

UNIVERSIDAD DE SALAMANCA

IMPLICACIÓN DE LOS GENES VAV EN LA INSUFICIENCIA CARDIACA

TESIS DOCTORAL

JOSÉ ABELARDO ANDRÉS LLAMAS

2014



VNiVERSiDAD
D SALAMANCA

“We have the technology but they have the practice. The best book of cardiology is the patient itself”

Eugene Braunwald

D. ROGELIO GONZÁLEZ SARMIENTO, CATEDRÁTICO DEL DEPARTAMENTO DE MEDICINA DE LA UNIVERSIDAD DE SALAMANCA, DÑA. MERCEDES SÁNCHEZ BARBA, PROFESORA DEL DEPARTAMENTO DE ESTADÍSTICA DE LA UNIVERSIDAD DE SALAMANCA Y D. IGNACIO CRUZ GONZÁLEZ, PROFESOR DEL DEPARTAMENTO DE MEDICINA DE LA UNIVERSIDAD DE SALAMANCA,

CERTIFICAN:

Que el trabajo titulado: “IMPLICACIÓN DE LOS GENES VAV EN LA INSUFICIENCIA CARDIACA” que presenta D. José Abelardo Andrés Llamas, ha sido realizado bajo su dirección y reúne, a su juicio, todas las características necesarias, considerándolo apto para que sea presentado ante el tribunal correspondiente a fin de optar al título de Doctor por la Universidad de Salamanca.

Para que conste y a los efectos oportunos, expiden el presente certificado en Salamanca a 23 de mayo de 2014.

D. ROGELIO GONZÁLEZ SARMIENTO

DÑA. MERCEDES SÁNCHEZ BARBA

D. IGNACIO CRUZ GONZÁLEZ

AGRADECIMIENTOS

Al Dr. Rogelio González Sarmiento, por su entusiasmo, atención y entrega, por enseñarme los pormenores del camino de la investigación, por el apoyo y por los conocimientos que me ha prestado, sin los cuales no hubiera sido posible desarrollar este trabajo.

A la Dra. Mercedes Sánchez Barba, por sus ánimos, su paciencia y por haber dedicado todo el tiempo necesario y puesto a disposición generosamente sus habilidades.

Al Dr. Ignacio Cruz González por su espíritu crítico y por las aportaciones y consejos que han contribuido a dar forma a este proyecto.

A los doctores D. José Ángel Pérez Rivera, Dña. María José Ruiz Olgado, D. Antonio Cabezón Crespo y D. Pablo Miramontes González, cuyos trabajos previos, aportaciones o consejos han sido siempre de gran ayuda.

A todo el personal del Laboratorio de Genética de la Facultad de Medicina de la Universidad de Salamanca, por la ilusión y esmero que ponen en su trabajo, y por haberme hecho sentir como uno más durante este tiempo. Especialmente a la Dra. Clara Cieza Borrella, por haberme enseñado pacientemente a dar los primeros pasos en el laboratorio.

Al Dr. Cándido Martín Luengo y al conjunto del Servicio de Cardiología del Hospital Clínico de Salamanca, a quienes agradezco la disposición y la ayuda que me han facilitado en todo momento.

Al Servicio de Urgencias del Hospital del Sureste en Arganda del Rey, a mis compañeros y a mi jefe de servicio D. Javier Garcés Molina, por la comprensión que han mostrado durante estos años al permitirme compaginar mi actividad profesional con la realización de este trabajo.

A mis amigos.

A mis padres y hermanos, a mi abuela, a mi familia.

A Isabel.

A quienes construyen día a día el edificio de la ciencia y me han permitido caminar sobre sus hombros.

A los pacientes.

Financiado por el proyecto FIS PI10/00219

INTRODUCCIÓN	12
1. DEFINICIÓN, CONCEPTO Y CLASIFICACIÓN DE LA INSUFICIENCIA CARDIACA.....	13
2. EPIDEMIOLOGÍA DE LA INSUFICIENCIA CARDIACA.....	16
2. ETIOLOGÍA Y FACTORES DE RIESGO DE LA INSUFICIENCIA CARDIACA.....	30
3. FISIOPATOLOGÍA DE LA INSUFICIENCIA CARDIACA.....	34
4. GENÉTICA DE LA INSUFICIENCIA CARDIACA.....	46
HIPÓTESIS	60
OBJETIVOS.....	62
MATERIAL Y MÉTODOS	64
1. PACIENTES	65
2. VARIABLES CLÍNICAS.....	65
3. EXTRACCIÓN DEL DNA	66
4. PURIFICACIÓN DEL DNA	66
5. CUANTIFICACIÓN DEL DNA	67
6. ESTUDIO DE LOS POLIMORFISMOS DE VAV2 Y VAV3	68
7. DISCRIMINACIÓN ALÉLICA MEDIANTE PCR A TIEMPO REAL DEL POLIMORFISMO VAL584MET DEL GEN VAV2.....	70
8. DISCRIMINACIÓN ALÉLICA MEDIANTE PCR A TIEMPO REAL DEL POLIMORFISMO SER298THR DEL GEN VAV3.....	71
9. ANÁLISIS ESTADÍSTICO DE LOS RESULTADOS.....	72
RESULTADOS	74
1. ESTUDIO EN PACIENTES CON INSUFICIENCIA CARDIACA	75
2. ESTUDIO EN PACIENTES CON CARDIOPATÍA ISQUÉMICA	103
DISCUSIÓN	125
LIMITACIONES	136
CONCLUSIONES	138
BIBLIOGRAFÍA.....	140

INTRODUCCIÓN

1. DEFINICIÓN, CONCEPTO Y CLASIFICACIÓN DE LA INSUFICIENCIA CARDIACA

La insuficiencia cardiaca (IC) o fallo cardiaco puede definirse como una anomalía estructural o funcional del corazón que desemboca en un fracaso del mismo para transportar el oxígeno a una tasa adecuada a los requerimientos metabólicos del organismo. Estas necesidades pueden estar mantenidas en algunos casos, pero sólo a expensas de un incremento en las presiones de llenado¹.

La IC se define clínicamente, según la Sociedad Europea de Cardiología (ESC), como un síndrome en el cual los pacientes tienen unos síntomas típicos –dificultad para respirar, edemas en extremidades inferiores, cansancio– y una serie de signos –elevación de la presión venosa yugular, crepitantes pulmonares, desplazamiento del latido de punta–, que son el resultado de una anomalía cardiaca².

El American College of Cardiology (ACC) y la American Heart Association (AHA) nos proporcionan una definición similar. Para estas organizaciones, la IC se define como un complejo síndrome clínico que es resultado de una anomalía estructural o funcional cardiaca, produciéndose un desorden que dificulta la capacidad del ventrículo para el llenado o la eyección de la sangre³.

Por lo tanto, es un síndrome que, por definición, es sintomático, si bien algunos pacientes pueden estar asintomáticos gracias al tratamiento. No debe confundirse esta situación con la que presentan aquellos pacientes que nunca han tenido previamente signos o síntomas compatibles con IC, pero que sí tienen una anomalía estructural o funcional cardiaca, como es el caso de la disfunción sistólica asintomática del ventrículo izquierdo.

La IC es una entidad clínica de una importancia epidemiológica creciente. No en vano está presente en aproximadamente el 1-2 % de la población adulta de los países desarrollados, prevalencia que aumenta de forma progresiva y paralela al envejecimiento, llegando a ser igual o superior al 10 % en los pacientes mayores de 70 años. Inevitablemente, tiene una gran repercusión socioeconómica y sanitaria: los pacientes afectados por este síndrome pueden llegar a ocupar el 10 % de las camas hospitalarias, alcanzando a representar el 2 % de la inversión sanitaria total en nuestro entorno⁴. El elevado grado de desconocimiento entre la población general y el nivel de desatención mediática que existe sobre esta enfermedad contrastan con

datos como la supervivencia media de los pacientes con grados avanzados de IC, que es menor que la de muchos tipos de cáncer.

La IC puede clasificarse de diferentes formas, de manera más descriptiva o diagnóstica, en función del criterio utilizado. Así, según el tipo de presentación clínica podemos hablar de una IC de nueva aparición; transitoria, que está presente únicamente durante un espacio limitado de tiempo y crónica, que es persistente y que puede evolucionar hacia un fallo cardíaco terminal al hacerse refractaria a los tratamientos administrados.

Los términos utilizados para describir los tipos de IC en función del tiempo de evolución pueden ser confusos. A la IC de nueva aparición se le suele llamar “aguda”, lo que le ocurre, por ejemplo, a un paciente con una disfunción cardíaca asintomática que sufre un infarto agudo de miocardio. Si este paciente sobrevive y tiene varios episodios de IC a lo largo de los meses o años siguientes, se le etiquetará como “crónico”. Cuando sus síntomas y signos hayan cedido con el tratamiento pautado, al menos durante un mes, hablaremos de un paciente “estable”. Sin embargo, si transcurrido un tiempo se produce el temido empeoramiento, estaremos ante una “descompensación” de su patología².

Otra clasificación es la que se establece de acuerdo a la alteración que se produce en el músculo cardíaco. Así, puede hablarse, por un lado, de una IC sistólica, en la que el fenómeno primordial es la disminución del gasto cardíaco por deterioro de la capacidad contráctil y, por otro, de una IC con la fracción de eyección (FE) conservada, mayor del 40 o 50 %, lo que antes se conocía como IC diastólica. En realidad, en muchos pacientes la disfunción acaba siendo tanto sistólica como diastólica.

Matemáticamente, la fracción de eyección (FE), expresada en porcentaje, se calcula dividiendo el volumen sistólico (diferencia entre el volumen telediastólico y el telesistólico) por el volumen telediastólico. En los pacientes que tienen una reducida capacidad de contracción y vaciado del ventrículo izquierdo (disfunción sistólica), el volumen sistólico se mantiene gracias a un incremento en el volumen telediastólico (debido a la dilatación del ventrículo izquierdo). En definitiva, el corazón eyecta un menor porcentaje de un mayor volumen. La FE tiene una extraordinaria importancia pronóstica y clínica. La inmensa mayoría de los ensayos se han realizado en pacientes con insuficiencia sistólica, con un grado menor del 35 % y es por ello que sólo en estos pacientes se ha comprobado la efectividad de las medidas terapéuticas. Hay ensayos más recientes con pacientes con una fracción de eyección por encima del 40 o incluso el 50 %. A estos últimos se les ha clasificado como IC con función sistólica o fracción de eyección conservada. El diagnóstico es mucho más difícil en estos casos; en primer lugar, porque hay que descartar otras casusas potenciales de los síntomas que presentan; en segundo lugar,

por la dificultad para evidenciar alteración estructural^{5, 6}. Los pacientes que están entre el 35 y el 50 % estarían en un estadio intermedio, aunque lo más probable es que tengan alguna disfunción sistólica de carácter leve.

Las clasificaciones que hemos visto hasta ahora, en función de la presentación clínica del cuadro y la alteración estructural tienen poca importancia de cara a la administración de un tratamiento escalonado y adecuado de los pacientes. Para cumplir este objetivo se hacen necesarias clasificaciones en función de la gravedad, existiendo dos opciones, la que nos ofrece la New York Heart Association (clasificación funcional de la NYHA) y la clasificación en grados del American College of Cardiology y la American Heart Association (ACC/AHA) (tabla 1).

Tabla 1. Clasificación de la insuficiencia cardiaca en función de la gravedad

	ACC/AHA		NYHA
Estadio A	Asintomáticos con factores de riesgo sin anomalía estructural o funcional cardiaca identificada	Clase I	Sin limitación de la actividad física normal
Estadio B	Asintomáticos con anomalía claramente relacionada con IC	Clase II	Ligera limitación de la actividad física
Estadio C	IC sintomática asociada a anomalía cardiaca	Clase III	Acusada limitación de actividad física: cualquier actividad física provoca síntomas
Estadio D	IC avanzada y síntomas acusados a pesar de tratamiento médico	Clase IV	Síntomas de IC en reposo

La clasificación funcional de la NYHA, que establece cuatro categorías en base a la afectación de la actividad física del paciente, tiene un elevado valor pronóstico y se utiliza como criterio decisivo en la elección de determinadas intervenciones terapéuticas, tanto médicas como quirúrgicas. La evaluación periódica de la clase funcional permite seguir la evolución y la respuesta al tratamiento. Cabe destacar que la severidad de los síntomas tiene escasa correlación con el nivel de función ventricular y que, aunque haya una clara relación entre situación sintomática y supervivencia, los pacientes con síntomas leves también tienen un riesgo relativamente alta de hospitalización y muerte^{7, 8}.

La clasificación de ACC/AHA⁹ describe distintos grados de IC basándose en cambios estructurales y síntomas. Las primeras dos fases, A y B, son un intento de ayudar a la indicación de cuidados preventivos, sirviendo para una temprana identificación de pacientes con riesgo de desarrollar IC. Por tanto, en estos grupos están aquellos pacientes con factores predisponentes. En el estadio A no hay evidencia de anomalía estructural o funcional cardíaca y en el estadio B existe hipertrofia ventricular izquierda o alguna anomalía funcional ventricular. En el estadio C se sitúan aquellos pacientes que tienen o ya han tenido síntomas de IC, mientras que en el D se encuentran aquellos que tienen síntomas refractarios y que son candidatos a estrategias terapéuticas avanzadas o cuidados paliativos.

2. EPIDEMIOLOGÍA DE LA INSUFICIENCIA CARDIACA

La IC es una entidad clínica que despierta un interés creciente entre los profesionales de la salud, no sólo entre los que tienen responsabilidades clínicas, sino también en aquellos que están involucrados en aspectos organizativos y de gestión. Esta especial atención se debe al gran aumento del número de casos durante las últimas décadas, lo que está provocando que la carga de la enfermedad para el sistema sanitario sea cada vez mayor, y a la existencia de múltiples factores de riesgo y etiológicos susceptibles de intervención efectiva. En el incremento del número de casos tiene gran influencia de los avances recientes, tanto diagnósticos como terapéuticos que, en muchas ocasiones, conllevan la necesidad de realizar cambios organizativos y de gestión para su correcta aplicación¹⁰.

La IC es un síndrome que tiene una elevada incidencia, morbilidad y mortalidad, además de una gran prevalencia¹¹. No sorprende que se esté convirtiendo en uno de los principales problemas de salud pública en los países de nuestro entorno, siendo uno de los factores con mayor impacto en la morbimortalidad de la población general. La incidencia y la prevalencia parecen ir en ascenso, debido sobre todo al envejecimiento poblacional y otros factores como la introducción de avances terapéuticos o la mayor supervivencia de enfermedades crónicas, entre las que se encuentran muchas afecciones cardíacas de las que la IC es su estadio final^{12, 13}.

Es destacable que, a pesar de los avances producidos en el tratamiento a largo plazo de las diferentes enfermedades cardíacas, la morbimortalidad de la IC no ha descendido de forma significativa, lo cual puede estar en relación con el incremento de la edad y la mayor comorbilidad que presentan estos pacientes¹⁴. Así, el aumento de la morbilidad es paralelo al incremento del

número de ingresos hospitalarios, siendo la IC la principal causa de hospitalización en mayores de 65 años.

La IC es un síndrome y, como tal, se trata de un conjunto de síntomas y signos que pueden tener una etiología variada. Por tanto, hay una variedad de enfermedades y factores que pueden conducir a su aparición y que influyen en su desarrollo. El hecho de que se trate de un síndrome supone una dificultad añadida a la hora de cuantificar el problema. Por un lado, el diagnóstico presenta una gran variabilidad en función de los criterios utilizados. Por otro, la IC coincide evolutivamente con el desarrollo o el estadio final de otras enfermedades, lo que dificulta extraordinariamente la asignación de causas de mortalidad o morbilidad a partir de información obtenida de estadísticas oficiales¹.

Al tratarse de una enfermedad crónica, la magnitud del síndrome de IC puede ser valorada a partir del estudio de una serie de indicadores epidemiológicos y sanitarios, como son la prevalencia, la hospitalización, la incidencia, la supervivencia y la mortalidad¹⁵.

1.1. La transición epidemiológica y demográfica

Durante los últimos cien años se ha producido un importante cambio en la manera de enfermar y morir. A inicios del pasado siglo, todas las sociedades, incluyendo las de las naciones más ricas, tenían entre sus principales problemas de salud una amplia variedad de enfermedades transmisibles, que afectaban al conjunto de la población, pero especialmente a los tramos de edad más joven. Así, en países como Estados Unidos, al comienzo de la década de 1920, las principales causa de muerte eran enfermedades infecciosas, tales como el sarampión, la gastroenteritis, la neumonía, la difteria, la tos ferina y la tuberculosis¹.

Sin embargo, con el trascurso de los años, los avances científicos y sociales, junto a la mejora en las condiciones de salubridad y alimentación que se dieron en los países industrializados, consiguieron una drástica disminución de las enfermedades transmisibles, así como de los déficits carenciales y nutricionales. La consecuencia fue una evolución de los problemas de salud dominantes, que cambiaron desde enfermedades infecciosas agudas y aquellas relacionadas con deficiencias nutricionales en población joven hasta enfermedades crónicas y no transmisibles, entre las que se incluyen las enfermedades cardiovasculares, comunes en la edad avanzada. Así, la importante disminución de la mortalidad infantil determinó un brusco incremento de la esperanza de vida, lo que hizo que una proporción mayor de

personas alcanzara edades más avanzadas. De esta manera, aumentó la incidencia y prevalencia de enfermedades crónicas que, por norma general, necesitan más décadas de vida para desarrollarse. Entre estas entidades se encuentran, junto al cáncer y las demencias, las enfermedades y síndromes cardiovasculares, como la IC.

Este proceso de cambio de causalidad de la mortalidad en una población, debido al cambio de enfermedades transmisibles a no transmisibles, es lo que se conoce como transición epidemiológica, concepto introducido por Omran en 1971¹⁶. En su modelo, Omran dividió esta transición en tres fases o estados básicos. El estado de peste y hambre, al que seguirían el de pandemias en retroceso y, por último, el de enfermedades degenerativas causadas por el hombre. Posteriormente, otros autores añadirían una cuarta etapa, la de las enfermedades degenerativas tardías¹⁷.

El estado de peste y hambre se caracterizó por predominio de desnutrición y enfermedades infecciosas, mientras que las enfermedades cardiovasculares y degenerativas serían poco frecuentes desde un punto de vista relativo, siendo la etiología cardiovascular responsable de menos del 10 % de las muertes (predominando la enfermedad cardiaca de origen reumático, las de causas infecciosas y deficiencias nutricionales).

En cambio, el estado de pandemias en retroceso implica una mayor disponibilidad de alimentos, una mejora en las condiciones sanitarias y el acceso a vacunaciones y antibioterapia. Así, se produce un incremento en la esperanza de vida que unido a una bajada en las tasas de enfermedades transmisibles y nutricionales y al incremento de la prevalencia de factores de riesgo cardiovascular, como es el caso de la hipertensión arterial, determina una mayor incidencia de enfermedades cardiovasculares, principalmente de eventos cerebrovasculares hemorrágicos.

La siguiente etapa es la de las enfermedades degenerativas y originadas por el hombre, que se caracteriza por un drástico cambio de estilo de vida, con alteraciones en la dieta y los hábitos, incluyendo el sedentarismo y el tabaquismo, favoreciéndose la aparición de complicaciones derivadas del desarrollo de aterosclerosis. En esta etapa la principal forma de enfermedad cardiovascular es la de origen coronario, si bien destaca la morbimortalidad producida por el evento cerebrovascular de origen isquémico.

En España, al igual que en gran parte de los países más ricos del mundo, estamos en una cuarta fase, conocida como “de las enfermedades degenerativas demoradas o tardías”. En ella, al igual que en la tercera fase, las enfermedades cardiovasculares y el cáncer siguen siendo causa de una proporción muy importante de la mortalidad total, pero destaca su mayor presencia en las edades avanzadas. Debido al esfuerzo en prevención primaria y secundaria, la mortalidad ajustada por edad tiende a disminuir,

produciéndose un aumento de prevalencia de enfermedad cardiovascular y, por tanto, de sus estadios finales, como es el caso de la IC, que aumenta por el incremento de supervivencia de pacientes con enfermedad isquémica cardiaca. En esta fase la esperanza de vida aumenta por encima de los 70 años de edad. La IC, por tanto, es una enfermedad de edades avanzadas. Las tasas de mortalidad son muy bajas hasta la década de los sesenta años y, a partir de ahí, aumentan de forma casi exponencial.

Un aspecto destacable es que, si bien la progresión de un estado al siguiente suele seguir un curso predecible, en los países en vías de desarrollo esta transición ha tenido lugar de forma brusca y acelerada, en muy pocas décadas, a diferencia de lo ocurrido en los países más industrializados, cuyos cambios demográficos y epidemiológicos fueron más lentos¹⁸. Así, en los países aquejados por esta “transición epidemiológica acelerada”, se observa la coexistencia de enfermedades infecciosas y desnutrición, más propias de la primera fase de Omran, con una epidemia emergente de enfermedades cardiovasculares, típicas de la fase de enfermedades degenerativas¹⁹.

La esperanza de vida ha continuado mejorando después de la introducción de progresos sociales y la incorporación de nuevos medicamentos que tuvo lugar en la primera mitad del siglo XX. En el periodo 1975-1998, la esperanza de vida al nacer se incrementó en 5 años, tanto en varones como en mujeres, según datos del Instituto Nacional de Estadística (INE). En España, la proporción de mujeres mayores de 65 años o más es del 19.4 % y de varones del 14.6 %. A la edad de 65 años la expectativa de vida es de 16,1 y 20,1 años para varones y mujeres, respectivamente. Este envejecimiento es con seguridad el principal determinante de que la insuficiencia cardiaca tenga una importancia y una prevalencia creciente en nuestra población¹.

1.2. Prevalencia de la insuficiencia cardiaca

La prevalencia mide el número de casos de una determinada enfermedad en la población en un momento dado a partir de los resultados obtenidos en estudios transversales. El problema de estos estudios radica en que pueden infravalorar la magnitud del problema, bien porque no todos los que padecen una enfermedad reclaman asistencia sanitaria o bien porque los estudios pueden circunscribirse a pequeñas poblaciones desde donde se extrapolan los resultados, obviándose diferencias regionales en características basales de la población²⁰.

La insuficiencia cardiaca es una de las enfermedades más costosas, frecuentes, discapacitantes y letales a las que se enfrentan los profesionales

sanitarios en la práctica clínica² y se está convirtiendo en uno de los principales problemas de salud pública en nuestro entorno. Es uno de los factores con mayor impacto en la morbimortalidad de la población general. La prevalencia de la IC, al igual que su incidencia, parece ir en ascenso, debido al aumento progresivo de la edad poblacional, pero también a otros factores, como la mejora en el cuidado y la supervivencia de otras enfermedades crónicas o a que constituye el estadio final de muchas afecciones cardiacas cuya supervivencia también ha aumentado^{3, 4}.

Aunque no existen estudios que abarquen la evaluación de la prevalencia en países completos, parece que ésta ha aumentado progresivamente en los países de nuestro entorno durante las últimas décadas. Así, la IC tendría una prevalencia igual o superior al 10 % en pacientes mayores de 70 años²¹. En la población general española, al menos un 2 % de la población mayor de 40 años padece IC. Esta frecuencia se incrementa de forma progresiva en las siguientes décadas de vida, llegando al 6-10 % en los mayores de 60-70 años^{7, 13}

En España, existen varios estudios cuyos resultados son concordantes con los que ofrecen los realizados en el entorno. Así, el estudio Cardiotens, llevado a cabo con una muestra de 32.000 cardiopatas con una edad media de 71 años que fueron atendidos en las consultas de cardiología y atención primaria puso en evidencia una proporción de IC del 4%²². El estudio poblacional realizado en Asturias en 1996 mostró una prevalencia del 5 % en pacientes de 40 o más años²³ (figura 1).

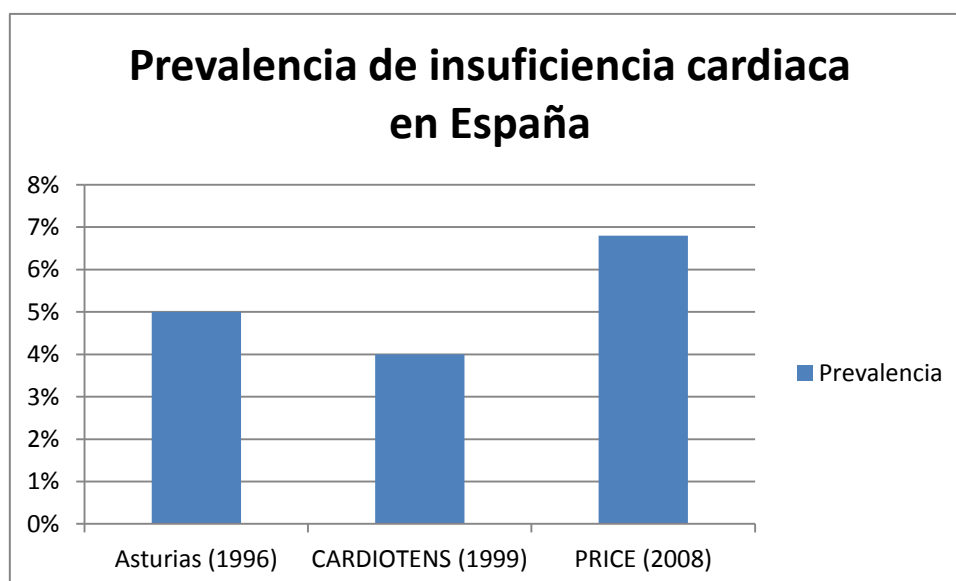


Figura 1. Estudios de Prevalencia de insuficiencia cardiaca realizados en España. Elaboración propia a partir de los datos de los estudios.

Debido a los factores que hemos señalado, es muy probable que la prevalencia de IC haya aumentado desde 1996. Así, el estudio PRICE²⁴ (prevalencia de insuficiencia cardiaca en España), un estudio poblacional en el que participaron 15 centros repartidos por toda España en el que se evaluaron 1776 personas mayores de 45 años y que fue publicado en 2008, muestra una prevalencia ponderada de insuficiencia cardiaca del 6,8 %, similar en varones y en mujeres, que parece aumentar de forma progresiva con la edad, elevándose hasta el 16 % cuando se considera sólo a la población por encima de los 75 años. La prevalencia es del 8,5 % en tramo de edad entre 65 y 74 años, del 5,5 % entre 55 y 64 años y, la más baja, del 1,3 % entre los 45 y los 54 años (figura 2).

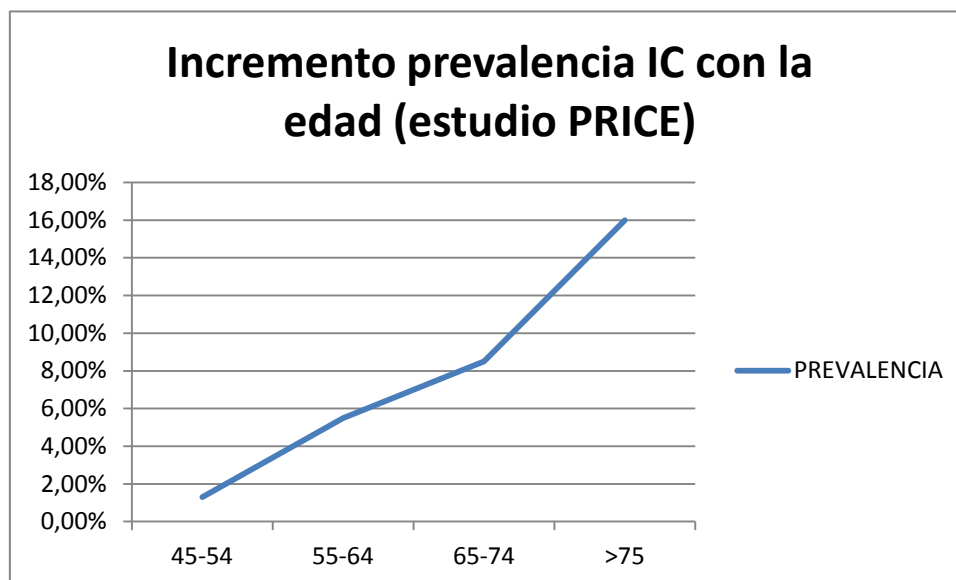


Figura 2. Aumento de prevalencia de IC con la edad. Estudio Price²⁵. Elaboración propia a partir de los resultados del estudio Price.

Estas cifras representan un incremento de la prevalencia de IC con respecto a los datos publicados en otros países durante la década anterior. Por ejemplo, en el estudio Framingham encontraron una prevalencia del 1 % en mayores de 40 años²⁵. Lo mismo ocurre con el estudio de Cleland et al, en el que la prevalencia era del 1-3 %³, y con el realizado entre 1997 y 2000 en Minnesota en el condado de Olmsted, en el que se observó una prevalencia del 2,2%²⁶. En lo que sí coinciden estos estudios es en que la prevalencia tiende a duplicarse por cada década de edad y este dato podría contribuir a explicar la diferencia de prevalencia existente entre los estudios de hace diez años y los más actuales¹⁶. Otros factores que también pueden contribuir a este

incremento de la prevalencia serían la mejora en los tratamientos y la reducción de la mortalidad de la IC.

Estudios posteriores han confirmado la tendencia al incremento de la prevalencia de IC durante los últimos años, anticipando un mayor aumento las próximas décadas, sobre todo en mujeres y en edades avanzadas, debido al previsible incremento de la media de edad poblacional y a la superior esperanza de vida de las mujeres²⁷.

La mayoría de los estudios coinciden en que aproximadamente la mitad de los casos de IC mantienen una fracción de eyección conservada (FEVI preservada)². Sin embargo, en un estudio realizado en 2007 en Galicia se mostró que la función sistólica preservada es más prevalente en IC²⁸, relacionando este dato con el perfil epidemiológico de la población estudiada, de edad muy avanzada y con predominio de mujeres. La IC con FEVI normal es más frecuente en edades avanzadas y en mujeres, tiene una mayor morbimortalidad y tiene estrategias terapéuticas menos precisas¹⁹. Los hallazgos del Estudio de Salud Cardiovascular (CHS)²⁹ muestran que el diagnóstico clínico en población anciana es más problemático, en parte debido a la función sistólica normal o casi normal, en parte a la coexistencia de otras patologías y la consecuente dificultad para interpretar la presencia de síntomas como disnea de esfuerzo o fatigabilidad que pueden achacarse a indicios de envejecimiento³⁰. La prevalencia de IC depende de la edad; el estudio CHS, con una edad media de 77 +/- 5 años, mostró una prevalencia del 8,8 %, incrementándose progresivamente con la edad, particularmente entre las mujeres. Así, la proporción de mujeres con IC asciende desde el 6,6 % entre los 65 y 69 años hasta el 14 % entre las mayores de 85. También se halló una mayor prevalencia de IC con función sistólica conservada o casi normal en el conjunto de la población estudiada en el CHS, siendo mayor la probabilidad de tener una fracción de eyección conservada en mujeres que en hombres.

En resumen, acorde con lo referido en diferentes estudios, la prevalencia de IC en nuestro medio es elevada, de entre un 5 y un 8 %, siendo similar en hombres y en mujeres. Se incrementa progresivamente con la edad y se espera que siga aumentando en las próximas décadas, por lo que podemos concluir que la IC es un auténtico problema de salud pública. Este aumento se debe a varias razones; en primer lugar, al aumento de la población anciana; en segundo lugar, a la mayor supervivencia de los pacientes con cardiopatía isquémica o hipertensión (las principales causas de insuficiencia cardiaca) debido a la mejora de los tratamientos y de los cuidados y atenciones que reciben estos pacientes; en tercer lugar, a los avances en los tratamientos de la IC que estarían empezando a mejorar la supervivencia³¹

La importancia de la medición de la prevalencia de IC radica en la necesidad de la implementación de una adecuada política de inversiones y recursos para el manejo de esta enfermedad.

1.3. Hospitalizaciones por insuficiencia cardiaca

El índice o número de hospitalizaciones es una medida complementaria a la prevalencia de cara a valorar con mayor precisión la carga asistencial total asociada a una enfermedad crónica. En España, las hospitalizaciones por enfermedades circulatorias fueron el motivo principal de ingreso en el 13 % de las altas, lo que representa un ligero incremento desde el 12,8 % registrado en 2007. Entre ellas, la IC es el motivo principal de alta hospitalaria de un total de 109.956 pacientes ingresados que pernoctaron al menos una noche en el centro hospitalario, lo que supone el 2,35 % del total de hospitalizaciones en España según los últimos datos de la Encuesta de Morbilidad Hospital, correspondientes al año 2011³².

Estas hospitalizaciones muestran un marcado patrón estacional, siendo mucho más frecuentes en invierno que en verano. El número de ingresos ha aumentado en nuestro país y en nuestro entorno durante los últimos años y es previsible que siga haciéndolo en los próximos años, como consecuencia del envejecimiento poblacional³³.

La medición del número de hospitalizaciones por IC es interesante por varios motivos. Primeramente, la mayoría de los países disponen de sistemas de información sanitaria con los datos de hospitalizaciones, por lo que es relativamente económico monitorizar un problema de salud con este indicador. En segundo lugar, la mayoría de los costes asistenciales en la IC, como en otros procesos crónicos, se producen durante las hospitalizaciones. Por último, existe una elevada frecuencia de reingreso de estos pacientes, particularmente en los estadios más avanzados. A pesar de sus enormes ventajas, este indicador también plantea inconvenientes. Por un lado, los sistemas de información recogen el número de ingresos por el IC, pero no distinguen si es un primer ingreso o una recidiva. Por otro, la decisión sobre el ingreso de un paciente depende de muchos factores, que van desde la disparidad de criterios entre centros hospitalarios hasta la disponibilidad de recursos, que parece ser un factor muy influyente en la variabilidad geográfica en las hospitalizaciones por IC en España³⁴.

Otro dato que podría ayudar a complementar al del número de hospitalizaciones en la valoración de la carga asistencial, es el número de atenciones en los servicios de urgencia hospitalaria, dado que estos servicios,

particularmente desde la implementación de las áreas de observación, se han convertido en lugares donde se solventan complicaciones de IC en periodos de 24 o menos horas, sin precisar un ingreso hospitalario que hasta hace poco sí era requerido^{35, 36}.

El incremento de los ingresos hospitalarios se traduce en un aumento de la carga asistencial y en un incremento de la utilización de recursos sanitarios, el cual seguirá elevándose de no producirse cambios en las políticas de hospitalización y mejoras en la adecuación y el cumplimiento de los tratamientos ambulatorios³⁷. El aumento en el número de hospitalizaciones por IC supone un elevado coste económico, que puede llegar al 2 % de toda la inversión sanitaria en algunos países^{4, 38}.

1.4. Incidencia de insuficiencia cardiaca

La incidencia mide el número de casos nuevos de una enfermedad durante un determinado periodo de tiempo, informando por tanto del grado de influencia de los factores de riesgo en la población. Para obtener este dato es necesario hacer un seguimiento temporal de la aparición de la enfermedad en un conjunto de personas sanas, contabilizando la aparición de nuevos casos. Los estudios más completos son aquellos que incluyen tanto casos intrahospitalarios como extrahospitalarios.

El estudio Framingham³⁹ es el que aporta los datos más detallados sobre la incidencia de la IC. Acorde con este seguimiento, la incidencia de la IC aumenta con la edad, alcanzando el 1 % al año en los individuos mayores de 65 años y subiendo hasta un 2-3 % anual en sujetos de entre 85 y 94 años de edad. El 40 % de la incidencia se suele atribuir a la presencia de un infarto agudo de miocardio previo⁷. La aparición de nuevos casos es 2 veces mayor en sujetos hipertensos que en normotensos y hasta 5 veces mayor en aquellos sujetos que han padecido infarto de miocardio con respecto a los que no lo han presentado (figura 3).

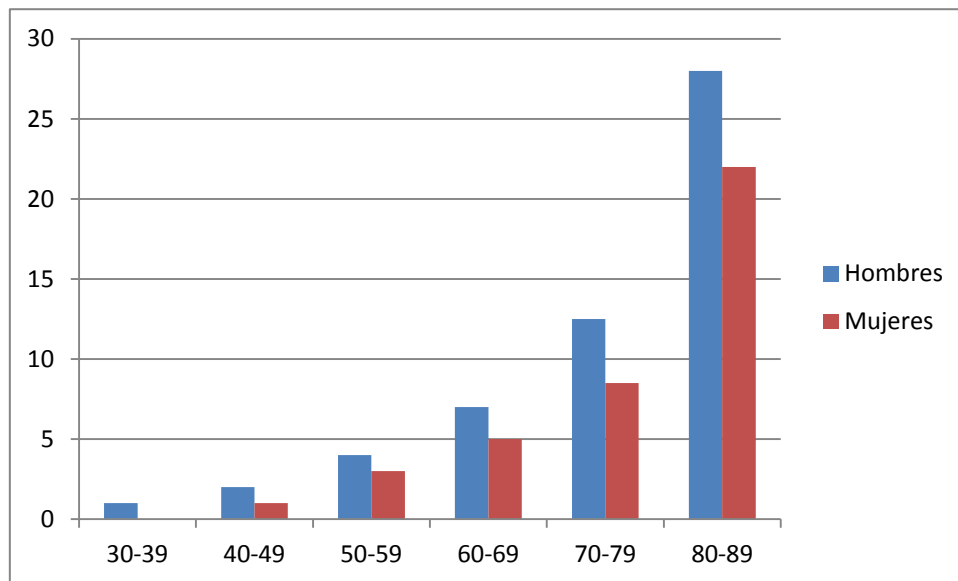


Figura 3. Tasa de incidencia de IC por cada 1000 habitantes. Elaboración propia a partir de los datos del estudio Framingham⁴¹

Hay pocos estudios que informen sobre la evolución de la incidencia de IC a lo largo del tiempo en una determinada población. Esta limitación se debe a la necesidad de utilizar criterios estandarizados de medición de la incidencia que se usen de forma constante durante un tiempo más o menos prolongado. Los estudios realizados en Michigan⁴⁰ y en Rochester (Minnesota)⁴¹ muestran una incidencia estable en ambos sexos desde los años ochenta. Sin embargo, el estudio Framingham es el que mejores datos aporta a este respecto, observando que la incidencia de IC se encuentra estabilizada en los varones desde los años cincuenta del siglo XX hasta la actualidad mientras que ha disminuido en mujeres, si bien la mayor parte de este descenso tuvo lugar en la década de los setenta⁴². Estos datos se obtuvieron al tomar como referencia la década de 1950, comparándola con las tres siguientes, observándose que la incidencia en mujeres bajó entre un 31 y un 40 %. Cabe destacar que este estudio incluyó solamente población caucásica y que podría haber un sesgo de selección de pacientes con un mejor acceso a medidas terapéuticas y preventivas. Algunas publicaciones sugieren que el mayor uso de terapia antihipertensiva, con el resultado de un descenso en la prevalencia de hipertensión arterial, podría haber afectado a la incidencia de IC, más en las mujeres que en los hombres. La mayor incidencia en estos últimos podría explicarse por la más elevada proporción y aparición de arterioesclerosis y enfermedad cardíaca de origen isquémico⁴³.

El estudio REACH (Resource Utilization Among Congestive Heart Failure)⁴⁰, realizado en Michigan en la década de 1989 a 1999, mostró una incidencia estable en ambos sexos. La metodología utilizada fue diferente, usando datos provenientes del sistema sanitario de más de 5 millones de personas,

incluyendo pacientes hospitalizados y diferentes grupos étnicos, detectándose casi 30.000 casos de IC.

