

La suplementación con ácido fólico retrasa el desarrollo de lesiones ateroscleróticas en ratones apo E deficientes

Folic acid supplementation delays atherosclerotic lesion development in apoE-deficient mice

Carnicer R, Navarro M, Arbones-Mainar JM, Acin S, Guzman MA, Surra JC, Arnal C, De Las Heras M, Blanco-Vaca F, Osada J

***Life Sci.* 2007;80:638-43.**

El ácido fólico es una vitamina que, usada como suplemento dietético, puede mejorar la función endotelial. Para evaluar el efecto del ácido fólico en el desarrollo de aterosclerosis, se suplementa durante 10 semanas a 2 grupos de ratones machos deficientes en apolipoproteína (apo) E alimentados con una dieta estándar bien con agua (grupo control), bien con una solución acuosa de ácido fólico que implica una dosis de 75 µg/kg/día. Al sacrificarlos se recoge sangre y se extrae el corazón. Se valora la homocisteína plasmática, lípidos, lipoproteínas, oxidación de lipoproteínas de baja densidad (LDL), isoprostano, paraoxonasa, apolipoproteínas y áreas ateroscleróticas de la aorta. En los animales tratados con ácido fólico aumentó significativamente el colesterol total, transportado principalmente por las lipoproteínas de muy baja y baja densidad, mientras que la homocisteína, colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad, paraoxonasa y triglicéridos no variaron significativamente. Las concentraciones plasmáticas de isoprostano y apo B disminuyeron. La resistencia de LDL a la oxidación y las concentraciones plasmáticas de apo A-I y apo A-IV aumentaron con una disminución concomitante en el área de las lesiones ateroscleróticas. La administración de ácido fólico disminuyó las lesiones ateroscleróticas independientemente de las concentraciones de homocisteína plasmática y colesterol, pero mostró una asociación con los niveles plasmáticos de apo A-I, A-IV y B y con la disminución del estrés oxidativo.

COMENTARIO

En este artículo, Carnicer et al aportan los datos de un estudio que han realizado para demostrar el posible efecto del ácido fólico en el desarrollo de aterosclerosis. En diversos estudios previos se han observado los efectos beneficiosos del folato sobre la función endotelial y, con ello, sobre el riesgo cardiovascular¹. Así, se había demostrado que la suplementación oral con folato restauraba la función endotelial en pacientes hipercolesterolémicos y diabéticos. No obstante, el mecanismo exacto de esta acción biológica se desconocía y se suponía complejo. Existía cierta controversia sobre su posible relación con la acción correctora del folato sobre la hiperhomocistei-

nemia. Otras hipótesis la relacionaba con su acción antioxidante, con su efecto sobre la disfunción de la óxido nítrico sintasa endotelial y con la posible inhibición de la expresión de VCAM-1 (moléculas de adhesión de células vasculares-1). Estas observaciones sugerían que la acción del folato se centraba en las primeras etapas de la aterogénesis. Por ello, los autores estudian la acción de la suplementación de la dieta con folato en el desarrollo de las lesiones ateroscleróticas en un modelo animal de ratón con deficiencia de apolipoproteína (apo) E. Este ratón obtenido por ingeniería genética desarrolla espontáneamente aterosclerosis de características similares a las del humano². Los autores suplementan durante 10 semanas a un grupo de 10 ratones deficientes en apo E con una solución acuosa de 75 µg/kg/día de folato y comparan su efecto con un grupo control aleatorizado suplementado con agua. Los ratones se sacrifican y se extrae sangre y tejido cardíaco. Se valora la homocisteína plasmática, los lípidos, las lipoproteínas, la oxidación de las lipoproteínas de baja densidad (LDL), el isoprostano, la paraoxonasa, las apo y las áreas ateroscleróticas de la aorta. En los ratones tratados con folato aumentó significativamente el colesterol total (VLDL y LDL), aunque no los triglicéridos, y aumentaron también las apo A-I, A-II y A-IV. La apo B sólo disminuyó significativamente en las partículas VLDL, lo que indica que estas partículas contenían más colesterol debido a la administración de folato. Además, el estado oxidativo general, valorado mediante determinación de 8-iso-prostaglandina F2α, marcador de estrés oxidativo in vivo, disminuyó, y las LDL de los ratones tratados mostraron una resistencia mayor a la oxidación. El aumento de apo A-I y apo A-IV, con propiedades antioxidantes y antiaterogénicas, neutralizaría el impacto negativo de apo A II sobre la aterosclerosis. Mientras que el incremento de la apo A-I plasmática no se podía explicar por un aumento de la expresión del ARNm apo A1 –lo que sugiere que hay otros mecanismos de traslación o postraslación que lo determinan–, el folato parece inducir la expresión de ARNm apo A4, lo que explicaría el incremento de apo A-IV en plasma. En este estudio, la acción del folato se produce en las primeras etapas del desarrollo de la lesión, retardando el reclutamiento de macrófagos, quizá por una acción directa del folato sobre ellos. Esto concuerda con las conclusiones de otros estudios en humanos que demuestran que la administración de folato disminuye la mortalidad causada por primeros episodios de enfermedad cardiovascular, pero no es efectiva en la prevención secundaria de esta enfermedad³. Dichos estudios sugieren la importancia del folato en la prevención primaria del riesgo cardiovascular. En resumen, la suplementación con folato disminuye el área de lesión aterosclerótica en ratones deficientes en apo E, de forma independiente a los valores de homocisteína, al mismo tiempo que causa una remodelación de las partículas que contienen apo B y las lipoproteínas de alta densidad, junto a una disminución del estrés oxidativo. Estos resultados demuestran el interés de la fortificación de ciertos alimentos de uso diario con folato de cara a

