

## Introducción: Aportaciones de la genética en la identificación y el manejo de los pacientes con alto riesgo cardiovascular

Jaume Marrugat

Programa de Investigación en Procesos Inflamatorios y Cardiovasculares. Institut Municipal d'Investigació Mèdica (IMIM). Barcelona. España.

Nos aproximamos a la era de la utilización cotidiana de la información genética con una mezcla de temor, desconocimiento, escepticismo, optimismo, desconfianza, ilusión, esperanza, perspectiva económica, o inquietud, en función de nuestros conocimientos previos, posición en el sistema sanitario (médicos, pacientes, investigadores...) o en la estructura social (empresas, sistemas nacionales de salud, gobiernos, sociedades científicas...). En esta monografía se abordan, sintetizándolos, los aspectos genéticos relacionados con la enfermedad coronaria y algunos de sus determinantes que podrían contribuir a mejorar la predicción del riesgo cardiovascular a escala poblacional. La prevención primaria de las enfermedades cardiovasculares, en particular la cardiopatía isquémica, que causa aproximadamente el 10% de las muertes y unos 150.000 ingresos hospitalarios anuales en España, continua siendo una prioridad en salud pública<sup>1,2</sup>. Las tasas de mortalidad descienden lentamente, pero la incidencia de nuevos casos ha estado estancada los últimos 20 años<sup>1,3</sup>.

En algunos casos la aplicación práctica del estudio genético ya ha llegado, como relatan Pocoví y su equipo en relación con el chip diagnóstico de hipercolesterolemia familiar. Por cierto, el lector que desee repasar los conceptos de genética, los encontrará en la primera parte del artículo de Pocoví en una lectura amena y fácilmente comprensible. Los recientes hallazgos de los rigurosísimos estudios de asociación generales del genoma (*genome-wide association studies*) sobre la cardiopatía isquémica, que se presentan en el capítulo de Elosua y su equipo, nos dejan 14 variantes genéticas con muy elevada probabilidad de estar asociadas con la enfermedad, la mayoría de las cuales tiene poco que ver con las vías fisiopatológicas candidatas, y uno incluso se sitúa en una zona presuntamente muda

del cromosoma 9. Por lo tanto, queda un largo camino por recorrer hasta entender sus mecanismos. Sin embargo, la tentación de usar esta información con fines preventivos no podrá contenerse demasiado tiempo, puesto que puede constituir una oportunidad poderosa que no deberíamos dejar escapar: aquellos con perfiles genéticos adversos —como fuere que ello se defina— deberán intensificar sus actividades preventivas en estilos de vida y tratamientos farmacológicos en su caso. Recordemos que en el terreno de la prevención de riesgos para la salud no es necesario conocer el mecanismo de una enfermedad: sólo es necesario cesar el consumo de agua contaminada para detener una epidemia de cólera, y ello puede hacerse aunque nadie sepa que existe un agente infeccioso que lo produce, como sucedió en 1853 en Londres gracias a John Snow<sup>4</sup>. Lo que debe seguir a esta etapa inminente es una adecuada evaluación de esta nueva estrategia, y de su aportación a la práctica clínica.

Parte del reto en la progresión del conocimiento radica en el estudio de las interacciones gen-ambiente (sin olvidar las «gen-gen» y «ambiente-ambiente»). En uno de los capítulos de esta monografía, Ordovas ilustra la importancia de esta parte —tal vez la más difícil por los tamaños muestrales necesarios— discutiendo el conocimiento disponible en el terreno de la interacción de las características genéticas con la nutrición. También hay que hablar de los factores relacionados con la enfermedad coronaria como la hipertensión —una enfermedad en sí misma—, que contribuye a un porcentaje nada despreciable de casos de cardiopatía isquémica y de accidente cerebrovascular, o la trombosis y la trombofilia, que están en la raíz misma de las complicaciones mayores de las placas arterioscleróticas. Sentí nos proporciona una revisión del conocimiento genético de esta enfermedad que tantos abordajes basados en genes candidatos ha tenido en la historia reciente, sumando un gran número de resultados contradictorios. Soria aborda el componente genético de la coagulación y la trombosis, del que hay varios hallazgos más que prometedores, pero también un largo trecho hasta su completa comprensión.

