

## “Estudio Carmagen” Genética e imagen cardíaca en la cima del mundo

**A** grandes alturas la presión barométrica en la atmósfera se reduce de forma significativa, lo que conlleva una disminución en la presión parcial de los gases que la componen, entre ellos el oxígeno. La exposición a estas condiciones, conocida como hipoxia hipobárica, provoca una serie de adaptaciones fisiológicas a distintos niveles del organismo (pulmonar, cardiovascular, hematológico, metabólico...) que tienen como objetivo mantener una oxigenación tisular adecuada que asegure el correcto funcionamiento del mismo<sup>(1)</sup>. Estas adaptaciones tienen lugar en mayor o menor medida en todos los individuos, lo que supone una mejor capacidad de ejercicio en altura. Sin embargo, poblaciones crónicamente expuestas a estas condiciones, como los tibetanos y los sherpas, presentan diferencias fisiológicas significativas respecto a los caucásicos, que les confieren una mayor capacidad de ejercicio<sup>(2,3)</sup>.

¿Cuál es la causa de ello? Por una parte, la genética juega un papel fundamental, ya que se ha descrito una serie de genes con determinados polimorfismos propios de estas poblaciones que se correlacionan con esta respuesta fisiológica peculiar y más eficaz<sup>(4)</sup>. Por otra parte, el sistema cardiovascular en general, y el corazón en particular, están directamente implicados en la capacidad de ejercicio, con lo que se le presupone un papel importante en estas adaptaciones. El proyecto *Carmagen* pretende estudiar estos dos factores, la genética y el corazón, que se presuponen fundamentales en la respuesta adaptativa a la altura, así como la comparación a las alturas de los varones y mujeres.

Para ello, la SEIC ha viajado hasta el pueblo de Hushé, situado en el corazón del Karakorum, una de las grandes cordilleras de Asia junto con el Himalaya localizada en Pakistán, en la que se encuentran cinco de los catorce “ochomiles” (entre ellos el K2, segundo pico más alto del planeta, 8.611 metros), y estudiar a sus pobladores habituales, los baltís. Los baltís son una raza musulmana de ascendencia tibetana que habita a más de 3.000 metros de altitud y que por condiciones de trabajo se expone a altitudes muy superiores, y son famosos entre los alpinistas por ser grandes guías de montaña y porteadores de gran resistencia. Esto hace que sea una población excepcional para estudiar.

Para el estudio genético se recogieron muestras de saliva mediante torunda y se transportaron en tarjetas tipo FTA del tamaño de un carné, con conservación a temperatura ambiente, lo que no supuso ninguna complicación. Se estudiaron 8 polimorfismos de único nucleótido (SNP) en genes relacionados con la regulación de la expresión génica en hipoxia (factor inductor de la hipoxia *HIF-1A* y prolil-hidrolasa inducible por hipoxia-1 *EGLN1*), genes relacionados con el metabolismo energético (aeróbico [*COX7A2*], anaeróbico láctico y aláctico [*LDHA* y *CKM*], glicolítico [*SLC2A4*]) y genes relacionados con la capacidad de motivación y fortaleza mental (factor neurotrófico cerebral *BDNF*).

Para el estudio cardiovascular se decidió realizar una ecocardiografía transtorácica, y se planteó la posibilidad de utilizar nuevas técnicas de imagen avanzadas, como el *strain* y el estudio tridimensional, para una mejor caracterización morfológica y funcional. Sin embargo, pensando en la logística necesaria para transportar un equipo de ecocardiografía de estas características al pueblo de Hushé, se tuvo que descartar esta posibilidad, ya que el pueblo está situado en una de las zonas más escarpadas y de más difícil acceso del planeta, siendo necesario para llegar hasta allí transitar durante horas por carreteras de montaña mal asfaltadas (la famosa *Karakorum highway*), así como por múltiples caminos de tierra y piedra parcialmente sepultados por los continuos desprendimientos que acontecen en la región.

Ante las limitaciones impuestas por la localización de Hushé y la imposibilidad de implementar la ecocardiografía avanzada, se buscaron otras alternativas de transporte sencillo, asumiendo que esto obligaría a un estudio más básico, pero de la mayor calidad posible. El equipo debía ser de pequeño tamaño, a ser posible para transportar en equipaje de mano, lo que limitaba la búsqueda a pequeños equipos de ecocardiografía. De entre las distintas opciones, se decidió optar por el sistema Lumify® de Philips, que consiste en un transductor independiente que se conecta mediante conexión micro-USB a *smartphones* o *tablets* con sistema Android, con lo que se instala automáticamente y, posteriormente, se abre la aplicación Lumify®, que permitirá la recepción de imágenes del transductor y su almacenamiento. El sistema contiene distintas preconfiguraciones que permiten el empleo de varias sondas diferentes, de entre las que se escogió la sectorial, con capacidad para generar imágenes ecográficas bidimensionales, en modo M y Doppler color de alta resolución. Carece de Doppler tisular, pulsado y continuo, que si bien son



necesarios para la valoración exhaustiva de la función diastólica y de patologías como las valvulopatías, su ausencia no impide una buena valoración morfológica y funcional para el cribado de cardiopatías. De este modo, se dispuso de un equipo ecocardiográfico que prácticamente se podía transportar en el bolsillo, lo que permitió acercar el ultrasonido a aquella región casi inaccesible y realizar un buen estudio cardiovascular descriptivo. Se han analizado más de 100 corazones de la población Baltí (la traducción de los Sherpas de la zona del Himalaya).

El desarrollo de la ciencia va ligado de forma inherente al avance tecnológico mediante la aparición de nuevas técnicas de análisis, de imágenes, de tratamiento... La mayor parte de los esfuerzos de la industria tecnológica se centran en encontrar la última novedad, la técnica más puntera y sofisticada que abra nuevas vías de investigación. Sin embargo, no se puede olvidar que la última tecnología está limitada a una parte pequeña de la población y quizá en muchos casos aporte mucho más a la ciencia optimizar, perfeccionar y simplificar técnicas menos novedosas para así amplificar su campo de acción. Sin duda la ecocardiografía se ha "democratizado" y es posible llevar su amplio valor para el estudio de la patología y de la fisiología a cualquier situación y nivel. Sin duda, este estudio dará información de la adaptación genética cardíaca tanto en una población especial como en un proyecto especial, en este caso con una doble aventura la del saber científico y la de su integración en las áreas más remotas y los parajes más inhóspitos de nuestra querida tierra. En breve estarán disponibles los primeros datos de esta gran doble aventura.

JM García de Veas Márquez\*

JJ Zamorano León\*\*

A Sebastián Alvaro\*\*

A López Farré\*\*\*

MA García Fernández\*

\* Sociedad Española de Imagen Cardíaca. Madrid. España

\*\* Facultad de Medicina. Departamento de Medicina. UCM Madrid. España

\*\*\* Explorador Fundación Sarabastall. Zaragoza. España

#### Referencias:

1. Guyton A, Hall J. *Tratado de fisiología médica*. 12.ª ed. Elsevier Saunders, 2011.
2. Gilbert-Kawai ET, *et al*. King of the Mountains: Tibetan and Sherpa Physiological Adaptations for Life at High Altitude. *Physiology* 2014; 29: 388-402.
3. Marconi C, *et al*. Second generation Tibetan lowlanders acclimatize to high altitude more quickly than Caucasians. *J Physiol* 2004; 556 (2): 661-671.
4. Ge RL, *et al*. Metabolic aspects of high-altitude adaptation in Tibetans. *Exp Physiol* 2015; 100 (11): 1247-1255.