



Nutrición Hospitalaria



Revisión

Enfoque genómico en la enfermedad cardiovascular

Genomic approach to cardiovascular disease

Ismael San Mauro-Martín^{1,2}, Licia de la Calle-de la Rosa², Sara Sanz-Rojo², Elena Garicano-Vilar², María José Ciudad-Cabañas¹ y Luis Collado-Yurrita¹

¹Departamento de Medicina. Universidad Complutense de Madrid. Madrid. ²Centros de Investigación en Nutrición y Salud S.L. Madrid

Resumen

Introducción: las enfermedades cardiovasculares (EC) constituyen la principal causa de muerte a nivel mundial. La etiología es multifactorial, pueden influir diversos factores como la dieta, los hábitos de vida, el nivel de ejercicio físico o la carga genética. El gran número de genes implicados, así como sus diversas variantes, pueden influir sobre el riesgo de padecer enfermedades cardiovasculares por medio de distintas vías.

Objetivo: determinar la relación existente entre diferentes polimorfismos genéticos y el riesgo individual de EC en población infantil y adulta.

Métodos: se llevó a cabo una búsqueda bibliográfica utilizando la base de datos PubMed. La búsqueda se limitó a un periodo de diez años y a metaanálisis realizados en humanos.

Resultados: se establece relación entre el riesgo de enfermedad cardiovascular y los siguientes polimorfismos genéticos: cromosoma 9p21, apolipoproteína A5, apolipoproteínas E2, E3 y E4, gen PPARG o PPAR γ , genes implicados en el metabolismo lipídico, gen MTHFR, citocromo P450, factor V de coagulación o factor de Leiden (FVL) y gen VKORC.

Conclusiones: Se han identificado un gran número de genes relacionados con la enfermedad cardiovascular. La carga genética puede influir de manera directa o indirecta sobre el riesgo cardiovascular, modificando factores de riesgo para enfermedad cardiovascular o actuando sobre la medicación empleada para tratarla.

Palabras clave:

Enfermedad cardiovascular.
Polimorfismo.
Infancia. Genética.

Abstract

Introduction: Cardiovascular diseases are the most important cause of death worldwide. The etiology is multifactorial, they may be influenced by various factors such as diet, lifestyle, level of exercise or genetics. The large number of genes involved, as well as its various forms, can influence the risk of cardiovascular diseases through different forms.

Aim: To determine the relationship between different genetic polymorphisms and individual risk of CHD in child and adult population.

Methods: A literature search was performed using PubMed database. The search was limited to a period of ten years and meta-analysis performed in humans.

Results: The relationship between the risk of cardiovascular disease and the following genetic polymorphisms: chromosome 9p21, apolipoprotein A5, apolipoprotein E2, E3 and E4, gen PPARG or PPAR γ , genes involved in lipid metabolism, MTHFR gene, cytochrome P450, factor V, coagulation factor Leiden (FVL) and gen VKORC was reviewed.

Conclusions: We have identified a number of genes related to cardiovascular disease. The genetic can influence directly or indirectly on cardiovascular risk by modifying risk factors for cardiovascular or acting on the medication used to treat it.

Key words:

Cardiovascular disease.
Polymorphism.
Childhood. Genomic.

Recibido: 17/09/15
Aceptado: 27/10/15

San Mauro-Martín I, de la Calle-de la Rosa L, Sanz-Rojo S, Garicano-Vilar E, Ciudad-Cabañas MJ, Collado-Yurrita L. Enfoque genómico en la enfermedad cardiovascular. Nutr Hosp 2016;33:148-155

Correspondencia:

Ismael San Mauro Martín. Departamento de Medicina. Universidad Complutense de Madrid. Plaza de Ramón y Cajal, s/n. 28030. Madrid
e-mail: ismasmm@gmail.com

INTRODUCCIÓN

Las enfermedades cardiovasculares (EC) constituyen la principal causa de muerte a nivel mundial. Su prevalencia muestra una tendencia creciente a lo largo de las últimas décadas, especialmente entre las poblaciones de los países occidentales (1).

La etiología de las EC es multifactorial. Sobre el riesgo de padecer algún tipo de EC pueden influir diversos factores como la dieta, los hábitos de vida, el nivel de ejercicio físico o la carga genética (2). Así, se ha observado un mayor riesgo de sufrir un accidente cardiovascular o diabetes mellitus (DM) tipo 2 entre aquellas personas que presentan síndrome metabólico (3,4), el cual está influenciado en gran medida por la dieta y la actividad física individual. Al mismo tiempo, la EC es la primera causa de muerte en pacientes con DM tipo 2 (5).

En lo que respecta a la alimentación y a los hábitos nutricionales, se conoce que algunos componentes de la dieta, como las almendras o las nueces, pueden reducir los biomarcadores de oxidación relacionados con el riesgo cardiovascular, así como modificar el perfil lipídico en individuos predispuestos (6-8). Otros alimentos pueden ejercer también cierto papel protector al mostrar una relación inversa entre su consumo y el riesgo de padecer una EC. Es lo que ocurre con las frutas y las verduras, cuya ingesta disminuye dicho riesgo (9). También se ha observado una asociación directa entre el alcohol y el riesgo de EC, de manera que un aumento en el consumo de bebidas alcohólicas aumentaría también el riesgo de que se produzca algún tipo de EC (10-12).

Además de la dieta, factores como una presión sanguínea elevada pueden incrementar la probabilidad de desarrollar una EC (13). Del mismo modo, algunos estados afectivos, como la ansiedad, el estrés o la depresión, incrementan el riesgo, especialmente entre pacientes que se encuentran en rehabilitación (14,15). Al mismo tiempo, el ejercicio físico puede incidir sobre los estados de ánimo mencionados, así como sobre otros factores de riesgo cardiovascular (16-18) como una elevada presión sanguínea (19,20), los niveles de lípidos (21) o la DM tipo 2 (22) y globalmente, en los casos de síndrome metabólico, reduciendo el riesgo de EC (15,23). En el caso de la población infantil, en la que la obesidad es uno de los principales problemas en la actualidad (24), se incrementa el riesgo de sufrir EC desde edades tempranas debido, como ocurre en la población adulta, al aumento de la presión arterial, el desarrollo de dislipemia y de resistencia a la insulina, entre otros (25). El incremento en el porcentaje de niños con obesidad a lo largo de los últimos años ha conducido a las distintas autoridades sanitarias a la creación de políticas de prevención y de lucha contra la obesidad infantil.

