

## INVESTIGACIÓN ORIGINAL

DOI: <http://dx.doi.org/10.15446/revfacmed.v65n2.57337>

# Influencia del polimorfismo rs11549465 de HIF-1 $\alpha$ en los niveles de hemoglobina y lactato en pacientes de cirugía cardiovascular

*Influence of HIF-1 $\alpha$  rs11549465 polymorphism on hemoglobin and lactate levels in cardiovascular surgery patients*

Recibido: 06/05/2016. Aceptado: 18/08/2016.

Mariana Burgos<sup>1</sup> • Rodrigo Cabrera<sup>2</sup><sup>1</sup> Fundación Cardioinfantil - Instituto de Cardiología - Grupo de Cardiología - Bogotá D.C. - Colombia.<sup>2</sup> Fundación Cardioinfantil - Instituto de Cardiología - Laboratorio de Biología Molecular y Pruebas Diagnósticas de Alta Complejidad - Bogotá D.C. - Colombia.

Correspondencia: Rodrigo Cabrera. Laboratorio de Biología Molecular y Pruebas Diagnósticas de Alta Complejidad, Instituto de Cardiología, Fundación Cardioinfantil. Calle 163A No. 13B-60, torre A, piso 1. Teléfono: +57 1 6672727, ext.: 11611. Bogotá D.C. Colombia. Correo electrónico: [rcabrerap@cardioinfantil.org](mailto:rcabrerap@cardioinfantil.org).

**| Resumen |**

**Introducción.** La anemia perioperatoria es una complicación común de la cirugía cardiovascular. Pacientes con el alelo T del polimorfismo rs11549465 de HIF-1 $\alpha$  podrían tener niveles alterados de hemoglobina y lactato antes, durante y después de la cirugía, en comparación con los del ancestral. Esto, por un aumento en la estabilidad de HIF-1 $\alpha$  causado por este.

**Objetivo.** Describir la frecuencia del alelo T en pacientes de cirugía cardiovascular programada y su relación con los niveles de hemoglobina y lactato.

**Materiales y métodos:** Se aisló ADN de 84 pacientes de cirugía cardiovascular para genotipificación por secuenciación de Sanger y se recolectaron características demográficas y clínicas.

**Resultados.** La frecuencia del alelo T fue 0.066 (IC95%: 0.037-0.114). No hubo diferencias significativas en los niveles de hemoglobina y lactato preoperatorios, intraoperatorios y posoperatorios entre pacientes con alelo T y aquellos con alelo ancestral.

**Conclusión.** La frecuencia del alelo T fue menor que la esperada, de acuerdo con otros estudios en poblaciones similares de voluntarios sanos y no mostró diferencias significativas con algunas poblaciones asiáticas, ni con un grupo de pacientes con infarto agudo de miocardio. Parece que la genotipificación de rs11549465 en pacientes de cirugía cardiovascular no representó un método de estratificación de riesgo de anemia en este grupo.

**Palabras clave:** Anemia; Polimorfismo de nucleótido simple; Procedimientos quirúrgicos cardiovasculares; Ácido láctico (DeCS).

**Burgos M, Cabrera R.** Influencia del polimorfismo rs11549465 de HIF-1 $\alpha$  en los niveles de hemoglobina y lactato en pacientes de cirugía cardiovascular. 2017;65(2):253-60. Spanish. doi: <http://dx.doi.org/10.15446/revfacmed.v65n2.57337>.

**| Abstract |**

**Introduction:** Perioperative anemia is a common complication of cardiovascular surgery. Patients who present the T allele of the HIF-1 $\alpha$  rs11549465 polymorphism may have altered hemoglobin and lactate levels before, during and after surgery, compared to the wild-type allele, due to an increased stability of HIF-1 $\alpha$  caused by this allele.

**Objective:** To describe the frequency of the T allele in patients scheduled for cardiovascular surgery, and its relationship with hemoglobin and lactate levels.

**Materials and methods:** DNA was isolated from 84 cardiovascular surgery patients for genotyping by Sanger sequencing. Demographic and clinical characteristics were collected.

**Results:** The frequency of the T allele was 0.066 (95%CI: 0.037-0.114). No significant differences were observed in preoperative, intraoperative, and postoperative hemoglobin and lactate levels between patients with the T allele and those with the wild-type allele.

**Conclusion:** The frequency of the T allele is lower than expected according to other studies in healthy volunteers. No significant differences were observed in some Asian populations, nor in a group of acute myocardial infarction patients. Apparently, rs11549465 genotyping in cardiovascular surgery patients is not a valid risk stratification method for anemia in this group.

**Keywords:** Single Nucleotide Polymorphism; Cardiovascular Surgical Procedures; Lactic Acid (MeSH)

**Burgos M, Cabrera R.** [Influence of HIF-1 $\alpha$  rs11549465 polymorphism on hemoglobin and lactate levels in cardiovascular surgery patients]. 2017;65(2):253-60. Spanish. doi: <http://dx.doi.org/10.15446/revfacmed.v65n2.57337>.

## Introducción

La anemia perioperatoria es una de las complicaciones más comunes en pacientes de cirugía cardiovascular programada gracias a las condiciones subyacentes y a la hemodilución durante el bypass cardiopulmonar (BC). Además, se asocia a un aumento significativo de eventos cardíacos y no cardíacos con mayor mortalidad (1,2).

