

REVISTA ARGENTINA DE MEDICINA

ISSN 1515-3460

Buenos Aires

Lassen O, Tamiozzo S, Igarzabal P y col. Fracción de eyección ventricular y cardiomegalia en mujeres hipertensas asociadas a variantes genéticas del eje endotelina. *Rev Arg Med* 2016;4[11]:119-124.

Recibido: 30 de junio de 2016.

Aceptado: 8 de agosto de 2016.

¹ Centro Formador de Esp. en Clínica Médica. Cátedra de Semiología, Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad Nacional de Córdoba (UNC). Servicio de Clínica Médica. Hospital Córdoba, Córdoba.

² Laboratorio Central del Hospital Córdoba.

³ Cátedra de Bioquímica y Biología Molecular. Facultad de Ciencias Médicas de la UNC.

Los autores manifiestan no poseer conflictos de intereses.

AUTOR PARA CORRESPONDENCIA

Oscar Christian Lassen. Patria 656, Pueyrredón, X5004CDT Córdoba.
Tel.: (0351) 5123261. Correo electrónico: lassen_oscar@hotmail.com

FRACCIÓN DE EYECCIÓN VENTRICULAR Y CARDIOMEGALIA EN MUJERES HIPERTENSAS ASOCIADAS A VARIANTES GENÉTICAS DEL EJE ENDOTELINA

VENTRICULAR EJECTION FRACTION AND CARDIOMEGALY IN WOMEN WITH HIGH BLOOD PRESSURE ASSOCIATED WITH ENDOTHELIN AXIS GENE VARIANTS

Oscar Lassen,¹ Sergio Tamiozzo,¹ Pablo Igarzabal,¹ Gladys Dotto,² Sandra Tabares,³ Alicia Garutti,² Adela Sembaj³

RESUMEN

Objetivo. Determinar frecuencias genotípicas y alélicas de los polimorfismos +138/ex11/D A del gen de ET-1 (138 ex1 I/D) y el polimorfismo H323H(C/T) del gen del receptor A de ET-1 (H323H R_AET-1) en mujeres pre y posmenopáusicas, con el objeto de establecer posibles asociaciones entre estas variantes genéticas con parámetros clínicos e investigar la función de estos polimorfismos en las manifestaciones de la hipertensión arterial esencial (HTAe). **Material y métodos.** Se reclutaron 200 mujeres no emparentadas en un estudio observacional y analítico realizado entre 1 de abril de 2009 y el 30 de marzo de 2010. Asistieron a los consultorios de clínica médica del Hospital Córdoba de la Ciudad de Córdoba y recibieron el diagnóstico de HTAe según los criterios del Séptimo informe del Joint National Committee para el Manejo y la prevención de la presión arterial en adultos (JNC VII). Su edad promedio fue de 54,2 (34-79 años). Se les practicó un examen físico general, de acuerdo con normas éticas (Declaración de Helsinki - Armonización) y firmaron un consentimiento de participación. El estudio fue aprobado por el Comité de Ética de la institución. Se excluyó a las embarazadas, las mujeres con HTA de etiología secundaria y las menores de 21 años. Cada paciente fue evaluada cardiológicamente por técnicas no invasivas. Se determinó la fracción de eyección (FE) del ventrículo izquierdo (VI) por el método de Teicholtz y se consideró normal cuando la FEVI $\geq 60\%$. Se les extrajo una alícuota de sangre para el análisis de los polimorfismos por reacción en cadena de la polimerasa/polimorfismos de longitud de fragmentos de restricción (PCR-RFLP, su sigla en inglés). Se clasificaron como premenopáusicas (<55 años de edad y concentración plasmática de estrógeno de 40-350 pg/ml) y posmenopáusicas (>55 años de edad y niveles de estrógeno <30 p/ml). Se excluyó a las mujeres con niveles de estrógenos por fuera del rango. **Resultados.** Los valores plasmáticos de triglicéridos elevados fueron más habituales en premenopáusicas calculados por la prueba de Irwin-Fisher ($p = 0,009$). La distribución de genotipos y alelos para los dos polimorfismos estudiados fue similar entre las pre y las posmenopáusicas. La media de FEVI en las pacientes afectadas con genotipo I/I del polimorfismo 138 ex1 I/D fue significativamente menor a la de las portadoras de los genotipos I/D+D/D, calculadas por la prueba t ($34 \pm 9,4$ vs. $43 \pm 3,8$; $p = 0,04$). Se asoció mediante una tabla de contingencia y se calculó el riesgo relativo (RR); para el genotipo I/I, igual a 1,1 (intervalo de confianza [IC] del 95%: 0,3-3,12). Se definió cardiomegalia con un índice cardiotorácico (ICT) $>0,5$ y para el mismo polimorfismo se calculó el RR, que resultó igual a 1,3 (IC del 95%: 0,96-1,4). El polimorfismo H323H R_AET-1 no mostró diferencias estadísticas. **Conclusión.** Las hipertensas portadoras del genotipo inserción de adeninas tendrían aproximadamente el doble de posibilidades de tener FE $<50\%$ e igualmente de desarrollar cardiomegalia. Si bien los RR son próximos a 1 y el tamaño muestral no es grande, podemos especular una participación de la variedad Inserción del polimorfismo 138 ex1 I/D en la exacerbación de la sintomatología causada por la HTA, independientemente de la edad y los estrógenos circulantes.