Por último, en lo que a hábitos de vida respecta, cabe destacar al papel que ejerce el tabaquismo sobre el desarrollo de EC. El hábito tabáquico aumenta el riesgo de padecer algún tipo accidente cardiovascular y varios tipos de cáncer (26).

En cuanto a la genética, se trata de una vía en creciente desarrollo que podría revelar numerosas relaciones entre los diferentes genes, sus alelos respectivos y las EC. El gran número de genes implicados, así como sus diversas variantes, pueden influir sobre el riesgo de padecer EC por medios de distintas vías que se tra-

tarán a continuación. Así, se ha visto que los genes GLO1 y PP1L1 podrían influir en los procesos de regulación que incrementan el riesgo de sufrir enfermedad coronaria (27).

En otros casos, como ocurre al estudiar las variantes en el cromosoma 9p21 (locus Ch9p21), con implicaciones en el riesgo de enfermedad coronaria primaria en pacientes con enfermedad coronaria previa estabilizada, la relación no es tan clara (28).

Otras variantes genéticas, como las de la apolipoproteína A5 (ApoA5), han demostrado ser factores de riesgo de EC al afectar a la concentración de triglicéridos (TG) en plasma y al formar parte de las lipoproteínas de alta densidad (HDL) (29-33). Continuando con los diferentes polimorfismos de apolipoproteínas E (ApoE), las ApoE2, ApoE3 y ApoE4, junto con factores ambientales, deben ser consideradas en el riesgo de infarto cerebral (IC) (34,35).

Para otros ejemplos, como ocurre con el gen receptor gamma activado por el proliferador de peroxisomas (PPARG o PPAR γ), los resultados son inconsistentes (36-40). El metabolismo lipídico, de gran importancia sobre el riesgo cardiovascular, es regulado por multitud de genes cuyas variantes pueden ejercer influencia sobre dicho riesgo. Así, se ha observado que las variantes rs562338 y rs503662 del gen ApoB, la variante rs7767084 del gen LPA y la variante rs2246942 del gen LIPA están involucradas en el metabolismo lipídico. Además se ha observado que las dos últimas variantes genéticas se asocian de manera significativa, rs2246942 en mayor medida, con la enfermedad coronaria en la población china. Por el contrario, rs7767084-CC del gen LIPA es un factor protector entre las mujeres (41). Otros genes, como el LPC, parecen influir sobre la vía metabólica de los glicerofosfolípidos (42) y podrían mantener relación con las concentraciones de colesterol (43).

En otros casos, la carga genética permite predecir el riesgo cardiovascular de un individuo desde la gestación. A este respecto se estudian los polimorfismos del gen que codifica para la metilentetrahidrofolato reductasa (MTHFR). Finalmente, el papel del citocromo P450 (CYP450) (44) y del factor V de coagulación o factor de Leiden (FVL) (45,46) se estudian como factores de riesgo cardiovascular.

Como se ha visto, se han identificado genes que mantienen relación con el riesgo de enfermedad coronaria pero no con los distintos biomarcadores y factores de riesgo. Del mismo modo, los polimorfismos genéticos pueden asociarse con el riesgo cardiovascular, la concentración en plasma de colesterol total, de colesterol de baja densidad (LDL) y de interleuquina-6 (47).

OBJETIVOS

Determinar la relación existente entre diferentes polimorfismos genéticos y el riesgo individual de enfermedad cardiovascular en población infantil y adulta.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se llevó a cabo una búsqueda bibliográfica utilizando como fuente la base de datos PubMed. Para recuperar los estudios

más relevantes se diseñaron distintas estrategias de búsqueda combinando las palabras clave en función del tipo de estudio que se deseaba encontrar.

La búsqueda se limitó a un periodo de diez años y a metaanálisis realizados en humanos. La estrategia de búsqueda en PubMed fue la siguiente: (“genes” [MeSH Terms] OR “genes” [All Fields] OR “gene” [All Fields]) AND “cardiovascular disease” [All Fields] AND (“2005/02/04” [PDate]: “2015/02/01” [PDate] AND “humans” [MeSH Terms]) y (“polymorphism, genetic” [MeSH Terms] OR “polymorphism” [All Fields] AND “genetic” [All Fields]) OR “genetic polymorphism” [All Fields] OR “polymorphism” [All Fields] AND “cardiovascular disease” [All Fields] AND (“2005/02/04” [PDate]: “2015/02/01” [PDate] AND “humans” [MeSH Terms]).

RESULTADOS Y DISCUSIÓN (TABLA I)

Mediante esta revisión se ha intentado establecer la relación entre distintos polimorfismos genéticos y el riesgo de EC, a fin de destacar el papel que la carga genética presenta sobre el desarrollo y/o prevención de ciertas patologías cardiovasculares.

CROMOSOMA 9P21

Los polimorfismos en la región 9p21.3 podrían contribuir a modificar la asociación entre los niveles de presión sanguínea y la extensión de aterosclerosis subclínica, ya que se ha observado una relación dependiente respecto a la presión sanguínea y la calcificación de la arteria coronaria, como marcador de aterosclerosis subclínica (48). Aunque la relación no es clara, las variantes en este cromosoma podrían implicar cierto riesgo en el desarrollo de enfermedad coronaria en pacientes con enfermedad coronaria previa estabilizada (28). Por ello, las modificaciones de un único nucleótido en los *loci* de este gen se asocian con mayor incidencia de calcificación coronaria e infarto de miocardio (49). Además, las variantes de riesgo del 9p21 regulan la actividad de otros genes, como el CDKN2B, que podrían desarrollar un importante papel en la regulación, a su vez, de la expansión del tejido adiposo subcutáneo (50,51), promoviendo procesos ateroscleróticos si tiene lugar una depleción del mismo (52).