Debido a que la hemoglobina contribuye más del 99% del contenido de oxígeno en la sangre, la anemia severa lleva a un suministro de oxígeno inadecuado, lo que resulta en hipoxia de tejidos, falla de órganos y muerte. En adición, la hipoxia promueve la expresión de enzimas glucolíticas y una consecuente producción de ácido láctico, que puede generar hiperlactatemia y conllevar complicaciones en el post-operatorio (3,4).

La hiperlactatemia (HL) se define como niveles aumentados de lactato en la sangre (entre 2 mmol/l y 5 mmol/l) en la ausencia de acidosis metabólica. Esta puede ocurrir en el 10-21% de los pacientes de cirugía cardiovascular, cuya causa principal es una manifestación de isquemia de tejidos que ocurre durante el BC. Los picos en los niveles de lactato se observan durante o justo después de comenzar la circulación extracorpórea (CEC) y se ha demostrado que su presencia incrementa el riesgo de un curso post-operatorio complicado y puede aumentar el riesgo de mortalidad de 8 a 10 veces (5).

Sin embargo, el organismo presenta adaptaciones a la hipoxia con el fin de optimizar el suministro de oxígeno a tejidos y órganos y promover la supervivencia (3,4). La mayoría de adaptaciones están mediadas por los factores inducidos por hipoxia (HIF, por su sigla en inglés), los cuales se activan en respuesta a bajas concentraciones de oxígeno y transcriben genes ligados a la regulación de angiogénesis, eritropoyesis, metabolismo energético, función vasomotora y respuestas de proliferación y apoptosis (6,7).

Un polimorfismo en el gen que codifica para HIF-1 $\alpha$ , llamado rs11549465 (NM\_181054.2:c.1744C>T), presenta una transición de nucleótidos de citosina a timina que cambia el aminoácido correspondiente de prolina a serina en el exón 12, en el dominio oxígeno dependiente, el cual regula su degradación (ODD) (8). Estudios de cultivo *in vitro* han demostrado que esta presencia de serina en lugar de prolina puede impedir la degradación de HIF-1 $\alpha$  y, por lo tanto, incrementar su actividad (9-11). Este polimorfismo ha sido asociado con la progresión de tumores y metástasis en diferentes tipos de cánceres, como próstata, seno y tractos digestivo y urinario (12-15). A su vez, se ha demostrado que el alelo T de este polimorfismo se relaciona con aumento en la tasa máxima de toma de oxígeno (VO<sub>2</sub> máx) y mejor adaptabilidad al ejercicio (16). Se ha encontrado que este polimorfismo afecta la homeostasis de glóbulos rojos y hierro después de donaciones periódicas de sangre de manera positiva, lo que sugiere que los portadores del alelo T están menos predispuestos a tener una deficiencia de hierro y sufrir de anemia en comparación con individuos no portadores (8).

Se ha establecido que la etnicidad es una variable demográfica importante contribuyente a la variabilidad entre individuos en la respuesta a muchos estímulos endógenos y exógenos (17). Las frecuencias alélicas de diferentes polimorfismos pueden variar entre grupos étnicos debido a las distintas presiones selectivas que cada grupo haya enfrentado, por lo que se favorecen ciertos alelos. Por lo tanto, a fin de generar hipótesis sobre un alelo que explique las diferencias entre individuos de una misma población, es importante conocer su prevalencia (17). Estudios en diferentes poblaciones han demostrado una amplia variabilidad en la frecuencia del alelo T del polimorfismo rs11549465, la cual va desde 0.019 en Taiwán (18) hasta 0.669 en el Tíbet (19). El único estudio realizado en Colombia en 83 personas sanas de Antioquia y Chocó reveló una frecuencia del alelo T de 0.151 (17).

La presencia del alelo T del polimorfismo rs11549465 en algunos individuos, relacionado con una mayor actividad de HIF-1 $\alpha$  podría explicar las grandes diferencias en las mediciones de hemoglobina y lactato observadas en los pacientes de cirugía cardiovascular de la Fundación Cardioinfantil - Instituto de Cardiología (FCI). Por esa razón, el objetivo de este proyecto fue describir la frecuencia del alelo T del polimorfismo rs11549465 de HIF-1 $\alpha$  en una muestra de pacientes de cirugía cardiovascular programada y su relación con los niveles basales de hemoglobina y lactato.

## Materiales y métodos

### Pacientes

Se reclutaron 84 pacientes programados para cirugía cardiovascular en la FCI. Se tomó una muestra de sangre periférica en K2EDTA de cada paciente, la cual se almacenó a -20°C hasta su procesamiento. Además, se recolectaron datos de características demográficas y clínicas relevantes a partir de la historia clínica y se calculó el nivel de riesgo de la cirugía con el uso del sistema de evaluación de riesgo operatorio cardíaco europeo (Euroscore II) (20). Los valores de hemoglobina y lactato se obtuvieron de los gases arteriales tomados antes, durante y después de la cirugía. En esta investigación, todos los procedimientos realizados que involucraron participantes humanos estuvieron de acuerdo con los estándares éticos del comité de ética en investigación clínica de la FCI y con la declaración de Helsinki y enmiendas posteriores (21). Así, se obtuvo consentimiento informado de los participantes de este estudio.

