

REVISIÓN

Trombosis arterial y polimorfismos genéticos: demasiados actores, escenario complejo

Localización web
Artículo 79.728

José A. Páramo^{a,b}, Ramón Lecumberri^a y Josune Orbe^b

^aServicio de Hematología, Clínica Universitaria de Navarra, Pamplona.
^bLaboratorio de Aterosclerosis. Área de Fisiopatología Cardiovascular, Facultad de Medicina, Universidad de Navarra, Pamplona, España.

La trombosis arterial es una enfermedad compleja y multifactorial, resultado de interacciones entre factores genéticos y ambientales. La triada de Virchow, clásicamente empleada para definir la trombosis venosa, también se aplica a la trombosis arterial: alteraciones reológicas, disfunción endotelial y alteraciones hemostáticas que producen hipocoagulabilidad sanguínea. Algunos estudios llevados a cabo en la última década han identificado numerosos polimorfismos en genes involucrados en diversos componentes de esta triada, entre los que destacan polimorfismos en factores de coagulación, fibrinolisis y receptores plaquetarios, en el metabolismo de la homocisteína, en la enzima óxido nítrico sintetasa, polimorfismos asociados con alteraciones reológicas y, finalmente, los relacionados con el estrés oxidativo. En conjunto, la contribución individual de estos polimorfismos a la trombosis arterial es modesta, mientras que interacciones gen-gen y gen-factores de riesgo parecen ser más relevantes en el desarrollo de la trombosis arterial.

Palabras clave: Trombosis arterial. Genes. Polimorfismos. Hipocoagulabilidad.

Arterial thrombosis and genetic polymorphism: too many actors, complex scenario

Arterial thrombosis results from complex gene-gene and gene-environment interactions. While Virchow's triad was traditionally referred to venous thrombosis, the same process has been applied to arterial thrombosis: abnormalities of hemorheology, abnormal blood constituents and abnormal vessel wall/endothelial dysfunction. Research carried out in the past decade has identified several polymorphisms in genes related to coagulation and fibrinolytic factors, platelet receptors, endothelial dysfunction, homocysteine metabolism, endothelial nitric oxide synthase, abnormal blood flow and oxidative stress. Whereas the individual contribution of each polymorphism to the overall cardiovascular risk seems to be modest, multiple gene-gene and gene-environment interactions appear more relevant in the pathogenesis of arterial thrombosis.

Key words: Arterial thrombosis. Genes. Polymorphisms. Hypocoagulability.

La trombosis arterial se produce por rotura o erosión en una placa aterosclerótica rica en lípidos como consecuencia de un proceso inflamatorio crónico de la pared vascular, en respuesta a diversos estímulos (factores de riesgo, factores metabólicos, infecciones^{1,2}). La occlusión trombótica de la placa aterosclerótica precipita la aparición de síndromes clínicos, como el infarto agudo de miocardio (IAM), el ictus isquémico y la enfermedad arterial periférica (EAP), principales causas de mortalidad en los países occidentales.

Correspondencia: Dr. J.A. Páramo.
Servicio de Hematología, Laboratorio de Aterosclerosis.
Clínica Universitaria de Navarra, Pamplona, España.
Correo electrónico: jparamo@unav.es

Recibido el 10-6-2004; aceptado para su publicación el 28-7-2004.

La aterotrombosis es una enfermedad compleja y multifactorial, resultado de interacciones gen-gen y gen-ambiente relacionadas con la aterosclerosis y la trombosis, que originan un fenotipo característico. La triada de Virchow, que incluye alteraciones vasculares, reológicas y anomalías sanguíneas condicionantes de un estado de hipocoagulabilidad, se ha empleado tradicionalmente para explicar la patogenia de la trombosis venosa. Sin embargo, esta triada sigue siendo válida para conocer la fisiopatología de la trombosis arterial (fig. 1), ya que en ella intervienen alteraciones del flujo sanguíneo (turbulencias, bifurcaciones, estenosis y otras), anomalías de los constituyentes sanguíneos (plaquetas, coagulación y fibrinolisis) y alteraciones vasculares (rotura de la placa aterosclerótica y disfunción endotelial, entre otras)^{3,4}. En la última década, especialmente con el conocimiento del genoma humano, se han producido importantes avances en la genética molecular, habiéndose identificado numerosos polimorfismos (variaciones genéticas frecuentes en la población) relacionados con la trombosis arterial y la aterosclerosis⁵⁻⁷. Estudios sobre polimorfismos en familiares y gemelos han proporcionado evidencia del papel importante de la herencia, pero no se conocen con precisión los genes implicados⁸. En esta revisión se discuten los marcadores genéticos más relevantes en trombosis arterial relacionados con los principales componentes de la triada de Virchow (tabla 1).

Polimorfismos en el sistema hemostático

Factores de la coagulación

Fibrinógeno. Diversos estudios prospectivos, realizados tanto en sujetos sanos como en pacientes con enfermedades vasculares, han demostrado una asociación entre valores elevados de fibrinógeno e IAM, ictus y EAP, con un riesgo,



Fig. 1. Trombosis arterial: triada de Virchow.

TABLA 1

Trombogénesis arterial: triada de Virchow y principales polimorfismos implicados

Triada de Virchow	Alteración	Polimorfismos	Referencia
Hipercoagulabilidad sanguínea	<ul style="list-style-type: none"> • Coagulación - Fibrinógeno - Factor VII - Factor XII - Factor XIII - Factor V - Protrombina - Trombomodulina • Plaquetas - Glucoproteínas plaquetarias 	<ul style="list-style-type: none"> • Cadena β: Arg448Lys, -148C/T, -8c/d, -455G/A, -854G/A • Cadena α: Als312^a, Arg353Gln, HVR4, -401G/T, -402G/A, -597G, -32A/C, C467 • Als34Leu Arg353Val (Leiden), HVR2 G202T/G Als353Val, Als25Trp 	15-19 20 21-23 24 26-28 29-32 30 34 35 36 37-41
Lesión/disturbio endotelial	<ul style="list-style-type: none"> • Fibrinolisis - t-PA - PAI-1 - TAFI • Hipertrombocitolemia • Óxido nítrico sintetasa • Estres calcífero - Paroxismos - Clotolysis permeabilidad - Malopermeabilidad • Alteraciones miológicas - Peptidos natriuréticos (aurelina) 	<ul style="list-style-type: none"> • Gota: 807C/T, A1648G • Gota: 77n145Met • GPIN1568T/C (polimorfismos PIA1 y PIA2) 371A/w, -735C/T, 2009B/T/C, 27445T/A -675-4G/3G, CA(ng), HVR3 III Als147Thr, 1542G/C MTHFR 677T VNTR, 7867C, -9224G, -14687A G0192Arg, Leu253Met, -107C/T, -126G/C, -160G/A, -824G/A, -907G/C, -684T, -6224T, -6887C, -7034C -4633A 	42-44 48-49 51-53 57-58 59-61 64-66 67-68 69 70
Alteración del flujo sanguíneo		G664A, G1837A, T2238C	

