

Los informes de esta sección fueron redactados con estilo periodístico por profesionales de la salud vinculados a SIIC en su condición de directores de oficinas científicas, corresponsales destacados o cronistas invitados.

Microalbuminuria y enfermedad cardiovascular subclínica y clínica

Dr. Joshua Barzilay

Columbista Experto de SIIC. Endocrinologist, Associate Professor of Medicine, Division of Kaiser Permanente de Georgia - Division of Endocrinology Emory University School of Medicine, Tucker, EE.UU.

Dr. Jie J. Cao

National Heart Lung Blood Institute, Bethesda, EE.UU.

Durante más de 15 años se ha reconocido la microalbuminuria (MA) –la excreción de pequeñas cantidades de proteínas en la orina– como un factor de riesgo independiente y potente de enfermedad cardiovascular (ECV) aterosclerótica. Sin embargo, el mecanismo para esta asociación sigue siendo incierto. En particular, no se sabe si la MA es un marcador sustituto de la aterosclerosis prevalente (p. ej., aumento del espesor de la íntima-media en los principales vasos sanguíneos); un marcador de los factores que aceleran la progresión de la aterosclerosis (p. ej., hipertensión o hiperlipidemia); si representa factores que desestabilizan las placas ateroscleróticas (p. ej., un aumento de los niveles de los factores de la inflamación), que entonces conducen a la oclusión de los vasos sanguíneos, o un marcador complejo que representa a todos los anteriores. La selección entre estas posibilidades se dificulta porque la MA se estudia más a menudo en el contexto de la hipertensión y la diabetes mellitus. Ambos trastornos se asocian con aterosclerosis, lo que hace difícil desenmarañar los efectos independientes de la MA sobre el proceso aterosclerótico o los factores que desestabilizan la aterosclerosis.

Recientemente, examinamos la asociación de la MA con la aterosclerosis subclínica y la ECV clínica en sujetos con hipertensión o diabetes mellitus y sin ellas. Definimos la aterosclerosis subclínica como la presencia de un espesor de íntima y media de las arterias carótida común y carótida interna en el 20% superior de la distribución por edad; una masa cardíaca ventricular izquierda en el 20% superior de la distribución por edad y un índice de presión arterial en tobillo/brazo de menos de 0.9, en ausencia de cualquier ECV clínica conocida –infarto de miocardio previo, angina de pecho, angioplastia o procedimiento de puente coronario, accidente cerebrovascular, accidente isquémico transitorio o enfermedad arterial periférica que da origen a claudicación que requiere reparación quirúrgica–. La cohorte estudiada provenía del *Cardiovascular Health Study* (CHS), un estudio longitudinal de adultos de edad avanzada que intentó identificar los factores de riesgo de ECV en las personas a medida que envejecían.

En un estudio,¹ medimos la asociación de MA con ECV subclínica o clínica en tres grupos de participantes: con diabetes o hipertensión (n = 1 098), con hipertensión pero sin diabetes (n = 1 650) y participantes diabéticos, con hipertensión o sin ella (n = 465). Se presentó MA en el 7.7%, 16.7% y 31.2% de cada grupo, respectivamente. En el grupo sin diabetes mellitus ni hipertensión, los participantes con MA tuvieron un mayor *odds ratio* ajustado de presentar ECV clínica comparados con los participantes que no tenían MA (38.4% comparado con 23.5%; *odds ratio*: 1.71; intervalo de confianza del 95% [IC 95%]: 1.2-2.86). Por otra parte, la presencia de MA no se asoció con un aumento de la prevalencia estadísticamente significativa de cualquier forma de ECV subclínica (37.7% comparado con 25.8%; *odds ratio*: 1.14; IC 95%: 0.59-2.21). La situación fue muy diferente en los participantes con hipertensión o diabetes mellitus. En ellos, la presencia de MA se asoció con un aumento de la probabilidad de ECV clínica (1.86 [1.39-2.50] y 1.73 [1.06-2.82], respectivamente) y una probabilidad elevada de ECV subclínica (1.58 [1.08-2.29] y 2.51 [1.27-4.94], respectivamente). Sobre la base de estos hallazgos, proponemos la hipótesis de que en ausencia de hipertensión y diabetes mellitus, la MA se asocia con enfermedad vascular clínica a través de mecanismos que desestabilizan la vasculatura y promueven la ruptura de la placa.

