

Implantación de *stent* coronario y reestenosis. ¿Puede predecirse examinando los genes?

Enrique Galve

Servei de Cardiologia. Hospital General Universitari Vall d'Hebron. Barcelona.

angiotensina II / arteriosclerosis / complicaciones postoperatorias / enzima convertidora de angiotensina / estenosis coronaria / factores de riesgo / genética molecular / genotipos / implante de Stent / prevención secundaria

Durante la segunda mitad de este siglo, un sinnúmero de estudios nos ha enseñado que los factores de riesgo de aterosclerosis son la edad, el tabaquismo, la hipertensión arterial, las concentraciones elevadas de colesterol LDL, las concentraciones bajas de colesterol HDL, la diabetes mellitus, la vida sedentaria, la obesidad y los antecedentes familiares. Pero, al mismo tiempo, estudios epidemiológicos como el de Framingham han puesto de manifiesto que un individuo varón de 50 años sin los factores de riesgo previamente mencionados tiene un riesgo de presentar un episodio isquémico coronario en los próximos 10 años del 6%¹, de lo que puede deducirse que existen otros factores no detectables en un examen clínico simple. De entre estos factores de riesgo desconocidos hasta el momento, la genética molecular con el estudio de variaciones en el mapa génico ha saltado recientemente a la palestra, en un intento de explicar las diferentes susceptibilidades de los individuos. Hemos de aceptar que las enfermedades cardiovasculares tienen un origen multifactorial, en el que se funden factores ambientales y genéticos, por lo que constituye un auténtico desafío determinar la interrelación y el relativo peso específico de cada uno de ellos.

Podría considerarse que el conocimiento científico de la genética humana arrancó hace 90 años, cuando en 1909 Sir Archivald Garrod propuso que el error metabólico alcaptonuria tenía una base genética. No obstante, el gran avance de la genética ocurrió en la década de los setenta, cuando el desarrollo de la tecnología del ADN recombinante permitió un rápido avance en el conocimiento de la estructura y función de los genes humanos. Más recientemente nace el proyecto Genoma Humano, cuando la comunidad científica se convence de la necesidad de conocer y completar el

mapa genético y físico de nuestra especie. No cabe duda de que las enfermedades genéticas tienen y tendrán un gran impacto sobre nuestra sociedad. Hoy día se cree que de cada 1.000 nacidos vivos, 12 presentan un trastorno monogénico (un único gen implicado), mientras que de 25 a 30 tendrán en algún momento un trastorno de naturaleza multifactorial o poligénica (varios genes implicados). Pero esto no acaba aquí, puesto que se sabe que, como ya se ha comentado, en muchos casos la enfermedad nacerá por la conjunción de una predisposición hereditaria más un factor ambiental, es decir, influencias externas llevarán a la enfermedad a aquellos genotipos predispuestos a ella².

Entre uno y dos de cada 200 pares de bases en el ADN humano es polimórfico. La mayoría de polimorfismos no tienen trascendencia en el fenotipo, otra pequeña parte de ellos es la causa de las diferencias raciales y de la individualidad humana, otra de la susceptibilidad a determinadas enfermedades como hipertensión, cáncer o enfermedades mentales y sólo otra pequeña parte tiene efectos profundos sobre el fenotipo, en lo que se denominan enfermedades monogénicas.

En el estudio de las alteraciones genéticas relacionadas con las enfermedades cardiovasculares, los marcadores genéticos ligados al sistema renina-angiotensina han merecido especial atención. La enzima convertidora de la angiotensina (ECA) se encuentra principalmente en las células del endotelio y desempeña un papel en el sistema renina-angiotensina, catalizando el paso de angiotensina I a angiotensina II. Cuando se piensa en el sistema renina-angiotensina, se piensa en hipertensión y en insuficiencia cardíaca, pero el papel fisiopatológico del sistema es mucho más amplio. El efector final del sistema es la angiotensina II. Este péptido neurohormonal tiene un importante papel en la fisiología cardiovascular, no sólo por sus propiedades vasoactivas, harto conocidas, sino también por sus propiedades proliferativas. En efecto, el sistema renina-angiotensina ha sido implicado en la proliferación intimal, puesto que se ha demostrado que la angiotensina II puede estimular y modular el crecimiento y migración de las células

Correspondencia: Dr. E. Galve.

