

Enfermedades Crónicas No Transmisibles

Las enfermedades crónicas no transmisibles (ECNT) son un grupo de enfermedades de larga duración que no son causadas por infecciones agudas. Estas enfermedades incluyen cánceres, enfermedades cardiovasculares, respiratorias crónicas, diabetes, entre otras.



Las ECNT son la principal causa de muerte y discapacidad en todo el mundo, pues al año, 41 millones de personas pierden la vida a causa de ellas, lo que equivale al 71% de las muertes que se producen en el mundo.

La Organización Mundial de la Salud compiló una lista de las mayores amenazas para la salud global en 2019 y ocupando el tercer lugar las ECNT en orden de gravedad (Figura 1) [1].

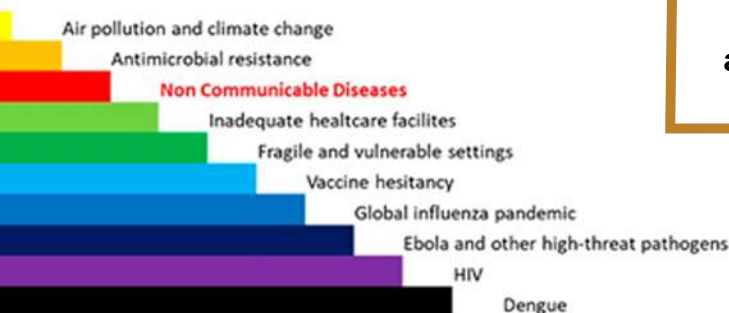


Figura 1. Las diez mayores amenazas para la salud global en 2019, compilada por la Organización Mundial de la Salud y clasificada por una comunidad de profesionales de la salud.

Las enfermedades cardiovasculares constituyen la mayoría de las muertes por ECNT (17,9 millones cada año), seguidas del cáncer (9,0 millones), enfermedades respiratorias (3,9 millones) y la diabetes (1,6 millones).



TOBACCO
USE



ALCOHOL
USE



UNHEALTHY
DIET



PHYSICAL
INACTIVITY



AIR
POLLUTION²²

Figura 2. Factores de riesgo que aumentan el riesgo de morir a causa de una ECNT.

Existen factores de riesgo conductuales para estas enfermedades, como el consumo de tabaco, la inactividad física, el uso nocivo del alcohol y las dietas malsanas, que aumentan el riesgo de morir a causa de una ECNT (Figura 2). Además de factores de riesgo metabólicos, como la hipertensión arterial, el sobrepeso y la obesidad, la hiperglucemia y la hiperlipidemia, que aumentan el riesgo de que las ECNT se vuelvan aún más graves. [2].

Mecanismos biológicos de la instauración de las ECNT

Factores Genéticos

Existe una relación bastante estrecha entre el estilo de vida y la afectación de ciertos genes involucrados en la predisposición y susceptibilidad a las ECNT (Figura 3). Un estudio realizado por la Universidad de Cambridge y la Universidad de Medicina de Harvard, muestra que el estrés prenatal puede causar la aparición de diabetes mellitus y obesidad en futuras generaciones, debido a marcas epigenéticas encontradas en genes relacionados con estas enfermedades [3].

Dado a que los avances en la epigenómica han coexistido en los últimos años con la genómica, se han identificados genes implicados en la patogenia de las ECNT (Figura 4) esto ha mejorado la comprensión de dichas patologías, y el poder detectar molecularmente dichos genes, ha mejorado la gestión de las ECNT, lo que implica la implementación de un enfoque de atención primaria de la salud para reforzar la detección temprana y el tratamiento oportuno.