PALABRAS CLAVE. Hipertensión arterial, fracción de eyección ventricular, cardiomegalia, endotelina, genética.

ABSTRACT

Objective. To determine allelic and genotypic frequencies of +138/ex1I/D A polymorphism in the ET-1 gene (138 ex1 I/D) and polymorphism H323H(C/T) in the gene of ET-1 receptor A (H323H RAET-1) in pre and postmenopausal women, with the aim of establishing possible associations between these gene variants and clinical parameters, and investigating the role of these polymorphisms in essential hypertension (EHT) manifestations. **Materials and methods.** Two hundred non-related women were recruited in an observational, analytical study conducted as from April 1, 2009, through March 30, 2010. The participants attended the clinical offices at Hospital Córdoba, Córdoba City, and were diagnosed with EHT according to the criteria of the Seventh Report of the Joint National Committee on the Management and Prevention of High Blood Pressure in Adults (JNC VII). The women averaged 54.2 (34-79) years. They underwent a general physical examination according to ethical regulations (Declaration of Helsinki - Harmonization), and signed their written consent. The study was approved by the institutional Ethics Committee. Pregnant women, women with secondary HT and those under 21 years of age were excluded from the study. Each patient was subjected to non-invasive cardiac examination. Left ventricle (LV) ejection fraction (EF) was determined by Teicholtz method, and was considered normal when LVEF $\geq 60\%$. An aliquot blood sample was extracted for the analysis of polymorphisms by polymerase chain reaction/restriction fragment length polymorphisms (PCR-RFLP). Patients were classified into premenopausal (<55 years and serum estrogen levels between 40-350 pg/ml) and postmenopausal (>55 years and estrogen levels <30 p/ml). Women with estrogen levels outside the range were excluded. **Results.** High plasma triglyceride levels were more frequent in premenopausal women as calculated by Fisher-Irwin test ($p = 0,009$). Distribution of genotypes and alleles for both polymorphisms was similar in pre and postmenopausal patients. Mean LVEF in patients affected by I/I genotype of 138 ex1 I/D polymorphism was significantly lower than that of women affected by I/D+D/D genotypes, as calculated by t test (34 ± 9.4 vs. 43 ± 3.8 ; $p = 0.04$). It was associated by a contingency table and relative risk (RR) was calculated; for I/I genotype, RR was 1.1 (95% confidence interval [CI]: 0.3-3.12). Cardiomegaly was determined by a cardiothoracic ratio (CTR) >0.5 , and RR for the same polymorphism was 1.3 (95% CI: 0.96-1.4). H323H RAET-1 polymorphism did not show statistical differences. **Conclusion.** Women with high blood pressure and adenine insertion genotype would have approximately double odds of developing EF <50% and cardiomegaly. Although RRs are close to 1 and the sample size is not large, an effect of the Insertion variant of 138 ex1 I/D polymorphism may be speculated in the worsening of the symptoms caused by HT, whatever the age and the circulating estrogens.

KEY WORDS. Hypertension, ventricular ejection fraction, cardiomegaly, endothelin, genetics.

Introducción

La hipertensión arterial (HTA) es un gran problema para la salud pública de todo el mundo debido a su alta incidencia y sus riesgos concurrentes de enfermedad cerebrovascular, cardiovascular y renal (1). De modo que la identificación de factores de riesgo y control de la HTA son de suma importancia. Existen muchos tratamientos efectivos para bajar la presión arterial, según los factores de riesgo existentes, pero se necesitan nuevos enfoques clínicos para direccionar el control de la HTA de un modo más integrador (2).