Servei de Cardiologia. Hospital General Universitari Vall d'Hebron.
Pg. Vall d'Hebron, 119-129. 08035 Barcelona.

(*Rev Esp Cardiol* 1999; 52: 481-484)

musculares lisas tanto in vitro como experimentalmente in vivo.

Por consiguiente, la angiotensina II tiene también un papel importante en la génesis de la aterosclerosis.

La ECA tiene un papel prioritario en la actividad del sistema renina-angiotensina y, por supuesto, en la producción de angiotensina II. El gen que codifica la ECA ha podido ser determinado y se ha comprobado que modificaciones en su estructura (polimorfismos) condicionan que la ECA se produzca en mayor o menor grado. Con la extracción de una pequeña cantidad de sangre periférica se puede estudiar el ADN extraído de los leucocitos, y mediante la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) se puede amplificar un determinado segmento del ADN genómico. En este caso, la amplificación (clonación) del gen que codifica el ECA ha permitido comprobar que su efecto génico más importante está ligado al polimorfismo I/D. Este polimorfismo consiste en que el gen puede existir en 2 formas, basadas en la presencia o ausencia (o lo que es lo mismo, inserción o delección) de un fragmento de 287 pares de bases en el intrón 16 de este gen, ubicado en el cromosoma 17q23. De esta forma, los sujetos podrían presentarse con 3 genotipos distintos: ser homocigotos DD (es decir, tener delección en los dos alelos), heterocigotos ID (los que posean un alelo I y el otro D), y finalmente homocigotos II (con inserción del fragmento en los dos alelos). La presencia del fragmento en cuestión se distingue mediante electroforesis, puesto que si existe (inserción), al ser 287 pares de bases más largo, su migración es más lenta que si no existe (delección).

Pero el aspecto más relevante es que el tipo de genotipo (DD, ID o II) va a determinar las concentraciones plasmáticas de ECA. Se sabe que las concentraciones del ECA son relativamente estables cuando se miden repetidamente en un sujeto sano. Por contra, existen diferencias interindividuales relativamente notables, lo que dificulta la interpretación, de modo que los valores normales del ECA tiene un intervalo de normalidad amplio. No obstante, estas diferencias interindividuales son menores cuando se han examinado los valores en familias concretas, lo que sugiere la importancia de la semblanza genética al respecto. En relación al genotipo de la ECA, Rigat et al³ comprobaron cómo los pacientes homocigotos con genotipo DD tenían las concentraciones más elevadas ($494 \pm 88 \mu\text{g/l}$), los heterocigotos ID tenían concentraciones intermedias ($392 \pm 67 \mu\text{g/l}$), mientras que los homocigotos II tenían las concentraciones más bajas ($299 \pm 49 \mu\text{g/l}$). Por consiguiente, es lógico pensar que si el genotipo determina las concentraciones plasmáticas, también va a determinar las consecuencias fisiopatológicas de éstas, que en este caso se ejercerán por vía de una mayor o menor activación del sistema renina-angiotensina.

En 1992, en un estudio multicéntrico, Cambien et al encontraron que el genotipo DD estaba más representado en los pacientes que habían presentado un infarto agudo de miocardio⁴. Desde entonces, multitud de estudios han examinado este aspecto, incluso en nuestro país⁵, aunque con resultados no siempre concordantes. En 1995, un gran estudio prospectivo⁶ no encontró relación entre el polimorfismo I/D y el infarto agudo de miocardio. No obstante, un metaanálisis publicado por Samani et al de 15 estudios publicados conteniendo 3.394 casos de IAM y 5.479 controles demostró que el genotipo DD suponía, en relación al ID/II una *odds ratio* (cociente de posibilidades) de 1,26 (intervalo de confianza del 95%, 1,15-1,39, $p < 0,0001$)⁷. Este metaanálisis pone en evidencia la realidad: poseer un genotipo DD comporta un aumento sólo ligero del riesgo, puesto que existen multitud de otros factores capaces de modificar la relación de riesgo. Esto explica el porqué de las dificultades para que todos los estudios hayan encontrado resultados similares. Sin embargo, cuando se examinan subpoblaciones específicamente de bajo riesgo para enfermedad coronaria, la presencia de un genotipo DD tiene un riesgo proporcionalmente superior (cociente de posibilidades 3,2). Teniendo en cuenta las diferencias de riesgo entre las distintas poblaciones, también esto puede explicar las discordancias y diferencias en los resultados de los diversos estudios.

