Creatinina	0,91 ± 0,37	0,83 ± 0,27	0,13 ^a

^aPrueba de la t de Student.

^bPrueba de la χ^2 .

Los valores expresan media ± desviación estándar, salvo que se indique otra cosa.

los casos para confirmar los resultados y algunas fueron secuenciadas.

Análisis estadístico

Las variables continuas se expresan como medias ± desviación estándar; las variables categóricas, en porcentajes. Las diferencias con significación estadística entre las variables continuas se determinaron mediante la prueba de la t de Student y entre las variables categóricas, mediante la prueba de la χ^2 . La significación estadística o diferencia entre las medias de las concentraciones plasmáticas de PAI-1 entre los genotipos se determinaron mediante el análisis de varianza (ANOVA). El riesgo independiente se estimó con *odds ratio* (OR) con intervalo de confianza (IC) del 95% entre los factores de riesgo cardiovasculares convencionales y la presencia del polimorfismo 4G/5G mediante el análisis de regresión logística. Se consideró que había diferencia estadística cuando el valor de p fue $\leq 0,05$. El análisis estadístico se realizó mediante el paquete estadístico SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) versión 13 (SPSS Inc, Chicago, Illinois, Estados Unidos) y EpiInfo versión 3.3.2. 2005.

RESULTADOS

Estudiamos 127 casos con diagnóstico de IAMCEST y 127 controles de edad ≤ 45 años apareados por edad y sexo. Encontramos una alta prevalencia de factores de riesgo convencionales en el grupo de casos. Las variables asociadas al IAMCEST fueron tabaquismo —OR = 12,64 (IC

del 95%, 6,46-25)—, hipertensión —OR = 5,63 (IC del 95%, 2,68-12,01)—, diabetes mellitus —OR = 5,58 (IC del 95%, 2,52-12,63)—, dislipemia —OR = 5,79 (IC del 95%, 2,69-12,68)— y antecedente familiar de enfermedad cardiovascular —OR = 5,52 (IC del 95%, 2,78-11,09)—. La distribución de la localización del IAM se muestra en la tabla 1.

En el grupo de casos encontramos que el genotipo más frecuente fue el heterocigoto 4G/5G (50,4%), seguido del homocigoto para 5G (42,5%); el menor fue el homocigoto 4G (7,1%). La frecuencia alélica en el grupo de IAMCEST fue para el alelo 4G (32,3%) y (67,7%) para el alelo 5G. En el grupo control el genotipo 4G/4G fue del 13,4%; el 4G/5G, el 30%, y el 5G/5G, el 56,6%. La frecuencia del alelo 5G fue del 71,6% en el grupo control. Se identificó una diferencia con significación estadística en la distribución genotípica ($p < 0,002$), pero no se identificó una diferencia con significación estadística en la frecuencia alélica entre los pacientes con IAMCEST y el grupo control ($p = 0,46$). En el análisis univariable se identificó riesgo de IAMCEST en los sujetos portadores del alelo 4G (4G/4G y 4G/5G) comparado con los homocigotos para el alelo 5G (5G/5G), con OR = 1,77 (IC del 95%, 1,04-3) (tabla 2). No se encontró significación estadística entre las medias del porcentaje de fracción de eyección del ventrículo izquierdo ($p = 0,58$).

La concentración de creatinina (CK) estuvo en una media de 956 ± 767 U/l en los sujetos portadores del alelo 5G, mientras que en los portadores del alelo 4G fue 1.756 ± 1.661 U/l ($p = 0,01$). La concentración de troponina I (TnI) fue una media de $8,5 \pm 8,4$ ng/dl en los sujetos portadores del alelo

TABLA 2. Distribución del genotipo 4G/5G y frecuencia alélica del polimorfismo en el gen del PAI-1 entre ambos grupos

	Casos (n = 127)	Controles (n = 127)	p*
Genotipo, n (%)			
4G/4G + 4G/5G	73 (57,48)	55 (43,3)	0,032
5G/5G	54 (42,52)	72 (56,7)	
4G/4G	9 (7,1)	17 (13,4)	0,024
4G/5G	64 (50,4)	38 (30)	
5G/5G	54 (42,5)	72 (56,6)	
Frecuencia alélica, n (%)			0,461
4G	82 (32,3)	72 (28,4)	
5G	172 (67,7)	182 (71,6)	

PAI-1: inhibidor del activador del plasminógeno tipo 1.

