

### ***El polimorfismo -219G→T en el promotor del gen de la apolipoproteína E incrementa las concentraciones de colesterol unido a LDL y la susceptibilidad a la oxidación en respuesta a una dieta rica en grasa saturada***

*Apolipoprotein E gene promoter 219G→T polymorphism increases LDL-cholesterol concentrations and susceptibility to oxidation in response to a diet rich in saturated fat*

**J.A. Moreno, F. Pérez-Jiménez, C. Marín, P. Gómez, P. Pérez-Martínez, R. Moreno, et al**

***J Clin Nutr. 2004;80:1404-9.***

**Antecedentes.** El polimorfismo (-219G→T) en el promotor del gen de la apolipoproteína E se ha asociado a un riesgo de infarto de miocardio incrementado, enfermedad arterial coronaria prematura y concentraciones plasmáticas de apolipoproteína E disminuidas.

**Objetivo.** Nos propusimos determinar en sujetos sanos si este polimorfismo modifica la susceptibilidad de la LDL a la oxidación y la respuesta lipídica a la cantidad y calidad de la grasa dietética.

**Diseño.** Cincuenta y cinco varones sanos con el genotipo APOE3/E3 (7 GG, 38 GT y 10 TT) completaron 3 periodos dietéticos, cada uno de 4 semanas de duración. El primero fue una dieta rica en ácidos grasos saturados (AGS) (38% de grasa, 20% AGS y 12% ácidos grasos monoinsaturados [AGMI] y 47% de carbohidratos [CHO]), que fue seguida por una dieta en CHO (30% en grasa [ $< 10\%$  AGS y 12% AGMI] y 55% de CHO) o una dieta rica en AGMI (38% de grasa [ $< 10\%$  AGS y 22% AGMI] y 47% de CHO), con un diseño aleatorio y cruzado. Al final de cada periodo dietético, se midió la susceptibilidad de la LDL a la oxidación, los lípidos y las lipoproteínas.

**Resultados.** En comparación con los portadores del alelo G, los sujetos TT tenían de forma significativa ( $p < 0,05$ ) un tiempo de latencia más corto después de la dieta AGS. El reemplazo en la dieta de los AGS por CHO o AGMI indujo un incremento mayor ( $p < 0,05$ ) en el tiempo de latencia en los sujetos TT que en los sujetos GG o GT. Los portadores del alelo T tuvieron concentraciones plasmáticas mayores de colesterol unido a LDL ( $p < 0,05$ ) y apolipoproteína B ( $p < 0,05$ ) después de la dieta AGS que las que tuvieron los sujetos GG. En comparación con los sujetos GG, los portadores del alelo T tuvieron de forma significativa un mayor descenso en el colesterol unido a LDL y la apolipoproteína B cuando cambiaron de la dieta AGS a la dieta CHO.

**Conclusión.** El polimorfismo -219G→T puede explicar parcialmente las diferencias en respuesta individual a la dieta.

### **COMENTARIO**

Al leer el presente artículo, surge la cuestión de si se avanza hacia la dieta personalizada. En el momento actual, estamos en la transición de la nutrición clásica a la denominada nutrición molecular. Un punto clave de este cambio de visión es el conocimiento del componente genético que explica la diferente respuesta de los individuos al consumo de la dieta. Esta información permitirá adecuar las recomendaciones dietéticas a cada individuo, y finalmente se podrá definir una dieta individualizada o personalizada. En este ámbito, se sitúa el estudio de Moreno et al centrado en el gen de la apolipoproteína E (Apo E) dado que es uno de los candidatos más sólidos a explicar la interacción entre los genes y la nutrición. A pesar de que el alelo Apo E4 parece ser un factor genético importante para el desarrollo de aterosclerosis, no todas las personas con este genotipo desarrollan esta enfermedad. Este hecho sugiere que otros factores, tanto genéticos como ambientales, puedan interaccionar con el gen de la Apo E y contribuir al desarrollo de arteriosclerosis. Recientemente se ha propuesto que junto a las variaciones cualitativas de la estructura de la Apo E debido a sus isoformas (diferencias en la afinidad de la Apo E por el receptor), variaciones cuantitativas (E4 y E2 se asocian a concentraciones plasmáticas de Apo E menores y mayores, respectivamente, que E3) en la expresión del gen pueden desempeñar un papel principal en el desarrollo de la aterosclerosis. Esta hipótesis ha cobrado fuerza con el reciente descubrimiento del polimorfismo -219G/T, situado en la región promotora del gen de apoE<sup>1,2</sup>. Existen estudios que demuestran que el alelo -219T, que disminuye la actividad transcripcional del gen, está asociado a menores valores plasmáticos de apoE<sup>3</sup> y un mayor riesgo de sufrir infarto de miocardio<sup>3</sup>, enfermedad coronaria prematura<sup>4</sup>, así como un aumento en la gravedad de las lesiones arterioscleróticas<sup>5</sup>. Además en estos trabajos se ha podido comprobar que los polimorfismos -219G/T y los del locus de Apo E tienen efectos independientes y aditivos sobre la intensidad de la enfermedad coronaria.