^aPAI: activador tisular del plasminógeno; PAI-1: inhibidor de la activación del plasminógeno tipo 1; TAFI: inhibidor de la fibrinolisis activado por trombina.

independiente de los factores tradicionales entre el cuartil superior y el inferior, de 2-2,5¹⁰⁻¹². Asimismo, nuestro grupo ha encontrado que los valores elevados de fibrinógeno se asocian con el espesor íntima-media (EIM) de la arteria carótida, un indicador no invasivo de aterosclerosis subclínica¹³. Son varios los mecanismos implicados en la asociación entre el fibrinógeno y la trombosis arterial, entre los que destacan el aumento de la formación de fibrina y de la viscosidad sanguínea, la agregación plaquetaria y la proliferación de células musculares lisas. Además, el fibrinógeno es un reactante de fase aguda y, posiblemente, un indicador de inflamación crónica asociado con la aterosclerosis¹⁴.

Se ha estimado que los factores genéticos contribuyen a un 50% de la variabilidad de los valores circulantes de fibrinógeno y se han identificado polimorfismos en los genes que codifican las 3 cadenas polipeptídicas α , β y γ . Los más relevantes desde el punto de vista funcional son los situados en la cadena β : Arg448Lys, -148C/T, -455G/A y -854G/A; los dos últimos son de mayor interés fisiopatológico en el contexto de las enfermedades vasculares¹⁵⁻¹⁶. De ellos, el -455G/A ha sido el más estudiado clínicamente, pero su relación con la trombosis arterial es controvertida. Si bien algunos estudios han demostrado una asociación de este alelo con la progresión de la placa de ateroma^{16,17}, en un metaanálisis¹⁸ se observó que los sujetos con el alelo -455A presentaban un riesgo reducido de IAM (odds ratio [OR] = 0,66, intervalo de confianza [IC] del 95%, 0,44-0,99) y, en un trabajo reciente, nuestro grupo no ha encontrado asociación del polimorfismo -455G/A con el EIM carotídeo en una población de sujetos aparentemente sanos¹⁴. En otro estudio, el alelo -455A se asocia con un aumento de 2,5 veces en el riesgo de infarto cerebral lacunar, pero no de infarto de grandes vasos¹⁹. Finalmente, la variante Als312 en el gen de la cadena α , una región importante para la acción estabilizadora del factor XIII, puede condicionar la formación de coágulos de fibrina más polimerizada y fibras más consistentes y, por tanto, menos susceptibles de degradación por la plasmina²⁰.

Factor VII. Se han descrito al menos 7 polimorfismos en el gen del factor VII, factor de coagulación dependiente de la vitamina K, que explicarían un 30% de la variabilidad de

sus concentraciones plasmáticas. El más estudiado ha sido el Arg353Gln y el HVR4 en el intrón 7 del gen²¹. Experimentos *in vitro* han demostrado que los alelos Arg 353 y el H5 producen valores de factor VII más elevados. Sin embargo, en estudios clínicos que analizaban la asociación entre los polimorfismos del factor VII y la enfermedad trombótica arterial, el efecto de estos genotipos fue menos convincente. El más representativo fue un estudio italiano de casos y controles en adultos jóvenes con historia de IAM; los pacientes con genotipo 353Gln o H7/H7 presentaban un riesgo significativamente menor de IAM (OR = 0,08 y OR = 0,22, respectivamente), así como valores reducidos de factor VII circulante²². Sin embargo, otros estudios no han podido demostrar esta asociación, e incluso Doggen et al²³ observaron que los pacientes con genotipo Arg353Arg, a pesar de presentar valores de factor VII funcional y antigenético un 20% superiores a los portadores del alelo 353Gln, tenían una menor incidencia de IAM (OR = 0,8).

Por consiguiente, con los datos de que se dispone en la actualidad se deduce que, si existe algún efecto de los polimorfismos del factor VII sobre la enfermedad aterotrombótica, es muy pequeño y sólo se observa en poblaciones seleccionadas.

Factor XII. El factor XII (Hageman) es una proteasa de la fase de contacto de la coagulación activada *in vitro* por superficies cargadas negativamente, que induce a su vez activación del factor XI y del sistema fibrinolítico. Su papel *in vitro* es menos claro, ya que los pacientes con deficiencia grave no presentan aumento de complicaciones hemorrágicas. De igual modo, si bien se ha sugerido que algunos polimorfismos pudieran estar implicados en la trombosis venosa, su participación en la trombosis arterial es menos clara. Recientemente se ha identificado el polimorfismo C467 en la región promotora, de forma que los portadores del alelo T presentan disminución de los valores circulantes de factor XII. Aunque el papel de este polimorfismo en los síndromes coronarios agudos (SCA) no se conoce con precisión, se ha observado en series pequeñas de pacientes una menor incidencia de IAM en los homocigotos 46TT, lo que indica un efecto protector de este genotipo²⁴.