APOLIPOPROTEÍNA A5

Las variantes de la ApoA5, cuyo gen se ubica en el cromosoma 11, no han mostrado en muchos estudios una relación clara respecto al riesgo de enfermedad coronaria. Sin embargo, al influir sobre los niveles de TG en plasma, se ha podido establecer por medio de metaanálisis que la variante -1131CT>C del gen, concretamente el alelo C, constituye un factor de riesgo de cardiopatía y de accidente cerebrovascular isquémico (29-33) al incrementar los niveles de TG. Este polimorfismo presenta una asociación significativa con el riesgo de enfermedad coronaria (53). Todo ello implica, al mismo tiempo, diferencias étnicas en las

variantes de este gen (25), siendo mayor el efecto en la población de origen chino (54).

APOLIPOPROTEÍNAS E2, E3 Y E4

Las ApoE forman parte de los quilomicrones, por lo que se unen a receptores celulares periféricos y específicos del hígado y juegan un papel esencial en el catabolismo de las lipoproteínas ricas en TG.

De nuevo, mediante metaanálisis se ha observado mayor riesgo de IC y de hipertensión entre sujetos chinos portadores del alelo ϵ 4 en comparación con aquellos que presentan el alelo ϵ 3. De la misma forma, los individuos con el alelo ϵ 2 no presentan un riesgo significativo de IC ni de hipertensión frente a los portadores del alelo ϵ 3 (34,35). El alelo ϵ 2 sí podría ser un factor de riesgo moderado de DM tipo 2, con las implicaciones —citadas anteriormente— que esta enfermedad conlleva sobre el riesgo cardiovascular. Además, este alelo se relaciona débilmente con alteraciones en los niveles de colesterol total, en las LDL y en las HDL (55).

Algunos estudios llevados a cabo en población infantil han determinado que los niños y las niñas portadores de los alelos E2 y E3 presentan niveles inferiores de colesterol total, TG, LDL y de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL); al mismo tiempo, reflejan valores más altos de HDL. Esto se ha relacionado con cierto efecto protector para estas variantes alélicas, contrario al ejercido por E4. Continuando con población infantil, se ha observado que los varones portadores de este último alelo mostraban valores más altos de colesterol total, LDL, TG y VLDL, y más bajos de HDL. Todo ello se traduce en un mayor potencial aterogénico para esta variante. Por el contrario, en el caso de las niñas los resultados obtenidos fueron opuestos (56). En población adulta, el alelo ϵ 4 se relaciona con la angiopatía amiloide cerebral (57), enfermedad que puede incrementar a su vez el riesgo de accidente cerebrovascular (58). En pacientes con DM tipo 1 se asoció además con un mayor grosor de la capa íntima de la arteria carótida (59).

Por lo tanto, en lo que respecta a los ApoE se ha observado que el alelo ϵ 4 de las ApoE4 constituye un factor de riesgo importante de enfermedad coronaria. Sin embargo, no se observan los mismos resultados en el caso de las ApoE2, cuyos polimorfismos no parecen relacionarse con riesgo coronario de manera significativa (60). Al mismo tiempo, parece existir una débil relación entre las ApoE y la hipertensión esencial (61).

GEN PPARG O PPAR γ

El gen PPARG, ubicado en el cromosoma 3, codifica para un receptor nuclear encargado de regular la diferenciación de los adipocitos (36). Aunque los resultados en líneas generales son inconsistentes, algunos estudios establecen cierta relación entre el gen PPAR γ 2 y el desarrollo de hipertensión en individuos asiáticos (37,38). Otro polimorfismo de este gen, el PPAR γ P12A,

no parece tener relación con el riesgo de enfermedad coronaria (39,40) o presenta de manera marginal cierta asociación con la susceptibilidad individual a presentarla (40).

En lo que respecta a este gen, es importante conocer el origen de la población de estudio ya que, para algunas de las variantes estudiadas, afecta en gran medida la étnica o la procedencia de

Tabla I. Resumen de los genes, SNP y la repercusión observados en los principales estudios revisados

Gen y SNP	Estudio y año	Tamaño muestral	Repercusión sobre EC
Región 9p21.3	Kim, 2014 O'Donnell, 2011 Svensson, 2014	n = 974 n = 6.032 n = 354	Mayor incidencia de calcificación coronaria. Mayor incidencia de infarto de miocardio. Regula la actividad de CDKN2B
Gen CDKN2B	Congrains, 2012 Kojima, 2014	n = 57 n = 114	Regulación de la expansión del tejido adiposo subcutáneo. Influencia sobre la promoción de procesos ateroscleróticos
ApoA5 Variante -1131CT>C	Zhou, 2013 Pi, 2012 Zhai, 2011 Ramakrishnan, 2011 Cui, 2014 Li, 2013	n = 819 n = 4.152 n = 2.049 n = 1.492 n = 2.066 n = 15.055	Incremento de los niveles de triglicéridos. Factor de riesgo de cardiopatía y de accidente cerebrovascular isquémico
ApoE2/3/4 (población de origen chino)	Wang, 2013 Niu, 2011 Anthopoulos, 2010 Landázuri, 2009 Zhang, 2014	n = 5.426 n = 3.704 n = 13.620 n = 500 n = 13.027	ApoE2: – No aumenta el riesgo significativo de infarto cerebral ni de hipertensión. – Factor de riesgo moderado de DM tipo 2 por posible alteración de los niveles lipídicos en plasma ApoE3: – En niñas se relaciona con mayores niveles de LDL, colesterol total, VLDL y TG ApoE4: – Factor de riesgo de infarto cerebral, hipertensión y enfermedad coronaria. – En niños se relaciona con mayores niveles de LDL, colesterol total, VLDL y TG. – En niñas se relaciona con mayores niveles de HDL
PPARY	Wu, 2013 Ding, 2012 Xu, 2013	n = 5.873 n = 14.864 n = 29.811	Polimorfismo C161T: – Efecto protector moderado en el desarrollo de enfermedad coronaria arterial en población china. – No presenta efecto protector entre caucásicos. – Podría incrementar la susceptibilidad de enfermedad coronaria. No corroborado por otros estudios
LPA	Thanassoulis, 2013 Donnelly, 2013	n = 10.737 n = 30.467	Relación con calcificación de la válvula aórtica y estenosis aórtica. Polimorfismo rs10455872 (alelo G): – Mayor riesgo de enfermedad coronaria, incluso en el tratamiento con estatinas
PHACTR1	O'Donnell, 2011	n = 6.032	Asociación con una mayor incidencia de calcificación coronaria e infarto de miocardio.
LIPC	Demirkan, 2012 Edmondson, 2011	n = 4.034 n = 7.857	Influencia sobre la concentración plasmática de glicerofosfolípidos. Posible relación inversa con la concentración plasmática de HDL
MTHFR	Bozok, 2014 Chen, 2013 Zhang, 2014 Wu, 2014 Lv, 2013	n = 5.802 n = 1.089 n = 14.931 n = 12.593 n = 4.634	Polimorfismo c.677C>T: – Se asocia con un aumento del riesgo de enfermedad cardiovascular. – Posible relación con el desarrollo de hipertensión esencial. – En gestantes es factor de riesgo para fallo cardíaco congénito en población china Polimorfismo A1298C: – No mantiene una relación significativa con el riesgo de desarrollar hipertensión esencial. – Incrementa el riesgo de accidente cerebrovascular en población asiática
CYP450 (CYP1A2)	El-Sohemi, 2007	n = 4.028	El consumo conjunto de cafeína y un deterioro de esta vía metabólica pueden conducir a infarto de miocardio

