

Intervención genética en la cardiopatía isquémica temprana

Genetic intervention in the early ischemic heart disease

MSc. Alfredo Arredondo Bruce,¹ Lic. Miriam de los A. Sifontes Estrada,¹¹
Alfredo Arredondo Rubido¹¹

¹ Hospital Provincial Docente Amalia Simoni, Camagüey. Cuba

¹¹ Universidad de Ciencias Médicas, Camagüey Cuba.

RESUMEN

Introducción: La aparición prematura de la enfermedad coronaria en una misma familia ha sido reconocida y se ha establecido como un factor de riesgo independiente de la enfermedad coronaria, se han demostrado cambios a corto plazo en la expresión genética en respuesta a la dieta, el ejercicio y el manejo del stress, produciendo cambios positivos a nivel molecular.

Materiales y métodos: Al haber encontrado evidencia de estudios que apoyan la hipótesis de que la aparición de la enfermedad coronaria prematura es un fuerte factor de riesgo se realizó una revisión utilizando las bases de datos: PubMed, Embase, MEDLINE y Scielo, donde se revisaron los artículos en Inglés y Castellano hasta comienzos del 2014.

Desarrollo. Los pacientes con historia parenteral de cardiopatía isquémica, presentaron una mortalidad más elevada a los 35 años, la implicación más importante es el riesgo sostenido de la enfermedad coronaria prematura, la cual comienza mucho antes de que los otros procesos patológicos se conviertan en factores de riesgo tradicionales, se identifiquen y traten, han sido demostrados cambios genéticos y moleculares asociados a mejoría del estado vascular, además existen enzimas capaces de modificar la actuación y eliminación de los medicamentos.

Conclusiones: La identificación de un evento coronario en una persona menor de 60 años debe indicar la necesidad urgente de una intervención activa en sus niños, buscando cambios dietéticos, de ejercicios físicos, e intervenciones sobre la tensión arterial, que debe ser continuada y sostenida para reducir factores de riesgo y obtener una mejor adhesión a los medicamentos.

Palabras clave: Coronariopatía prematura, estilos de vida, mortalidad precoz.

ABSTRACT

Introduction: The premature appearance of the coronary heart disease in oneself family has been recognized and has settled down as a factor of independent risk of the coronary illness, short term changes have been demonstrated in the genetic expression in response to the diet, the exercise and the handling of the stress, producing positive changes at molecular level.

Materials and Methods: When having found evidence of studies that support the hypothesis that the appearance of the premature coronary illness is a strong factor of risk, was carried out a revision using the following databases: PubMed, Embase, MEDLINE and Scielo, where the articles were revised in English and Castellano until beginnings of the 2014.

Development: The patients with family history of ischemic heart disease, presented a higher mortality to the 35 years, the most important implication is the sustained risk of the premature coronary illness, which begins a lot before the other pathological processes become traditional factors of risk, are identified and try, genetic and molecular changes associated to improvement of the vascular state have been demonstrated, enzymes also exist able to modify the performance and elimination of the different drugs.

Conclusions: The identification of a coronary event in a person smaller than 60 years should indicate the urgent necessity of an active intervention in its children, looking for dietary changes, of physical exercises, and interventions to the blood pressure that should be continued and sustained to reduce factors of risk and to obtain better adherence to the drugs.

Key words: Premature coronary disease, risk factors, premature death.

INTRODUCCIÓN

La aparición prematura de la enfermedad coronaria en una misma familia ha sido reconocida y se ha establecido como un factor de riesgo independiente de la enfermedad coronaria.⁽¹⁾ Esto normalmente ha estado incorporado a muchos listados usados para medir pronósticos cardiovasculares⁽²⁾ aunque no se tuvo en cuenta en el estudio Framingham.⁽³⁻⁶⁾

La acumulación de evidencia proveniente de estudios a corto plazo, del riesgo debido a la historia paterna de enfermedad vascular prematura también ha sido asociado con un mayor riesgo de mortalidad por enfermedad coronaria, demostrado en el INTERHEART⁽⁷⁾, un estudio con una gran cohorte, que presentaba una baja carga de factores de riesgo y un estado socio-económico elevado.