Factor XIII. Este factor cataliza la formación de enlaces covalentes entre monómeros de fibrina adyacentes en las cadenas α y β del fibrinógeno y, por consiguiente, estabiliza el coágulo de fibrina²¹. El factor XIII es un heterotetrámero compuesto por las subunidades A y B. Se han descrito diversos polimorfismos en la subunidad A; de ellos el más relevante es el Val-Leu en la posición 34 del péptido de activación, residuo que desempeña un papel crítico en la interacción entre el factor XIII y la trombina. En presencia de la isoforma 34Leu se acelera la cinética de activación de factor XIII por trombina, y genera coágulos porosos y poco consistentes, con permeabilidad alterada²². Un dato sorprendente de los estudios que han analizado la asociación entre el polimorfismo Val34Leu y la trombosis arterial es que los portadores del alelo 34Leu presentaban una menor incidencia de IAM²³. Este hallazgo paradójico se ha tratado de explicar por las complejas interacciones gen-environmentales que caracterizan la trombosis arterial, y se ha observado, por ejemplo, que la presencia del alelo 34Leu atenua el efecto activador que tiene el tabaco sobre el riesgo de enfermedad cerebrovascular²⁴.

Factor V Leiden y mutación de la protrombina. Se ha analizado el papel del factor V 1691 G/A (factor V Leiden) y de la mutación G20210A de la protrombina con relación a la trombosis arterial en numerosos estudios, con resultados negativos en la mayoría de los casos, incluso en pacientes jóvenes con IAM. Rosendaal et al.²⁵ observaron un incremento del riesgo de IAM no mortal exclusivamente en mujeres jóvenes con factor V Leiden (OR = 2,4)²⁵. En otro trabajo también se encontró que las portadoras del alelo 20210A de la protrombina presentaban un riesgo aumentado de IAM, que se incrementaba hasta 40 veces en mujeres fumadoras²⁶. Estos resultados sugieren que la asociación de estas mutaciones con la trombosis arterial podría ser relevante cuando coexisten factores adquiridos de riesgo cardiovascular³¹. El haplotípico HR2 del factor V (que aumenta la resistencia a la proteína C activada originada por el factor Leiden) parece aumentar ligeramente el riesgo de trombosis venosa, especialmente en pacientes homocigotos o portadores al mismo tiempo del factor V Leiden. Sin embargo, no se ha encontrado una asociación significativa ni con el IAM²⁷ ni con el ictus isquémico³².

Trombomodulina. Es un receptor endotelial que acelera la activación de la proteína C inducida por la trombina. Se han identificado 2 polimorfismos en el gen de la trombomodulina: Ala455Val y Ala257Thr. En el estudio SMILE, el polimorfismo Ala257Thr se asoció con un aumento muy significativo de IAM, principalmente en fumadores (OR = 8,8), mientras que no existen evidencias de que la isoforma 257Thr altere la función de la proteína³³.

Plaquetas

Glucoproteínas plaquetarias. Son esenciales para la adhesión de las plaquetas a la superficie subendotelial y a la matriz extracelular y para las interacciones plaqueta-plaqueta. La GplαIIa (integrina $\alpha_2\beta_1$) es el principal receptor para el colágeno, responsable de la adhesión de la plaqueta a la pared vascular expuesta tras lesión vascular, mientras que el complejo Gplβ β VV mediaría la interacción con el factor von Willebrand. Un polimorfismo en el gen que codifica para el péptido α_2 de la Gplα se ha asociado con IAM en pacientes jóvenes³⁴. Se han descrito diversos polimorfismos en la subunidad Gplβ β , como el C/T en el nucleótido 3550, que conlleva la sustitución Thr145Met, asociados con enfermedad coronaria e ictus³⁵. La Gplβ β IIIa (integrina $\alpha_3\beta_3$) es el receptor

plaquetario para el fibrinógeno, factor Willebrand y otras proteínas adhesivas, e interviene en la fase final de la agregación plaquetaria. El polimorfismo más estudiado ha sido el T/C en posición 1565 en el exón 2 del gen de GPIIIa. Las isoformas más comunes son la PLA₁ (HPA-1a) y PLA₂. En 1996 se demostró una asociación entre el alelo PLA₂ y el riesgo de trombosis coronaria aguda en pacientes con edad inferior a 60 años (riesgo relativo = 6,2)³⁶. En un estudio de casos y controles en pacientes supervivientes de IAM también se observó un incremento del riesgo de 13,7 en portadores del alelo PLA₂, fundamentalmente relacionado con el tabaquismo³⁶. Asimismo, se ha descrito la asociación entre el polimorfismo PLA₂ y la incidencia de ictus³⁷. Sin embargo, en dos importantes estudios prospectivos, el Physician's Health Study y el ECTIM se obtuvieron resultados negativos para la asociación entre el polimorfismo PLA₂ y el riesgo de aterotrombosis^{38,39}.

Sistema fibrinolítico

Es el encargado de la disolución del coágulo de fibrina a través de la plasmina generada a partir de la proenzima circulante, el plasminógeno, por la acción de los activadores del plasminógeno (t-PA y u-PA). Una alteración de este sistema por descenso de los activadores o el incremento de los inhibidores (PAI-1 y TAFI) podría aumentar el riesgo de trombosis arterial⁴⁰.

t-PA. De los diversos cambios que se producen en la secuencia de nucleótidos del gen del t-PA, el más estudiado ha sido el polimorfismo inserción/deletión 311pb-Alu en el intrón 8. En un estudio de cohortes con aproximadamente 8.000 sujetos, la presencia de una inserción se asoció con un incremento de un 50% del riesgo de IAM, mientras que en portadores homocigotos era 2 veces superior. Sin embargo, estos resultados no se han podido confirmar en un gran estudio prospectivo, el Physician's Health Study⁴¹. Por otra parte, el polimorfismo -7351C/T en la región promotora se ha asociado con la liberación endotelial de t-PA. En estudios prospectivos y de casos o controles se ha observado un incremento de 2,5 veces del riesgo de IAM en sujetos portadores del alelo -7351T^{42,43}.