### Extracción de ADN y genotipificación del polimorfismo rs11549465 con base en la secuenciación de Sanger

Se aisló el ADN de todos los pacientes, a partir de las células nucleadas de las muestras de sangre, por medio de precipitación por etanol. Para un volumen de 300 $\mu$ l de muestra, se agregaron 900 $\mu$ l de solución de lisis celular (0.75g de NH<sub>4</sub>Cl, 0.21g de Tris Base, 100ml de agua pentadestilada y pH 7.4) a un vial de 1.5ml. Se mezcló por inversión y se incubó por 10 minutos a temperatura ambiente. Luego, se centrifugó a 14 000 RPM por 1 minuto, se descartó el sobrenadante y se resuspendió el *pellet*. Después, se adicionaron 300 $\mu$ l de solución de lisis nucleica (0.060g de Tris Base, 1.17g de NaCl, 200 $\mu$ l de EDTA 0.5 M, pH 8.2, 2.5ml de SDS 20% y 50ml de agua pentadestilada) y se mezcló con la pipeta para lisar las células blancas de la sangre. Se añadieron 100 $\mu$ l de solución de precipitación de proteínas (17.52g de NaCl y 50ml con agua pentadestilada), se mezcló por vórtex vigorosamente y se centrifugó a 14 000 RPM por 3 minutos.

Luego, se transfirió el sobrenadante a un vial nuevo de 1.5ml, se adicionaron 300 $\mu$ l de isopropanol a 4°C y se mezcló con suavidad la solución por inversión hasta visualizar el ADN en forma de mota de algodón. Se centrifugó a 14 000 RPM por 1 minuto, se desechó el sobrenadante y se agregaron 300 $\mu$ l etanol al 70% a temperatura ambiente. Después, se mezcló por inversión con suavidad para lavar el ADN y se centrifugó de nuevo a 14 000 RPM por 1 minuto. Se removió con cuidado el etanol con una pipeta Pasteur fina. Esto, con la precisión necesaria para no aspirar el *pellet*. Se invirtió el vial con el fin de limpiarlo sobre un papel absorbente y se dejó secar a temperatura ambiente. Finalmente, se añadieron 100 $\mu$ l de solución de rehidratación (0.060g de Tris Base, 100 $\mu$ l de EDTA 0.5 M y pH 8.0) y se incubó a 65°C por una hora.

Para la genotipificación del polimorfismo rs11549465 de HIF-1 $\alpha$  (NM\_181054.2:c.1744C>T), se estandarizó una reacción en cadena de polimerasa con los oligonucleótidos sentido

5'-GCT GAA GAC ACA GAA GCA AAG AAC-3' y antisentido 5'-GGG TAG GAG ATG GAG ATG CAA TCA-3', lo cuales amplificaron un fragmento del genoma de 443PB. Se combinaron 5µl de mezcla de ADN polimerasa de alta fidelidad (Myfi Mix 2x, Biotline), 1µl de mezcla de oligonucleótidos a 2.5 µM, 1µl de ADN 0.25x y 3µl de agua grado molecular. Se estableció un programa de ciclado térmico para llevar a cabo la reacción con las siguientes fases: a) predesnaturalización a 95°C durante 4 minutos, b) 35 ciclos de desnaturalización a 95°C por 30 segundos, hibridación de los oligonucleótidos a 57°C por 30 segundos y elongación a 72°C por 1 minuto y c) elongación final a 72°C durante 10 minutos.

Los productos de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR, por su sigla en inglés) se purificaron para eliminar oligonucleótidos y nucleótidos libres que pudieran interferir con la secuenciación. Esto se realizó por medio de una incubación con 20U de exonucleasa I (ExoI, Thermo Scientific) y 2U fosfatasa alcalina (FastAP, Thermo Scientific) a 37°C durante 15 minutos, seguida de una inactivación a 85°C durante 15 minutos según las indicaciones del fabricante.

Se mezclaron 5µl de producto de PCR purificado y 5µl de oligonucleótido sentido y antisentido como iniciadores de secuenciación y se sometieron a secuenciación por el método de Sanger en colaboración con un proveedor externo de servicios (22,23). Al final, se analizaron las secuencias obtenidas de cada paciente con el fin de determinar la presencia o ausencia del polimorfismo.

### Análisis estadístico

Se describió la población a través del análisis univariado de las características demográficas y clínicas con medidas de tendencia central según su distribución. Se determinó la prevalencia de los genotipos, la frecuencia del alelo T del polimorfismo rs1154946 con un intervalo de confianza de 95% y se llevó a cabo una prueba del equilibrio de Hardy Weinberg (24) por medio de la determinación del estadístico  $\chi^2$ :

$$\chi^2 = \sum_i^n \frac{(O_i - E_i)^2}{E_i}$$

Esto, a partir de las frecuencias observadas y las frecuencias esperadas de acuerdo al modelo  $E_1=p^2$ ,  $E_2=2pq$ ,  $E_3=q^2$  donde  $p$  y  $q$  son las frecuencias alélicas del polimorfismo de estudio. El nivel de significancia elegido para diferencias en el equilibrio de Hardy Weinberg fue  $<0.05$ .

