

Polimorfismo 4G/5G del PAI-1 en el síndrome metabólico

Sr. Editor: El síndrome metabólico (SM) está constituido por una constelación de factores de riesgo aterosclerótico (obesidad abdominal, hipertensión arterial, hipertrigliceridemia, descenso del colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad e hiperinsulinemia), con el denominador común de resistencia a la insulina. Este síndrome, que se presenta con características epidémicas en los países occidentales, es una causa importante de morbilidad y mortalidad cardiovasculares¹. En la actualidad se supone que un estado inflamatorio/protrombótico subyace en la patogenia de este síndrome. El descenso de la actividad fibrinolítica, relacionado con un incremento del inhibidor del activador tisular del plasminógeno (PAI-1), podría favorecer un estado protrombótico en individuos con SM². Las concentraciones de PAI-1 están relacionadas con factores adquiridos y genéticos³. Entre éstos, el polimorfismo 4G/5G en la región promotora del gen del PAI-1 determina variabilidad en sus concentraciones circulantes, si bien hay controversia, en estudios prospectivos y metaanálisis, sobre si este polimorfismo puede ser un marcador de riesgo cardiovascular^{4,5}.

Hemos determinado el polimorfismo 4G/5G del PAI-1, mediante reacción en cadena de la polimerasa, y las concentraciones de PAI-1 antigenólico, mediante enzimoinmunoanálisis siguiendo un método previamente descrito⁶, en 285 individuos sin historia previa de enfermedad cardiovascular (edad media de 53,3 años; un 80% varones). El 20,4% presentaba obesidad, el 40,3% hipertensión y el 73,3% eran dislipémicos. Del total de individuos, se diagnosticó a 52 (18,2%) con SM siguiendo los criterios del Adult Treatment Panel III⁷. Se realizó un análisis univariante para determinar la correlación entre el PAI-1 y los factores de riesgo vascular, además de un análisis de la variancia (ANOVA) para determinar diferencias entre genotipos. La mediana de PAI antigenólico fue significativamente más elevada en los individuos con síndrome SM que en el resto (29,3 [18,9-59,8] frente a 25,0 [14,9-40,2] ng/ml; $p = 0,006$). Los valores de PAI-1 se relacionaron positivamente con el índice de masa corporal, presión arterial sistólica, cifras de triglicéridos y de glucosa ($p < 0,01$), y negativamente con la concentración de colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad ($p < 0,01$).

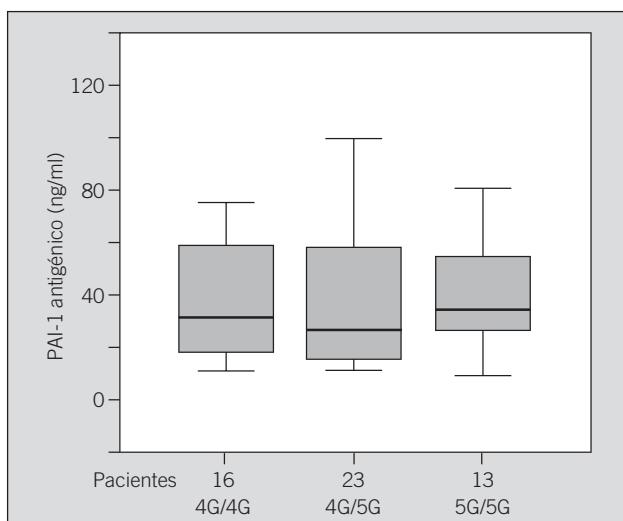


Fig. 1. Concentraciones del activador tisular del plasminógeno (PAI-1) antigenólico en individuos con síndrome metabólico en relación con el polimorfismo 4G/5G (mediana y percentil 75).

La prevalencia de genotipos del PAI-1 en el conjunto de la muestra y en los individuos con SM siguió el equilibrio Hardy-Weinberg (4G/4G en el 25,7 y el 32,1%; 4G/5G en el 46,0 y el 43,4%, y 5G/5G en el 28,3 y el 24,5%, respectivamente). Como se muestra en la figura 1, en los individuos con SM no se observó diferencias entre genotipos en las concentraciones circulantes de PAI-1.

Nuestros resultados indican que, en individuos con SM sin síntomas clínicos de enfermedad cardiovascular, la contribución del polimorfismo 4G/5G sobre la concentración de PAI-1 es menor que la ejercida por los parámetros que determinan la resistencia insulínica. Estos datos estarían de acuerdo con otras observaciones clínicas en pacientes con enfermedad coronaria establecida y con diabetes mellitus tipo 2^{8,9}. Las limitaciones del presente estudio derivan del pequeño tamaño muestral y de que la mayoría de los individuos analizados eran varones, por lo que los resultados no pueden extrapolarse a otras poblaciones de riesgo cardiovascular. En conclusión, los parámetros metabólicos poseen mayor influencia que el polimorfismo 4G/5G sobre las concentraciones de PAI-1 en individuos asintomáticos con SM.