PAI-1. Es el principal inhibidor del t-PA y el u-PA. El polimorfismo más frecuentemente estudiado ha sido la inserción/deletión 4G/5G en posición -675 pb de la región promotora del gen del PAI-1⁴⁴. Es interesante señalar que esta región contiene un lugar específico de respuesta para los triglicéridos, de forma que los sujetos 4G/4G presentarían valores circulantes más elevados de PAI-1⁴⁵. Si bien algunos estudios de caso y controles han demostrado un incremento del riesgo de enfermedad coronaria en portadores del alelo 4G, estos resultados no se han podido confirmar en estudios con series amplias. En un metaanálisis de estos trabajos que incluyó aproximadamente 1.500 casos y más de 2.000 controles, se observó un discreto aumento del IAM asociado con este alelo (OR = 1,23; IC del 95%, 1,04-1,45), pero confinado exclusivamente a los grupos de alto riesgo⁴⁶. En un estudio reciente de nuestro grupo, la presencia del alelo 4G en homocigosis se asoció con concentraciones plasmáticas más elevadas de PAI-1 en el grupo de hipertensos, que fue una asociación independiente de otros factores de riesgo cardiovascular⁴⁷. Otros polimorfismos CA (n) en el intrón 3 no parecen tener un papel relevante en la trombosis arterial.

Inhibidor de la fibrinolisis activado por trombina (TAFI). Es una carboxipeptidasa que regula la fibrinolisis a través de la eliminación de residuos lisina carboxi-terminales de la fibrina, disminuyendo así la unión del plasminógeno a su superficie. La activación del TAFI se lleva a cabo por el complejo trombinaltrombomodulina⁴⁸.

Si bien existen importantes variaciones interindividuales, se ha observado aumento de los valores circulantes de TAFI en pacientes con enfermedad coronaria, mientras que las concentraciones de proteína superiores al percentil 90 fueron protectores contra el IAM en otro estudio. En los últimos años se han descrito diversos polimorfismos: 9 en la región promotora, 2 en la región 3' no traducida y 3 en la región codificadora. En un análisis multivariante, la combinación de los polimorfismos Ala147Thr y 1542C/G se asoció con un aumento del 60% de los valores de TAFI⁵¹. Sin embargo, existen datos contradictorios sobre el papel de estos polimorfismos, ya que el Ala147Thr se ha asociado con enfermedad coronaria en un estudio⁵², mientras que fue protector en otro⁵³.

Polimorfismos genéticos y lesión/disfunción endotelial

Hiperhomocisteinemia y mutación MTHFR

Los valores elevados de homocisteína, un componente sulfurado que se produce durante el metabolismo de la metionina, se han asociado de forma independiente con trombosis arterial y aterosclerosis. La lesión endotelial sería uno de los principales mecanismos implicados. Mientras que la hiperhomocisteinemia grave se relaciona con errores congénitos del metabolismo, como la deficiencia de cistationina-β sintetasa, las elevaciones discretas o moderadas se asocian con frecuencia a la mutación 677 C/T en la región codificadora del gen de la enzima metilen-tetrahidrofolato reducida (MTHFR). Sin embargo, a pesar de los numerosos estudios que analizan la relación entre el carácter homocigoto MTHFR 677T y la enfermedad aterotrombótica, no se ha podido establecer de forma convincente una relación causal entre ellos⁵⁴⁻⁵⁶. En un metaanálisis de 40 estudios que incluyen a más de 11.000 pacientes y 12.000 controles, la OR de los portadores del genotipo 677TT fue de 1,16 (IC del 95%, 0,96-1,18), sin diferencias significativas⁵⁷. La heterogeneidad de los datos observados podría estar en relación con la interacción del polimorfismo MTHFR 677T y el folato sérico, de forma que los valores de homocisteína estarían elevados en los sujetos con déficit de folato, por lo que éste podría enmascarar la interpretación de los estudios de asociación entre este polimorfismo y la trombosis arterial⁵⁸.

Oxido nítrico sintetasa endotelial

El óxido nítrico (NO) de origen endotelial posee una gran variedad de acciones fisiológicas encaminadas a mantener una función endotelial normal y un entorno antitrombótico. El NO es, además, un potente vasodilatador y regulador de la proliferación de células musculares lisas, scavenger de especies reactivas del oxígeno (ROS) e inhibidor de la adhesión y agregación plaquetarias. Se produce en la vasculatura por acción de una isoforma constitutiva, la eNOS, como producto de la conversión de arginina a cítrulina. El gen de la eNOS se localiza en el cromosoma 7q35-36 y comprende 26 exones. Se han descrito numerosos polimorfismos, la mayoría intrónicos; de ellos, 2 repeticiones en tandem de un número variable de una secuencia de pares de bases (VNTR) en los intrones 4 y 13 se han asociado con la enfermedad vascular en algunos, pero no en todos los estudios⁵⁹⁻⁶⁰. Otros 3 polimorfismos en la región promotora -786T/C, -922A/G y -1468T/A se han asociado con espasmo coronario en la población japonesa⁶¹. Más recientemente, se ha establecido la asociación del alelo -786C con la enfermedad coronaria, detectada con angiografía, y con la disfunción endotelial, medida como vasodilatación en la ar-

teria braquial, en sujetos hipertensos en la población italiana⁶². Finalmente, un polimorfismo en la posición 894 del exon 7 predice la sustitución Glu298Asp, de forma que la isoforma 298Asp se degrada más rápidamente. Este polimorfismo incrementó significativamente el riesgo de IAM e hipertensión en la población japonesa⁶³.