prevenir la aterosclerosis y disminuir el riesgo cardiovascular.

M. Antonia Vilaseca

Laboratorio de Metabolopatías.
Hospital Sant Joan de Déu. Barcelona. España.

Bibliografía

1. Verhaar MC, Stroes E, Rabelink TJ. Folate and cardiovascular disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2002;22:6-13.
2. Sarria AJ, Surra JC, Acin S, Carnicer R, Navarro MA, Arbones-Mainar JM, et al. Understanding the role of dietary components on atherosclerosis using genetic engineered mouse models. *Front Biosci.* 2006;11:955-67.
3. Yang Q, Botto LD, Erickson JD, Berry RJ, Sambell C, Johansen H, et al. Improvement in stroke mortality in Canada and the United States, 1990 to 2002. *Circulation.* 2006;113:1335-43.

El vacío entre el control de la dislipemia percibido por los médicos y el control objetivo en España

The gap between dyslipidemia control perceived by physicians and objective control patterns in Spain

Banegas JR, Vegazo O, Serrano P, Luengo E, Mantilla T, Fernandez R, Civeira F; HISPALIPID Study Group Investigators

***Atherosclerosis.* 2006;188:420-4.**

Como es bien conocido, el control de la dislipemia es deficitario. Sin embargo, poco sabemos acerca de la percepción de los médicos sobre el control de la dislipemia en sus pacientes. En este estudio se evalúa la percepción subjetiva de los médicos sobre el control de la dislipemia y se compara con el control objetivo determinado según las guías de práctica clínica.

Se estudió a un total de 33.913 pacientes de forma transversal, en 164 consultas externas. De estos pacientes, 5.583 fueron evaluables por presentar una dislipemia. El grado de control de la dislipemia se evaluó por 2 métodos: la opinión de su médico sobre el nivel lipídico del paciente (control adecuado o inadecuado) y la proporción de pacientes que de forma objetiva alcanzaban los objetivos incluidos en el Programa de Educación Nacional de Colesterol (NCEP/ATPIII).

Los médicos pensaban que el 44% de sus pacientes (intervalo de confianza [IC] del 95%, 42,7-45,3%) tenían un adecuado control de la dislipemia, pero sólo el 32% (IC del 95%, 31,6-34,0%) se encontraban objetivamente controlados. El grado de control subjetivo variaba según los grupos de riesgo del NCEP; y el control objetivo era menor en los 2.372 pacientes con cardiopatía coronaria

(15,1%) y en los 1.407 pacientes con riesgo moderado (29,6%) que en los 1.804 pacientes con bajo riesgo (58,5%). La percepción por los médicos del grado de control era independiente y significativamente diferente con respecto al control objetivo ($p < 0,001$).

Cabe concluir que los médicos sobreestiman el grado de control de la dislipemia en la mayoría de sus pacientes. Esta percepción errónea del control puede contribuir a la baja consecución del control objetivo.

