



## ACTUALIDAD Y PROYECCIÓN DEL ESTUDIO GENÉTICO DE LAS ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES EN COLOMBIA *CURRENT EVENTS AND PROJECTION OF THE GENETIC STUDY OF CARDIOVASCULAR DISEASES IN COLOMBIA*

*El inicio del siglo XXI está marcado por uno de los sucesos más sobresalientes en el ámbito científico: la secuenciación del primer genoma humano. Poco más de una década después, nuestros conocimientos del genoma continúan siendo limitados y su aprovechamiento clínico es un área en prematura exploración. Aunque pocas de las proyecciones desatadas por este evento en 2001 han sido alcanzadas, sí se ha profundizado en el conocimiento de la información y función de regiones del genoma asociadas a varias enfermedades. Este editorial pretende introducir el estado actual de los conocimientos en la genética de algunas de las enfermedades cardiovasculares, así como invitar a médicos, investigadores e instituciones a incorporar la información genética como una herramienta necesaria y complementaria en el diagnóstico y tratamiento de estas enfermedades.*

*En la experiencia clínica, el papel de la herencia en la predisposición a enfermedades del corazón es evidente. Tradicionalmente, la historia familiar de un individuo contribuye a determinar su riesgo de sufrir alguna enfermedad, debido a que refleja variaciones genéticas que son compartidas por sus familiares. Actualmente, es posible obtener información más precisa sobre la predisposición genética a muchas enfermedades y en algunos casos predecir la respuesta a tratamientos, gracias a la implementación en medicina de herramientas genéticas y moleculares (genómica y farmacogenómica). Es sorprendente que la identificación de mutaciones asociadas a algunas enfermedades cardiovasculares sea hoy una realidad que fortalece su diagnóstico clínico, estratificación de riesgo, pronóstico y tratamiento. Más aún, se espera que con el avance acelerado de las ciencias "ómicas" (genómica, transcriptómica, proteómica, entre otras), se aumente y extienda el entendimiento de los componentes genéticos de un mayor número de enfermedades cardiovasculares.*

### Genética de las enfermedades cardiovasculares

*La predisposición a enfermedades comunes como la aterosclerosis, parece depender de la interacción entre factores de riesgo del entorno y un gran número de variaciones genéticas. Aunque múltiples estudios han detectado elementos genéticos asociados a este tipo de enfermedades, su complejidad no ha permitido el desarrollo de estrategias para utilizar dicha información en el ámbito clínico (1). Por otra parte, algunas malformaciones cardiovasculares, como defectos septales y tetralogía de Fallot, frecuentemente acompañan síndromes causados por alteraciones en el número de cromosomas o cambios físicos en los mismos (2) (Tabla 1). El diagnóstico de estas enfermedades se confirma con análisis citogenéticos o de cariotipo; sin embargo, estas pruebas genéticas no son fundamentales para el diagnóstico o estratificación de riesgo de las manifestaciones cardíacas asociadas a estos síndromes.*

*Por último, enfermedades cardiovasculares en las cuales el diagnóstico genético tiene hoy mayor impacto, son consecuencia de mutaciones individuales en un gen, que por sí solas son suficientes para producir un cambio grande en la fisiología del corazón y desencadenar un estado patológico (Tablas 1 y 2). Este último tipo de enfermedades cardiovasculares, en su mayoría, comparte características que las hacen excepcionales dentro del estudio clínico: 1) La mutación causante puede presentarse en uno de varios genes,*

Tabla 1.  
CLASIFICACIÓN GENÉTICA DE ALGUNAS ENFERMEDADES Y SÍNDROMES CON EFECTOS  
CARDIOVASCULARES.

Origen genético	Enfermedad, cardiopatía y/o síndrome	Diagnóstico genético
<b>Cromosomal</b> (Duplicaciones, deleciones, inversiones y translocaciones)	S. Down, S. Edwards, S. Patau, S. Turner, S. Costello, S. DiGeorge	Cariotipo o análisis citogenético.
<b>Monofactorial</b> (Mutaciones individuales)	Cardiomiopatía hipertrófica Cardiomiopatía ventricular derecha arritmogénica SQT largo Síndrome de Marfan y enfermedades aórticas relacionadas Hipercolesterolemia familiar	Identificación de mutaciones en los genes con asociación reportada a la enfermedad (Tabla 2)
<b>Multifactorial</b> (Interacciones entre numerosas variaciones genéticas y el entorno)	Hipertensión arterial Aterosclerosis	Actualmente ninguno

Clasificación modificada de O'Donnell y Nabel (8).

Tabla 2.  
EJEMPLOS DE ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES MONOFACTORIALES PARA LAS CUALES EXISTEN  
PRUEBAS GENÉTICAS.