*Prueba de la χ^2 .

5G, mientras que los sujetos portadores del alelo 4G fue $15,6 \pm 13,08$ ng/dl ($p = 0,05$). En cuanto al estado inflamatorio, la concentración de fibrinógeno fue mayor en los sujetos portadores del alelo 4G (585 ± 187 mg/dl) que en los individuos con el alelo 5G (471 ± 133 mg/dl) ($p = 0,02$). La cifra de leucocitos en los sujetos del grupo 4G fue 10.754 ± 2.232 y en los del grupo 5G, 10.436 ± 3.113 ($p = 0,64$). En cuanto a la reperfusión, se efectuó un total de 38 procedimientos de angioplastia coronaria transluminal percutánea (ACTP), de los cuales 24 se llevaron a cabo en sujetos portadores del alelo 5G; se consideró exitosos a 21 (87,5%), mientras que se efectuaron 14 en sujetos portadores del alelo 4G, 8 (57,1%) en forma exitosa ($p = 0,05$) (tabla 3).

En el análisis multivariable de regresión logística, cuatro variables mantuvieron su independencia como factores de riesgo de IAMCEST: ser portador del alelo 4G (4G/4G+4G/5G), el tabaquismo y el antecedente de enfermedad cardiovascular e hipertensión arterial (tabla 4).

Los sujetos homocigotos para 4G mostraron concentraciones mayores que los sujetos homocigotos para el alelo 5G. Las máximas concentraciones de PAI-1 se identificaron en los portadores homocigotos para el alelo 4G ($74,8 \pm 11,7$ ng/100 ml), mientras que para los heterocigotos 4G/5G fueron $51,2 \pm 10,9$ ng/ml, y las más bajas fueron las de los heterocigotos del alelo 5G ($39,2 \pm 7,74$ ng/ml) ($p < 0,001$).

Se realizó un análisis de asociación de los factores de riesgo con los valores de PAI-1 identificando el tercer tercil de mayor riesgo en comparación con los dos terciles inferiores con diferencias respecto a la hipertensión ($p = 0,05$), el tabaquismo ($p = 0,02$) y el alelo 4G ($p = 0,01$). En un análisis de regresión logística obtuvieron significación estadística el alelo 4G (OR = 5,52; IC del 95%, 2,08-17,05; $p = 0,001$) y

TABLA 3. Impacto clínico del alelo 4G en pacientes de edad ≤ 45 años con IAMCEST

	Alelo 4G	Alelo 5G	p
Estimación del tamaño del infarto			
FEVI (%)	$44,7 \pm 8,5$	$44,3 \pm 9,6$	0,58 ^a
Creatinina (U/l)	1.756 ± 1.661	956 ± 767	0,01 ^a
Troponina (ng/dl)	$15,6 \pm 13,08$	$8,5 \pm 8,4$	0,05
Estado inflamatorio			
Leucocitos/ μ l	10.754 ± 2.232	10.436 ± 3.113	0,64 ^a
Fibrinógeno (mg/dl)	585 ± 187	471 ± 133	0,02 ^a
Tipo de reperfusión			
ACTP realizadas, n	14	24	
ACTP con éxito, n (%)	8 (57,1)	21 (87,5)	0,05 ^b

ACTP: angioplastia coronaria transluminal percutánea.

^aPrueba de la t de Student.^bPrueba de la χ^2 .**TABLA 4. Odds ratio (OR) ajustada de infarto de miocardio para el alelo 4G**

Variable	OR(IC del 95%)	p
Diabetes mellitus	1,26 (0,40-3,97)	0,69
Dislipemia	0,87 (0,27-2,77)	0,82
Alelo 4G	2,29 (1,12-4,68)	0,022
Hipertensión	5,42 (1,67-17,56)	0,005
Tabaquismo	23,23 (8,92-60,47)	< 0,001
Antecedentes familiares	4,66 (2,06-10,52)	< 0,001

IC: intervalo de confianza.

el tabaquismo (OR = 5,05; IC del 95%, 1,82-12,24; $p = 0,002$).