Como se ha impuesto por la evidencia científica, para disminuir la aparición de enfermedad coronaria, se hace necesario desarrollar la prevención⁽⁸⁻¹⁰⁾, entonces una historia familiar positiva debe mostrar un mayor riesgo personal y el médico debe comenzar precozmente a realizar cambios favorables de estilo de vida y actuar temprano e intensivamente en los factores de riesgo.⁽¹¹⁾ Sin embargo, hasta que punto estas medidas llevan a la disminución del riesgo, aunes incierto.^(12,13)

Existen numerosos factores genéticos y no-genético responsable de la aparición familiar de la enfermedad coronaria, y la magnitud de la contribución de estos factores puede tener impacto en la disminución del riesgo después que se modifiquen los factores de riesgo tradicionales.^(14,15)

Aunque se cree que los cambios de estilo de vida disminuyen la enfermedad coronaria, actuando sobre la función endotelial, y la progresión de la aterosclerosis, múltiples investigaciones han mostradocambios a corto plazo en la expresión genética en respuesta a la dieta, el ejercicio y el manejo del stress, produciendo cambios positivos a nivel molecular.⁽¹⁶⁾

Se puede suponer que una historia familiar de enfermedad coronaria precoz, tuviera una fuerte relación genética, al producirse cambios moleculares por estilos de vida inadecuados, los cuales pueden ser reversibles al controlar estos factores y de este modo mejorar la prospectiva de vida de estas familias aquejadas de enfermedad coronaria prematura.⁽¹⁷⁾

MATERIALES Y MÉTODOS

Se encuentra evidencia de estudios experimentales, epidemiológicos y clínicos que apoyan la hipótesis de que la aparición de la enfermedad coronaria prematura es un fuerte factor de riesgo para la enfermedad coronaria y la muerte por esta causa, se realizó esta revisión para evaluar los estudios experimentales, epidemiológicos y clínicos que informan una asociación entre la enfermedad coronaria, y cambios genéticos.

La búsqueda de la literatura se dirigió con el objetivo de encontrar los artículos experimentales, epidemiológicos y clínicos acerca de la asociación entre la enfermedad coronaria y los cambios genéticos a nivel familiar.

Se utilizaron las bases de datos siguientes: PubMed, Embase, MEDLINE y Scielo, donde se revisaron los artículos en Ingles y Castellano hasta comienzos del 2014.

Las palabras clave usadas en la búsqueda fueron: cambios moleculares, genéticos, cardiopatía isquémica prematura, factores de riesgo. y otras condiciones relacionadas a los estudios experimentales, epidemiológicos y clínicos.

DESARROLLO

Williamson, et al⁽¹³⁾ en un estudio de una gran cohorte de pacientes hipertensos con un seguimiento prolongado encontró que pacientes con historia parenteral de cardiopatía isquémica, con menor cantidad de factores tradicionales de riesgo, que fueron captados más temprano a la consulta, con una reducción de la tensión arterial similar al grupo sin historia parenteral, esto no se tradujo en una mejoría a largo plazo de la cardiopatía isquémica, más bien se demostró que a pesar del manejo activo de los factores de riesgo en un centro de atención terciaria los casos con historia parenteral positiva presentaron una mortalidad más elevada a los 35 años, comparados con el grupo sin historia parenteral.

Sin embargo, los pacientes con historia familiar positiva presentaron una tensión arterial inferior al grupo control, cifras inferiores de colesterol, y menor daño renal,

lo que indicó un mejor cuidado de los factores de riesgo, este sub conjunto demostró según los datos disponibles durante por lo menos 5 años, una mejor adhesión a las drogas anti hipertensivas, reductoras de lípidos, y anti plaquetarias. Pero sin una mejoría ostensible de la morbi mortalidad por enfermedad coronaria precoz. ^(17,18)

No obstante que el control de los factores de riesgo puede influir en la mortalidad por enfermedad coronaria, la mortalidad en este grupo de pacientes menores de 35 años aun es elevada, el Cooper Center Longitudinal Study⁽¹⁵⁾, mostró resultados que apoyan estas afirmaciones, aunque en una cohorte de bajo riesgo donde la presencia de historia familiar positiva de enfermedad coronaria prematura estuvo asociada a un 5% de riesgo absoluto y 50% de diferencia relativa en el riesgo para la morbi mortalidad por enfermedad coronaria, y este riesgo fue consistente a corto plazo (<10 años) y a largo plazo (>20 años).