El mecanismo por el cual el polimorfismo -219G/T de la región promotora del gen del Apo E incrementa el riesgo cardiovascular no está del todo claro. Para ampliar estos mecanismos, se plantea el objetivo del estudio de Moreno et al que analiza si este polimorfismo modifica la susceptibilidad de las lipoproteínas de baja densidad (LDL) a la oxidación y la respuesta de los lípidos al contenido y calidad de la grasa de la dieta. Se ha estudiado a 55 varones sanos con el genotipo Apo E 3/3 (7 con el genotipo -219GG, 38 con el genotipo -219GT y 10 con el genotipo -219TT), que fueron sometidos a 3 fases de alimentación de 4 semanas de duración cada una. En la primera fase consumieron un elevado porcentaje de grasa saturada (SAT) (38% grasa total, 20% saturada, 47% carbohidratos [CHO]) y seguidamente se les administró de forma aleatorizada y cruzada una dieta rica en CHO (30% grasa,  $< 10\%$  saturada, 55% CHO) y otra dieta rica en ácidos grasos monoinsaturados (MONO), procedentes del aceite de oliva (38% grasa,  $< 10\%$  saturada, 22% monoinsaturada, 47% CHO). Al final de cada periodo se determinó la duración de la fase de latencia (FL) de resistencia a la oxi-

dación de las LDL y las concentraciones plasmáticas de colesterol total, colesterol unido a LDL, colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (HDL), Apo B, Apo A-I y triglicéridos. En este trabajo se demuestra que los sujetos portadores del alelo -219T presentan una mayor susceptibilidad a la oxidación de las LDL y valores superiores de colesterol unido a LDL tras el consumo de una dieta rica en grasa saturada. Cuando los sujetos TT pasaron de una dieta SAT a las dietas MONO y CHO, el incremento de la FL fue significativo, por tanto presentan una mayor resistencia a la oxidación que los sujetos con el genotipo GG y GT. En los portadores del alelo T, los descensos en la concentración plasmática del colesterol unido a LDL y Apo B fueron significativamente mayores que los de los sujetos GG, tras pasar de la dieta SAT a la dieta CHO.

La mayor susceptibilidad a la oxidación observada en las personas portadoras del alelo -219T se podría explicar por la existencia de una hiperlipemia posprandial prolongada descrita con anterioridad por el mismo grupo de investigación. Como consecuencia, las LDL y las HDL de los individuos portadores del genotipo -219TT se deplecionan de colesterol y se enriquecen en triglicéridos, que por la acción lipolítica de la lipasa hepática produce unas LDL pequeñas y densas, más susceptibles a la peroxidación lipídica, y por consiguiente más aterogénicas<sup>7</sup>. Existen otros dos posibles mecanismos que también podrían explicar la mayor susceptibilidad a la oxidación de las LDL. El primero de ellos está relacionado con la propia actividad antioxidante de la Apo E. Así, diversos trabajos han demostrado que la Apo E inhibe la oxidación de las LDL, tanto in vivo como in vitro. El segundo viene determinado por la posible alteración en el metabolismo lipídico producida por cambios en la expresión de la Apo E. Así, en ratones transgénicos, el aumento en la expresión de Apo E incrementa un 300% la captación de remanentes de quilomicrones, de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) y de LDL. Además, la captación de lipoproteínas con Apo B también se incrementa a través del receptor de LDL, probablemente por la intervención del LDL-receptor related protein (LRP). Por el contrario, la total supresión de su expresión provoca una acumulación de remanentes de VLDL y LDL. La mayor concentración y la prolongada circulación de estas lipoproteínas aterogénicas en el plasma de ratones knockout para Apo E origina un estrés oxidativo que está asociado a un incremento en la susceptibilidad a la oxidación lipídica, especialmente cuando los animales están estresados por una dieta aterogénica<sup>8</sup>. Estas evidencias podrían también explicar nuestros resultados ya que los sujetos -219TT, con menores valores de Apo E y mayores valores de LDL, presentan un incremento en la oxidación de sus LDL tras la ingesta de grasa saturada.