Enfermedad (Incidencia en la población)	Frecuencia de detección de mutación* (%)	Tipo de genes involucrados (Número)
Cardiomiopatía hipertrófica (1/500)	40 a 60	Funcionales (metabolismo) Estructurales (elementos del sarcómero) (11 a 18)
Hipercolesterolemia familiar (1/500)	50 a 85	Funcionales (enzimas) Estructurales (lipoproteínas) (3)
SQT Largo (1/2.500)	75	Funcionales (canales de iones Na <sup>+</sup> y K <sup>+</sup> ) Estructurales (proteínas asociadas a canales de iones Na <sup>+</sup> y K <sup>+</sup> ) (10 a 12)
Cardiomiopatía ventricular derecha aritmogénica (1/1.000 a 1/5.000)	50	Funcionales (canales para iones calcio) Estructurales (desmosomas) (5 a 7)
Síndrome de Marfan y enfermeda- des aórticas relacionadas (1/5.000 a 1/10.000)	95	Funcionales (factor de crecimiento transformante β-1) Estructurales (fibrilina I) (3)
Cardiomiopatía dilatada (1/2.700)	20 a 30	Funcionales (mitocondriales) Estructurales (elementos del sarcómero, envoltura nuclear y citoesqueleto) (17 a 27)

\* Frecuencia de detección de mutación entre los casos con diagnóstico clínico confirmado. El número y tipo de genes involucrados en las cardiopatías son los que se conocen actualmente. La cardiomiopatía dilatada, considerada por algunos autores como monofactorial, es heredada de manera monofactorial en sólo 25%-35% de los casos; los casos restantes son idiopáticos.

Tabla modificada de Aatre and Day (3).

2) Generalmente ocurre en una posición diferente del gen en cada grupo familiar afectado, 3) Las mutaciones no causan enfermedad en todos los portadores y su intensidad varía entre los afectados y 4) A diferencia de muchas enfermedades genéticas, están asociadas a mutaciones dominantes autosomales, donde una copia heredada de cualesquiera de los padres es suficiente para manifestar la afección. El principal método diagnóstico para estas enfermedades es la lectura detallada, o secuenciación, de las regiones del genoma que contienen los genes con asociación reportada a la enfermedad particular (3) (Tabla 2).

Este editorial concentra gran atención en este tipo de enfermedades cardiovasculares (monofactoriales), dado que actualmente en ellas las pruebas genéticas tienen mayor aplicación clínica.

### Impacto del diagnóstico genético en enfermedades monofactoriales

El análisis genético es recomendado por las principales asociaciones médicas (American College of Cardiology, American Heart Association, European Society of Cardiology, Heart Rhythm Society) para el manejo de muchas de las enfermedades monofactoriales, ya que puede cumplir varias funciones; entre ellas: confirmar el diagnóstico clínico, identificar familiares portadores de la mutación para realizar un seguimiento preventivo y, en algunos casos, clasificar la enfermedad a partir de su causa genética para guiar su manejo.

Cuando se identifica una mutación causante de la enfermedad, se sugiere llevar a cabo consejería genética para explicar al paciente y su familia el alcance de los hallazgos y manejar los aspectos psicológicos de poseer esta información. La consejería para enfermedades genéticas cardiovasculares se rige por los mismos principios generales aplicados a otras enfermedades de carácter genético. Sin embargo, debido a la frecuente aparición de mutaciones nunca antes reportadas y la penetrancia incompleta, la consejería algunas veces no está en capacidad de ofrecer un pronóstico preciso. A medida que se entienda más la genética de las enfermedades monofactoriales, se podrá estratificar mejor el riesgo en cada individuo y personalizar las estrategias preventivas.

### Farmacogenómica

El área de investigación que busca entender la asociación entre las variaciones genéticas individuales y la respuesta a medicamentos se conoce como farmacogenómica. Los resultados en esta área han reconocido variaciones genéticas tanto en los blancos terapéuticos de algunas drogas, como en las moléculas responsables de su metabolismo (4). Recientemente, en el campo de la cardiología, dos fármacos han concentrado el interés de la farmacogenómica: el clopidogrel y la warfarina. Estos medicamentos se caracterizan por dosis terapéuticas estrechas (con eventos adversos para dosis muy altas o muy bajas) y variación en su respuesta entre individuos. Debido a estas particularidades, se han buscado diferentes maneras de optimizar la dosis sin poner en peligro a los pacientes. La evidencia clínica muestra que la respuesta al clopidogrel y a la warfarina varía de acuerdo con la presencia de ciertas características genéticas en los pacientes (5, 6). Las recomendaciones para estos dos fármacos ilustran el manejo que se podrá dar a muchos otros en el futuro.