En base a esto se puede deducir que la implicación más importante de la historia familiar de enfermedad coronaria prematura, es el riesgo sostenido de la enfermedad coronaria prematura, la cual comienza mucho antes de que los otros procesos patológicos se conviertan en factores de riesgo tradicionales, se identifiquen y traten, por lo que las actuales estrategias de reducción de factores de riesgo deben ser perfeccionadas para minimizar el riesgo perpetuo impuesto por una historia familiar positiva de cardiopatía coronaria. ^(19,20)

Existe evidencia inequívoca de que aun con una presencia baja de los factores de riesgo tradicionales, se mantienen elevadas las posibilidades de cardiopatía isquémica prematura en este grupo.⁽¹¹⁾ Lo que pone de manifiesto que las estrategias actuales de prevención primaria eliminan el riesgo impuesto por una historia paterna positiva.⁽²¹⁾

Hay tres posibles explicaciones para esto. Una historia familiar positiva puede reflejar, estas son:

I- Factores genéticos que afectan los factores de riesgo conocidos como la mutación incompleta del PCSK9,⁽²²⁾ que puede mantener una exposición sostenida desde el nacimiento y durante toda la vida a riesgos significativos de enfermedad coronaria.

II- Nuevos mecanismos no relacionados con los factores de riesgo tradicionales, lo que debería haber mostrado una mejoría considerable en la discriminación y re-clasificación de riesgo a corto plazo, pero esto no fue observado en el estudio Framingham y EPIC-Norfolk.⁽²³⁾

III- Comienzo del daño vascular temprano en la vida, mucho antes que la presentación clínico epidemiológica, lo que sugiere la presencia de aterosclerosis sub clínica, que ha sido demostrado fehacientemente en mujeres asintomáticas con historia de un hermano con enfermedad coronaria precoz;⁽²⁴⁾

Los niños de padres hipertensos muestran una elevación más rápida de la tensión arterial, esclerosis arterial y mayor masa ventricular izquierda que aquellos de padres normotensos.⁽²⁵⁾ Es probable que la historia familiar refleje una combinación de factores que producen lesión vascular temprana y que no se revierten eficazmente con las intervenciones médicas clásicas.

Cambios genéticos

Es conocido que el tono vascular normalmente está bajo el control de múltiples

factores moleculares y celulares que actúan recíprocamente. Las células endoteliales y las células del músculo liso vascular secretan moléculas que son vaso activas (causando vaso dilatación o vaso constricción) y moléculas que controlan el crecimiento celular alrededor de la pared del vaso. La variación genética en estas moléculas puede influir en la patogénesis de la isquemia miocárdica. Se ha estudiado la asociación del polimorfismo simple del nucleótido (SNPs) en genes candidatos específicos relacionados con los mediadores vasculares. ⁽¹⁶⁾

Ellsworth, et al ⁽¹¹⁾ en su investigación a lo largo de un año, demostró en un grupo de estudio con cambios de los estilos de vida, pero que no lograron cambios en el peso y la tensión arterial, aparecieron cambios moleculares asociados a mejoría del estado vascular, y de ese grupo los que abandonaron los cambios de estilo de vida, los cambios vasculares regresaron.

En este estudio el grupo de pacientes que tenían un alto riesgo de enfermedad coronaria, estuvieron muy motivados para intentar reducir su enfermedad, siguiendo una dieta saludable, ejercicio, y disminución del stress emocional, para intentar disminuir el número de medicamentos y evitar procedimientos invasivos como un stent, la angioplastia, o una desviación coronaria. Para examinar el impacto del programa sobre la expresión genética se tomaron muestras de sangre periférica a las 12 semanas y al año en 63 pacientes, donde se estudio la expresión genética de estos casos. ^(6,11)

Para aislar el RNA, usaron el Gen Chip (Affymetrix) para estudiar el genoma humano y analizar qué genes estaban relacionados con la enfermedad coronaria, perfilándose alrededor de 22 000 genes. Al año entonces se observaron cambios significativos en 143 genes. Muchos de los cuales estaban relacionados con la respuesta inmune. La mayoría de estos genes ⁽¹⁷⁾estaban siendo poco regulados lo que es una señal de que la inflamación vascular estaba disminuyendo con los cambios de estilo de vida. En contraste, el grupo control que mostró solo pequeños cambios en los factores de riesgo, y expresó pocos cambios en la expresión genética al año. ⁽²⁶⁾