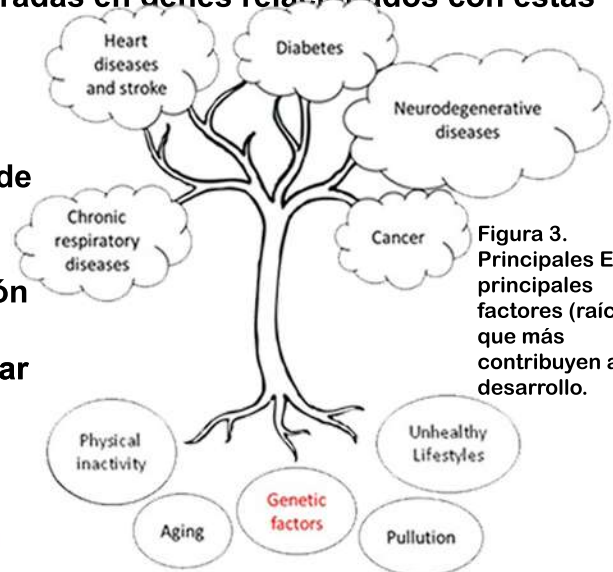
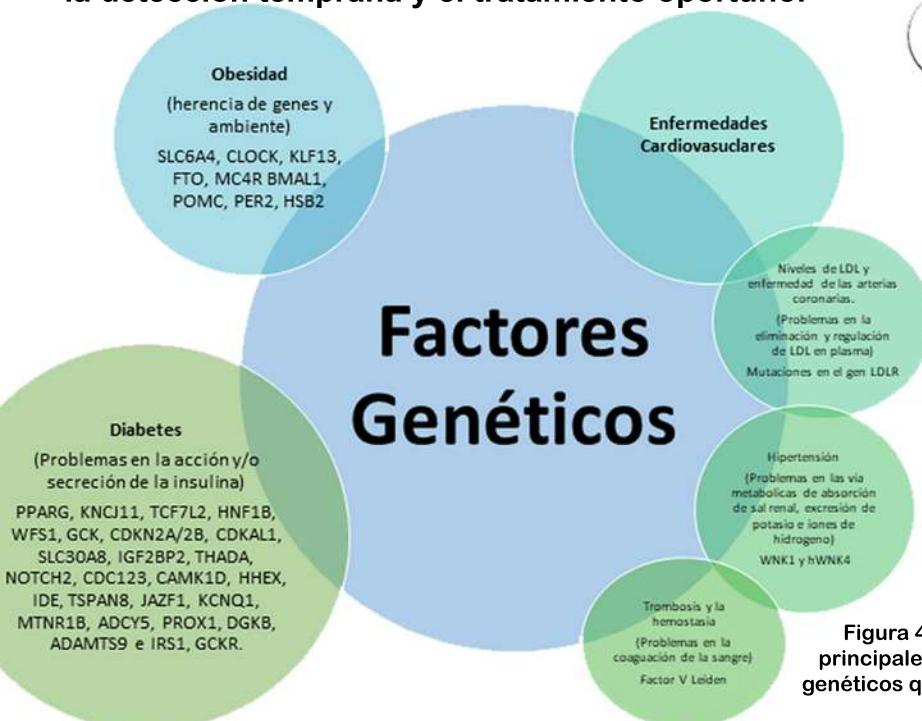


Figura 3. Principales ECNT y principales factores (raíces) que más contribuyen a su desarrollo.



Por otro lado, Amit Khera y colaboradores, analizaron la relación entre los factores genéticos y el estilo de vida en la enfermedad coronaria, encontrando que la variación del ADN heredado y el estilo de vida contribuyen de forma independiente a una susceptibilidad a la enfermedad, y que un estilo de vida saludable reduce el riesgo relativo en todas las tasas de eventos [4].

Figura 4. Genes predominantes y principales problemas de los cambios genéticos que ocasionan el desarrollo de las ECNT.

La detección precoz de las ECNT y su tratamiento inmediato son intervenciones básicas de gran impacto contra estas enfermedades, y pueden reducir significativamente la necesidad de un tratamiento más costoso [5]. A continuación, se describen los genes predominantes y evidencias de investigaciones de cambios epigenéticos, que brindan una comprensión en los mecanismos biológicos de la instauración de las ECNT.

Mecanismos biológicos de la instauración de las ECNT

Cambios epigenéticos relacionados con la obesidad

Los mecanismos epigenéticos están involucrados en la fisiopatología de la obesidad. La metilación del gen POMC en la sangre del cordón umbilical se ha relacionado con un mayor riesgo de desarrollar síndrome metabólico años después [6]. Además, la interrupción del reloj circadiano y la regulación del metabolismo lipídico hepático, también están relacionados con el desarrollo de la obesidad [7].

La hipermetilación del gen KLF13 (Figura 5), se relaciona con el índice de masa corporal y se cree que las modificaciones en la secuencia del gen conducen a alteraciones en la metilación de las islas CpG relacionadas con la obesidad. La obesidad predispone a enfermedades como la diabetes e hipertensión, y también tiene un impacto directo en el desarrollo de enfermedad renal crónica terminal [8].