En el Proyecto Epidemiológico de Rochester⁴¹ se hizo un seguimiento a la población del condado de Olmsted (Minnesota) entre 1979 y 2000. Utilizando los criterios de Framingham para el diagnóstico de IC, se observó una incidencia mayor en hombres que en mujeres (378 por cada 100.000 habitantes frente a 289 por cada 100.000 habitantes), que permaneció estable a lo largo de las 2 décadas del estudio.

Barker et al realizaron un estudio de cohortes históricos en Portland, en el que compararon la incidencia de IC entre los periodos de 1970-74 y 1990-94, descubriendo un 14 % de incremento de incidencia ajustada por edad, siendo más notable el aumento entre los varones y los pacientes más mayores⁴⁴. La tasa de incidencia es similar a la encontrada en otros estudios más recientes⁴⁵.

Por tanto, casi todos los estudios indican a que la incidencia de IC ha permanecido estable durante las dos últimas décadas⁴⁶, cuando no ha aumentado, lo que plantea serias dudas, sobre todo si tenemos en cuenta la mejora en el tratamiento de algunos factores causales de IC, como es el caso de la hipertensión arterial y la cardiopatía isquémica. Una posible explicación es que el mejor control de la tensión arterial puede llevar a una disminución de la mortalidad por cardiopatía isquémica y patología cerebrovascular, aumentando la supervivencia de estos pacientes y, con ella, la probabilidad de desarrollo futuro de IC. Otro tanto puede decirse de la mejora observada en la supervivencia de la cardiopatía isquémica, incrementándose el tiempo de vida de pacientes con un miocardio dañado, con el consecuente riesgo de aparición de fallo cardiaco a lo largo de su historia evolutiva, lo que incrementaría la incidencia de IC. Otros factores a tener en cuenta son la obesidad y la diabetes tipo 2, cuya prevalencia está aumentando en los países desarrollados. Junto a ellos, otros determinantes como el progresivo envejecimiento de la población y el ya citado incremento de la supervivencia en la enfermedad isquémica coronaria, podrían anticipar un incremento de la incidencia de IC en España y en otros países de nuestro entorno^{47, 48}.

1.5. Supervivencia de la insuficiencia cardiaca

La supervivencia de una enfermedad se mide por la proporción de sujetos que sobreviven durante un periodo determinado tras el diagnóstico de la misma. Se realizan para ello estudios de seguimiento de sujetos con la enfermedad, obteniéndose datos a partir de grupos de control de ensayos clínicos, de

registros hospitalarios o de estudios de cohortes de población general. Por lo general, la supervivencia de sujetos incluidos en ensayos clínicos es mejor que la de los estudios de base poblacional. Esto se debe a que en los primeros se incluye a pacientes más jóvenes y con menor comorbilidad que la que presenta la población atendida por los médicos en la comunidad.

Actualmente, de acuerdo con el estudio de Framingham⁴⁹, que también en este caso proporciona algunos de los mejores datos, la mediana de supervivencia de la IC se establece en torno al 50 % a los 5 años del diagnóstico⁵⁰, por lo que no es mejor que la de muchos tumores malignos, siendo muy inferior en el grupo de pacientes de muy avanzada edad, en los varones y en los sujetos con comorbilidad grave⁷. En los pacientes mayores de 67 años, la mediana de supervivencia es generalmente menor de 3 años después de una hospitalización por IC⁵¹. Por tanto, estamos hablando de un trastorno progresivo y letal, aun con el tratamiento adecuado.

Existen pocos trabajos sobre las modificaciones en la supervivencia durante las últimas décadas que, además, presentan resultados contradictorios. Algunos datos recientes sugieren una relativa mejora en la supervivencia tras el desarrollo de IC; sin embargo, otras evidencias contradicen estas afirmaciones, especialmente en el caso de personas de avanzada edad⁵². En cualquier caso, existen evidencias procedentes de estudios realizados tanto en centros clínicos⁵³ como en la comunidad⁵⁴ que indiquen que la supervivencia ha mejorado, especialmente desde la introducción de tratamientos como los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECAs) o los betabloqueantes. De acuerdo con el estudio REACH, la supervivencia a partir del diagnóstico de IC se ha incrementado en ambos sexos alrededor del 12 % en cada década. Sin embargo, este aumento de la supervivencia se traduce en una elevación de la proporción de personas con IC en la población general, con el consecuente aumento de su carga social y sanitaria. El desarrollo de nuevos tratamientos ha inducido una mejora discreta en la supervivencia⁴⁶.

No obstante, esta mejora del pronóstico es inferior a lo deseable. En esto influyen varios factores. Por un lado, la insuficiencia cardiaca es de origen multicausal. En los pacientes con función sistólica preservada, que son un elevado porcentaje, no se ha observado eficacia de los IECA y los betabloqueantes. Por otro lado, el tratamiento médico de los pacientes con fracción de eyección baja sigue siendo subóptimo. Además, muchos de los pacientes con IC son mujeres, ancianos y enfermos con importante comorbilidad y no han sido incluidos habitualmente en los ensayos clínicos.

En España, los investigadores del registro BADAPIC han concluido que la supervivencia a corto plazo es muy elevada, siendo la probabilidad de

sobrevivir a los 24 meses del 87 %, la supervivencia libre de ingresos por IC del 80 % y la libre de eventos cardiovasculares del 76 %⁵⁵.

En conclusión, la IC sigue siendo hoy día una enfermedad con un mal pronóstico, peor que el de muchos tumores malignos, si bien ha presentado una discreta mejora de la supervivencia durante las últimas décadas, relacionadas con la introducción de nuevos medicamentos, que no afectan a todos los grupos de pacientes.

1.6. Mortalidad de la insuficiencia cardiaca

La mortalidad por IC en España se calcula a partir de los datos extraídos de los certificados de defunción. Este es, junto con las hospitalizaciones, el único indicador con datos disponibles a nivel estatal. La mortalidad nos sirve para informar del impacto demográfico de un determinado problema de salud.

En nuestro país, la IC es la tercera causa de mortalidad cardiovascular, detrás de la cardiopatía isquémica y la enfermedad cerebrovascular⁵⁶. Los datos disponibles en el INE indican que la IC produjo el 4,4 % del total de defunciones en nuestro país durante el año 2010 (últimos datos publicados), siendo la causa de un total de 16.025 fallecimientos, 5.595 varones y 10.430 mujeres (figura 4). Según el INE, la primera causa de muerte fueron las enfermedades circulatorias, responsables del 31,2 % de los fallecimientos, lo que refleja un ligero descenso respecto al año anterior (-0.8%). La principal causa de muerte entre mayores de 79 años fueron las enfermedades del aparato circulatorio (37,3%). La mortalidad por IC ha descendido en ambos sexos de forma progresiva desde 1977 hasta la actualidad, si bien se mantiene estable en las personas de 85 o más años⁵⁷. El estudio de Barker et al⁴⁴, detectó un descenso de la mortalidad del 33 % en varones y del 24 % en mujeres, después de ajustar por edad y por comorbilidad.

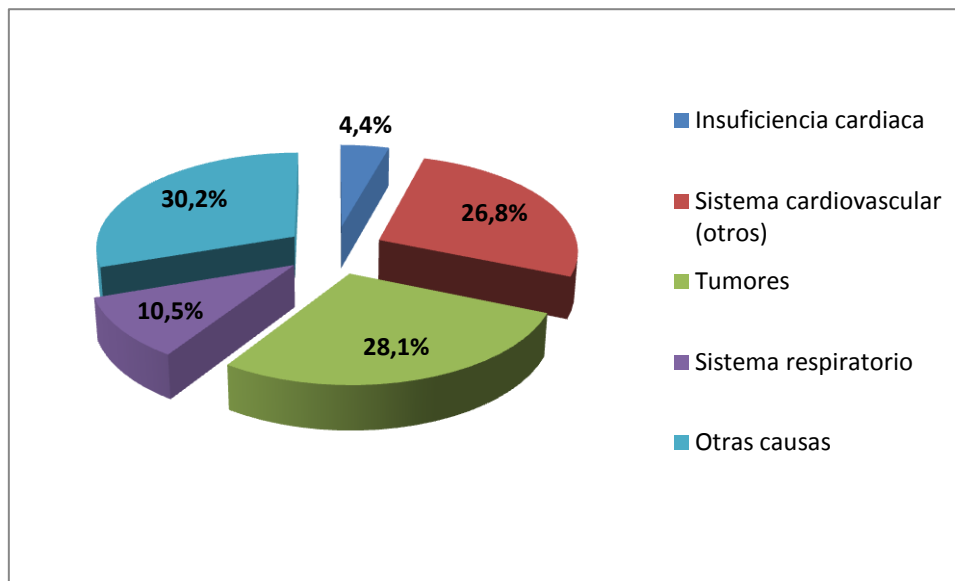


Figura 4. Causas de Mortalidad en España 2010. Instituto Nacional de Estadística⁵⁶.

Las tasas de mortalidad por IC ajustada por edad están disminuyendo en nuestro país pero, de forma paradójica, el número de defunciones por IC se ha incrementado, sobre todo en las mujeres. También entre las mujeres, la IC ha aumentado su importancia como causa de muerte con respecto al resto de enfermedades cardiovasculares.

Los cambios en la mortalidad de la IC, al igual que lo que sucede con la prevalencia y las hospitalizaciones, también siguen un patrón propio de enfermedad epidémica¹⁴.

1.7. Calidad de vida y repercusión socioeconómica

Como ya hemos visto, la IC es una de las enfermedades más frecuentes, costosas, discapacitantes y letales que existen. Se trata de un síndrome complejo con una alta prevalencia poblacional y en continuo crecimiento, responsable de gran número de hospitalizaciones. A pesar de las mejoras introducidas en la supervivencia sigue teniendo un mal pronóstico. Debido a su alta prevalencia y a su alta tasa de ingresos y reingresos supone un problema de salud pública de máxima prioridad, estimándose que el peso global de los costes derivados de la asistencia a pacientes con IC supone entre el 1 y el 2 % de los presupuestos sanitarios de los países desarrollados⁵⁸.

La calidad de vida es otro aspecto epidemiológico de interés en la IC, ya que está más reducida que en otras enfermedades crónicas. Además, se ha descrito que dicha calidad de vida es un predictor válido tanto de rehospitalizaciones como de muerte^{59 60}.

Estamos por tanto ante un fenómeno epidémico, que es previsible que vaya aumentando debido al envejecimiento de la población y la mejora de la supervivencia. Las estrategias poblacionales encaminadas a disminuir la repercusión de la IC en incidencia, mortalidad, discapacidad y costes, van desde la propuesta de algunos autores de detectar y corregir la disfunción ventricular presintomática⁶¹, a la necesaria intervención sobre los factores de riesgo causales modificables, particularmente interviniendo sobre la hipertensión arterial y la cardiopatía isquémica, pasando también por la adecuación de tratamientos a la evidencia científica y la disminución de la frecuencia de ingresos y reingresos hospitalarios⁶².

2. ETIOLOGÍA Y FACTORES DE RIESGO DE LA INSUFICIENCIA CARDIACA

La insuficiencia cardiaca tiene una gran variedad de causas, factores de riesgo y factores desencadenantes de episodios o descompensaciones agudas. Su conocimiento es de gran importancia, ya que pueden influir sobre el enfoque clínico, el tratamiento y las estrategias preventivas a tomar, además de tener una gran importancia pronóstica⁶³.

Entre las causas de la IC destacan, sobre todo, la hipertensión arterial (HTA) y la enfermedad coronaria. El riesgo relativo de mortalidad por IC es mayor en el infarto agudo de miocardio que en la hipertensión. Sin embargo, ésta última es mucho más prevalente, siendo el factor de riesgo que da origen a alrededor del 50 % de los casos de IC en nuestro medio¹⁵.

Desde un punto de vista metodológico y didáctico, se pueden distinguir tres tipos o formas de causas de IC. En primer lugar, tendríamos las causas predisponentes o factores de riesgo. Posteriormente, hablaríamos de los determinantes. Por último, tendríamos los factores o causas precipitantes⁶⁴. Veremos cómo algunos factores, como la cardiopatía isquémica o la hipertensión arterial, pueden influir en la etiología de la IC de diferentes formas.

2.1. Factores de riesgo o causas predisponentes

Los *factores de riesgo o causas predisponentes* son marcadores cuya presencia se correlaciona con la aparición de IC. Por tanto, pueden también estar presentes en pacientes que no hayan desarrollado cardiopatía. En función de su grado de influencia, se dividen en tres subtipos: etiológicos, probablemente etiológicos y no etiológicos⁶⁵.

2.1.1. Factores de riesgo etiológicos: la cardiopatía isquémica

Los *factores de riesgo etiológicos* son aquellas alteraciones estructurales, congénitas o adquiridas, en las que se produce una afección de los vasos periféricos, la circulación coronaria, el miocardio, el endocardio, el pericardio o las válvulas cardiacas, cuyo resultado es una alteración fisiológica del corazón. El principal de estos factores es la *cardiopatía isquémica*, que es responsable de alrededor del 25 % de los casos de IC en países occidentales⁶⁶, afectando sobre todo a varones. A mucha distancia en lo que a prevalencia se refiere, otros factores etiológicos predisponentes son las cardiopatías congénitas y la miocardiopatía dilatada.

En el caso de la cardiopatía isquémica, el infarto agudo de miocardio es la principal causa directa de IC, cuyo riesgo puede llegar a ser hasta 20 veces mayor que en población general tras el infarto, incrementándose hasta 10 veces durante el primer año.

2.1.2. Causas predisponentes probablemente etiológicas: la hipertensión arterial

Entre las *causas predisponentes probablemente etiológicas*, es decir, entre aquellas en las que se encuentra una asociación con la incidencia de IC, pero no se ha demostrado de forma fehaciente una relación causal, destaca la presencia de la HTA⁶⁷, que es especialmente prevalente en mujeres y en individuos de raza negra. Acorde con los datos del estudio Framingham⁶⁸, podemos decir que el riesgo de aparición de fallo cardiaco se multiplica por dos cuando existe una HTA ligera, llegando a cuadruplicarse cuando las cifras se elevan por encima de los 160/95 mm Hg. La hipertrofia ventricular izquierda, causada principalmente por la HTA, implica un riesgo relativo 17 veces mayor de padecer IC que el de la población normal, actuando como un

factor de riesgo por sí misma. Es destacable que la elevación de la presión arterial sistólica supone un incremento de riesgo de aparición de IC mayor que la presión arterial diastólica, en una proporción de 2 a 1.

Otras causas predisponentes probablemente etiológicas serían la diabetes mellitus (DM) y la fiebre reumática. Así, el riesgo de IC en mujeres diabéticas es hasta 5 veces superior al de las no diabéticas. Hay que tener en cuenta que la DM influye en la aparición de la cardiopatía isquémica, también actuando junto a otros factores, como la propia HTA o la dislipemia.

2.1.3. Causas predisponentes no etiológicas

Entre las causas predisponentes no etiológicas –cuando no existe una relación causa-efecto directa con la IC– se encuentran la edad avanzada, el sexo masculino, la obesidad, la capacidad vital reducida, el tabaquismo, la proteinuria, la cardiomegalia y alteraciones electrocardiográficas como el bloqueo de rama izquierda y los cambios en la repolarización ventricular⁶⁹.

Como hemos visto anteriormente, se estima que a partir de la cuarta década de vida, se duplica cada 10 años el riesgo de padecer IC, llegando esta enfermedad a tener una prevalencia del 8 % entre los mayores de 85 años¹⁵. El consumo de tabaco es un factor de riesgo de aparición de cardiopatía isquémica. La obesidad, por su parte, supone un aumento del trabajo cardíaco, además de favorecer la aparición de HTA, DM y alteraciones en el metabolismo lipídico. El consumo moderado de alcohol podría ser un factor protector.

Recientemente se han encontrado evidencias de que los niveles elevados de homocisteína en sangre, la presión del pulso y algunos marcadores inflamatorios como la interleucina 6, la proteína C reactiva y el factor de necrosis tumoral alfa se asocian a un mayor riesgo de desarrollo de IC¹⁴.

2.2. Causas determinantes de insuficiencia cardíaca

Las *causas determinantes*⁶⁸ de IC son las que modifican los mecanismos reguladores de la función ventricular. Se clasifican en alteraciones miocárdicas primarias y secundarias, sobrecargas hemodinámicas, defectos de llenado ventricular, disinergia ventricular y alteraciones del ritmo cardíaco.

Existen *tres causas de miocardiopatía primaria*: la miocardiopatía dilatada idiopática, la miocardiopatía hipertrófica y la miocardiopatía restrictiva. La primera de ellas aparece en ambos sexos, puede conllevar, como forma más frecuente, una disfunción del ventrículo izquierdo, si bien puede aparecer una dilatación de todas las cámaras cardíacas. Se desconocen sus factores etiológicos o mecanismos patógenos. En algunos casos se han descrito antecedentes de miocarditis viral o procesos autoinmunitarios. Los estudios han revelado la presencia de factores familiares y genéticos hasta en el 20 % de estos pacientes⁶⁸. La miocardiopatía hipertrófica es de origen genético en muchos casos, presentando una herencia de carácter autosómico dominante. Por su parte, la miocardiopatía restrictiva supone una alteración de la distensibilidad cardíaca, siendo la menos frecuente de las tres.

La *alteración miocárdica secundaria* más frecuente es la que se debe a los cambios originados por la cardiopatía isquémica, ocasionados por infarto de miocardio, isquemia crónica, aneurisma ventricular o disfunción valvular mitral secundaria a isquemia. Otras causas son de origen infeccioso (miocarditis viral, toxoplasmosis o enfermedad de Chagas, entre otros), tóxico (alcohol, cocaína, plomo, cobalto o mercurio), farmacológico (adriamicina, cloroquina, ciclofosfamida, zidovudina, etc.), carencial (tiamina, selenio, carnitina), inflamatorio (enfermedades del colágeno, sarcoidosis, autoinmunitarias), metabólico (alteraciones tiroideas, DM, alteraciones en el metabolismo del calcio o del fósforo, enfermedad de Cushing o feocromocitoma) o neuromusculares (enfermedades de Duchenne, Becker, Steinert o Friedreich).

La *sobrecarga hemodinámica* puede deberse a un incremento de presión, como el que se produce por la HTA y la estenosis aórtica en las cavidades izquierdas o el que se da en cavidades izquierdas a causa de la hipertensión arterial pulmonar (como en el cor pulmonale) y la estenosis pulmonar. Otros mecanismos que derivan en IC pueden ser la sobrecarga de volumen, la hipervolemia, las insuficiencias valvulares izquierdas o derechas, la comunicación interventricular o interauricular o la persistencia del ductus arterioso. Prestaremos más atención a estos mecanismos en el apartado de fisiopatología.

La IC también puede aparecer por alteraciones del ritmo cardíaco (taquicardia, bradicardia o asincronismo auricular), por aneurismas ventriculares o por diferentes situaciones en las que se altera el llenado ventricular, tales como la obstrucción del tracto de entrada al ventrículo, la hipovolemia, el taponamiento cardíaco, la constricción pericárdica, las masas intracardiacas o las alteraciones de la distensibilidad secundarias a la hipertrofia ventricular.

2.3. Causas precipitantes de descompensación

Las causas precipitantes⁶⁷ son aquellos factores que producen una descompensación aguda de IC, tanto en pacientes con diagnóstico previo como sin él, si bien estos últimos tendrán algún tipo de cardiopatía estructural subyacente que les predisponga. Los precipitantes pueden ser de origen cardíaco o extracardiaco. En el primer grupo se encuentran las arritmias, el infarto agudo de miocardio y los fármacos inotrópicos negativos. Entre los segundos destacan las infecciones respiratorias, los antiinflamatorios no esteroideos, el incumplimiento terapéutico o las transgresiones dietéticas, el tromboembolismo pulmonar, el estrés, la anemia, las enfermedades intercurrentes, las intervenciones quirúrgicas y los hábitos tóxicos.

3. FISIOPATOLOGÍA DE LA INSUFICIENCIA CARDIACA

A la situación de IC se llega mediante la alteración del normal funcionamiento cardíaco y circulatorio. En este apartado serán descritos los principios fisiológicos relacionados con el corazón y el sistema circulatorio.

3.1. El ciclo cardíaco

El ciclo cardíaco es la sucesión de eventos temporales mecánicos que se producen en el corazón. A grandes rasgos, son tres los episodios básicos que se producen en el ciclo cardíaco. En primer lugar tiene lugar la contracción, seguida posteriormente de la relajación y el llenado ventricular. La contracción corresponde a la fase de sístole cardíaca, mientras los otros dos eventos constituyen la diástole⁷⁰.

El ciclo mecánico cardíaco se inicia, según el consenso establecido, al final de la diástole ventricular, justo antes del comienzo de la **contracción** sistólica. Cuando ésta empieza, se produce un rápido incremento de la presión intraventricular que, una vez supera la presión auricular, determina el cierre de la válvula auriculoventricular mitral en el corazón izquierdo o la tricúspide en el corazón derecho. Posteriormente, entre el cierre de esta válvula y la apertura de las válvulas semilunares (aórtica en el corazón izquierdo y pulmonar en el corazón derecho), se pasa a una fase de contracción

isovolumétrica, esto es, un aumento de la presión de la cámara ventricular sin cambios en el volumen. Debido a la diferencia de presiones, la contracción isovolumétrica es más corta en el ciclo derecho que en el izquierdo, por lo que se inicia antes la eyección del ventrículo derecho que la del ventrículo izquierdo.

Una vez se abre la válvula semilunar, se produce la fase de eyección rápida. Tras ésta, disminuye bruscamente la presión ventricular, hasta que se da el cierre de la válvula. Es lo que se conoce como fase de **relajación** ventricular. Al inicio de la misma, pese a que la presión del ventrículo es ya menor que la de la aorta o la arteria pulmonar, se sigue produciendo flujo eyectivo, gracias al retroceso elástico de la arteria. La fase de eyección rápida y lenta termina antes en el ventrículo izquierdo que en el derecho y la válvula aórtica se cierra antes que la pulmonar. Tras cerrarse la válvula semilunar y antes de abrirse la válvula atrioventricular, estaremos en una fase de relajación isovolumétrica.

El **llenado** se inicia rápidamente al abrirse la válvula atrioventricular, contribuyendo activamente a la relajación ventricular. A medida que se equilibra el gradiente de presión entre la aurícula y el ventrículo, la velocidad disminuye, comenzando la fase de diástasis. La sístole auricular determina una contribución adicional, que, en condiciones fisiológicas, representa apenas un 15-20% del volumen total, una proporción que aumenta en situación de alto gasto, como el ejercicio físico intenso o un síndrome febril, o en aquellos estados patológicos que implican una alteración del llenado ventricular, como es el caso de la miocardiopatía hipertrófica o la estenosis mitral o tricuspídea.

3.2. Precarga y postcarga

La función de la bomba cardíaca depende de la precarga, la postcarga, de la contractilidad del miocardio y de la frecuencia cardíaca. Por tanto, el volumen sistólico, es decir, la eyección que se produce en cada latido, viene determinado, además de por el estado de contractilidad del músculo miocárdico, por la precarga y la postcarga, siendo directamente proporcional a la primera e inversamente proporcional a la segunda⁷¹.

La **precarga** puede definirse como la fuerza por unidad de superficie que va a contribuir a la elongación en diástole del músculo cardíaco. Para su cálculo se han propuesto distintas variables que pueden ser representativas de su valor, si bien cada una de ellas tiene importantes limitaciones. Entre las mismas se encuentran la presión fin de diástole, la presión de llenado ventricular, el diámetro de fin de diástole o el volumen de fin de diástole. Unas relativas a la presión y otras al volumen.

Para algunos autores, la precarga es el grado de estiramiento del sarcómero existente al final de la diástole⁶⁷. De acuerdo con la Ley de Laplace, a mayor radio de la cavidad mayor será la precarga. Así, la dimensión de fin de diástole, es decir, el volumen, indicaría el grado de precarga con mayor precisión que la presión interna de la cámara⁷². Mientras, para otros autores, es la fuerza o estrés de pared la que estima de manera más exacta la precarga⁷³.

La **postcarga**, medida por lo general al final de la sístole, es la fuerza que el músculo cardíaco debe enfrentar en la sístole, lo que genera un estrés sobre la unidad de superficie de la pared del corazón. Así, la postcarga sería la presión que necesitaría el ventrículo para abrir la válvula aórtica y permitir la eyección del volumen sistólico, siendo más elevada a mayor presión aórtica.

Los cambios en la postcarga repercuten directamente en la precarga. Así, el incremento de la primera implica un aumento de presión por parte del ventrículo, disminuyendo la velocidad de eyección e incrementándose consecuentemente el volumen de fin de sístole (VFS). Esto último, unido al retorno venoso, ocasiona un incremento del volumen fin de diástole (VFD), determinante de la precarga.

La **contractilidad** del músculo cardíaco viene regulada por tres mecanismos⁷⁴: el estiramiento muscular, la frecuencia cardíaca y sus propiedades intrínsecas. La ley formulada por Starling en 1918 establece que a mayor volumen del corazón (mayor estiramiento), mayor es la energía necesaria para su contracción. Por su parte, Bowditch describió que el aumento en la frecuencia cardíaca incrementa progresivamente la fuerza de la contracción, mientras que la disminución produce efecto inverso. Este fenómeno probablemente se deba al incremento del calcio intracelular, como consecuencia del desbordamiento de la capacidad de la bomba Na-K ATPasa y el mayor intercambio reverso de Na/Ca. Además, el músculo cardíaco está bajo influencia neurohormonal, como veremos más adelante.

El **consumo miocárdico de oxígeno** se ve alterado por los cambios en el volumen sistólico. El metabolismo energético requiere oxígeno. El consumo del mismo es igual a la multiplicación del flujo coronario por la cantidad de oxígeno extraído de la sangre, es decir, por la diferencia arteriovenosa de oxígeno. Este consumo se incrementa como consecuencia del aumento de la frecuencia cardíaca, la precarga, la postcarga y la contractilidad.

3.3. Bases celulares de la contracción cardiaca

El miocardio está constituido en un 70 % por una red ramificada de células musculares especializadas conocidas como cardiomiocitos, los cuales, rodeados y sostenidos por fibras colágenas, se agrupan en paquetes conocidos como miofibras. El 50 % del volumen de los cardiomiocitos lo ocupan las miofibrillas, encargadas de la función de contracción. A su vez, las mitocondrias ocupan entre un tercio y un cuarto del volumen de estas células musculares cardíacas⁶⁴ (figura 5).

Las miofibrillas o miofilamentos de los cardiomiocitos se distribuyen en haces y se organizan en sarcómeras, una serie de subunidades que se repiten en serie. Existen dos tipos de filamentos en las sarcómeras, los finos y los gruesos. La superposición o no de los mismos determina la existencia de dos bandas diferenciadas, lo que da lugar al aspecto estriado del músculo cardíaco cuando es observado al microscopio óptico. Así, tenemos las bandas oscuras A, en las que se superponen filamentos finos y gruesos, y las bandas claras I, en la que sólo se encuentran los finos. En el centro de cada banda A hay una línea conocida como M, en la que sólo hay filamentos gruesos y que es la parte central de la sarcómera. En la parte central de cada banda I hay una línea oscura Z, que es el punto de unión entre los filamentos finos de una sarcómera con los de la adyacente. Por tanto, una sarcómera es el espacio que se establece entre dos líneas Z.

ORGANIZACIÓN DE LA FIBRA MUSCULAR

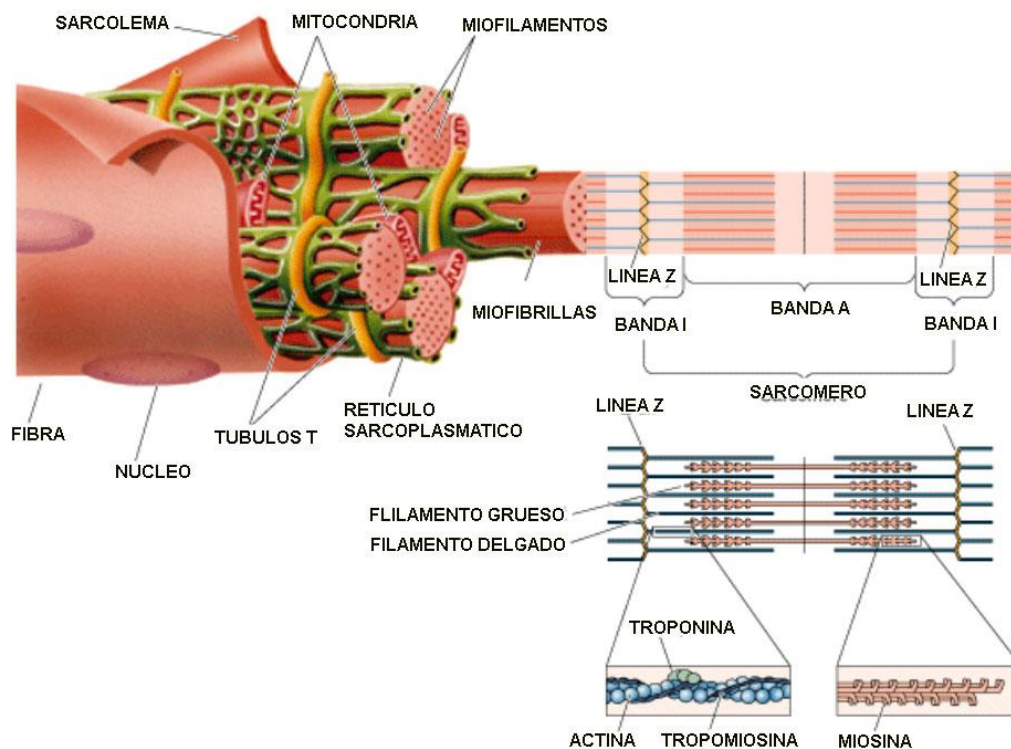


Figura 5. Organización de la fibra muscular.

3.4. Bases moleculares de la contracción cardíaca

Los filamentos finos de las sarcómeras están compuestos de una doble hélice de actina y de otros dos tipos de proteínas, la tropomiosina y las troponinas (T, C e I). Los filamentos gruesos se componen principalmente de miosina, una proteína de alto peso molecular que presenta una parte alargada y otra globular con actividad ATPasa, que se conoce como la cabeza de la miosina.

En la fase de contracción muscular cardíaca no se va a producir una alteración en la longitud de estos filamentos, sino una interacción entre ambos tipos, finos y gruesos, particularmente un acoplamiento entre la actina y las cabezas de miosina, que deslizará unos filamentos sobre otros produciendo un acortamiento de la sarcómera⁶⁴.

Así, en situación de reposo, la tropomiosina situada en los filamentos finos impide la interacción entre actina y miosina. Con la despolarización celular se produce un aumento de los niveles de calcio intracelular. Este ion se une a la troponina C, que a su vez interacciona con la troponina T. El complejo resultante moviliza a la troponina I (inhibidora) y se induce un cambio

conformacional de la tropomiosina, que deja al descubierto los sitios donde se unirán las cabezas de la miosina. El acoplamiento de éstas a la actina, seguido de su flexión, origina un desplazamiento de los filamentos finos hacia el centro de la banda A, con el consecuente acortamiento de la sarcómera que ocasiona la contracción muscular.

Por último, se produce la unión de una molécula de ATP a la cabeza de miosina, lo que induce un cambio configuracional que implica la liberación de su unión con la actina. La hidrolización del ATP por parte de la cabeza de miosina permite una ulterior unión con la siguiente unidad de actina, comenzando así un nuevo ciclo. Cada contracción supone la unión y disociación repetida de la actina y la miosina, originando el acortamiento o contracción muscular.

La entrada del ion calcio se inicia a raíz de la despolarización, permitiendo la llegada al citosol de una pequeña cantidad de este ion a través de los canales tipo L o dihidropiridínicos. Esta entrada es insuficiente para iniciar una contracción, pero incide en el retículo sarcoplasmático, permitiendo una salida masiva del calcio iónico almacenado en éste. Esta salida de Ca^{2+} es posible gracias a la apertura de los receptores ryanodínicos (RYR)⁷⁵.

La bomba de calcio iónico del retículo sarcoplasmático es la Ca^{2+} -ATPasa, denominada también SERCA (Sarco endoplasmic Reticulum Calcium). La isoforma 2a es la que se expresa en el tejido cardiaco. El calcio está almacenado en las cisternas del retículo y la SERCA2a tiene un papel fundamental en el control de la contractilidad, regulando la cantidad de calcio disponible en el citosol. El calcio entra en el citosol para iniciar la contracción, pero luego debe ser retirado para permitir la relajación⁷⁶. La mayor parte, aproximadamente el 70-80 %, es recogido por la SERCA2a, es decir, enviado de vuelta al RS, mientras que el resto se expulsa fuera de la célula a través del intercambiador $\text{Na}^{+}/\text{Ca}^{2+}$. Accesoriamente, contribuyen a dicha expulsión los canales lentos de calcio. La recaptación del calcio iónico por parte del RS está reducida en la IC, lo que se ha visto tanto en modelos experimentales como en la miocardiopatía dilatada⁷⁷ (figura 6).

Existen dos tipos de procesos que pueden intervenir en la contracción y relajación de los cardiomiocitos. En primer lugar, aquellos que alteran la disponibilidad del calcio citoplasmático libre; así, en el miocito hipertrofiado se observan diversas alteraciones celulares y moleculares, que implican la reducción de los almacenes de calcio, una tasa disminuida de reabsorción del mismo por las SERCA2a o una reducción de la cantidad de estos receptores⁷⁸. En segundo lugar, aquellos procesos que modifican la respuesta al calcio iónico de los filamentos⁷⁹. Esta sensibilidad puede verse afectada por la acidosis, por la reducción de longitud del sarcómero y por la fosforilación

de la troponina I por la Proteína Kinasa A (en un contexto de estimulación betaadrenérgica, mecanismo compensador de la IC)⁸⁰.

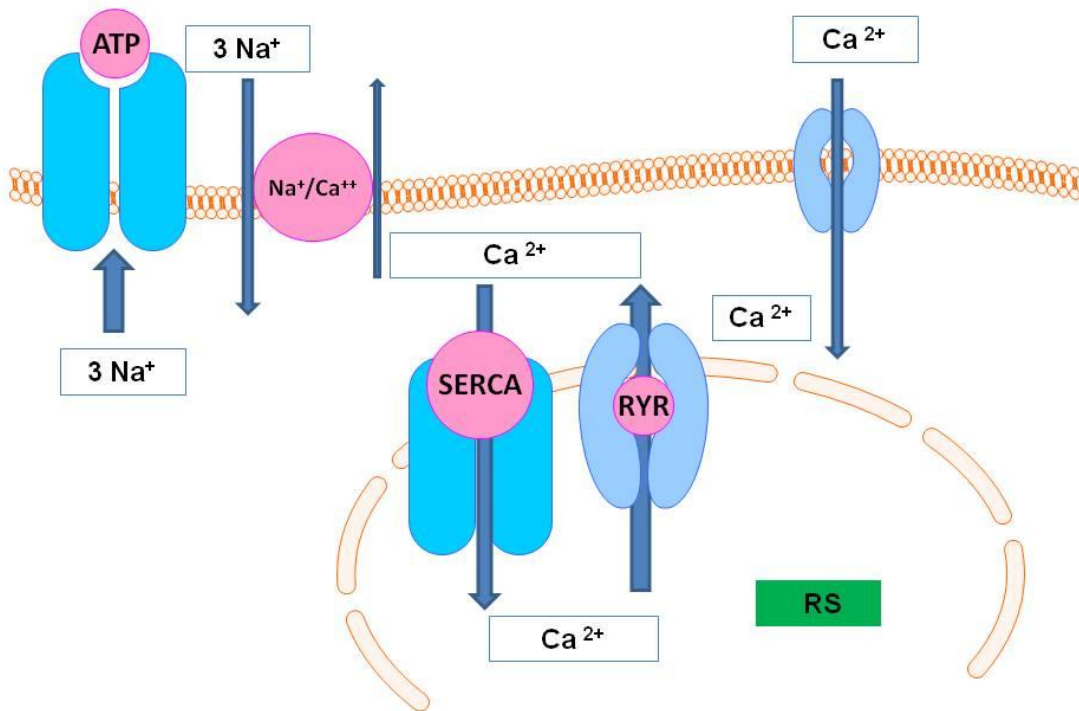


Figura 6. El ion calcio entra en el citosol a través de los canales L e incide sobre el Retículo (RS) permitiendo una gran salida a través de los canales RYR. Posteriormente, es retirado por la bomba $\text{Na}^+/\text{Ca}^{++}$ de la membrana y, sobre todo, por el receptor SERCA del RS.

3.5. Función cardíaca anormal: el suceso inicial

El suceso inicial es la afectación primaria que finalmente desembocará en el establecimiento del síndrome de insuficiencia cardíaca. Este acontecimiento es, en muchas ocasiones, difícil de identificar ya que puede deberse al daño producido a través del tiempo a consecuencia de cargas sostenidas, como las derivadas de una hipertensión arterial mal controlada o a una valvulopatía. En otros casos es fácilmente reconocible, como cuando se produce una disrupción anatómica que genera perturbaciones funcionales de magnitud en un corazón previamente sano, como sería el caso de un síndrome coronario agudo con infarto de miocardio extenso que ocasione un deterioro severo de la función sistólica. Todo se ve además condicionado por la participación de

factores modificadores, como las enfermedades intercurrentes y desencadenantes diversos, sin contar con las predisposiciones o factores genéticos.

El tipo de adaptación del corazón depende de la naturaleza y características de este evento inicial. Si se trata de una hipertensión arterial mal controlada o mantenida en el tiempo, la respuesta será progresiva ante una sobrecarga crónica de presión, volumen o ambas. En cambio, en el caso de la enfermedad coronaria, la adaptación debe ser rápida, mediante el desencadenamiento de una activación precoz y mantenida de los sistemas neurohormonales y el cambio rápido estructural cardíaco que sirva para dar respuesta a la pérdida brusca de una parte importante de la masa ventricular. A pesar de los diferentes mecanismos de inicio y adaptación, los estadios finales de la IC pueden ser comunes⁶⁴.

3.6. Mecanismos de compensación en insuficiencia cardíaca

Tras el suceso inicial, el paciente puede permanecer en muchas ocasiones asintomático. Así, la disfunción ventricular asintomática es una situación frecuente en la población, con una prevalencia similar a la de pacientes con síndrome clínico de IC.

Una vez que se produce la disminución para adaptar el gasto cardíaco a las necesidades del organismo, entran en juego los mecanismos de compensación, los cuales constituyen una respuesta estereotipada encaminada a mantener la perfusión sanguínea de los órganos diana mediante una serie de cambios neurohormonales, mecanismos que también estarán implicados en el desarrollo fisiopatológico (figura 7).