El número de genes alterados se quintuplicó desde la semana 12 a la semana 52, sugiriendo que es probable que los pacientes que mantienen los cambios de estilo de vida saludables por periodos más largos experimenten mayor cambio molecular. ^(27,28)

Los resultados clínicos obtenidos al año de tratamiento consistieron en: Caída de la tensión arterial de 41 % a 17 %, la obesidad cayó desde un 60 % a 37 %, y la dislipidemia de 54 % a 37 %. Estos participantes tenían una disminución del 60% de la ingestión diaria de grasa y un 38% de mejora en la salud. Esto se reflejó en un 9% de mejora en el índice de masa corporal, una 7 % de disminución en los triglicéridos, y un 7% en la tensión arterial. ^(26,27)

En base a estos estudios se recomiendan los siguientes cambios, para modificar la alteración genética que facilita la isquemia miocárdica precoz:

- Dieta vegetariana muy bajo en grasa (<10% de calorías de la grasa).
- 180 minutos/semana de ejercicio aeróbico moderado.
- Una hora de tratamiento anti stress diario.
- Sesiones de apoyo de grupo semanales.

Tratamiento guiado por el genotipo

Por lo general los medicamentos para el tratamiento de la cardiopatía isquémica se indican dosis similares a diferentes pacientes, (según la recomendación de la casa farmacéutica) aunque existen diferentes enzimas en nuestros cuerpos, que pueden modificar la actuación y eliminación del medicamento, como son las enzimas del citocromo P450 (CYP) entre otras. En el cuerpo existen diferentes genes que codifican diferentes variantes y procesan estas enzimas, por lo que la composición molecular al depender de diferentes genes puede ser diferente. ⁽²⁸⁾

En los estudios realizados sobre el clopidogrel, desde hace más de 10 años, se ha estado notando cambios en la farmacocinética del clopidogrel entre los diferentes pacientes. Por lo que hoy podemos decir que las personas pueden responder muy diferente a la misma droga, y un factor importante en esta diferenciación son las diferencias genéticas entre la población. En el caso de clopidogrel, hay ciertas variantes genéticas en el CYP2C19 que lo metabolizan. En la actualidad existe un grupo experimental ensayando bio marcadores para el uso del clopidogrel, acorde a la susceptibilidad genética del paciente, que podría delimitar la indicación y dosificación del mismo. ^(29,30)

El propio gen no tiene una acción directa sobre el medicamento, sino a través de una proteína que procesa la droga. Al poseer esta variante se puede procesar por término medio, 30% menos de la droga, lo que significaría que de una dosis de 75mg del medicamento, solo actuarían 25 mg, y en otro caso podría potenciar la droga y llegar al mismo efecto con una dosis de 50mg. En ciertas situaciones clínicas esto puede ser superfluo, pero en situaciones como al imponer un stent; que es cuando se necesita el grado más alto de inhibición de la plaqueta, significaría un incremento de tres veces para las posibilidades de una trombosis del stent, y se puede observar un incremento del 50% de riesgo de muerte cardiovascular, además de un incremento en la aparición de la enfermedad cerebro vascular en los pacientes con dicha alteración genotípica. ^(1,28)

En la última reunión de la AHA (American Heart Association) se han expuestos dos importantes ensayos clínicos, uno del Reino Unido y Suecia (EU-PACT), ⁽³¹⁾ y uno de los Estados Unidos (COAG), ⁽³²⁾ eso probó el concepto de usar el genotipo de cada paciente para dosificar una droga normalmente usada, en este caso, la warfarina. Se conoce desde hace tiempo sobre el perfil genético (realmente son tres genes diferentes) que determinan como se metaboliza y extrae el principio activo de la warfarina. En cierto modo, lo que se hace al comenzar una terapia es una valoración a ciegas, y estos estudios han demostrado que partiendo del conocimiento del genotipo nos permitirían realizar un manejo óptimo desde el comienzo de la terapia. ^(33,34)

El estudio SEARCH, ⁽³⁵⁾ basado en el estudio de un alelo particular que pueda medir la transportación del ion orgánico, demostró que pacientes homocigotos tendrían un 30 % de oportunidad de desarrollar una miopatía en los primeros tres meses de uso de la simvastatina, y por otro lado si fuera heterocigoto el riesgo sería mínimo, pero entonces frente a un paciente homocigótico, ¿se le negaría el tratamiento? y no usar la terapia correcta basado en este estudio, entonces usted podría estar negándoles una droga que previene los ataques cardíacos, la enfermedad cerebro vascular, y la reducción de la mortalidad. Aquí es necesario entonces definir lo difícil de tomar decisiones basadas en biomarcadores solamente.