COMENTARIO

El control de los factores de riesgo está sobreestimado. Aun a sabiendas de las recomendaciones establecidas en las guías clínicas, la instauración de las mismas no alcanza a la totalidad de nuestro entorno. Por ejemplo, a pesar de saber que la presión arterial y los valores de colesterol son 2 de los factores más importantes para intervenir de manera preventiva, los estudios de prevalencia muestran que, hasta ahora, las cosas no se han hecho del todo bien. Así al menos lo indican diferentes estudios en los que se contrasta la opinión de los médicos y sus actuaciones con la realidad del control de tales factores de riesgo.

Además, nuestra percepción del grado de control al que tenemos sometidos tales factores de riesgo en un paciente no se ajusta, en términos generales, a la realidad de la situación. Las expectativas siempre superan a la realidad.

La hipertensión arterial y la hipercolesterolemia son 2 factores de riesgo con una correlación fuerte y directa entre sus cifras y la mortalidad por cardiopatía isquémica. Por tanto, el grado de control puede ser determinante para la prevención de las enfermedades cardiovasculares, y en la práctica se dispone de sólidas guías para su manejo, reconocidas internacionalmente^{1,2}.

Un programa piloto en el Reino Unido, llevado a cabo en médicos generalistas, pretendía identificar las discrepancias entre la percepción que tienen los médicos sobre la consecución de objetivos tensionales en sus pacientes, y lo que mostraban los datos epidemiológicos (es decir, las diferencias entre lo que los médicos pensaban que conseguían y lo que realmente conseguían). Además, se pretendía identificar los motivos del fracaso en la consecución de los objetivos terapéuticos y en el control de la presión arterial. Al preguntar cuál era el porcentaje de sus pacientes hipertensos que había alcanzado –en su opinión– el objetivo de presión arterial, la respuesta fue el 62%, y cerca de una cuarta parte de los médicos creía que estaba entre el 70 y el 80%. Pero la realidad era bien distinta: en los grupos mejores el porcentaje estaba en el 27%, y en los peores, en el 2,5%³.

Con respecto al colesterol, las cosas no son muy diferentes. A pesar del empleo de fármacos hipocolesterolemiantes, que ha mejorado ostensiblemente, el grado de control de la dislipemia es muy deficiente. Un reciente estudio (HISPALIPID) de un grupo español⁴ ha valorado la percepción del médico sobre el grado de control de sus pacientes dislipémicos, y ha comparado los resultados con los obtenidos objetivamente según las guías clínicas de actuación que definen objetivos terapéuticos para distintos

niveles de riesgo cardiovascular (concretamente, la cifra de colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad deseable según el ATP-III). El estudio se ha llevado a cabo en el ámbito tanto de atención primaria (80% de los médicos) como de atención especializada (20%). Aunque el lector ya estará adivinando qué es lo que pasó con esta comparación, cuantificaremos la respuesta. «Subjetivamente» (en opinión del médico) controlados se encontraban el 44% de los pacientes; «objetivamente» (según análisis) controlados, sólo el 32,8%. No se evidenciaron diferencias entre el grado de control objetivo obtenido en el ámbito de primaria o en el de especializada, aunque en atención primaria había un 2% más de médicos con una mejor percepción subjetiva, y también de pacientes controlados objetivamente.

Resulta expresivo analizar los resultados en función del nivel de riesgo individual que, finalmente, condiciona en gran parte la necesidad de actuar intensivamente. El médico no cree, de manera subjetiva, que tenga peor o mejor controlados a los pacientes con riesgo bajo, moderado o alto (se mantiene en un 40-45% de pacientes «supuestamente» controlados). Sin embargo, de forma objetiva, el porcentaje de pacientes con alto riesgo que están bajo control es mucho más bajo (15%; 12% en primaria y 19% en especializada) que el de pacientes con riesgo moderado (30%) o con riesgo bajo (58%). En los pacientes de mayor edad, o en ausencia de diabetes, la sobreestimación del grado de control es superior. Aunque la explicación puede ser sencilla: es más fácil controlar a alguien que necesita un menor esfuerzo terapéutico, y ello no justifica que sea una mala noticia, ya que se mantiene fuera de control aquel segmento de población que más debería estarlo.