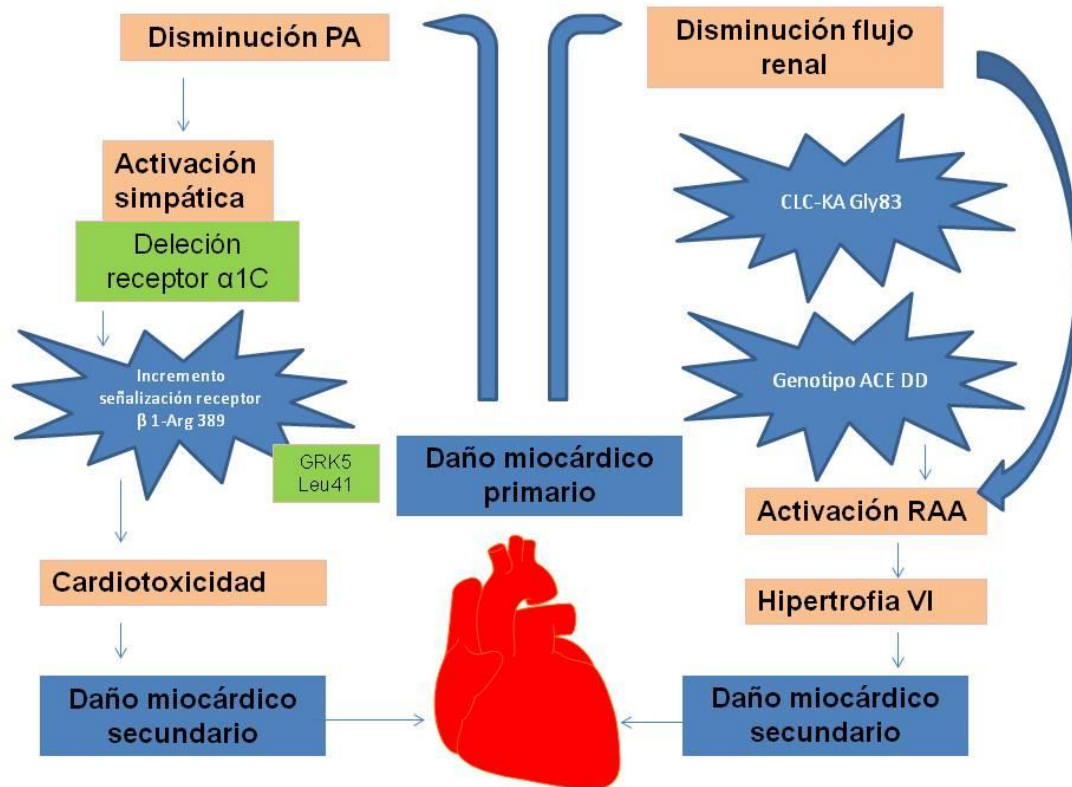


Figura 7. Efectos de los polimorfismos en los mecanismos de compensación neurohormonal⁹⁹

Estas anomalías neurohormonales condicionan tanto la clínica como el pronóstico de la IC. Según la hipótesis fisiopatológica de Packet, “la IC progresa porque sistemas neurohormonales activados por el daño inicial al corazón ejercen un efecto perjudicial sobre la circulación. El efecto se presenta porque la activación neurohormonal incrementa las anomalías hemodinámicas de la IC o porque tal activación ejerce un efecto tóxico directo sobre el miocardio”⁸¹.

Según la teoría hemodinámica, la IC progresa porque el estrés circulatorio que se inicia tras el daño al corazón condiciona un efecto perjudicial sobre el conjunto del sistema cardiovascular. De esta manera, cualquier pérdida funcional o estructural de miocardio originaría un aumento de la presión o del volumen de fin de diástole como forma de mantener el volumen sistólico cuando disminuye la Fracción de Eyección. El mecanismo compensador conllevaría a que las mayores cargas acabarían afectando finalmente a la función cardíaca mediante un remodelado o deformación ventricular y el desarrollo de la alteración estructural que supone la fibrosis.

3.6.1. Activación del Sistema Nervioso Simpático^{82, 83, 84}

La lesión miocárdica produce una disminución del volumen minuto, consecuencia de la alteración funcional de la bomba cardíaca; es decir, un fallo funcional sistólico. La disminución del volumen minuto produce una disminución de la estimulación sobre los barorreceptores aórticos y carotídeos, inhibidores del Sistema Nervioso Simpático. La activación del mismo, que se produce como consecuencia de la situación de bajo gasto, genera la liberación al medio de su neurotransmisor, la noradrenalina, con los consecuentes aumentos de la frecuencia y el inotropismo cardíacos. Además, se produce una vasoconstricción arterial, que condiciona una redistribución del flujo sanguíneo desde la circulación periférica hacia la central. La estimulación noradrenérgica estimula que a nivel renal aumente la liberación de renina y se favorezca la retención de sodio.

La vasoconstricción producida por la activación simpática ha sido considerada el eje de la fisiopatología de la IC. La vasoconstricción y redistribución del flujo sirven para conseguir una mayor utilidad del volumen circulatorio sanguíneo.

La hiperactividad simpática de la IC es un fenómeno precoz, siendo detectable en estadios iniciales de la enfermedad, como en las clases funcionales I y II de la NYHA. Afecta a las circulaciones cutánea, renal, cerebral y muscular, sin observarse cambios en la circulación dermatológica.

La noradrenalina tiene efectos tóxicos directos sobre el músculo cardíaco. Debido a la estimulación simpática se produce taquicardia, una respuesta que trata de compensar la bajada del volumen minuto, pero que a la larga es potencialmente perjudicial, tanto por el mayor coste energético que supone como por la alteración hemodinámica derivada de la disminución del llenado ventricular. Además, al generarse la actividad simpática se observa una regulación de la célula cardiomiocítica que tiende a protegerse disminuyendo la expresión de los receptores adrenérgicos de membrana tipo B1. Este mecanismo protector del miocito tiene como principal implicación una disminución de la capacidad de señalamiento necesaria para la función contráctil.

3.6.2. Activación del Sistema Renina-Angiotensina⁸⁵

La acción de la disminución del flujo de la arteria aferente del glomérulo renal, junto a la estimulación simpática, sirve de estímulo para la producción de Angiotensina II. Entre las acciones principales del Sistema Renina-

Angiotensina se incluyen la de regular la presión arterial (PA), el tono vascular y la volemia, además de facilitar la transmisión simpática y tener un papel en la remodelación ventricular del infartado y del hipertenso, así como en la remodelación vascular.

La Angiotensina II inhibe mediante retroalimentación negativa la liberación de renina y estimula al Sistema Nervioso Simpático (SNS) –a través de diferentes núcleos ubicados en el hipotálamo y el bulbo, la médula espinal, los ganglios simpáticos y las terminaciones nerviosas –; además, inhibe la función barorrefleja. Su actividad a nivel central genera efectos sobre el volumen minuto y la presión arterial⁸⁶. A través de la Angiotensina II se favorece la liberación de Aldosterona y Vasopresina. La primera retiene sodio y agua y la segunda impide también la eliminación de agua, además de tener un marcado efecto vasoconstrictor. A nivel endotelial, la angiotensina II estimula a la NADPH, participante en el estrés oxidativo.

3.6.3. El aumento del retorno venoso

La retención hidrosalina producida por la aldosterona y la vasopresina determina un incremento de la volemia, lo que ocasiona una mayor precarga y, como hemos visto, una mayor distensión de las fibras miocárdicas, produciéndose, de acuerdo con la Ley de Frank-Starling, un aumento de la fuerza contráctil.

La mayor congestión circulatoria venosa activa a los receptores venosos cardiopulmonares y los mecanorreceptores ventriculares, los cuales tienden a inhibir el eje renina angiotensina y la respuesta simpática. Esta congestión es el resultado del aumento de la volemia que ha sido producido para mantener la presión de llenado. El aumento de volumen circulante se establece de forma progresiva y muchas veces silenciosa⁸⁷, iniciándose la congestión poco antes de la aparición del cuadro clínico marcado. La congestión venosa a nivel pulmonar se hace evidente por el aumento de la presión capilar pulmonar enclavada, que activa mecanismos reflejos que inhibirán al sistema simpático, disminuirán la liberación de vasopresina, produciéndose diuresis acuosa, y aumentarán la secreción de pépticos natriuréticos. La elevación de la presión venosa central, además de determinar la aparición de signos clínicos, como el reflejo hepatoyugular, produce una alteración directa de la función renal⁸⁸.

3.6.4. *La hipertrofia ventricular y la contractilidad*^{89, 70, 71, 72, 74}

El aumento del inotropismo cardiaco durante la IC es secundario a la activación simpática y al estiramiento miocítico favorecedor del llenado ventricular (Ley de Frank-Starling). Tras la alteración aguda, a la dilatación inicial (secundaria a la sobrecarga hemodinámica rápidamente instaurada), le sigue una hipertrofia o remodelación ventricular que contribuye a alcanzar una mayor fuerza contráctil.

La HV es, por tanto, la consecuencia del aumento de masa muscular que servirá para el manejo de mayores cargas de presión y volumen; y es secundaria a los cambios estructurales miocárdicos y geométricos de las cámaras. La HV compensa la sobrecarga y mejora la contractilidad cardiaca, pero a expensas de un aumento de la elastancia ventricular y de una mayor probabilidad de eventos isquémicos.

La contractilidad viene determinada por la presencia citoplasmática del ion calcio. En la IC se observa un aumento de su concentración diastólica, lo que se debe probablemente a un trastorno en la expresión de la bomba SERCA2a o a la activación de su inhibidor.

3.6.5. *La función endotelial*^{90, 91}

El endotelio vascular regula numerosos procesos a través de las llamadas sustancias vasomotoras. En la IC se observa de forma temprana una disminución de la función endotelial, lo que implicaría una disminución de la perfusión de los órganos y una mayor progresión patológica. La rigidez aórtica, que implica una disminución de la tolerancia al ejercicio, puede estar relacionada con la disfunción endotelial y con la alteración en la liberación del óxido nítrico (NO), sustancia vasomotora de importante efecto vasodilatador que regula el consumo miocárdico de oxígeno y cuyos efectos disminuyen en la IC.

Otras funciones autocrinas de las sustancias vasomotoras como el NO son las antiescleróticas, las antiapoptóticas, las antiinflamatorias y las antioxidativas. Entre las funciones paracrinas destacan la inhibición de la agregación plaquetaria y la proliferación de células musculares lisas vasculares, además de la remodelación vascular positiva.

En la descompensación aguda de IC se produce una elevación de marcadores inflamatorios y un aumento del estrés oxidativo y nitrosativo que implicaría una alteración de la biodisponibilidad del NO.

3.6.6. *El papel de las citoquinas*⁹²

Las citoquinas son moléculas glucoproteicas de pequeña masa secretadas por células de diversos tejidos en respuesta a estímulos diversos. Actúan de forma autocrina y paracrina, como mediadores de interacciones celulares a través de receptores superficiales específicos. En la IC desempeñan un rol trascendental las citoquinas proinflamatorias –tales como el Factor de Necrosis Tumoral Alfa, las Interleucinas 1 y 6 y el Interferón Gamma–, que favorecen la sobreproducción de radicales libres y apoptosis miocítica. Así, la activación de las citoquinas puede desembocar en efectos perjudiciales sobre la progresión de la IC. De hecho, la hipótesis del papel fisiopatológico de las citoquinas propone que dicha progresión es el resultado de los efectos tóxicos de las citoquinas sobre el corazón –afectando a la reactividad tisular e interfiriendo en la contractilidad miocárdica– y la circulación periférica.

3.6.7. *Péptidos natriuréticos*⁹³

Los péptidos natriuréticos se liberan por el estímulo de la congestión circulatoria sobre los receptores de las aurículas y los ventrículos. Estos péptidos tienen un efecto diurético y vasodilatador que trata de contrarrestar el incremento de volumen sanguíneo circulante y la vasoconstricción, contribuyendo de forma importante al mantenimiento de la estabilidad circulatoria, con un auténtico efecto deplecionador de volumen y antihipertensivo. También tienen un efecto directo a nivel del miocárdico, inhibiendo la fibrosis y la hipertrofia del mismo.

4. GENÉTICA DE LA INSUFICIENCIA CARDIACA

Los genes influyen en la etiología y la fisiopatología de prácticamente cualquier enfermedad, incluyendo la patología del sistema cardiovascular. Mutación y polimorfismo son palabras sinónimas. Se definen como la

coexistencia en una población de dos variables o alelos de un mismo gen, el natural y el mutante.

Suele hablarse de mutaciones patogénicas cuando los cambios alteran la función de una proteína y cuando la prevalencia poblacional del cambio genético es baja, por lo general menos del 1 % de la población. Por el contrario, las mutaciones se denominan polimorfismos cuando la prevalencia de la variación es alta y la afectación funcional es modesta, mínima o inexistente, siendo la suma de varios polimorfismos desfavorables la que puede facilitar el desarrollo o progresión de una patología, y siempre interactuando con el ambiente.

La existencia de tendencias familiares en la prevalencia de remodelado cardiaco y en el riesgo de desarrollo de IC hace sospechar la presencia de un papel atribuible a factores genéticos^{94, 95}. En el estudio genético de las enfermedades cardiovasculares, las tendencias iniciales implicaban el “screening” de mutaciones monogénicas raras que causaban cardiomiopatías o arritmias de origen familiar. Sin embargo, durante los últimos años las investigaciones se han centrado en la identificación de factores genéticos que influyan en la respuesta a los tratamientos farmacológicos⁹².

Existe una dificultad añadida a la hora de caracterizar a los factores genéticos implicados en el desarrollo de IC debido a la naturaleza multifactorial del fallo cardiaco, lo que implica que, muchas veces, las variaciones genéticas se superponen con los implicados en la aterosclerosis, la hipertensión arterial o la cardiopatía isquémica.

Los estudios de las enfermedades poligénicas pueden realizarse mediante el rastreo de todo el genoma utilizando plataformas de genotipado o a través de la investigación de algunos genes seleccionados por estar implicados en mecanismos fisiopatológicos, los que se conocen como genes candidatos. Así, las investigaciones realizadas en el ámbito de la IC han identificado algunas de estas variantes genéticas, implicadas en la modificación del riesgo de progresión de la enfermedad^{96, 97}, buscando genes candidatos entre aquellos implicados en los sistemas de control de homeostasis cardiovascular y entre los que han mostrado resultados en modelos animales.

Es probable que las pruebas individuales genéticas tengan muy pronto un gran impacto en el manejo de pacientes con IC, optimizándose los tratamientos farmacológicos en función de la susceptibilidad individual a los mismos a fin de asegurar una mejor respuesta y minimizar los efectos adversos. Para contribuir a un correcto y óptimo desarrollo de programas de tratamiento y prevención individualizados, las variantes alélicas de riesgo para IC tendrán que ser tenidas en cuenta, pero siempre junto a los factores de riesgo clínico tradicionales⁹⁸ que ya hemos visto.

Actualmente conocemos que la base patogénica de cardiopatías como la miocardiopatía hipertrófica o la dilatada se encuentra en la mutación de un gen único⁹⁹. Sin embargo, la importancia de los factores ambientales y de otro tipo de factores genéticos hace que estos pacientes tengan manifestaciones clínicas muy diversas, lo que implica una gran limitación a la importancia clínica de la existencia de estas mutaciones únicas¹⁰⁰.

4.1. Aspectos genéticos de la insuficiencia cardiaca

Algunas miocardiopatías familiares están causadas por la mutación de un solo gen (en algunos casos, producidas por la acción combinada de unas pocas mutaciones¹⁰¹). Sin embargo, en la mayoría de los casos de IC la etiología es más compleja y la genética no es el principal factor causal. Influyen, por tanto, las condiciones ambientales y clínicas del paciente. Los resultados que aporta el estudio Framingham nos hablan de un riesgo relativo de 1,69 si uno de los padres tiene IC, que asciende al 1,92 cuando ambos progenitores padecen la enfermedad. Se ha establecido que la presencia de IC parental supone el 18 % del riesgo de desarrollo de IC¹⁰². Así, la herencia mendeliana (autosómica dominante) de las cardiomiopatías familiares difiere de forma clara de los modos de herencia que se dan la mayoría de pacientes afectados por IC.

4.1.1. Variaciones en el número de copias de ADN

Las variaciones en el número de copias de DNA (CNV) afectan a secciones grandes de ADN, de más de 1 kilobase. Estas CNV son estables y heredadas en la mayor parte de los casos, pero en algunas ocasiones aparecen espontáneamente en secuencias repetidas que suponen un caldo de cultivo para la recombinación genética. Las CNV pueden contribuir a la aparición de enfermedades debido a que aumenta la expresión de uno o más genes. Sin embargo, los mecanismos de compensación de dosis de gen influyen para que esta expresión sea sólo en una pequeña fracción^{103, 104}.

La posibilidad de utilizar secuenciación completa del genoma hace posible buscar CNVs implicadas o asociadas con enfermedades cardiovasculares. Así, se ha descrito una alteración en el cromosoma 6 que implica una disminución de expresión de la endotelina-1 (EDN1)¹⁰⁵.

4.1.2. Anomalías en el Pre RNA mensajero

La escisión de secuencias intrónicas del pre-RNA_m puede generar un diferente empalme de exones, lo que supone el mecanismo predominante para producir una diversidad proteica a partir de un genoma limitado. Estos cambios en el empalme del RNA han sido descritos como origen de diversas alteraciones proteicas implicadas en la homeostasis cardiovascular. En humanos han sido descritas modificaciones en el canal de sodio cardíaco (SCN5A)¹⁰⁶, en el receptor de calcio del retículo sarcoplasmático (SERCA)¹⁰⁷, en el péptido natriurético cerebral (PNB)¹⁰⁸, en la troponina T¹⁰⁹ y en otros genes implicados en la sarcómera¹¹⁰.

4.1.3. Mecanismos epigenéticos

No todas las alteraciones genéticas están relacionadas con alteraciones en secuencias de nucleótidos. Los mecanismos o factores epigenéticos producen cambios heredables en los genes o en la expresión de los mismos. Estos mecanismos incluyen las modificaciones de histonas –que se han descrito en procesos relacionados con las proteínas contráctiles del cardiomiocito–, la metilación del DNA –implicado en la expresión del receptor SERCA2A– y aquellos que tienen que ver con el RNA no codificante¹¹¹.

4.1.4. Polimorfismos implicados en los sistemas neurohormonales

La exploración del genoma mediante la detección de polimorfismos que afectan a un único nucleótido (Single Nucleotide Polimorfisms o SNP) es una técnica cuyo desarrollo es relativamente reciente. La búsqueda de genes implicados en la IC ha tenido hasta ahora como principal foco de atención la investigación de genes candidatos implicados en los principales mecanismos fisiopatológicos, como son la estimulación adrenérgica y el sistema renina angiotensina (figuras 7 y 8).

4.1.4.1. Polimorfismos relacionados con la señalización adrenérgica

- a. La variante Arg389Gly del receptor β 1-adrenérgico

Los receptores betaadrenérgicos son altamente polimórficos y tienen una gran variabilidad entre las diferentes poblaciones. Son muchos los estudios que han evaluado la asociación de cambios en estos receptores con el riesgo de IC, la supervivencia y la respuesta a la terapia beta bloqueante. No es de extrañar que los polimorfismos de los receptores β_1 adrenérgicos hayan sido extensamente estudiados en la IC ya que constituyen el 80 % de los receptores β del tejido miocárdico y son los responsables de los efectos cronotrópicos, inotrópicos y lusotrópicos de las catecolaminas¹¹².

La sustitución de Glicina por Arginina en la posición 389 del receptor β_1 adrenérgico afecta al señalamiento molecular intracelular. La forma Arg389 tiene una mayor sensibilidad a la terapia betabloqueante, mientras que la Gly389 está parcialmente betabloqueada.¹¹³ Además, entre los pacientes no betabloqueados, aquellos que son homocigotos para Arg389 tienen una mayor supervivencia que los portadores de Gly389¹¹⁴.

b. Delección del receptor α_2c

Algunos estudios han sugerido que la asociación del polimorfismo Arg389 con la delección de los aminoácidos 322 a 325 del receptor α_2c podría incrementar la señalización adrenérgica, con el consecuente aumento de la toxicidad miocárdica, ya que la función de este receptor, en condiciones normales, es la inhibición de la respuesta catecolaminérgica¹¹⁵.

c. Polimorfismo Ile164 del receptor β_2 adrenérgico

Los receptores β_2 adrenérgicos están presentes fundamentalmente en la musculatura lisa visceral. Por tanto, es lógico que la mayoría de los estudios sobre polimorfismos que afecten a estos receptores no hayan encontrado relación con cambios en la función cardiaca o el riesgo de IC. Sin embargo, algunos estudios apuntan a que la presencia del polimorfismo Ile164 del receptor β_2 adrenérgico se relaciona con la supervivencia en IC. Así, los portadores de un alelo Ile164 tendrían una supervivencia al año del 42 %, que contrasta con el 72 % de aquellos individuos que no portan esa variante alélica¹¹⁶. Sin embargo, existen resultados contradictorios al respecto en diferentes estudios^{117, 118}.

d. Gln41Leu

Los receptores acoplados a proteínas G (GRK) fosforilan y desensibilizan a los receptores adrenérgicos. En condiciones normales, los receptores acoplados a proteínas G (GRK) fosforilan y desensibilizan a los agonistas de receptores adrenérgicos, es decir, tienen un efecto betabloqueante “natural”. Por tanto, desde un punto de vista conceptual, el incremento en la expresión de los GRK originaría un descenso en el señalamiento adrenérgico, con una disminución de la respuesta tóxica miocárdica a las catecolaminas¹¹⁹. La sustitución del aminoácido Glutamina por Leucina en la posición 41 del receptor GRK5 produce una aceleración de esta función desensibilizante, siendo por tanto un factor protector en IC¹²⁰. Recientemente se ha descrito que esta variante alélica es más frecuente en pacientes con síndrome de Takotsubo que en controles¹²¹.

4.1.4.2. Polimorfismos relacionados con el Sistema Renina Angiotensina

a. El polimorfismo In-Del de la enzima convertidora de angiotensina (ECA)

Los niveles circulantes de la enzima convertidora de angiotensina (ECA), una peptidasa que convierte la angiotensina I en angiotensina II, varían enormemente entre unos individuos y otros, mostrando tendencias familiares que sugieren un componente genético¹²². La actividad de la ECA viene determinada por la concentración plasmática de la misma. Se estima que el 47 % de la variabilidad individual de sus niveles plasmáticos viene determinada por un polimorfismo consistente en la inserción (I) o ausencia (D) de un fragmento de 287 pares de bases en el intrón 16 del gen de la enzima (localizado en el cromosoma 17q23)¹²³. Así, aquellos individuos homocigotos para la ausencia de este fragmento (genotipo DD) tendrían una actividad plasmática alta, mientras que aquellos heterocigotos (ID) tendrían una actividad intermedia y los homocigotos II una actividad baja de la ECA.

El genotipo ECA DD se ha relacionado con infarto de miocardio¹²⁴, cardiomiopatía isquémica y no isquémica¹²⁵, con modificaciones en hipertensión arterial¹²⁶. Se ha visto que esta variante también se asocia a miocardiopatía hipertrófica¹²⁷, a disminución de la supervivencia de pacientes con IC¹²⁸ y a empeoramiento del pronóstico¹²⁹.

4.1.5. Estudios de asociación de genoma completo

Las variantes genéticas vistas hasta ahora han sido investigadas buscando la asociación de uno o dos genes con una determinada enfermedad o una característica de la misma. Es lo que se conoce como estudio de genes candidatos. En contraposición al mismo, un método más reciente es el de los estudios de asociación de genoma completo (GWAS). Son análisis comparativos del genoma entero de un grupo de individuos con una característica común frente al de la población general. Las comparaciones se realizan fijándose únicamente en los polimorfismos de nucleótido simple, SNPs, considerados la mayor fuente de variación genética en una población¹³⁰.

Los estudios GWAS han encontrado multitud de locus cromosómicos de riesgo para un gran número de enfermedades complejas, como la diabetes, la hipertensión, el infarto de miocardio o la aterosclerosis. Así, el ITMAT Broad Care (IBC) incluyó 50 mil SNPs de 2000 genes distintos relacionados con patología cardiovascular. El estudio publicado por Cappola et al⁹⁸ fue el primero en utilizar esta plataforma. Mediante un sistema en dos fases de análisis de SNPs en casos y controles se identificaron dos variantes localizadas en los genes HSPB7 y CLCNKA situadas en el locus 1p36 que están asociadas con IC.

El gen HSP27 codifica una pequeña proteína cardiaca. El SNP rs1739843, localizado en el segundo intrón de este gen, se asocia tanto con cardiomiopatía de origen isquémico como no isquémico y ha sido relacionado con la presencia de miocardiopatía dilatada idiopática¹³¹. Además, otros estudios han establecido la asociación de este factor con la presencia de IC¹³².

La secuenciación del gen CLCNKA, que codifica el canal renal de CIC-Ka, identificó la existencia de 51 SNPs. Los análisis caso control demostraron una asociación significativa de IC con un polimorfismo común de este gen, el rs10927887, que implica una sustitución del aminoácido Glicina por Arginina en la posición 83. Este cambio implica un incremento del riesgo tanto de miocardiopatía de origen isquémico como no isquémico¹³³.

El consorcio CHARGE publicó un GWAS sobre IC el que se examinaron asociaciones entre más de 2,4 millones de polimorfismos en más de 20 mil individuos. Se identificaron dos loci asociados con IC, rs10519210, en el gen USP3, en sujetos de ascendencia europea, y el rs11172782, en el gen LRIG3, en individuos de origen africano¹³⁴. El análisis de mortalidad del subgrupo de individuos que desarrollaron IC demostró la implicación de otro SNP en el gen CM7M7 (CKLF-like Marvel transmembrane domain containing)¹³⁵. Además, un

GWAS publicado recientemente sugiere que existen variantes en el gen BAG3 relacionadas con fallo cardiaco y cardiomiopatía.¹³⁶

Los futuros estudios probablemente tendrán en cuenta a la cadena pesada de la β -miosina, cuyo gen, MYH7, tiene descritas 300 mutaciones muy probablemente relacionadas con la herencia de la miocardiopatía hipertrófica. Se ha postulado que la disfunción de este gen podría ocasionar una mala respuesta del miocardio al daño producido por el estrés hemodinámico, produciéndose una predisposición a la hipertrofia y al fallo cardiaco⁹⁰ (figura 8).

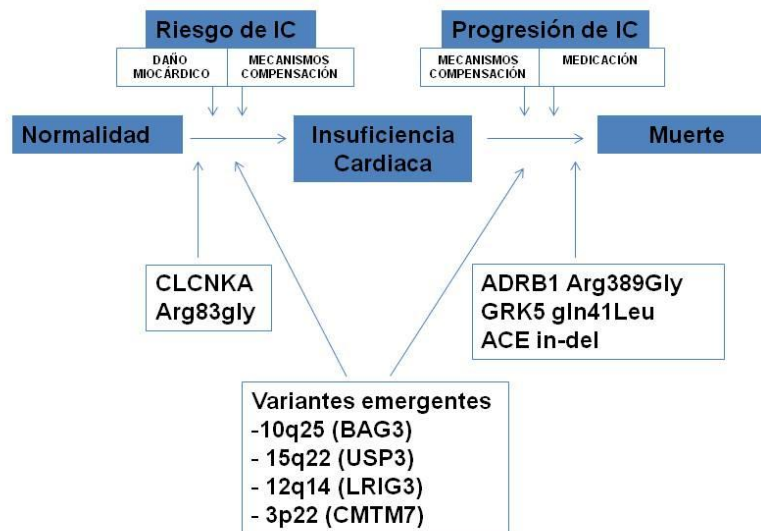


Figura 8. Variantes genéticas en insuficiencia cardiaca¹⁰¹

4.2. Los genes Vav2 y Vav3

La familia de oncogenes Vav consta de tres miembros descritos en células de mamíferos, Vav1, Vav2 y Vav3. El primer gen fue descrito por Katzav en 1989 tras la búsqueda de oncogenes en ADN de tumores humanos¹³⁷. Dado que este gen fue el sexto que aislaron en su laboratorio, decidieron llamarlo “vav”, nombre de la sexta letra del alfabeto hebreo¹³⁸.

Los genes de la familia Vav codifican moléculas implicadas en mecanismos de señalización celular mediante la activación de proteínas Rho/Rac

involucradas, entre otros procesos biológicos, en la organización del citoesqueleto y la mitogénesis¹³⁹. Esta familia de genes está presente en invertebrados y vertebrados. En estos últimos existen tres genes: Vav1, Vav2 y Vav3. Diversos estudios genéticos han determinado que estas proteínas juegan un importante papel en el sistema hematopoyético de los roedores¹³⁹¹⁴⁰. Así, se ha visto que Vav1 está implicado en el desarrollo de los linfocitos T, al tiempo que Vav2 participa en la proliferación de células B. Por su parte, la proteína Vav3 coopera con las dos anteriores, desempeñando además un importante papel en el funcionamiento de los osteoclastos¹⁴¹.

Sin embargo, existen datos que hacen pensar que estos genes tienen una importancia más allá de su relación con el sistema hematopoyético. En primer lugar, se ha visto que en animales invertebrados los miembros de la familia Vav están involucrados en procesos relacionados con el aparato digestivo o reproductivo¹⁴² y con la embriogénesis¹⁴³. En segundo lugar, se han descrito mecanismos de señalización de estas proteínas que afectan a otras proteínas, como son los casos de las tirosín-quinasas transmembrana o los factores epidérmicos de crecimiento¹⁴⁴. En tercer lugar, los genes Vav2 y Vav3 no sólo se expresan ampliamente en tejidos hematopoyéticos, sino que están ampliamente distribuidos por el organismo, lo que sugiere que pueden tener funciones adicionales más allá de las que implican a las células sanguíneas. Y por último, algunos estudios experimentales realizados en ratones han evidenciado la relación existente entre la supresión de los genes Vav2 y Vav3 y la aparición de importantes alteraciones en la homeostasis cardiovascular.

4.2.1. Estructura y localización de los genes Vav¹⁴⁵

El gen Vav1 se localiza en el cromosoma 19, el gen Vav2 se encuentra en el cromosoma 9 y el gen Vav3 en el cromosoma 1^{146, 147}. Todas las proteínas codificadas por estos genes se caracterizan por tener una estructura similar. Presentan un dominio homólogo de calponina (CH), que también está presente en proteínas implicadas en la regulación de la contracción de la musculatura lisa y que tiene un importante papel en el control de las proteínas Rho/Rac implicadas en el desarrollo del citoesqueleto y en la asociación con filamentos de actina. Al dominio CH le sigue un dominio AC, compuesto por un total de 45 aminoácidos e involucrado en la interacción entre proteínas.

Una de las dos características estructurales específicas que hacen peculiares a los genes de la familia Vav es la presencia de una zona central formada por dominios DH, PH y ZF. El primero de ellos, el dominio DH, de 230 aminoácidos, es homólogo al del oncogén dbl, un miembro de la subfamilia

Rho/Rac, lo que sugiere que este segmento de Vav sea el que proporcione la funcionalidad de factor de intercambio GDP-GTP en pequeñas proteínas G implicadas en la arquitectura del citoplasma y el ciclo celular. El dominio PH, que consta de 100 aminoácidos, interviene en las interacciones con proteínas de unión a GTP, lípidos, serina fosforilada y residuos de treonina, y tiene una estructura similar a la de muchas quinasas, GTP-asas y factores de intercambio de nucleótidos. El dominio ZF (o dominio en dedo de zinc) está presente en C-Raf y en miembros atípicos de la familia de la Proteín Quinasa C (PKC).

Tras una región corta rica en el aminoácido prolina, la PR, existe un segmento terminal iniciado con dos dominios SH3 que flanquean a una región SH2. Esta última consta de 100 aminoácidos y es un mediador de alta afinidad de la interacción entre tirosina y proteínas fosforiladas. Por su parte, los dominios SH3, de 50 aminoácidos, tienen una gran afinidad por las secuencias ricas en prolina y tienen como función el reconocimiento de proteínas en regiones celulares concretas. Esta región terminal SH3-SH2-SH3 es muy similar a las encontradas en proteínas tirosin kinasas tales como PLC o Ras-GAP.

La organización de este grupo terminal es inusual, si bien ha sido descrita en otras familias de proteínas. La presencia en la misma molécula de una región DH y una SH2 proporciona la otra peculiaridad estructural propia de esta familia de genes, que se añade a la presencia de la región central DH-PH-ZF explicada más arriba. Estas particularidades determinan la existencia de propiedades reguladoras y catalíticas específicas.

Cabe destacar que el gen *Vav2* tiene tres isoformas que muestran diferentes patrones de expresión en distintos tejidos y que difieren en las inserciones del dominio AC, en la región PH y en la región terminal¹⁴⁸ (figura 9).

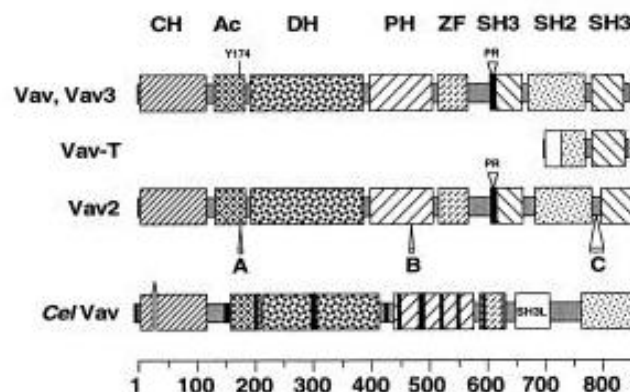


Figura 9. Estructura básica de los genes *Vav*. Las secuencias alternativas de *Vav2* están señaladas en A, B y C¹³⁸

4.2.2. Alteraciones de la homeostasis cardiovascular relacionadas con Vav2

En un estudio realizado recientemente en ratones modificados genéticamente a los que se suprimió el gen *Vav2*, se observó que a partir de los cuatro meses de edad los animales presentaban un extenso remodelado cardiovascular, sin alteración de la circulación pulmonar. El ventrículo izquierdo mostró miocardiopatía hipertrófica y fibrosis. Además, se documentaron alteraciones en la función renal, con fibrosis intersticial, bajos niveles de filtrado glomerular y alteraciones en la excreción de sodio y el aclaramiento de creatinina. En contraste, no se encontraron alteraciones en los niveles de potasio o cloro. Los niveles en sangre de vasopresina y aldosterona estaban elevados y se correlacionaron con la progresión de la enfermedad renal¹⁴⁹.

La mayoría de los cambios observados tenían que ver con los mecanismos fisiopatológicos alterados en la hipertensión esencial en humanos. De este modo, se encontraron niveles elevados de angiotensina II y disminución de la concentración de bradiquinina en plasma. También se observó un incremento de los niveles de renina y enzima convertidora de angiotensina. Asimismo, se detectó una sobreexpresión del RNAm que codifica los receptores AT1 en la aorta y el corazón, que no fue encontrada en la circulación pulmonar. En lo que respecta al sistema simpático, se hallaron concentraciones plasmáticas elevadas de adrenalina y noradrenalina, pero no de dopamina. Se observó un aumento del tamaño de la médula suprarrenal, sin alteración en la corteza, a pesar de los elevados niveles de aldosterona detectados.

Se investigaron también los efectos farmacológicos de los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y los betabloqueantes. El tratamiento con captopril previno la alteración plasmática de bradiquinina y angiotensina II, al tiempo que disminuía el remodelado cardiovascular y la fibrosis. Con losartan se producía una disminución de la hipertensión arterial que mostraban estos animales. Sin embargo, no se observaron efectos al administrar inhibidores del receptor de endotelina, lo que sugiere que es el sistema renina angiotensina, y no el sistema de endotelina, el que contribuye a la disfunción cardiovascular en los ratones modificados genéticamente con la anulación del *Vav2*.

En lo que al sistema nervioso simpático respecta, el tratamiento con el betabloqueante no selectivo propanolol evitó el desarrollo de hipertensión arterial, la aparición de taquicardia o el remodelado cardiovascular, así como la fibrosis cardiaca o renal, además de disminuir los niveles sanguíneos de aldosterona y vasopresina.

4.2.3. Alteraciones de la homeostasis cardiovascular relacionadas con Vav3

Los ratones modificados genéticamente con la supresión del gen Vav3 mostraron un fenotipo cardiovascular similar al que se encontró en los ratones con supresión de Vav2¹⁵⁰. En este caso también se encontraron cifras de tensión arterial elevada, tanto sistólica como diastólica, así como aumento de la frecuencia cardíaca, hipertrofia y fibrosis del ventrículo izquierdo y remodelado de la aorta. Al igual que en Vav2, estos efectos se encontraron únicamente en la circulación sistémica, sin hallarse afectación de las arterias pulmonares.

A nivel renal se desarrollaron fibrosis progresiva, disminución de filtrado glomerular y alteraciones del aclaramiento de creatinina y la excreción de sodio.

La activación del sistema renina angiotensina condicionó los niveles elevados de angiotensina y aldosterona que se observaron en estos animales. Además, los investigadores apreciaron una elevación de los niveles de adrenalina, noradrenalina y también de dopamina.

La comparación entre los ratones modificados Vav2 y aquellos a los que se suprimió la expresión del gen Vav3 mostró que las alteraciones eran menores en los ratones carentes de Vav2. Así, los niveles de tensión arterial, frecuencia cardíaca, angiotensina II en plasma, y la actividad de la enzima convertidora de angiotensina, fueron más elevados en los ratones carentes de Vav3. En cambio, las concentraciones de adrenalina y noradrenalina fueron similares en ambos grupos. Sin embargo, los niveles de dopamina se elevaron únicamente en aquellos animales con deficiencia de Vav3¹⁵⁰. La generación de una línea de ratones en los que se bloquearon ambos genes mostró unos parámetros muy similares al de los Vav3 bloqueados¹⁴⁹.

En conclusión, los estudios realizados en animales muestran que la alteración o pérdida funcional de los genes de la familia Vav pueden ocasionar alteraciones a nivel cardiovascular y renal, estando implicados en la aparición y desarrollo de alteraciones en la homeostasis cardiovascular y en los mecanismos fisiopatológicos relacionados con el desarrollo de enfermedades cardiovasculares, entre las que se encuentra la insuficiencia cardíaca. La influencia de la expresión o la actividad de las proteínas de la familia Vav no ha sido establecida en la fisiopatología de la patología cardiovascular en humanos, lo que justifica su estudio en el presente trabajo.

4.2.4. Los polimorfismos de Vav2 y Vav3 en humanos

Existen cientos de polimorfismos descritos en humanos tanto para el gen Vav2 como para Vav3.

En lo que respecta al gen Vav2, localizado en el cromosoma 9, los polimorfismos que cumplen más criterios de validación son el rs9722384 y el rs602990. El rs9722384 consiste en una sustitución de A por G que no determina cambios en la proteína al mantenerse Isoleucina en la posición 810 de la proteína, por lo que sería un polimorfismo sinónimo (que no produce cambios estructurales en la proteína). Además, no presenta gran variabilidad en población de origen europeo (92,7 % de homocigotos G/G, 7,3 % de heterocigotos A/G y un 0 % de homocigotos A/A).

Por su parte, el rs602990 consiste en una sustitución de C por T que determina un cambio de codificación de Valina por Metionina en la posición 584, presenta una mayor variabilidad en su distribución de genotipos en población de origen europeo (29,2 % de homocigotos C/C, 53,1 % de heterocigotos C/T y 17,7 % de homocigotos T/T). En nuestro estudio analizamos este polimorfismo debido a que cumple los criterios de validación y produce una alteración en la proteína¹⁵¹.

En el gen Vav3, localizado en el cromosoma 1, se han descrito cuatro polimorfismos que cumplen los cinco criterios de validación aceptados. Son el rs12403266, el rs6583048, el rs12072686 y el rs7528153.