Las complejas enfermedades genéticas son completamente diferentes. Aquí solo se ven incrementos de probabilidades, con proporciones de desigualdad de 1.15, 1.5, pero a pesar del moderado efecto de la disminución del colesterol LDL, el alelo

PCSK9^{46L} está asociado con una reducción significativa de la incidencia de enfermedad isquémica del corazón.

Las personas heterocigóticas u homocigóticas para PCSK9^{46L} tuvieron una reducción del 47 % en la incidencia de eventos coronarios (6.3 % vs. 11.8 %). La proporción de riesgo para enfermedad cardíaca entre los portadores de PCSK9^{46L} y no portadores, después del ajuste para la edad y sexo, fue de 0.5 (95 intervalo de confianza por ciento, 0.32 a 0.79; P=0.003).⁽²²⁾ En base a estos estudios, aunque preliminares, existe un gran interés internacional sobre las posibles alteraciones genéticas relacionadas con la enfermedad coronaria. El ejemplo es la continuación de los estudios, en fase tres sobre la alteración genética del PCSK9, que se ha encontrado en pacientes con bajos niveles de colesterol.⁽³⁶⁻³⁸⁾

El medio que rodea al hombre y el gen que porta, son dos cuestiones a tener en cuenta. Salvo raras excepciones, el ambiente determina casi por completo qué genes se expresan y cómo se expresan. Al revisar los conocimientos sobre la compleja moda de la "biología de los sistemas", que es el término utilizado para ver cómo suceden estas interacciones; solamente utilizando modelos sofisticados, se podrá hablar de las posibilidades de riesgo, balanceando las posibilidades de desarrollar enfermedades o complicaciones y comenzar a distinguir entre ciertas terapias, su modo de acción y sus posibles resultados; basadas en un sustrato definido por el fenotipo y genotipo.^(39,40)

Esa es una meta hacia la que se está trabajando, aunque aún no está lista, para la predicción de un ataque cardíaco y una enfermedad cerebro vascular, se podría trabajar basado en la edad y el sexo; sobre los diferentes factores de riesgo como: el tabaquismo y la hipertensión arterial.

Estando mucho más seguros de los cambios que se van alcanzar, con la esperanza, de que en el futuro, se le podría decir a un paciente; con un 100 % de seguridad, las posibilidades de desarrollar una enfermedad coronaria o vaso- cerebral, ya que en estos momentos, solo se puede hablar de alrededor de un 5 % de posibilidades.⁽⁴¹⁾

En los pocos estudios donde se investigan pacientes con historia familiar de enfermedad coronaria, son referidos a la atención primaria para estudios de prevención, los resultados han sido negativos. Se ha encontrado que en los familiares de personas con enfermedad coronaria prematura, a pesar de presentar una alta incidencia de factores de riesgo modificables, ellos en la práctica, no actúan en consecuencia, incumpliendo las indicaciones de anti lipídicos y anti plaquetarios.^(42,43)

Este es un aspecto de la práctica clínica que debe ser rediseñado, en cuanto a lo que se refiere a la adhesión a los anti plaquetarios y anti lipídicos, sobre todo en aquellos con historia familiar de enfermedad coronaria.^(24,25)

Las pautas de tratamientos actuales son basadas en la valoración de los factores de riesgo. Definen el riesgo individual basado en un modelo poblacional que no maneja los grupos de mediano y bajo riesgo, que siempre responden adecuadamente a los eventos coronarios.⁽⁴⁴⁾