La endotelina (ET-1) es un péptido vasoconstrictor de 21 aminoácidos (3), producido por casi todos los tipos de células, incluidas las células vasculares endoteliales y los cardiomiocitos (4). La unión de ET-1 a su receptor A produce vasoconstricción en las personas normales. El papel de la

ET-1 en la patogénesis y/o progresión de la HTA ha sido sugerido en diferentes estudios (5). Los niveles elevados de ET-1 circulantes son una característica de diversos estados fisiopatológicos como la insuficiencia cardíaca (6,7,8), por lo cual podría utilizarse como elemento de pronóstico de supervivencia en pacientes con insuficiencia cardíaca, así como de mortalidad y hospitalizaciones en pacientes con fallo cardíaco. (9). Se han identificado polimorfismos de un solo nucleótido (SNP, su sigla en inglés) en la región promotora del gen de la ET-1 y se los ha asociado con riesgo de infarto de miocardio, hipertrofia ventricular izquierda, asma y artritis reumatoide (10-14).

Las mujeres generalmente tienen menor riesgo de enfermedad cardiovascular (ECV). Sin embargo, esta protección de género disminuye rápidamente después de la menopausia y con la edad (15). Numerosos estudios han demostrado que los estrógenos tienen un efecto vasodilatador agudo.

Se considera que las alteraciones en la función vascular son un paso temprano en el desarrollo de aterosclerosis, y se observó que la deficiencia de estrógenos endógenos promueve el proceso de aterosclerosis (16).

La patogénesis de la HTA es multifactorial y su manifestación depende del balance entre los factores protectores y de riesgo, que se resolverá en cada persona de acuerdo con sus hábitos de vida y su composición genética. Teniendo en cuenta el papel prominente de la ET-1 como reguladora de la función endotelial y la capacidad de los estrógenos de modular la presión arterial, este estudio se basó en la hipótesis de que los polimorfismos en el gen de la ET-1 influenciarían los parámetros clínicos y bioquímicos de las pacientes mujeres con HTA. Por ello, nos propusimos estudiar los SNP, la inserción o disminución de adenina en la posición 138 del exón-1 del gen de endotelina-1 (138ex1/D A ET-1) y el cambio de citosina (C) por timina (T) en la posición 323 del exón 6 del gen del receptor A de endotelina (His323His ETR_A), y asociar la frecuencia genotípica con la fracción de eyección y la cardiomegalia en una población de mujeres hipertensas.

Materiales y métodos

Se seleccionó a 200 mujeres de entre 30 y 78 años de edad, que asistieron en forma consecutiva al consultorio de clínica médica del Hospital Córdoba, Córdoba, Argentina. Todas completaron un cuestionario sobre antecedentes familiares de enfermedades cardiovasculares y se sometieron a un examen físico. Fueron tratadas de acuerdo con la declaración de Helsinki y firmaron un consentimiento informado antes de la admisión. El estudio fue aprobado por el Comité de Ética de la institución. Se excluyó a las mujeres embarazadas, aquellas con hipertensión de etiología secundaria, con diabetes mellitus y las menores de 21 años.

Se definió que las pacientes tenían **hipertensión** cuando la presión arterial sistólica (PAS)/PA diastólica (PAD) era $\geq 160/95$ mm Hg tomada en tres ocasiones en un lapso de dos meses. Las pacientes con niveles de PAS/PAD $< 130/85$ mm Hg y sin antecedentes familiares de hipertensión fueron reclutadas como **normotensas** (17).

A las pacientes del grupo con HTA se les realizó electrocardiograma de 12 derivaciones en reposo (ECG), ecocardiografía transtorácica bidimensional Doppler color (EcoCG) y radiografía de tórax (Rx). Las lecturas de las técnicas no invasivas fueron informadas por observadores independientes. A las participantes se les extrajeron muestras de sangre para realizar pruebas bioquímicas rutinarias. Se valoró la función hepática, renal, los lípidos en plasma y el perfil metabólico: aspartato aminotransferasa (AST) (normal, < 38 UI/ml), alanina aminotransferasa (ALT) o glutámico-pirúvico transaminasa (normal, 41 UI/ml), creatinofosfoquinasa (CKP) (normal, < 190 μ g/l, lactato deshidrogenasa

(LDH) (normal, < 480 UI/ml), fosfatasa alcalina (FA) (normal, < 270 UI/ml), triglicéridos (TG) (normal, < 180 mg/dl), colesterol de lipoproteínas de alta densidad (col-HDL) (normal, > 40 mg/dl), lipoproteínas de baja densidad (LDL) (normal, < 100 mg/dl), creatinina (normal, $0,7$ - $1,4$ mg/dl, urea (normal, < 40 mg/dl), ácido úrico (normal, < 6 mg/dl), colesterol (normal, < 150 mg/dl).