El grado de control adecuado de los factores de riesgo es bajo, y en una parte sustancial eso se debe a que sobreestimamos los resultados de nuestra actuación, lo que conduce a una percepción equivocada de la realidad. Frecuentemente se pone más énfasis en debatir sobre el empleo de los fármacos que en controlar su efecto, sabiendo que es más importante el grado de control del factor de riesgo con respecto al modo en que se consiga⁵. Sin embargo, el médico conoce de forma aceptable las mejores y mayores evidencias científicas al respecto, a pesar de que finalmente no las ponga en práctica o no controle su resultado de forma convenientemente objetiva. En el último Congreso Nacional de la Sociedad Española de Arteriosclerosis se presentaron datos procedentes de una encuesta de opinión sobre los criterios para el manejo de los síndromes con lipoproteínas de alta densidad bajas⁶. El grado de acuerdo absoluto o mayoritario entre los médicos de primaria y especializada, sobre aspectos concretos, resultaba bastante elevado (en términos generales, superior al 75%), pero la experiencia señala que éste es también un parámetro lipídico infravalorado.

La realidad es que existe una diferencia entre lo que los médicos creen que hay que hacer, lo que hacen, y lo que realmente sucede. Hay grandes discrepancias entre lo que sabemos y lo que se hace en la práctica, y también entre lo que pensamos que genera nuestra actuación y los resultados reales. Y estas diferencias se deberían constatar para

actuar en consecuencia, porque cualquier médico de familia o cualquier especialista en este campo tiene diariamente una carga de trabajo con acceso a varios pacientes con hipertensión arterial, hipercolesterolemia o ambas, y este hecho es una magnífica oportunidad en la estrategia de prevención del riesgo cardiovascular.

Jesús Millán Núñez-Cortés

Bibliografía

1. Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III). JAMA. 2001;285:2486-97.
2. European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. J Hypertension. 2003;21:1011-53.
3. Cole A. UK GP activity exceeds expectations. Br Med J. 2005;331:536.
4. Banegas JR, Vegazo O, Serrano P, Luengo E, Mantilla T, Fernandez R, et al. The gap between dyslipidemia control perceived by physicians and objective control patterns in Spain. Atherosclerosis. 2006;188:420-4.
5. Neal B, MacMahon S, Chapman N. Effects of ACE inhibitors, calcium antagonists, and other blood-pressure-lowering drugs: results of prospectively designed overviews of randomised trials. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Lancet. 2000;356:1955-64.
6. Millán J, Ascaso J, González Santos P, Hernández Mijares A, Mangas Rojas A, Pallardo LF, et al. Encuesta de opinión entre facultativos sobre hábitos en el manejo del síndrome de cHDL bajo. Clin Invest Arterioscl. 2006;18 Supl 2:23.

Implicación del cromosoma 18 en la hipertensión por pares de hermanos y análisis de asociación. Implicación putativa del gen RKHD2

Implication of chromosome 18 in hypertension by sibling pair and association analyses. Putative involvement of the RKHD2 gene

Guzmán B, Cormand B, Ribasés M, González-Núñez D, Botey A, Poch E

Hipertensión. 2006;48:883-91.

El objetivo de este estudio fue evaluar la implicación de regiones situadas en los cromosomas 9, 17 y 18 en la hipertensión esencial (HE) mediante combinación de análisis de asociación de pares de hermanos y estudios de asociación de casos y controles. La selección de estas regiones cromosómicas se basó en evidencias previas de su implicación en la HE o en fenotipos relacionados por genómica comparativa en diversos modelos de rata y a partir de estudios genómicos en humanos. En los análisis

sis de pares de hermanos afectados, se genotiparon 27 marcadores de microsatélites en 56 árboles genealógicos de España con pares de hermanos hipertensos. Los análisis de asociación mostraron un exceso de alelos significativos que compartían el marcador D18S474 en el cromosoma 18q21.1, tal como lo demostraba la probabilidad máxima de alelos que compartían métodos (logaritmo de *odds ratio* [OR] = 3,24; $p = 0,00011$) y cálculos no paramétricos (asociación no paramétrica = 3,32; $p = 0,00044$). Por el contrario, no se observaron resultados significativos con ninguno de los marcadores analizados en los cromosomas 9 y 17. También se estudió el Ring finger y el gen *KH domain contraining 2* (*RKHD2*) situado a una distancia de 6 Kb desde D18S474 y se realizó un estudio de asociación de casos y controles basado en el desequilibrio de asociación en 112 pacientes hipertensos y 156 sujetos control. Se seleccionaron 2 polimorfismos de un único nucleótido de *RKHD2*, rs1941958 y rs1893379, que cubrían, en términos de desequilibrio de asociación, el gen completo, y observamos un exceso significativo de representación del haplotipo de *RKHD2* rs1941958G-rs1893379T en el grupo de pacientes hipertensos en comparación con los controles ($2p = 0,0004$; OR = 2,32). También se detectaron efectos epistáticos entre los 2 polimorfismos de un único nucleótido de *RKHD2* ($2p = 0,002$; OR = 2,48). Nuestros datos confirman la implicación del cromosoma 18 en la HE y apoyan una contribución de *RKHD2* a la susceptibilidad genética de este complejo fenotipo.