CONCLUSIONES

La identificación de un factor de riesgo cardiovascular para la ocurrencia de un evento coronario en una persona menor de 60 años debe indicar la necesidad urgente de una intervención activa en sus niños, aun cuando ellos no manifiestan resultados anormales, para reducir el riesgo coronario en el futuro. Muy pocos estudios han evaluado el impacto de intervenciones educativas en los miembros familiares de pacientes con enfermedades coronarias, y la mayoría de ellas se enfocaron en intervenciones de estilo de vida. Pero todos estos estudios mostraron efectos positivos prometedores con la intervención en los factores de riesgo tradicionales entre los familiares. Adicionalmente, los cambios dietéticos, los ejercicios físicos, y las intervenciones sobre la tensión arterial, tienden a mejorar el perfil genético de estos niños, por lo que el comienzo debe ser precoz, y las medidas deben continuarse por largos periodos de tiempo, pues el riesgo puede persistir, indicando que la intervención debe ser continuada y sostenida para reducir factores de riesgo y obtener adhesión a los medicamentos.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1-Moran AE, Roth GA, Narula J, Mensah GA. 1990-2010 global cardiovascular disease atlas. Global Heart [Internet]. 2014 [citado 12 May 2015];9(1):3-16. Disponible en: http://www.researchgate.net/profile/Jagat_Narula2/publication/261565592_1990-2010_Global_Cardiovascular_Disease_Atlas/links/53da2e9e0cf2631430c7fe94.pdf
- 2- Reddy KS. The focus of action. Global Heart. 2014; 9(1):181. Citado en PubMed; PMID: 25432127.
- 3- Go A, Mozaffarian D, Roger V. Heart disease and stroke statistics—2014 update: a report from the American Heart Association. Circulation. 2014;129(3):e28–292. Citado en PubMed; PMID: 24352519.
- 4- Smith JN, Negrelli JM, Manek MB, Hawes EM, Viera AJ. Diagnosis and Management of Acute Coronary Syndrome: An Evidence-based Update. J Am Board Fam Med. 2015;28(2):283-93. Citado en PubMed; PMID: 25748771.
- 5- Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Simoons ML, Chaitman BR, White HD, et al. Third universal definition of myocardial infarction. Nat Rev Cardiol. 2012 Nov;9(11):620-33. Citado en PubMed; PMID: 22922597.
- 6- Chow CK, Islam S, Bautista L, Rumboldt Z, Yusufali A, Xie C, et al. Parental history and myocardial infarction risk across the world: the INTERHEART study. J Am Coll Cardiol. 2011;57(5):619–27. Citado en PubMed; PMID: 21272754.
- 7- Perk J, De BG, Gohlke H, Graham I, Reiner Z, Verschuren M, et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). Eur Heart J [Internet]. 2012 [citado 12 may 2015];33(13):1635–701. Disponible en: <http://eurheartj.oxfordjournals.org/content/33/13/1635>

- 8- Johnson JA, Gong L, Whirl - Carrillo M, Gage BF, Scott SA, Stein CM, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium Guidelines for CYP2C9 and VKORC1 genotypes and warfarin dosing. *Clinical Pharmacology & Therapeutics* [Internet]. 2011 [citado 12 May 2015];90(4): 625-9. Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1038/clpt.2011.185/full>
- 9- Jneid H, Anderson JL, Wright RS, Adams CD, Bridges CR, Casey DE Jr, et al. 2012 ACCF/AHA focused update of the guideline for the management of unstable angina/non-ST segment myocardial infarction (updating the 2007 guideline and replacing the 2011 focused update): A report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am CollCardiol*. 2012;60(7):645–81. Citado en PubMed; PMID: 22809746.
- 10- Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, Bairey Merz CN, Blum CB, Eckel RH, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am CollCardiol*. 2014; 63(25 Pt B):2889 –934 .Citado en PubMed; PMID: 24239923.
- 11- Ellsworth DL, Croft DT Jr, Weyandt J, Sturtz LA, Blackburn HL, Burke A, et al. Intensive cardiovascular risk reduction induces sustainable changes in expression of genes and pathways important to vascular function. *Circ Cardiovasc Genet*. 2014;10:1161-21. Citado enPubMed; PMID: 24563419.
- 12- Hastie CE, Jeemon P, Coleman H, McCallum L, Patel R, Dawson J, et al. Long-term and ultra long-term blood pressure variability during follow-up and mortality in 14 522 patients with hypertension. *Hypertension*. 2013;62(4):698–705. Citado en PubMed; PMID: 23959561.
- 13- Williamson C, Jeemon P, Hastie CE, McCallum L, Muir S, Dawson J. et al. Blood Pressure Control and Long-term Mortality Outcomes in Hypertensive Patients. *Eur Heart J*. 2014;35(9):563-70. Citado en PubMed; PMID: 24344191.
- 14- Berry JD, Dyer A, Cai X, Garside DB, Ning H, Thomas A, et al. Lifetime risks of cardiovascular disease. *N Engl J Med*. 2012;366(4):321–9. Citado en PubMed; PMID: 22276822.
- 15- Bachmann JM, Willis BL, Ayers CR, Khera A, Berry JD. Association between family history and coronary heart disease death across long-term follow-up in men: the Cooper Center Longitudinal Study. *Circulation*. 2012;125(25):3092–8. Citado en PubMed; PMID: 22623718.
- 16- De Jongh B, Birkeland K, Brenner M. Managing Comorbidities in Patients With Chronic Heart Failure. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2015;15(3):171-84. Citado en PubMed ; PMID:25837622.
- 17- Newby K, Marber MS, Melloni CH, Sarov Blat L, Aberle L, Aylward PE, et al. Losmapimod, a novel p38 mitogen-activated protein kinase inhibitor, in non-ST-segment elevation myocardial infarction: a randomised phase 2 trial. *Lancet* [Internet]. 2014 [citado 12 May 2015];384(9949): 1187–95. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0140673614604177>