Se utilizó una alícuota de sangre venosa para aislar ADN por métodos convencionales y analizar los SNP mediante el análisis de los fragmentos de restricción generados a partir de oligonucleótidos amplificados por la reacción en cadena de la polimerasa y luego digeridos con enzimas específicas (PCR-RFLP) (18). La Tabla 1 muestra detalles de las secuencias amplificadas, productos generados para reconocer polimorfismos y las referencias bibliográficas correspondientes (19,20).

Se clasificó a las pacientes como **asintomáticas** cuando siendo hipertensas, presentaban radiografías, ECG y EcoCG y datos clínicos y bioquímicos normales, o como **sintomáticas** cuando al menos una de las evaluaciones fue anormal. Para estudiar el efecto estrogénico, las pacientes se dividieron en **premenopáusicas** cuando eran menores de 55 años de edad y con niveles de estrógeno de 40 - 350 pg/ml y **posmenopáusicas**, las pacientes mayores de 55 años de edad y niveles de estrógeno menores de 30 pg/ml. Las mujeres con valores de estrógenos por fuera de los límites determinados fueron excluidas del trabajo.

TABLA 1. DETALLE TÉCNICO DEL ANÁLISIS DE POLIMORFISMOS GENÉTICOS

Polimorfismos	Enzimas de restricción	Tamaño del fragmento generado	Trabajo de procedencia
Gen +138/ex1 I/D A ET-1	<i>BseI</i> [†]	127 pb para 4 ^a 29 + 98 pb para 3A	Diefenbach K, 2004 ¹⁹
Gen His323His ETR _A	<i>MspC</i> [†]	83 + 87 pb = T 172 pb = C	Colombo MG, 2006 ²⁰

pb: pares de bases; [†] de New England Biolabs.

Análisis estadístico

El análisis de los datos se realizó con los programas INFOS-TAT y SPSS 9.0 (SPSS Inc., Chicago, EE.UU., 1999). Las distribuciones de las variables continuas se evaluaron mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov (corte: $p < 0,01$) para la normalidad. Las distribuciones de variables continuas se describen como media $\pm$ desviación estándar. Las variables categóricas se presentan como frecuencia (%). Las frecuencias genotípicas de los polimorfismos se obtuvieron por conteo directo. Se calculó el equilibrio de Hardy-Weinberg. Las diferencias en las variables clínicas y bioquímicas entre grupos se evaluaron mediante análisis de χ^2 o prueba

de Irwin-Fisher. Se consideró significativa la diferencia con $p < 0,05$. Se calcularon las estimaciones para razones de probabilidades (*odd ratios*, OR) con intervalos de confianza (IC) del 95%. La potencia de las pruebas estadísticas fue calculada usando el software estadístico Minitab 17. En todos los casos se obtuvieron valores de potencia superiores a 0,8. El tamaño de la muestra se calculó sobre la base de la desviación estándar poblacional de la variable con mayor dispersión y un error de muestreo del orden del 5%.

Resultados

En la Tabla 2 se presenta la distribución de frecuencia de los parámetros bioquímicos con valores normales y patológicos y se comparan dichas frecuencias entre pre y posmenopáusicas mediante la prueba de Irwin-Fisher. Se observa una alta proporción de mujeres posmenopáusicas con valores patológicos de colesterol plasmático ($p < 0,022$). La cantidad de mujeres premenopáusicas con niveles elevados de TG es significativamente alta ($p < 0,016$), mientras que la de aquellas con col-HDL patológico es baja (col-HDL, $p \leq 0,010$). La proporción de alteraciones detectadas en radiografías de tórax, ECG y EcoCG en las pacientes posmenopáusicas fue mayor que en las premenopáusicas. Se seleccionó a un grupo de pacientes normotensas sin antecedentes de enfermedad cardiovascular para realizar el análisis comparativo de frecuencias genotípicas con la po-