Se realizó la evaluación de las diferencias en los niveles de hemoglobina y lactato preoperatorios, intraoperatorios y postoperatorios entre los pacientes con el alelo T de rs11549465 y el alelo ancestral con una prueba de Mann-Whitney. El nivel de significancia elegido para el valor P fue  $<0.05$ . A la vez, a fin de evaluar diferencias en hiperlactatemia ( $\geq 2\text{mmol/l}$ ) antes y después de la cirugía, se compararon las proporciones emparejadas.

Al final, se compararon proporciones independientes para establecer las diferencias entre la frecuencia del alelo T de rs11549465 de los pacientes de cirugía cardiovascular de la FCI y la frecuencia de este en otras poblaciones estudiadas.

Todos los análisis se realizaron con Microsoft Excel, el programa estadístico SPSS (IBM Corporation), la enciclopedia online para estudios epidemiológicos genéticos (OEGE, por su sigla en inglés) (24) y el programa para análisis epidemiológico de datos EPIDAT (25)

## Resultados

El 62% de los pacientes reclutados eran residentes de Bogotá y el 75.6% viven a una altitud mayor a 1500 m s. n. m. En total, se incluyeron 26 mujeres y 58 hombres, con un amplio rango de edades, índices de masa corporal y nivel de riesgo para la cirugía y se transfundieron 12 pacientes (Tabla 1). La cirugía más común fue la revascularización miocárdica (51.19%), seguida de reemplazos (34.52%) y plastias valvulares (9.52%). El 28.6% de los pacientes tuvieron más de un procedimiento quirúrgico (Tabla 1).

**Tabla 1.** Características de base de pacientes programados para cirugía cardiovascular en la Fundación Cardioinfanti participantes de este estudio.

Características	Número de pacientes
Mujeres	26/84
<b>Edad</b>	
18-40	4/82
41-60	27/82
61-80	49/82
>80	2/82
<b>IMC</b>	
Bajo peso (<18.5)	2/82
Normal (18.5-24.9)	32/82
Sobrepeso (25-29.9)	36/82
Obesidad (>30)	12/82
<b>Euroscore II</b>	
0.25-0.49	1/81
0.5-0.99	15/81
1.0-1.99	24/81
2.0-3.99	15/81
4.0-7.99	12/81
8.0-15.99	12/81
$\geq 16$	2/81
Transfusión perioperatoria	12/82
Pacientes residentes a una altitud >1500msnm	68/82
<b>Tipo de cirugía</b>	
Revascularización miocárdica	43/84
Reemplazo valvular aórtico	19/84
Reemplazo valvular mitral	10/84
Plastia valvular mitral	4/84
Plastia valvular tricúspide	4/84
Bentall	4/84
Maze	3/84
Otras	10/84

En algunos casos, no fue posible recolectar toda la información, lo que se reflejó en el total de los pacientes para cada parámetro. 28.6% tuvo más de un procedimiento quirúrgico.

IMC: índice de masa corporal.

Fuente: Elaboración propia.

La prevalencia de pacientes con alelo T en esta población fue de 0.119 (IC95%: 0.066-0.205); la frecuencia alélica, 0.066 (IC95%: 0.037-0.114), y la distribución genotípica, 74 pacientes para CC, 99 para CT y 1 para TT. No se encontraron desviaciones del equilibrio de Hardy Weinberg al obtener un valor de  $\chi^2 < 3.84$  ( $p > 0.05$ ) para las diferencias entre genotipos observados y esperados en esta población (24) (Tabla 2).

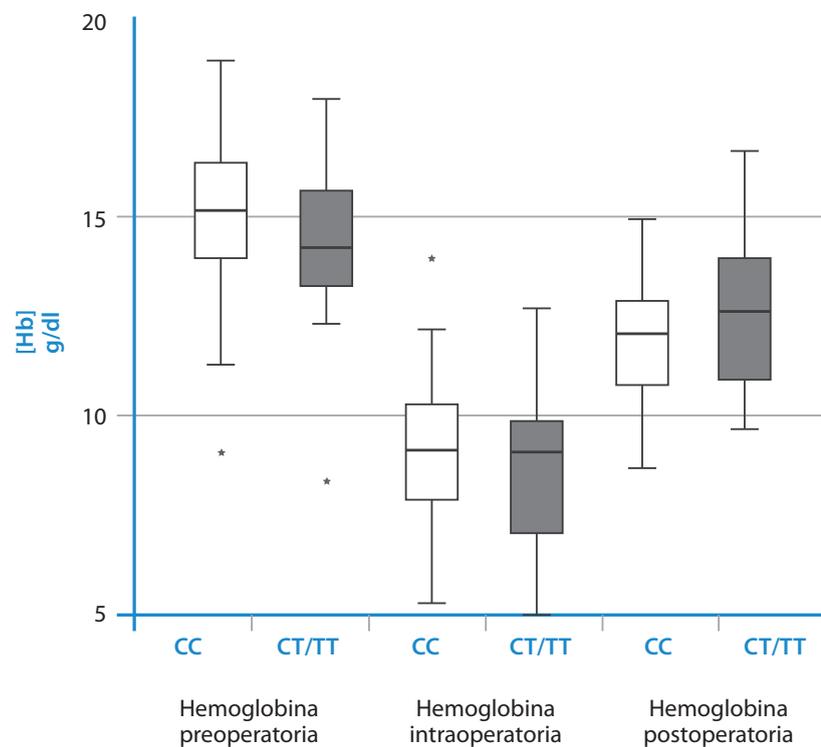
Los niveles de hemoglobina preoperatoria de la mayoría de los pacientes estuvieron dentro del rango normal, descendieron de manera significativa durante la cirugía (causada, en especial, por la hemodilución atribuible a la CEC) y después de la cirugía (tras la suspensión de la CEC) se observó una recuperación que no alcanzaba los niveles basales (Figura 1). Cuando se compararon los niveles de hemoglobina preoperatorios, intraoperatorios y post-operatorios entre los pacientes portadores del alelo T y el ancestral, no se hallaron diferencias significativas ( $p > 0.05$ ).