SNP: polimorfismo de nucleótido simple; EC: enfermedades cardiovasculares.

los individuos. Así, el polimorfismo C161T de este gen podría actuar como factor protector de enfermedad coronaria en la población china, pero no entre los individuos de origen caucásico (62).

En el caso de la población infantil, el polimorfismo Pro/Ala del gen se asocia con un aumento de la masa corporal y en consecuencia, del índice de masa corporal (IMC) en niños en tratamiento con hormona del crecimiento (GH). Sin embargo, como ocurre en la población adulta, no parece existir una relación con el aumento del riesgo cardiovascular ni antes ni durante el tratamiento (36).

GENES IMPLICADOS EN EL METABOLISMO LIPÍDICO

Como se ha comentado, el metabolismo lipídico puede ejercer un papel de gran importancia sobre el riesgo cardiovascular. Los procesos metabólicos se encuentran regulados por multitud de genes cuyas variantes pueden ejercer influencia sobre dicho riesgo. Así, se ha observado que algunas variantes de los genes ApoB, LPA y LIPA están involucradas en el metabolismo lipídico.

El polimorfismo rs10455872 del gen LPA se relaciona con el LDL, disminuyendo la respuesta de éste al tratamiento con estatinas. Por eso, se utiliza como marcador de enfermedad coronaria. Los pacientes con este alelo presentan un riesgo más elevado de padecer un accidente coronario, inclusive si se encuentra en seguimiento con un tratamiento con estatinas (63). Además, la carga genética puede influir de manera indirecta sobre el riesgo cardiovascular. Sobre dicho riesgo afectan factores como la calcificación de la válvula aórtica, cuyo riesgo está mediado por variantes genéticas del gen LPA (64,65). Un ejemplo similar sería el de la calcificación de la arteria coronaria, influida también por diferentes polimorfismos en los *loci* de los genes 9p21 y PHACTR1 (49,66).

Lo mismo ocurre con el gen lipasa C hepática (LIPC), situado en el cromosoma 15 y encargado de la hidrólisis de TG, cuya relación e influencia sobre el colesterol HDL no se ha establecido claramente, aunque parezca ser una relación de tipo inverso (43). La influencia que este gen presenta sobre el metabolismo de los glicerofosfolípidos (42) podría también modificar las concentraciones plasmáticas de los mismos. En niños el polimorfismo -514T se ha relacionado con niveles más elevados de HDL (32).

GEN MTHFR

Este gen permite predecir el riesgo cardiovascular de un individuo desde el momento de la gestación debido a su implicación en la metilación de la homocisteína (67). De esta forma, los polimorfismos C677T y T677T del gen MTHFR se asocian con un riesgo congénito de fallo cardíaco en la población china (68-70), así como de EC (71). La suplementación de la dieta de las madres con ácido fólico parece ejercer cierto papel protector (69,70) al respecto. También se ha encontrado esta relación en la población turca, en la que se observó una asociación entre el polimorfismo

MTHFR c.677C>T y la EC (67). Asimismo, se relaciona con un incremento de la hipertensión, lo que no ocurre con el MTHFR A1298C (72). Este último polimorfismo (A1298C), sin embargo, sí se asocia con el aumento en el riesgo de infarto e isquemia en población asiática (73).

CITOCROMO P450

Sobre el riesgo cardiovascular, concretamente sobre el infarto de miocardio, puede ejercer un papel importante el citocromo P450 (CYP1A2), encargado de la detoxificación y eliminación de muchos de los xenobióticos que se incorporan al organismo. En esta asociación influye en gran medida el consumo de caféina, que parece incrementar el riesgo de infarto en todos aquellos individuos que presentan esta vía metabólica deteriorada (44).

FACTOR V DE COAGULACIÓN O FACTOR DE LEIDEN (FVL)

Un factor de gran importancia que condiciona gran parte de los problemas cardiovascular es el papel que ejerce el proceso de coagulación. Como marcador de trombosis venosa se emplea el FVL, que constituye un factor de riesgo moderado de tromboembolismo venoso (45,46). En otro estudio (74) no se aprecia relación entre el FVL como factor de riesgo de trombosis arterial en individuos adultos.

Sobre el riesgo de tromboembolismo venoso influyen también variantes del gen de la protrombina (PT20210A) que, junto con el FVL, ejercen un mayor impacto y un aumento significativo del riesgo (45,75). En el caso de la población infantil, un estudio sobre accidente isquémico perinatal determinó la relación entre la presencia del FVL en madre e hijos y el aumento del riesgo de trombofilia (76).