El rs12403266 consiste en una sustitución de C por G que determina un cambio de Glutamina por Histidina en la posición 618 de la proteína. Su distribución en población europea es de un 69,5% de homocigotos C/C, un 28,8 % de heterocigotos C/G y un 1,7 % de homocigotos G/G.

Por su parte, el rs6583048 supone una sustitución de C por T que no produce alteraciones en la estructura de la proteína (permaneciendo Lisina en la posición 216). Su distribución de genotipos en la población europea es de un 3,6 % de homocigotos C/C, un 31,12 % de heterocigotos C/T y un 65,2 % de homocigotos T/T.

En cuanto al rs12072686, supone una sustitución de T por C que no produce alteraciones en la estructura de la proteína (permaneciendo Leucina en la posición 99). Se ha descrito que la población europea tiene un 100 % de homocigotos A/A.

El último de los polimorfismos que cumple los cinco criterios de validación es el rs7528153. Localizado en la región promotora del gen, este polimorfismo, supone una sustitución de A por T, modificación que determina un cambio de serina por treonina en la posición 298 de la proteína. En población europea este polimorfismo se caracteriza por la presencia de un 56,7 % de homocigotos A/A, un 38,3 % de heterocigotos A/T y un 5 % de homocigotos T/T.

Sólo existen dos polimorfismos suficientemente validados que determinen cambios en la estructura de la proteína, el rs12403266 y el rs7528153. En nuestro estudio analizaremos este último por ser el que presenta una mayor variabilidad en la distribución de genotipos en población de origen europeo, lo que determina que sea más posible encontrar, de existir, diferencias y asociaciones significativas en una muestra determinada¹⁵².

HIPÓTESIS

Las características clínicas, la etiología y la fisiopatología de la insuficiencia cardíaca vienen determinadas por factores ambientales y genéticos. Hemos visto que las variaciones en los genes Vav2 y Vav3 están relacionadas con alteraciones de la homeostasis cardiovascular en ratones, afectando a los mecanismos de compensación de la insuficiencia cardíaca, tales como la activación del sistema adrenérgico y el sistema renina angiotensina, y se relacionan con aspectos clínicos y etiológicos de esta enfermedad. Por ello, planteamos que variaciones en estos genes pueden influir en aspectos clínicos, etiológicos y pronósticos de la insuficiencia cardíaca en humanos.

OBJETIVOS

1. Estudiar las características clínicas de una muestra de pacientes con insuficiencia cardíaca atendidos entre los años 2005 y 2009 en el Servicio de Cardiología del Hospital Universitario de Salamanca.
2. Determinar si variaciones alélicas de los polimorfismos *Val584Met* del gen *Vav2* y *Ser298Thr* del gen *Vav3* se asocian con aspectos clínicos, etiológicos o pronósticos de la insuficiencia cardíaca en humanos.
3. En caso de encontrarse, conocer si la influencia de las variantes de los polimorfismos *Val584Met* del gen *Vav2* y *Ser298Thr* del gen *Vav3* sobre aspectos clínicos y etiológicos de la insuficiencia cardíaca varía en función de otras variables.

MATERIAL Y MÉTODOS

1. PACIENTES

Se seleccionaron 226 pacientes atendidos por el servicio de Cardiología del Hospital Universitario de Salamanca, elegidos de forma aleatoria entre los atendidos durante los años 2005 y 2009.

A los pacientes se les realizó una historia clínica en las que se recogieron sus antecedentes personales y familiares, factores de riesgo y tratamientos activos. Se clasificó a los pacientes en función de la etiología de IC. Se realizaron también analítica completa, electrocardiograma y ecocardiograma.

Las muestras de ADN fueron obtenidas previo consentimiento informado, siguiendo las normas legales para Estudios Clínicos en España y las del Comité de Ética del Hospital Universitario de Salamanca.

El estudio realizado tiene un diseño transversal.

2. VARIABLES CLÍNICAS

Las variables estudiadas fueron sexo, edad, hipercolesterolemia, diabetes mellitus (DM), hipertensión arterial (HTA), cardiopatía isquémica, infarto agudo de miocardio, angina, etiología de la insuficiencia cardiaca (hipertensiva, isquémica o valvular), fracción de eyección, dilatación del ventrículo izquierdo, fibrilación auricular (FA) y Clase Funcional NYHA.

Se consideró, de acuerdo con la mayoría de las guías clínicas vigentes¹⁵³, nivel de colesterolemia elevado si existía un LDL mayor o igual de 160 mg/dl o de 130 mg/dl si existía antecedente de patología cardiovascular o DM en el momento del ingreso. El estudio del perfil lipídico incluyó la medición de colesterol total, HDL y LDL.

Para conocer si existía DM, HTA, FA o cardiopatía isquémica (antecedente personal de infarto o angina), se consultó la historia clínica de los pacientes. Lo mismo cabe decir de la Clase Funcional NYHA: debido la relación existente entre situación sintomática y supervivencia, se clasificó a los pacientes en asintomáticos o prácticamente asintomáticos (clases funcionales I y II de NYHA) y en sintomáticos (clases funcionales III y IV de la NYHA)^{154, 155}.

La etiología de la IC se consultó en la historia clínica, teniendo en cuenta el diagnóstico etiológico asignado por el cardiólogo durante el ingreso.

Los pacientes fueron clasificados en dos grupos en función de la medida ecocardiográfica del diámetro telesistólico del ventrículo izquierdo (VI), marcándose como límite 55 mm, signo de mal pronóstico¹⁵⁶.

Los pacientes se clasificaron en función de si la fracción de eyección estaba alterada (si era menor del 50 %), muy alterada (menor o igual del 35 %) o si presentaban disfunción sistólica leve (fracción de eyección entre el 35 y el 50 %) ^{157.158}.

Todos los pacientes estaban siguiendo los tratamientos en función de su patología de acuerdo con las guías de práctica clínica.

3. EXTRACCIÓN DEL DNA

Se extrajo sangre periférica mediante venopunción, recogién dose en tubos de 10 cc con anticoagulante (EDTA). Los tubos se centrifugaron durante 20 minutos a 400 g (1500 rpm) a 4°C, separándose así la muestra en tres fases. Una superior, correspondiente al plasma, la interfase, de color blanquecino, con las células nucleadas de la sangre, y la inferior o fase eritrocitaria. Se recuperó la interfase y se indujo la lisis osmótica de los eritrocitos contaminantes mediante agua bidestilada estéril. Posteriormente, se lavaron las células mononucleadas en tampón Fornace (0.25 M Sacarosa; 50 mM Tris-HCl pH: 7.5; 25 mM KCl; 5 mM MgCl₂), a fin de evitar la lisis de los leucocitos. Tras una nueva centrifugación, en las mismas condiciones (20 minutos a 400 g), se obtuvo un botón que sólo contenía células nucleadas de la sangre, que fue suspendido de nuevo en tampón Fornace a una concentración estimada de 5x10⁶ células/mL. A esta mezcla se le añadió EDTA 05 M pH 8, un quelante de iones divalentes para inactivar las nucleasas, SDS (dodecil sulfato sódico) para romper las membranas celulares y proteinasa K para degradar las proteínas. La mezcla fue incubada durante 8-16 horas a 55 °C.

4. PURIFICACIÓN DEL DNA

Al finalizar la incubación, se procedió a extraer y purificar el DNA. Para ello, la mezcla fue tratada con fenol tamponado a pH 8 –para impedir que el DNA fuera

atrapado en la fase intermedia, entre la fase acuosa y la orgánica– y con CIAA (cloroformo alcohol isoamílico 24:1 v/v). Tras este paso, se centrifugó durante 10 minutos a 580 g a temperatura ambiente. El DNA permaneció en la fase acuosa sobrenadante, que se limpió de otros residuos al mezclarla con CIAA y centrifugar para separar de nuevo las dos fases, la que contenía el propio DNA y la formada por detritos celulares. Posteriormente, a la fase acuosa se le añadió etanol absoluto frío (2,5 vol al 100 % de frío, a -20°C), precipitando el DNA, que fue recuperado, lavado con etanol al 70% y, tras centrifugarse brevemente a 1600 g y dejarse evaporar el etanol residual, disuelto en tampón TE (Tris-HCL 10 mM pH 7,50; EDTA 1mM) o en agua estéril (ddH₂O).

5. CUANTIFICACIÓN DEL DNA

Tanto la concentración como el grado de contaminación proteica de las muestras de DNA se calcularon mediante la medición de la absorbancia a 260 y 280 nm en un espectrofotómetro automático de DNA/RNA (*GeneQuant*, *Pharmacia*). Para medir la concentración se utilizó la siguiente fórmula:

$$\mu\text{g de DNA/mL} = (DO_{260}) \times (\text{factor de dilución}) \times (50)$$

Donde 50 es un factor de corrección introducido porque una unidad de densidad óptica con una luz incidente de 260 nm es el valor de la absorbancia correspondiente a 50 μg de DNA/mL.

Dado que la longitud de onda a la que se absorbe el DNA es de 260 nm y que la longitud de onda a la que se absorben las proteínas es de 280 nm, el cociente DO_{260}/DO_{280} sirve para determinar qué grado de contaminación proteica existe en la muestra, considerándose como valores aceptables los comprendidos entre 1,65 y 2, siendo 1,8 el valor óptimo. Los valores inferiores al intervalo citado indican una contaminación evidente por proteínas o solventes orgánicos, lo que implica la necesidad de una nueva purificación del DNA. En cambio, los valores superiores a 2 nos hablan de un exceso de RNA, que se solventa tratando la solución con RNAasa y realizando una nueva purificación.

La muestra de DNA obtenida consta de una concentración aproximada de entre 1000 y 1500 ng/ μL (resuspendida en 200 μL de ddH₂O) y fue almacenada en tubos Eppendorf® a una temperatura de -20°C, a fin de evitar la degradación progresiva del DNA o una posible contaminación por agentes externos, tales como microorganismos.

6. ESTUDIO DE LOS POLIMORFISMOS DE VAV2 Y VAV3

La discriminación alélica de los polimorfismos de los genes Vav2 y Vav3 se realizó mediante reacción de cadena de la polimerasa (PCR) en tiempo real. Con esta técnica, los procesos de amplificación y detección se llevan a cabo de forma simultánea y en el mismo vial cerrado, sin necesidad de ningún otro proceso posterior. De este modo, se puede observar, vigilar y evaluar la progresión de la reacción de amplificación a lo largo de sus ciclos. Técnicamente consiste en la adaptación de un termociclador a un lector de la fluorescencia que será emitida por las sondas que se unan de forma específica al fragmento específico de DNA. Así, el aumento de éste en cada uno de los ciclos implica un aumento de la hibridación de las sondas y un incremento en la misma proporción de la fluorescencia emitida y captada, permitiendo detectar la presencia del polimorfismo buscado de manera específica.

Las sondas utilizadas para la discriminación alélica de los polimorfismos de Vav2 y Vav3 fueron las *TaqMan MGB*[®] (*Applied Biosystems*), formadas por oligonucleótidos marcados que hibridan específicamente con una zona intermedia del DNA que queremos amplificar y constan de dos fluorocromos:

- a. Un donador o *reporter* en su extremo 5', que absorbe energía pasando a un estado de excitación y emite ese exceso de energía en forma de fluorescencia al volver al estado inicial.
- b. Un aceptor o *quencher* en el extremo 3', de baja energía, que absorbe la fluorescencia emitida por el donador y la disipa en forma de calor.

El espectro de emisión del donador debe solaparse con el espectro de absorción del aceptor. Además, para conseguir que la fluorescencia sea captada es preciso que ambos fluorocromos se encuentren cerca el uno del otro. Así, si ambos fluorocromos están próximos, la energía emitida es captada por el aceptor y no es emitida a mayor distancia ni medida por el dispositivo. Pero cuando la sonda se une al fragmento específico de DNA que buscamos, se verá afectada por la acción de la DNA polimerasa, que tiene actividad 5' exonucleasa y, al unirse, produce, al mismo tiempo que amplifica el DNA, la hidrolización del extremo del donador, que es liberado y alejado del aceptor. La fluorescencia se emite y es captada y cuantificada por el lector del dispositivo. Los niveles que se alcancen serán proporcionales a la cantidad de DNA que se esté amplificando en cada ciclo de PCR (figura 10).

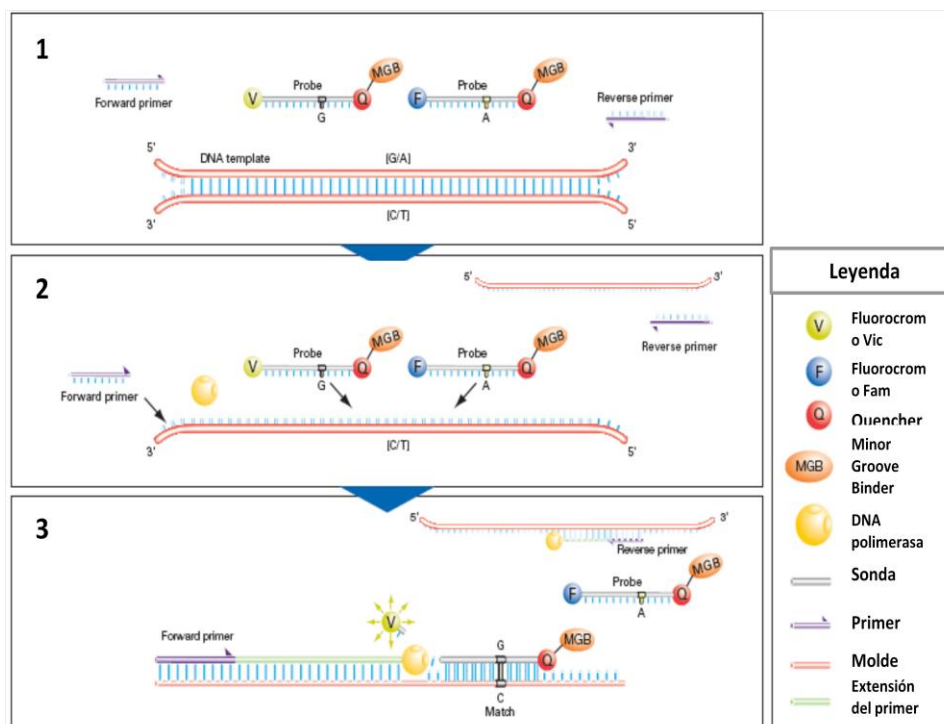


Figura 10. Mecanismo de la PCR con sondas TaqMan: 1. Componentes de la reacción, 2. Desnaturalización del DNA molde y alineamiento de los componentes de la reacción, 3. Polimerización y generación de la señal

En el presente estudio, los fluorocromos empleados para la discriminación de cada alelo han sido VIC y FAM (tabla 2).

Tabla 2. Espectros de excitación (absorción) y emisión de las sondas VIC y FAM utilizadas para PCR a tiempo real

Sonda	Espectro de excitación (nm)	Espectro de emisión (nm)
VIC	538	554
FAM	495	535

Para las mezclas de las reacciones de amplificación se usaron 5µl de la preparación TaqMan® Universal PCR Master Mix No AmpErase® UNG, a los que se añadieron 4,25 µl de agua estéril destilada y 0.25 µl de la sonda comercial específica, además de 0.5 µl correspondientes al DNA. Como control, para asegurar que no existía contaminación y que las reacciones eran específicas, se utilizó una mezcla que no contenía DNA.

Las reacciones se hicieron en el termociclador automático Step One Plus de Applied biosystems®. Los ciclos repetidos constaron de una desnaturalización

del DNA de doble cadena, seguida de la hibridación de los cebadores a sus secuencias complementarias y la síntesis de DNA gracias a la acción de la polimerasa, consiguiéndose una amplificación en progresión aritmética en cada uno de los mismos.

Las gráficas de puntos resultantes del análisis permitieron visualizar la discriminación alélica para el polimorfismo estudiado en cada uno de los pacientes (figura 11).

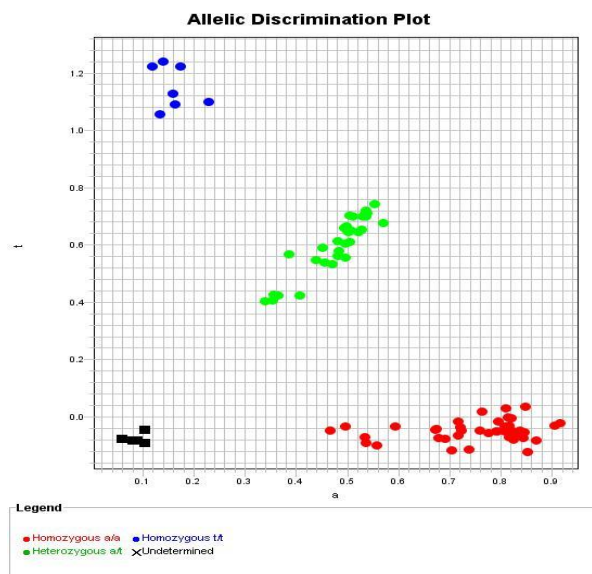


Figura 11. Representación de los resultados del genotipado. Cada nube de puntos representa a un genotipo: los dos tipos de homocigotos en los extremos y los heterocigotos en el centro. Los puntos negros corresponden a las muestras de control, sin DNA.

7. DISCRIMINACIÓN ALÉLICA MEDIANTE PCR A TIEMPO REAL DEL POLIMORFISMO VAL584MET DEL GEN VAV2

El gen Vav2 se localiza en el cromosoma 9 (9q34.1) y tiene descrito un polimorfismo por cambio de un solo nucleótido o Single Nucleotide Polymorphism (SNP). Esta variación se encuentra localizada en la región promotora, en la posición 584, con una sustitución de C por T (rs602990) que determina un cambio de codificación de *Val* por *Met*.

Las sondas marcadas con fluorocromos utilizadas para la discriminación alélica fueron las que se pueden ver en la tabla 3.

Tabla 3. Sondas VIC y FAM para el polimorfismo Val584Met de Vav2

VIC	5'-GCTGGGTTGCCATGGTAATTCTGCACGGCCACCATCTTGGGACCTGCAAAG-3'
FAM	5'-GCTGGGTTGCCATGGTAATTCTGCATGGCCACCATCTTGGGACCTGCAAAG-3'

Los resultados obtenidos de la amplificación de DNA y la medición de fluorescencia se clasificaron en homocigoto para el alelo C, cuando se registraron valores de fluorescencia producida por el fluorocromo VIC, homocigoto para el alelo T, si se detectaron valores de fluorescencia para el fluorocromo FAM, y heterocigoto, cuando se midieron ambas fluorescencias al mismo tiempo (tabla 4).

Tabla 4. Relación de emisión VIC/FAM y genotipo del polimorfismo Val584Met para Vav2

Fluorescencia	C/C	C/T	T/T
VIC	+	+	-
FAM	-	+	+

8. DISCRIMINACIÓN ALÉLICA MEDIANTE PCR A TIEMPO REAL DEL POLIMORFISMO SER298THR DEL GEN VAV3

El gen que codifica la proteína Vav3 se localiza en el cromosoma 1 (1p13.3). Se estudió el polimorfismo por cambio de un solo nucleótido (SNP) del gen, localizado en la región promotora, en la posición 298, en la que una sustitución de A por T (rs7528153) determina un cambio de *Ser* por *Thr* en la proteína.

Las sondas marcadas con fluorocromos utilizadas fueron las que se exponen en la tabla 5.

Tabla 5. Sondas VIC y FAM para el polimorfismo Ser298Thr Vav3

VIC	5'- AATTTGAGTTTGACATCTTCTTTTGA ^A CTTAGAATGTAGTCTA-3'
FAM	5'- AATTTGAGTTTGACATCTTCTTTTGT ^T CTTAGAATGTAGTCTA-3'

Los resultados obtenidos de la amplificación de DNA y la medición de fluorescencia se clasificaron en homocigoto por el alelo A, cuando se registraron valores de fluorescencia producida por el fluorocromo VIC, homocigoto para el alelo T, cuando los valores de fluorescencia detectados fueron los de FAM, y heterocigoto, cuando se midieron ambos fluorocromos a la vez (tabla 6).

Tabla 6. Relación de emisión VIC/FAM y genotipo del polimorfismo Ser298Thr para Vav3

Fluorescencia	A/A	A/T	T/T
VIC	+	+	-
FAM	-	+	+

9. ANÁLISIS ESTADÍSTICO DE LOS RESULTADOS

El análisis estadístico se realizó con el programa informático IBM SPSS Statistics v.21.0 para Windows.

Se realizó una estadística descriptiva obteniéndose la media y la desviación típica para las variables continuas y la frecuencia de aparición (en número total y porcentaje) para las variables categóricas.

Se realizó un análisis univariante con comparación de proporciones o de medias, dependiendo de si las variables eran cualitativas o cuantitativas. Mediante el uso de la t de Student o mediante el análisis de la varianza (ANOVA) se compararon las medias con distribución normal y mediante la U de Mann-Whitney o Kruskal-Wallis se compararon las medias con distribución no normal. Para las variables de tipo cualitativo se aplicó el análisis del chi-cuadrado (χ^2) o el test de Fisher, para determinar las diferencias en la distribución genotípica y alélica entre los distintos grupos.

Se realizó un análisis mediante regresión logística binaria estableciendo la odds ratio y sus intervalos de confianza al 95 % de confianza de los factores

que se han considerado en el estudio en relación a la distribución genotípica. Todos los resultados presentados están ajustados por edad y sexo.

El nivel de significación estadística empleado fue de $p < 0,05$.

Previo a la comparación entre los distintos polimorfismos se realizó el test de Hardy-Weinberg para valorar la presencia de desequilibrio de ligamiento en los distintos grupos, cumpliéndose el equilibrio en todos ellos.

RESULTADOS

1. ESTUDIO EN PACIENTES CON INSUFICIENCIA CARDIACA

1.1. Descriptivo poblacional

Los 226 pacientes seleccionados presentaban una media de edad de 73,48 años, con una desviación típica de 10,03 años. Un 83,6 % de los mismos tenía una edad mayor o igual a 65 años, mientras que el 16,4 % restante eran menores de esa edad.

En cuanto a la distribución por sexos, el 58 % eran varones y el 42 % eran mujeres, siendo la edad media de los varones de 70,71 años, con una desviación típica de 10,81 años, y en las mujeres de 77,29 años, con una desviación típica de 7,32 años. Entre las mujeres existía un mayor porcentaje de individuos con una edad igual o mayor a los 65 años (93,7 %) que en los varones (76,3 %) (figura 12). El porcentaje de mujeres era mayor en los tramos de edad mayores de 70 años, lo que podía deberse a su mayor supervivencia (tabla 7).

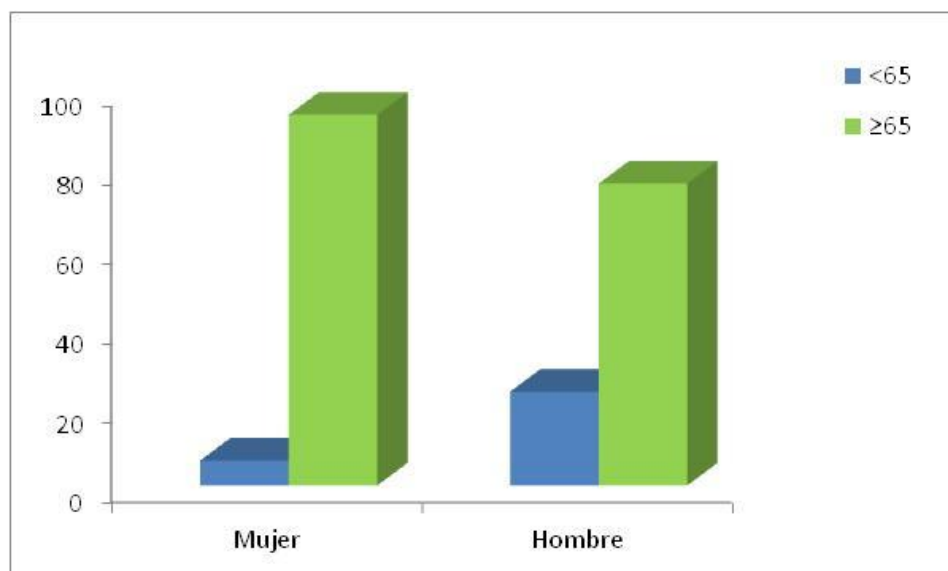


Figura 12. Distribución de los pacientes por edad y sexo

Tabla 7. Distribución de los pacientes por sexo y décadas de vida

			Sexo		Total	
			Mujer	Hombre		
Edad	40-49	N	0	5	5	
		%	0,0 %	3,8 %	2,2 %	
	50-59	N	2	12	14	
		%	2,1 %	9,2 %	6,2 %	
	60-69	N	10	36	46	
		%	10,5 %	27,5 %	20,4 %	
	70-79	N	44	48	92	
		%	46,3 %	36,6 %	40,7 %	
	80-89	N	37	29	66	
		%	38,9 %	22,1 %	29,2 %	
	> 89	N	2	1	3	
		%	2,1 %	0,8 %	1,3 %	
	Total		N	95	131	226
			%	100 %	100 %	100 %

1.2. Estudio de las variables clínicas

1.2.1. Factores de riesgo cardiovascular: hipercolesterolemia, diabetes e hipertensión arterial

1.2.1.1. Hipercolesterolemia

Un 11,7% del total de los individuos presentaba niveles de colesterol elevados, sin observarse diferencias significativas entre ambos sexos (tabla 8) ni entre ambos grupos de edad (tabla 9).

Tabla 8. Hipercolesterolemia. Clasificación por sexo

		Total: N (%)	Mujeres: N (%)	Hombres: N (%)	p valor
Hipercolest.	NO	106 (88,3 %)	45 (88,2 %)	61(88,4 %)	0,977
	SÍ	14 (11,7 %)	6 (11,8 %)	8 (11,6 %)	

Tabla 9. Hipercolesterolemia. Clasificación por edad

		Total: N (%)	<65: N (%)	≥65: N (%)	p valor
Hipercolest.	NO	106 (88,3 %)	19 (95 %)	87 (87 %)	0,309
	SÍ	14 (11,7 %)	1 (5 %)	13 (13 %)	

Los niveles plasmáticos medios de colesterol total (CT) fueron de 178,6 mg/dl, con una desviación típica de 40,2 mg/dl (tabla 10). No se establecieron diferencias significativas entre hombres y mujeres ni entre mayores y menores de 65 años en cifras de colesterol total ni en LDL, como tampoco se observaron en el caso del HDL al clasificar por edad. En esta última variable sí se observó una diferencia significativa siendo la media de las mujeres mayor que la de los hombres ($p = 0,013$) (tabla 11).

Tabla 10. Niveles plasmáticos de colesterol total y fracciones en el total de pacientes, mujeres y hombres

	Total			Mujeres			Hombres			p valor
	N	Med	Desv	N	Med	Desv	N	Med	Desv	
CT	113	178,6	40,2	49	185,2	42,6	64	173,6	37,8	0,132
HDL	106	50,5	15,8	46	55	17,7	60	47,1	13,4	0,013
LDL	106	104,6	31,6	46	106,1	32,3	60	103,5	31,3	0,675

Tabla 11. Niveles plasmáticos de colesterol total y fracciones en el total de pacientes, menores y mayores de 65 años

	Total			<65			≥65			p valor
	N	Med	Desv	N	Med	Desv	N	Med	Desv	
CT	113	178,6	40,2	19	169,4	17	94	180,5	40,8	0,275
HDL	106	50,53	15,8	18	45,9	32,4	88	51,5	15,5	0,173
LDL	106	104,6	31,6	18	98,9	13,4	88	105,8	31,5	0,405

1.2.1.2. Diabetes Mellitus

El 34,8% presentaba Diabetes Mellitus (DM), frente al 65,2 % que no la padecían. De los pacientes diabéticos, aproximadamente la mitad de ellos estaba en tratamiento con insulina (15,7 % del total de la muestra) y la otra mitad (un 17,2 % del total) con fármacos antidiabéticos orales (ADO).

No se encontraron diferencias significativas en cuanto a sexo y rangos de edad en ninguna de estas variables (tablas 12 y 13).

Tabla 12. Clasificación de pacientes diabéticos y sus tratamientos en función del sexo

		Total: N (%)	Mujeres: N (%)	Hombres: N (%)	p valor
DM	NO	144 (65,2 %)	62 (67,4 %)	82 (63,6 %)	0,556
	SÍ	77 (34,8 %)	30 (32,6 %)	47 (36,4 %)	
Insulina	NO	177 (84,3 %)	76 (82,6%)	101 (85,6%)	0,555
	SÍ	33 (15,7 %)	16 (17,4%)	17 (14,4%)	
ADO	NO	173 (82,8 %)	77 (83,7 %)	96 (82,1 %)	0,755
	SÍ	36 (17,2 %)	15 (16,3 %)	21 (17,9 %)	

Tabla 13. Clasificación de pacientes diabéticos y sus tratamientos en función de la edad

		Total: N (%)	<65: N (%)	≥65: N (%)	p valor
DM	NO	144 (65,2 %)	25 (69,4 %)	119 (64,3 %)	0,555
	SÍ	77 (34,8 %)	11 (30,6 %)	66 (35,7 %)	
Insulina	NO	36 (17,2 %)	26 (83,9 %)	151 (84,4 %)	1,000
	SÍ	93 (44,5 %)	5 (16,1 %)	28 (15,6 %)	
ADO	NO	116 (55,5 %)	27 (87,1 %)	146 (82 %)	0,490
	SÍ	188 (91,3 %)	4 (12,9 %)	32 (18 %)	

1.2.1.3. Hipertensión arterial

El 62,4 % de los pacientes tenía diagnóstico de hipertensión arterial (HTA), sin observarse diferencias significativas entre hombres y mujeres (tabla 14).

Sin embargo, la HTA era significativamente más frecuente entre los pacientes mayores de 65 años (tabla 15).

Tabla 14. Hipertensión arterial en el total de pacientes, en mujeres y en hombres

		Total: N (%)	Mujeres: N (%)	Hombres: N (%)	p valor
HTA	NO	83 (37,6 %)	29 (31,5%)	54 (41,9 %)	0,118
	SÍ	138 (62,4 %)	63 (68,5 %)	75 (58,1 %)	

Tabla 15. Hipertensión arterial en el total de pacientes, en menores y en mayores de 65 años

		Total: N (%)	<65: N (%)	≥65: N (%)	p valor
HTA	NO	83 (37,6 %)	19 (52,8 %)	64 (34,6 %)	0,039
	SÍ	138 (62,4 %)	17 (47,2 %)	121 (65,4 %)	

1.2.2. Índice de Masa Corporal

El Índice de Masa Corporal (IMC) medio fue de 28,8 con una desviación típica de 5,8. En las mujeres fue de 30 (desviación típica de 7,42) y en los hombres de 27,3 (desviación de 3,9). Entre los menores de 65 la media ascendió a un 31,5 (con una desviación típica de 6,1), mientras que fue del 28,7 (con una desviación típica de 5,7) entre los mayores de esa edad. No se encontraron diferencias significativas entre ambos sexos ni entre grupos de edad en esta variable (tablas 16 y 17).

Tabla 16. Índice de Masa Corporal (IMC) en el total de pacientes, en mujeres y en hombres

	Total			Mujeres			Hombres			p valor
	N	Med	Desv	N	Med	Desv	N	Med	Desv	
IMC	53	28,8	5,8	25	30	7,4	25	27,3	3,9	0,177

Tabla 17. Índice de Masa Corporal (IMC) en el total de pacientes, en menores y en mayores de 65 años

	Total			<65			≥65			p valor
	N	Med	Desv	N	Med	Desv	N	Med	Desv	
IMC	53	28,8	5,8	2	31,5	6,1	51	28,7	5,7	0,825

1.2.3. Antecedente de cardiopatía isquémica e infarto agudo de miocardio

El 41,2 % de los pacientes estaba diagnosticado de cardiopatía isquémica (angina o infarto agudo de miocardio). La mayoría de estos, un 27,7 % del total, había sufrido al menos un episodio de infarto agudo de miocardio, siendo más frecuente esto último en hombres que en mujeres, con un p valor de 0,012

(tabla 18). No se encontraron diferencias significativas en estas variables en función de la edad (tabla 19).

Tabla 18. Antecedente de cardiopatía isquémica e infarto agudo de miocardio en hombres y mujeres

		Total: N (%)	Mujeres: N (%)	Hombres: N (%)	p valor
Cardiopatía isquémica	NO	130 (58,8 %)	61 (66,3 %)	69 (53,5 %)	0,056
	SÍ	91 (41,2 %)	31 (33,7 %)	60 (46,5 %)	
Infarto de miocardio	NO	159 (72,3 %)	74 (81,3 %)	85 (65,9 %)	0,012
	SÍ	61 (27,7 %)	17 (18,7 %)	44 (34,1 %)	
Angina	NO	191 (86,4 %)	77 (84,6 %)	113 (87,6 %)	0,526
	SÍ	30 (13,6 %)	14 (15,2 %)	16 (12,4 %)	

Tabla 19. Antecedente de cardiopatía isquémica e infarto agudo de miocardio en mayores y menores de 65 años

		Total: N (%)	<65: N (%)	≥65: N (%)	p valor
Cardiopatía isquémica	NO	130 (58,8 %)	24 (66,7 %)	106 (57,3 %)	0,296
	SÍ	91 (41,2 %)	12 (33,3 %)	79 (42,7 %)	
Infarto de miocardio	NO	159 (72,3 %)	27 (75 %)	132 (71,7 %)	0,689
	SÍ	61 (27,7 %)	9 (25 %)	52 (28,3 %)	
Angina	NO	191 (86,4 %)	33 (91,7 %)	158 (85,4 %)	0,429
	SÍ	30 (13,6 %)	3 (8,3 %)	27 (14,6 %)	

1.2.4. Etiología de la cardiopatía

En cuanto al tipo de cardiopatía que da origen a la insuficiencia cardiaca, los pacientes se clasificaron, por orden decreciente de frecuencia, en origen hipertensivo (29,5%), isquémico (23,5 %), valvular (24 %), dilatada (16,6 %) y otros (3,7 %). La primera causa de insuficiencia cardiaca en mujeres fue la cardiopatía valvular (38 %), seguida de la hipertensiva (32,6 %) y la isquémica (14,1%). En hombres fue la isquémica la causa más frecuente de aparición de insuficiencia cardiaca (30,4 %), seguida de la hipertensiva (27,2 %), la dilatada (23,2%) y la valvular (13,6 %). Las diferencias entre ambos sexos fueron estadísticamente significativas, con un p valor de 0,000 (tabla 20).

Tabla 20. Clasificación por sexo y tipo de cardiopatía

		Total: N (%)	Mujeres: N (%)	Hombres: N (%)	p valor
Tipo de cardiopatía	Hiperten	64 (29,5 %)	30 (32,6 %)	34 (27,2 %)	0,000
	Isquém	51 (23,5 %)	13 (14,1 %)	38 (30,4 %)	
	Valvular	52 (24 %)	35 (38 %)	17 (13,6 %)	
	Dilatada	36 (16,6 %)	7 (7,6 %)	29 (23,2 %)	
	Hipertróf	6 (2,8 %)	1 (1,1 %)	5 (4 %)	
	Otras	8 (3,7 %)	6 (6,5 %)	2(1,6 %)	
Hiperten	NO	153 (70,5 %)	62 (67,4 %)	91 (72,8 %)	0,388
	SÍ	64 (29,5 %)	30 (32,6 %)	34 (27,2 %)	
Isquémica	NO	166 (76,5 %)	79 (85,9 %)	87 (69,6 %)	0,005
	SÍ	51 (23,5 %)	13 (14,1 %)	38 (30,4 %)	
Valvular	NO	166 (76 %)	57 (62 %)	108 (86,4 %)	0,000
	SÍ	52 (24 %)	35 (38 %)	17 (13,6 %)	

En lo que a los menores de 65 años respecta, la principal causa de insuficiencia cardiaca fue la miocardiopatía dilatada (hasta un 49,2 %), seguida de la isquémica (25,7 %) y la valvular (20 %). En cambio, en los mayores de 65 años la principal causa de insuficiencia cardiaca fue la cardiopatía de origen hipertensivo (33,5%), seguida de la valvular (24,7 %) y la isquémica (23,1%). Las diferencias que se establecen entre ambos grupos de edad fueron estadísticamente significativas ($p = 0,000$), siendo la causa de esta significación la etiología hipertensiva de la insuficiencia cardiaca ($p \text{ valor} = 0,003$) (tabla 21).

Tabla 21. Clasificación por grupos de edad y tipo de cardiopatía

		Total: N (%)	<65: N (%)	≥65: N (%)	p valor
Tipo de cardiopatía	Hiperten	64 (29,5 %)	3 (8,6 %)	61 (33,5 %)	0,000
	Isquém	51 (23,5 %)	9 (25,7 %)	42 (23,1 %)	
	Valvular	52 (24 %)	7 (20 %)	45 (24,7 %)	
	Dilatada	36 (16,6 %)	15 (42,9 %)	21 (11,5 %)	
	Hipertróf	6 (2,8 %)	0 (0 %)	6 (3,3 %)	
	Otras	8 (3,7 %)	1 (2,9 %)	7 (3,8 %)	
Hiperten	NO	153 (70,5 %)	32 (91,4 %)	121 (66,5 %)	0,003
	SÍ	64 (29,5 %)	3 (8,6 %)	61 (33,5 %)	
Isquém	NO	166 (76,5 %)	26 (74,3 %)	140 (76,9 %)	0,736
	SÍ	51 (23,5 %)	9 (25,7 %)	42 (23,1 %)	
Valvular	NO	166 (76 %)	28 (80 %)	137 (75,3 %)	0,559
	SÍ	52 (24 %)	7 (20 %)	45 (24,7 %)	

1.2.5. Alteraciones de la función, la estructura y el ritmo cardiacos

1.2.6.1. Fracción de eyección

La fracción de eyección (FE) media de los pacientes de la muestra fue del 45,3 %, con una desviación típica del 15,8 %. Se encontraron diferencias significativas entre la FE media de las mujeres (51,1 %) y los hombres (41,3 %) con un p valor de 0,000 (tabla 22). Al comparar entre grupos de edad, se observó una diferencia significativa (p = 0,000) entre los menores de 65 años (36,8 %) y los pacientes con esa o mayor edad, quienes presentaron una FE media del 47 % (tabla 23).

Tabla 22. Fracción de eyección: media y desviación típica en hombres y mujeres

	Total			Mujeres			Hombres			p valor
	N	Med	Desv	N	Med	Desv	N	Med	Desv	
FE	212	45,3	15,8	86	51,1	15,5	5	41,3	14,8	0,000

Tabla 23. Fracción de eyección: media y desviación típica en menores y mayores de 65 años

	Total			Mujeres			Hombres			p valor
	N	Med	Desv	N	Med	Desv	N	Med	Desv	
FE	212	45,3	15,8	36	36,8	13,4	176	47	15,7	0,000

Al clasificar los pacientes en dos grupos en función de la FE (mayor o igual o menor del 50 %), observamos que se establecen diferencias significativas entre mujeres y hombres, predominando valores de FE por encima del 50 % entre las primeras y valores inferiores en los segundos, y entre menores y mayores de 65 años, siendo más frecuentes los valores mayores al 50 % en estos últimos (tablas 24 y 25).