La programación durante el desarrollo, es un proceso en el que el ambiente intrauterino influye en la vida fetal y neonatal, lo que aumenta el riesgo de enfermedades crónicas no transmisibles en la vida adulta [9]. Para abordar este problema, se han desarrollado intervenciones nutricionales que buscan disminuir la programación durante el embarazo y la lactancia. Los estudios han evaluado la metilación de genes candidatos en relación con la obesidad y han identificado genes implicados en el metabolismo, el control del apetito, la señalización de insulina, la inmunidad y otros factores que se relacionan con una variedad de marcadores de obesidad [10].

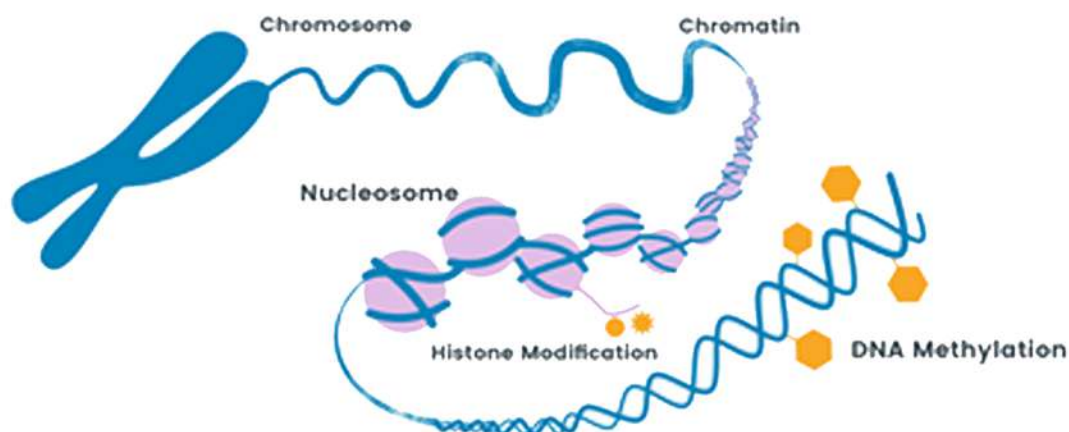


Figura 5. La metilación del ADN juega un papel central en la regulación y expresión génica. La metilación es un mecanismo epigenético que bloquea la expresión de genes.

Mecanismos biológicos de la instauración de las ECNT

Cambios epigenéticos relacionados con la diabetes mellitus tipo 2

Las evidencias sugieren que existen mecanismos epigenéticos que juegan un papel importante en la fisiopatología de la diabetes mellitus tipo 2 (DM2). Estudios han demostrado que la expresión del gen *PPARGC1A* y otros genes relacionados con la fosforilación oxidativa se reduce en pacientes con DM2; Además, se ha encontrado un aumento en la metilación del ADN en el promotor del gen *PPARGC1A* en los islotes de Langerhans humanos de pacientes con DM2, lo que sugiere que la influencia epigenética puede estar involucrada [11].

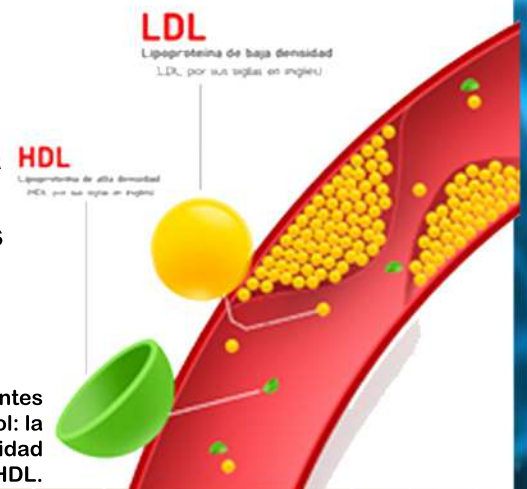
Aunque la función del receptor activado gamma coactivador-1 alfa ($PGC1\alpha$) en los islotes pancreáticos humanos y células beta aún no está bien establecida, se ha demostrado que los genes relacionados con el transporte de glucosa pueden verse afectados por eventos epigenéticos, y que hacer deporte moderado-intenso puede prevenir el desarrollo de enfermedades metabólicas al provocar cambios en los niveles de modificación de dichos genes [12].

Cambios epigenéticos relacionados con las enfermedades cardiovasculares (Niveles altos de LDL y enfermedad de las arterias coronarias)

Niveles elevados de lipoproteína de baja densidad (LDL) (Figura 6), son el principal agente causal de muchas formas de enfermedad coronaria. Cuatro enfermedades monogénicas elevan los niveles plasmáticos de LDL al afectar la actividad de los receptores hepáticos de LDL.