El interés suscitado por el polimorfismo del gen de la ECA ha generado una profusión de estudios en los últimos años, encontrándose, de un modo más o menos constante, que el genotipo DD se asociaba a todo un conjunto de procesos cardiovasculares, comenzando por la hipertensión arterial, y siguiendo por la hipertrofia ventricular izquierda, la aterosclerosis en general, los síndromes coronarios agudos, el ya comentado infarto agudo de miocardio, la miocardiopatía isquémica, la miocardiopatía hipertrófica, la reestenosis post-*stent* y la muerte súbita. Algunos estudios han sugerido que el polimorfismo del gen de la ECA actuaría sinérgicamente con otros genes⁸.

Este número de la REVISTA ESPAÑOLA DE CARDIOLOGÍA presenta los resultados de un estudio que implica al papel de un marcador genético en la patogenia de un proceso de reoclusión vascular tras la implantación de *stent*. El trabajo de Guarda et al encuentra una asociación entre el polimorfismo DD de la ECA y la aparición de reestenosis a los 6 meses de la implantación de un *stent* coronario⁹. El estudio tiene el atractivo de ligar un aspecto estrictamente genético con los resultados de un acto terapéutico de manipulación de las arterias coronarias. La reestenosis postimplantación de *stent* es consecuencia de la formación de una neointima, que en ocasiones es excesivamente proliferativa y llega a ocluir de modo importante la luz. Las propiedades proliferativas de la angiotensina II han sido relacionadas con este proceso en estudios experi-

mentales. Si, como ya se ha mencionado, las concentraciones de angiotensina II son proporcionales al grado de activación del sistema renina-angiotensina catalizado por la ECA y, a su vez, las concentraciones de ECA son más elevadas en los pacientes con genotipo DD, hemos de concluir que la asociación entre exceso de neoproliferación intra-*stent* y genotipo DD parece racional.

El estudio ha sido efectuado en Chile. Este aspecto debe ser tenido en cuenta, puesto que se han puesto de manifiesto diferencias en la proporción de polimorfismos de la población entre sujetos de diferentes etnias y distribuciones geográficas¹⁰. Cuando se comparan los resultados de este estudio con otros también es fundamental examinar la edad de los pacientes incluidos: cuando se estudian sujetos cardiopatas jóvenes, la proporción de polimorfismo DD alcanza el 50%^{5,8}, mientras que en el estudio de Guarda et al, cuyos pacientes tenían una edad media de 60 años, la proporción era sólo del 23%. Esto tiene su razón de ser, puesto que cuanto más jóvenes, menos factores de riesgo de los que podríamos considerar convencionales (hipertensión arterial, dislipemia o años de tabaquismo) y, por tanto, mayor posibilidad de que sea el marcador genético el responsable del desarrollo de la enfermedad. En otro orden de cosas, el escaso número de sujetos incluidos en el trabajo de Guarda et al debe hacer que examinemos sus resultados con cautela: en los demás estudios post-*stent*, la proporción de sujetos con genotipo DD que presentaron reestenosis no es tan acusada. Por tanto, si bien la asociación del marcador genético con reestenosis queda patente, es dudoso que el estudio del polimorfismo pueda aportar un valor pronóstico tan importante como podría parecer a primera vista.

Curiosamente, los estudios que han intentado establecer una asociación entre genotipo de la ECA y reestenosis postangioplastia simple sin implantación de *stent* han referido resultados totalmente dispares e inconsistentes con que el genotipo DD tenga capacidad predictiva de reestenosis, lo que puede parecer paradójico, pero esto tiene una explicación que liga con las diferencias entre los dos procedimientos: mientras que tras la implantación del *stent* la reestenosis es mayoritariamente debida al fenómeno de neoproliferación intimal, en la reestenosis postangioplastia existen dos mecanismos: por una parte, el remodelado del vaso que, fundamentalmente por razones elásticas, tiende a contraerse en el denominado fenómeno de *recoil* y, por otra parte, la ya mencionada neoproliferación intimal. Por contra, en la reestenosis post-*stent* no ocurre prácticamente el primer fenómeno, el del *recoil*, porque tras la implantación del *stent* el diámetro de éste permanece casi invariable, lo que impide el remodelado de la arteria por razones elásticas. Por tanto, el valor predictivo del genotipo DD postangioplastia se pierde al existir otro poderoso factor, el