TABLA 2. FRECUENCIAS DE PACIENTES HIPERTENSAS POS Y PREMENOPÁUSICAS CON VALORES PLASMÁTICOS NORMALES Y PATOLÓGICOS

	Premenopáusicas		Posmenopáusicas		p
	Normal	Patológico	Normal	Patológico	
GOT	49 (41)	12 (10)	47 (39)	12 (10)	0,425
GPT	48 (40)	13 (11)	53 (44)	12 (10)	0,321
CPK	53 (44)	0	55 (46)	12 (10)	0,056
LDH	47 (39)	15 (12,5)	39 (32)	19 (16)	0,547
FA	48 (40)	11 (9)	35 (29)	24 (21)	0,150
Creatinina	59 (49)	30 (2,5)	37 (44)	6 (5)	0,210
Urea	48 (40)	13 (11)	36 (30)	23 (19)	0,169
Ác. úrico	39 (32)	23 (19)	25 (21)	33 (27)	0,440
Colesterol	36 (30)	25 (21)	18 (15)	41 (36)	0,002
TG	21 (17)	42 (35)	32 (27)	25 (21)	0,016
Col-HDL	42 (35)	21 (17)	25 (21)	33 (27)	0,010
LDL	51 (42)	11 (9)	45 (37)	13 (11)	0,256

Los valores representan el número de pacientes y entre paréntesis aparece el porcentaje. Nivel de significación: $p < 0,05$. Valores normales: GOT, glutámico oxalo transaminasa: < 38 U/ml; GPT, glutámico pirúvico transaminasa: < 41 U/ml; CPK, creatina fosfoquinasa: < 190 U/ml; LDH, lactato deshidrogenasa: < 480 U/ml; FA, Fosfatasa alcalina: < 270 U/ml; creatinina: 0,7-1,4 mg/dl; urea < 40 ; ácido úrico: < 6 ; colesterol < 150 mg/dl; triglicéridos: TG < 180 mg/dl; col-HDL, colesterol de lipoproteínas de alta densidad: > 40 mg/dl, LDL, lipoproteínas de baja densidad: < 100 mg/dl.

TABLA 3. FRECUENCIAS GENOTÍPICAS DE LOS POLIMORFISMOS

Polimorfismo genético	Control sano	Hipertensas	P
Gen +138/ex1 I/D A ET-1	n [%]	n [%]	Prueba de χ^2
D/D	17 (21)	22 (18)	0,160
D/I	37 (46)	80 (67)	
I/I	26 (32)	18 (15)	
Gen His323His ETR _A			
CC	29 (36)	49 (41)	0,123
CT	40 (50)	55 (47)	
TT	11 (14)	16 (13)	

Los números indican: número de individuos que llevan el genotipo, entre paréntesis el porcentaje. D: eliminación de tres adeninas; I: inserción de cuatro adeninas; C: citosina; T: timina.

blación de mujeres hipertensas. Las distribuciones de genotipos para los dos polimorfismos estudiados no mostraron diferencias entre ambos grupos y se presentan en la Tabla 3. Estas distribuciones genotípicas son similares a las reportadas por otros autores y siguieron la distribución teórica de Hardy-Weinberg (21,22).

Se determinó la fracción de eyección (FE) del ventrículo izquierdo (VI) por el método de Teicholtz y se consideró normal cuando la FEVI era $\geq 55\%$ (23). Se distribuyó a las pacientes según el genotipo de cada polimorfismo, y para lograr un análisis estadístico más riguroso, se convino asociar, para todos los análisis posteriores, el homocigoto menos frecuente con el heterocigoto versus el homocigoto más frecuente.

La media de FEVI en las pacientes hipertensas portadoras del genotipo I/I del polimorfismo 138ex1I/D A ET-1 fue de $34 \pm 9,4$, significativamente menor ($p = 0,04$) que las portadoras de los genotipos D/I + D/D ($43 \pm 3,8$). Se asoció genotipo y fracción de eyección mediante una tabla de contingencia y el cálculo del riesgo relativo (RR) resultó igual a 1,1 (IC del 95%: 0,3-3,12) para el genotipo I/I. Se definió cardiomegalia con un índice cardiotorácico (ICT) $> 0,5$ y se detectó sólo una portadora del genotipo I/I con ICT normal, mientras que 21 pacientes del mismo genotipo mostraron un ICT afectado. El cálculo del RR para este genotipo fue igual a 1,3 (IC del 95%: 0,96-1,4). El polimorfismo His323His ETR_A no mostró diferencias estadísticas.