Estos resultados refuerzan el papel del polimorfismo -219G/T, situado en la región promotora del gen de Apo E, sobre los valores lipídicos y la susceptibilidad a la oxidación de las LDL en respuesta al consumo de varios tipos de dieta en el hombre. Por tanto, estos datos respaldan al gen de la Apo E como un candidato a considerar en la definición de una dieta personalizada. No obstante, todavía se necesita ampliar datos sobre la relación entre

el gen de la Apo E y la presencia de enfermedad cardiovascular o realizar estudios en grupos de población más grandes que ratifiquen este gen como clave en la respuesta a la dieta.

**R. Solá**

## Bibliografía

1. Artiga MJ, Bullido MJ, Sastre I, Recuero M, García MA, Aldudo J, et al. Allelic polymorphisms in the transcriptional regulatory region of apolipoprotein E gene. *FEBS Lett.* 1998;421:105-8.
2. Lambert JC, Pasquier F, Cottel D, Frigard B, Amouyel P, Chartier-Harlin MC. A new polymorphism in the apo E promoter associated with risk of developing Alzheimer's disease. *Hum Mol Genet.* 1998;7:533-40.
3. Lambert JC, Brousseau T, Defosse V, Evans A, Arveiler D, Ruidavets JB, et al. Independent association of an apoE gene promoter polymorphism with increased risk of myocardial infarction and decreased apoE plasma concentrations-the ECTIM study. *Hum Mol Genet.* 2000;9:57-61.
4. Viitanen L, Pihlajamäki J, Miettinen R, Karkkainen P, Vanhkonen I, Halonen P, et al. Apolipoprotein E gene promoter (-219G/T) polymorphism is associated with premature coronary heart disease. *J Mol Med.* 2001;79:732-7.
5. Ye S, Dunleavey L, Bannister W, Day LB, Tapper W, Collins AR, et al. Independent effects of the -219G/T and epsilon 2/epsilon 3/epsilon 4 polymorphisms I the apolipoprotein E gene on coronary artery disease: the Southam on Atherosclerosis Study. *Eur J Hum Genet.* 2003;11:437-43.
6. Lechleitner M, Hoppichler F, Foger B, Patsch JR. Low-density lipoproteins of the postprandial state induce cellular cholesterol ester accumulation in macrophages. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1994;14:1799-807.
7. Plump AS, Smith JD, Hayek T, Aalto-Setälä K, Walsh A, Verstuyft JG, et al. Severe hypercholesterolemia and atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice created by homologous recombination in ES cells. *Cell.* 1992;71:343-53.

## Niveles elevados de homocisteína inhiben la lisil oxidasa (LOX) y reducen la expresión de LOX en células endoteliales vasculares

*High levels of homocysteine inhibit lysyl oxidase (LOX) and downregulate LOX expression in vascular endothelial cells*

**B. Raposo, C. Rodríguez, J. Martínez-González y L. Badimon**

**Atherosclerosis 2004;177:1-8.**

**Antecedentes.** La hiperhomocisteinemia, un factor de riesgo independiente para la enfermedad cardiovascular y la aterotrombosis, altera la función endotelial por un mecanismo no totalmente elucidado. La inhibición de la lisiloxidasa (LOX), una enzima implicada en la maduración de la matriz extracelular, impide la función de la barrera endotelial, y puede estar relacionada con la disfunción endotelial inducida por homocisteína (HC).

**Objetivo.** El objetivo del presente estudio fue analizar el efecto de la HC sobre la regulación de LOX en células endoteliales vasculares.