**Tabla 2.** Frecuencia alélica y genotípica del polimorfismo rs11549465 en los pacientes programados para cirugía cardiovascular incluidos en este estudio.

Polimorfismo	Distribución de genotipo (frecuencia)			Frecuencia alelo T (IC95%)
	CC	CT	TT	
rs11549465	74 (0.881)	9 (0.107)	1 (0.012)	0.066 (0.037 a 0.113)

Fuente: Elaboración propia.

De igual forma, los niveles de lactato variaron como consecuencia de la cirugía. Se observó una diferencia significativa en la proporción de pacientes con hiperlactatemia ( $\geq 2$ mmol/l) antes y después de la cirugía ( $p < 0.05$ ) (Figura 2). No se encontraron diferencias significativas en los niveles de lactato preoperatorios, intraoperatorios y post-operatorios entre los pacientes portadores del alelo T y el ancestral ( $p > 0,05$ ).



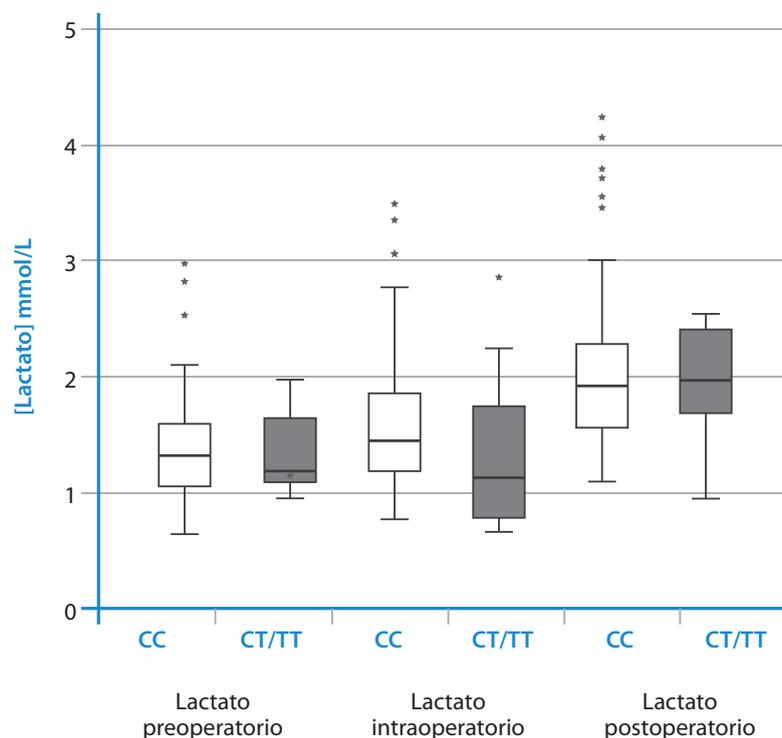
**Figura 1.** No se observaron diferencias en los niveles de hemoglobina preoperatoria, intraoperatoria y postoperatoria en pacientes de cirugía cardiovascular programada portadores del alelo T de rs11549465. Se compararon 74 pacientes con genotipo CC con 10 pacientes con genotipo CT o TT.

Fuente: Elaboración propia.

## Discusión

La frecuencia del alelo T del polimorfismo rs1154946 en los pacientes de cirugía cardiovascular de la FCI fue inferior a la frecuencia reportada en otros estudios realizados en poblaciones con etnicidades similares y no fue significativamente diferente de algunas poblaciones étnicamente muy distintas (Tabla 3 y Figura 3). El único estudio en Colombia, en voluntarios sanos de Chocó y Antioquia, reportó una frecuencia alélica de 0.151 (IC95%: 0.104-0.213), la cual expone una diferencia estadísticamente significativa ( $p < 0.05$ ) con la de los pacientes de cirugía cardiovascular de la FCI reportada en esta investigación (0.066, IC95%: 0.037-0.114) (17). Esto se puede observar en la Tabla 3. Tanto la población antioqueña

como aquella de ancestría africana de Chocó muestran un menor grado de mestizaje, lo cual explica que su composición genética sea distinta (26-28). Del mismo modo, estudios de ancestría genética han mostrado que las poblaciones de Chocó y Antioquia fueron fundadas principalmente por individuos provenientes de un número limitado de comunidades europeas y africanas (26,27). Sin embargo, la frecuencia del alelo T del polimorfismo rs1154946 en los sujetos del proyecto de los 1 000 genomas (Fase 3) fue de 0.0731 y el de colombianos de Medellín (CLM) del mismo proyecto fue de 0.0691, por lo que no se exhiben diferencias significativas a las observadas en este estudio ( $p > 0.05$ ). La frecuencia observada de este alelo puede verse afectada por la confiabilidad de las metodologías utilizadas.