Discusión

Este estudio examinó la asociación de los polimorfismos 138ex1I/D A ET-1 y His323His ETR_A con la fracción de eyección y cardiomegalia en mujeres hipertensas. Observamos que existe la posibilidad de detectar una vez más un ICT anormal y el riesgo de tener una fracción de eyección $\leq 55\%$ cuando la paciente hipertensa es portadora del genotipo I/I, independientemente de si es pre o posmenopáusica. Esto sugiere un mayor riesgo de desarrollar

enfermedad cerebrovascular, cardiovascular y/o renal en este grupo de pacientes. El polimorfismo H323H ETRA no mostró asociación con los parámetros clínicos analizados en este estudio.

La proporción de pacientes posmenopáusicas con valores anormales para colesterol plasmáticos se describe en otros trabajos. Por ejemplo, Halperin y colaboradores (24) describieron un cuadro aterogénico característico de mujeres posmenopáusicas debido a un aumento de colesterol, LDL, lipoproteínas de densidad intermedia (IDL) y TG (24). Cabe destacar que nuestras pacientes premenopáusicas mostraron un incremento de los TG circulantes.

En nuestro estudio, sólo el polimorfismo 138ex11/D A del gen de ET-1 se asoció con el riesgo de cardiomegalia y una fracción de eyección menor del 55%. La inserción de adenina en la posición 138 del gen, situada en la región 5' no traducida (UTR), regula la expresión de la proteína causando un aumento de ARN mensajero y aumento en la expresión de ET-1 en homocigotos con la variante de la inserción (25). Se ha informado que el polimorfismo 138ex11/D A ET-1 se correlaciona con niveles de elevados de ET-1 ex vivo; sin embargo, esto no se confirmó en un estudio realizado sobre pacientes con hipertensión arterial pulmonar (10,26). Se ha descrito que este polimorfismo se ha asociado con la intolerancia ortostática (27) y el nivel de presión arterial diastólica en las personas blancas (28). Los estudios de asociación del polimorfismo con algunas patologías son escasos y controvertidos como para proponer la hipótesis de que la variante de la inserción de adenina se asociaría con un incremento del riesgo de HTA. En este sentido, en nuestras pacientes portadoras del genotipo de inserción se observó un incremento del riesgo de manifestar fracción de eyección alterada y cardiomegalia. En un reciente trabajo de nuestro grupo, observamos que pacientes hipertensos sin daño de órgano portadores del genotipo D/I + I/I del polimorfismo 138ex11/D A del gen de ET-1, presentaban valores normales de glutámico/oxalo-transminasa plasmática, de ácido úrico, colesterol y LDL (29). En el mismo sentido, Matsa y colaboradores (30) describen que los pacientes con cardiomiopatía dilatada (DCM) presentan con más frecuencia el genotipo heterocigoto D/I que los controles (21,7% frente a 6,4%), con cuatro veces mayor riesgo de DCM y siendo la diferencia estadísticamente significativa (OR ajustada: 4,12; IC del 95%: 2,10 a 8,08; $p < 0,0001$). De hecho, estos autores calcularon para el alelo de inserción una relación significativa en el grupo con DCM (OR: 3,46; IC del 95%: 1,90 a 6,20; $p = 0,0001$). Además, encontraron que las mujeres con genotipo heterocigoto (D/I) presentan mayor riesgo que los varones de DCM (OR: 6,70, IC del 95%: 1,99-22,62; OR: 2,84; IC del 95%: 1,19 a 6,81, respectivamente). Los resultados de este trabajo coinciden con las observaciones de Matza en el sentido del riesgo de portar el alelo de inserción. Esto indicaría un papel clave del alelo de inserción en el género femenino

con DCM, y le atribuye la influencia hormonal femenina a la progresión de la enfermedad (30).

Herrmann y colegas (31) identificaron el polimorfismo His323His del ETR_A como predictor de la supervivencia, independiente de la clase NYHA, de la función ventricular izquierda y el diámetro diastólico (31). Colombo y colaboradores (20) estudiaron el efecto de dos polimorfismos combinados en el gen del ETRA en pacientes con insuficiencia cardíaca sistólica (FEVI <40%) de etiología isquémica o idiopática y encontró una asociación significativa con la presencia de fallo cardíaco (20). Colombo y colegas concluyen, como Hermann y colaboradores, que estos SNP podrían no ser funcionales en sí (causa-efecto), pero sí podrían producir un desequilibrio de vínculo con otro polimorfismo funcional situado dentro de la región de regulación del gen (20,31). His323His se encuentra en el sexto exón del gen que codifica para el receptor A. El polimorfismo sustituye una timina (T) por una citosina (C) y no altera la secuencia de aminoácidos en la proteína. Sin embargo, His323His podría influir en la transcripción de genes o afectar el empalme en la transcripción y favorecer la producción de un receptor alterado y la existencia de otra variante funcional (20,31). En un trabajo reciente efectuado en la población general, observamos que el genotipo CC del polimorfismo His323His del gen de ETR_A fue menos frecuente en el sexo masculino. En pacientes sin síntomas de HTA, el genotipo CC se asoció con valores plasmáticos normales de fosfatasa alcalina y colesterol plasmáticos (29). En nuestras observaciones, no detectamos una relación con la fracción de eyección y/o cardiomegalia. Es posible que esto se deba al bajo número de participantes de la muestra y a que sólo analizamos un solo polimorfismo funcional en el gen.