18- Saaby L, Poulsen TS, Diederichsen AC, Hosbond S, Larsen TB, Schmidt H, et al. Mortality rate in type 2 myocardial infarction: observations from an unselected hospital cohort. *Am J Med.* 2014;127(4):295–302. Citado en PubMed; PMID: 24457000.

19- Non-communicable diseases: 2015 to 2025. *The Lancet* [Internet]. 2013 [citado 12 May 2015]; 381(9866):509-10. Disponible en: <http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736%2813%2960100-2/fulltext>

20- Baron T, Hambraeus K, Sundstrom J, Erlinge D, Jernberg T, Lindahl B, et al. Type 2 myocardial infarction in clinical practice. *Heart.* 2015;101(2):101–6. Citado en PubMed; PMID: 25331532.

21- Amsterdam EA, Wenger NK, Brindis RG, Casey Jr DE, Ganiats TG, Holmes Jr DR, et al. 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Non–ST-Elevation Acute Coronary Syndromes: Executive Summary. *Journal of the American College of Cardiology* [Internet]. 2014 [citado 12 May 2015]. Disponible en: <http://content.onlinejacc.org/pdfAccess.ashx?url=/data/Journals/JAC/0/ on 10/09/2014>

22- Cohen JC, Boerwinkle E, Mosley TH Jr, Hobbs HH. Sequence variations in PCSK9, low LDL, and protection against coronary heart disease. *NEngl J Med* 2006;354:1264–72.

23- Sivapalaratnam S, Boekholdt SM, Trip MD, Sandhu MS, Luben R, Kastelein JJ, et al. Family history of premature coronary heart disease and risk prediction in the EPIC-Norfolk prospective population study. *Heart.* 2010;96:1985–9.

24- Michos ED, Vasamreddy CR, Becker DM, YanekLR, Moy TF, Fishman EK, Becker LC, et al. Women with a low Framingham risk score and a family history of premature coronary heart disease have a high prevalence of subclinical coronary atherosclerosis. *Am Heart J.* 2005;150:1276–81.

25- Niinikoski H, Jula A, Viikari J, Ronnema T, Heino P, Lagstrom H, et al. Blood pressure is lower in children and adolescents with a low-saturated-fat diet since infancy: the special Turku coronary risk factor intervention project. *Hypertension.* 2009;53:918–24.

26- Shaw JG, Dent AG, Passmore LH. Genetic influences on right ventricular systolic pressure (RVSP) in chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *BMC Pulm. Med.* 2012:12-25.

27- Mega JL, Simon T, Collet JP. Reduced-function CYP2C19 genotype and risk of adverse clinical outcomes among patients treated with clopidogrel predominantly for PCI: a meta-analysis. *JAMA.* 2010;304:1821-30.

28- Gurbel PA, Erlinge D, Ohman EM. Platelet function during extended prasugrel and clopidogrel therapy for patients with ACS treated without revascularization: The TRILOGY ACS platelet function substudy. *JAMA.* 2012;308:1785-94.

29- Abbate A, Van Tassell BW, Biondi Zoccai G. Effects of interleukin-1 blockade with anakinra on adverse cardiac remodeling and heart failure after acute myocardial infarction [from the Virginia Commonwealth University-Anakinra Remodeling Trial (2) (VCU-ART2) pilot study]. *Am J Cardiol.* 2013;111: 1394–400.