### Clopidogrel

Este agente antiplaquetario se administra como un pro-fármaco que es activado por una enzima de la familia de las citocromo P450 oxidasas (gen: CYP2C19). Algunos alelos o variantes en este gen, como CYP2C19\*2 (presente aproximadamente en 10% de la población), reducen la capacidad de activar el clopidogrel y por lo tanto su efecto terapéutico. Basándose en los resultados de estudios retrospectivos, la Food and Drug Administration (FDA), ordenó a los fabricantes de clopidogrel informar a los médicos de la existencia de pruebas genéticas para detectar estos alelos (5). Incluso, la FDA recomienda considerar tratamientos alternativos (prasugrel o ticagrelor), en personas con una o dos formas alélicas de CYP2C19 que impiden la activación de clopidogrel.

### Warfarina

Este fármaco anticoagulante, inhibe el funcionamiento normal de la subunidad 1 del complejo de la vitamina K epóxido reductasa (gen: VKORC1), involucrada en la producción de vitamina K. Adicionalmente, otra enzima de la familia de las citocromo P450 oxidasas, en este caso codificada por el gen CYP2C9, es la

encargada de la eliminación del fármaco. Variaciones genéticas en CYP2C9 y VKORC1 predicen entre 50% y 60% de la variación en la respuesta a warfarina en algunos grupos étnicos (6). A pesar de la importancia de la inclusión de la información genética en el manejo de su administración, las asociaciones médicas esperan los resultados de estudios clínicos prospectivos para hacer recomendaciones sobre este medicamento.

## Conclusiones y proyecciones

Debido a la reciente aplicación clínica de los hallazgos descritos, las pruebas genéticas para detectar predisposición a enfermedades cardiovasculares y respuesta a medicamentos, son ofrecidas exclusivamente por un número limitado de laboratorios especializados, aún en países pioneros en este campo (5). En Colombia, algunos laboratorios ofrecen realizar estas pruebas y los altos costos hacen poco posible su inclusión rutinaria en la práctica clínica. A pesar de esto el escenario es optimista; las nuevas tecnologías enfocadas en disminuir el tiempo y los costos de la secuenciación, tanto de genes específicos como de genomas completos, están eliminando las limitaciones al acceso a análisis genéticos. El futuro próximo traerá sin duda, no sólo la identificación de variaciones genéticas asociadas a muchas otras enfermedades, incluyendo las de origen multifactorial, sino también variaciones asociadas a la respuesta y tolerabilidad a diferentes tratamientos.

Las repercusiones de la inclusión de información genética en el área clínica son evidentes e inevitables. Aunque gran parte del conocimiento aún se está generando, la aplicación del existente es hoy una realidad que está dictaminando el futuro del diagnóstico y tratamiento de muchas enfermedades cardiovasculares. En Colombia, para que la inclusión en el ámbito clínico de estos nuevos conocimientos sea un éxito, es importante crear vínculos entre médicos, genetistas y biólogos moleculares. Estas colaboraciones interdisciplinarias no sólo serán claves para implementar estas pruebas, sino para interpretarlas y evaluar el impacto de los hallazgos en los pacientes. La formación de estas alianzas se debe extender a las instituciones médicas, educativas y de la industria, dado que su labor como eslabones en la creación de ambientes que favorezcan la actualización en esta área y fortalecimiento de estos vínculos, es indispensable.

**Rodrigo Cabrera, PhD.**

Laboratorio de Investigación en Función Vascular,  
Departamento de Investigaciones.  
Fundación Cardioinfantil – Instituto de Cardiología  
Bogotá, Colombia.

**Astrid Muñoz, PhD.**

Laboratorio de Investigación en Función Vascular,  
Fundación Cardioinfantil – Instituto de Cardiología  
Bogotá, Colombia.

## Bibliografía

1. Kovacic S, Bakran M. Genetic susceptibility to atherosclerosis. *Stroke Res Treat.* 2012; 2012: 1-5.
2. Luthardt FW, Keitges E. Chromosomal syndromes and genetic disease. *Encyclopedia of Life Sciences.* 2001; 1-11.
3. Aatre RD, Day SM. Psychological issues in genetic testing for inherited cardiovascular diseases. *Circ Cardiovasc Genet.* 2011; 4 (1): 81-90.
4. Johnson JA, Cavallari LH, Beitelshes AL, et al. Pharmacogenomics: application to the management of cardiovascular disease. *Clin Pharmacol Ther.* 2011; 90 (4): 519-31.
5. FDA Drug Safety Communication: Reduced effectiveness of Plavix (clopidogrel) in patients who are poor metabolizers of the drug. Disponible en: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm203888.htm>. Fecha de acceso: marzo de 2010.
6. Nunnelee JD. Review of an article: The international Warfarin Pharmacogenetics Consortium (2009). Estimation of the warfarin dose with clinical and pharmacogenetic data. *NEJM* 360 (8): 753-64. *J Vasc Nurs.* 2009; 27 (4): 109.
7. Gene Tests Medical Genetics Information Resource (database online). Copyright UoW, Seattle. 1993-2012. Disponible en: <http://www.genetests.org>
8. O'Donnell CJ, Nabel EG. Genomics of cardiovascular disease. *N Engl J Med.* 2011; 365 (22): 2098-109.