Carmen Roncal, Josune Orbe,
José A. Rodríguez y José A. Páramo

Área de Ciencias Cardiovasculares.
Laboratorio de Aterosclerosis. Centro para la Investigación
Médica Aplicada. Universidad de Navarra.
Pamplona. Navarra. España.

- Malik S, Wong ND, Franklin SS, Kamath TV, L'Italien GJ, Pio JR, et al. Impact of the metabolic syndrome on mortality from coronary heart disease, cardiovascular disease, and all causes in United States adults. *Circulation*. 2004;110:1245-50.
- Orbe J, Montes R, Páramo JA. Papel del PAI-1 en los procesos trombóticos. *Med Clin (Barc)*. 1999; 113:63-9.
- Hoekstra T, Geleijnse JM, Schouten EG, Kluit C. Plasminogen activator inhibitor-type 1: its plasma determinants and relation with cardiovascular risk. *Thromb Haemost*. 2004;91:861-72.
- Iacoviello L, Burzotta F, Di Castelnuovo A, Zito F, Marchioli R, Donati MB. The 4G/5G polymorphism of PAI-1 promoter gene and the risk of myocardial infarction: a meta-analysis. *Thromb Haemost*. 1998;80:1029-30.
- Leander K, Wiman B, Hallqvist J, Sten-Linder M, De Faire U, Stockholm Heart Epidemiology Program. PAI-1 level and the PAI-1 4G/5G polymorphism in relation to the risk of non-fatal myocardial infarction: results from the Stockholm Heart Epidemiology Program (SHEEP). *Thromb Haemost*. 2003;89:2064-71.

6. Roncal C, Orbe J, Rodríguez JA, Belzuñez M, Beloqui O, Díez J, et al. Influence of the 4G/5G PAI-1 genotype on angiotensin II-stimulated human endothelial cells and in patients with hypertension. *Cardiovasc Res*. 2004;63:176-85.

7. Grundy SM, Brewer HB Jr, Cleeman JL, Smith SC Jr, Lenfant C, National Heart L, and Blood Institute. Definition of metabolic syndrome: Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart Association conference on scientific issues related to definition. *Circulation*. 2004;109: 433-8.

8. Juhan-Vague I, Morange PE, Frere C, Aillaud MF, Alessi MC, Hawe E, et al. The plasminogen activator inhibitor-1 -675 4G/5G genotype influences the risk of myocardial infarction associated with elevated plasma proinsulin and insulin concentrations in men from Europe: the HIFMECH study. *J Thromb Haemost*. 2003;1:2322-9.

9. Henry M, Tregouet DA, Alessi MC, Aillaud MF, Visvikis S, Siest G, et al. Metabolic determinants are much more important than genetic polymorphisms in determining the PAI-1 activity and antigen plasma concentrations: a family study with part of the Stanislas Cohort. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1998;18:84-91.

¿Está el personal de las unidades generadoras de donantes a favor de la donación de órganos de cadáver? Estudio en un hospital trasplantador

Sr. Editor: España posee una infraestructura de coordinación que ha hecho que sea el país con mayor tasa de donantes cadáver por millón de población del mundo¹. Sin embargo, en los últimos años parece que se ha llegado a un tope de donación de cadáver, con un índice de negativas familiares estabilizadas alrededor del 20%. Independientemente de la necesidad de continuar con la investigación psicosocial²⁻⁵ para mejorar la predisposición poblacional, se ha visto que una de las barreras que impide obtener más órganos se localiza dentro de la estructura hospitalaria⁶. Así, el personal hospitalario no siempre está a favor de la donación, lo cual, en un momento determinado, puede actuar como un obstáculo para ella. El objetivo es analizar la actitud hacia la donación de cadáver en las potenciales unidades generadoras de órganos de cadáver. Entre febrero y diciembre de 2003, en un hospital de tercer nivel con programa de trasplante de órganos (renal, hepático, pancreático y cardíaco) se realizó un muestreo aleatorio estratificado por categoría laboral (médicos, ATS, auxiliares de enfermería y personal no sanitario) entre las unidades generadoras de donantes (Unidad de Cuidados Intensivos, de Reanimación Posquirúrgica y Neurocirugía) ($n = 84$). La actitud se valoró mediante un cuestionario de 30 preguntas de opción múltiple validada en España^{4,5}. Para la distribución de la encuesta se contactó en cada servicio con un responsable de cada una de las categorías laborales. Así, se contactó con el jefe de servicio para el personal médico, con el supervisor de enfermería para enfermería y auxiliares y con un administrativo para el personal no sanitario. Se les explicó el proyecto y fueron los encargados del reparto y la recogida de los cuestionarios en los turnos de trabajo seleccionados aleatoriamente. La cumplimentación fue anónima, autoadministrada y el proceso fue coordinado por dos sanitarios colaboradores de la Coordinación Regional de Trasplantes. Se aplicó las pruebas de la t de Student y el de la χ^2 cumplimentado con un análisis de residuos.