**Resultados.** A concentraciones fisiopatológicas (35  $\mu$ M), la HC inhibió la actividad LOX en células endoteliales aórticas porcinas. La homocisteína tiolactona y otras moléculas relacionadas que contienen grupos sulfhidrilo (cisteína), pero no la metionina ni la homocisteína (que no contienen grupos tiol) inhibieron la LOX. Además, el bloqueo del grupo sulfhidrilo de la HC por N-etilmaleimida suprimió la inhibición de LOX inducida por HC. Este proceso fue desencadenado por el estrés oxidativo, ya que la superóxido dismutasa y la vitamina C revirtieron la inhibición de LOX producida por HC. Por el contrario, el efecto no fue mediado por inducción de estrés en el retículo endoplasmático. Finalmente, dosis altas de HC (200  $\mu$ M), normales en la hiperhomocisteinemia severa, redujeron los valores de ARNm (~2 veces) y la actividad del promotor de LOX en experimentos de transfección transitoria.

**Conclusiones.** Los resultados sugieren que la inhibición de LOX contribuye a la disfunción endotelial asociada a la hiperhomocisteinemia. Este efecto depende de un mecanismo relacionado con la inhibición de la actividad y la expresión de LOX.

## COMENTARIO

La teoría más aceptada sobre el origen de la aterosclerosis (respuesta a la lesión) señala como causa inicial de este proceso la existencia de disfunción endotelial. Las células endoteliales, que normalmente actúan manteniendo la homeostasis vascular a través de múltiples mecanismos, pierden esta capacidad de regulación, lo cual conduce al incremento de la permeabilidad vascular a las lipoproteínas plasmáticas y al aumento de la adhesión de monocitos al endotelio. Resulta evidente, por tanto, que la disfunción endotelial da lugar a la acumulación y retención en el espacio subendotelial de monocitos (que posteriormente se diferenciarán a macrófagos) y de lipoproteínas (que sufrirán procesos de oxidación), los actores principales en la formación de células espumosas y de la placa de ateroma. Aunque se ha dedicado mucho esfuerzo a caracterizar este proceso, quizá se ha prestado menos atención a investigar los mecanismos que conducen al estímulo inicial, es decir, a la disfunción del endotelio. Uno de los factores clave en el establecimiento de la disfunción endotelial es la alteración en la composición de la matriz extracelular (ECM). La LOX es una enzima clave en la maduración y el mantenimiento de la estructura de la ECM. En concreto, cataliza la desaminación oxidativa de grupos amino, necesaria para el entrecruzamiento de monómeros de colágeno y elastina. En el presente estudio, Raposo et al<sup>1</sup> demuestran que valores moderadamente altos de homocisteína inhiben la LOX; los mismos autores habían demostrado previamente que altas concentraciones de LDL nativas también inhiben esta enzima<sup>2</sup>. Es decir, que dos de las causas más conocidas de disfunción endotelial (valores elevados de lipoproteínas de baja densidad y de homocisteína) se

relacionan con la inhibición de la LOX en células del endotelio vascular. Los autores de ambos estudios sugieren que la alteración en la composición de la ECM como consecuencia de la inhibición de la LOX es uno de los factores que alterarían la función de barrera del endotelio vascular, incrementando su permeabilidad a las lipoproteínas. De este modo, se identifica un mecanismo que conecta conocidos factores de riesgo de la enfermedad cardiovascular con el proceso inicial de disfunción que conducirá al establecimiento de ésta.

También en fases más tardías de la enfermedad aterosclerótica, la reducción en la actividad de la LOX contribuye a una remodelación anormal de la matriz extracelular que puede culminar en la rotura de la placa. Así, otros autores han descrito que citocinas como el interferón- $\gamma$ , cuya producción aumenta durante la rotura de la placa, reducen los valores de ARNm de LOX en células musculares lisas de aorta de rata<sup>3</sup>. La reducción del entrecruzamiento de fibras derivado de la inhibición de la LOX parece incrementar la susceptibilidad del colágeno y la elastina a la degradación por metaloproteinasas.

Sin embargo, la remodelación de la matriz endotelial es un proceso que también está relacionado con la respuesta fibroproliferativa que se produce tras angioplastia, endarterectomía o bypass. Un estudio reciente sugiere que tras la lesión de la carótida por balón en ratas, se produce un incremento en el ARNm y la proteína correspondientes a la LOX, que precede la acumulación de colágeno y el estrechamiento de la luz arterial<sup>4</sup>. Por tanto, aunque en ciertas circunstancias una baja actividad LOX puede considerarse proaterogénica, la inhibición de la LOX podría constituir una aproximación terapéutica interesante para disminuir o prevenir la reestenosis.