En otro estudio² examinamos los mecanismos por los cuales la MA puede asociarse con la ruptura de la placa. Nuevamente examinamos la cohorte del CHS dividida en tres subgrupos. Además, examinamos la asociación de MA con muchos factores de riesgo de ECV, que incluyen edad, hábito de fumar, peso, concentraciones de lípidos, hipertrofia ventricular izquierda, ECV prevalente,

medida de resistencia a la insulina, inflamación y factores de la coagulación, etc. En el grupo sin hipertensión ni diabetes mellitus, tres factores se asociaron en forma independiente con la presencia de MA: edad creciente, presión arterial sistólica elevada y concentraciones elevadas de proteína C-reactiva. Se analizó la asociación entre proteína C-reactiva y MA, es decir, a mayor proteína C-reactiva, más altas fueron las probabilidades de presentar MA. En el grupo con hipertensión, la MA se relacionó con mayor edad y presión arterial sistólica y se observó una asociación con el recuento de leucocitos y las concentraciones de fibrinógeno. En el grupo con diabetes mellitus, la MA también se asoció con edad y presión arterial sistólica creciente y con un aumento de las concentraciones de fibrinógeno y de glucemia en ayunas. En conjunto, estos resultados sugieren que los niveles elevados de inflamación y factores de la coagulación se relacionan con la presencia de MA. Esto plantea la hipótesis biológicamente plausible de que la MA se asocia con ECV clínica a través de sus conexiones con los procesos inflamatorios. Un escenario posible es que la MA funciona de común acuerdo con los procesos inflamatorios presentes en las placas ateroscleróticas o los aumenta, lo que conduce a la progresión de la aterosclerosis clínica en la enfermedad clínica (es decir, ruptura de la placa que conduce a una oclusión aguda de los vasos sanguíneos). Como alternativa, la asociación de MA con inflamación no es causal para enfermedad vascular, sino que representa una vía paralela en la cual la inflamación es común a ambas.

En la actualidad, estamos examinando el impacto de la MA sobre la incidencia de ECV. Nuestros datos preliminares muestran que dentro de los grupos de 75-84 años y 85-102 años, la incidencia de mortalidad por todas las causas y de mortalidad por ECV es más del doble en los sujetos con MA comparados con los sujetos sin ella. Este efecto es independiente de la elevación de las concentraciones de glucosa, lípidos, presión arterial y peso. De esto surge que en los adultos de edad avanzada la MA es un factor de riesgo importante para la mortalidad. Esto es especialmente cierto en adultos de edad avanzada con hipertensión en los cuales la MA tiene el riesgo atribuible poblacional máximo para mortalidad.

Por último, estamos ampliando nuestras investigaciones sobre los efectos de la MA más allá de su impacto sobre ECV. Una complicación temida de la edad avanzada es la demencia. Estamos concluyendo algunos análisis que demuestran una asociación estadísticamente significativa en el corte transversal entre MA y demencia. Esta asociación es especialmente fuerte para la demencia vascular. La asociación entre MA y demencia vascular es independiente de la enfermedad vascular o renal prevalente. Nosotros sospechamos que los factores inflamatorios asociados con MA pueden subyacer a esta asociación recientemente descrita.

A partir de los hallazgos anteriores arribamos a la conclusión de que la MA en los adultos de edad avanzada es un signo de pronóstico ominoso. Su pesquisa puede ayudar a estratificar mejor el riesgo.



Bibliografía

1. Cao JJ, Barzilay JI, Peterson D, et al. The association of microalbuminuria with clinical cardiovascular disease and subclinical atherosclerosis in the elderly: The Cardiovascular Health Study. *Atherosclerosis* 187:372-377, 2006.
2. Barzilay JI, Peterson D, Cushman M, et al. The relationship of cardiovascular risk factors to microalbuminuria in older adults with and without diabetes mellitus or hypertension: The Cardiovascular Health Study. *Am J Kid Dis* 44:25-34, 2004.