Correspondencia: Dr. J. Marrugat.  
Institut Municipal d'Investigació Mèdica (IMIM). Parc de Recerca Biomèdica de Barcelona.  
Dr. Aiguader, 88. 08003 Barcelona. España.  
Correo electrónico: jmarrugat@imim.es

La prevención primaria de las enfermedades cardiovasculares se apoya en la clasificación del riesgo cardiovascular que las funciones creadas para este fin nos proporcionan. Según el capítulo de Baena et al, dos hechos caracterizan este instrumento: ningún factor emergente nuevo ha mejorado el área bajo la curva ROC (*receiver operating characteristics*) de sus características de sensibilidad y especificidad, comparado con la predicción obtenida con la edad, el sexo, la presión arterial, el colesterol total y el de lipoproteínas de alta densidad, el tabaquismo y la diabetes mellitus, y en segundo lugar, la capacidad de detección con estas variables deja a la mayor parte de la población que va a desarrollar un acontecimiento coronario en una zona de riesgo intermedio. Parece necesario mejorar la predicción especialmente en este grupo que queda en la zona de la indeterminación. Los factores de riesgo clásicos sólo nos permiten anticipar una proporción modesta de nuevos casos: se necesita urgentemente desarrollar nuevos biomarcadores, pruebas diagnósticas o técnicas de imagen no invasivas, poco costosas en tiempo y dinero, con dosis de radiación razonables, que mejoren las áreas bajo la curva de las funciones de riesgo con los factores de riesgo clásicos<sup>4</sup>. A nadie se le escapa que el estudio de los determinantes genéticos tendrá su papel en este contexto.

No debe ignorarse el posible componente genético de la paradoja del sur de Europa. La migración humana desde África iniciada hace más 170.000 años no llegó al sur de Europa hasta hace unos 50.000 años, y los colonizadores del norte de Europa llegaron hace no más de 10.000<sup>5</sup>. A partir de muestras genéticas aun se puede identificar el origen geográfico de la mayoría de personas con un error inferior a 400 km en Europa<sup>6</sup>. En los últimos 5.000 años, el sur de Europa mediterráneo ha sido objeto de continuos intercambios genéticos impuestos o facilitados por colonizaciones sucesivas e intercambios comerciales con otras zonas bañadas por ese mar. Los especialistas en genética afirman que hay claras diferencias en la susceptibilidad de las poblaciones a distintas enfermedades y a sus síntomas<sup>7,8</sup>.

Los retos previsibles para completar el conocimiento que estamos adquiriendo en el terreno de la genética incluyen las necesidades informáticas para analizar grandes bases de datos con millones de características genéticas pertenecientes a miles de individuos, cuyos fenotipos y factores ambientales se deseará analizar de forma combinada, es decir, buscando las posibles interacciones. Los instrumentos estadísticos se van desarrollando a medida que van surgiendo las necesidades, pero se necesitará tiempo para acabar de pulirlos y probarlos, y conocer su robustez y sus debilidades. Otro de los elementos a considerar es que ya sabemos que el riesgo asociado

a la mayoría de los factores de riesgo clásicos es continuo. Los puntos de corte que ponemos a la presión arterial o al colesterol para establecer el límite de lo «normal» son artificios: el riesgo es un continuo cuando se deriva de fenotipos más o menos continuos. La definición de enfermedad a veces es difícil de establecer: esto es complejo en los estudios de casos y controles, en los que no suele haber duda de que los casos padecen realmente la enfermedad, pero no así en los controles, que pueden padecer alguna forma incompleta o clínicamente indetectable de la enfermedad. La parte final del reto está claramente en el terreno de las ciencias básicas, a las que compete desentrañar los mecanismos fisiopatológicos que se esconden en las características genéticas que vamos sabiendo asociadas a la enfermedad coronaria que nos ocupa.