La hipercolesterolemia familiar, es el primer trastorno monogénico demostrado en causar niveles elevados de colesterol plasmático. Otras enfermedades que elevan los niveles plasmáticos de LDL, la hipercolesterolemia autonómica recesiva y la sitosterolemia. Estudiar estos trastornos monogénicos ha aclarado la importancia de las vías de síntesis y excreción de colesterol en el hígado, y ha resaltado blancos moleculares para regular los niveles de colesterol en plasma [13, 14].

Figura 6. Lipoproteínas, son las encargadas de transportar el colesterol a las diferentes partes del cuerpo. Hay 3 tipos de lipoproteínas que transportan el colesterol: la lipoproteína de baja densidad, también llamada (LDL), lipoproteína de muy baja densidad o VLDL y lipoproteína de alta intensidad o llamada HDL.



Mecanismos biológicos de la instauración de las ECNT

Cambios epigenéticos relacionados con las enfermedades cardiovasculares (Hipertensión)

La hipertensión es una enfermedad muy común en las naciones industrializadas (Figura 7), con una prevalencia superior al 20% en la población general, lo que aumenta el riesgo de sufrir accidentes cerebrovasculares, infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca y renal. A través de ensayos clínicos, se ha demostrado que la reducción de la presión arterial disminuye la incidencia de estos eventos.

Se ha identificado el pseudohipoaldosteronismo tipo II, como un trastorno autosómico dominante, que se caracteriza por hipertensión, hipercalemia y aumento de la reabsorción de sal renal y excreción de potasio e iones de hidrógeno, como la principal complicación clínica relacionada con la hipertensión. [15].

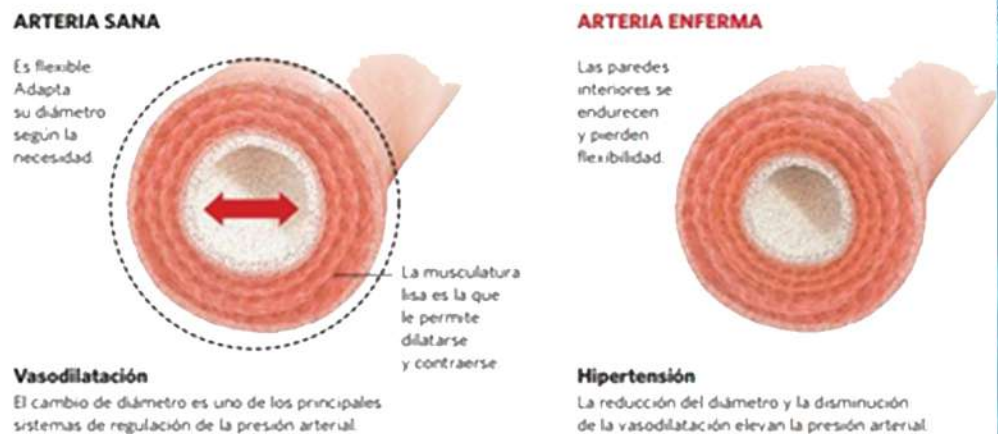


Figura 7. La hipertensión arterial se caracteriza por una tensión elevada y persistente en los vasos sanguíneos debido a la fuerza de la sangre que empuja las paredes de las arterias cuando el corazón bombea.

Cambios epigenéticos relacionados con las enfermedades cardiovasculares (Trombosis y la hemostasia)

Son procesos biológicos complejos que implican la formación de coágulos sanguíneos para detener la hemorragia y prevenir la trombosis no deseada.

Mecanismos biológicos de la instauración de las ECNT

Cambios epigenéticos relacionados con las enfermedades cardiovasculares (Trombosis y la hemostasia)

Un gen común que afecta el sistema de coagulación de la sangre es el factor V Leiden, que es una variante que aumenta el riesgo de formación de coágulos sanguíneos en pacientes con enfermedad tromboembólica venosa (Figura 8); la variante tiene una frecuencia del alelo del 2 al 7% en las poblaciones europeas y ha sido observada en un 20 a 50% de los pacientes con enfermedad tromboembólica venosa.

La identificación de los modificadores genéticos es un área de investigación activa y es esencial para distinguir entre las personas que son heterocigotas para el factor V Leiden y el 10% en el que se desarrollará una trombosis grave de los que no tendrán síntomas [16, 17].