En la interpretación de los resultados de un estudio de asociación genética, es necesario considerar limitaciones epidemiológicas que podrían dar lugar a falsos positivos o falsos negativos. En nuestro caso, debemos considerar un tamaño de la muestra reducido; por otra parte, no se dispuso de información específica sobre la terapia antihipertensiva que recibían los pacientes ni si esta era simple o múltiple. Las variaciones en la toma de la presión arterial por los distintos profesionales y equipos diferentes se han tratado de minimizar con instrucciones precisas, para asegurar la calibración y el procedimiento, a pesar de lo cual podría existir algún mínimo sesgo de difícil valoración. En su mayoría, los estudios realizados por otros autores se llevaron a cabo principalmente en personas blancas, aunque hay poca evidencia de que existan variaciones genéticas entre los diferentes grupos étnicos, y es necesario confirmarlas. El polimorfismo H323H ETR_A no mostró asociación con los parámetros clínicos analizados en este estudio. Sería necesario realizar un estudio con una muestra grande y un diseño de seguimiento para comprobar si el genotipo I/I del polimorfismo 138ex11/D A ET-1 podría considerarse un factor de riesgo en nuestra población.

Conclusión

Nuestras observaciones indicarían que las mujeres hipertensas portadoras del genotipo de inserción de adeninas tienen aproximadamente el doble de posibilidades de tener una FE <55% e igualmente de desarrollar cardiomegalia. Si bien los RR son próximos a 1 y el tamaño muestral no es grande, podemos especular que la va-

riedad de inserción del polimorfismo 138ex11/D A ET-1 interviene en la exacerbación de la sintomatología causada por la HTA, independientemente de la edad y los estrógenos circulantes. Esto coincide con la postura de otros autores que demostraron que el alelo de inserción se asocia a mayor frecuencia en el género femenino, aumento del riesgo de cardiomegalia y disminución significativa de la FE. [RAM](#)