Aspectos genéticos de la leucemia linfocítica crónica

Viggo Jønsson

Corresponsal destacado de SIIC
Professor of Hematology and Senior Consultant, Department of Hematology, Aker University Hospital, University of Oslo, Noruega

Tom Borge Johannesen

Head of The Norwegian Cancer Registry, Oslo, Noruega

Sven Ove Samuelsen

Assistant Professor, Biostatistical Department C, Mathematical Faculty, University of Oslo, Oslo, Noruega

Bernt Ly

Senior Scientific Advisor, The Norwegian Cancer Registry, Oslo, Noruega

Johannes E. Bock

Professor of Gynecology and Obstetrics and Senior Consultant, Department of Gynecology and Obstetrics, Rigshospital, University of Copenhagen, School of Medicine, Copenhagen, Dinamarca

Geir E. Tjønnfjord

Professor of Hematology and Senior Consultant, Department of Hematology, Rikshospital, University of Oslo, Oslo, Noruega

Se ha demostrado que los defectos genéticos tienen gran importancia pronóstica en la leucemia linfocítica crónica (LLC), pero hasta ahora se conoce poco el gen o los genes de importancia patogénica. Algunos estudios de ligamiento amplio del genoma señalan el cromosoma 9,¹ pero por otra parte se sabe poco a pesar de haberse realizado una investigación intensa durante las últimas décadas. Se han descrito genes candidatos en el cáncer de mama, colon, pulmón y otras entidades importantes, pero no en la LLC. ¿Cuál es la causa? ¿Es necesario considerar la genética de la LLC desde un punto de vista especial? Muy probablemente, sí.

Al igual que todos los otros procesos malignos, la LLC es fundamentalmente un monoclon en expansión con un patrón de crecimiento singular causado por mutaciones adquiridas. La mutación primaria en esta tumorigénesis es la alteración genética predisponente, al parecer causal y hereditaria y, por lo tanto, se basa en factores genéticos que se reflejan en el agrupamiento familiar de la LLC y en la presentación pleiotrópica de la LLC familiar con otros trastornos linfoproliferativos (TLP), por ejemplo, las otras leucemias linfoides, linfomas no Hodgkin (LNH), linfoma de Hodgkin (LH) y mieloma múltiple. Olsen y col. explican la presentación pleiotrópica en esta revista.² Además, el mecanismo genético se refleja en la probable existencia de anticipación (mayor agresión de la enfermedad familiar al descender a través de las generaciones),^{3,4} el bien conocido predominio masculino y la probable presencia de un efecto del orden de nacimiento en los TLP.⁵⁻⁷ Sin embargo, el gen o los genes siguen siendo un misterio a pesar de las investigaciones genotecnológicas modernas, los estudios de ligamiento, que incluyen el ligamiento a posibles tipos tisulares de HLA^{8,9} o a posibles infecciones desencadenantes.⁷ Parecen existir dos respuestas principales a la pregunta de por qué tenemos que considerar la genética de la LLC desde un punto de vista específico.

Primero, la LLC y casi todos los otros tipos de TLP se desarrollan en un estroma linfoide caracterizado por inflamación pronunciada y autoinmunidad.¹⁰ Estos tumores se desarrollan al compás de una mayor inestabilidad genética ("los impactos acumulados de las alteraciones del ADN") producida por las mutaciones somáticas subsiguientes a la mutación causal primaria del monoclon linfoide. Presumiblemente, este medio ambiente específico oculta y mezcla la mutación primaria que tiene importancia genética fundamental pues representa la parte hereditaria real del tumor.

Las alteraciones genéticas pronunciadas se relacionan con mutaciones secundarias durante la tumorigénesis que convierten el monoclon en un tumor en expansión oligoclonal con muerte celular intralinfoidea de los clones que han adquirido un daño letal del ADN y expansión de aquellos clones que tienen alteraciones genéticas adquiridas beneficiosas. En la LLC, por ejemplo,¹¹ los subtipos citogenéticos con diferentes perfiles de pronóstico, por ejemplo: del(17p), del(11q), tri(12) y del(13q), con mutaciones Vh o sin ellas, son simplemente fenotipos de vías de supervivencia para subclones en el tumor y, de acuerdo con todo lo que conocemos hoy, no son genotipos reales del tumor heredado. Esto explica también por qué se encuentran algunos cambios genéticos en diferentes tumores como la translocación Philadelphia t(9;22)(q11,q34) en la leucemia mieloide crónica, leucemia mieloide aguda y leucemia linfoblástica aguda; y la delección del oncogén p53 en la LLC, otras leucemias linfocíticas y en algunos linfomas. En otras palabras, los subgrupos diagnósticos citoge-

néticos en la LLC no son, desde el punto de vista conceptual, nada más que fenotipos conceptuales y claramente no constituyen el evento genético primario en la tumorigénesis.