Finalmente, la mutación citada anteriormente de la protrombina (PT20210A), se asocia con accidente isquémico en adultos jóvenes —pudiendo ser mayor la asociación en aquellos que lo muestren en edades tempranas (75)— así como con una mayor incidencia de aneurisma aórtico, ya que este último se relaciona con el aumento de la fibrinólisis y en consecuencia de la generación de trombina (77).

GEN VKORC

La carga genética de un individuo puede también interferir de manera indirecta sobre las enfermedades cardiovasculares al influir sobre los fármacos que las controlan. Es lo que ocurre con el polimorfismo VKORC1 en el gen que codifica para una de las subunidades del complejo vitamina K epóxido reductasa (78). Los distintos polimorfismos que pueden aparecer en dicho *locus* genético constituyen un papel de gran importancia sobre la regulación y dosificación de fármacos como la warfarina, anticoagulante oral empleado en casos de accidente isquémico, entre otros (79,80).

Su dosis puede sufrir variaciones entre los distintos individuos y etnias (81), que requerirán una mayor o menor dosis prescrita del medicamento para conseguir la anticoagulación deseada.

Por ejemplo, los portadores del genotipo 1173TT requieren una dosis de warfarina mucho menor que los individuos que presentan el genotipo CC o aquellos pacientes con el genotipo CT. Se ha estudiado también el polimorfismo 3730GA asociado a la dosis media de warfarina diaria necesaria. En este caso, los portadores del genotipo GG tienen una menor necesidad de dosis medicamentosa (78).

Por otra parte, se han intentado desarrollar métodos de laboratorio que permitan detectar los alelos del gen presentes en cada sujeto, de tal manera que se identifiquen las variantes de mayor prevalencia en una población. El estudio fue llevado a cabo en una población con un mayor predominio de tres grupos étnicos: malasio, población china y población de origen indio. De esta forma, se ha logrado conocer la similitud genética, al respecto de este gen, que existe entre la población de Malasia y la población de origen chino. Sin embargo, las diferencias en la población india son significativas. En ella se ha observado una presencia mayor del alelo 1639G frente a los otros dos grupos étnicos (82) y, en definitiva, frente al total de la población de la región estudiada.

El VKORC1 parece mantener relación, no solo con el control de la anticoagulación, sino también con la aparición de accidente cerebrovascular isquémico en población china, pudiendo actuar como factor de riesgo o factor protector. Por medio de un estudio de casos y controles se ha observado que el haplotipo 1639G-1173C se asocia con un mayor riesgo de padecer accidente cerebrovascular frente al 1639A-1173T, que reduce el riesgo del mismo (83), al actuar como factor protector.

Por tanto, como se ha visto, la carga genética puede influir de manera directa sobre el riesgo cardiovascular o de manera indirecta, modificando factores de riesgo para EC o actuando sobre la medicación empleada para tratarla. Se han identificado un gran número de genes relacionados, en mayor o menor medida, con la EC pero sigue siendo necesario ampliar el estudio genético para la obtención de nuevos datos.