Tabla 24. Fracción de eyección menor del 50 % en hombres y mujeres

		Total: N (%)	Mujeres: N (%)	Hombres: N (%)	p valor
FE < 50	NO	106 (48,4 %)	61 (67 %)	45 (35,5 %)	0,000
	SÍ	113 (51,6 %)	30 (33 %)	83 (64,8 %)	

Tabla 25. Fracción de eyección menor del 50 % en menores y mayores de 65 años

		Total: N (%)	<65: N (%)	≥65: N (%)	p valor
FE < 50	NO	106 (48,4 %)	9 (25 %)	97 (53 %)	0,002
	SÍ	113 (51,6 %)	27 (75 %)	86 (47 %)	

Al clasificar a los pacientes en función de la presencia de fracción de eyección muy alterada (menor o igual del 35 %), observamos que el 37,7 % de los mismos tiene una fracción de eyección muy alterada. Este porcentaje es mayor en el caso de los hombres (46,8 %) que en el de las mujeres (24,4 %), estableciéndose entre ambos sexos una diferencia estadísticamente significativa (p valor = 0,001). Al clasificar en función de la edad, vemos que también existen diferencias significativas (p valor = 0,015), siendo más frecuente la fracción de eyección menor o igual del 35 % entre los más jóvenes (55,6 %) que entre los más ancianos (34,1 %) (tablas 26 y 27).

Tabla 26. Fracción de eyección menor o igual al 35 % en hombres y mujeres

		Total: N (%)	Mujeres: N (%)	Hombres: N (%)	p valor
FE ≤ 35	NO	132 (62,3 %)	65 (75,6 %)	67 (53,2 %)	0,001
	SÍ	80 (37,7 %)	21 (24,4 %)	59 (46,8 %)	

Tabla 27. Fracción de eyección menor o igual al 35 % en menores y mayores de 65 años

		Total: N (%)	<65: N (%)	≥65: N (%)	p valor
FE ≤ 35	NO	132 (62,3 %)	16 (44,4 %)	116 (65,9 %)	0,015
	SÍ	80 (37,7 %)	20 (55,6 %)	60 (34,1 %)	

Al clasificar a los pacientes dentro y fuera de la conocida como “zona gris” de la fracción de eyección, correspondiente a una disfunción sistólica leve, con valores de entre el 35 y el 50 %, se observa que existe un 15,6 % de pacientes dentro de ese rango. En el caso de las mujeres ese porcentaje baja a un 10,5 %, proporción que asciende a un 19 % en el caso de los hombres, sin establecerse diferencias significativas entre ambos sexos (tabla 28). Tampoco se hallaron diferencias significativas al clasificar por edad, siendo el porcentaje de pacientes en “zona gris” del 19,4 % entre los menores de 65 años y del 14,8 % entre los mayores de esa edad (tabla 29).

Tabla 28. Fracción de eyección entre el 35 y el 50 % en el total de pacientes, en mujeres y en hombres

		Total: N (%)	Mujeres: N (%)	Hombres: N (%)	p valor
FE 35-50	NO	179 (84,4 %)	77 (89,5 %)	102 (81 %)	0,091
	SÍ	33 (15,6 %)	9 (10,5 %)	24 (19 %)	

Tabla 29. Fracción de eyección entre el 35 y el 50 % en el total de pacientes, en menores y en mayores de 65 años

		Total: N (%)	Mujeres: N (%)	Hombres: N (%)	p valor
FE 35-50	NO	179 (84,4 %)	29 (80,6 %)	150 (85,2 %)	0,481
	SÍ	33 (15,6 %)	7 (19,4 %)	26 (14,8 %)	

1.2.6.2. Dilatación del ventrículo izquierdo

La mayoría de los varones presentaba dilatación del ventrículo izquierdo, mientras que la mayoría de las mujeres no la presentaba, estableciéndose diferencias significativas ($p = 0,000$) entre ambos grupos (tabla 30). En cambio, al comparar esta variable entre grupos de edad no se encontraron diferencias significativas (tabla 31).

Tabla 30. Ventrículo izquierdo mayor de 55 mm en hombres y mujeres

		Total: N (%)	Mujeres: N (%)	Hombres: N (%)	p valor
VI dilatado	NO	107 (49,1 %)	65 (70,7 %)	42 (33,3 %)	0,000
	SÍ	111 (50,9 %)	27 (29,3 %)	84 (66,7 %)	

Tabla 31. Ventrículo izquierdo mayor de 55 mm en menores y mayores de 65 años

		Total: N (%)	<65: N (%)	≥65: N (%)	p valor
VI dilatado	NO	107 (49,1 %)	13 (37,1 %)	94 (51,4 %)	0,123
	SÍ	111 (50,9 %)	22 (62,9 %)	89 (48,6 %)	

1.2.6.3. Fibrilación auricular

La mayoría de los pacientes presentaba fibrilación auricular (FA), siendo algo más frecuente este trastorno del ritmo cardiaco en las mujeres que en los varones, sin establecerse una diferencia estadísticamente significativa (tabla 32), diferencia que sí se observa ($p = 0,001$) al comparar los menores de 65 con los de esa edad y mayores, entre los cuales había mayoría de pacientes con FA (tabla 33).

Tabla 32. Fibrilación auricular en hombres y mujeres

		Total: N (%)	Mujeres: N (%)	Hombres: N (%)	p valor
FA	NO	91 (41,2 %)	36 (39,1 %)	55 (42,6 %)	0,602
	SÍ	130 (58,8 %)	56 (60,9 %)	74 (57,4 %)	

Tabla 33. Fibrilación auricular en menores y mayores de 65 años

		Total: N (%)	<65: N (%)	≥65: N (%)	p valor
FA	NO	91 (41,2 %)	24 (66,7 %)	67 (36,2 %)	0,001
	SÍ	130 (58,8 %)	12 (33,3 %)	118 (63,8 %)	

1.2.6. Clase funcional NYHA

Se estudió a los pacientes en función de su clasificación funcional NYHA. La mayoría de ellos, 59,8 %, estaba en clase funcional II en el momento del estudio, lo que ocurría en un 63,7 % de las mujeres y un 57 % de los hombres. Un 10,4 % de los sujetos estaba en clase funcional I, mientras un 27,4 % estaba en clase funcional III y apenas un 2,3 % pertenecía al grupo IV. No se observaron diferencias significativas entre ambos sexos. Tampoco al agrupar las clases funcionales I y II frente a las III y IV (tabla 34). En lo que a la clasificación por edad respecta, se encontró un mayor porcentaje de individuos en clase funcional II y III entre los mayores de 65 años. Así, un 60,7 % de los mayores de 65 presentaban clase funcional II frente a un 55,6 % de menores de esa edad, y un 28,4 % de mayores de 65 en clase III frente a un 22,2 % entre los pacientes más jóvenes. Mientras, la proporción de sujetos en clase funcional I fue mayor (19,4 % frente a 8,7 %) en los menores de 65 años. En cualquier caso, las diferencias no fueron estadísticamente significativas (tabla 35).

Tabla 34. Clasificación funcional NYHA en hombres y mujeres

		Total: N (%)	Mujeres: N (%)	Hombres: N (%)	p valor
Clase funcional NYHA	I	23 (10,5 %)	6 (6,6 %)	17 (13,33 %)	0,445
	II	131 (59,8%)	58 (63,7 %)	73 (57 %)	
	III	60 (27,4 %)	25 (27,5 %)	35 (27,3 %)	
	IV	5 (2,3 %)	2 (2,2 %)	3 (2,3 %)	
NYHA I-II vs III-IV	I-II	154 (70,3 %)	64 (70,3 %)	90 (70,3 %)	0,998
	III-IV	65 (29,7 %)	27 (29,7 %)	38 (29,7 %)	

Tabla 35. Clasificación funcional NYHA en menores y mayores de 65 años.

		Total: N (%)	<65: N (%)	≥65: N (%)	p valor
Clase funcional NYHA	I	23 (10,5 %)	7 (19,4 %)	16 (8,7%)	0,275
	II	131 (59,8%)	20 (55,6 %)	111 (60,7 %)	
	III	60 (27,4 %)	8 (22,2 %)	52 (28,4 %)	
	IV	5 (2,3 %)	1 (2,8 %)	4 (2,2 %)	
NYHA I-II vs III-IV	I-II	154 (70,3 %)	27 (75 %)	127 (69,4 %)	0,501
	III-IV	65 (29,7 %)	9 (25 %)	56 (30,6 %)	

1.3. Estudio descriptivo de los polimorfismos

1.3.1. Polimorfismo Vav2 Val584Met

El estudio del polimorfismo Val584Met del gen Vav2 destaca por un claro predominio de la variante heterocigótica C/T, presente en un 52,2 % de los pacientes. El genotipo C/C fue encontrado en el 30,5 % de los individuos, mientras que el genotipo homocigoto, T/T se hallaba en el 17,3 % de los mismos. Esta distribución es similar a la descrita en población de origen caucásico (tabla 36). No se encontraron diferencias significativas entre ambos sexos y grupos de edad (tabla 38).

Tabla 36. Comparación de la distribución de genotipos del polimorfismo Val584Met del gen Vav2 en nuestra muestra con la descrita en población de origen caucásico

	C/C (%)	C/T (%)	T/T (%)
Muestra	30,5	52,2	17,3
Población caucásica	29,2	53,1	17,7

1.3.2. Polimorfismo Vav3 Ser298Thr

El estudio del polimorfismo Ser298Thr del gen Vav3 mostró que la mayoría de los pacientes, un 52,65 %, son portadores del fenotipo homocigoto A/A, seguido por un 40,27 % de heterocigóticos (A/T); por último, un 7,08 % de los pacientes posee un genotipo homocigoto T/T. Esta distribución es aproximada a la descrita en población de origen caucásico (tabla 37). Tampoco en este caso se establecieron diferencias significativas entre ambos sexos y grupos de edad (tabla 43).

Tabla 37. Comparación de la distribución de genotipos del polimorfismo Ser298Thr del gen Vav3 en nuestra muestra con la descrita en población de origen caucásico

	A/A (%)	A/T (%)	T/T (%)
Muestra	52,6	40,3	7,1
Población caucásica	56,7	38,3	5

1.4. Estudio del polimorfismo Val584Met del gen Vav2 en pacientes con insuficiencia cardíaca

Evaluamos la distribución de los genotipos del polimorfismo Val584Met del gen Vav2 en relación con las diferentes variables clínicas en los 226 pacientes incluidos en el presente estudio. No se observaron diferencias significativas en las variables sociodemográficas (edad y sexo), por lo que se descartó que estas variables actuaran como factores de confusión. Tampoco se observaron en lo relativo a la presencia de factores de riesgo cardiovascular, tales como diabetes mellitus, hipertensión arterial o hipercolesterolemia, ni en los antecedentes clínicos de cardiopatía isquémica, angina o infarto agudo de miocardio.

Los mismo cabe decir de los parámetros hemodinámicos y estructurales, como es el caso de la fracción de eyección o el criterio ecocardiográfico de dilatación del ventrículo izquierdo. Desde el punto de vista de la clasificación funcional, no se objetivaron diferencias significativas entre los pacientes con diferente clase NYHA, comparando la agrupación de las clases I y II frente a la de las clases III y IV. Asimismo, tampoco fue significativo el estudio del tipo de cardiopatía en lo que respecta a etiología hipertensiva e isquémica de la insuficiencia cardíaca, mientras que, sí se encontraron diferencias significativas (p valor = 0,021) en la etiología valvular (tabla 38).

Tabla 38. Análisis del resultado estadístico del polimorfismo Val584Met del gen Vav2 en función de las distintas variables incluidas en el estudio

		Homocigoto C/C		Heterocigoto C/T		Homocigoto T/T		p valor
		N	%	N	%	N	%	
Sexo	Mujer	33	34,7	46	48,4	16	16,8	0,492
	Homb.	36	27,5	72	55	23	17,6	
Edad	<65	9	24,3	18	48,6	10	27	0,211
	≥65	60	31,7	100	52,9	29	15,3	
Hipercolest.	NO	30	28,3	20	52,8	106	18,9	0,970
	SÍ	4	28,6	3	50	14	19,2	
DM	NO	43	29,9	76	52,8	25	17,4	0,899
	SÍ	25	32,5	40	51,9	12	15,6	
HTA	NO	20	24,1	49	59,0	14	16,9	0,222
	SÍ	48	34,8	67	48,6	23	16,7	
Cardiopatía isquémica	NO	38	29,2	69	53,1	23	17,7	0,805
	SÍ	30	33	47	51,6	14	15,4	
Infarto de Miocardio	NO	51	32,1	83	52,2	25	15,7	0,627
	SÍ	16	26,2	33	54,1	12	19,7	
Angina	NO	54	28,4	101	53,2	35	18,4	0,131
	SÍ	14	46,6	14	46,6	2	6,7	
Etiología hipertensiva	NO	48	31,4	74	48,4	31	20,3	0,103
	SÍ	19	29,7	39	60,9	6	9,4	
Etiología isquémica	NO	50	30,1	89	53,6	27	16,3	0,702
	SI	17	33,3	24	47,1	10	19,6	
Etiología valvular	NO	43	26,1	93	56,4	29	17,6	0,021
	SÍ	24	46,2	20	38,5	8	15,4	
FE < 50	NO	32	30,2	59	55,7	15	14,2	0,683
	SÍ	36	31,9	57	50,4	20	17,7	
FE ≤ 35	NO	42	31,8	73	55,3	17	12,9	0,251
	SÍ	25	31,3	38	47,5	17	21,3	
FE 35-50	NO	56	31,3	92	51,4	31	17,3	0,493
	SÍ	11	33,3	19	57,6	3	9,1	
VI Dilatado	NO	33	30,8	56	52,3	18	16,8	0,998
	SÍ	34	30,6	58	52,3	19	17,1	
Fibrilación auricular	NO	30	33	48	52,7	13	14,3	0,670
	SÍ	38	29,2	68	52,3	24	18,5	
Clase I-II vs III- IV	I-II	44	28,6	85	55,2	25	16,2	0,342
	III-IV	24	36,9	29	44,6	12	18,5	

1.4.1. Estudio del polimorfismo Val584Met del gen Vav2 en la variable IC de etiología valvular

Se observó una diferencia estadísticamente significativa al comparar los distintos genotipos del polimorfismo del gen Vav2 (p valor = 0,021) en función de la etiología valvular de la insuficiencia cardiaca (tabla 39).

Así, se observó que los pacientes con insuficiencia cardiaca de etiología valvular tenían una mayor proporción de portadores del genotipo C/C (46,2 %) que los pacientes con otra etiología, entre los que predominaba el genotipo heterocigoto C/T (56,4 %). El genotipo T/T tenía una frecuencia similar en ambos fenotipos.

El alelo C fue más frecuente en los pacientes con etiología valvular de la insuficiencia cardiaca, siendo las diferencias existentes entre los porcentajes estadísticamente significativas (p valor = 0,046) (tabla 39).

Tabla 39. Relación de los alelos C y T y los genotipos del gen Vav2 con la etiología valvular en pacientes con insuficiencia cardiaca

	E. valvular: N (%)	Otras: N (%)	OR (IC al 95%)	p valor
C	68 (65,4 %)	179 (54,2 %)	1	0,046
T	36 (34,6 %)	151 (45,8 %)	1,592 (1,007;2,518)	
C/C	24 (46,2 %)	43 (26,1 %)		0,021
C/T	20 (38,5 %)	93 (56,4 %)		
T/T	8 (15,4 %)	29 (17,6 %)		

Al analizar el modelo de herencia, en el modelo codominante se observó que la presencia del genotipo homocigoto C/C tenía un riesgo aumentado de etiología valvular de la insuficiencia cardiaca respecto a otras etiologías de 2,597 veces más que la presencia del heterocigoto C/T, siendo los resultados estadísticamente significativos (p valor = 0,007) (tabla 40).

En el modelo dominante, se observó que la presencia del genotipo homocigoto C/C incrementó más de 2 veces la probabilidad de sufrir insuficiencia cardiaca de etiología valvular que la presencia de los genotipos C/T o T/T, siendo los resultados estadísticamente significativos (p valor = 0,007) (tabla 40).

Tabla 40. Análisis de la variable etiología valvular en función del modelo de herencia codominante (C), dominante (D) y recesivo (R) del polimorfismo Val584Met del gen Vav2

	Genotipo	E. valvular: N (%)	Otras: N (%)	OR	IC del 95%	p
C	C/C	24 (46,2 %)	43 (26,1 %)	1		
	C/T	20 (38,5 %)	93 (56,4 %)	2,597	(1,296;5,203)	0,007
	T/T	8 (15,4 %)	29 (17,6 %)	2,024	(0,780;5,122)	0,137
D	C/C	24 (46,2 %)	43 (26,1 %)	1		
	C/T + T/T	28 (53,8 %)	122(73,9%)	2,433	(1,274;4,645)	0,007
R	T/T	8 (15,4 %)	29 (17,6 %)	1		
	C/T + C/C	44 (84,6 %)	136(82,4%)	0,852	(0,363;2,000)	0,714

Al realizar análisis por separado en hombres y mujeres, no se observaron diferencias ni asociaciones estadísticamente significativas en cuanto a genotipo, predominio de alelos ni modelo de herencia ni en hombres ni en mujeres.

También se observó, en el modelo de herencia dominante de los menores de 65 años, que los que tenían un genotipo C/C tienen más de 6 veces la probabilidad de presentar insuficiencia cardiaca de etiología valvular con genotipo C/T o T/T. Este resultado fue estadísticamente significativo (tabla 41).

Tabla 41. Análisis del riesgo del polimorfismo Val584Met del gen Vav2 en función del modelo de herencia codominante (C), dominante (D) y recesivo (R) para los menores de 65 años

	Genotipo	E. valvular: N (%)	Otras: N (%)	OR	IC del 95%	p
C	C/C	4 (57,1 %)	5 (17,9 %)	1		
	C/T	2 (28,6 %)	14 (50 %)	5,586	(0,770;40,500)	0,088
	T/T	1 (14,3 %)	9 (32,1 %)	7,194	(0,621;83,276)	0,114
D	C/C	4 (57,1 %)	5 (17,9 %)	1		
	C/T + T/T	3 (42,9 %)	23 (82,1 %)	6,135	(1,032;36,460)	0,046
R	T/T	1 (14,3 %)	9 (32,1 %)	1		
	C/T + C/C	6 (85,7 %)	19 (67,9 %)	0,352	(0,037;3,376)	0,365

En los pacientes con edad igual o mayor a 65 años, se observó que, en el modelo codominante, el genotipo homocigoto C/C incrementaba de forma significativa en más de 2 veces la probabilidad de etiología valvular de la

insuficiencia cardiaca con respecto al genotipo C/T (p valor = 0,028). En el modelo dominante, se observó que el genotipo homocigoto C/C aumentaba en más de dos veces la probabilidad de tener etiología valvular de la insuficiencia cardiaca con respecto a la presencia de homocigoto T/T o heterocigoto C/T (p valor = 0,039) (tabla 42).

Tabla 42. Análisis del riesgo del polimorfismo Val584Met del gen Vav2 en función del modelo de herencia codominante (C), dominante (D) y recesivo (R) para los pacientes de 65 o más años

	Genotipo	E. valvular: N (%)	Otras: N (%)	OR	IC del 95%	p
C	C/C	20 (44,4 %)	38 (27,7%)	1		
	C/T	18 (40 %)	79 (57,7%)	2,309	(1,096;4,864)	0,028
	T/T	7 (15,6 %)	20 (14,6%)	1,504	(0,544;4,158)	0,432
D	C/C	20 (44,4 %)	38 (27,7%)	1		
	C/T + T/T	25 (55,6 %)	99 (72,3%)	2,086	(1,039;4,188)	0,039
R	T/T	7 (15,6 %)	20 (14,6%)	1		
	C/T + C/C	38 (84,4 %)	117(85,4%)	1,077	(0,423;2,744)	0,876

1.5. Estudio del polimorfismo Ser298Thr del gen Vav3 en pacientes con insuficiencia cardiaca

Estudiamos la distribución de los genotipos del polimorfismo Ser298Thr del gen Vav3 en relación con las diferentes variables clínicas en los 226 pacientes incluidos en el estudio. No se encontraron diferencias significativas en las variables sociodemográficas (edad y sexo), lo que descarta que estas variables actúen como factores de confusión con otras. Tampoco se encontraron asociaciones significativas en lo que respecta a la presencia de factores de riesgo cardiovascular, tales como diabetes mellitus, hipertensión arterial o hipercolesterolemia, ni en los antecedentes clínicos de cardiopatía isquémica, angina o infarto agudo de miocardio. Lo mismo cabe decir de los parámetros hemodinámicos y estructurales, como es el caso de la fracción de eyección o el criterio ecocardiográfico de dilatación del ventrículo izquierdo, ni en las alteraciones del ritmo como la fibrilación auricular.

Desde el punto de vista de la clasificación funcional, no se objetivaron diferencias significativas entre los pacientes con diferente clase NYHA, comparando la agrupación de las clases I y II frente a la de las clases III y IV.

Se encontraron diferencias significativas al comparar la presencia del antecedente de cardiopatía isquémica entre los diferentes genotipos (p valor = 0,014), del mismo modo que también se halló significación al analizar las variables que marcan las diferentes etiologías de la cardiopatía, como el origen isquémico (p valor = 0,003) o el origen hipertensivo (p valor = 0,012) (tabla 43).

Tabla 43. Análisis del resultado estadístico del polimorfismo Ser298Thr del gen Vav3 en función de las distintas variables incluidas en el estudio

		Homocigoto A/A		Heterocigoto A/T		Homocigoto T/T		p valor
		N	%	N	%	N	%	
Sexo	Mujer	48	50,5	40	42,1	7	7,4	0,862
	Hombre	71	54,2	51	38,9	9	6,9	
Edad	<65	22	59,5	12	32,4	3	8,1	0,569
	>65	97	51,3	79	41,8	13	6,9	
Hipercolest.	NO	56	52,8	42	39,6	8	7,5	0,328
	SÍ	10	71,4	4	28,6	0	0	
DM	NO	76	52,8	59	41	9	6,3	0,737
	SÍ	39	50,6	31	40,3	7	9,1	
HTA	NO	45	54,2	31	37,3	7	8,4	0,686
	SÍ	70	50,7	59	42,8	9	6,5	
Cardiopatía isquémica	NO	64	49,2	61	46,9	5	3,8	0,014
	SÍ	51	56	29	31,9	11	12,1	
Infarto de Miocardio	NO	81	50,9	70	44	8	5	0,120
	SÍ	34	55,7	20	32,8	7	11,5	
Angina	NO	98	51,6	80	42,1	12	6,3	0,568
	SÍ	17	56,7	9	30	4	13,3	
Etiología hipertensiva	NO	88	57,5	53	34,6	12	7,8	0,012
	SÍ	24	37,5	36	56,3	4	6,3	
Etiología isquémica	NO	85	51,2	74	44,6	7	4,2	0,003
	SI	27	52,9	15	29,4	9	17,6	
Etiología valvular	NO	79	47,9	71	43	15	9,1	0,071
	SÍ	33	63,5	18	34,6	1	1,9	
FE < 50	NO	57	53,8	44	41,5	5	4,7	0,353
	SÍ	56	49,6	46	40,7	11	9,7	

FE ≤ 35	NO	69	52,3	53	40,2	10	7,6	0,871
	SÍ	39	48,8	35	43,8	6	7,5	
FE 35-50	NO	91	50,8	77	43,0	11	6,1	0,163
	SÍ	17	51,5	11	33,3	5	15,2	
VI Dilatado	NO	62	57,9	40	37,4	5	4,7	0,125
	SÍ	51	45,9	49	44,1	11	9,9	
Fibrilación auricular	NO	49	53,8	32	35,2	10	11	0,118
	SÍ	66	50,8	58	44,6	6	4,6	
Clase I-II vs III-IV	I-II	72	46,8	71	46,1	11	7,1	0,062
	III-IV	41	63,1	19	29,2	5	7,7	

1.5.1. Estudio del polimorfismo Ser298Thr del gen Vav3 en la variable cardiopatía isquémica

Al analizar el antecedente de cardiopatía isquémica (CI), se observó una diferencia estadísticamente significativa en la distribución de los genotipos (p valor = 0,014). Así, los pacientes con este antecedente presentaban un porcentaje mayor del genotipo A/A (56 %) que los pacientes sin patología coronaria (49,2 %), existiendo estos últimos una mayor proporción de heterocigotos (46,9 %) que los primeros (31,9 %). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas al comparar la distribución de los alelos A y T (tabla 44).

Tabla 44. Relación de los genotipos del gen Vav3 con el antecedente de cardiopatía isquémica en pacientes con insuficiencia cardiaca

Genotipo	CI: N (%)	No CI: N (%)	p valor
A/A	51 (56 %)	64 (49,2 %)	0,014
A/T	29 (31,9 %)	61 (46,9 %)	
T/T	11 (12,1 %)	5 (3,8 %)	

Al analizar el modelo de herencia, en el modelo recesivo observamos que al comparar la variante homocigota T/T con la agrupación de individuos de las otras dos variantes genéticas (A/T más A/A), se observó que el genotipo T/T es un factor de riesgo, con una OR de 3,437 (p = 0,027) (tabla 45).

Tabla 45. Análisis de la variable antecedente de cardiopatía isquémica en función del modelo de herencia codominante (C), dominante (D) y recesivo (R) del polimorfismo Ser298Thr del gen Vav3

	Genotipo	CI: N (%)	NO CI: N (%)	OR	IC del 95%	p
C	A/A	51 (56 %)	64 (49,2 %)	1		
	A/T	29 (31,9 %)	61 (46,9 %)	1,676	(0,943;2,979)	0,078
	T/T	11 (12,1 %)	5 (3,8 %)	0,362	(0,118;1,109)	0,075
D	A/A	51 (56 %)	64 (49,2 %)	1		
	A/T + T/T	40 (44 %)	66 (50,8 %)	1,314	(0,767;2,251)	0,319
R	T/T	11 (12,1 %)	5 (3,8 %)	1		
	A/T + A/A	80 (87,9 %)	125 (96,2 %)	3,437	(1,151;10,262)	0,027

Al realizar el estudio en función del sexo, observamos que existen diferencias significativas en el caso de las mujeres, de manera que el 54,8 % de las pacientes con cardiopatía isquémica son portadores del genotipo homocigoto A/A, un 29,5% del genotipo heterocigoto A/T y un 16,1 % del genotipo homocigoto T/T. Las diferencias entre ambos grupos fueron estadísticamente significativas (p valor = 0,030) (tabla 46).

Tabla 46. Relación de los genotipos del gen Vav3 con la variable cardiopatía isquémica en mujeres con insuficiencia cardiaca

Genotipo	CI: N (%)	No CI: N (%)	p valor
A/A	17 (54,8 %)	28 (45,9 %)	0,030
A/T	9 (29 %)	31 (50,8 %)	
T/T	5 (16,1 %)	2 (3,3 %)	

Al analizar el modelo de herencia, en el modelo codominante no se observaron asociaciones significativas en el grupo de mujeres. No obstante, en el modelo recesivo, observamos que el genotipo T/T es un factor de riesgo (OR = 5,682) con respecto a la presencia de las otras dos variantes, A/A y A/T (p valor = 0,046) (tabla 47).

Tabla 47. Análisis de la variable cardiopatía isquémica en función del modelo de herencia recesivo (R) del polimorfismo Ser298Thr del gen Vav3 en mujeres

	Genotipo	CI: N (%)	NO CI: N (%)	OR	IC del 95%	p
R	T/T	5 (16,1 %)	2 (3,3 %)	1		0,046
	A/T + A/A	26 (83,9 %)	59 (96,7 %)	5,682	(1,034;31,213)	

Al realizar el estudio en función de la edad, observamos que en los menores de 65 años con antecedente de cardiopatía isquémica existía una distribución genotípica diferente a los menores de 65 años sin ese antecedente, siendo la diferencia estadísticamente significativa ($p = 0,002$) (tabla 48). Al realizar el análisis en función de la presencia de alelos y según el modelo de herencia, no se encontraron asociaciones significativas en ninguno de los grupos de edad.

Tabla 48. Relación de los genotipos del gen Vav3 con la variable cardiopatía isquémica en los menores de 65 años con insuficiencia cardiaca

Genotipo	CI: N (%)	No CI: N (%)	p valor
A/A	9 (75 %)	12 (50 %)	0,002
A/T	0 (0 %)	12 (50 %)	
T/T	3 (25 %)	0 (0 %)	

No se encontraron diferencias significativas al estudiar la asociación del polimorfismo Ser298Thr de Vav3 con la presencia de infarto agudo de miocardio o con angina (tabla 43).

1.5.2. Estudio del polimorfismo Ser298Thr del gen Vav3 en la etiología de la IC

1.5.2.1. Estudio del polimorfismo Ser298Thr del gen Vav3 en la variable IC de etiología hipertensiva

Se observó una diferencia estadísticamente significativa al comparar los distintos genotipos del gen Vav3 en función de la insuficiencia cardiaca de etiología hipertensiva (tabla 43).

Así, se observó que el genotipo A/A es más frecuente entre aquellos pacientes que no tienen insuficiencia cardiaca de etiología hipertensiva (57,5 %) que entre los pacientes que sí la tienen (37,5 %). Por su parte, en este último grupo de pacientes, el genotipo más frecuente fue el heterocigoto A/T, presente en un 56,3 % de los mismos (tabla 49).

Tabla 49. Relación de los genotipos del gen Vav3 con la variable etiología hipertensiva de la insuficiencia cardiaca

Genotipo	E. hipert:(%)	Otras: N (%)	p valor
A/A	24 (37,5 %)	88 (57,5 %)	0,012
A/T	36 (56,3 %)	53 (34,6 %)	
T/T	4 (6,3 %)	12 (7,8 %)	

No se encontraron diferencias significativas al analizar si la presencia de los alelos A y T se relacionaban con la aparición de esta variable.

Al analizar el modelo de herencia, en el modelo codominante se observó que la presencia del genotipo A/A se asocia con un riesgo disminuido de etiología hipertensiva de la insuficiencia cardiaca con respecto al genotipo A/T (OR = 0,401) (tabla 50).

En el modelo dominante, se observó que el genotipo A/A tiene un riesgo disminuido de presencia de IC de etiología hipertensiva con respecto a la presencia de los otros genotipos, A/T o T/T, siendo la OR de 0,796 (p valor = 0,008) (tabla 50).

Tabla 50. Análisis de la variable etiología hipertensiva en función del modelo de herencia codominante (C), dominante (D) y recesivo (R) del polimorfismo Ser298Thr del gen Vav3

	Genotipo	E. hipert:(%)	Otras: N (%)	OR	IC del 95%	p
C	A/A	24 (37,5 %)	88 (57,6 %)	1		
	A/T	36 (56,3 %)	53 (34,6 %)	0,401	(0,216;0,744)	0,004
	T/T	4 (6,3 %)	12 (7,8 %)	0,818	(0,242;2,766)	0,747
D	A/A	24 (37,5 %)	88 (57,6 %)	1		
	A/T + T/T	40 (62,5 %)	65 (42,4 %)	0,796	(0,437;1,449)	0,008
R	T/T	4 (6,3 %)	12 (7,8 %)	1		
	A/T + A/A	60 (93,7 %)	141 (92,2 %)	0,783	(0,243;2,526)	0,683

Al realizar el estudio por separado en ambos sexos, observamos que se evidenciaban diferencias significativas únicamente en el caso de las mujeres. Así, las pacientes con IC de etiología hipertensiva presentan un porcentaje mayor de heterocigotos (66,7 %) que las pacientes con IC de etiología no hipertensiva, entre las cuales fue más frecuente la presencia de homocigotas A/A (61,3 %). Las diferencias fueron estadísticamente significativas (p valor = 0,001) (tabla 51).

Por otro lado, el alelo A es un factor protector para la presencia de IC de etiología hipertensiva. La OR fue de 0,328 y la asociación fue estadísticamente significativa (p valor = 0,001) (tabla 51).

Tabla 51. Relación de los alelos A y T y los genotipos del gen Vav3 con la etiología hipertensiva en mujeres con insuficiencia cardiaca

	E. hipert:(%)	Otras: N (%)	OR (IC al 95%)	p valor
A	32 (55,2 %)	90 (79 %)	1	0,001
T	26 (44,8 %)	24 (21 %)	0,328 (0,165;0,651)	
A/A	7 (23,3 %)	38 (61,3 %)		0,001
A/T	20 (66,7 %)	20 (32,3 %)		
T/T	3 (10 %)	4 (6,5 %)		

Al analizar el modelo de herencia, no se encontraron asociaciones significativas en el modelo codominante. En el modelo dominante, se observó que el genotipo A/A es un factor protector con respecto a los otros genotipos A/T y T/T para la presencia de IC de etiología hipertensiva en mujeres, con un p valor de 0,000 y una OR de 0,152 (tabla 52).

Tabla 52. Análisis de la variable etiología hipertensiva en función del modelo de herencia dominante (D) del polimorfismo Ser298Thr del gen Vav3 en mujeres

	Genotipo	E.hipert: N (%)	Otras: N (%)	OR	IC del 95%	p
D	A/A	7 (23,3 %)	38 (61,3 %)	1	(0,056;0,408)	0,000
	A/T + T/T	23 (76,7 %)	24 (38,7 %)	0,152		

Al realizar el estudio por separado en ambos grupos de edad, vimos que había una diferencia significativa (p valor = 0,031) en el caso de los mayores de 65 años, teniendo la IC de etiología no hipertensiva un mayor porcentaje de homocigotos A/A (57 %) que la hipertensiva (37,7 %), en la que es más frecuente el número de heterocigotos (55,7 %) (tabla 53).

Tabla 53. Relación de los genotipos del gen Vav3 con la variable etiología hipertensiva en mayores de 65 años con insuficiencia cardiaca

Genotipo	E. hipert:(%)	Otras: N (%)	p valor
A/A	23 (37,7 %)	69 (57 %)	0,031
A/T	34 (55,7 %)	43 (35,5 %)	
T/T	4 (6,6 %)	9 (7,4 %)	

Al analizar el modelo de herencia en los mayores de 65 años, no se observaron asociaciones significativas en el modelo codominante. En el modelo dominante, se observa que la presencia del genotipo A/A es un factor protector para la IC de etiología hipertensiva (OR = 0,456) frente a la presencia de los genotipos A/T y T/T. (p valor= 0,015) (tabla 54).

Tabla 54. Análisis de la variable etiología hipertensiva en función del modelo de herencia dominante (D) del polimorfismo Ser298Thr del gen Vav3 en los mayores de 65 años

	Genotipo	E.hipert: N (%)	Otras: N (%)	OR	IC del 95%	p
D	A/A	23 (37,7 %)	69 (57 %)	1	(0,243;0,857)	0,015
	A/T + T/T	38 (62,3 %)	52 (43 %)	0,456		

1.5.2.2. Estudio del polimorfismo Ser298Thr en la variable IC de etiología isquémica

Nuestros resultados mostraron una diferencia estadísticamente significativa al comparar los distintos genotipos en función de la IC de etiología isquémica. Así, aunque los porcentajes de pacientes con genotipo A/A eran similares en ambos grupos de pacientes, el genotipo heterocigoto T/T estaba presente en una mayor proporción en los pacientes con IC de etiología isquémica (17,6 %) que en los pacientes con IC de otra etiología (4,2 %) (tabla 55).

Tabla 55. Relación de los genotipos del gen Vav3 con la variable etiología isquémica en pacientes con insuficiencia cardiaca

Genotipo	E. Isq: N (%)	Otras: N (%)	p valor
A/A	27 (52,9 %)	85 (51,2 %)	0,003
A/T	15 (29,4 %)	74 (44,6 %)	
T/T	9 (17,6 %)	7 (4,2 %)	

Al realizar un análisis en función del modelo de herencia, en el modelo codominante se observa que el genotipo homocigótico A/A es un factor protector con respecto al genotipo T/T para la presencia de IC de etiología isquémica, siendo la OR de 0,247. (p valor = 0,011) (tabla 56).

Observamos una asociación significativa en el modelo recesivo, suponiendo el genotipo T/T un factor de riesgo, incrementando la probabilidad de IC de etiología isquémica en más de 4 veces, frente a los genotipos A/T o A/A (p valor = 0,003) (tabla 56).

Tabla 56. Análisis de la variable etiología isquémica de la IC en función del modelo de herencia codominante (C), dominante (D) o recesivo (R) del polimorfismo Ser298Thr del gen Vav3

	Genotipo	E. Isq: N (%)	Otras: N (%)	OR	IC del 95%	p
C	A/A	27 (52,9 %)	85 (51,2 %)	1		
	A/T	15 (29,4 %)	74 (44,6 %)	1,567	(0,775;3,168)	0,211
	T/T	9 (17,6 %)	7 (4,2 %)	0,247	(0,084;0,726)	0,011
D	A/A	27 (52,9 %)	85 (51,2 %)	1		
	A/T + T/T	24 (47,1 %)	81 (48,8 %)	1,072	(0,572;2,009)	0,828
R	T/T	9 (17,6 %)	7 (4,2 %)	1		
	A/T + A/A	42 (82,4 %)	159 (95,8 %)	4,878	(1,716;13,865)	0,003

Al realizar el estudio por separado en ambos sexos, no encontramos diferencias ni asociaciones estadísticamente significativas.

Al analizar los dos grupos de edad, encontramos diferencias significativas en el grupo de los menores de 65 años, si bien existía un escaso número de pacientes en cada uno de los grupos. Así, el 100 % de los pacientes con genotipo T/T presentaban IC de etiología isquémica (tabla 57). No se encontraron otras diferencias ni asociaciones significativas en este grupo, ni al estudiar los alelos ni el modelo de herencia, como tampoco hallaron diferencias o asociaciones estadísticamente significativas en el grupo de los pacientes mayores de 65 años.

Tabla 57. Relación de los genotipos del gen Vav3 con la variable etiología isquémica en menores de 65 años con insuficiencia cardiaca

Genotipo	E. Isq: N (%)	Otras: N (%)	p valor
A/A	6 (66,7 %)	14 (53,8 %)	0,001
A/T	0 (0 %)	12 (46,2 %)	
T/T	3 (33,3 %)	0 (0 %)	

1.5.2.3. Estudio del polimorfismo Ser298Thr en la variable IC de etiología valvular

No se observaron diferencias estadísticamente significativas al comparar los distintos genotipos del polimorfismo Ser298Thr del gen Vav3 en función de las presencia de IC de etiología valvular frente a IC de otras etiologías (p valor = 0,071) (tabla 58).

No obstante, se encontraron diferencias significativas al estudiar la distribución de los alelos, A y T. Ser portador del alelo A es más frecuente en los pacientes con IC de etiología valvular que en los que tienen otras etiologías (p valor = 0,026) (tabla 58).

Tabla 58. Relación de los alelos A y T y los genotipos del gen Vav3 con la etiología valvular en pacientes con insuficiencia cardiaca

	E. valvular:(%)	Otras: N (%)	OR (IC al 95%)	p valor
A	84 (80,8 %)	229 (69,4 %)	1	0,026
T	20 (19,2 %)	101 (30,6 %)	1,852 (1,078;3,181)	
A/A	33 (63,5 %)	79 (47,9 %)		0,071
A/T	18 (34,6 %)	71 (43 %)		
T/T	1 (1,9 %)	15 (9,1 %)		

Al analizar el modelo de herencia no se encuentran asociaciones estadísticamente significativas.