La relevancia clínica de los resultados obtenidos por Raposo et al<sup>1</sup> es evidente teniendo en cuenta que la mayoría de los experimentos se ha realizado a concentraciones de homocisteína (35  $\mu$ M) habituales en la hiperhomocisteinemia moderada. De hecho, se ha demostrado que incrementos mínimos (entre 2 y 3  $\mu$ M) en los valores plasmáticos de homocisteína ya son capaces de producir disfunción endotelial en humanos<sup>5</sup>. El estrés oxidativo parece ser la causa de la disfunción endotelial producida por homocisteína, y se ha sugerido que la producción de radicales libres desactiva el NO generado por el endotelio originando vasoconstricción, agregación plaquetaria y adhesión de monocitos<sup>6</sup>. Según Raposo et al<sup>1</sup>, la inhibición de la LOX tras la exposición de células endoteliales a homocisteína se debe a la generación de radicales superóxido; en consecuencia, la acción antioxidante de la vitamina C revierte la inhibición de la LOX. Por otra parte, en un estudio realizado en voluntarios sanos, se observó que los suplementos de vitamina C (1 g/día durante 1 semana) reducen la disfunción endotelial asociada a la homocisteína, sin que se produzcan reducciones en los niveles de ésta<sup>6</sup>. Considerando todos estos resultados, puede concluirse que valores moderadamente elevados de homocisteína producen un aumento en la generación de radicales libres que, por una parte, conduciría a la inactivación del NO y, por otra parte, a la inhibición de la LOX, dos factores que contribuirían a la disfun-

ción del endotelio. La identificación del estrés oxidativo como factor clave en el establecimiento de disfunción endotelial implica que las sustancias con acción antioxidante podrían impedir este proceso. La utilidad clínica de los suplementos de vitamina C, sin embargo, es sujeto de controversia: aunque el tratamiento con altas dosis de vitaminas antioxidantes (C y E) parece tener un efecto beneficioso sobre el endotelio, los grandes estudios clínicos aleatorizados realizados hasta el momento no han demostrado efectividad en cuanto a la reducción del riesgo cardiovascular. Sin duda, se necesitan más estudios para establecer el papel exacto del estrés oxidativo en la patogénesis de la aterosclerosis y su prevención por antioxidantes.

**M. Alegret**

#### Bibliografía

1. Raposo B, Rodríguez C, Martínez-González J, Badimon L. High levels of homocysteine inhibit lysyl oxidase (LOX) and downregulate LOX expression in vascular endothelial cells. *Atherosclerosis*. 2004; 177:1-8.
2. Rodríguez C, Raposo B, Martínez-González J, Casani L, Badimon L. Low density lipoproteins downregulate lysyl oxidase in vascular endothelial cells and the arterial wall. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2002;22:1409-14.
3. Song YL, Ford JW, Gordon D, Shanley CJ. Regulation of lysyl oxidase by interferon-gamma in rat aortic smooth muscle cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2000;20:982-8.
4. Nuthakki VK, Fleser PS, Malinzak LE, Seymour ML, Callahan RE, Bendick PJ, et al. Lysyl oxidase expression in a rat model of arterial balloon injury. *J Vasc Surg*. 2004;40:123-9.
5. Chambers JC, Obeid OA, Kooner JS. Physiological increments in plasma homocysteine induce vascular endothelial dysfunction in normal human subjects. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1999;19: 2922-7.
6. Chambers JC, McGregor A, Jean-Marie J, Obeid OA, Kooner JS. Demonstration of rapid onset vascular endothelial dysfunction after hyperhomocysteinemia: an effect reversible with vitamin C therapy. *Circulation*. 1999;99:1156-60.

### **Angiogénesis en la arteriosclerosis intracraneal sintomática. El predominio de la endostatina se relaciona con una mayor extensión y riesgo de recidivas**

*Angiogenesis in Symptomatic Intracranial Atherosclerosis. Predominance of the inhibitor Endostatin Is related to a Greater extent and risk of recurrence*

**J.F. Arenillas, J. Álvarez-Sabín, J. Montaner, A. Rosell, C.A. Molina, A. Rovira, et al**

**Stroke 2005;36:92-7.**

*Antecedentes y objetivos.* La angiogénesis puede ser beneficiosa en la isquemia crónica del miocardio y de las

extremidades, pero su papel en la arteriosclerosis intracraneal no es conocido. El propósito del presente trabajo ha sido analizar la relación del balance pro y antiangiogénico, medido como la razón entre el factor vascular de crecimiento endotelial (FVCE) y la endostatina, con la extensión y el riesgo de recidivas de arteriosclerosis intracraneal sintomática.