BIBLIOGRAFÍA

- Who.int [Internet]. The top 10 causes of death [actualizado may 2014; citado may 2015]. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/en/>.
- Who.int [Internet]. Cardiovascular diseases [actualizado ene 2015; citado may 2015]. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/en/>.
- Binh TQ, Phuong PT, Nhung BT, Tung do D. Metabolic syndrome among a middle-aged population in the Red River Delta region of Vietnam. *BMC Endocr Disord* 2014;14:77.
- Feoli AM, Macagnan FE, Piovesan CH, Bodanese LC, Siqueira IR. Xanthine oxidase activity is associated with risk factors for cardiovascular disease and inflammatory and oxidative status markers in metabolic syndrome: effects of a single exercise session. *Oxid Med Cell Longev* 2014;2014:587083.
- Chang YH, Hsieh MC, Wang CY, Lin KC, Lee YJ. Reassessing the benefits of statins in the prevention of cardiovascular disease in diabetic patients: a systematic review and meta-analysis. *Rev Diabet Stud* 2013;10(2-3):157-70.
- Jenkins DJ, Kendall CW, Marchie A, Josse AR, Nguyen TH, Faulkner DA, et al. Almonds reduce biomarkers of lipid peroxidation in older hyperlipidemic subjects. *J Nutr* 2008;138(5):908-13.
- Nishi SK, Kendall CW, Bazinet RP, Bashyam B, Ireland CA, Augustin LS, et al. Nut consumption, serum fatty acid profile and estimated coronary heart disease risk in type 2 diabetes. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2014;24(8):845-52.
- Nishi SK, Kendall CW, Gascoyne AM, Bazinet RP, Bashyam B, Lapsley KG, et al. Effect of almond consumption on the serum fatty acid profile: a dose-response study. *Br J Nutr* 2014;112(7):1137-46.
- Wang X, Ouyang Y, Liu J, Zhu M, Zhao G, Bao W, et al. Fruit and vegetable consumption and mortality from all causes, cardiovascular disease, and cancer: systematic review and dose-response meta-analysis of prospective cohort studies. *BMJ* 2014;349:g4490.
- Holmes MV, Dale CE, Zuccolo L, Silverwood RJ, Guo Y, Ye Z, et al. Association between alcohol and cardiovascular disease: Mendelian randomization analysis based on individual participant data. *BMJ* 2014;349:g4164.
- Drogan D, Sheldrick AJ, Schütze M, Knüppel S, Andersohn F, di Giuseppe R. Alcohol consumption, genetic variants in alcohol dehydrogenases, and risk of cardiovascular diseases: a prospective study and meta-analysis. *PLoS One* 2012;7(2):e32176.
- Patra J, Taylor B, Irvy H, Roerecke M, Baliunas D, Hohapatra S, et al. Alcohol consumption and the risk of morbidity and mortality for different stroke types—a systematic review and meta-analysis. *BMC Public Health* 2010;10:258.
- Rückert IM, Schunk M, Holle R, Schipf S, Völzke H, Kluttig A. Blood pressure and lipid management fall far short in persons with type 2 diabetes: results from the DIAB-CORE Consortium including six German population-based studies. *Cardiovasc Diabetol* 2012;11:50.
- Mejia-Lancheros C, Estruch R, Martínez-González MA, Salas-Salvado J, Corella D, Gómez-Gracia E. Blood pressure values and depression in hypertensive individuals at high cardiovascular risk. *BMC Cardiovasc Disord* 2014;14:109.
- Yeung A, Kiat H, Denniss AR, Cheema BS, Bensoussan A, Machliss B, et al. Randomised controlled trial of a 12 week yoga intervention on negative affective states, cardiovascular and cognitive function in post-cardiac rehabilitation patients. *BMC Complement Altern Med* 2014;14:411.
- Cramer H, Lauche R, Haller H, Steckhan N, Michalsen A, Dobos G. Effects of yoga on cardiovascular disease risk factors: a systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol* 2014;173(2):170-83.
- Swardfager W, Herrmann N, Cornish S, Mazereeuw G, Marzolini S, Sham L, et al. Exercise intervention and inflammatory markers in coronary artery disease: a meta-analysis. *Am Heart J* 2012;163(4):666-76.
- Li J, Siegrist J. Physical activity and risk of cardiovascular disease: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Int J Environ Res Public Health* 2012;9(2):391-407.
- Semlitsch T, Jeitler K, Hemkens LG, Horvath K, Nagele E, Schuermann C, et al. Increasing physical activity for the treatment of hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Sports Med* 2013;43(10):1009-23.
- Cornelissen VA, Smart NA. Exercise training for blood pressure: a systematic review and meta-analysis. *J Am Heart Assoc* 2013;2(1):e004473.
- Varbo A, Benn M, Tybjaerg-Hansen A, Grande P, Nordestgaard BG. TRIB1 and GSKR polymorphisms, lipid levels, and risk of ischemic heart disease in the general population. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2011;31(2):451-7.
- Montero D, Walther G, Benamo E, Pérez-Martín A, Vinet A. Effects of exercise training on arterial function in type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Sports Med* 2013;43(11):1191-9.
- Pattyn N, Cornelissen VA, Eshghi SR, Vanhees L. The effect of exercise on the cardiovascular risk factors constituting the metabolic syndrome: a meta-analysis of controlled trials. *Sports Med* 2013;43(2):121-33.
- World Heart Federation. Types of heart disease observed in children and adolescents. 2012. Disponible en: <http://www.world-heart-federation.org/press/fact-sheets/cvd-in-children-and-youth/> (Consultado el 8 julio 2015).
- Friedemann C, Heneghan C, Mahtani K, Thompson M, Perera R, Ward A. Cardiovascular disease risk in healthy children and its association with body mass index: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2012;345:e4759.
- Jones MR, Tellez-Plaza M, Navas-Acien A. Smoking, menthol cigarettes and all-cause, cancer and cardiovascular mortality: evidence from the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) and a meta-analysis. *PLoS One* 2013;8(10):e77941.
- Mäkinen VP, Civelek M, Meng Q, Zhang B, Zhu J, Levian C, et al. Integrative genomics reveals novel molecular pathways and gene networks for coronary artery disease. *PLoS Genet* 2014;10(7):e1004502.
- Patel RS, Asselbergs FW, Quyyumi AA, Palmer TM, Finan CI, Tragante V, et al. Genetic variants at chromosome 9p21 and risk of first versus subsequent coronary heart disease events: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2014;63(21):2234-45.