Polimorfismos relacionados con estrés oxidativo

Un estado antioxidante es crucial para preservar la función endotelial y prevenir la trombosis arterial⁶⁴. La paraoxonasa (PON-1) es una esterasa dependiente del calcio sintetizada por el hígado y unida exclusivamente a las lipoproteínas de alta densidad (HDL) en el plasma, que actúa preservando la función de las HDL y protegiendo las lipoproteínas de baja densidad (LDL) de modificaciones oxidativas, una etapa crucial en las fases iniciales del desarrollo de la lesión aterosclerótica. Estudios clínicos han demostrado que la actividad de la PON-1 está reducida en pacientes con IAM, hipercolesterolemia y diabetes mellitus⁶⁴. Se han descrito 2 polimorfismos en la región codificadora del gen de la PON-1 que influyen la actividad de la enzima: sustitución Glu/Arg en posición 192 y sustitución Leu/Met en posición 55. Los portadores del alelo 192R y 55L parecen tener un mayor riesgo de enfermedad coronaria en algunos estudios, pero no en todos. De los 5 polimorfismos descritos en la región promotora, el -107 CT y -824G/A son los que tienen mayor impacto sobre la expresión de la enzima: los homocigotos -107TT tienen una prevalencia algo más elevada de enfermedad arterial e ictus isquémico^{65,66}. La glutatión peroxidasa (GPx) elimina las ROS generadas por el estrés oxidativo y mantiene la biodisponibilidad del NO endotelial. Se han observado deficiencias de GPx en pacientes con enfermedad coronaria y descrito diversos polimorfismos en la región promotora del gen de GPx. La combinación de nucleótidos -687, -522T, -688C y -708C confiere un riesgo de ictus isquémico aumentado e independiente de los factores de riesgo en relación a los que no poseen este haplotípico (OR = 2,1; IC del 95%, 1,1-3,9). Es interesante señalar que en los individuos expuestos a factores que aumentan el estrés oxidativo, como el tabaquismo y la hipertensión, el riesgo se multiplica por 4^{67,68}. La mieloperoxidasa es una enzima que interviene en la oxidación de las LDL, y se ha observado un aumento de sus valores circulantes en relación con la vulnerabilidad de la placa de ateroma. Se ha descrito el polimorfismo funcional -463G/A en la región promotora, con afinidad por un receptor estrogeno. Un estudio reciente ha demostrado que la prevalencia del alelo A confiere un incremento del riesgo de episodios cardiovasculares⁶⁹.

Polimorfismos y alteraciones reológicas

Las alteraciones del flujo sanguíneo que condicionan turbulencias y cambios hemodinámicos, como ocurre en las bifurcaciones arteriales y áreas estenóticas, tienen un papel importante en la aterogénesis.

Péptidos natriuréticos

Los péptidos de origen cerebral (B) y auricular son hormonas secretadas por los cardiomioctos en respuesta a cambios de presión en aurículas o ventrículos. Mientras que las concentraciones elevadas de estos péptidos se han asociado a insuficiencia cardíaca, estudios recientes han demostrado que valores moderados pueden constituir un factor de riesgo de mortalidad, enfermedad cardiovascular (IAM e ictus) y fibrilación auricular. En un trabajo reciente se ha de-

mostrado la asociación del polimorfismo G664A en el exón 1, consistente en una mutación Val/Met en el propéptido auricular, y el riesgo de ictus isquémico³⁰.

Otros polimorfismos de interés en la trombosis arterial

Es cada vez mayor el número de publicaciones que describen nuevos polimorfismos asociados con trombosis arterial³¹. De los descritos más recientemente destacarían: el polimorfismo -1171 5A/6A en el gen de la estromalinsina-1 (metalloproteasa que degrada diversos componentes de la matriz extracelular); 1019CT de conexina 37 (asociado con la formación de la placa de ateroma); Thr715Pro de la selectina P (asociado con inflamación y activación plaquetaria); p22phox (asociado con el sistema de la NADPH oxidasa), y relacionado con la hipertensión; Asp299Gly en la familia 4 de receptores para lipopolisacárido (relacionado con episodios coronarios agudos); polimorfismo en el gen de la 5-lipoxygenasa (LOX) (leucotrieno mediador de numerosos procesos inflamatorios que se asocia con un aumento de aterosclerosis)³²⁻³⁶.

Conclusiones

La última década ha estado marcada por un creciente interés en caracterizar las bases genéticas de la trombosis arterial. Se han identificado numerosos polimorfismos en genes relacionados con la triada patogénica de Virchow, que se ha tratado de relacionar con síndromes clínicos característicos, como el IAM y el ictus isquémico (tabla 1).

Mientras que la relevancia de ciertos marcadores genéticos es evidente en el contexto de la trombosis venosa, existe más controversia sobre su posible asociación con la trombosis arterial³⁷⁻³⁸. Las expectativas iniciales sobre el papel de los factores genéticos en el desarrollo de la enfermedad aterotrombótica no se han confirmado en numerosos estudios clínicos, en la mayoría de ellos no se ha podido establecer asociación entre el genotípico, el fenotípico intermedio y el síndrome clínico³⁹. De ahí que no exista en la actualidad una recomendación consensuada sobre el empleo sistemático de marcadores genéticos en la identificación, el pronóstico o el tratamiento de sujetos con alto riesgo de desarrollar enfermedad vascular aterotrombótica, ya sea en la población general como en diferentes subgrupos de riesgo de trombosis arterial^{30,40}.

Son varios los factores que pueden haber contribuido a explicar la escasa consistencia observada. En primer lugar, la heterogeneidad de las poblaciones analizadas y el diferente diseño empleado en la inclusión de los pacientes. En segundo lugar, muchos de los polimorfismos empleados tienen una escasa prevalencia en la población general, por lo que se requerían series muy amplias para alcanzar una mayor potencia estadística. En tercer lugar, la prevalencia de polimorfismos puede variar dependiendo de grupos étnicos, como se ha demostrado para el factor V Leiden o la mutación de la protrombina. Finalmente, el polimorfismo puede no estar directamente relacionado con el desarrollo de la enfermedad aterotrombótica, sino en desequilibrio de ligamiento con otro polimorfismo o mutación localizados en el mismo gen, que serían los verdaderos responsables de tal efecto^{22,41}.