En segundo lugar, en relación con la herencia de los TLP en su totalidad, el mecanismo genético en cuestión deberá explicar tanto los pleiotipos como la anticipación. Se ha discutido un dominio poligénico para la mutación primaria o para el defecto genético predisponente y (algunas de) las mutaciones somáticas subsiguientes.^{9,10,12-14} Sin embargo, desde el punto de vista mendeliano tradicional, existen problemas importantes en el horizonte con esta explicación y ni la baja penetrancia (mucho menos del 100% de todos los casos de LLC u otros tipos de TLP ha probado ser de origen familiar) ni el predominio masculino en la LLC y la presencia de un efecto del orden de nacimiento⁷ tienen una explicación racional. ¿Qué se puede sugerir en su lugar o en forma adicional?

El escenario genético en la LLC y los TLP enmascara una replicación asincrónica y pleiotrópica de los genes. Supongamos una replicación no mendeliana basada sobre la segregación y el transporte de generación a generación de poligenes monoalélicos. De hecho, este mecanismo se ha descrito como el microquimerismo relacionado con el embarazo con regulación paterna o materna intrauterina: "sellado genómico".

Todas las personas tienen una madre, incluidos los pacientes con LLC. Si la LLC es una enfermedad hereditaria, un paciente con LLC dado presenta genes de LLC transmitidos por vía materna o paterna fuera de las familias extremadamente raras donde ambos padres tienen LLC. Tanto en la herencia materna como paterna de la LLC, la pareja madre-descendiente se convierte en una situación similar a un trasplante durante el embarazo. En este período, la madre detecta y tolera la mitad paterna del feto y, muy probablemente, esta tolerancia normal de la madre relacionada con el embarazo puede observarse incluso en una perspectiva mayor.¹⁵ El pasaje uteroplacentario fisiológico normal de leucocitos deja que la madre logre una mayor tolerancia con cada embarazo y cada pareja. Muy probablemente, los genes paternos de LLC son transferidos principalmente o solamente a los descendientes una vez que la madre ha obtenido tolerancia de embarazos anteriores. Esto puede explicar por qué los hijos con LLC de hombres con LLC sólo se ven con un orden tardío de nacimiento y hermanos mayores sanos. Mientras que en el caso de transferencia de genes maternos de LLC, los descendientes afectados se distribuyen por igual entre los hermanos sin un efecto de orden de nacimiento.

Estas observaciones son bien explicadas con una tolerancia materna relacionada con el embarazo donde la madre ejerce un sellado genómico (silencio) intrauterino de los alelos paternos y sólo los deja pasar a sus descendientes cuando su menor tolerancia le permite disminuir su discriminación de los alelos paternos entre propios y ajenos.

Hasta lo que sabemos, ningún dato disponible actualmente está en conflicto con el punto de vista de la replicación no mendeliana asincrónica de los genes monoalélicos paternos o maternos en la LLC y otros tipos de TLP y que estos genes son regulados (con sellado) durante el embarazo. En cuanto al mecanismo de microquimerismo relacionado con el embarazo como catálogo para la memoria adquirida por vía materna de las mitades paternas anteriores de sus hijos, la mayoría de los genes con sellado genómico están relacionados con factores de crecimiento.^{16,17} "Un conflicto de interés entre los padres en el crecimiento fetal" fue una de las primeras descripciones de este mecanismo desde 1991.¹⁸ Recientemente se ha demostrado que en la diabetes mellitus tiene lugar una regulación de los factores de crecimiento intrauterinos como interacción genética fetomaterna.¹⁹

Muy probablemente nos encontremos frente a un mecanismo fisiológico universal. El tiempo mostrará cómo se modula y corrige esta hipótesis.



Bibliografía

- Sellick GS, Webb EL, Allinson R, Matutes E, Dyer MJS, Jønsson V, Langerak AW, Mauro FR, Fuller S, Wiley J, Lyttelton M, Callea V, Yuille M, Catovsky D, Houlston R. A high-density SNP genome-wide linkage scan for chronic lymphocytic leukemia-susceptibility loci. *Am J Hum Genet* 77:420-29, 2005.
- Olsen AL, Tjønnfjord G, Samuelsen SO, Johannesen TB, Ly B, Jønsson V. Pleiotropy in families with chronic lymphocytic leukaemia. *This issue.*

La Bibliografía continúa en
www.siicinforma161.pdf