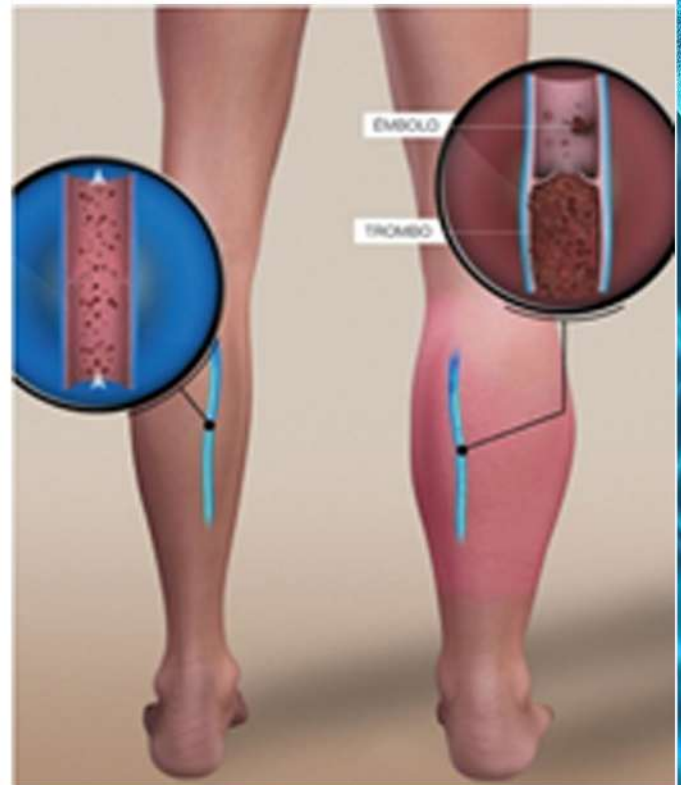


Figura 8. La Enfermedad Tromboembólica Venosa (ETV) es una condición común en la cual se forman coágulos de sangre en las venas profundas de las extremidades o en otros órganos, que pueden desprenderse y viajar a los pulmones, causando una complicación potencialmente mortal llamada Tromboembolismo Pulmonar (TEP).



Abril 2023



ITRASIG
Instituto Traslacional de
Singularidad Genómica

Consideraciones para el Diagnóstico Clínico y Molecular

El diagnóstico molecular, es decir, la clasificación primaria en función de la presencia de una mutación, con una estratificación posterior según el riesgo, no está ampliamente disponible para el diagnóstico de enfermedades crónicas no transmisibles. Actualmente, el diagnóstico clínico se establece mediante examen físico y pruebas de rutina. Las iniciativas actuales se centran en la historia natural de las ECNT en grandes cantidades de pacientes con mutaciones específicas, para identificar personas con alto riesgo de eventos, portadores asintomáticos en los que las intervenciones farmacológicas retardarán o prevendrán las enfermedades, y familiares no afectados cuya preocupación por su salud puede ser abordada [18].

En cuanto a los rasgos complejos en las ECNT más comunes, la epidemia de ECNT es causada por factores genéticos y tendencias universales, como el envejecimiento de la población y los estilos de vida poco saludables [19]. Se necesita un cambio radical en los modelos de atención y el desarrollo de nuevos protocolos de prevención e intervención para abordar este problema. La prevención es la única respuesta a largo plazo para la sostenibilidad, pues el gasto en salud es insostenible y se necesita innovación en el manejo de las ECNT. La investigación actual está identificando variaciones significativas funcionalmente en secuencias de ADN que pueden establecer un diagnóstico molecular e influir en el resultado de los pacientes, estos estudios contribuirán a identificar el mayor número posible de biomarcadores genómicos clínicamente útiles.



Investigador Byron Galindo Ornelas

Biólogo egresado de la Universidad Nacional Autónoma de México, FES Iztacala. La obtención del título de licenciatura la realizó en el Laboratorio de Arbovirus y Virus Hemorrágicos del Instituto de Diagnóstico y Referencia Epidemiológicos en donde realizó estudios de genotipificación de los cuatro serotipos del Virus Dengue en la República Mexicana.

Actualmente forma parte del personal científico de ITRASIG, donde lleva a cabo la vigilancia genómica de enfermedades emergentes. Además, participa activamente en el desarrollo de herramientas para la atención de enfermedades contagiosas y no contagiosas de importancia social, aportando opiniones fundamentales en la ciencia y aterrizadas dentro de las necesidades epidemiológicas del país.

