

I-5

ANTÍGENOS DE HISTOCOMPATIBILIDAD E INFARTO DEL MIOCARDIO

García González Igrid,¹ Agramonte Pereira Servando,² Negrín Expósito José Eugenio,³ Perera Lombillo Carmen Rosa,⁴ Fernández-Britto Rodríguez José Emilio.⁵

¹Grupo de Bioquímica. Centro de Investigación y Desarrollo de Medicamentos (CIDEM) Ciudad de La Habana, Cuba. ²Servicio de Cardiología. Hospital Clínico Quirúrgico Docente «Joaquín Albarrán». Ciudad de La Habana. ^{3,5}Centro de Investigaciones y Referencias de Aterosclerosis de La Habana (CIRAH). ⁴Servicio de Cardiología. Hospital Clínico Quirúrgico «Carlos J Finlay». Ciudad de La Habana. e-mail: igprod@infomed.sld.cu

Palabras claves: Antígenos HLA, infarto del miocardio, autoinmunidad.

Introducción: Se conoce que el infarto del miocardio y en general toda la patología aterosclerótica, tiene un componente hereditario importante. En la última década los polimorfismos genéticos están siendo considerados como los nuevos factores de riesgo para la aterosclerosis coronaria. Dentro de estos genes podría estar implicado el complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) por ser el principal elemento en el reconocimiento antigénico, pudiendo servir sus antígenos como marcadores de susceptibilidad para desarrollar enfermedad coronaria en función del perfil genético individual.

Objetivo: Determinar si existe asociación entre el sistema HLA y la enfermedad coronaria en pacientes con antecedentes de infarto del miocardio y factores de riesgo cardiovasculares.

Metodología: Se realizó un estudio de tipo casos-controles con 60 pacientes procedentes de Ciudad de La Habana, masculinos, seleccionados al azar entre 38 y 72 años de edad, con historia de infarto de miocardio y antecedentes de hipertensión arterial, tabaquismo e historia familiar de cardiopatía isquémica (CI), así como 142 donantes sanos y no relacionados como controles.

La determinación de los antígenos HLA se realizó mediante la técnica de microlinfocitotoxicidad en dos pasos modificada para doble fluorescencia.² Se calcularon las frecuencias antigénicas y haplotípicas para pacientes y controles. La significación de la asociación fue calculada con la prueba de χ^2 , para un valor de $p < 0.05$. El grado de asociación se determinó a través de razón de momios (RM) con intervalos de confianza (IC) al 95%. Se calculó la fracción etiológica (FE) y mediante el análisis de independencia y asociaciones antigénicas se determinaron las asociaciones significativas y la presencia o no del fenómeno de desequilibrio de ligamiento.³ La relación entre los antígenos de susceptibilidad y las variables independientes se analizó con la prueba G.

Resultados: Se encontró asociación positiva con los antígenos DR4 (RM 3.75; $p < 0.025$; IC 95%: 0.60-2.45) y B8 (RM 4.37; $p < 0.025$; IC 95%: 1.69-3.11) para el infarto del miocardio en comparación con los controles. El antígeno B-15 (1.66% vs. 16.66%; $p < 0.001$; RM 0.14; $p < 0.007$; IC 95%: 0.06-0.63) resultó el menos frecuente en el grupo de pacientes pudiendo ser útil como marcador de protección. Asimismo, la frecuencia de

los haplotipos B8-DR4 (1.2% vs. 9.0%; $p < 0.001$; RM 7.50; $p < 0.0003$; IC 95%: 2.15-4.17) y B8-DR3 (8.5 vs. 2.3; $p < 0.001$; RM 3.70; $p < 0.004$; IC 95%: 2.50-5.12) fue significativamente mayor. Los pacientes DR4 positivos mostraron mayor predisposición para desarrollar múltiples infartos, mientras que los B8 tuvieron mayores antecedentes familiares de CI, no encontrando diferencias significativas con los factores de riesgo estudiados (tabaquismo e hipertensión arterial).

Discusión: No existe un criterio concluyente acerca de la asociación del Sistema HLA con las cardiopatías, pues los antígenos de susceptibilidad reportados son diversos.⁴ Nuestro estudio encontró que el 76.1% de los pacientes DR4 positivos presentaron múltiples infartos y que cerca del 50% de los pacientes con antecedentes de CI fueron -B8 positivos, lo cual indica que estas moléculas pudieran desempeñar un papel en la etiopatogenia de la enfermedad coronaria, ya sea por sí mismas o porque existan otros alelos en desequilibrio de ligamiento con ellas dentro o cerca del locus HLA. Asimismo, la presencia del haplotipo B8-DR3 en nuestros pacientes, cuya elevada frecuencia ha sido reportada en diferentes patologías autoinmunes, conjuntamente con los antígenos DR3 y DR4 se han relacionado con altos niveles de factor de necrosis tumoral alfa (FNT- α), cuyo gen se encuentra muy próximo al locus DR y puede ser sintetizado por los cardiomiocitos del miocardio en respuesta a un daño, demostrándose su presencia en el 88% de las lesiones ateroscleróticas.⁵ El FNT- α pudiera favorecer la expresión exagerada de moléculas MHC de clase II propiciando estados de autoinmunidad a largo plazo.

Conclusiones: Este estudio encontró asociación entre el sistema mayor de histocompatibilidad y el infarto del miocardio, así como evidencias sobre la posible naturaleza autoinmune de dicho evento.

REFERENCIAS

1. Zee RYL, et al. *J Throm Haemost* 2006; 4:341-348.
2. Bruning JW, et al. *Tissue Antigen* 1972; 2: 473-477.
3. Tiwaki JL, et al. NY: Springer-Verlag; 1985.
4. Goran JH. *N Engl J Med* 2005; 352:1685-1695.
5. Walter DH, et al. *Herz* 2000; 25: 7-14.