COMENTARIO

Este trabajo se inscribe en los que investigan asociaciones significativas de determinados genotipos con enfermedades poligénicas muy frecuentes. Estamos en un terreno inexplorado en casi toda su extensión y estamos viviendo la planificación del diseño de los primeros caminos. Este trabajo de Guzmán et al contribuye con excelencia a la exploración inicial de las peculiaridades genéticas de una enfermedad de extraordinaria relevancia socio sanitaria, como es la hipertensión arterial esencial. Es el primer estudio de su género en España, y a él seguirán muchos más en el interés de determinar los rasgos genéticos peculiares del paciente hipertenso, lo que le concede el carácter de precursor y orientador del camino a seguir. No podemos esperar una conclusión definitiva, pero sí un abordaje riguroso en la planificación y en el trabajo experimental en el laboratorio de genética, así como un examen estadístico estricto y adecuado. Todas estas características concurren de sobra en este caso.

El estudio parte de otros trabajos internacionales importantes en este campo. El más destacado es uno que define los genes candidatos para asociarse a la hipertensión arterial en humanos según trabajos realizados en animales y tras un proceso de genética comparada (Stoll et al, 2000), centrado en los cromosomas 9 y 18. También se exploran otros genes, centrados en el cromosoma 17, de acuerdo con los resultados de otros 3 estudios. En total se utilizaron 27 marcadores de microsatélites genéticos para valorar los genotipos humanos.

*Se pueden delimitar 2 partes en el análisis realizado. En primer lugar, hay un estudio de cohortes de pares de hermanos hipertensos, con 56 pedigrís y un total de 105 pacientes hipertensos. Encontraron únicamente un exceso significativo de expresión genotípica con un marcador del cromosoma 18 (D18S474). En segundo lugar, realizaron un estudio de asociación de casos y controles en 112 pacientes hipertensos y 165 sujetos control centrado en el gen *RKHD2* del cromosoma 18, localizado próximo al marcador referido; establecieron una representación más alta, estadísticamente significativa, de unos haplotipos determinados en el grupo de hipertensos, por lo que pudieron concluir que existe una implicación del cromosoma 18 en la hipertensión arterial. La sistemática que se siguió en la selección de marcadores genéticos para esta región del cromosoma y el análisis que permitió llegar a la referida conclusión, nos parecen irreprochables.*

*En la discusión, se revisan en primer lugar las diversas evidencias actuales que establecen la relación entre el cromosoma 18 y la regulación de la tensión arterial. En ninguna de ellas se refiere que los loci implicados puedan contribuir al genotipo del paciente hipertenso. En segundo lugar, se establece que, en el presente estudio, no se encontraron asociaciones significativas entre los sujetos hipertensos estudiados con peculiaridades específicas de los cromosomas 9 y 17. Por último se hace especial énfasis en el gen *RKHD2* como especial candidato para ser investigado como implicado en la hipertensión arterial, especulando con la posibilidad de que la proteína *RKHD2* pueda desempeñar un papel clave en dicha enfermedad. Sin duda, es ésta la principal aportación de este sugerente estudio.*

Este trabajo es una excelente muestra del resultado de la colaboración interdisciplinaria, que incluye especialistas clínicos y básicos, en la que participan el Hospital Clínic de Barcelona, el Hospital del Vall d'Hebron y la Facultad de Biología de la Universidad de Barcelona, que abre una vía de investigación que debe hacerse multicéntrica, integrando colectivos de pacientes hipertensos de varias áreas geográficas.

Luis Audibert Mena