elástico, totalmente independiente de los fenómenos neoproliferativos ligados a la angiotensina II. Las diferencias entre los resultados encontrados postangioplastia y post-*stent* pueden tener consecuencias con respecto a aspectos terapéuticos: se han realizado estudios de prevención de reestenosis postangioplastia con inhibidores de la ECA, que han fracasado totalmente al no poder demostrar beneficio del empleo de estos fármacos. Pero a la vista de estos hallazgos, se refuerza la posibilidad de que el bloqueo del eje renina-angiotensina pueda tener sentido en la prevención de la reestenosis post-*stent*, en que lo importante sería tan sólo prevenir aspectos neoproliferativos (ligados a la angiotensina II) al no existir ya los factores elásticos de remodelado. Por tanto, quizá tendría sentido realizar nuevos ensayos con inhibidores de la ECA, o directamente con antagonistas de la angiotensina II, en la prevención secundaria después del procedimiento.

En conclusión, cobra interés el conocimiento de variantes genéticas que pueden ser responsables de tendencias, predisposiciones o, simplemente, factores de riesgo de determinados procesos. Estamos aún en una fase muy preliminar para vislumbrar cuál será su importancia en el futuro y si existirá una disponibilidad de estos marcadores en el quehacer clínico diario, y si tomaremos decisiones en función de ellos. Mientras tanto, conocer estos aspectos genéticos nos ayuda a entender mejor procesos fisiopatológicos como, en este caso, la forma en que se produce la respuesta biológica al apuntalamiento endoluminal de un vaso enfermo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Kannel WB. Bishop lecture. Contribution of the Framingham Study to preventive cardiology. *J Am Coll Cardiol* 1990; 15: 206-211.
2. Najera C, Beneyto M. De genes y enfermedades. *Med Clin (Barc)* 1998; 110: 495-497.
3. Rigat B, Hubert C, Alhenc-Gelas F, Cambien F, Corvol P, Soubrier F. An insertion/deletion polymorphism in the angiotensin I converting enzyme gene accounting for half the variance of serum enzyme levels. *J Clin Invest* 1990; 86: 1.343-1.346.
4. Cambien F, Poirier O, Lecerf L, Evans A, Cambou JP, Arveiler D et al. Deletion polymorphism in the gene for angiotensin-converting enzyme is a potent risk factor for myocardial infarction. *Nature* 1992; 359: 641-644.
5. Espinosa JS, Rueda E, Muñoz E, Montiel A, Martínez S, Diéguez JL et al. Asociación entre polimorfismo inserción/delección del gen codificador de la enzima conversiva de la angiotensina e infarto de miocardio en pacientes jóvenes. *Med Clin (Barc)* 1998; 110: 488-491.
6. Lindpaintner K, Pfeffer MA, Kreutz R, Stampfer MJ, Grodstein F, Lamotte F et al. A prospective evaluation of an angiotensin-converting enzyme gene polymorphism and the risk of ischemic heart disease. *N Engl J Med* 1995; 332: 706-711.
7. Samani NJ, Thompson JR, O'Toole L, Channer K, Woods KL. A meta-analysis of the association of the deletion allele of the an-

- giotensin-converting enzyme gene with myocardial infarction. *Circulation* 1996; 94: 708-712.
8. Álvarez R, Reguero JR, Batalla A, Iglesias-Cubero G, Cortina A, Álvarez V et al. Angiotensin-converting enzyme and angiotensin II receptor I polymorphisms: association with early coronary disease. *Cardiovasc Res* 1998; 40: 375-379.
 9. Guarda E, Fajuri A, Marchant E, Martínez A, Jalil J, Illanes G et al. El genotipo D/D del gen de la enzima conversiva de la angiotensina como factor de riesgo de reestenosis post-*stent* coronario. *Rev Esp Cardiol* 1999; 52: 475-480.
 10. Sanderson JE, Young RP, Yu CM, Chan S, Critchley JAJH, Woo KS. Lack of association between insertion/deletion polymorphism of the angiotensin-converting enzyme gene and end-stage heart failure due to ischemic or idiopathic dilated cardiomyopathy in the Chinese. *Am J Cardiol* 1996; 77: 1.009-1.010.