Falta algún progreso, pero las contribuciones decisivas vienen por caminos inesperados como en el terreno de las células madre. El paralelismo no puede ser más oportuno: Douglas Melton, biólogo molecular codirector del Harvard Stem Cell Institute de Boston, lleva 17 años persiguiendo el sueño de conseguir cultivar células pluripotenciales embrionarias como paso necesario para utilizarlas con fines terapéuticos de regeneración de órganos que han perdido por causas patológicas su función. Padre de dos hijos con diabetes mellitus tipo 1, su obsesión son las células pancreáticas. Las restricciones de fondos para investigación en células madre embrionarias impuestas en Estados Unidos por su ex presidente G.W. Bush en 2001 condicionaron la investigación sobre este tipo de células<sup>9</sup>. Contra todo pronóstico, en 2006 un investigador Japonés, Shinya Yamanaka, consiguió desprogramar el ADN de células diferenciadas transfectándoles cuatro genes mediante retrovirus<sup>10</sup>. Obtuvo así células pluripotenciales inducidas. Este paso, que Melton consideró improbable antes de toda una generación, fue clave para la evolución de la investigación en células madre, pues ya no era necesario que fueran de origen embrionario para proseguir. Es posible que en el terreno de la genética estemos esperando un avance de este estilo. Mientras llega, es prudente recomendar aquello para lo que nuestros genes están mejor preparados: el ejercicio regular, la alimentación con las calorías justas y predominio de vegetales y evitar sustancias tóxicas como el tabaco. Naturalmente, hay que incluir el uso de fármacos con efectos conocidos. Llegado el caso, aunque no estemos seguros de cuál de los efectos pleotrópicos es el que ofrece el beneficio.

#### **Declaración de conflicto de intereses**

El autor declara que su institución tiene un contrato I + D con Gendiag.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Instituto Nacional de Estadística. Tablas de mortalidad de la población de España por comunidades autónomas, sexo, edades, años y funciones [citado 30 Ene 2009]. Disponible en: <http://www.ine.es/jaxi/menu.do?type=pcaxis&path=%2Ft20%2Fp319a%2F1992-2005&file=pcaxis&N=&L=0>
2. Centro Nacional de Epidemiología. Área de Epidemiología Aplicada del Servicio de Epidemiología de Enfermedades Cardiovasculares [citado 30 Ene 2009]. Disponible en: [http://www.isciii.es/htdocs/centros/epidemiologia/epi\\_cardio\\_tabla3.jsp](http://www.isciii.es/htdocs/centros/epidemiologia/epi_cardio_tabla3.jsp)
3. Gil A, Martí H, Elosúa R, Grau M, Sala J, Masiá R, et al, and the REGICOR research group. Análisis de la tendencia en la letalidad, incidencia y mortalidad por infarto de miocardio en Girona entre 1990 y 1999. *Rev Esp Cardiol.* 2007;60:349-56.
4. Marrugat J, Sala J. Nuevos instrumentos y los riesgos de siempre. *Rev Esp Cardiol.* 2007;60:464-7.
5. Oppenheimer S. *Out of Eden.* London: Constable and Robinson; 2004.
6. Novembre J, Johnson T, Bryc K, Kutalik Z, Boyko AR, Auton A, et al. Genes mirror geography within Europe. *Nature.* 2008;456:98-101.
7. Hardy J. Race, genetics and medicine at a crossroads. *Lancet.* 2008;371:S85-9.
8. Lao O, Dupanloup I, Barbujani G, Bertranpetit J, Calafell F. The Mediterranean paradox for susceptibility factors in coronary heart disease extends to genetics. *Ann Hum Genet.* 2007;71:1-9.
9. Park A. The quest resumes. *Time.* 2009;173:32-7.
10. Takahashi K, Yamanaka S. Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors. *Cell.* 2006;126:663-76.