29. Zhou J, Xu L, Huang RS, Huang Y, Le Y, Jiang D, et al. Apolipoprotein A5 gene variants and the risk of coronary heart disease: a case-control study and meta-analysis. *Mol Med Rep* 2013;8(4):1175-82.
30. Pi Y, Zhang L, Yang Q, Li B, Guo L, Fang C, et al. Apolipoprotein A5 gene promoter region -1131T/C polymorphism is associated with risk of ischemic stroke and elevated triglyceride levels: a meta-analysis. *Cerebrovasc Dis* 2012;33(6):558-65.
31. Zhai G, Li Z, Zhu C. ApoA5 -1131T/C polymorphism is associated with coronary artery disease in a Chinese population: a meta-analysis. *Clin Chem Lab Med* 2011;49(3):535-9.
32. Ramakrishnan L, Sachdev HS, Sharma M, Abraham R, Prakash S, Gupta D, et al. Relationship of ApoA5, PPAR α and HL gene variants with serial changes in childhood body mass index and coronary artery disease risk factors in young adulthood. *Lipids Health Dis* 2011;10:68.
33. Cui G, Li Z, Li R, Huang J, Wang H, Zhang L. A functional variant in ApoA5/A4/C3/A1 gene cluster contributes to elevated triglycerides and severity of CAD by interfering with microRNA 3201 binding efficiency. *J Am Coll Cardiol* 2014;64(3):267-77.
34. Wang QY, Wang WJ, Wu L, Liu L, Han LZ. Meta-analysis of APOE 2/3/4 polymorphism and cerebral infarction. *J Neural Transm* 2013;120(10):1479-89.
35. Niu Wq, Qi Y. Meta-based evidence for apolipoprotein E epsilon2/epsilon3/epsilon4 polymorphism in association with hypertension among Chinese. *J Hum Hypertens* 2011;25(12):725-31.
36. De Kort SW, Hokken-Koelega AC. The PPAR-gamma Pro12Ala polymorphism associates with weight gain during GH-treatment in short children born small for gestational age. *Eur J Endocrinol* 2010;162(1):49-52.
37. Wang Y, Liu C. Quantitative evaluation of common polymorphism (rs1801282) in the PPAR α 2 gene and hypertension susceptibility. *Gene* 2012;502(2):159-62.
38. Liu J, Wang LN. Peroxisome proliferator-activated receptor gamma agonists for preventing recurrent stroke and other vascular events in patients with stroke or transient ischaemic attack. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;1:CD010693.
39. Xu W, Xu J, Sun B, Chen H, Wang Y, Huang F, et al. The effect of PPARG gene polymorphisms on the risk of coronary heart disease: a meta-analysis. *Mol Biol Rep* 2013;40(2):875-84.
40. Ding S, Liu L, Zhuge QC, Yu Z, Zhang X, Xie J, et al. The meta-analysis of the association of PPARG P12A, C161T polymorphism and coronary heart disease. *Wien Klin Wochenschr* 2012;124(19-20):671-7.
41. Zhang LN, Liu PP, Zhou J, Huang RS, Yuan F, Fei LJ, et al. Positive correlation between variants of lipid metabolism-related genes and coronary heart disease. *Mol Med Rep* 2013;8(1):260-6.
42. Demirkan A, Van Duijn CM, Ugocsai P, Isaacs A, Pramstaller PP, Liebisch G, et al. Genome-wide association study identifies novel loci associated with circulating phospho- and sphingolipid concentrations. *PLoS Genet* 2012;8(2):e1002490.
43. Edmondson AC, Braund PS, Stylianou IM, Khera AV, Nelson CP, Wolfe ML, et al. Dense genotyping of candidate gene loci identifies variants associated with high-density lipoprotein cholesterol. *Circ Cardiovasc Genet* 2011;4(2):145-55.
44. El-Sohemy A, Cornelis MC, Kabagambe EK, Campos H. Coffee, CYP1A2 genotype and risk of myocardial infarction. *Genes Nutr* 2007;2(1):155-6.
45. Simone B, de Stefano V, Leoncini E, Zacho J, Martinelli I, Emmerich J, et al. Risk of venous thromboembolism associated with single and combined effects of Factor V Leiden, Prothrombin 20210A and Methylenetetrahydrofolate reductase C677T: a meta-analysis involving over 11,000 cases and 21,000 controls. *Eur J Epidemiol* 2013;28(8):621-47.
46. Dentali F, Ageno W, Bozzato S, Malato A, Gianni M, Squizzato A, et al. Role of factor V Leiden or G20210A prothrombin mutation in patients with symptomatic pulmonary embolism and deep vein thrombosis: a meta-analysis of the literature. *J Thromb Haemost* 2012;10(4):732-7.
47. Angelakopoulou A, Shah T, Sofat R, Shah S, Berry DJ, Cooper J, et al. Comparative analysis of genome-wide association studies signals for lipids, diabetes, and coronary heart disease: Cardiovascular Biomarker Genetics Collaboration. *Eur Heart J* 2012;33(3):393-407.
48. Kim DS, Smith JA, Bielak LF, Wu CY, Sun YV, Sheedy PF, et al. The relationship between diastolic blood pressure and coronary artery calcification is dependent on single nucleotide polymorphisms on chromosome 9p21.3. *BMC Med Genet* 2014;15:89.
49. O'Donnell CJ, Kavousi M, Smith AV, Kardia SL, Feitosa MF, Hwang SJ, et al. Genome-wide association study for coronary artery calcification with follow-up in myocardial infarction. *Circulation* 2011;124(25):2855-64.
50. Svensson PA, Wahlstrand B, Olsson M, Froguel P, Falchi M, Bergman RN, et al. CDKN2B expression and subcutaneous adipose tissue expandability: possible influence of the 9p21 atherosclerosis locus. *Biochem Biophys Res Commun* 2014;446(4):1126-31.
51. Congrains A, Kamide K, Oguro R, Yasuda O, Miyata K, Yamamoto E, et al. Genetic variants at the 9p21 locus contribute to atherosclerosis through modulation of ANRIL and CDKN2A/B. *Atherosclerosis* 2012;220(2):449-55.
52. Kojima Y, Downing K, Kundu R, Miller C, Dewey F, Lancero H et al. Cyclin-dependent kinase inhibitor 2B regulates efferocytosis and atherosclerosis. *J Clin Invest* 2014;124(3):1083-97.
53. Li YY, Wu XY, Xu J, Qian Y, Zhou CW, Wang B. ApoA5 -1131T/C, FgB -455G/A, -148C/T, and CETP TaqIB gene polymorphisms and coronary artery disease in the Chinese population: a meta-analysis of 15,055 subjects. *Mol Biol Rep* 2013;40(2):1997-2014.
54. Zhang Z, Peng B, Gong RR, Gao LB, Du J, Fang DZ et al. Apolipoprotein A5 polymorphisms and risk of coronary artery disease: a meta-analysis. *Biosci Trends* 2011;5(4):165-172.
55. Anthopoulos PG, Hamodrakas SJ, Bagos PG. Apolipoprotein E polymorphisms and type 2 diabetes: a meta-analysis of 30 studies including 5423 cases and 8197 controls. *Mol Genet Metab* 2010;100(3):283-91.
56. Landázuri P, Loango N, Gallego ML, Restrepo B. Diferencias de sexo, edad y lípidos plasmáticos asociadas al polimorfismo de la apolipoproteína E en un grupo de escolares de Quindío, Colombia. *Biomédica* 2009;29:382-91.
57. Rannikmäe K, Kalaria RN, Greenberg SM, Chui HC, Schmitt FA, Samarasekera N, et al. APOE associations with severe CAA-associated vasculopathic changes: collaborative meta-analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2014;85(3):300-5.
58. Samarasekera N, Smith C, Al-Shahi-Salman R. The association between cerebral amyloid angiopathy and intracerebral haemorrhage: systematic review and meta-analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2012;83(3):275-81.
59. Atabek ME, Özkul Y, Ekioglu BS, Kurtoglu S, Baykara M. Association between Apolipoprotein E polymorphism and subclinical atherosclerosis in patients with type 1 Diabetes Mellitus. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2012;4(1):8-13.
60. Zhang MD, Gu W, Qiao SB, Zhu EJ, Zhao QM, Ly SZ. Apolipoprotein E gene polymorphism and risk for coronary heart disease in the Chinese population: a meta-analysis of 61 studies including 6634 cases and 6393 controls. *PLoS One* 2014;9(4):e95463.
61. Stoumpos S, Hamodrakas SJ, Anthopoulos PG, Bagos PG. The association between apolipoprotein E gene polymorphisms and essential hypertension: a meta-analysis of 45 studies including 13,940 cases and 16,364 controls. *J Hum Hypertens* 2013;27(4):245-55.
62. Wu Z, Lou Y, Jin W, Liu Y, Lu L, Lu G. The C161T polymorphism in the peroxisome proliferator activated receptor gamma gene (PPAR γ) is associated with risk of coronary artery disease: a meta-analysis. *Mol Biol Rep* 2013;40(4):3101-12.
63. Donnelly LA, Van Zuydam NR, Zhou K, Tavendale R, Carr F, Maitland-Van der Zee AH, et al. Robust association of the LPA locus with low-density lipoprotein cholesterol lowering response to statin treatment in a meta-analysis of 30467 individuals from both randomized control trials and observational studies and association with coronary artery disease outcome during statin treatment. *Pharmacogenet Genomics* 2013;23(10):518-25.
64. Thanassoulis G, Campbell CY, Owens DS, Smith JG, Smith AV, Peloso GM, et al. Genetic associations with valvular calcification and aortic stenosis. *N Engl J Med* 2013;368(6):503-12.
65. Helgadottir A, Gretarsdottir S, Thorleifsson G, Holm H, Patel RS, Gudnason T. Apolipoprotein (a) genetic sequence variants associated with systematic atherosclerosis and coronary atherosclerotic burden but not with venous thromboembolism. *J Am Coll Cardiol* 2012;60(8):722-9.
66. Wojczynski MK, Li M, Bielak LF, Kerr KF, Reiner AP, Wong ND. Genetics of coronary artery calcification among African Americans, a meta-analysis. *BMC Med Genet* 2013;14:75.
67. Bozok Çetinta V, Gündüz C. Association between polymorphism of MTHFR c.677C>T and risk of cardiovascular disease in Turkish population: a meta-analysis for 2,780 cases and 3,022 controls. *Mol Biol Rep* 2014;41(1):397-409.
68. Chen KH, Chen LL, Li WG, Fang Y, Huang GY. Maternal MTHFR C677T polymorphism and congenital heart defect risk in the Chinese Han population: a meta-analysis. *Genet Mol Res* 2013;12(4):6212-9.
69. Wang W, Wang Y, Gong F, Zhu W, Fu S. MTHFR C677T polymorphism and risk of congenital heart defects: evidence from 29 case-control and TDT studies. *PLoS One* 2013;8(3):e58041.
70. Van Beynum IM, Kapusta L, den Heijer M, Vermeulen SH, Kouwenberg M, Daniëls O, et al. Maternal MTHFR 677C>T is a risk factor for congenital heart