Al estudiar cada uno de los grupos de edad por separado (menores y mayores de 65 años) no se observan asociaciones significativas entre los genotipos y la variable estudiadas.

Observamos diferencias significativas al estudiar el grupo de las mujeres pero no el de los varones, siendo, según la distribución de los genotipos de Vav3, más frecuente la presencia del genotipo homocigoto A/A entre las pacientes con IC de etiología valvular (65,7 %) (tabla 59).

También se observó que el alelo A es un factor de riesgo (OR = 2,817) para la presencia de IC de etiología valvular con respecto a otras etiologías (tabla 59).

Tabla 59. Relación de los alelos A y T y los genotipos del gen Vav3 con la etiología valvular en mujeres con insuficiencia cardiaca

	E. valvular:(%)	Otras: N (%)	OR (IC al 95%)	p valor
A	58 (82,9 %)	72 (63,2 %)	1	0,005
T	12 (17,1 %)	42 (36,8 %)	2,817 (1,359;5,839)	
A/A	23 (65,7 %)	22 (38,6 %)		0,013
A/T	12 (34,3 %)	28 (49,1 %)		
T/T	0 (0 %)	7 (12,3 %)		

Por último, al analizar el modelo de herencia, no se observan asociaciones al estudiar el modelo codominante. En el modelo dominante, vemos que el genotipo A/A incrementa en 3 veces la probabilidad de tener IC de etiología valvular con respecto a otras etiologías que la presencia de los genotipos A/T o T/T (p valor = 0,013) (tabla 60).

Tabla 60. Análisis de la variable etiología valvular en función del modelo de herencia dominante (D) del polimorfismo Ser298Thr del gen Vav3 en mujeres con insuficiencia cardiaca

	Genotipo	E. valvular: N (%)	Otras: N (%)	OR	IC del 95%	p
D	A/A	23 (65,7)	22 (38,6 %)	1	(1,267;7,339)	0,013
	A/T + T/T	12 (34,3)	35 (61,4%)	3,049		

1.6. Estudio de haplotipos del polimorfismo Val584Met del gen Vav2 y el polimorfismo Ser298Thr del gen Vav3 en la variable IC de etiología valvular

Al estudiar la variable etiología valvular de la cardiopatía, habíamos visto asociaciones significativas tanto al estudiar el polimorfismo Val584Met del gen Vav2 como el polimorfismo Ser298Thr del gen Vav3. Así, en el caso de Vav2 vimos que el alelo C aumentaba el riesgo de etiología valvular de la insuficiencia cardiaca frente a otras etiologías en 1,592 veces respecto al alelo

T, mientras que en el caso de Vav3, vimos que el alelo A aumenta en 1,852 el riesgo de etiología valvular de la insuficiencia cardiaca frente a otras etiologías respecto al alelo T (tablas 39 y 58).

Hicimos también un estudio de haplotipos con el objetivo de comprobar si la presencia conjunta en un mismo individuo del alelo C del polimorfismo Val584Met del gen Vav2 y del alelo A del polimorfismo Ser298Thr del gen Vav3 supone un aumento de riesgo de IC de etiología valvular frente a IC de otras etiologías con respecto a otras combinaciones alélicas de ambos genes.

Así, vimos que la presencia de alelo C en Vav2 y alelo A en Vav3, supone un incremento de la probabilidad de IC de etiología valvular con respecto a IC otras etiologías, siendo la OR de 1,639. La asociación fue estadísticamente significativa (p valor = 0,034) (tabla 61).

Tabla 61. Estudio de haplotipos de los polimorfismos Val584Met del gen Vav2 y Ser298Thr del gen Vav3 de la variable etiología valvular de de la insuficiencia cardiaca

HAPLOTIPO		PROPORCIÓN			OR (IC 95 %)
Vav2	Vav 3	E. valvular	Otras	p valor	
C	A	0,443	0,327	0,034	1,639(1,039;2,588)
C	T	0,175	0,195	0,659	0,877(0,489;1,573)
T	A	0,278	0,299	0,686	0,902(0,549;1,484)
T	T	0,103	0,179	0,077	0,529(0,261;1,073)

2. ESTUDIO EN PACIENTES CON CARDIOPATÍA ISQUÉMICA

2.1. Introducción

Al estudiar los pacientes con insuficiencia cardiaca, hemos visto que existen algunas variables que se asocian de forma significativa con los genotipos de los polimorfismos de los genes Vav2 y Vav3. Es lo que ocurre cuando comparamos las variantes del polimorfismo Ser298Thr del gen Vav3 con el antecedente de cardiopatía isquémica. Así, según se puede ver en la tabla 43, la distribución de los genotipos de Vav3 con la cardiopatía isquémica es estadísticamente significativa (p valor = 0,014), observándose que los

pacientes con ese antecedente tienen un porcentaje mayor de los genotipos A/A (56 %) y T/T (12,1 %) que los pacientes sin patología coronaria (49,2 % y 3,8 %, respectivamente), teniendo estos últimos una mayor proporción de heterocigotos (46,9 %) que los primeros (31,9 %). Al analizar por grupos de edad y sexo, se encontró que estas diferencias significativas se mantenían en el caso de las mujeres (p valor = 0,030) (tabla 46) y de los menores de 65 años (p valor = 0,002) (tabla 48).

En el conjunto de los pacientes, se encuentra una asociación significativa (p valor = 0,027) entre la presencia de genotipo T/T y el antecedente de cardiopatía isquémica, con una OR de 3,437 (tabla 45). Al analizar por separado en hombres y mujeres, en estas últimas se observa una asociación estadísticamente significativa (p valor = 0,046) entre la presencia del genotipo T/T y el antecedente de cardiopatía isquémica con una OR 5,682 (tabla 47).

Estos resultados sugieren la posibilidad de que una determinada variante genética pueda estar relacionada con el antecedente de cardiopatía isquémica entre los pacientes con insuficiencia cardiaca. Así, el genotipo T/T sería un factor de riesgo para la presencia de antecedente de cardiopatía isquémica entre los pacientes con insuficiencia cardiaca. Del mismo modo, cuando estudiamos la etiología de la insuficiencia cardiaca, encontramos que el genotipo T/T también se asocia de forma estadísticamente significativa con la etiología de origen isquémico frente a otras causas de insuficiencia cardiaca (tabla 56). Sin embargo, existen determinadas limitaciones. En primer lugar, cabe destacar que el número de pacientes con el estado homocigoto T/T era muy escaso, por lo que se precisaba una ampliación del estudio incluyendo un mayor número de sujetos. En segundo lugar, el diseño del estudio no es el adecuado para conocer si existe una asociación de ese tipo, como tampoco lo es para saber si los pacientes que debutan con cardiopatía isquémica pueden verse condicionados desde el punto de vista del pronóstico (como, por ejemplo, el desarrollo ulterior de insuficiencia cardiaca) por las diferentes variantes genéticas de Vav3. En tercer lugar, las asociaciones se establecieron al analizar la cardiopatía isquémica, pero no se encontraron al estudiar por separado los diferentes tipos, esto es, el infarto agudo de miocardio y la angina (tabla 43).

Para intentar despejar estas dudas y comprobar si existen estas relaciones y asociaciones entre la cardiopatía isquémica y las variantes genéticas del polimorfismo Ser298Thr del gen Vav3 se procedió a validar el objeto de estudio con una nueva muestra de pacientes.

De este modo, se seleccionó de forma secuencial una muestra de 384 pacientes ingresados por síndrome coronario agudo en el Hospital Universitario de Salamanca enero de 2004 y febrero de 2006. Se seleccionaron pacientes

con edades comprendidas entre 65 y 85 años para evitar sesgos derivados de la supervivencia.

La metodología utilizada para el estudio de esta nueva muestra, que incluye la recogida de historia clínica, la firma de consentimiento informado, el procesamiento del DNA, el estudio de los polimorfismos y el análisis estadístico, fue la misma que en el anterior grupo de pacientes (ver material y métodos).

2.2. Descriptivo poblacional y estudio de las variables clínicas

Los 384 pacientes seleccionados presentan una media de edad de 75,63 años con una desviación típica de 5 años. Un 72,1% son hombres y un 27,9% son mujeres, siendo la edad media de los hombres de 75,37 años con una desviación típica de 5,02 años y de las mujeres de 76,32 años con una desviación típica de 4,91 años. El tiempo medio de estancia hospitalaria de estos pacientes fue de 9,93 días, con una desviación típica de 7,704 días.

Las variables recogidas en la historia clínica de los pacientes fueron antecedentes de dislipemia, diabetes mellitus, hipertensión arterial o hábito tabáquico, antecedente personal y familiar de cardiopatía isquémica, antecedente de IC, antecedente de accidente cerebrovascular (ACV) y tipo de cardiopatía isquémica en el momento del ingreso: síndrome coronario agudo con elevación del segmento ST (SCACEST), síndrome coronario agudo sin elevación del ST tipo angina inestable (SCASEST-AI) y síndrome coronario agudo sin elevación del ST tipo infarto no Q (SCASEST-IAM no Q).

También se recogieron variables relativas a eventos ocurridos durante el ingreso: edema agudo de pulmón (EAP), angina recurrente, infarto no Q (IAM no Q ingreso), IC o fallecimiento. Se comprobaron en todas estas variables las diferencias entre hombres y mujeres (tabla 62).

Tabla 62. Estudio descriptivo de los pacientes ingresados con síndrome coronario agudo

		Total: N (%)	Mujeres: N (%)	Hombres: N (%)	p valor
Dislipemia	NO	228 (59,4 %)	60 (56,1 %)	168 (60,6 %)	0,413
	SÍ	156 (40,6 %)	47 (43,9 %)	109 (39,4 %)	
Diabetes Mellitus	NO	262 (68,2%)	63 (58,9 %)	199 (71,8 %)	0,014
	SÍ	122 (31,8 %)	44 (41,1 %)	78 (28,2 %)	
HTA	NO	135 (35,2%)	22 (20,6 %)	113 (40,8 %)	0,000
	SÍ	249 (64,8%)	85 (79,4 %)	164 (59,2 %)	
Tabaco	NO	288 (75 %)	102 (95,3 %)	186 (67,1 %)	0,000
	SÍ	96 (25 %)	5 (4,7 %)	91 (32,9 %)	
Cardiopat Isquémica(CI)	NO	270 (70,3 %)	84 (78,5 %)	186 (67,1 %)	0,018
	SÍ	114 (29,7%)	23 (21,5 %)	91 (32,9 %)	
Antecedente IC	NO	375 (97,7%)	102 (95,3 %)	273 (98,6 %)	0,061
	SÍ	9 (2,3 %)	5 (4,7 %)	4 (1,4 %)	
Antecedente Familiar CI	NO	348 (90,6%)	91 (85 %)	257 (92,8 %)	0,020
	SÍ	36 (9,4 %)	16 (15 %)	20 (7,2 %)	
ACV	NO	352(91,7%)	99 (92,5 %)	253 (91,3 %)	0,706
	SÍ	32 (8,3 %)	8 (7,5 %)	24 (8,7 %)	
SCACEST	NO	194(50,5%)	51(47,7%)	143(51,6%)	0,486
	SÍ	190(49,5%)	56(52,3%)	134(48,4%)	
SCASEST-AI	NO	353 (91,9 %)	99 (92,5 %)	254 (91,7 %)	0,790
	SÍ	31 (8,1 %)	8 (7,5 %)	23 (8,3 %)	
SCASEST-IAM No Q	NO	225 (58,6%)	64 (59,8 %)	161 (58,1 %)	0,763
	SÍ	159 (41,4%)	43 (40,2 %)	116 (41,9 %)	
EAP	NO	348 (90,6%)	98 (91,6 %)	250 (90,3 %)	0,687
	SÍ	36 (9,4 %)	9 (8,4 %)	27 (9,7 %)	
Angina recurrente	NO	341 (88,1%)	92 (86 %)	249 (89,9 %)	0,276
	SÍ	43 (11,2 %)	15 (14 %)	28 (10,1 %)	
IAM No Q ingreso	NO	379 (97,7%)	107 (100 %)	272 (98,2 %)	0,162
	SÍ	5 (1,3 %)	0 (0 %)	5 (1,8 %)	
IC en ingreso	NO	274(71,4%)	69 (64,5 %)	205 (74 %)	0,064
	SÍ	110 (28,6%)	38 (35,5 %)	72 (26 %)	
Muerte en ingreso	NO	351 (91,4%)	103 (96,3 %)	248 (89,5 %)	0,035
	SÍ	33 (8,6 %)	4 (3,7 %)	29 (10,5 %)	

La fracción de eyección media de los pacientes fue del 55 %, con una desviación típica del 11,9 %. En las mujeres la media fue del 56,3 %, con una desviación típica de 11,4 %. En los hombres, la media se estableció en un 54,5

%, siendo la desviación estándar del 12,2 %. No se encontraron diferencias significativas entre ambos sexos (tabla 63).

Tabla 63. Fracción de eyección: media y desviación típica en el total de pacientes, en hombres y en mujeres

	Total			Mujeres			Hombres			p valor
	N	Med	Desv	N	Med	Desv	N	Med	Desv	
FE	350	55	11,9	101	56,3	11,4	249	54,5	12,2	0,204

Al clasificar los pacientes en dos grupos en función del nivel de fracción de eyección (mayor o igual o menor del 50 %), vimos que el 25,4 % de los pacientes tenía una fracción de eyección disminuida, por debajo del límite marcado. Este porcentaje era mayor entre los hombres (27,3 %) que entre las mujeres (20,8 %), sin evidenciarse significación estadística (tabla 64).

Tabla 64. Fracción de eyección menor del 50 % en el total de pacientes, mujeres y hombres

		Total: N (%)	Mujeres: N (%)	Hombres: N (%)	p valor
FE < 50	NO	261 (74,6 %)	80 (79,2 %)	181 (72,7 %)	0,205
	SÍ	89 (25,4 %)	21 (20,8 %)	68 (27,3 %)	

Por su parte, un 8,6 % de los sujetos presentó una fracción de eyección muy deprimida (menor o igual al 35 %). El porcentaje ascendía a un 8,8 % en el caso de los hombres y bajaba a un 7,9 % en el de las mujeres, sin encontrarse diferencias significativas entre ambos grupos (tabla 65).

Tabla 65. Fracción de eyección menor o igual al 35 % en el total de pacientes, mujeres y hombres

		Total: N (%)	Mujeres: N (%)	Hombres: N (%)	p valor
FE ≤ 35	NO	320 (91,4 %)	93 (92,1 %)	227 (91,2 %)	0,782
	SÍ	30 (8,6 %)	8 (7,9 %)	22 (8,8%)	

Al clasificar a los pacientes en función de si se encontraban o no en la llamada “zona gris” del nivel de fracción de eyección, es decir, si estaban en un rango entre el 35 y el 50 % (lo que le ocurría 16,9 % de los pacientes), se observó que, en el caso de los hombres este porcentaje ascendía a un 18,5 %, proporción que bajaba a un 12,9 % entre las mujeres. No se objetivaron diferencias significativas entre ambos sexos (tabla 66).

Tabla 66. Fracción de eyección entre el 35 y el 50 % en el total de pacientes, mujeres y hombres

		Total: N (%)	Mujeres: N (%)	Hombres: N (%)	p valor
FE 35-50	NO	291 (83,1 %)	88 (87,1 %)	203 (81,5 %)	0,205
	SÍ	59 (16,9 %)	13 (12,9 %)	XLVI. 18,5 %)	

2.3. Estudio del polimorfismo Ser298Thr del gen Vav3

La mayoría de los pacientes con síndrome coronario agudo, un 55,1 %, presentaba el estado homocigoto A/A, seguido por un 37,6 % de pacientes que tienen la variante heterocigota (A/T) y por un 7,3 % que posee un genotipo homocigoto para T/T. La distribución de genotipos fue similar a la descrita en la población europea (tabla 67).

Tabla 67. Comparación de la distribución de genotipos del polimorfismo Ser298Thr del gen Vav3 en nuestra muestra con la descrita en población de origen caucásico

	A/A (%)	A/T (%)	T/T (%)
Muestra	55,1	37,6	7,3
Población caucásica	56,7	38,3	5

Al hacer el análisis de la distribución de genotipos del polimorfismo Ser298Thr del gen Vav3 en relación a las variables clínicas de los pacientes con SCA, no se encontraron diferencias significativas en la distribución entre sexos (por lo que se descarta que sea un factor de confusión con otras variables) ni en la presencia de factores de riesgo cardiovascular (dislipemia, hipertensión arterial y diabetes mellitus). Exactamente lo mismo ocurrió en los antecedentes

personales o familiares de cardiopatía isquémica o en lo que al antecedente de insuficiencia cardiaca o accidente cerebrovascular se refiere.

En cuanto al diagnóstico al ingreso, encontramos que no existía una diferencia significativa entre los diferentes genotipos ante la presencia o no de elevación del ST en el momento del ingreso por síndrome coronario agudo, como tampoco se observa con el diagnóstico de los diferentes tipos de síndrome coronario agudo sin elevación del ST, como son la angina inestable o el infarto sin onda Q.

Tampoco se encontraron diferencias ni asociaciones estadísticamente significativas a la hora de estudiar la aparición de edema agudo de pulmón durante el ingreso. En cuanto a los acontecimientos clínicos que aparecieron durante la estancia hospitalaria, se encontró únicamente significación estadística entre la distribución de genotipos y la aparición de infarto no Q, esto es, con el reinfarcto durante el ingreso. También se encontraron diferencias y asociaciones significativas relativas a la variable fracción de eyección (tabla 68)

Tabla 68. Análisis del resultado estadístico del polimorfismo Ser298Thr del gen Vav3 en función de las distintas variables incluidas en el estudio

		Homocigoto A/A		Heterocigoto A/T		Homocigoto T/T		p valor
		N	%	N	%	N	%	
Sexo	Mujer	61	57	35	32,7	11	10,3	0,242
	Hombre	150	54,4	109	39,5	17	6,2	
Dislipemia	NO	128	56,1	84	36,8	16	7	0,876
	SÍ	83	53,6	60	38,7	12	7,7	
Hipercolest	NO	184	54,4	130	38,5	24	7,1	0,616
	SÍ	27	60	14	31,1	4	8,9	
DM	NO	147	56,3	99	37,9	15	5,8	0,224
	SÍ	64	52,5	45	36,9	13	10,7	
HTA	NO	80	59,3	47	34,8	8	5,9	0,442
	SÍ	131	52,8	97	39,1	20	8,1	
Cardiopatía isquémica(CI)	NO	150	55,6	102	37,8	18	6,7	0,755
	SÍ	61	54	42	37,2	10	8,9	
Antecedente IC	NO	206	55,1	141	37,7	27	7,2	0,893
	SÍ	5	55,6	3	33,3	1	11,1	
Antecedente familiar CI	NO	190	54,8	131	37,8	26	7,5	0,875
	SÍ	21	58,3	13	36,1	2	5,6	
ACV	NO	193	55	132	37,6	26	7,4	0,969
	SÍ	18	56,3	12	37,5	2	6,3	

FE < 50	NO	152	58,2	91	34,9	18	6,9	0,031
	SI	37	42	43	48,9	8	9,1	
FE ≤ 35	NO	177	55,5	118	37	24	7,5	0,207
	SÍ	12	40	16	53,3	2	6,7	
FE 35-50	NO	164	56,4	107	36,8	20	6,9	0,169
	SÍ	25	43,1	27	46,6	6	10,3	
SCACEST	NO	104	53,9	73	37,8	16	8,3	0,734
	SÍ	107	56,3	71	37,4	12	6,3	
SCASEST-AI	NO	193	54,8	132	37,5	27	7,7	0,659
	SÍ	18	58,1	12	38,7	1	3,2	
SCASEST-IAM no Q	NO	128	56,9	84	37,3	13	5,8	0,353
	SÍ	83	52,5	60	38	15	9,5	
EAP	NO	193	55,6	127	36,6	27	7,8	0,319
	SÍ	18	50	17	47,2	1	2,8	
Angina recurrente	NO	184	54	131	38,4	26	7,6	0,428
	SÍ	27	64,3	13	31	2	4,8	
Infarto no Q en ingreso	NO	209	55,3	143	37,8	26	6,9	0,018
	SÍ	2	40	1	20	2	40	
IC en ingreso	NO	152	55,7	99	36,3	22	8,1	0,539
	SÍ	59	53,6	45	40,9	6	5,5	
Muerte en ingreso	NO	193	55,1	131	37,4	26	7,4	0,946
	SÍ	18	54,5	13	39,4	2	6,1	

2.3.1. Estudio del polimorfismo Ser298thr del gen Vav3 en la variable fracción de eyección en pacientes con síndrome coronario agudo

Se encontró una diferencia estadísticamente significativa (p valor = 0,031) al comparar los distintos genotipos del polimorfismo Ser298Thr del gen Vav3 en función del nivel de fracción de eyección de los pacientes que ingresaron con síndrome coronario agudo. Esta diferencia se objetivó al establecer como punto de corte el 50 %, es decir, aquel que marca la diferencia, según la bibliografía consultada, entre la fracción de eyección conservada y alterada. Sin embargo, estas diferencias significativas no se encontraron a la hora de establecer el punto de corte en el 35 % (nivel de fracción de eyección que marca una función del ventrículo izquierdo muy deprimida), como tampoco se hallaron cuando investigamos la distribución de los diferentes genotipos según la presencia o no de fracción de eyección dentro del rango del 35 al 50 %.

En lo que respecta a los pacientes con fracción de eyección alterada (menor del 50 %), se pudo comprobar que entre ellos existía una mayor proporción de heterocigotos (48,9 %) y homocigotos T/T (9,1 %). En cambio, entre aquellos individuos con una fracción de eyección conservada (mayor o igual al 50 %), existía una mayor proporción de homocigotos A/A (58,2 %) (tabla 68).

El alelo A era menos frecuente en los pacientes con fracción de eyección alterada, siendo el riesgo de alteración de la fracción de eyección 0,638 veces el del alelo T, por lo que A sería un factor protector, siendo este resultado estadísticamente significativo (p valor = 0,018) (tabla 69).

Tabla 69. Relación de los alelos A y T y los genotipos del gen Vav3 con la fracción de eyección en pacientes con síndrome coronario agudo

	FE < 50: N (%)	FE ≥50: N (%)	OR (IC al 95%)	p valor
A	117 (66,5 %)	395 (75,7 %)	1	0,018
T	59 (33,5 %)	127 (24,3 %)	0,638(0,440;0,924)	
A/A	37 (42 %)	152 (58,2 %)		0,031
A/T	43 (48,9 %)	91 (34,9 %)		
T/T	8 (9,1 %)	18 (6,9 %)		

Al analizar el modelo de herencia, en el modelo codominante se observó que el genotipo A/A tenía un riesgo disminuido de alteración de la fracción de eyección, aproximadamente la mitad que el de la presencia del heterocigoto A/T, siendo los resultados estadísticamente significativos (p valor = 0,011) (tabla 70).

En el modelo dominante, se observó que la presencia del genotipo homocigoto A/A reducía a la mitad el riesgo de alteración de la fracción de eyección con respecto a la presencia de los genotipos A/T o T/T, siendo los resultados estadísticamente significativos (p valor = 0,009) (tabla 70).

Tabla 70. Análisis de la variable fracción de eyección en función del modelo de herencia codominante (C), dominante (D) y recesivo (R) del polimorfismo Ser298Thr del gen Vav3

	Genotipo	FE <50: N (%)	FE ≥ 50: N (%)	OR	IC del 95%	p valor
C	A/A	37 (42 %)	152 (58,2 %)	1		
	A/T	43 (48,9 %)	91 (34,9 %)	0,515	(0,309;0,858)	0,011
	T/T	8 (9,1 %)	18 (6,9 %)	0,548	(0,221;1,357)	0,193
D	A/A	37 (42 %)	152 (58,2 %)	1		
	A/T + T/T	51 (58 %)	109 (42 %)	0,520	(0,318;0,848)	0,009
R	T/T	8 (9,1 %)	18 (6,9 %)	1		
	A/T + A/A	43 (90,9 %)	91 (93,1 %)	1,349	(0,544;3,346)	0,499

Al realizar el estudio por separado en ambos sexos, vimos que las diferencias significativas se establecen únicamente en el caso de las mujeres. Las pacientes con fracción de eyección alterada tenían en una mayor proporción genotipos A/T (57,1 %) y T/T (14,3 %), mientras que las pacientes con fracción de eyección conservada tenían una mayor proporción de genotipos A/A (63,7 %). Las diferencias fueron estadísticamente significativas (p valor= 0,012) (tabla 71).

El alelo A era menos frecuente en los pacientes con fracción de eyección alterada, siendo el riesgo de alteración de la fracción de eyección 0,401 veces el del alelo T, por lo que A era un factor protector, siendo este resultado estadísticamente significativo (p valor = 0,012) (tabla 71).

Tabla 71. Relación de los alelos A y T y los genotipos del gen Vav3 con la fracción de eyección en mujeres con síndrome coronario agudo

	FE < 50: N (%)	FE ≥50: N (%)	OR (IC al 95%)	p valor
A	24 (57,1 %)	123 (76,9 %)	1	0,012
T	18 (42,9 %)	37 (23,1 %)	0,401(0,197;0,818)	
A/A	6 (28,6 %)	51 (63,7 %)		0,012
A/T	12 (57,1 %)	21 (26,3 %)		
T/T	3 (14,3 %)	8 (10 %)		

Al analizar el modelo de herencia en las mujeres, en el modelo codominante se observó que el genotipo A/A tenía un riesgo disminuido de alteración de la fracción de eyección que sería aproximadamente la quinta parte que el de la

presencia del heterocigoto A/T, siendo los resultados estadísticamente significativos (p valor = 0,005) (tabla 72).

En el modelo dominante, se observa que la presencia del genotipo homocigoto A/A reduce a la quinta parte el riesgo de alteración de la fracción de eyección con respecto a la presencia de los genotipos A/T o T/T, siendo los resultados estadísticamente significativos (p valor = 0,006) (tabla 72).

Tabla 72. Análisis en mujeres de la variable fracción de eyección en función del modelo de herencia codominante (C), dominante (D) y recesivo (R) del polimorfismo Ser298Thr del gen Vav3

	Genotipo	FE <50: N (%)	FE ≥ 50: N (%)	OR	IC del 95%	p valor
C	A/A	6 (28,57 %)	51 (63,75 %)	1		
	A/T	12 (57,14 %)	21 (26,25 %)	0,206	(0,068;0,621)	0,005
	T/T	3 (14,29 %)	8 (10 %)	0,314	(0,065;1,515)	0,149
D	A/A	6 (28,57 %)	51 (63,75 %)	1		
	A/T + T/T	15 (81,43 %)	29 (36,25 %)	0,227	(0,079;0,649)	0,006
R	T/T	3 (14,29 %)	8 (10 %)	1		
	A/T + A/A	18 (85,71 %)	72 (90 %)	1,499	(0,361;6,226)	0,577

2.3.2. Estudio del polimorfismo Ser298Thr del gen Vav3 en la variable infarto no Q durante el ingreso (reinfarto durante el ingreso) en pacientes con síndrome coronario agudo

Recordemos que se observó una diferencia estadísticamente significativa (p valor = 0,018) al comparar los distintos genotipos del polimorfismo Ser298thr del gen Vav3 con la aparición de infarto no Q (un segundo infarto) durante el ingreso por un síndrome coronario agudo.

Se apreció que los pacientes que presentaron reinfarto durante el ingreso presentaban un porcentaje más elevado de genotipos T/T (40 %) que el resto (6,9 %) (tabla 73).

Tabla 73. Relación de los genotipos del gen Vav3 con la aparición de infarto durante el ingreso en pacientes con síndrome coronario agudo

Genotipo	IAM no Q: N (%)	No IAM No Q: N (%)	p valor
A/A	2 (40 %)	209 (55,3 %)	0,018
A/T	1 (20 %)	143 (37,8 %)	
T/T	2 (40 %)	26 (6,9 %)	

Al analizar el modelo de herencia, en el modelo codominante se observó que el genotipo A/A tenía un riesgo disminuido de aparición de infarto durante el ingreso, aproximadamente la décima parte que el de la presencia del genotipo T/T, siendo los resultados estadísticamente significativos (p valor = 0,041) (tabla 74).

En el modelo recesivo, se observó que la presencia del genotipo homocigoto T/T incrementa más de 9 veces la probabilidad de tener infarto durante el ingreso que presencia de los genotipos A/A o A/T, siendo los resultados estadísticamente significativos (p valor = 0,019) (tabla 74).

Tabla 74. Análisis de la variable infarto durante el ingreso en función del modelo de herencia codominante (C), dominante (D) y recesivo (R) del polimorfismo Ser298Thr del gen Vav3

	Genotipo	IAM no Q: N (%)	No IAM No Q: N (%)	OR	IC del 95%	p valor
C	A/A	2 (40 %)	209 (55,3 %)	1		
	A/T	1(20 %)	143 (37,8 %)	1,368	(0,123;15,230)	0,799
	T/T	2 (40 %)	26 (6,9 %)	0,124	(0,017;0,918)	0,041
D	A/A	2 (40 %)	209 (55,3 %)	1		
	A/T + T/T	3 (60 %)	169 (44,7 %)	0,539	(0,089;3,263)	0,501
R	T/T	2 (40 %)	26 (6,9 %)	1		
	A/T +A/A	3 (60 %)	352 (93,1 %)	9,009	(1,440;56,331)	0,019

Al realizar el estudio de esta variable por separado en ambos sexos, vimos que las diferencias significativas se dan únicamente en el caso de los varones. Así, en la distribución de los genotipos, los pacientes con infarto no Q durante el ingreso presentaban una mayor proporción de genotipo homocigoto T/T (40 %) que los pacientes que no presentaban infarto (5,5 %). El p valor fue de 0,006 (tabla 75).

Tabla 75. Relación de los genotipos del gen Vav3 con la aparición de infarto durante el ingreso en pacientes varones con síndrome coronario agudo

Genotipo	IAM no Q: N (%)	No IAM No Q: N (%)	p valor
A/A	2 (40 %)	148 (54,6 %)	0,006
A/T	1 (20 %)	108 (39,9 %)	
T/T	2 (40 %)	15 (5,5 %)	

Al analizar el modelo de herencia, en el modelo codominante se observó que el genotipo A/A tenía un riesgo disminuido de aparición de infarto durante el ingreso, aproximadamente la décima parte que el de la presencia del genotipo T/T, siendo los resultados estadísticamente significativos (p valor = 0,027) (tabla 76).

En el modelo recesivo, se observó que la presencia del genotipo homocigoto T/T incrementaba más de 11 veces la probabilidad de tener infarto durante el ingreso que la presencia de los genotipos A/A o A/T, siendo los resultados estadísticamente significativos (p valor = 0,011) (tabla 76).

Tabla 76. Análisis en varones de la variable infarto durante el ingreso en función del modelo de herencia codominante (C), dominante (D) y recesivo (R) del polimorfismo Ser298Thr del gen Vav3

	Genotipo	IAM no Q: N (%)	No IAM No Q: N (%)	OR	IC del 95%	p valor
C	A/A	2 (40 %)	148 (54,6 %)	1		
	A/T	1 (20 %)	108 (39,9 %)	1,460	(0,131;16,309)	0,759
	T/T	2 (40 %)	15 (5,5 %)	0,101	(0,013;0,769)	0,027
D	A/A	2 (40 %)	148 (54,6 %)	1		
	A/T + T/T	3 (60 %)	123 (65,4)	0,554	(0,091;3,369)	0,521
R	T/T	2 (40 %)	15 (5,5 %)	1		
	A/T + A/A	3 (60 %)	271 (94,5 %)	11,364	(1,173;73,235)	0,011

2.4. Estudio del polimorfismo Val584Met del gen Vav2 en pacientes con síndrome coronario agudo

Dado que hemos encontrado asociaciones significativas entre determinados genotipos de Vav3 con algunas de las variables clínicas de los pacientes con síndrome coronario agudo, procedimos a estudiar si existen asociaciones significativas entre esas variables y el otro polimorfismo que estudiamos en los pacientes con insuficiencia cardiaca (Val584Met del gen Vav2).

En primer lugar, vemos que el estudio del polimorfismo Val584Met del gen Vav2 en los pacientes con síndrome coronario agudo destaca por un predominio de la variante heterocigota C/T, presente en un 46,4 % de los pacientes. El genotipo C/C fue encontrado en el 30,2 % de los individuos, mientras que el otro estado homocigoto, el T/T, se hallaba en el 23,4 % de los mismos. Esta distribución de genotipos es similar a la descrita en población europea (tabla 77).

Tabla 77. Comparación de la distribución de genotipos del polimorfismo Val584Met del gen Vav2 en nuestra muestra con la descrita en población de origen caucásico

	C/C (%)	C/T (%)	T/T (%)
Muestra	30,2	46,4	23,4
Población caucásica	29,2	53,1	17,7

No se encontraron diferencias significativas en la distribución del genotipo en ambos sexos, por lo que se descarta que esta variable sea un factor de confusión. No se encontraron tampoco diferencias significativas al estudiar la relación de la distribución de genotipos con la presencia de infarto no Q durante el ingreso. En cambio, sí se encontró, al igual que en Vav3, asociación estadística entre la distribución de genotipos y la presencia de alteración de la fracción de eyección (tabla 78).

Tabla 78. Análisis del resultado estadístico del polimorfismo Val584Met del gen Vav2 en función de las distintas variables incluidas en el estudio

		Homocigoto C/C		Heterocigoto C/T		Homocigoto T/T		p valor
		N	%	N	%	N	%	
		Sexo	Mujer	30	28	53	49,5	
	Hombre	86	31,1	125	45,1	66	23,8	
FE < 50	NO	65	24,9	131	50,2	65	24,9	0,019
	SÍ	36	40,5	34	38,2	19	21,4	
FE ≤ 35	NO	91	28,4	151	47,2	78	24,4	0,799
	SÍ	10	33,3	14	46,7	6	20	
FE 35-50	NO	75	25,8	145	49,8	71	24,4	0,015
	SÍ	26	44,1	20	33,9	13	22	
Infarto no Q en ingreso	NO	113	29,8	178	47	88	23,2	0,109
	SÍ	3	60	0	0	2	40	
Muerte en ingreso	NO	100	28,5	170	48,4	81	23,1	0,018
	SÍ	16	48,5	8	24,2	9	27,3	

2.4.1. Estudio del polimorfismo Val584Met del gen Vav2 en la variable fracción de eyección en pacientes con síndrome coronario agudo

Se observó una diferencia estadísticamente significativa (p valor = 0,019) al comparar los distintos genotipos del gen Vav2 en función del nivel de fracción de eyección de los pacientes que ingresaron con síndrome coronario agudo.

Así, se observó que el genotipo C/C era más frecuente entre aquellos pacientes que tenían una fracción de eyección deprimida (40,5 %), mientras que la fracción de eyección normal predominaba entre aquellos sujetos con genotipo heterocigoto C/T (50,2 %) (tabla 78).

Al analizar si la presencia de los diferentes alelos, C y T, también se relacionaba de forma significativa con esta variable, se observó una asociación estadísticamente significativa (p valor = 0,028) entre la presencia del alelo C y la existencia de una fracción de eyección deprimida, es decir, menor del 50 %, con una OR de 1,473 (tabla 79).

Tabla 79. Relación de los alelos C y T y los genotipos del gen Vav2 con la fracción de eyección disminuida en los pacientes con síndrome coronario agudo

	FE <50: N (%)	FE ≥ 50: N (%)	OR (IC al 95%)	p valor
C	106 (59,6 %)	261 (50 %)	1	0,028
T	72 (40,4 %)	261 (50 %)	1,473 (1,043;0,2,080)	
C/C	36 (40,5 %)	65 (24,9 %)		0,019
C/T	34 (38,2 %)	131 (50,2 %)		
T/T	19 (21,4 %)	65 (34,9 %)		

Al analizar el modelo de herencia, en el modelo codominante se observó que el genotipo C/C tenía un riesgo aumentado de fracción de eyección alterada de 2,132 veces más con respecto a la presencia del heterocigoto C/T, siendo los resultados estadísticamente significativos (p valor = 0,007) (tabla 80).

En el modelo dominante, se observó que la presencia del genotipo homocigoto C/C incrementaba también en más de dos veces el riesgo de alteración de la fracción de eyección con respecto a la presencia de los genotipos C/T o T/T, siendo los resultados estadísticamente significativos (p valor = 0,006) (tabla 80).

Tabla 80. Análisis de la variable fracción de eyección en función del modelo de herencia codominante (C), dominante (D) y recesivo (R) del polimorfismo Val584Met del gen Vav2

	Genotipo	FE <50: N (%)	FE ≥ 50: N (%)	OR	IC del 95%	p
C	C/C	36 (40,5 %)	65 (24,9 %)	1		
	C/T	34 (38,2 %)	131(50,2%)	2,132	(1,224;3,714)	0,007
	T/T	19 (21,4 %)	65 (24,9 %)	1,894	(0,985;3,641)	0,055
D	C/C	36 (40,5 %)	65 (24,9 %)	1		
	C/T + T/T	53 (59,5 %)	196 (75, %)	2,049	(1,233;3,405)	0,006
R	T/T	19 (21,4 %)	65 (24,9 %)	1		
	C/T + C/C	70 (78,6 %)	196(75,1%)	0,818	(0,458;1,460)	0,498

Al realizar el estudio por separado en ambos sexos, vimos que las diferencias significativas se observaban únicamente en el caso de los hombres. Al observar la distribución de los genotipos, contemplamos que los pacientes con fracción de eyección alterada (menor del 50 %) tenían una mayor proporción de homocigotos C/C (44,1%), mientras que los pacientes con fracción de eyección conservada tenían una mayor proporción de genotipos heterocigotos C/T (50,2

%) y homocigotos T/T (26 %). Las diferencias fueron estadísticamente significativas (p valor = 0,007) (tabla 81).

El alelo C era más frecuente en los pacientes con fracción de eyección alterada que en los pacientes con fracción de eyección normal, siendo las diferencias existentes estadísticamente significativas (p valor = 0,007 (tabla 81).

Tabla 81. Relación de los alelos C y T y los genotipos del gen Vav2 con la fracción de eyección disminuida en los pacientes varones con síndrome coronario agudo

	FE <50: N (%)	FE ≥ 50: N (%)	OR (IC al 95%)	p valor
C	85 (62,5 %)	177 (48,9 %)	1	0,007
T	51 (37,5 %)	185 (51,1 %)	1,742(1,163;2,608)	
C/C	30 (44,1 %)	43 (23,8 %)		0,007
C/T	25 (36,8 %)	91 (50,2 %)		
T/T	13 (19,1 %)	47 (26 %)		

Al analizar el modelo de herencia en hombres, en el modelo codominante se observó que el genotipo C/C tenía un riesgo aumentado de fracción de eyección alterada de 2,538 veces más con respecto a la presencia del heterocigoto C/T, siendo los resultados estadísticamente significativos (p valor = 0,004), y de 2,525 veces con respecto al genotipo T/T, siendo también en este caso las diferencias estadísticamente significativas (p valor = 0,019) (tabla 82).

En el modelo dominante, se observó que la presencia del genotipo homocigoto C/C incrementaba también en más de dos veces el riesgo de alteración de la fracción de eyección con respecto a la presencia de los genotipos C/T o T/T, siendo los resultados estadísticamente significativos (p valor = 0,002) (tabla 100) (tabla 82).

