

¿Podemos esperar de los polimorfismos las respuestas a nuestras dudas?

Sr. Editor:

Hemos leído con gran interés el artículo de Rodríguez Rodrigo et al¹ en el que describen el dramático caso de una paciente cuyo único factor de riesgo era una moderada elevación en los valores de homocisteína, asociada a heterocigosis de la 5,10-metilentetrahidrofolato reductasa, en el curso de una situación hipercoagulable como es el puerperio.

Ciertamente, se ha encontrado una asociación entre concentraciones elevadas de homocisteína y un incremento del riesgo cardiovascular². Incluso se ha observado su asociación con un aumento de la generación de trombina, lo que sugiere que condicionaría un estado hipercoagulable³. En un reciente estudio con cerca de 3.000 sujetos se encontraron valores elevados de homocisteína en pacientes con enfermedad coronaria demostrada; sin embargo, tras ajustar por diferentes variables, no se asociaron con la presencia de coronariopatía⁴.

Un interesante tema es la importancia de variaciones genéticas comunes, los llamados polimorfismos, que conllevan un efecto funcional, sobre el riesgo de desarrollar enfermedad cardiovascular. Nuestro grupo ha observado que diferentes polimorfismos condicionan un aumento, o una reducción, del riesgo de desarrollar un infarto de miocardio prematuro^{5,6}, aunque ciertamente este efecto es pequeño. Estudios con un elevado número de pacientes han confirmado el efecto marginal o incluso nulo de la mayoría de los polimorfismos considerados individualmente^{4,7,8}, incluidos los de la metilentetrahidrofolato reductasa. La cardiopatía isquémica es una enfermedad multifactorial en la que probablemente el efecto funcional que conllevan estos polimorfismos sea pequeño o moderado, de ahí que modifiquen poco el riesgo de desarrollar un evento cardiovascular y que sean poco útiles para la valoración del riesgo de un paciente en particular.

Un nuevo horizonte para los polimorfismos en la estratificación del riesgo de desarrollar una enfermedad cardiovascular será analizar la interacción entre genotipo y fenotipo⁹, o incluso entre los diferentes polimorfismos genéticos¹⁰, dado el carácter complejo de la enfermedad. En nuestra opinión, el verdadero interés de los polimorfismos está en la farmacogenética, que analiza la heterogénea respuesta al tratamiento de los diferentes individuos, y en esta área ya se están dando los primeros pasos^{11,12}.

Francisco Marín^a, Vanessa Roldán^b y
Antonio Tello-Montoliu^a

^aServicio de Cardiología. Hospital General Universitario.
Alicante.

^bUnidad de Hematología. Hospital de San Vicente.
Alicante. España.

BIBLIOGRAFÍA

- Rodríguez Rodrigo FJ, Medina J, Velásquez E, Merino E, Delcán JL, Guerrero JE. Infarto de miocardio y mutación de la enzima 5,10-metilentetrahidrofolato reductasa. *Rev Esp Cardiol* 2004;57: 476-8.
- Clarke R, Daly L, Robinson K, Naughten E, Cahalane S, Fowler B, et al. Hyperhomocysteinemia: an independent risk factor for vascular disease. *N Engl J Med* 1991;324:1149-55.
- Al-Obeidi MK, Philippou H, Stubbs PJ, Adami A, Amersey R, Noble MM, et al. Relationships between homocysteine, factor VIIa, and thrombin generation in acute coronary syndromes. *Circulation* 2000;101:372-7.
- Kölling K, Ndrepepa G, Koch W, Braun S, Mehili J, Schömig A, et al. Methylenetetrahydrofolate reductase gene C677T and A1298C polymorphisms, plasma homocysteine, folate, and vitamin B12 levels and the extent of coronary artery disease. *Am J Cardiol* 2004;93:1201-6.
- González-Conejero R, Corral J, Roldán V, Martínez C, Marín F, Rivera J, et al. A common polymorphism in the annexin V Kozak sequence (-1C > T) increases translation efficiency and plasma levels of annexin V, and decreases the risk of myocardial infarction in young patients. *Blood* 2002;100:2081-6.
- Roldán V, Corral J, Marín F, Rivera J, Pineda J, González-Conejero R, et al. Role of factor XIII Val34Leu polymorphism in patients < 45 years of age with acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2003;91:1242-5.
- Yamada Y, Izawa H, Ichihara S, Takatsu F, Ishihara H, Hirayama H, et al. Prediction of the risk of myocardial infarction from polymorphism in candidate genes. *N Engl J Med* 2002;347:1916-23.
- Atherosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology Italian Study Group. No evidence of association between prothrombotic gene polymorphisms and the development of acute myocardial infarction at a young age. *Circulation* 2003;107:1117-22.
- Roldán V, González-Conejero R, Marín F, Pineda J, Vicente V, Corral J. Short alleles of P-selectin glycoprotein ligand-1 protect against premature myocardial infarction. *Am Heart J* 2004;148: 602-5.
- Butt C, Zheng H, Randell E, Robb D, Parfrey P, Xie YG. Combined carrier status of prothrombin 20210A and factor XIII-A Leu34 alleles as a strong risk factor for myocardial infarction: evidence of a gene-gene interaction. *Blood* 2003;101: 3037-41.
- Roldán V, Corral J, Marín F, Rivera J, Vicente V. Effect of factor XIII Val34Leu polymorphism on thrombolytic therapy in premature myocardial infarction. *Thromb Haemost* 2002;88:354-5.
- Angiolillo DJ, Fernández-Ortiz A, Bernardo E, Alfonso F, Sabate M, Fernández C, et al. PIA polymorphism and platelet reactivity following clopidogrel loading dose in patients undergoing coronary stent implantation. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2004;15:89-93.