Por consiguiente, teniendo en cuenta el carácter multifactorial de la trombosis arterial, es posible que la contribución de un polimorfismo aislado sea modesta, pero adquiere importancia en el contexto de interacciones con otros factores de riesgo genéticos y adquiridos, que deberán tenerse en cuenta en estudios futuros para dilucidar los mecanismos fisiopatológicos que subyacen en la génesis de la trombosis arterial.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Ross R. Atherosclerosis: an inflammatory disease. *N Engl J Med*. 1999; 340:115-26.
- Paramo JA, Orbe J, Rodríguez JA. Estabilización de la placa de ateroma: un nuevo concepto basado en la biología dinámica de la aterosclerosis. *Med Clin (Barc)*. 2003;121:583-7.
- Lip GYH, Blann AD. Thrombogenesis and fibrinolysis in acute coronary syndromes. Important facets of a prothrombotic or hypercoagulable state? *J Am Coll Cardiol*. 2000;36:2044-6.
- Rauch U, Osende JJ, Fusar V, Batistoni JJ, Fayad Z, Chesebro JH. Thromb formation on atherosclerotic plaques: pathogenesis and clinical consequences. *Ann Intern Med*. 2003;134:224-8.
- Franco RF, Reitano PH. Gene polymorphisms of the hemostatic system and the risk of arterial thromboembolic disease. *Bj Haematol*. 2001;115:491-506.
- Locardi S. Functional polymorphism in a candidate gene for arterial thrombosis. *J Am Coll Cardiol*. 2003;41:946-8.
- Veitch B, Locardi S, Berkman LF, Fodorai B, De Faire U. Genetic susceptibility to death from coronary heart disease. In a study in twins. *N Engl J Med*. 1994;330:1041-6.
- Hirschhorn JN, Lohmueller K, Byrne K, Hirschhorn K. A comprehensive review of genetic association studies. *Genet Med*. 2000;4:45-61.
- Meade TW, Mewton S, Prozzetti M, Miller GJ, Chakrabarti RR, North WR, et al. Haemostatic function and ischaemic heart disease: principal results of the Northwick Park Heart Study. *Lancet*. 1986;2:633-7.
- Folsom AR. Hemostatic risk factors for atherosclerotic disease: an epidemiologic view. *Thromb Haemost*. 2001;86:366-73.
- Paramo JA, Orbe J. Hemostasis, inflammation and cardiovascular disease. *Clin Lab*. 2003;48:463-70.
- Renier AF, Biscovick DS, Rosendaal FR. Hemostatic risk factors and arterial thrombotic disease. *Thromb Haemost*. 2001;85:584-95.
- Martínez-Vila E, Palomo JA, Belotegui O, Orbe J, Jiménez P, Calina I, et al. Independent association of fibrinogen with carotid intima-media thickness in asymptomatic subjects. *Cerebrovasc Dis*. 2003;16:356-62.
- Ender G, Mannhalter C. Polymorphisms in coagulation factor genes and their impact on arterial and venous thrombosis. *Clin Chim Acta*. 2003;330:31-55.
- Van Hooft FM, Van Buren SL, Sáenz A, Radou A, Eriksson P, Hamsten A. Two common functional polymorphisms in the promoter region of the β -fibrinogen gene contribute to regulation of plasma fibrinogen concentration. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1999;19:3053-70.
- De Maat MP, Kavelaars JJ, Jukema JW, Zwijnenberg AH, Jansen H, Geelenmeijer B, et al. -455 G/A polymorphism of the β -fibrinogen gene is associated with the progression of coronary atherosclerosis in symptomatic men: proposed role for an acyl-phase reaction pattern of fibrinogen. REGRESS group. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1998;18:265-71.
- Boekhold SM, Blaauwend NR, Moons AHM, Levi M, Böller HR, Peters RJG. Genetic variants in coagulation and fibrinolytic proteins and their relation with acute myocardial infarction. A systematic review. *Circulation*. 2001;104:3063-8.
- Martikainen M, Pohjasvuo T, Mikkelson J, Mantyla R, Kurmas T, Leppäniemi P, et al. Fibrinogen gene promoter -455 A allele as a risk factor for lacunar stroke. *Stroke*. 2003;34:986-91.
- Standeven RF, Grant PJ, Carter AM, Scheiner T, Weisel JW, Ariens RA. Functional analysis of the fibrinogen α Thr312Leu polymorphism: effects on fiber structure and function. *Circulation*. 2003;107:2348-50.
- Van't Hof FM, Silvera A, Torma P, Ildefou A, Ehrenborg E, Eriksson P, et al. Two common functional polymorphisms in the promoter region of the coagulation factor VII gene determining plasma factor VII activity and mass concentration. *Blood*. 1999;93:3432-41.
- Ildefou A, Di Castelluccio A, De Kraft P, D'Orazio A, Amore C, Arboit R, et al. Polymorphisms in the coagulation factor VII gene and the risk of myocardial infarction. *N Engl J Med*. 1998;338:79-85.
- Dodgen CG, Manger C, Vats V, Berlins RM, Reitsma PH, Vanderbroucke JP, Rosendaal FR. A genetic propensity to high factor VII is not associated with the risk of myocardial infarction in men. *Thromb Haemost*. 1998;80:281-5.
- Ender G, Mannhalter C. Polymorphisms in coagulation factor genes and their impact on arterial and venous thrombosis. *Clin Chim Acta*. 2003;330:31-55.
- Ariens RA, Philippou H, Nagaswami C, Weiss JW, Lane DA, Grant P. Role of factor XIII in fibrin clot formation and effects of genetic polymorphisms. *Blood*. 2002;100:743-54.
- Ariens RA, Philippou H, Nagaswami C, Weiss JW, Lane DA, Grant P. The factor XIII Val34Leu polymorphism accelerates thrombin activation of factor XIII and affects cross-linked fibrin structure. *Blood*. 2000;96:988-95.
- Franco RF, Páez-Filho A, Travella MH, Simon MI, Marin-Neto JA, Zago MA. Factor XIII Val34Leu and the risk of myocardial infarction. *Haematologica*. 2000;85:65-71.
- Ebara A, Pomer A, Canaple S, Chedru F, Cambien P, Amarenco P. The association between the Val34Leu polymorphism in the factor XIII gene and brain infarction. *Blood*. 2000;96:586-91.
- Rosendaal FR, Biscovick DS, Schwartz SM, Beverly RK, Psaty BM, Lometh WT Jr, et al. Factor V Leiden resistance to activated protein C increases the risk of myocardial infarction in young women. *Blood*. 1997;89:2817-21.