*Métodos.* De un total de 94 pacientes consecutivos con estenosis intracraneales sintomáticas, 40 cumplieron todos los criterios de inclusión. Las estenosis intracraneales se confirmaron por angiografía con resonancia magnética (RM). Se analizaron las imágenes de RM, incluidas las secuencias calibradas de difusión. El factor vascular de crecimiento endotelial y la endostatina se midieron en muestras plasmáticas obtenidas 3 meses después del inicio del accidente cerebrovascular, y la evolución de los pacientes fue seguida a continuación.

*Resultados.* Se confirmaron un total de 144 estenosis intracraneales (mediana por paciente = 3). La razón endostatina/FVCE aumentó gradualmente con el aumento de las estenosis endocraneales ( $r = 0,35$ ;  $p = 0,02$ ). La diabetes mellitus (razón de riesgo [RR] 6,04; intervalo de confianza [IC], 1,1-32,2;  $p = 0,03$ ) y una razón endostatina/FVCE aumentada (RR 15,7; IC 2,2-112,3;  $p = 0,006$ ) estuvieron independientemente asociadas con una mayor extensión de las estenosis intracraneales. Durante el seguimiento (mediana de 13 meses), 8 pacientes (20%) experimentaron un nuevo accidente cerebrovascular isquémico. Una concentración basal aumentada de endostatina fue un factor predictor independiente de nuevos acontecimientos (RR = 7,24; IC del 95%, 1,6-33,8;  $p = 0,011$ ) en un modelo estadístico de regresión de Cox, después de ajustar por edad, sexo, número de vasos estenóticos y factores de riesgo. Los pacientes con una mayor concentración de endostatina tuvieron una menor supervivencia libre de acontecimientos adversos ( $p = 0,01$ ; prueba de *log-rank*).

*Conclusiones.* Un predominio del inhibidor endostatina en la respuesta angiogénica endógena se asoció a una mayor extensión y riesgo de recidivas de arteriosclerosis intracraneal sintomática, sugiriendo que la angiogénesis podría ser beneficiosa en esta condición clínica.

#### COMENTARIO

*De un 5 a un 10% de los eventos isquémicos cerebrales en pacientes caucásicos se producen por estenosis ateromatosa intracraneal, y su incidencia relativa es muy superior en orientales y en pacientes de raza negra. Dicha topografía puede coexistir con ateromatosis significativa extracraneal o ser exclusivamente intracraneal. Aunque el diagnóstico de referencia de la ateromatosis intracraneal sigue siendo la arteriografía cerebral convencional, la disponibilidad de técnicas diagnósticas no invasivas (Doppler transcraneal, angiografía por resonancia magnética y angiografía por tomografía computarizada) permiten igualmente el diagnóstico. En cuanto al tratamiento, recientemente se publicó el estudio WASID (Warfarin-Aspirin Symptomatic Intracranial Disease), que no pudo demos-*

trar ninguna ventaja de warfarina (INR diana 2-3) sobre la aspirina (1.300 mg/día) en un estudio aleatorizado, comparativo, paralelo y doble ciego de 569 pacientes, lo que sugiere que la aspirina es el antitrombótico de elección<sup>1</sup>. La estenosis intracraneal conlleva una tasa elevada de eventos vasculares en general y de recurrencias cerebrales en particular. Así, en el estudio WASID, tras un seguimiento promedio de 1,8 años, el porcentaje de pacientes que presentaron un evento primario (infarto cerebral, hemorragia cerebral o muerte de causa vascular) fue alrededor del 22%. Por ello, estudios que aporten información sobre los predictores de esta elevada recurrencia son importantes en la prevención secundaria.

Recientemente, Arenillas et al<sup>2,3</sup> han publicado en la revista *Stroke* un estudio sobre angiogénesis y pronóstico en pacientes con estenosis intracraneal sintomática. Ante todo, debemos resaltar que éste no es un trabajo aislado, sino uno más en la línea de trabajo de su grupo, que ha publicado varias contribuciones sobre el tema: la importancia epidemiológica de la diabetes y la lipoproteína A, el pronóstico en relación a la progresión de la estenosis<sup>3</sup>, el pronóstico en relación a valores de proteína C<sup>4</sup> y la descripción de cardiopatía isquémica silente en estos pacientes<sup>5</sup>.