- defects: effect modification by periconceptional folate supplementation. *Eur Heart J* 2006;27(8):981-7.
71. Zhang MJ, Li JC, Yin YW, Li BH, Liu Y, Liao SQ, et al. Association of MTHFR C677T polymorphism and risk of cerebrovascular disease in Chinese population: an updated meta-analysis. *J Neurol* 2014;261(5):925-35.
 72. Wu YL, Hu CY, Lu SS, Gong FF, Feng F, Qian ZZ, et al. Association between methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) C677T/A1298C polymorphisms and essential hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Metabolism* 2014;63(12):1503-11.
 73. Lv Q, Lu J, Wu W, Sun H, Zhang J. Association of the methylenetetrahydrofolate reductase gene A1298C polymorphism with stroke risk based on a meta-analysis. *Genet Mol Res* 2013;12(4):6882-94.
 74. Cushman M, Rosendaal FR, Psaty BM, Cook EF, Valliere J, Kuller LH, et al. Factor V Leiden is not a risk factor for arterial vascular disease in the elderly: results from the Cardiovascular Health Study. *Thromb Haemost* 1998;79(5):912-5.
 75. Jiang B, Ryan KA, Hamedani A, Cheng Y, Sparks MJ, Koontz D, et al. Prothrombin G20210A mutation is associated with young-onset stroke: the genetics of early-onset stroke study and meta-analysis. *Stroke* 2014;45(4):961-7.
 76. Simchen MJ, Goldstein G, Lubetsky A, Strauss T, Schiff E, Kenet G. Factor V Leiden and antiphospholipid antibodies in either mother or infants increase the risk for perinatal arterial ischemic stroke. *Stroke* 2009;40(1):65-70.
 77. Sidloff DA, Stather PW, Choke E, Bown MJ, Sayers RD. A systematic review and meta-analysis of the association between markers of hemostasis and abdominal aortic aneurysm presence and size. *J Vasc Surg* 2014;59(2):528-35.
 78. D'Andrea G, D'Ambrosi RL, Di Perna P, Chetta M, Santacroce R, Brancaccio V, et al. A polymorphism in the VKORC1 gene is associated with an inter-individual variability in the dose-anticoagulant effect of warfarin. *Blood* 2005;105(2):645-9.
 79. Liew AY, Eikelboom JW, Connolly SJ, O'Donnell M, Hart RG. Efficacy and safety of warfarin vs. antiplatelet therapy in patients with systolic heart failure and sinus rhythm: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Stroke* 2014;9(2):199-206.
 80. Sardar P, Chatterjee S, Wu WC, Lichstein E, Ghosh J, Aikat S, et al. New oral anticoagulants are not superior to warfarin in secondary prevention of stroke or transient ischemic attacks, but lower the risk of intracranial bleeding: insights from a meta-analysis and indirect treatment comparisons. *PLoS One* 2013;8(10):e77694.
 81. Yang L, Ge W, Yu F, Zhu H. Impact of VKORC1 gene polymorphism on inter-individual and interethnic warfarin dosage requirement--a systematic review and meta-analysis. *Thromb Res* 2010;125(4):e159-66.
 82. Yung C, Wan AZ, Zukurnai Y, Siew HG. A new nested allele-specific multiplex polymerase chain reaction method for haplotyping of VKORC1 gene to predict warfarin sensitivity. *BioMed Research International* 2014;2014:316310. DOI: 10.1155/2014/316310.
 83. Zhang H, Yang L, Feng Q, Fan Y, Zheng H, He Y. Association between VKORC1 gene polymorphisms and ischemic cerebrovascular disease in Chinese Han population. *J Mol Neurosci* 2014;53(2):166-70.