DISCUSIÓN

La etiología de la enfermedad cardiovascular es multifactorial, y destacan factores genéticos y ambientales. Un incremento en los valores de PAI-1 en placas aterosclerosas vulnerables asociado a una respuesta inflamatoria aumentada puede ser la mezcla necesaria para un fenómeno aterotrombótico, como es el IAMCEST, en pacientes jóvenes en quienes se espera encontrar lesiones inicialmente no obstructivas. Estudios previos han demostrado una asociación entre la presencia del polimorfismo 4G/5G en la región promotora del gen PAI-1 y el desarrollo de IAM^{9,17,18}; sin embargo, esto no ha sido corroborado por otros investigadores^{12,15}, lo que ha originado resultados controvertidos al respecto. En nuestro conocimiento, éste es el primer estudio realizado en nuestra población que evalúa la participación del polimorfismo 4G/5G en pacientes de edad ≤ 45 años con IAMCEST.

En la mayoría de las poblaciones estudiadas en el mundo, la frecuencia mayor corresponde

al alelo 4G, en comparación con el alelo 5G. Sin embargo, en los sujetos de nuestro grupo control, pudimos observar una frecuencia del alelo 4G del 28%, una de las más bajas reportadas en comparación con las identificadas en otras series, pero similar a la descrita en la población afroamericana²⁴ (25%) y japonesa (30%)³¹. La baja frecuencia del alelo 4G obtenida en nuestro estudio en el grupo control concuerda con los resultados previamente obtenidos por Ruiz-Quezada et al²³. La población incluida en nuestro estudio (mestiza mexicana) es una mezcla étnica indígena, negra y española, lo que podría explicar la diferencia obtenida entre la frecuencia alélica en nuestra población y las otras poblaciones estudiadas.

Nuestros resultados demuestran que el alelo 4G es un factor de riesgo para el desarrollo de IAMCEST, en concordancia con publicaciones previas⁸⁻¹². Sin embargo, difiere de los resultados obtenidos en otras poblaciones^{32,33}, en sujetos jóvenes (≤ 45 años) o sólo representó un riesgo moderado en sujetos con antecedentes de tabaquismo²².

También se ha demostrado variabilidad en las concentraciones plasmáticas de PAI-1 en los diferentes grupos étnicos en todo el mundo^{5,7,14}, que en algunas razas están determinadas por el polimorfismo 4G/5G¹⁴, mientras que en otras influyen factores ambientales como el tabaquismo³⁴, componentes del síndrome metabólico como la dislipemia, la obesidad y las concentraciones de insulina³⁵, o la interacción de ambos^{36,37}, que representa un incremento del riesgo de enfermedad cardiovascular. Festa et al²⁵ demostraron previamente que las diferencias étnicas en la distribución del polimorfismo 4G/5G son determinantes en las concentraciones plasmáticas circulantes de PAI-1. En el presente estudio, los sujetos homocigotos para el alelo 4G (4G/4G) obtuvieron las mayores concentraciones plasmáticas de PAI-1, mientras que las intermedias se observaron en los sujetos heterocigotos (4G/5G) y la menores, en homocigotos del alelo 5G (5G/5G), por lo que la interacción con otros factores de riesgo tradicionales es necesaria para el desarrollo de IAMCEST. De ahí la importancia de identificar esta combinación como una estrategia de prevención primaria, desde etapas tempranas de la vida. El tabaquismo en pacientes jóvenes portadores del alelo 4G puede tener mayor impacto en la frecuencia del IAM, por lo que las campañas para el abandono tabáquico en este grupo de pacientes deberían intensificarse y podría planearse realizar estudios de escrutinio en estos pacientes.

En nuestro estudio las concentraciones plasmáticas de PAI-1 6 semanas después fueron más elevadas en los sujetos con alelo 4G, tal como publicaron Serrano Ríos et al³⁸, en pacientes con síndrome metabólico. Dicho incremento se ha