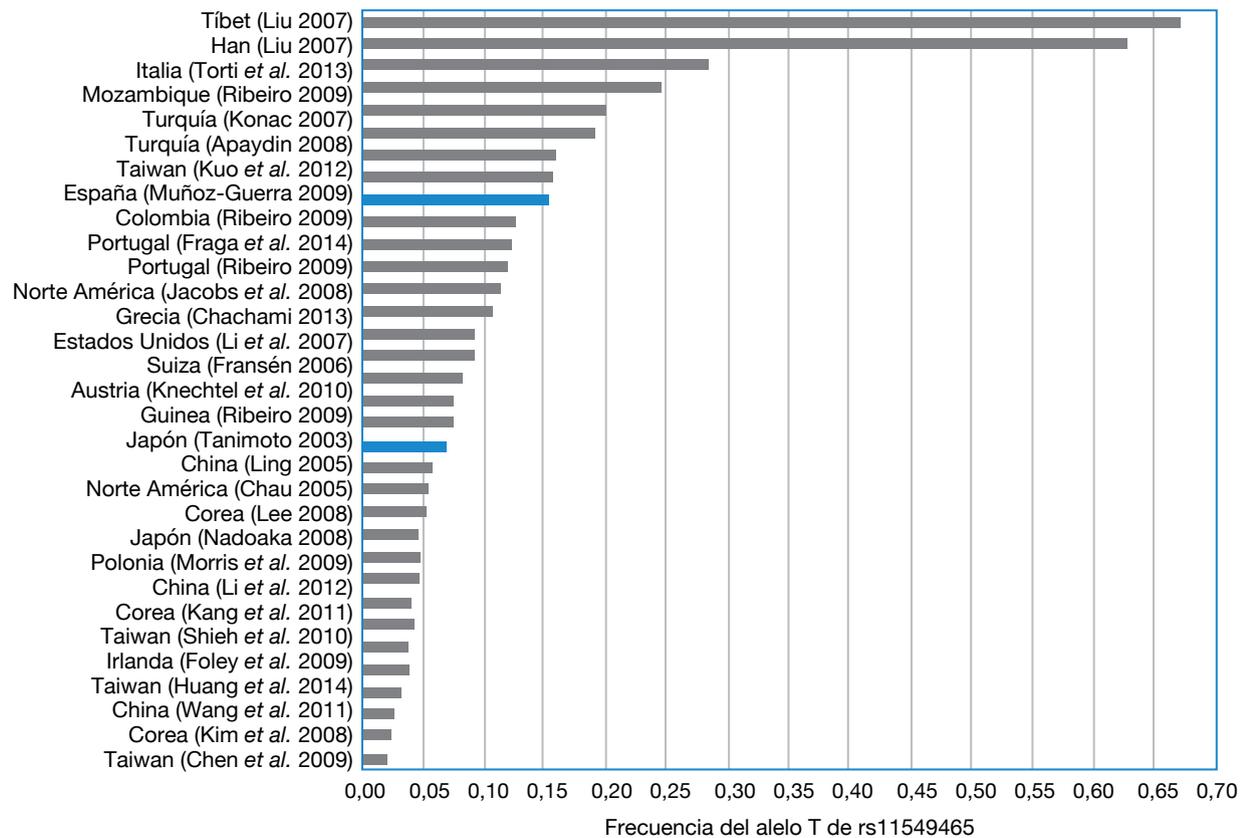


**Figura 2.** No se observaron diferencias en los niveles de lactato preoperatorio, intraoperatorio y post-operatorio en pacientes de cirugía cardiovascular programada portadores del alelo T de rs11549465. Se compararon 74 pacientes con genotipo CC con 10 pacientes con genotipo CT o TT. Fuente: Elaboración propia.

**Tabla 3.** Frecuencia del alelo T de rs11549465 de algunas poblaciones relevantes para este estudio.

Población	Frecuencia alelo T rs11549465	Cromosomas analizados	Índice de heterocigosidad	Fenotipo	Metodología genotipificación	Referencia
Colombiana	0.066 (n=84)	168	0.107	Cirugía cardiovascular	Secuenciación	Este estudio
Colombiana (Chocó y Antioquia)	0.151 (n=83)	166	0.133	Voluntarios sanos	RFLP	Ribeiro et al., 2009 (17)
España	0.155 (n=139)	278	0.194	Voluntarios sanos	RFLP	Muñoz-Guerra et al., 2009 (29)
Norteamérica	0.095 (n=909)	1 818	0.166	Infarto agudo de miocardio	Secuenciación	Hlatky et al., 2007 (30)
Japón	0.055 (n=110)	220	0.109	Voluntarios sanos	Secuenciación	Tanimoto et al., 2003 (31)
China	0.053 (n=104)	208	0.106	Voluntarios sanos	RFLP	Ling et al., 2005 (32)
Mujeres Coreanas	0.022 (n=102)	204	ND	Voluntarias sanas	Secuenciación	Kim et al., 2008 (33)
Tíbet	0.669 (n=86)	172	0.384	Atletas	RFLP	Liu et al., 2007 (19)

Fuente: Elaboración propia.