- 30- Morton AC, Rothman AMK, Greenwood JP. The effect of interleukin-1 receptor antagonist therapy on markers of inflammation in non-ST elevation acute coronary syndromes: the MRC-ILA heart study. *EurHeart J*. 2015;36:377–84.
- 31- Van Schie RM, El Khedr N, Verhoef TI, Teichert M, Stricker BH, et al. Validation of the acenocoumarol EU-PACT algorithms: similar performance in the Rotterdam Study cohort as in the original study. *Pharmacogenomics*. 2012;13(11):1239-45.
- 32- French B, Joo J, Geller NL, Kimmel SE, Rosenberg Y, Anderson JL, et al. Statistical design of personalized medicine interventions: the Clarification of Optimal Anticoagulation through Genetics (COAG) trial. *Trials*. 2010;11(1):108.
- 33- Kimmel SE, French B, Kasner SB. A pharmacogenetic versus a clinical algorithm for warfarin dosing. *N Engl J Med*. 2013;369:2283-93.
- 34- Pirmohamed M, Burnside G, Eriksson N. A randomized trial of genotype-guided dosing of warfarin. *N Engl J Med*. 2013;369:2294-303.
- 35- SEARCH Collaborative Group, Link E, Parish S. SLC01B1 variants and statin-induced myopathy—a genomewide study. *N Engl J Med*. 2008;359:789-99.
- 36- Sacchi AE, Olivares L, Leiro V. Xantomatosis y dislipoproteinemias. *Dermatología Argentina* [Internet]. 2013 [citado 12 May 2015];19(3): 174-182 Disponible en: <http://www.dermatolarg.org.ar/index.php/dermatolarg/article/viewArticle/1201>
- 37- Matías Pérez D, Pérez Campos E, García Montalvo IA. Una visión genética de la hipercolesterolemia familiar. *Nutr Hosp* [Internet]. 2015 [citado 12 May 2015];32(6):2421-2426. Disponible: http://www.aulamedica.es/gdcr/index.php/nh/article/view/9885/pdf_8627
- 38- Abbate A, Dinarello CA. Anti-inflammatory therapies in acute coronary syndromes: is IL-1 blockade a solution?. *EurHeart J*. 2014; 36:337–9.
- 39- Mosca L, Mochari H, Liao M, Christian AH, Edelman DJ, Aggarwal B, et al. A novel family-based intervention trial to improve heart health: FIT Heart: results of a randomized controlled trial. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2008; 1:98–106.
- 40- Wood DA, Kotseva K, Connolly S, Jennings C, Mead A, Jones J, et al. Nurse-coordinated multidisciplinary, family-based cardiovascular disease prevention programme (EUROACTION) for patients with coronary heart disease and asymptomatic individuals at high risk of cardiovascular disease: a paired, cluster-randomised controlled trial. *Lancet*. 2008;371:1999–2012.
- 41- Abbate A, Dinarello CA. Anti-inflammatory therapies in acute coronary syndromes: is IL-1 blockade a solution? *EurHeart J*. 2014;36:337–9.
- 42- Molmen Hansen HE, Stolen T, Tjonna AE, Aamot IL, Ekeberg IS, Tyldum GA, et al. Aerobic interval training reduces blood pressure and improves myocardial function in hypertensive patients. *Eur J PrevCardiol*. 2012;19:151–60.
- 43- Hu G, Jousilahti P, Antikainen R, Tuomilehto J. Occupational, commuting, and leisure-time physical activity in relation to cardiovascular mortality among Finnish subjects with hypertension. *Am J Hypertens*. 2007;20:1242–50.

44- Mackay DF, Haw S, Pell JP. Impact of Scottish smoke-free legislation on smoking quit attempts and prevalence. PLoSOne. 2011;6:e26188.

Recibido: 24 de agosto de 2015.

Aceptado: 22 de octubre de 2015.

Alfredo Arredondo Bruce. Hospital Provincial Docente Amalia Simoni. Avenida Finlay No. km 3½. Camagüey, Cuba. Correo electrónico: alfedoab@finlay.cmw.sld.cu

CÓMO CITAR ESTE ARTÍCULO

Arredondo Bruce A, Sifontes Estrada M de los A, Arredondo Rubido A. Intervención genética en la cardiopatía isquémica temprana. Rev Méd Electrón [Internet]. 2016 Feb-Mar [citado: fecha de acceso];38(2). Disponible en: <http://www.revmedicaelectronica.sld.cu/index.php/rme/article/view/3007/1592>