Tabla 82. Análisis de la variable fracción de eyección en varones en función del modelo de herencia codominante (C), dominante (D) y recesivo (R) del polimorfismo Val584Met del gen Vav2

	Genotipo	FE <50: N (%)	FE ≥ 50: N (%)	OR	IC del 95%	p
C	C/C	30 (44,1 %)	43 (23,8 %)	1		
	C/T	25 (36,8 %)	91 (50,2 %)	2,538	(1,334;4,827)	0,004
	T/T	13 (19,1 %)	47 (26 %)	2,525	(1,168;5,459)	0,019
D	C/C	30 (44,1 %)	43 (23,8 %)	1		
	C/T + T/T	38 (55,9 %)	138 (76,2%)	2,532	(1,406;4,561)	0,002
R	T/T	13 (19,1 %)	47 (26 %)	1		
	C/T + C/C	55 (80,9 %)	134 (74 %)	0,674	(0,338;1,343)	0,262

No se encontraron diferencias significativas al investigar la variable fracción de eyección con el punto de corte en el 35 % (límite que marca la existencia de una fracción de eyección muy deprimida). Donde sí se hallaron diferencias significativas (p valor = 0,015) fue al comparar la distribución de los genotipos en función de la presencia de fracción de eyección en el rango de la conocida como “zona gris”, de entre el 35 y el 50 %.

Así, se observó que los pacientes con fracción de eyección dentro de ese intervalo tienen una mayor proporción de homocigotos C/C (44,1 %), mientras que los pacientes fuera del mismo tenían una mayor proporción de heterocigotos C/T (49,8 %) (tabla 78).

El alelo C era más frecuente en los pacientes con fracción de eyección entre el 35 y el 50 % que el alelo T, incrementando el riesgo de fracción de eyección en ese rango en 1,522 veces. La asociación fue estadísticamente significativa (p valor = 0,041) (tabla 83).

Tabla 83. Relación de los alelos C y T y los genotipos del gen Vav2 con la fracción de eyección 35-50 % en los pacientes con síndrome coronario agudo

	FE 35-50: N (%)	FE No 35-50: N (%)	OR (IC al 95%)	p valor
C	72 (61 %)	295 (50,7 %)	1,522 (1,016;2,280)	0,041
T	46 (39 %)	287 (49,3 %)		
C/C	26 (44,1 %)	75 (25,8 %)	1,522 (1,016;2,280)	0,015
C/T	20 (33,9 %)	145 (49,8 %)		
T/T	13 (22 %)	71 (24,4 %)		

Al analizar el modelo de herencia, en el modelo codominante se observó que el genotipo C/C tenía un riesgo aumentado de fracción de eyección 35-50 % de 2,512 veces más con respecto a la presencia del heterocigoto C/T, siendo los resultados estadísticamente significativos (p valor = 0,005) (tabla 84).

En el modelo dominante, se observó que la presencia del genotipo homocigoto C/C incrementaba también en más de dos veces el riesgo de fracción de eyección 35-50 % con respecto a la presencia de los genotipos C/T o T/T, siendo los resultados estadísticamente significativos (p valor = 0,005) (tabla 84).

Tabla 84. Análisis de la variable fracción de eyección 35-50 % en función del modelo de herencia codominante (C), dominante (D) y recesivo (R) del polimorfismo Val584Met del gen Vav2

	Genotipo	FE 35-50: N (%)	FE No 35-50: N (%)	OR	IC del 95%	p valor
C	C/C	26 (44,1 %)	75 (25,8 %)	1		
	C/T	20 (33,9 %)	145 (49,8 %)	2,512	(1,316;4,793)	0,005
	T/T	13 (22 %)	71 (24,4 %)	1,894	(0,903;3,972)	0,091
D	C/C	26 (44,1 %)	75 (25,8 %)	1		
	C/T + T/T	33 (55,9 %)	216 (74,2 %)	2,267	(1,273;4,038)	0,005
R	T/T	13 (22 %)	71 (24,4 %)	1		
	C/T + C/C	46 (88 %)	220 (75,6 %)	0,876	(0,448;1,714)	0,698

Al realizar el estudio por separado en ambos sexos, vimos que existían asociaciones significativas únicamente en el caso de los hombres. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en lo que a la distribución de genotipos se refiere, si bien sí observamos que entre los pacientes con fracción de eyección entre el 35 y el 50 % existía un mayor porcentaje de individuos con alelo C (67,4 %) que con alelo T (32,6 %), siendo la OR de 2,128 y la diferencia estadísticamente significativa (0,002) (tabla 85).

Tabla 85. Relación de los alelos C y T del gen Vav2 con la fracción de eyección 35-50 % en los pacientes varones con síndrome coronario agudo

	FE 35-50: N (%)	FE No 35-50: N (%)	OR (IC al 95%)	p valor
C	62 (67,4 %)	200 (49,3 %)	1	0,002
T	30 (32,6 %)	206 (50,7 %)	2,128(1,320;3,430)	

Siguiendo el análisis estadístico, al realizar un análisis en función del modelo de herencia, esta vez para los hombres, no se encontraron asociaciones estadísticamente significativas en los modelos codominante, dominante ni recesivo.

2.4.2. Estudio del polimorfismo Val584Met del gen Vav2 en la variable muerte durante el ingreso en pacientes con síndrome coronario agudo

Se encuentra una diferencia estadísticamente significativa (p valor = 0,018) al comparar los distintos genotipos del gen Vav2 en función del evento de muerte del paciente durante el ingreso hospitalario por síndrome coronario agudo.

Así, se observa que los pacientes que fallecen durante el ingreso por síndrome coronario tienen una mayor proporción de genotipos homocigotos C/C (48,5 %), mientras que los pacientes que no fallecen tienen un porcentaje mayor de genotipo heterocigotos (48,4 %) (tabla 86).

Tabla 86. Relación de los genotipos del gen Vav2 con el fallecimiento durante el ingreso en los pacientes con síndrome coronario agudo

Genotipo	Muerte: N (%)	No Muerte: N (%)	p valor
C/C	16 (48,5 %)	100 (28,5 %)	0,018
C/T	8 (24,2 %)	170 (48,4 %)	
T/T	9 (27,3 %)	81 (23,1 %)	

Al analizar el modelo de herencia, en el modelo codominante se observa que el genotipo C/C tiene un riesgo aumentado de fallecimiento durante el ingreso con que sería de más de 3 veces que el de la presencia del heterocigoto C/T, siendo los resultados estadísticamente significativos (p valor = 0,007) (tabla 87).

En el modelo dominante, se observa que la presencia del genotipo homocigoto C/C incrementa en más de 2 veces el riesgo de fallecimiento durante el ingreso que la presencia de los genotipos C/T o T/T, siendo los resultados estadísticamente significativos (p valor = 0,019) (tabla 87).

Tabla 87. Análisis de la variable fallecimiento durante el ingreso en función del modelo de herencia codominante (C), dominante (D) y recesivo (R) del polimorfismo Val584Met del gen Vav2

	Genotipo	Muerte: N (%)	No Muerte: N (%)	OR	IC del 95%	P valor
C	C/C	16 (48,5 %)	100 (28,5 %)	1		
	C/T	8 (24,2 %)	170 (48,4 %)	3,401	(1,405;8,232)	0,007
	T/T	9 (27,3 %)	81 (23,1 %)	1,441	(0,605;3,431)	0,410
D	C/C	16 (48,5 %)	100 (28,5 %)	1		
	C/T + T/T	17 (51,5 %)	251 (71,5 %)	2,364	(1,149;4,861)	0,019
R	T/T	9 (27,3 %)	81 (23,1 %)	1		
	C/T +C/C	24 (72,7 %)	270 (76,9 %)	0,889	(0,397;1,989)	0,587

Las asociaciones de los alelos C y T y la distribución de genotipos con el fallecimiento durante el ingreso no son significativas en hombres ni en mujeres al analizarlos por separado. Tampoco se encontraron asociaciones significativas al analizar en función el modelo de herencia para las mujeres.

Al analizar el modelo de herencia en los hombres, en el modelo codominante se observa que el genotipo C/C tiene un riesgo aumentado de fallecimiento durante el ingreso que sería de 2,604 veces más que el de la presencia del heterocigoto C/T, siendo los resultados estadísticamente significativos (p valor = 0,043) (tabla 88).

Tabla 88. Análisis de la variable fallecimiento durante el ingreso en función del modelo de herencia codominante (C) del polimorfismo Val584Met del gen Vav2 en los varones

	Genotipo	Muerte: N (%)	No Muerte: N (%)	OR	IC del 95%	P valor
C	C/C	13 (23,6 %)	73 (29,4 %)	1		
	C/T	8 (14,6 %)	117 (47,2 %)	2,604	(1,029;6,587)	0,043
	T/T	8 (61,8 %)	58 (23,4 %)	1,290	(0,501;3,322)	0,596

2.5. Estudio de haplotipos del polimorfismo Val584Met del gen Vav2 y el polimorfismo Ser298Thr del gen Vav3 en la variable fracción de eyección en pacientes con síndrome coronario agudo

Al estudiar la variable fracción de eyección, vimos que existían asociaciones significativas tanto al estudiar el polimorfismo Val584Met del gen Vav2 como el polimorfismo Ser298Thr del gen Vav3. En lo que respecta a Vav2 vimos que el alelo C aumentaba el riesgo de alteración de la fracción de eyección 1,473 veces respecto al alelo T, mientras que en el caso de Vav3 observamos que el alelo A implicaba menor riesgo que el alelo T de alteración de la fracción de eyección, siendo la OR de 0,638.

Realizamos un estudio de haplotipos para comprobar si la presencia conjunta en un mismo individuo del alelo C del polimorfismo Val584Met del gen Vav2 y del alelo T del polimorfismo Ser298Thr del gen Vav3 supone un aumento de riesgo de alteración de la fracción de eyección con respecto a otras combinaciones alélicas de ambos genes.

Así, vimos que la presencia de alelo C en Vav2 y el alelo T en Vav3, suponía un incremento de la probabilidad de alteración de la fracción de eyección, siendo la OR de 1,550. La asociación fue estadísticamente significativa (p valor = 0,049). Además, observamos que la presencia del alelo T en Vav2 y del alelo A en Vav3 supone una reducción de riesgo de alteración de la fracción de eyección (OR 0,683) frente a otras combinaciones alélicas (p valor =0,048) (tabla 89).

Tabla 89. Estudio de haplotipos de los polimorfismos Val584Met del gen Vav2 y Ser298Thr del gen Vav3 de la variable fracción de eyección en pacientes con síndrome coronario agudo

HAPLOTIPO		PROPORCIÓN			OR (IC 95 %)
Vav2	Vav 3	FE < 50	FE ≥50	p valor	
C	A	0,341	0,352	0,781	0,951(0,665;1,358)
C	T	0,207	0,144	0,049	1,550(1,002;2,396)
T	A	0,263	0,343	0,048	0,683(0,468;0,997)
T	T	0,190	0,161	0,781	1,052(0,736;1,503)

DISCUSIÓN

La insuficiencia cardiaca (IC) es una entidad clínica que despierta gran interés en el ámbito clínico y en el asistencial-organizativo debido al espectacular aumento del número de casos durante las últimas décadas, lo que no sólo tiene consecuencias desde el punto de vista epidemiológico y social, sino que al mismo tiempo origina una carga cada vez mayor para el sistema sanitario.

La IC tiene en los países ricos una prevalencia cercana al 1-2 % de la población adulta. Este porcentaje aumenta progresivamente con la edad, llegando a superar la barrera del 10 % entre los mayores de 70 años^{4, 7}. Una situación que cobra especial importancia ante la existencia de diversos factores de riesgo y etiológicos que son susceptibles de una intervención efectiva a la hora de evitar el desarrollo de esta patología.

Estos factores de riesgo son los que determinan la anormalidad estructural o funcional del corazón que acaba desembocando en un fracaso de este órgano a la hora de transportar de forma adecuada el oxígeno necesario para los requerimientos metabólicos del conjunto del organismo. La Sociedad Europea de Cardiología (ESC) define clínicamente la insuficiencia cardiaca como un síndrome en el que los pacientes tienen unos síntomas típicos, tales como dificultad para respirar, edemas en extremidades inferiores o cansancio, unidos a unos signos evidentes en la exploración física, como son la elevación de la presión venosa yugular, los crepitantes pulmonares y el desplazamiento del latido de la punta. Este conjunto de signos y síntomas es una consecuencia de la anomalía cardiaca existente².

En el presente estudio hemos evaluado a los pacientes de acuerdo con la clasificación en función de la alteración estructural cardiaca, mediante la atención prestada a las variables Fracción de eyección (FE) y dilatación del ventrículo izquierdo. Se considera que los pacientes tienen una FE conservada cuando es igual o está por encima del 50 % y que los pacientes que tienen una FE de entre el 35 y el 50 % están en un estadio intermedio, con una probable disfunción sistólica leve.

También hemos estudiado a nuestros pacientes de acuerdo con la clasificación funcional NYHA, que establece cuatro categorías en base a la afectación de la actividad física del paciente, teniendo un gran valor pronóstico y siendo un criterio decisivo a la hora de establecer la indicación de la estrategia terapéutica adecuada. Para ello, hemos dividido a los pacientes en dos grupos, el primero de ellos incluyendo a los pacientes en clase funcional I y II, es decir, aquellos con limitación ligera o inexistente de su actividad física normal, y el segundo con los pacientes en clase funcional III y IV, esto es, aquellos con acusada limitación de la actividad física o, incluso, con síntomas en reposo.

En lo que respecta a la etiología, hemos clasificado a los pacientes en función de la causa principal de su fallo cardiaco, dividiéndolos en 5 grupos: cardiopatía hipertensiva, de origen isquémico, de origen valvular, dilatada e hipertrófica.

Se ha descrito que la IC es la principal causa de hospitalización en mayores de 65 años⁴. Acorde con el estudio PRICE la prevalencia de la enfermedad es del 8,5 % en el tramo de edad entre los 65 y los 74 años (siendo del 5,5 % entre 55 y 64 años y, la más baja, del 1,3 % entre los 45 y los 54 años)²⁴. Además, al menos un 2 % de la población española mayor de 40 años padece IC, frecuencia que se incrementa de forma progresiva en las siguientes décadas de vida, llegando al 6-10 % en los mayores de 60-70 años^{7 13}. En consonancia con estos datos, la inmensa mayoría de los pacientes incluidos en nuestra serie eran mayores de 60-65 años (figura 12 y tabla 7).

Si bien las informaciones disponibles muestran una prevalencia similar de la insuficiencia cardiaca en hombres y mujeres en la población general²⁵, El 58% de los pacientes incluidos en nuestro trabajo eran hombres, mientras que el 42% eran mujeres (figura 12 y tabla 7). La edad media de los hombres fue algo inferior (70,71 años) que la de las mujeres (77,29 años). Estas diferencias de edad entre ambos sexos pueden explicarse por el incremento de la edad poblacional y la superior esperanza de vida de las mujeres²⁸. Estos hallazgos confirman los del Estudio de Salud Cardiovascular (CHS)³⁰, que muestran que el incremento de la prevalencia asociado a la edad es más importante en el sexo femenino que en el masculino.

Se ha descrito que los pacientes con edad avanzada y las mujeres tienen una mayor frecuencia de insuficiencia cardiaca con fracción de eyección conservada, mayor o igual al 50 % (FEVI normal)^{19,29}. En nuestro trabajo se observa que la fracción de eyección es significativamente más elevada en mujeres (51,1 %) que en hombres (41,3 %), al igual que en los mayores de 65 años (con una FE del 46,99 %) con respecto a los menores de esa edad (FE del 36,83 %) (tablas 22 y 23).

Al clasificar a los pacientes en dos grupos diferentes de acuerdo con la FE, encontramos diferencias significativas entre mujeres y hombres, predominando la FE normal entre las primeras y la alterada entre los segundos. Lo mismo ocurre al comparar entre menores y mayores de 65 años, siendo más frecuentes la FE normal en estos últimos (tablas 24 y 25).

Entre los factores etiológicos destaca la influencia de la hipertensión arterial, siendo especialmente prevalente en mujeres^{68, 69}. También se ha descrito que la cardiopatía isquémica puede llegar a ser responsable de alrededor del 25 % de los casos de insuficiencia cardiaca en países de nuestro entorno, afectando sobre todo a varones⁶⁸.

En nuestro estudio la cardiopatía de origen isquémico es la causante principal de la insuficiencia cardiaca en el 23,5 % de los pacientes. Al igual que lo descrito por otros grupos, esta cifra es en nuestro estudio más elevada en los hombres (un 30,4 %) que en las mujeres (un 14,1 %). Además, la principal causa de IC en los pacientes incluidos en nuestro trabajo es la hipertensiva, siendo la responsable de la cardiopatía en un 29,5 % de los pacientes y más en mujeres que en hombres (tabla 20).

Genética de la insuficiencia cardiaca: los genes Vav

Actualmente se considera a la insuficiencia cardiaca como una enfermedad multifactorial resultado de una interacción entre el medio ambiente (en un sentido amplio) y la genética del individuo. Aunque existen algunas enfermedades monogénicas asociadas a miocardiopatía hipertrófica y dilatada, que siguen un modelo de herencia mendeliano, en la mayoría de las ocasiones son diversos los genes candidatos que interaccionan sobre los, también diferentes, mecanismos fisiopatológicos implicados en la aparición, desarrollo y evolución de la insuficiencia cardiaca.

Los genes de la familia Vav están relacionados con alteraciones de la homeostasis cardiovascular implicadas en los mecanismos fisiopatológicos relacionados con la insuficiencia cardiaca. Los genes Vav codifican proteínas implicadas en mecanismos de señalización celular mediante la activación de proteínas Rho/Rac involucradas en la organización del citoesqueleto, la mitogénesis y otros procesos biológicos¹³⁹. En los vertebrados existen tres genes, Vav1, Vav2 y Vav3, que desempeñan un papel importante en el desarrollo y función del sistema hematopoyético de los roedores¹⁴⁰. Estudios más recientes en ratones *knockout* han evidenciado la relación existente entre la ausencia de expresión de los genes Vav2 y Vav3 con alteraciones del equilibrio cardiovascular que condicionan alteraciones estructurales cardiacas en estos animales.

Los estudios realizados en ratones muestran que la pérdida de función de los genes de esta familia ocasiona modificaciones a nivel cardiovascular directamente relacionadas con los mecanismos fisiopatológicos y etiológicos de la insuficiencia cardiaca.

El gen Vav2 en la insuficiencia cardiaca

Los ratones carentes del gen Vav2 presentan niveles elevados de angiotensina II, aldosterona y vasopresina, así como de adrenalina y noradrenalina. Las alteraciones cardiovasculares aumentan con la edad de estos animales, observándose elevación tanto de la frecuencia cardiaca como de la tensión arterial; en el ventrículo izquierdo se demostró la existencia de un extenso remodelado cardiovascular, con signos de miocardiopatía hipertrófica y fibrosis¹⁴⁹.

El polimorfismo rs602990 (Val584Met) del gen Vav2 presenta una distribución de sus genotipos en población de origen europeo similar a la que hemos encontrado en nuestra serie de pacientes con insuficiencia cardiaca (tabla 36). Al estudiar este polimorfismo en nuestros pacientes no encontramos diferencias significativas en la distribución de los genotipos en función del sexo y la edad. Al comparar la distribución de los genotipos de este polimorfismo de acuerdo con las variables clínicas, observamos que existía una diferencia significativa en la variable etiología valvular de la insuficiencia cardiaca (tabla 38). El genotipo C/C se asociaba de forma estadísticamente significativa con la presencia de etiología valvular de la insuficiencia cardiaca con respecto a otras etiologías (tablas 39 y 40). Como hemos señalado anteriormente, la supresión del gen Vav2 en ratones origina una elevación de los niveles de angiotensina II, aldosterona y vasopresina, así como de adrenalina y noradrenalina. Sin embargo, al evaluar el polimorfismo Val584Met del gen Vav2 en humanos, no hemos encontrado asociaciones con la variable hipertensión arterial. En los ratones se observó también la existencia de un intenso remodelado cardiovascular, de miocardiopatía hipertrófica y fibrosis cardiaca pero no se han descrito alteraciones a nivel valvular.

Al comparar por separado ambos sexos no se mantiene la diferente distribución de genotipos, aunque sí al separar por grupos de edad, tanto en los menores como en los mayores de 65, si bien la fuerza de la asociación es tres veces mayor en los menores que en los mayores de 65 años (tablas 41 y 42). Es posible que esto se deba a una menor supervivencia de los portadores del genotipo C/C con respecto a otros genotipos, aunque, dado que tenemos un bajo número de pacientes menores de 65 años, harían falta más estudios para comprobarlo.

Cabe plantearse la posibilidad de que estos resultados se deban en parte a la influencia de otros factores etiológicos, como la hipertensión arterial y la cardiopatía isquémica, presentes dentro del grupo de etiología no valvular, si bien al analizar las variables cardiopatía de origen hipertensivo e isquémico por separado, no encontramos diferencias ni asociaciones estadísticamente significativas con los diferentes genotipos.

Otra posibilidad que debemos contemplar es la que, constituyendo una auténtica limitación del estudio, señala la dificultad para encontrar una etiología clara de insuficiencia cardiaca. La asignación de las diferentes etiologías se hizo por parte del cardiólogo durante el ingreso de los pacientes. Pero la etiología de la insuficiencia cardiaca es, en la práctica, multifactorial; es decir, son múltiples los elementos que influyen no sólo en su aparición, sino también en su desarrollo. Podemos decir con relativa certeza si un paciente presenta o no valvulopatía, pero no siempre si la etiología de su cardiopatía, de su fallo cardiaco, del síndrome que presenta, es consecuencia de dicha valvulopatía. Lo mismo podemos decir de la hipertensión arterial, la cardiopatía isquémica o de casi cualquier otra causa o factor etiológico o predisponente para la aparición de insuficiencia cardiaca.

El gen Vav3 en la insuficiencia cardiaca

Los ratones carentes del gen Vav3¹⁵⁰, presentan niveles elevados de angiotensina y aldosterona (mayores que en los ratones carentes del gen Vav2), adrenalina y noradrenalina (similares en ambos grupos de ratones) y también de dopamina (que no se encontraron elevados en los ratones que tenían suprimido el gen Vav2). También se observaron alteraciones, más intensas en los carentes del gen Vav3 que en los del gen Vav2, tales como elevación de la tensión arterial, de la frecuencia cardiaca, hipertrofia y fibrosis del ventrículo izquierdo, así como remodelado de la aorta.

En los pacientes incluidos en nuestro trabajo el polimorfismo rs7528153 (Ser298Thr) del gen Vav3 presenta una distribución similar a la descrita en población caucásica (tabla 37).

El estudio de este polimorfismo en nuestra serie de pacientes no mostró diferencias significativas en función del sexo o la edad. Al comparar la distribución de los genotipos del polimorfismo con las variables clínicas, observamos que existía una diferencia significativa en la variable cardiopatía isquémica y en la etiología hipertensiva de la insuficiencia cardiaca (tabla 43). Así, el genotipo T/T se asociaba con la presencia cardiopatía isquémica (tabla 45). Al estudiar por separado ambos sexos, vimos que esta asociación era más fuerte en el grupo de las mujeres (tabla 47) y no era significativa en el de los hombres. Al estudiar por grupos de edad se observó que la distribución de genotipos era estadísticamente significativa en los menores de 65 años, pero no en los mayores de esa edad.

El estudio de la etiología de la insuficiencia cardiaca, mostró que el genotipo T/T se asociaba con un mayor riesgo de etiología de origen isquémico frente al

resto de etiologías (tabla 56). No se encontraron asociaciones significativas al estudiar por separado ambos sexos. Sí se encontraron diferencias al estudiar la distribución de genotipos entre los menores de 65 años (tabla 57). Por otra parte, el genotipo A/A se asociaba con un menor riesgo de etiología hipertensiva frente a otras etiologías de la insuficiencia cardiaca (tabla 50). Esta asociación se encontró entre las mujeres (tabla 51) pero no entre los hombres y se observó en los mayores de 65 años pero no en los menores de esa edad. También encontramos una asociación significativa entre la presencia del alelo A y la etiología valvular (tabla 58) pero sólo en el grupo de mujeres, no en el de los hombres (tablas 59 y 60).

En resumen, nuestros resultados sugieren que el genotipo A/A del polimorfismo rs7528153 (Ser298Thr) del gen Vav3 podría ser un factor protector frente a la insuficiencia cardiaca de etiología de origen hipertensivo; el genotipo T/T podría ser un factor de riesgo frente a la insuficiencia de etiología de origen isquémico y se asociaría con el antecedente de cardiopatía isquémica, mientras que la presencia del alelo A se asociaría con la insuficiencia cardiaca de etiología valvular.

La supresión del gen Vav3 en ratones origina unas alteraciones hemodinámicas y un remodelado cardiovascular más intenso que en el caso del gen Vav2. Además, se produce una elevación de los niveles de dopamina, alteración que no se observa en los ratones a los que se ha suprimido el gen Vav2, y una mayor elevación de los niveles de angiotensina y aldosterona. En nuestra serie de pacientes con insuficiencia cardiaca hemos encontrado más asociaciones estadísticamente significativas de variables clínicas con el polimorfismo del gen Vav3 que con el polimorfismo del gen Vav2, lo que podría indicar que las alteraciones del gen Vav3 en humanos, al igual que en ratones, tienen más influencia sobre el sistema cardiovascular. La mayor elevación de angiotensina y aldosterona, así como de dopamina que se observa en ratones, podría ser un mecanismo fisiopatológico que explicase que en humanos se haya observado una asociación con la cardiopatía isquémica y la etiología isquémica e hipertensiva de la insuficiencia cardiaca. En cambio, en nuestra serie no se han encontrado asociaciones estadísticamente significativas entre los genotipos de Vav3 y la insuficiencia cardiaca de origen vascular (tabla 58).

Al realizar el estudio de haplotipos en relación con la etiología valvular (tabla 61), hemos comprobado que la presencia del alelo C en el polimorfismo rs602990 (Val584Met) del gen Vav 2 y del alelo A en el polimorfismo rs7528153 (Ser298Thr) del gen Vav3 incrementa la probabilidad de padecer insuficiencia cardiaca de etiología valvular. Es decir, se produce un incremento del riesgo de etiología valvular ante una determinada combinación de alelos de los dos polimorfismos estudiados en este trabajo frente a otras combinaciones alélicas. Esto permite aventurar que las combinaciones de alteraciones en ambos genes tienen un efecto añadido a la hora de la expresión del fenotipo

cardiovascular. En los ratones en los que se induce un bloqueo de la actividad de los genes *Vav2* y *Vav3* se observaba un fenotipo cardiovascular similar al de los animales que sólo tenían bloqueado *Vav3*¹⁴⁹; nuestros resultados sugieren un efecto aditivo de ambos genes en el desarrollo de insuficiencia cardiaca en humanos, aunque es necesario replicar nuestra aproximación experimental en otras series para confirmar estos hallazgos.

Por otra parte, aunque existen diferencias en incidencia de insuficiencia cardiaca en mujeres y en hombres, siendo la cardiopatía isquémica la causa más frecuente de insuficiencia cardiaca en hombres, en nuestro estudio no hemos encontrado relación entre el polimorfismo del gen *Vav3* y la aparición de insuficiencia cardiaca de etiología isquémica al estudiar por separado hombres y mujeres.

Se ha descrito que la insuficiencia cardiaca en mujeres suele estar asociada de la hipertensión arterial^{68,69}. Como hemos visto, en nuestro estudio hemos encontrado que el genotipo *A/A* del polimorfismo *Ser298Thr* actúa como un factor protector para el desarrollo de insuficiencia cardiaca secundaria a hipertensión arterial en las mujeres, pero no en los hombres. Por tanto, es posible que las diferencias descritas en la literatura en insuficiencia cardiaca entre hombres y mujeres se deban en parte a la influencia diferenciada entre ambos sexos de polimorfismos genéticos entre los que podrían estar implicados los genes *Vav*.

El análisis de las variables etiología isquémica de la insuficiencia cardiaca y antecedente de cardiopatía isquémica, mostró que la distribución de los genotipos del gen *Vav3* era estadísticamente significativa sólo entre los menores de 65 años, no entre los mayores de esa edad. En cambio, en el caso de la etiología hipertensiva, la asociación se estableció sólo entre los mayores de 65. El hecho de que unas asociaciones se observen entre los menores de 65 años y otras entre los mayores de esa edad puede deberse a varios factores. En primer lugar, la serie de menores de 65 años es muy corta, por lo que sería necesario ampliar el número de pacientes. En segundo lugar, el resultado observado puede estar relacionado con la supervivencia de los pacientes; el hecho de que los resultados significativos en etiología isquémica del fallo cardiaco y cardiopatía isquémica se observen en los menores de 65 años pero no en los mayores de esa edad, puede deberse a que los pacientes que presentan genotipo *T/T* y cardiopatía isquémica fallecen antes de llegar a edades avanzadas.

En cualquier caso, los resultados en relación a la etiología del fallo cardiaco vienen limitados, como ya hemos dicho, por la dificultad para establecer la causa de la insuficiencia cardiaca, una enfermedad que es de origen multifactorial.

El gen Vav3 en el síndrome coronario agudo

Estos resultados sugieren que en los pacientes con insuficiencia cardíaca el genotipo T/T del polimorfismo Ser298Thr del gen Vav3 se asocia con el antecedente de cardiopatía isquémica y con la etiología isquémica del fallo cardíaco.

Sin embargo, existen determinadas limitaciones. En primer lugar, el número de pacientes con el estado homocigoto T/T era muy escaso, por otra parte, el diseño del estudio no es el adecuado para determinar si existe una asociación real, como tampoco lo es para saber si los pacientes que debutan con cardiopatía isquémica pueden verse condicionados desde el punto de vista del pronóstico por el desarrollo ulterior de insuficiencia cardíaca, por lo que decidimos ampliar el estudio incluyendo un mayor número de sujetos. De este modo, se seleccionaron de forma secuencial 384 pacientes ingresados por síndrome coronario agudo. Todos los pacientes tenían entre 65 y 85 años para evitar sesgos derivados de la supervivencia de los pacientes.

Nuestros resultados muestran que la distribución de genotipos del polimorfismo Ser298Thr del gen Vav3 en nuestra serie de pacientes es similar a la descrita en la literatura (tabla 67).

Al investigar la distribución de genotipos de este polimorfismo en estos pacientes no encontramos diferencias significativas entre hombres y mujeres. No obstante, al comparar la distribución de los genotipos del polimorfismo con las variables clínicas, observamos que existía una diferencia significativa al analizar la Fracción de Eyección ($FE < 50\%$) y la presencia de Infarto no Q durante el ingreso (tabla 68).

En el caso de la Fracción de Eyección, comprobamos que ser portador del alelo A y del genotipo A/A se asocia a una fracción de eyección conservada (tablas 69 y 70) mientras que ser portador del genotipo T/T se asocia con un mayor riesgo de Infarto no Q durante el ingreso de pacientes por síndrome coronario agudo (tablas 73 y 74). Al analizar la Fracción de Eyección muy deprimida (menor o igual del 35 %) no se observa ninguna asociación. Es decir, que el genotipo T/T se asocia con factores de mal pronóstico y el alelo A y genotipo A/A se asocian con factores de buen pronóstico, lo que refuerza la hipótesis de una menor supervivencia de los pacientes portadores de genotipo T/T, hipótesis que habíamos establecido al observar que la asociación con el antecedente de cardiopatía isquémica en los pacientes de insuficiencia cardíaca sólo se veía en los pacientes menores de 65 años y no en los mayores de esa edad. Sin embargo, no se encontraron asociaciones significativas entre el polimorfismo del gen Vav3 y la mortalidad durante el ingreso, lo que no apoya esa hipótesis.

Al estudiar por separado ambos sexos, observamos que la asociación de la fracción de eyección conservada con el genotipo A/A estaba sólo presente en el grupo de las mujeres (tablas 71 y 72), mientras que la asociación del genotipo T/T con el Infarto no Q durante el ingreso se establecía sólo en el grupo de los varones (tablas 75 y 76). En el caso del Infarto no Q, el hecho de que la asociación se encontrara sólo en los hombres se debe a que ninguna mujer tuvo episodio de Infarto no Q durante el ingreso.

El gen Vav2 en el síndrome coronario agudo

Al encontrar asociaciones significativas entre algunas variables clínicas de los pacientes con síndrome coronario agudo y los genotipos del polimorfismo Ser298Thr del gen Vav3, decidimos estudiar también esas variables en relación con el polimorfismo Val584Met del gen Vav2.

La distribución de del polimorfismo Val584Met del gen Vav2 en nuestra serie de pacientes es similar a la descrita en la literatura (tabla 77).

Al estudiar la distribución de genotipos de este polimorfismo en función del sexo no encontramos diferencias significativas. Al comparar la distribución de los genotipos con las variables clínicas, observamos que existía, al igual que en el estudio de Vav3, una diferencia significativa en la variable Fracción de Eyección (FE < 50 %). En este caso no observamos, al contrario que en Vav3, asociación con la variable Infarto no Q durante el ingreso pero sí con la variable Muerte en Ingreso (tabla 78).

Nuestros datos muestran que alelo C y el genotipo C/C del polimorfismo Val584Met del gen Vav2 se asocian con una FE menor del 50 % y, en el caso del alelo C, con la existencia de una fracción de eyección entre el 35-50 (tablas 78, 79, 80, 83 y 84).

Al estudiar pacientes con insuficiencia cardiaca de etiología valvular comprobamos que se asociaba con la presencia del alelo C y del genotipo C/C del polimorfismo del gen Vav2. Dado que esta asociación sólo se establecía entre los menores de 65 años de edad, sugerimos que podría deberse a una menor supervivencia de los pacientes con genotipo C/C o alelo C. Los resultados obtenidos en los pacientes con síndrome coronario agudo apoyan esta hipótesis, ya que el alelo C y el genotipo C/C se asocian tanto con una fracción de eyección alterada (signo de mal pronóstico) como con un incremento de la mortalidad durante el ingreso (tablas 86 y 87).

Al realizar el análisis de los pacientes con una fracción de eyección muy deprimida (menor o igual del 35 %), no observamos diferencias significativas en

la distribución de los genotipos del polimorfismo Ser298Thr del gen Vav3 (tabla 68) ni del polimorfismo Val584Met del gen Vav2 (tabla 78). Esto podría considerarse una limitación de los resultados que relacionaban la fracción de eyección alterada con la distribución de los genotipos, si bien podría explicarse por el hecho de que el número de individuos con fracción de eyección muy alterada (8,6 % del total) es menor que el de individuos con fracción de eyección por debajo del 50 % (25,4 % del total). Hacen falta estudios en otras series de pacientes para confirmar nuestros resultados.

En cambio, al evaluar la variable fracción de eyección entre el 35 y el 50 % con el polimorfismo del gen Vav2 observamos resultados similares a los de la fracción de eyección 50 % y los fallecimientos durante el ingreso, debido probablemente a que el número de pacientes con este rango de fracción de eyección fue más elevado (16,9 %).

En lo que respecta al estudio de haplotipos en relación con la variable fracción de eyección alterada en pacientes con síndrome coronario agudo (tabla 90), observamos que la presencia combinada del alelo C del polimorfismo Val584Met del gen Vav2 y del alelo T del polimorfismo Ser298Thr del gen Vav3 son más frecuentes en pacientes con alteración de la fracción de eyección.

Sin embargo, cuando estudiamos la FE en la serie de pacientes con insuficiencia cardiaca, no encontramos diferencias ni asociaciones estadísticamente significativas ni con el polimorfismo Val584Met del gen Vav2 ni con el polimorfismo Ser298Thr del gen Vav3, lo que podría deberse a los efectos derivados de la peor supervivencia de los pacientes con alteración de la fracción de eyección.

Tal y como hemos visto a lo largo de este trabajo, en ambas series de pacientes (insuficiencia cardiaca y síndrome coronario agudo) tanto el alelo C o el genotipo C/C del polimorfismo Val584Met del gen Vav2 como el alelo T o el genotipo T/T del polimorfismo Ser298Thr del gen Vav3 se asocian con variables relacionadas con mal pronóstico o mala supervivencia.

LIMITACIONES

1. La insuficiencia cardiaca es una enfermedad multifactorial, existiendo una gran complejidad para determinar su etiología en cada uno de los pacientes.
2. Sobre las variables estudiadas pueden influir múltiples factores, no sólo genéticos, que pueden interactuar entre ellos y con los genes, condicionando la expresión de las mismas. Estas interacciones, excepto sexo y edad, no han sido tenidas en cuenta en nuestro estudio.
3. Los estudios que analizan polimorfismos genéticos siempre presentan la dificultad de extrapolar a la población los resultados obtenidos en una muestra seleccionada.
4. La selección muestral se ha realizado de forma secuencial en pacientes que ingresaron por insuficiencia cardiaca o síndrome coronario. La ausencia de un grupo control de pacientes sanos limita los resultados obtenidos a pacientes con patología cardiovascular, no siendo extrapolables a población general sana.
5. Los resultados vienen condicionados por el momento de la evaluación o por el tiempo en el que se ha realizado el seguimiento, existiendo la posibilidad del desarrollo ulterior de eventos o cambios clínicos en los pacientes posteriores a la realización del estudio.
6. Los resultados obtenidos en algunas variables vienen condicionados por el escaso número de pacientes que presentan valores alterados, lo que intentó solucionarse ampliando la muestra de estudio a pacientes con síndrome coronario agudo. Un estudio similar debe de realizarse en pacientes con valvulopatía.
7. Los resultados obtenidos al analizar por separado a los pacientes en función de si tenían o no 65 o más años vienen limitados por el escaso número de individuos menores de esa edad.

CONCLUSIONES

1. Variaciones en los genes Vav2 y Vav3 se asocian con diferencias en aspectos clínicos, etiológicos y pronósticos de la insuficiencia cardiaca en humanos.
2. El alelo C y el genotipo C/C del polimorfismo Val584Met del gen Vav2 son más frecuentes en pacientes con insuficiencia cardiaca secundaria a valvulopatía, por lo que podríamos especular que variaciones en este gen modifican el riesgo de desarrollar valvulopatía cardiaca.
3. El alelo T y el genotipo T/T del polimorfismo Ser298Thr del gen Vav3 son más frecuentes en pacientes con insuficiencia cardiaca secundaria a cardiopatía isquémica, lo que sugiere que el gen Vav3 puede modificar el riesgo a padecer isquemia coronaria en humanos. Es necesario realizar estudios funcionales para determinar el mecanismo por el que se produce esta asociación.
4. Nuestro trabajo pone de manifiesto la posible implicación de los genes Vav en el desarrollo de enfermedades cardiovasculares en humanos.

BIBLIOGRAFÍA

¹ Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G, McMurray JJ, Ponikowski P, Poole-Wilson PA, Stromberg A, van Veldhuisen DJ, Atar D, Hoes AW, Keren A, Mebazaa A, Nieminen M, Priori SG, Swedberg K. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). *Eur J Heart Fail.* 2008; 10: 933–89.

² McMurray JJ et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012. *European Heart Journal.* 2012; 33:1787–847

³ Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, Feldman AM, Francis GS, Ganiats TG, Jessup M, Konstam MA, Mancini DM, Michl K, Oates JA, Rahko PS, Silver MA, Stevenson LW, Yancy CW. ACC/AHA 2005 guideline update for the diagnosis and management of chronic heart failure in the adult: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure). (Disponibile en: <http://www.acc.org/clinical/guidelines/failure//index.pdf>).

