Apolipoprotein E genotype is not associated with cardiovascular disease in heterozygous subjects with familial hypercholesterolemia

El polimorfismo genético de la apolipoproteína E no está asociado con la enfermedad cardiovascular en los sujetos con hipercolesterolemia familiar heterocigota

P. Mozas, S. Castillo, G. Reyes, D. Tejedor, F. Civeira, I. García-Álvarez, et al.

Am Heart J 2003;145:999-1005.

Antecedentes. La hipercolesterolemia familiar (HF) es un trastorno genético caracterizado por concentraciones elevadas de colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad (cLDL) y enfermedad cardiovascular (ECV) prematura. Existen importantes diferencias en la incidencia de ECV en los sujetos con HF heterocigota. Esta variabilidad se debe, en parte, a factores genéticos, por lo que se ha propuesto que el polimorfismo genético de la apolipoproteína (Apo) E podría ser un marcador útil.

Métodos. Se analizó el genotipo de Apo E en 706 individuos españoles no relacionados afectados de HF heterocigota. La ECV estuvo presente en 198 sujetos (28%), 132 de los cuales eran varones (41%) y 66 mujeres (17%).

Resultados. La frecuencia de los alelos $\epsilon 3$, $\epsilon 4$ y $\epsilon 2$ de la Apo E fue 0,89, 0,09 y 0,02, respectivamente. No existían diferencias entre los genotipos en cuanto a la edad, el índice de masa corporal, el consumo de cigarrillos, la presión arterial elevada, la diabetes mellitus, la presencia de xantomas tendinosos, la concentración de colesterol total, los triglicéridos, el colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad (cHDL), el cLDL y la lipoproteína(a). La incidencia de ECV y edad de aparición tampoco difirió entre los distintos genotipos. En el análisis multivariante, el genotipo de Apo E no contribuyó de forma significativa a la ECV.

Conclusiones. En el área mediterránea, los varones con HF heterocigota presentan un muy elevado riesgo coronario, y a diferencia de la población general, el polimorfismo genético de la Apo E no se asoció con la presencia de ECV ni con la de alteraciones lipídicas.

COMENTARIO

La arteriosclerosis en las arterias coronarias a menudo no puede explicarse por los factores de riesgo considerados convencionales (hiperlipemia, hipertensión, diabetes, tabaquismo y, probablemente, sobrepeso). Aunque muy recientemente¹ se ha reducido a un 15-20% el número de casos en los que estos factores de riesgo no aparecen, ello no quiere decir que no existan otros factores de riesgo no detectados. De entre ellos, probablemente destacan los factores de riesgo genéticos. Mozas et al estudian la posible asociación entre cardiopatía isquémica (fundamental-

mente) y la presencia del alelo $\epsilon 4$ del gen de la Apo E, en un grupo de pacientes que ya tienen hipercolesterolemia muy marcada. Confirman que tal hipercolesterolemia es muy dañina por lo que respecta a la presencia clínica de enfermedad cardiovascular, advierten que el resto de factores de riesgo convencionales (excepto la diabetes) también tienen un papel importante en la presencia de la enfermedad, y prácticamente descartan que la distribución de genotipos de Apo E tenga influencia en el curso de la arteriosclerosis de estos pacientes. El aspecto más robusto de este estudio estriba en el tamaño de la muestra, que prácticamente anula la posibilidad de un sesgo estadístico involuntario. No debe caerse, sin embargo, en la tentación de poner en duda el papel predisponente de poseer un alelo $\epsilon 4$ y que los propios autores se encargan de discutir de forma muy equilibrada.

Muy al contrario, los datos disponibles apuntan abrumadoramente a que la relación entre el genotipo de Apo E y la enfermedad cardiovascular está firmemente asentada. Otra cosa es averiguar el mecanismo que sustenta dicha relación. Los datos de estos autores descartan que esto sea por cambios en la cantidad y en la calidad de las lipoproteínas circulantes, pero, una vez más, sólo en estos enfermos. Las características de la hipercolesterolemia familiar heterocigota separan a estos pacientes muy claramente de lo que ocurre en la población general.

Las discrepancias que existen en la bibliografía crean un verdadero estímulo para profundizar aún más en la relación entre polimorfismos genéticos, la enfermedad cardiovascular y la presencia de factores de riesgo, añadiendo la complejidad que requiere analizar la combinación de todos ellos². Entre las limitaciones del estudio podrían señalarse: a) que sólo parece que se analiza a aquellos pacientes en los que ya se ha producido un episodio agudo, y la aterosclerosis subclínica, de conocerse, podría rendir otros resultados; a buen seguro, los impulsores de este trabajo ya están pensando en añadir exploraciones ultrasonográficas para ampliar las conclusiones, y b) que no se estudia la posible influencia de otros polimorfismos y de otros factores de riesgo que podríamos llamar "emergentes"; incluso en estos pacientes, no es extraño observar familias que no tienen episodios clínicos por arteriosclerosis en su vida y que tienen una edad al morir muy similar a la de la población general. Estudiar los aspectos, probablemente genéticos, que parecen proteger a estas personas podría ser útil para diseñar nuevas estrategias de prevención. Me atrevería a sugerir a los autores, ya que los conozco, aprecio y respeto, por datos obtenidos en nuestro grupo, que exploren la presencia de polimorfismos en MCP-1, CCR2, o ambos.

J. Joven

Bibliografía

1. Canto JG, Iskandrian AE. Major risk factors for cardiovascular disease: debunking the "only 50%" myth. JAMA 2003;290:947-9.
2. Murphy MM, Vilella E, Ceruelo S, Figuera L, Sánchez M, Camps J, et al. The MTHFR C677T, APOE, and PON55 gene polymorphisms show relevant interactions with cardiovascular risk factors. Clin Chem 2002;48:372-5.