**Figura 3.** Frecuencia del alelo T de rs11549465 en voluntarios sanos de varias regiones del mundo. Solo se incluyó información de voluntarios sanos, excepto aquellos pacientes de cirugía cardiovascular programada de este estudio (34-54). El estudio antes realizado en personas colombianas y el presente están resaltados en negrilla.  
Fuente: Elaboración propia.

En otra investigación realizada en voluntarios sanos españoles, se halló una frecuencia de este alelo de 0.155 (IC95%: 0.117-0.202), la cual también difiere de modo significativo ( $p < 0.05$ ) con la presente, a pesar de la fuerte contribución española a la composición genética en Colombia (29) (Tabla 3).

Por otro lado, la frecuencia del alelo T de los pacientes de este estudio no tuvo diferencias significativas ( $p > 0.05$ ) frente a la de poblaciones de China, Japón y Corea (31-33). La principal excepción fueron personas del Tíbet, en las que este alelo es favorecido (0.668, IC95%: 0.595-0.735), gracias a la baja concentración de oxígeno que hay en la altura a la que habitan (19) (Tabla 3). En ese sentido, lo más probable es que la variación en la frecuencia del alelo T en las diferentes poblaciones sea producto de la selección natural en ambientes de gran altitud con bajos niveles de oxígeno.

Sin embargo, en una investigación sobre polimorfismos de HIF-1 $\alpha$  vinculados con las presentaciones clínicas iniciales de enfermedad coronaria aguda en pacientes norteamericanos (30), se halló una frecuencia del alelo T del polimorfismo rs1154946 de 0.095 (IC95%: 0.083-0.109) en aquellos que presentaron infarto agudo de miocardio (Tabla 3). Los resultados de este estudio demostraron que los pacientes con el alelo T tienen menos riesgo de desarrollar infarto agudo de miocardio en comparación con pacientes con enfermedad cardiovascular (angina estable) que no presentaron infartos (OR: 0.76, IC95%: 0.57-0.99). La frecuencia del alelo T en los pacientes con infarto del estudio mencionado no exhibió una diferencia significativa ( $p > 0.05$ ) frente a la de los pacientes de cirugía cardiovascular de la FCI (0.066, IC95%: 0.037-0.114). La baja frecuencia del alelo T en los pacientes de cirugía cardiovascular de la FCI y la alta proporción

de pacientes sometidos a cirugías como consecuencia de infartos de miocardio podrían reflejar la frecuencia del alelo T en este grupo de pacientes y no ser representativas de la población colombiana general. Sería conveniente realizar un estudio de casos y controles con el fin de determinar si el nivel de riesgo de enfermedad cardiovascular es afectado por la presencia del alelo T de este polimorfismo.

No hubo diferencias significativas en los niveles de hemoglobina y lactato entre los portadores del alelo T y el ancestral en la población de pacientes de cirugía cardiovascular de la FCI. Esto puede deberse a varios factores: primero, la gran diversidad de los pacientes manifestada en las características demográficas y clínicas que presentan un amplio rango de edades, índices de masa corporal y nivel de riesgo para la cirugía, lo que ocasiona una amplitud de la distribución de valores de hemoglobina y lactato observados y oculta diferencias menores entre los pacientes portadores del alelo T y el ancestral (Tabla 1). Segundo, el posible efecto en los niveles de hemoglobina y lactato causado por las considerables diferencias analizadas en este grupo de pacientes respecto a la severidad de sus patologías, la presencia de comorbilidades, el tipo de cirugía o cirugías que cada paciente requirió o el estado nutricional del mismo (Tabla 1).

Los resultados de este estudio sugieren que la genotipificación de rs11549465 en pacientes de cirugía cardiovascular no representa un método de estratificación de riesgo de anemia en este grupo. Si bien no se pudieron encontrar diferencias en los niveles de hemoglobina y lactato entre los pacientes con el alelo ancestral y el T, sí se pudo determinar la distribución del alelo T de rs11549465 en esta población, algo que no se había estudiado antes en este tipo de pacientes.

## Conflicto de intereses

Ninguno declarado por los autores.

## Financiación

El presente artículo fue financiado por la convocatoria 645 de 2014 “Jóvenes investigadores e innovadores” de Colciencias y la convocatoria interna de la Fundación Cardioinfantil - Instituto de Cardiología de 2015.

## Agradecimientos

A Consuelo Garavito, al Departamento de Investigaciones, al Grupo de Cardiología y al Laboratorio Clínico de la Fundación Cardioinfantil - Instituto de Cardiología por su apoyo en el desarrollo de este trabajo.