⁴ Mosterd A, Hoes AW. Clinical epidemiology of heart failure. *Heart* 2007; 93: 1137–46

⁵ Borlaug BA, Paulus WJ. Heart failure with preserved ejection fraction: pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Eur Heart J.* 2011; 32:670–679.

⁶ Paulus WJ, Tschope C, Sanderson JE, Rusconi C, Flachskampf FA, Rademakers FE, Marino P, Smiseth OA, De Keulenaer G, Leite-Moreira AF, Borbely A, Edes I, Handoko ML, Heymans S, Pezzali N, Pieske B, Dickstein K, Fraser AG, Brutsaert DL. How to diagnose diastolic heart failure: a consensus statement on the diagnosis of heart failure with normal left ventricular ejection fraction by the Heart Failure and Echocardiography Associations of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J.* 2007; 28:2539–50.

⁷ McMurray JJ, Clinical practice. Systolic heart failure. *N Engl J Med* 2010; 362: 228–38.

⁸ Chen J, Normand SL, Wang Y, Krumholz HM. National and regional trends in heart failure hospitalization and mortality rates for Medicare beneficiaries, 1998–2008. *JAMA.* 2011; 306:1669–78.

⁹ 2009 Focus Update: ACCF/AHA Guidelines for the Diagnosis and Management of Heart Failure in Adults.

- ¹⁰ Muñiz J, Crespo M, Castro A. Insuficiencia cardiaca en España. Epidemiología e importancia del grado de adecuación a las guías de práctica clínica. *Rev Esp Cardiol Supl.* 2006;6:2F-8F
- ¹¹ Anguita M, Crespo M, Teresa E. Prevalencia de la insuficiencia Cardiaca en la población general española mayor de 45 años. Estudio PRICE. *Rev Esp Cardiol.* 2008;61(10):1041-9
- ¹² Cleland JG, Khand A, Clark A. The heart failure epidemic: exactly how big is it? *Eur Heart J.* 2001;22:623-6
- ¹³ Segovia Cubero J, Alonso-Pulpon Rivera L, Pereira Moral R, Silvia Melchor L. Etiología y evaluación diagnóstica en la insuficiencia cardíaca. *Rev Esp Cardiol.* 2004;57:250-9
- ¹⁴ Rodríguez-Artalejo F, Banegas JR, Guallar-Castillón P. Epidemiología de la insuficiencia cardíaca. *Rev Esp Cardiol.* 2004; 57:163-70.
- ¹⁵ Banegas J, Rodríguez-Artalejo F, Guallar-Castillón, P. Situación epidemiológica de la Insuficiencia Cardiaca en España. *Rev Esp Cardiol Supl.* 2006;6:4C-9C
- ¹⁶ Omran A. The epidemiologic transition: a theory of population change. *Milbank Mem Fund Quart.* 1971;49:509-38.
- ¹⁷ Olshansky SJ, Ault AB. The fourth stage of the epidemiologic transition: The age of delayed degenerative diseases. *Milbank Mem Fund Q.* 1986;64:355-91.
- ¹⁸ Hernández-Leiva E. Epidemiología del síndrome coronario agudo y la insuficiencia cardíaca en Latinoamérica. *Rev Esp Cardiol.* 2011;64(Supl 2):34-43
- ¹⁹ Reddy SK, Yusuf S. Emerging epidemic of cardiovascular disease in developing countries. *Circulation.* 1998; 97:596-601.
- ²⁰ Jessup M, Brozena S. Heart failure. *N Engl J Med* 2003;348(20):2007-18
- ²¹ Mosterd A, Hoes AW. Clinical epidemiology of heart failure. *Heart* 2007;93: 1137-46
- ²² González-Juanatey JR, Alegría Ezquerro E, Lozano Vidal JV, Llisterri Caro JL, García Acuña JM, González Maqueda I. Impacto de la hipertensión en las cardiopatías en España. Estudio Cardiotens 1999. *Rev Esp Cardiol.* 2001; 54:139-49.
- ²³ Cortina A, Reguero J, Segovia E, Rodríguez-Lambert JL, Cortina R, Arias JC, et al. Prevalence of heart failure in Spain (a region in the north of Spain). *Am J Cardiol.* 2001;87:1417-9.

- ²⁴ Anguita Sánchez M, Crespo Leiro MG, De Teresa Galván E, Jiménez Navarro M, Alonso-Pulpón L, Muñiz García J, et al. Prevalencia de la insuficiencia cardiaca en la población general española mayor de 45 años. Estudio PRICE. *Rev Esp Cardiol.* 2008; 61:1041-9.
- ²⁵ Kannel WB, Belanger AJ. Epidemiology of heart failure. *Am Heart J.* 1991;121:951-7
- ²⁶ Redfield MM, Jacobsen SJ, Burnett JCV, Mahoney DW, Bailey KR, Rodeheffer RJ. Burden of systolic and diastolic ventricular dysfunction in the community. *JAMA.* 2003; 289:194-202.
- ²⁷ Stewart S, MacIntyre K, Capewell S, McMurray JJV. Heart failure and the aging population: an increasing burden in the 21st century? *Heart.* 2003; 89:49-53.
- ²⁸ Otero-Raviña F et al. Estudio gallego de insuficiencia cardiaca en atención primaria (Estudio GALICAP). *Rev Esp Cardiol.* 2007;60(4):373-83
- ²⁹ Mathew ST, Gottdiener JS, Kitzman D, Aurigemma G, Gardin JM. Congestive heart failure in the elderly: The Cardiovascular Health Study. *Am J Geriatr Cardiol.* 2004; 13:61-8.
- ³⁰ Gómez M, Bañuelos C, Ribera J, Pérez F. Avances en Cardiología Geriátrica. *Rev Esp Cardiol.* 2006;59(Supl 1):105-9
- ³¹ Cleland JGF, Gemmel I, Khand A, Boddy A. Is the prognosis of heart failure improving? *Eur J Heart Fail.* 1999; 1:229-41.
- ³² Instituto Nacional de Estadística. Encuesta de morbilidad hospitalaria 2011. Madrid: Instituto Nacional de Estadística; 2012.
- ³³ McMurray JJ, Stewart S. Heart failure. Epidemiology, etiology, and prognosis of heart failure. *Heart.* 2000;83:596-602
- ³⁴ Rodríguez Artalejo F, Guallar Castellón P, Banegas Banegas JR, Rey Calero J. Variación geográfica en las hospitalizaciones y la mortalidad por insuficiencia cardíaca congestiva en España, 1980-1993. *Rev Esp Cardiol.* 2000; 53:776-82.
- ³⁵ Sánchez M, Salgado E, Miró O. Mecanismos organizativos de adaptación y supervivencia de los servicios de urgencia. *Emergencias.* 2008; 20:48-53.
- ³⁶ Martín F, Herrero P, Llorens P, Gil V. Epidemiología de la insuficiencia cardiaca en España: por una foto más global. *Rev Esp Cardiol.* 2009;62(3):328-36

- ³⁷ Stewart S, MacIntyre K, Capewell S, McMurray JJV. Heart failure and the aging population: an increasing burden in the 21st century? *Heart*. 2003; 89:49-53.
- ³⁸ Levy D, Kanchaiah S, Larson MG, Benjamin EJ, Kupka MK, Ho KKL, et al. Long-term trends in the incidence of and survival with heart failure. *N Engl J Med*. 2002; 347:1397-402.
- ³⁹ Ho KK, Pinsky JL, Kannel WB, Levy DJ. The epidemiology of heart failure: the Framingham Study. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22(Suppl A):6-13.
- ⁴⁰ McCullough PA, Philbin EF, Spertus JA, Kaatz S, Sandberg KR, Weaver WD. Confirmation of a heart failure epidemic: findings from the Resource Utilization Among Congestive Heart Failure (REACH) study. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39:60-9.
- ⁴¹ Senni M, Tribouilloy CM, Rodeheffer RJ, Jacobsen SJ, Evans JM, Bailey KR, et al. Congestive heart failure in the community: trends in incidence and survival in a 10-year period. *Arch Intern Med* 1999; 159:15-7.
- ⁴² Levy D, Kanchaiah S, Larson MG, Benjamin EJ, Kupka MK, Ho KKL, et al. Long-term trends in the incidence of and survival with heart failure. *N Engl J Med* 2002; 347:1397-402.
- ⁴³ Crespo M, Paniagua M. Heart Failure. Are Women Different? *Rev Esp Cardiol*. 2006;59:725-35
- ⁴⁴ Barker W, Mullooly J, Getchell W. Changing incidence and survival for heart failure in a well-defined older population, 1970-1974 and 1990-1994.
- ⁴⁵ Kalogeropoulos A. Epidemiology of Incidence Heart Failure in a Contemporary Elderly Cohort. *Arch Intern Med*. 2009;169(7):708-715
- ⁴⁶ Roger VL, Weston SA, Redfield MM, Hellermann-Homan JP, Killian J, Yawn BP, et al. Trends in heart failure incidence and survival in a community-based population. *JAMA*. 2004; 292:344-50.
- ⁴⁷ Rodríguez-Artalejo F, Banegas JR, Guallar P. Epidemiología de la insuficiencia cardiaca. *Rev Esp Cardiol*. 2004;57:163-70
- ⁴⁸ Stewart S, MacIntyre K, Capewell S, McMurray JJV. Heart failure and the aging population: an increasing burden in the 21st century? *Heart*. 2003; 89:49-53.
- ⁴⁹ Ho KK, Anderson KM, Kannel WB, Grossman W, Levy D. Survival after the onset of congestive heart failure in Framingham Heart Study subjects. *Circulation* 1993; 88:107-15.

⁵⁰ Mosterd A, Cost B, Hoes AW, De Bruijne MC, Deckers JW, Hofman A, et al. The prognosis of heart failure in the general population. The Rotterdam study. *Eur Heart J*. 2001; 22:1318-27.

⁵¹ Kosiborod M, Lichtman JH, Heidenreich PA, et al. National trends in outcomes among elderly patients with heart failure. *Am J Med*. 2006; 119(7):616.

⁵² Curtis LH, Whellan DJ, Hammill BG, et al. Incidence and prevalence of heart failure in elderly persons, 1994-2003. *Arch Intern Med*. 2008; 168(4):418-424.

⁵³ MacIntyre K, Capewell S, Stewart S, Chalmers JWT, Boyd J, Finlayson A, et al. Evidence of improving prognosis in heart failure. Trends in case fatality in 66,547 patients hospitalized between 1986 and 1995. *Circulation* 2000; 102:1126-31.

⁵⁴ Levy D, Kenchaiah S, Larson MG, Benjamin EJ, Kupka MK, Ho KKL, et al. Long-term trends in the incidence of and survival with heart failure. *N Engl J Med* 2002; 347:1397-402.

⁵⁵ Anguita Sánchez M; los investigadores del Registro BADAPIC. Características clínicas, tratamiento y morbimortalidad a corto plazo de pacientes con insuficiencia cardiaca controlados en consultas específicas de insuficiencia cardiaca. Resultados del Registro BADAPIC. *Rev Esp Cardiol*. 2004; 57:1159-69.

⁵⁶ Instituto Nacional de Estadística. Defunciones según la causa de muerte 2010. Madrid: Instituto Nacional de Estadística; 2012.

⁵⁷ Boix Martínez R, Almazán Isla J, Medrano Albero MJ. Mortalidad por insuficiencia cardíaca en España, 1977-1998. *Rev Esp Cardiol* 2002; 55:219-26.

⁵⁸ Fuente R, Hermida A, Pazo M, Lado F. Epidemiology of Heart Failure. Ratio of epidemic. *An Med Interna*. 2007 Oct;24(10):500-4

⁵⁹ Rodríguez-Artalejo F, Guallar P, Rodríguez C, Montoto C, Ortega A, Nieto A, et al. Health-related quality of life as a predictor of hospital readmission and death among patients with heart failure. *Arch Intern Med*. 2005; 165:1274-9.

⁶⁰ McMurray JJV, Pfeffer MA. Heart failure. *Lancet*. 2005; 365:1877-89.

⁶¹ Kannel WB. Vital epidemiologic clues in heart failure. *J Clin Epidemiol*. 2000; 53:229-35.

⁶² O'Connell J. The Economic Burden of Heart Failure. *Clin. Cardiol*. 2000; 23:III6-III10.

- ⁶³ Felker GM, Thompson RE, Hare JM, Hruban RH, Clemetson DE, Howard DL, et al. Underlying causes and long-term survival in patients with initially unexplained cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2000; 342:1077-84.
- ⁶⁴ Givertz MM, Colucci WS, Braunwald E. Clinical aspects of heart failure: high-output failure; pulmonary edema. En: Braunwald E, Zipes DP, Libby P, editors. *Heart disease. A textbook of cardiovascular medicine*. 6th ed. Philadelphia: WB Saunders, 2001; 534-61.
- ⁶⁵ Segovia J, Alonso-Pulpón L, Pereira R, Silva L. Avances en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca (II). Etiología y evaluación diagnóstica de la insuficiencia cardíaca. *Rev Esp Cardiol*. 2004; 57:250-9.
- ⁶⁶ Salvador MJ, Sebaoun A, Sonntag F, Blanch P, Silberg S, Aznar J, et al; en nombre del Council for Cardiology Practice de la Sociedad Europea de Cardiología. Estudio europeo del tratamiento ambulatorio de la insuficiencia cardíaca realizado por cardiólogos. *Rev Esp Cardiol*. 2004; 57:1170-8.
- ⁶⁷ Levy D, Kanchaiah S, Larson MG, Benjamin EJ, Kupka MJ, Ho KKL, et al. Long-term trends in the incidence of and survival with heart failure. *N Engl J Med* 2002; 347:1397-402.
- ⁶⁸ McKee PA, Castelli WP, McNamara PM, Kannel WB. The natural history of congestive heart failure: the Framingham study. *N Engl J Med* 1971; 285:1441-6.
- ⁶⁹ Kannel WB, Gordon T, Castelli WP, Margolis JR. Electrocardiographic left ventricular hypertrophy and risk of coronary heart disease: the Framingham study. *Ann Intern Med* 1970; 72:813-22.
- ⁷⁰ Opie L. Función cardíaca normal y anormal. In: Braunwald e, Zipes D, Libby P, editors. *Braunwald's Cardiología. El libro de la Medicina Cardiovascular*. Madrid: MARBAN LIBROS, SL 2004. 543-84
- ⁷¹ Carabello B. Abnormalities in cardiac contraction: Systolic dysfunction. In *Congestive Heart Failure*. Edited by Jeffrey D Hosenpud. H Greenberg. Lippincott Williams & Wilkins. Philadelphia, USA, 2000
- ⁷² Kass DA. Myocardial Mechanics. In *Heart Failure*, Ed. by PA. Poole-Wilson, WS Colucci, BM Massie, K Chatterjee and AJS Coats. Churchill Livingstone Inc., New York, USA, 1997
- ⁷³ Opie LH, *The Heart, Physiology, from cell to circulation*. Lippincott-Raven, Pjiladelphia, USA, 1998

- ⁷⁴ Parmley WW, Wikman-Coffelt J. Physiology of muscular contraction. In cardiology, Ed. by Parmley WW and Chatterjee K- Lipincott, Williams & Wilkins, USA, 1998
- ⁷⁵ Goldhaber JI, Bridge JHB. Loss of intracellular and intercellular synchrony of calcium release in systolic heart failure. *Circ Heart Fail* 2009;2:157-59
- ⁷⁶ Frank KF, Bölcck B, Erdmann E, Schwinger RHG: Sarcoplasmic reticulum Ca²⁺-ATPase modulates cardiac contraction and relaxation. *Cardiovasc Res* 2003;57:20-7
- ⁷⁷ Pieske B, Kretschman B, Meyer M, Holubarsch C, Weirich J, Posival H, Minami K, Just H, Hasenfuss G.: Alterations in intracellular Calcium handling associated with the inverse force-frequency relation in human dilated Cardiomyopathy. *Circulation* 1995;92:1169-78
- ⁷⁸ Harris DM, Mills GD, Chen X, Kubo H, Berretta RM, Votaw VS, Santana LF, Houser SR. Alterations in early action potential repolarization Causes localized failure of sarcoplasmic reticulum Ca²⁺ release. *Circ Res.* 2005; 96(5):543-50
- ⁷⁹ Morgan JP.: Cellular physiology of myocyte contraction. In Heart Failure. Ed. by P.A. Poole-Wilson, WS Colucci, BM Massie, K Chatterjee and AJS Coats. Churchill Livingstone, USA, 1997
- ⁸⁰ Mittmann C, Eschenhagen T, Scholz H. Cellular and molecular aspects of contractile dysfunction in heart failure. *Cardiovasc Res* 1998;39:267-75
- ⁸¹ Packer M.: The neurohormonal hypothesis: a theory to explain the mechanism of disease progression in heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1992; 20:248-54.
- ⁸² Satoh N, Suter TM, Liao R, Colucci WS. Chronic α -Adrenergic Receptor Stimulation Modulates the Contractile Phenotype of Cardiac Myocytes In Vitro. *Circulation.* 2000;102:2249-2254
- ⁸³ Burger AJ, Aaronson D. Activity of the neurohormonal system and its relationship to autonomic abnormalities in decompensated heart failure. *J Card Failure* 2001;7:122-28
- ⁸⁴ Patten RD, Kronenberg MW, Benedict CR, Udelson JE, Kinan D, Stewart D, Yusuf S, Smith JJ, Kilcoyne L, Dolan N, Edens TR, Metherall J, Konstam MA.: Acute and long-term effects of the angiotensin-converting enzyme inhibitor, enalapril, on adrenergic activity and sensitivity during exercise in patients with left ventricular dysfunction. *Am Heart J* 1997;134:37-43
- ⁸⁵ Schrotten NF, Gaillard AJM, van Veldhuisen DJ, Szymanski MK, Hillege HI, de Boer RA. New roles for renin and prorenin in heart failure and cardiorenal crosstalk. *Heart Fail Rev* 2012;17:191-201

- ⁸⁶ Cuadra AE, Shan Z, Sumners C, Raizada MK. A current view of brain renin angiotensin system: Is the (Pro) renin receptor the missing link? *Pharmacol Ther.* 2010; 125 (1):27-38.
- ⁸⁷ Gheorghide M, Filippatos G, De Luca L, Burnett J: Congestion in acute failure syndromes: an essential target of evaluation and treatment. *Am J Med.* 2006;119:S3-S10
- ⁸⁸ Mullens W, Abraham Z, Francis GS, et al. Importance of venous congestion for worsening of renal function in advanced decompensated heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2009;53:589-96
- ⁸⁹ Carabello B.: Abnormalities in cardiac contraction: Systolic dysfunction. In *Congestive Heart Failure.* Edited by Jeffrey D Hosenpud % Barry. H Greenberg. Lippincott Williams & Wilkins. Philadelphia, USA, 2000
- ⁹⁰ Aird WC. Phenotypic Heterogeneity of the Endothelium: I. Structure, Function and Mechanisms. *Circ Res* 2007;100:158-173
- ⁹¹ Esper RJ, Nordaby RA, Vilariño JO, Paragano A, Cacharrón JL, Machado RA. Endothelial dysfunction: a comprehensive appraisal. *Cardiovasc Diabetol.* 2006;5:4
- ⁹² Shan K, Kurrelmeyer K, Seta Y, Wang F, Dibbs Z, Deswal A, Lee-Jackson D, Mann DL. The role of cytokines in disease progression in heart failure. *Curr Opin Cardiol* 1997;12:218-23
- ⁹³ Felker GM, Petersen JW, Mark DB.: Natriuretic peptides in the diagnosis and management of heart failure. *CMAJ* 2006;175:611-17
- ⁹⁴ Post WS, Larson MG, Myers RH, Galderisi M, Levy D. Heritability of left ventricular mass: the Framingham Heart Study. *Hypertension.* 1997; 30:1025–1028.
- ⁹⁵ Lee DS, Pencina MJ, Benjamin EJ, Wang TJ, Levy D, O'Donnell CJ, Nam BH, Larson MG, D'Agostino RB, Vasan RS. Association of parental heart failure with risk of heart failure in offspring. *N Engl J Med.* 2006; 355:138–47.
- ⁹⁶ Dorn GW 2nd. The Genomic Architecture of Sporadic Heart Failure. *Circ Res.* 2011; 108:1270–83.
- ⁹⁷ Feero WG, Guttmacher AE, Collins FS. Genomic medicine -- an updated primer. *N Engl J Med.* 2010; 362:2001–11.
- ⁹⁸ Cappola TP. Clinical Considerations of Heritable Factors in Common Heart Failure. *Circ Cardiovasc Genet.* 2011; 4(6):701-09

- ⁹⁹ Judge DP. Use of genetics in the clinical evaluation of cardiomyopathy. *JAMA*. 2009; 302:2471–76.
- ¹⁰⁰ Morita H, Seidman J, Seidman CE. Genetic causes of human heart failure. *J. Clin. Invest* 2005; 115:518-526.
- ¹⁰¹ Bos JM, Poley RN, Ny M, Tester DJ, Xu X, Vatta M, Towbin JA, Gersh BJ, Ommen SR, Ackerman MJ. Genotype-phenotype relationships involving hypertrophic cardiomyopathy-associated mutations in titin, muscle LIM protein, and telethonin. *Mol Genet Metab*. 2006; 88:78–85.
- ¹⁰² Cardiology TSGoDotWGoHFotESo. Komajda M, Follath F, Swedberg K, Cleland J, Aguilar JC, Cohen-Solal A, Dietz R, Gavazzi A, Van Gilst WH, Hobbs R, Korewicki J, Madeira HC, Moiseyev VS, Preda I, Widimsky J, Freemantle N, Eastaugh J, Mason J. The EuroHeart Failure Survey programme—a survey on the quality of care among patients with heart failure in Europe. *Eur Heart J*. 2003; 24:464–74.
- ¹⁰³ Gu W, Zhang F, Lupski JR. Mechanisms for human genomic rearrangements. *Pathogenetics*. 2008;1:4.
- ¹⁰⁴ Henrichsen CN, Vinckenbosch N, Zollner S, Chaignat E, Pradervand S, Schutz F, Ruedi M, Kaessmann H, Reymond A. Segmental copy number variation shapes tissue transcriptomes. *Nat Genet*. 2009; 41:424–429.
- ¹⁰⁵ Sun YV, Peyser PA, Kardia SL. A common copy number variation on chromosome 6 association with the gene expression level of endothelin 1 in transformed B lymphocytes from three racial groups. *Circ Cardiovasc Genet*. 2009; 2:483–88.
- ¹⁰⁶ Mega JL, Close SL, Wiviott SD, Shen L, Hockett RD, Brandt JT, Walker JR, Antman EM, Macias WL, Braunwald E, Sabatine MS. Cytochrome P450 genetic polymorphisms and the response to prasugrel: relationship to pharmacokinetic, pharmacodynamic, and clinical outcomes. *Circulation*. 2009; 119:2553–2560.
- ¹⁰⁷ Dally S, Corvazier E, Bredoux R, Bobe R, Enouf J. Multiple and diverse coexpression, location, and regulation of additional SERCA2 and SERCA3 isoforms in nonfailing and failing human heart. *J Mol Cell Cardiol*. 2010; 48:633–44.
- ¹⁰⁸ Torrado M, Iglesias R, Centeno A, Lopez E, Mikhailov AT. Exon-skipping brain natriuretic peptide variant is overexpressed in failing myocardium and attenuates brain natriuretic peptide production in vitro. *Exp Biol Med (Maywood)*. 2010; 235:941–51.
- ¹⁰⁹ Mesnard-Rouiller L, Mercadier JJ, Butler-Browne G, Heimburger M, Logeart D, Allen PD, Samson F. Troponin T mRNA and protein isoforms in the human

- left ventricle: pattern of expression in failing and control hearts. *J Mol Cell Cardiol.* 1997; 29:3043–55.
- ¹¹⁰ Kong SW, Hu YW, Ho JW, Ikeda S, Polster S, John R, Hall JL, Bisping E, Pieske B, dos Remedios CG, Pu WT. Heart failure-associated changes in RNA splicing of sarcomere genes. *Circ Cardiovasc Genet.* 2010; 3:138–46.
- ¹¹¹ Dennis C. Epigenetics and disease: Altered states. *Nature.* 2003; 421:686–88.
- ¹¹² Dorn GW 2nd. Adrenergic signaling polymorphisms and their impact on cardiovascular disease. *Physiol Rev.* 2010; 90:1013–62.
- ¹¹³ Rochais F, Vilardaga JP, Nikolaev VO, Bunemann M, Lohse MJ, Engelhardt S. Real-time optical recording of beta1-adrenergic receptor activation reveals supersensitivity of the Arg389 variant to carvedilol. *J Clin Invest.* 2007; 117:229–35.
- ¹¹⁴ Wagoner LE, Craft LL, Zengel P, McGuire N, Rathz DA, Dorn GW 2nd, Liggett SB. Polymorphisms of the beta1-adrenergic receptor predict exercise capacity in heart failure. *Am Heart J.* 2002; 144:840–46.
- ¹¹⁵ Small KM, Wagoner LE, Levin AM, Kardia SL, Liggett SB. Synergistic polymorphisms of beta1-and alpha2C-adrenergic receptors and the risk of congestive heart failure. *N Engl J Med.* 2002; 347:1135–42.
- ¹¹⁶ Liggett SB, Wagoner LE, Craft LL, Hornung RW, Hoit BD, McIntosh TC, Walsh RA. The Ile164 beta2-adrenergic receptor polymorphism adversely affects the outcome of congestive heart failure. *J Clin Invest.* 1998; 102:1534–39.
- ¹¹⁷ Barbato E, Penicka M, Delrue L, Van DF, De BB, Goethals M, Wijns W, Vanderheyden M, Bartunek J. Thr164Ile polymorphism of beta2-adrenergic receptor negatively modulates cardiac contractility: implications for prognosis in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Heart.* 2007; 93:856–61.
- ¹¹⁸ Littlejohn MD, Palmer BR, Richards AM, Frampton CM, Pilbrow AP, Troughton RW, Cameron VA, Kennedy MA. Ile164 variant of beta2-adrenoceptor does not influence outcome in heart failure but may interact with beta blocker treatment. *Eur J Heart Fail.* 2008; 10:55–9.
- ¹¹⁹ Dorn GW 2nd. GRK mythology: G-protein receptor kinases in cardiovascular disease. *J Mol Med.* 2009; 87:455–63.
- ¹²⁰ Liggett SB, Cresci S, Kelly RJ, Syed FM, Matkovich SJ, Hahn HS, Diwan A, Martini JS, Sparks L, Parekh RR, Spertus JA, Koch WJ, Kardia SL, Dorn GW 2nd. A GRK5 polymorphism that inhibits beta-adrenergic receptor signaling is protective in heart failure. *Nat Med.* 2008; 14:510–7.

- ¹²¹ Spinelli L, Trimarco V, Di MS, Marino M, Iaccarino G, Trimarco B. L41Q polymorphism of the G protein coupled receptor kinase 5 is associated with left ventricular apical ballooning syndrome. *Eur J Heart Fail.* 2010; 12:13–6.
- ¹²² Cambien F, Alhenc-Gelas F, Herbeth B, Andre JL, Rakotavao R, Gonzales MF, Allegrini J, Bloch C. Familial resemblance of plasma angiotensin-converting enzyme level: the Nancy Study. *Am J Hum Genet.* 1988; 43:774–80.
- ¹²³ Rigat B, Hubert C, Alhenc-Gelas F, Cambien F, Corvol P, Soubrier F. An insertion/deletion polymorphism in the angiotensin I-converting enzyme gene accounting for half the variance of serum enzyme levels. *J Clin Invest.* 1990; 86:1343–6.
- ¹²⁴ Tiret L, Kee F, Poirier O, Nicaud V, Lecerf L, Evans A, Cambou JP, Arveiler D, Luc G, Amouyel P, et al. Deletion polymorphism in angiotensin-converting enzyme gene associated with parental history of myocardial infarction. *Lancet.* 1993; 341:991–2.
- ¹²⁵ Reynolds MV, Bristow MR, Bush EW, Abraham WT, Lowes BD, Zisman LS, Taft CS, Perryman MB. Angiotensin-converting enzyme DD genotype in patients with ischaemic or idiopathic dilated cardiomyopathy. *Lancet.* 1993; 342:1073–5.
- ¹²⁶ Jeunemaitre X, Lifton RP, Hunt SC, Williams RR, Lalouel JM. Absence of linkage between the angiotensin converting enzyme locus and human essential hypertension. *Nat Genet.* 1992; 1:72–5.
- ¹²⁷ Tesson F, Dufour C, Moolman JC, Carrier L, al-Mahdawi S, Chojnowska L, Dubourg O, Soubrier E, Brink P, Komajda M, Guicheney P, Schwartz K, Feingold J. The influence of the angiotensin I converting enzyme genotype in familial hypertrophic cardiomyopathy varies with the disease gene mutation. *J Mol Cell Cardiol.* 1997; 29:831–8.
- ¹²⁸ Andersson B, Sylven C. The DD genotype of the angiotensin-converting enzyme gene is associated with increased mortality in idiopathic heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 1996; 28:162–7.
- ¹²⁹ Huang W, Xie C, Zhou H, Yang T, Sun M. Association of the angiotensin-converting enzyme gene polymorphism with chronic heart failure in Chinese Han patients. *Eur J Heart Fail.* 2004; 6:23–7.
- ¹³⁰ Manolio TA, Collins FS, Cox NJ, Goldstein DB, Hindorff LA, Hunter DJ, McCarthy MI, Ramos EM, Cardon LR, Chakravarti A, Cho JH, Guttmacher AE, Kong A, Kruglyak L, Mardis E, Rotimi CN, Slatkin M, Valle D, Whittemore AS, Boehnke M, Clark AG, Eichler EE, Gibson G, Haines JL, Mackay TF, McCarroll SA, Visscher PM. Finding the missing heritability of complex diseases. *Nature.* 2009; 461:747–53.

- ¹³¹ Stark K, Esslinger UB, Reinhard W, Petrov G, Winkler T, Komajda M, Isnard R, Charron P, Villard E, Cambien F, Tiret L, Aumont MC, Dubourg O, Trochu JN, Fauchier L, Degroote P, Richter A, Maisch B, Wichter T, Zollbrecht C, Grassl M, Schunkert H, Linsel-Nitschke P, Erdmann J, Baumert J, Illig T, Klopp N, Wichmann HE, Meisinger C, Koenig W, Lichtner P, Meitinger T, Schillert A, König IR, Hetzer R, Heid IM, Regitz-Zagrosek V, Hengstenberg C. Genetic association study identifies HSPB7 as a risk gene for idiopathic dilated cardiomyopathy. *PLoS Genet.* 2010; 6(10): e1001167.
- ¹³² Cappola TP, Li M, He J, Ky B, Gilmore J, Qu L, Keating B, Reilly M, Kim CE, Glessner J, Frackelton E, Hakonarson H, Syed F, Hindes A, Matkovich SJ, Cresci S, Dorn GW 2nd. Common variants in HSPB7 and FRMD4B associated with advanced heart failure. *Circ Cardiovasc Genet.* 2010; 3:147–54.
- ¹³³ Cappola TP, Matkovich SJ, Wang W, Van Booven D, Li M, Wang X, Qu L, Reilly M, Hakonarson H, Nerbonne JM, Dorn GW 2nd. Loss-of-function DNA sequence variant in CLCNKA implicates the cardio-renal axis in inter-individual heart failure risk variation. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2011; 8;108(6):2456-61
- ¹³⁴ Smith NL, Felix JF, Morrison AC, Demissie S, Glazer NL, Loehr LR, Cupples LA, Dehghan A, Lumley T, Rosamond WD, Lieb W, Rivadeneira F, Bis JC, Folsom AR, Benjamin E, Aulchenko YS, Haritunians T, Couper D, Murabito J, Wang YA, Stricker BH, Gottdiener JS, Chang PP, Wang TJ, Rice KM, Hofman A, Heckbert SR, Fox ER, O'Donnell CJ, Uitterlinden AG, Rotter JI, Willerson JT, Levy D, van Duijn CM, Psaty BM, Witteman JC, Boerwinkle E, Vasani RS. Association of genome-wide variation with the risk of incident heart failure in adults of European and African ancestry: a prospective meta-analysis from the cohorts for heart and aging research in Cappola and Dorn genomic epidemiology (CHARGE) consortium. *Circ Cardiovasc Genet.* 2010; 3:256–66.
- ¹³⁵ Morrison AC, Felix JF, Cupples LA, Glazer NL, Loehr LR, Dehghan A, Demissie S, Bis JC, Rosamond WD, Aulchenko YS, Wang YA, Haritunians T, Folsom AR, Rivadeneira F, Benjamin EJ, Lumley T, Couper D, Stricker BH, O'Donnell CJ, Rice KM, Chang PP, Hofman A, Levy D, Rotter JI, Fox ER, Uitterlinden AG, Wang TJ, Psaty BM, Willerson JT, van Duijn CM, Boerwinkle E, Witteman JC, Vasani RS, Smith NL. Genomic variation associated with mortality among adults of European and African ancestry with heart failure: the cohorts for heart and aging research in genomic epidemiology consortium. *Circ Cardiovasc Genet.* 2010; 3:248–55.
- ¹³⁶ Villard E, Perret C, Gary F, Proust C, Dilanian G, Hengstenberg C, Ruppert V, Arbustini E, Wichter T, Germain M, Dubourg O, Tavazzi L, Aumont MC, Degroote P, Fauchier L, Trochu JN, Gibelin P, Aupetit JF, Stark K, Erdmann J, Hetzer R, Roberts AM, Barton PJ, Regitz-Zagrosek V, Aslam U, Duboscq-Bidot L, Meyborg M, Maisch B, Madeira H, Waldenstrom A, Galve E, Cleland JG, Dorent R, Roizes G, Zeller T, Blankenberg S, Goodall AH, Cook S, Tregouet DA, Tiret L, Isnard R, Komajda M, Charron P, Cambien F. A genome-wide

association study identifies two loci associated with heart failure due to dilated cardiomyopathy. *Eur Heart J.* 2011; 32:1065–76.

¹³⁷ Katzav, S., D. Martin-Zanca, and M. Barbacid. *Vav*, a novel human oncogene derived from a locus ubiquitously expressed in hematopoietic cells. *EMBO J.* 1989; 8:2283–90.

¹³⁸ Bustelo, X. R. Regulatory and signaling properties of the Vav family. *Mol. Cell. Biol.* 2000; 20:461–1477

¹³⁹ Turner, M., and Billadeau, D. D.. VAV proteins as signal integrators for multi-subunit immune-recognition receptors. *Nat. Rev. Immunol.* 2002; 2:476–86.

¹⁴⁰ Tybulewicz, V. L., Ardouin, L., Prisco, A., and Reynolds, L. F.. *Vav 1*, a key signal transducer downstream of the TCR. *Immunol. Rev.* 2003;192:42–52.

¹⁴¹ Faccio, R., Teitelbaum, S. L., Fujikawa, K., Chappel, J., Zallone, A., Tybulewicz, V. L., Ross, F. P., and Swat, W.. *Vav3* regulates osteoclast function and bone mass. *Nat. Med.* 2005;11:284–290.

¹⁴² Norman, KR, Fazio, R. T., Mellem, J. E., Espelt, M. V., Strange, K., Beckerle, M. C., and Maricq, A. V. The Rho/Rac-family guanine nucleotide exchange factor VAV-1 regulates rhythmic behaviors in *C. elegans*. *Cell* 2005; 123:119–132.

¹⁴³ Bourbon, H. M. *et al.* A P-insertion screen identifying novel X-linked essential genes in *Drosophila*. *Mech. Dev.* 2002.110: 71–83.

¹⁴⁴ Movilla, N., and Bustelo, X. R. Biological and regulatory properties of *Vav-3*, a new member of the Vav family of oncoproteins. *Mol. Cell. Biol.* 1999; 19: 7870–85.

¹⁴⁵ Bustelo X. R. The VAV family of signal transduction molecules. *Crit. Rev. Oncog.* 1996; 7:65–88.

¹⁴⁶ Henske, E. P., M. P. Short, S. Jozwiak, C. M. Bovey, S. Ramlakhan, J. L. Haines, and D. J. Kwiatkowski. Identification of *VAV2* on 9q34 and its exclusion as the tuberous sclerosis gene *TSC1*. *Ann. Hum. Genet.* 1995; 59: 25–37.

¹⁴⁷ Martinerie, C., L. A. Cannizzaro, C. M. Croce, K. Huebner, S. Katzav, and M. Barbacid. The human *VAV* proto-oncogene maps to chromosome region 19p12-19p13.2. *Hum. Genet.* 1990; 86:65–68.

¹⁴⁸ Schuebel, K. E., X. R. Bustelo, D. A. Nielsen, B. J. Song, M. Barbacid, D. Goldman, and I. J. Lee. Isolation and characterization of murine *vav2*, a member of the *vav* family of proto-oncogenes. *Oncogene* . 1996;13:363–71.

- ¹⁴⁹ Sauzeau V, Jerkic M, López-Novoa JM, Bustelo XR. Loss of Vav2 proto-oncogene causes tachycardia and cardiovascular disease in mice. *Mol Biol Cell*. 2007;18(3):943-52.
- ¹⁵⁰ Sauzeau, V., Sevilla, M. A., Rivas-Elena, J. V., de Alava, E., Montero, M. J., Lopez-Novoa, J. M., and Bustelo, X. R. (2006). Vav3 proto-oncogene deficiency leads to sympathetic hyperactivity and cardiovascular dysfunction. *Nat. Med*. 2006; 12, 841–845.
- ¹⁵¹ dbSNP Short Genetic Variations. NCBI. Acceso el 19 de mayo de 2014. Disponible en: <http://1.usa.gov/HNGqmb>
- ¹⁵² dbSNP Short Genetic Variations. NCBI. Acceso el 19 de mayo de 2014. Disponible en <http://1.usa.gov/HJsKZd>
- ¹⁵³ American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes-2007. *Diabetes Care* 2007;30(Supl 1):S3-S85.
- ¹⁵⁴ McMurray JJ, Clinical practice. Systolic heart failure. *N Engl J Med* 2010; 362:228–238.
- ¹⁵⁵ Chen J, Normand SL, Wang Y, Krumholz HM. National and regional trends in heart failure hospitalization and mortality rates for Medicare beneficiaries, 1998–2008. *JAMA*. 2011; 306:1669–1678.
- ¹⁵⁶ Bonow, RO, Carabello, BA, Chatterjee, K, et al. ACC/AHA 2006 guidelines for the management of patients with valvular heart disease. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing committee to revise the 1998 guidelines for the management of patients with valvular heart disease). *Circulation*. 2006. 114(5):e84-231.
- ¹⁵⁷ Borlaug BA, Paulus WJ. Heart failure with preserved ejection fraction: pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Eur Heart J* 2011; 32:670–679.
- ¹⁵⁸ Paulus WJ, Tschope C, Sanderson JE, Rusconi C, Flachskampf FA, Rademakers FE, Marino P, Smiseth OA, De Keulenaer G, Leite-Moreira AF, Borbely A, Edes I, Handoko ML, Heymans S, Pezzali N, Pieske B, Dickstein K, Fraser AG, Brutsaert DL. How to diagnose diastolic heart failure: a consensus statement on the diagnosis of heart failure with normal left ventricular ejection fraction by the Heart Failure and Echocardiography Associations of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2007; 28:2539–50.