30. Rosendaal FR, Siscovick DS, Schwartz SM, Psaty BM, Longstreth WT Jr, Raghunathan TE, et al. A common prothrombin variant (20210 G to A) increases the risk of myocardial infarction in young women. *Blood*. 1997;89:1747-50.
31. Doggen CJM, De Visser MCH, Vos HL, Bertina RM, Manger Cats V, Rosendaal FR. The HR2 haplotype of factor V is not associated with the risk of myocardial infarction. *Thromb Haemost*. 2000;84:815-8.
32. Lecumberri R, Ceballo I, Montes R, López ML, Alberca I, Rocha E. Evaluation of the factor V HR2 haplotype as risk factor for ischemic cerebrovascular disease. *Haematologica*. 2003;88:236-7.
33. Doggen CJG, Cats VM, Bertina RM, Rosendaal FR. Interaction of coagulation defects and cardiovascular risk factors: increases risk of myocardial infarction associated with factor V Leiden or prothrombin. *Circulation*. 1998;97:1037-41.
34. Doggen CJ, Kunz G, Rosendaal FR, Lane DA, Vos HL, Stubbs PJ, et al. A mutation in the thrombomodulin gene, 127G to A coding for ALA25 Thr, and the risk of myocardial infarction in men. *Thromb Haemost*. 1998;80:743-8.
35. González-Conejero R, Lozano ML, Rivero J, Corral J, Iniesta JA, Morales JM, et al. Polymorphisms of platelet membrane glycoprotein Ib associated with arterial thrombotic disease. *Blood*. 1998;92:2771-6.
36. Santoso S, Kunicki TJ, Krot H, Habenicht W, Gardemann A. Association of the platelet glycoprotein Ib-β3/CD71 gene polymorphism with nonfatal myocardial infarction in younger patients. *Blood*. 1999;93:2449-53.
37. Weiss EJ, Bray PF, Tayback M, Schulman SP, Becker TS, Becker LC, et al. A polymorphism of a platelet glycoprotein receptor and inherited risk factor for coronary thrombosis. *N Engl J Med*. 1995;334:1090-4.
38. Carter AM, Osses-Germino N, Wilson JG, Grant PJ. Association of the platelet PLA2 polymorphism of glycoprotein IIb/IIIa and the fibrinogen B or 448 polymorphism with myocardial infarction and extent of coronary artery disease. *Circulation*. 1997;96:1424-31.
39. Wagner KR, Giles WH, Johnson CJ, Du Cy, Bray PF, Goldsmith-Clermont PJ, et al. Platelet glycoprotein receptor IIIa polymorphism PLA2 and ischemic stroke risk: the Stroke Prevention in Young Women Study. *Stroke*. 1998;29:581-5.
40. Ridker PM, Hennekens CH, Schmitz C, Stampfer MJ, Lindpaintner K. PAI1/II polymorphism of platelet glycoprotein IIIa and risk of myocardial infarction, stroke and venous thrombosis. *Lancet*. 1997;349:385-303.
41. Hermann SM, Poirier O, Marques-Vidal P, Evans A, Arveiler D, Luc G, et al. The Leu190 polymorphism (PAI1/IIa) of the glycoprotein IIIa (GpIIa) receptor is not related to myocardial infarction in the ECTIM Study. Etude Cas-Témoins de l'infarctus du Myocarde. *Thromb Haemost*. 1997;77:1179-81.
42. Roche E, Páramo JA. The relationship between Impaired fibrinolysis and coronary heart disease: a role for PAI-1. *Fibrinolysis*. 1994;8:294-303.
43. Ridker PM, Baker MT, Hennekens CH, Stampfer MJ, Vaughan DE. Allele repeat polymorphism in the gene coding for tissue-type plasminogen activator (t-PA) and risk of myocardial infarction among middle-aged men. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1997;17:1687-90.
44. Ladenvall P, Wall U, Jern S, Jern C. Identification of eight novel single-nucleotide polymorphisms at human tissue-type plasminogen activator (t-PA) locus: association with vascular t-PA release in vivo. *Thromb Haemost*. 2000;84:150-5.
45. Ladenvall P, Johansson L, Jansson JH, Jern S, Nilsson TK, Tjämlund A, et al. Tissue-type plasminogen activator -7,351C/T enhancer polymorphism is associated with a first myocardial infarction. *Thromb Haemost*. 2002;87:105-9.
46. Panahloo A, Mohamed-Ali V, Lane A, Green F, Humphries SE, Yudkin JS. Determinants of plasminogen activator inhibitor 1 activity in treated NIDDM and its relation to a polymorphism in the plasminogen activator 1 gene. *Diabetes*. 1995;44:37-42.
47. Eriksson P, Nilsson L, Karpe F, Hamsten A. Very-low-density lipoprotein response element in the promoter region of the human plasminogen activator-1 gene implicated in impaired fibrinolysis of hypertriglyceridemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1998;18:206.
48. Iacoviello L, Burzotta F, Di Castriuovo A, Zito F, Marchioli R, Donati MB. The 405G polymorphism of PAI-1 promoter gene and the risk of myocardial infarction: a meta-analysis. *Thromb Haemost*. 1998;80:1029-30.
49. Roncal C, Orbe J, Rodríguez JA, Belzuinde M, Beloqui O, Díez J, et al. Influence of the 405G/PAI-1 genotype on angiotensin II-stimulated human endothelial cells and in patients with hypertension. *Cardiovasc Res*. 2004;63:176-85.
50. Juhan-Vague I, Rebuffo JF, Grimaux M, Morange PE, Gouvernet J, Goumari Y, et al. Thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor antigen levels and cardiovascular risk factors. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2000;20:2156-61.
51. Henry M, Aubert H, Morange PE, Nanni I, Alessi MC, Tinti L, et al. Identification of polymorphisms in the promoter and the 3' region of the TAFI gene: evidence that plasma TAFI antigen levels are strongly genetically controlled. *Blood*. 2001;97:2053-8.
52. Morange PE, Juhan-Vague I, Scarabin PY, Alessi MC, Luc G, Arveiller D, et al. Association between TAFI antigen and Ala147Thr polymorphism of the TAFI gene and the angina pectoris incidence. *Thromb Haemost*. 2003;89:554-60.
53. Juhan-Vague I, Morange PE, Aubert H, Henry M, Allaude MF, Alessi MC, et al. Plasma thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor antigen concentration and genotype in relation to myocardial infarction in the north and south of Europe. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2002;22:867-73.