asociado con IAM, y aunque desciende en forma progresiva, persisten elevados hasta 6 meses, como demostraron Panahloo et al³⁹, por lo que esto coincide con lo propuesto por Sobel et al⁴⁰ en que la sobreexpresión de PAI-1 produce una disminución del contenido de fibras lisas musculares en la placa aterosclerosa, lo que origina una disminución en el colágeno y las proteínas de la matriz extracelular, con decremento en la resistencia en el ateroma, y así se produce el desarrollo de una placa vulnerable, su rotura y con ello el IAM. Shindo et al⁴¹ demostraron un incremento significativo en la expresión de PAI-1 en el ateroma de pacientes con IAM, comparados con los pacientes con angina de pecho estable, por lo que los valores de PAI-1 incrementados pueden ser parte de los factores desencadenantes del IAM. Por otra parte, el incremento en las concentraciones de PAI-1 favorece un estado de hipofibrinólisis mediante la inhibición del activador del plasminógeno tisular (tPA) y con ello una disminución en la transformación de plasminógeno a plasmina; esta enzima es clave en la regulación del sistema fibrinolítico⁴.

De esta manera podríamos hipotetizar que la presencia del alelo 4G se asocia a las altas concentraciones de PAI-1 y con ello dos mecanismos favorecen el infarto: placa vulnerable y disminución de la fibrinólisis, lo que cobra interés en pacientes jóvenes como una explicación de los mecanismos fisiopatológicos del IAMCEST.

CONCLUSIONES

El alelo 4G es un factor independiente de aparición de IAMCEST en sujetos jóvenes, al igual que los factores de riesgo tradicionales, por lo que identificar este y otros factores podría ser útil en la prevención primaria. Los valores de PAI-1 son más elevados en pacientes con el alelo 4G, por lo cual pudiera ser factor desencadenante del IAMCEST.

AGRADECIMIENTOS

El autor agradece por el apoyo económico al Fondo para el Fomento de la Investigación FOFOI-IMSS, México (FP 2005/1/I/174 para I.I.S.), (2005/6/1/444 para I.I.S.) y a la Secretaría de Investigación y Posgrado (SIP) 20060622.

BIBLIOGRAFÍA

1. Instituto Nacional de Estadística, Geografía e Informática. Disponible en: www.inegi.org.mx
2. Kraus WE. Genetic approaches for the investigation of genes associated with coronary heart disease. *Am Heart J.* 2000;140:S27-35.
3. Mannucci PM, Bernardinelli L, Foco L, Galli M, Ribichini F, Tubaro M, et al. Tissue plasminogen activator antigen