En el artículo que nos ocupa, Arenillas et al<sup>2</sup> analizaron las concentraciones plasmáticas de factor de crecimiento vascular endotelial (VEFG), un inductor de la angiogénesis, y las de endostatina, un factor inhibidor de la angiogénesis, en 40 pacientes con estenosis intracraneal sintomática, ya sea por haber presentado un infarto cerebral o un ataque isquémico transitorio<sup>6</sup>. El cociente endostatina/VEGF se encontró significativamente más elevado cuanto mayor era la extensión de la enfermedad estenótica intracraneal. Asimismo, valores superiores de este cociente (por concentraciones aumentadas de endostatina) se asociaron a recurrencias isquémicas cerebrales. Los autores sugieren que aquellos pacientes con predominio de la inhibición de la angiogénesis (con un cociente endostatina/VEGF más elevado o con mayores concentraciones de endostatina) tienen mayor cantidad de estenosis intracraneales, una tasa más elevada de recurrencias isquémicas cerebrales y una tendencia a mayor progresión de la estenosis. La principal limitación del estudio es el reducido número de pacientes incluido, el corto seguimiento (13 meses) y que tan sólo 8 pacientes presentaron una recurrencia. Sin embargo, es posible que si se confirman estos resultados, los

marcadores de angiogénesis puedan utilizarse en un triple sentido: 1) pronóstico, para predecir el riesgo de recurrencia; 2) para monitorizar la respuesta a diversos tratamientos ya disponibles (antitrombóticos, angioplastia intracraneal, control de factores de riesgo vascular, estatinas), y 3) para monitorizar la respuesta a fármacos promotores o inhibidores de la angiogénesis.

Los conocimientos sobre la importancia de angiogénesis en la fase aguda, subaguda y crónica del infarto cerebral son muy limitados. Por ello, este artículo es bienvenido y es deseable en el futuro disponer de series más largas, con un seguimiento más prolongado, en el que se tengan en cuenta también los infartos cerebrales fuera del territorio de la arteria estenosada y otros eventos vasculares no neurológicos. También estudios futuros deberán valorar otras moléculas implicadas en la angiogénesis, además del VEGF y la endostatina. El objetivo final de reducir las recurrencias vasculares en pacientes con estenosis ateromatosa intracraneal podría pasar por la administración de fármacos promotores de la angiogénesis y fármacos que impidan la acción de sus inhibidores.

**J. Martí**

#### Bibliografía

1. Chimowitz MI, Lynn MJ, Howlett-Smith H, Stern BJ, Hertzberg VS, Frankel MR, et al. Comparison of warfarin and aspirin for symptomatic intracranial arterial stenosis. *N Engl J Med*. 2005; 352:1305-16.
2. Arenillas JF, Molina CA, Chacon P, Rovira A, Montaner J, Coscojuela P, et al. High lipoprotein (a), diabetes, and the extent of symptomatic intracranial atherosclerosis. *Neurology*. 2004;63:27-32.
3. Arenillas JF, Molina CA, Montaner J, Abilleira S, González-Sánchez MA, Álvarez-Sabin J. Progression and clinical recurrence of symptomatic middle cerebral artery stenosis: a long-term follow-up transcranial Doppler ultrasound study. *Stroke*. 2001;32:2898-904.
4. Arenillas JF, Álvarez-Sabin J, Molina CA, Chacón P, Montaner J, Rovira A, et al. C-reactive protein predicts further ischemic events in first-ever transient ischemic attack or stroke patients with intracranial large-artery occlusive disease. *Stroke*. 2003;34:2463-8.
5. Arenillas JF, Candell-Riera J, Romero-Farina G, Molina CA, Chacón P, Aguade-Bruix S, et al. Silent myocardial ischemia in patients with symptomatic intracranial atherosclerosis: associated factors. *Stroke*. 2005;36:1201-6.
6. Arenillas JF, Álvarez-Sabin J, Montaner J, Rosell A, Molina CA, Rovira A, et al. Angiogenesis in symptomatic intracranial atherosclerosis: predominance of the inhibitor endostatin is related to a greater extent and risk of recurrence. *Stroke*. 2005;36:92-7.