Referencias

1. World Health Organization. (2021). Noncommunicable diseases. Fact sheets. Retrieved from <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/noncommunicable-diseases>
2. Organización Panamericana de la Salud. (s.f.). Enfermedades no transmisibles. Temas de salud. Retrieved from <https://www.paho.org/es/temas/enfermedades-no-transmisibles>
3. Callaway, E. (2014). Starvation in pregnant mice marks offspring DNA. *Nature*. <https://doi.org/10.1038/nature.2014.15534>
4. Khera, A., Connor, A., Emdin, P., Drake, I., Natarajan, P., et al. (2016). Genetic risk, adherence to a healthy lifestyle, and coronary disease. *New England Journal of Medicine*, 375, 2349-2358.
5. Javier Cahuana-Berrocal, Guillermo Donado-Gamez, Lina Barroso-Martínez, Natalia González-Redondo, Ismael Lizarazu-Diazgranados, Jesús Iglesias-Acosta. (2019). Epigenetics and Chronic Noncommunicable Diseases. *iMedPub Journals*, 15(4), 5. doi: 10.3823/1419
6. Calva, P., Álvarez, A., Madrigal, E., & Espinosa, E. (2011). Revisión de los principales genes involucrados en el desarrollo de la obesidad. *Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas*, 42, 26-38.
7. In-Uk, K., Hye-Ja, L., Joo-Yeon, H., Nak-Hyun, C., & Suman, L. (2017). Obesity-related CpG Methylation (cg07814318) of Kruppel-like Factor-13 (KLF13) gene with childhood obesity. *Nature*, 7, 45368.
8. Hongkui, J., Song, T., Yang, Y., Zhang, F., Zhou, Y., et al. (2015). KLF13 promotes porcine adipocyte differentiation through PPAR γ activation. *Cell & Bioscience*, 5, 5-28.
9. Radford, E. J. (2017). Exploring the extent and scope of epigenetic inheritance. *Nature Reviews Endocrinology*, 14, 345-355.
10. Zapatero, A., Barba, R., Gonzalez, N., Iozzad, J., Plazae, S., et al. (2012). Influence of obesity and malnutrition on acute heart failure. *Revista Española de Cardiología*, 65, 421-426.
11. Mootha, V. K., Lindgren, C. M., Eriksson, K. F., Subramanian, A., Sihag, S., et al. (2003). PGC-1 α -responsive genes involved in oxidative phosphorylation are coordinately downregulated in human diabetes. *Nature Genetics*, 34, 267-273.
12. Fernández, T., & Pirola, C. (2016). Epigenética y síndrome metabólico. *Argent. Endocrinol*, 52, 35-44.
13. Kane, J. P., & Havel, R. J. (2001). Disorders of the biogenesis and secretion of lipoproteins containing the B apolipoproteins. In C. R. Scriver, A. L. Beaudet, W. S. Sly, & D. Valle (Eds.), *The metabolic & molecular bases of inherited disease* (8th ed., Vol. 2, pp. 2717-2752). New York: McGraw-Hill.
14. Berge, K. E., Tian, H., Graf, G. A., et al. (2000). Accumulation of dietary cholesterol in sitosterolemia caused by mutations in adjacent ABC transporters. *Science*, 290, 1771-1775.
15. Wilson, F. H., Disse-Nicodeme, S., Choate, K. A., et al. (2001). Human hypertension caused by mutations in WNK kinases. *Science*, 293, 1107-1112.
16. Svensson, P. J., & Dahlback, B. (1994). Resistance to activated protein C as a basis for venous thrombosis. *New England Journal of Medicine*, 330, 517-522.
17. Griffin, J. H., Evatt, B., Wideman, C., & Fernandez, J. A. (1993). Anticoagulant protein C pathway defective in majority of thrombophilic patients. *Blood*, 82, 1989-1993.

Referencias

18. Maron, B. J., Moller, J. H., Seidman, C. E., et al. (1998). Impact of laboratory molecular diagnosis on contemporary diagnostic criteria for genetically transmitted cardiovascular diseases: hypertrophic cardiomyopathy, long-QT syndrome, and Marfan syndrome: a statement for healthcare professionals from the councils on clinical cardiology, cardiovascular disease in the young, and basic science, American Heart Association. *Circulation*, 98, 1460-1471.
19. World Health Organization (WHO). (2019). Noncommunicable Diseases: The Slow Motion Disaster. Retrieved from <https://www.who.int/publications/10-year-review/ncd/en/>



“Atrévete a marcar la diferencia”