- is strongly associated with myocardial infarction in young women. *J Thromb Haemost.* 2005;3:280-6.
4. Kholer HP, Grant PJ. Plasminogen-activator inhibitor type 1 and coronary artery disease. *N Engl J Med.* 2000;342:1792-801.
 5. Nordt TK, Lohrmann J, Bode C. Regulation of PAI-1 expression by genetic polymorphism. Impact on atherogenesis. *Thromb Res.* 2001;103 Suppl 1:S1-5.
 6. Eriksson P, Kallin B, Van't Hooft FM, Bavenholm P, Hamsten A. Allele-specific increase in basal transcription of the plasminogen-activator inhibitor 1 gene is associated with myocardial infarction. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1995;92:1851-5.
 7. Dawson S, Hamsten A, Wiman B, Henney A, Humphries S. Genetic variation at the plasminogen activator inhibitor-1 locus is associated with altered levels of plasma plasminogen activator inhibitor-1 activity. *Arterioscler Thromb.* 1991;11:183-90.
 8. Boeckoldt SM, Bijsterveld NR, Moon AH, Levi M, Buller HR, Peters RJ. Genetic variation in coagulation and fibrinolytic protein and their relation with acute myocardial infarction: a systematic review. *Circulation.* 2001;104:3064-8.
 9. Iacoviello L, Burzotta F, Di Castelnuovo A, Zito F, Marchioli R, Donati MB. The 4G/5G polymorphism of PAI-1 promoter gene and the risk of myocardial infarction: a meta-analysis. *Thromb Haemost.* 1998;80:1029-30.
 10. Juhan-Vague I, Pyke SD, Alessi MC, Jespersen J, Haverkate F, Thompson SG. Fibrinolytic factors and the risk of myocardial infarction or sudden death in patients with angina pectoris. ECAT Study Group. European Concerted Action on Thrombosis and Disabilities. *Circulation.* 1996;94:2057-63.
 11. Margaglione M, Cappucci G, Colaizzo D, Giuliani N, Vecchione G, Grandone E, et al. The PAI-1 gene locus 4G/5G polymorphism is associated with a family history of coronary artery disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1998;18:152-6.
 12. Collet JP, Montalescot G, Vicaut E, Ankri A, Walylo F, Lesty C, et al. Acute release of plasminogen activator inhibitor-1 in ST-segment elevation myocardial infarction predicts mortality. *Circulation.* 2003;108:391-4.
 13. Hindorf LA, Schwartz SM, Siscovick DS, Psaty BM, Longstreth WT Jr, Reiner AP. The association of PAI-1 promoter 4G/5G insertion/deletion polymorphism with myocardial infarction and stroke in young women. *J Cardiovasc Risk.* 2002;9:131-7.
 14. Ye S, Green FR, Scarabin PY, Nicaud V, Bara L, Dawson SJ, et al. The 4G/5G genetic polymorphism in the promoter of the plasminogen activator inhibitor-1 gene is associated with differences in plasma PAI-1 activity but not with risk of myocardial infarction in the ECTIM study. *Etude CasTemoins de l'infarctus du Myocarde.* *Thromb Haemost.* 1995;74:837-41.
 15. Ding J, Nicklas BJ, Fallin MD, De Rekeneire N, Kritchevsky SB, Pahor M, et al. Plasminogen activator inhibitor type 1 gene polymorphisms and haplotypes are associated with plasma plasminogen activator inhibitor type 1 levels but not with myocardial infarction or stroke. *Am Heart J.* 2006;152:1109-15.
 16. Ridker PM, Hennekens CH, Lindpaintner K, Stampfer MJ, Miletich JP. Arterial and venous thrombosis is not associated with the 4G/5G polymorphism in the promoter of the plasminogen activator inhibitor gene in a large cohort of US men. *Circulation.* 1997;95:59-62.
 17. Hamsten A, Wiman B, De Faire U, Blomback M. Increased plasma levels of a rapid inhibitor of tissue plasminogen activator in young survivors of myocardial infarction. *N Engl Med.* 1985;313:1557-63.
 18. Nilsson JB, Boman K, Jansson JH, Nilsson T, Näslund U. The influence of acute-phase levels of haemostatic factors on reperfusion and mortality in patients with acute myocardial infarction treated with streptokinase. *J Thromb Thrombolysis.* 2008;26:188-95.
 19. Wang AY, Poon P, Lai FM, Yu L, Choi PC, Lui SF, et al. Plasminogen activator inhibitor-gene polymorphism 4G/4G genotype and lupus nephritis and lupus in Chinese patients. *Kidney Int.* 2001;59:1520-8.
 20. Mansfield MW, Stickland MH, Grant PJ. PAI-concentrations in first-degree relatives of patients with non-insulin dependant diabetes: metabolic and genetic associations. *Thromb Haemost.* 1997;77:357-61.
 21. Tassies D, Espinosa G, Muñoz-Rodríguez FJ, Freire C, Cervera R, Monteagudo J, et al. The 4G/5G polymorphism of the type 1 plasminogen activators inhibitor gene and thrombosis in patients with antiphospholipid syndrome. *Arthritis Rheum.* 2000;43:2349-58.
 22. Pegoraro RJ, Ranjith N. Plasminogen activator inhibitor type 1 (PAI-1) and platelet glycoprotein IIIa (PGIIIa) polymorphisms in young Asian Indians with acute myocardial infarction. *Cardiovasc J South Afr.* 2005;16:266-70.
 23. Ruiz-Quezada S, Vázquez-Del Mercado M, Parra-Rojas I, Rangel Villalobos H, Best-Aguilera C, Sanchez-Orozco LV, et al. Genotype and allele frequency of PAI-1 promoter polymorphism in healthy subjects from the west of Mexico. Association with biochemical and hematological parameters. *Ann Genet.* 2004;47:155-62.
 24. Hooper WC, Lally C, Austin H, Renshaw M, Dilley A, Wenger NK, et al. The role of the t-PAI/D and PAI-1 4G/5G polymorphisms in African-American adults with a diagnosis of myocardial infarction or venous thromboembolism. *Thromb Res.* 2000;99:223-30.
 25. Boncoraglio GB, Bodini A, Brambila C, Carriero MR, Ciusani E, Parati EA. An Effect of the PAI-1 4G/4G polymorphism on cholesterol levels may explain conflicting association with myocardial infarction and stroke. *Cerebrovasc Dis.* 2006;22:191-5.
 26. Juhan-Vague I, Morange PE, Frere C, Aillaud MF, Alessi MC, Hawe E, et al. HIFMECH Study Group. The plasminogen activator inhibitor-1 -675 4G/5G genotype influences the risk of myocardial infarction associated with elevated plasma proinsulin and insulin concentrations in men from Europe: the HIFMECH study. *J Thromb Haemost.* 2003;1:2322-9.
 27. Walker ARP, Sareli P. Coronary heart disease: outlook for Africa. *JR Soc Med.* 1997;90:23-7.
 28. Alpert JS, Thygesen K, Antman E, Bassand JP. Myocardial infarction redefined —A consensus document of the Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the Redefinition of Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol.* 2000;36:959-69.
 29. Ferguson JL, Beckett GJ, Stoddart M, Walker SW, Fox KA. Myocardial infarction redefined: the new ACC/ESC definition, based on cardiac troponin, increases the apparent incidence of infarction. *Heart.* 2002;88:343-7.
 30. Margaglione M, Grandone E, Cappucci G, Colaizzo D, Giuliani N, Vecchione G, et al. An alternative method for PAI-1 promoter polymorphism (4G/5G) typing. *Thromb Haemost.* 1997;77:605-6.
 31. Sugano T, Tsuji H, Masuda H, Nakagawa K, Mishimura H, Kasahara T, et al. Plasminogen activator inhibitor-1 promoter 4G/5G genotype is not a risk factor for myocardial infarction in a Japanese population. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 1998;9:201-4.
 32. Sampaio MF, Hirata MH, Hirata RD, Santos FC, Piciotti R, Luchessi AD, et al. AMI is associated with polymorphisms in the NOS3 and FGB but not in PAI-1 genes in young adults. *Clin Chim Acta.* 2007;377:154-62.
 33. Junker R, Heinrich J, Schutle H, Tataru M, Köhler E, Schönfeld R, et al. Plasminogen activator inhibitor-1 4G/5G polymorphism and factor V Q506 mutation are not associated with myocardial infarction in young men. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 1998;9:597-602.
 34. Eliasson M, Asplund K, Ervin PE, Lundblad D. Relationship of cigarette smoking and snuff dipping to plasma fibrinogen, fibrinolytic variables and serum insulin: The Northern Sweden MONICA Study. *Atherosclerosis.* 1995;113:41-53.
 35. Henry M, Tregouet DA, Alessi MC, Aillaud MF, Visvikis S, Siest G, et al. Metabolic determinants are much more