Referencias bibliográficas

- Kearney B, Poulter NR, Reynolds K, et al. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *Lancet* 2005;365:217-23
- Williams B, Poulter NR, Brown MJ, et al., por la British Hypertension Society. Guidelines for management of hypertension: report of the fourth working party of British Hypertension Society, 2004-BHS IV. *J Hum Hypertens* 2004;18:139-85
- Miyagawa K, Emoto N, Widyantoro B, et al. Attenuation of doxorubicin-induced cardiomyopathy by endothelin-converting enzyme-1 ablation through prevention of mitochondrial biogenesis impairment. *Hypertension* 2010;55:738-46
- Kedzierski RM, Yanagisawa M. Endothelin system: the double-edged sword in health and disease. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2001;41:851-76
- Gottlieb SS, Harris K, Todd J, et al. Prognostic significance of active and modified forms of endothelin-1 in patients with heart failure with reduced ejection fraction. *Clin Biochem* 2015;48:292-6
- Cody RJ. The potential role of endothelin as a vasoconstrictor substance in congestive heart failure. *Eur Heart J* 1992;13:1573-8
- Wei CM, Lerman A, Rodeheffer RJ, et al. Endothelin in human congestive heart failure. *Circulation* 1994;89:1580-6
- Inada T, Fujiwara H, Hasegawa K, et al. Upregulated expression of cardiac endothelin-1 participates in myocardial cell growth in Bio14.6 Syrian cardiomyopathic hamster. *J Am Coll Cardiol* 1999;33:565-71
- Masson S, Latini R, Anand IS, et al; Val-HeFT investigators. The prognostic value of big endothelin-1 in more than 2,300 patients with heart failure enrolled in the Valsartan Heart Failure Trial (Val-HeFT). *J Card Fail* 2006;12:375-80
- Castro MG, Rodríguez-Pascual F, Magán-Marchal N, et al. Screening of the endothelin-1 gene (EDN1) in a cohort of patients with essential left ventricular hypertrophy. *Ann Hum Genet* 2007;71:601-10
- Palacin M, Rodríguez-Pascual F, Reguero JR, et al. Lack of association between endothelin-1 gene variants and myocardial infarction. *Atheroscler Thromb* 2009;16:388-95
- Tobe SW, Baker B, Hunter K, et al. The impact of endothelin-1 genetic analysis and job strain on ambulatory blood pressure. *J Psychosom Res* 2011;71:97-101
- Panoulas VF, Douglas KM, Smith JP, et al. Polymorphisms of the endothelin-1 gene associate with hypertension in patients with rheumatoid arthritis. *Endothelium* 2008;15:203-12
- Zhu G, Carlsen K, Carlsen KH, et al. Polymorphisms in the endothelin-1 (EDN1) are associated with asthma in two populations. *Genes Immun* 2008;9:23-9
- Xu Y, Arenas IA, Armstrong SJ, et al. Estrogen improves cardiac recovery after ischemia/reperfusion by decreasing tumor necrosis factor- α . *Cardiovasc Res* 2006;69:836-44
- Boukhris M, Tomasello SD, Marzà F, et al. Coronary heart disease in postmenopausal women with type II diabetes mellitus and the impact of estrogen replacement therapy: a narrative review. *Int J Endocrinol* 2014;2014:413920
- National High Blood Pressure Education Program. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. Bethesda (MD): National Heart, Lung, and Blood Institute (US); 2004 Aug. Blood Pressure and Cardiovascular Risk
- Sambrook J, Russell DW. *Molecular cloning: a laboratory manual*. 3rd ed. New York: Cold Spring Harbor Laboratory Press Cold Spring Harbor; 2001
- Diefenbach K, Arjomand Nahad F, Meisel C, et al. Identification of twelve polymorphisms in the endothelin-1 gene by use of fluorescently labeled oligonucleotides and PCR with restriction fragment polymorphism analysis. *Clin Chem* 2004;50:448-51
- Colombo G, Ciofini E, Paradossi U, et al. ET-1 Lys198Asn and ET (A) 21-receptor H323H polymorphisms in heart failure. A case-control study. *Cardiology* 2006;105:246-52
- Calabrò P, Limongelli G, Maddaloni V, et al. Analysis of endothelin-1 and endothelin-1 receptor A gene polymorphisms in patients with pulmonary arterial hypertension. *Intern Emerg Med* 2012;7:425-30
- Vaskú A, Spinarová L, Goldbergová M, et al. The double heterozygote of two endothelin-1 A polymorphisms (G8002A and -3A/-4A) is related to big endothelin levels in chronic heart failure. *Exp Mol Pathol* 2002;73:230-3
- Lang RM, Bierig M, Devereux B y col. Recomendaciones para la cuantificación de las cavidades: Informe del Comité de Guías y Estándares de la Sociedad Americana de Ecocardiografía y del Grupo Redactor de la Cuantificación de las Cavidades, desarrollado conjuntamente con la Asociación Europea de Ecocardiografía, rama de la Sociedad Europea de Cardiología. *J Am Soc Echocardiogr* 2005;18:1440-63
- Halperin H, Berg H, Aisemberg G y col. Lipoproteínas de densidad intermedia y lipasa hepática en mujeres posmenopáusicas. *Medicina (Buenos Aires)* 1992;52:213-9
- Inoue A, Yanagisawa M, Kimura S, et al. The human endothelin family: three structurally and pharmacologically distinct isopeptides predicted by three separate genes. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1989;86(8):2863-7
- Popowski K, Sperker B, Kroemer HK, et al. Functional significance of a hereditary adenine insertion variant in the 50-UTR of the endothelin-1 gene. *Pharmacogenetics* 2003;13:445-1
- Masaki T. The discovery of endothelins. *Cardiovasc Res* 1998;39:530-3
- Levin ER. Endothelins. *N Engl J Med* 1995;333:356-3
- Lassen O, Herrera J, Dotto G, et al. Plasmatic biochemical variables associated with polymorphisms in the endothelin-1 and endothelin-1 receptor genes in hypertensive patients: pilot study. *Brit J Med Medical Res* 11(7):in press
- Matsa LS, Someswar RS, Ananthapur V, et al. Endothelin 1 gene as a modifier in dilated cardiomyopathy. *Gene* 2014;548:256-62
- Herrmann S, Schmidt-Petersen K, Pfeifer J, et al. Polymorphism in the endothelin-A receptor gene predicts survival in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *J Eur Heart* 2001;22:1948-53