54. Páramo JA, Tacchi C, Rodríguez JA, Orbe J, Rocha E. Seguimiento y tratamiento de pacientes con hiperhomocistinemia. *Haematologica*. 2002;87 Supl 1:149-55.
55. Mangoni AA, Jackson SH. Homocysteine and cardiovascular disease: current evidence and future prospects. *Am J Med*. 2002;112:556-65.
56. Welch GN, Loscalzo J. Homocysteine and atherosclerosis. *N Engl J Med*. 1998;338:1042-50.
57. Kelly PJ, Rosand J, Kistler JP, Shin VE, Silveira S, Plemantoglu A, et al. Homocysteine, MTHFR 677C/T polymorphism, and risk of ischemic stroke: results of a meta-analysis. *Neurology*. 2002;59:529-36.
58. Ma J, Stampfer MJ, Hennekens CH, Frost P, Selhub J, Harsfors J, et al. Methylenetetrahydrofolate reductase polymorphism, plasma folate, homocysteine, and risk of myocardial infarction in US physicians. *Circulation*. 1996;94:2410-6.
59. Stangl K, Cascorbi I, Laule M, Klein T, Stangl V, Ross S, et al. High CA repeat numbers in exon 13 of the endothelial nitric oxide synthase gene and increased risk of coronary artery disease. *Pharmacogenetics*. 2000;10:133-40.
60. Nakayama M, Yasue H, Yoshimura M, Shimasaki Y, Kugiyama K, Ogawa H, et al. T-786C mutation in the 5'-flanking region of endothelial nitric oxide synthase gene is associated with coronary spasm. *Circulation*. 1999;99:2864-70.
61. Rossi GP, Cesari M, Zanchetta M, Colonna S, Malonino G, Pedon L, et al. The T-786C endothelial nitric oxide synthase genotype is a novel risk factor for coronary artery disease in caucasian patients of the GENICA study. *J Am Coll Cardiol*. 2003;41:930-7.
62. Yoshimura M, Yasue H, Nakayama M, Shimasaki Y, Sumida H, Sugiyama S, et al. A missense Glu298Asp variant in the endothelial nitric oxide synthase gene is associated with coronary spasm in the Japanese. *Hum Genet*. 1998;103:65-9.
63. Páramo JA, Orbe MJ, Rodríguez JA. Papel de los antioxidantes en la prevención de la enfermedad cardiovascular. *Med Clin (Barc)*. 2001;116:629-35.
64. Durnigton PN, Mackness B, Mackness MI. Paraoxonase and atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2001;21:473-80.
65. Voetsch B, Benke KS, Damasceno BP, Siqueira LH, Loscalzo J. Paraoxonase 192Gln/Arg polymorphism: an independent risk factor for nonfatal arterial ischemic stroke among young adults. *Stroke*. 2002;33:1459-64.
66. James RW, Lewey J, Ruiz J, Passa P, Froguel P, Garin MC. Prox1 polymorphism TT-107C of the paraoxonase PON1 gene is a risk factor for coronary heart disease in type 2 diabetic patients. *Diabetes*. 2000;49:1390-3.
67. Blankenberg S, Rupprecht HJ, Bickel C, Torzewski M, Hafner G, Tinti L, et al. Glutathione peroxidase 1 activity and cardiovascular events in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2003;349:1605-13.
68. Kenet G, Freedman J, Sherman B, Regna E, Brok-Simonini F, Holtzman F, et al. Plasma glutathione peroxidase deficiency and platelet sensitivity to nitric oxide in children with familial stroke. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1999;19:2017-33.
69. Jessurum GA, Tio RA. Mieloperoxidase polymorphism related to cardiovascular events in coronary disease. *Am J Med*. 2004;116:429-30.
70. Rubattu S, Ridker PJ, Stampfer MJ, Volpe M, Hennekens CH, Lindpaintner K. The gene encoding atrial natriuretic peptide and the risk of human stroke. *Circulation*. 1999;100:1722-6.
71. Humphries SE, Morgan L. Genetic risk factors for stroke and cerebral atherosclerosis: insights into pathophysiology from candidate gene approaches. *Lancet Neurol*. 2004;3:227-36.
72. Yamada Y, Iwaza H, Ichihara S, Takatsu F, Ishihara H, Hirayama H, et al. Prediction of the risk of myocardial infarction from polymorphisms in candidate genes. *N Engl J Med*. 2002;347:1916-23.
73. Boerma F, Forsberg L, Van Zeijl M, Morgenstern R, De Faire U, Lemne C, et al. A genetic polymorphism in connexin 37 as a prognostic marker for atherosclerotic plaque development. *J Intern Med*. 1999;346:211-8.
74. Barbaux SC, Blankenberg S, Rupprecht HJ, Francomme C, Bickel C, Mather C, et al. Association between P-selectin gene polymorphism and soluble P-selectin levels and their relation to coronary artery disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2001;21:1668-73.
75. Díez J, Laviadas C, Orbe J, Zalba G, López B, González A, et al. The A1166T polymorphism in the AT1 receptor gene is associated with collagen type I synthesis and myocardial stiffness in hypertensives. *J Hypertens*. 2003;21:2085-92.
76. Dwyer JH, Alayee H, Dwyer KM, Fan J, Wu H, Luis AJ, et al. Arachidonate 5-lipoxygenase promoter genotype, dietary arachidonic acid, and atherosclerosis. *N Engl J Med*. 2004;350:29-37.
77. Lane DA, Grant PJ. Role of hemostatic gene polymorphisms in venous and arterial thrombotic disease. *Blood*. 2000;95:1517-32.
78. Simmonds RE, Hermaid A, Rezende SM, Lane DA. Haemostatic genetic risk factors in arterial thrombosis. *Thromb Haemost*. 2001;86:374-85.
79. Marian AJ, Roberts R. To screen or not is not the question, it is when and how to screen. *Circulation*. 2003;107:2171-4.
80. Merlini PA, Ardissino D. Genetic polymorphisms to evaluate the risk of myocardial infarction: a long way away. *Thromb Haemost*. 2001;86:1136-8.
81. Khoury MJ, McCabe LL, McCabe ERB. Population screening in the age of genomic medicine. *N Engl J Med*. 2003;348:50-8.
82. Souto JC. Genetic studies of complex disease: the case pro linkage studies. *J Thromb Haemost*. 2003;1:167-8.
83. Rosendaal FR, Reitsma PH, Molena L, Lane DA, Margaglione M, Merlini P, et al. A genetic studies of complex disease. *J Thromb Haemost*. 2004;2:342-5.