- important than genetic polymorphism in determining the PAI-1 and antigen plasma concentrations: a family study with part of the Stanislas Cohort. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1998;18:84-91.
36. Burzotta F, Di Castelnuovo A, Amore C, D'Orazio A, Donati MB, Iacoviello L. The role of 4G/5G polymorphism in the regulation of plasma levels of PAI-1; a model of interaction between genetic and environmental factors. *Cardiologia.* 1998;43:83-8.
 37. Naran NH, Chetty N, Crowther NJ. The influence of metabolic syndrome components on plasma PAI-1 concentration is modified by the PAI-1 4G/5G genotype and ethnicity. *Atherosclerosis.* 2008;196:155-63.
 38. Serrano Ríos M. The 4G/4G PAI-1 genotype is associated with elevated plasma PAI-1 levels regardless of variables of the metabolic syndrome and smoking status. A population-based study in Spanish population. *Diab Obes Metab.* 2007;9:134-6.
 39. Panahloo A, Mohamed-Ali V, Gray RP, Humphries SE, Yudkin JS. Plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) activity post myocardial infarction: the role of acute reactants, insulin-like molecules and promoter (4G/5G) polymorphism in the PAI-1 gene. *Atherosclerosis.* 2003;168:297-304.
 40. Sobel BE, Taatjes DJ, Schneider DJ. Intramural plasminogen activator inhibitor type-1 and coronary atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2003;23:1979-89.
 41. Shindo J, Ishibashi T, Kijima M, Nakazato K, Nagata K, Yokoyama K. Increased plasminogen activator inhibitor-1 and apolipoprotein (a) in coronary atherectomy specimens in acute coronary syndromes. *Coron Artery Dis.* 2001;2:573-9.