## Referencias

- The Society of Thoracic Surgeons. Adult Cardiac Surgery Database. Chicago: STS; 2010 [cited 2017 Jun 8]. Available from: <http://goo.gl/6FXOAZ>.
- Neal B, Chapman N, Patel A. Managing the global burden of cardiovascular disease. *Eur Hear J Suppl*. 2002;4(Suppl F):F2-6. <http://doi.org/bkszhq>.
- Covin R, O'Brien M, Grunwald G, Brimhall B, Sethi G, Walczak S, et al. Factors affecting transfusion of fresh frozen plasma, platelets, and red blood cells during elective coronary artery bypass graft surgery. *Arch Pathol Lab Med*. 2003;127(4):415-23.
- Chiavetta JA, Herst R, Freedman J, Axcell TJ, Wall AJ, van Rooy SC. A survey of red cell use in 45 hospitals in central Ontario, Canada. *Transfusion*. 1996;36(8):699-706. <http://doi.org/dbgt3b>.
- O'Connor E, Fraser JF. The interpretation of perioperative lactate abnormalities in patients undergoing cardiac surgery. *Anaesth Intensive Care*. 2012;40(4):598-603.
- Josephson CD, Glynn SA, Kleinman SH, Blajchman MA, State-of-the Science Symposium Transfusion Medicine Committee. A multidisciplinary “think tank”: the top 10 clinical trial opportunities in transfusion medicine from the National Heart, Lung, and Blood Institute-sponsored 2009 state-of-the-science symposium. *Transfusion*. 2011;51(4):828-41. <http://doi.org/fdmzmg>.
- Hébert PC, Wells G, Blajchman MA, Marshall J, Martin C, Pagliarello G, et al. A multicenter, randomized, controlled clinical trial of transfusion requirements in critical care. Transfusion Requirements in Critical Care Investigators, Canadian Critical Care Trials Group. *N Engl J Med*. 1999;340(6):409-17. <http://doi.org/dvfz32>.
- Torti L, Teofili L, Capodimonti S, Nuzzolo ER, Iachininoto MG, Massini G, et al. Hypoxia-inducible factor-1 $\alpha$ (Pro-582-Ser) polymorphism prevents iron deprivation in healthy blood donors. *Blood Transfus*. 2013;11(4):553-7. <http://doi.org/b8c8>.
- Semenza GL. Hypoxia-inducible factors in physiology and medicine. *Cell*. 2012;148(3):399-408. <http://doi.org/b8c9>.
- Semenza GL. Oxygen sensing, homeostasis, and disease. *N Engl J Med*. 2011;365(6):537-47. <http://doi.org/br6sxx>.
- Iyer NV, Kotch LE, Agani F, Leung SW, Laughner E, Wenger RH, et al. Cellular and developmental control of O<sub>2</sub> homeostasis by hypoxia-inducible factor 1 alpha. *Genes Dev*. 1998;12(2):149-62. <http://doi.org/ds9kwt>.
- Huang CJ, Lian SL, Hou MF, Chai CY, Yang YH, Lin SF, et al. SNP 1772 C>T of HIF-1 $\alpha$  gene associates with breast cancer risk in a Taiwanese population. *Cancer Cell Int*. 2014;14(1):87. <http://doi.org/b8db>.
- Ye Y, Wang M, Hu S, Shi Y, Zhang X, Zhou Y, et al. Hypoxia-inducible factor-1 $\alpha$ C1772T polymorphism and cancer risk: a meta-analysis including 18,334 subjects. *Cancer Invest*. 2014;32(4):126-35. <http://doi.org/b8dc>.
- Wu F, Zhang J, Liu Y, Zheng Y, Hu N. HIF1 $\alpha$  genetic variants and protein expressions determine the response to platinum based chemotherapy and clinical outcome in patients with advanced NSCLC. *Cell Physiol Biochem*. 2013;32(6):1566-76. <http://doi.org/b8dd>.
- Yang X, Zhang C, Zhu HC, Qin Q, Zhao LJ, Liu J, et al. HIF-1 $\alpha$  P582S and A588T polymorphisms and digestive system cancer risk-a meta-analysis. *Tumour Biol*. 2014;35(3):2825-30. <http://doi.org/f5wbx4>.
- McPhee JS, Perez-Schindler J, Degens H, Tomlinson D, Hennis P, Baar K, et al. HIF1A P582S gene association with endurance training responses in young women. *Eur J Appl Physiol*. 2011;111(9):2339-47. <http://doi.org/cfkrkr>.
- Ribeiro AL, Correia J, Ribeiro V. Ethnic variability of HIF-1 $\alpha$  polymorphisms. *Cancer Biomark*. 2009;5(6):273-7. <http://doi.org/b8df>.
- Chen MK, Chiou HL, Su SC, Chung TT, Tseng HC, Tsai HT, et al. The association between hypoxia inducible factor-1 $\alpha$  gene polymorphisms and increased susceptibility to oral cancer. *Oral Oncol*. 2009;45(12):e222-6. <http://doi.org/fv42f9>.
- Liu K, Sun X, Wang S, Hu B. [Association between polymorphisms of HIF-1 $\alpha$  C1772T and G1790A and hypoxic acclimation in high altitude in Tibetans]. *Sheng Wu Yi Xue Gong Cheng Xue Za Zhi*. 2007;24(3):654-8.
- Roques F, Nashef SA, Michel P, Gauducheau E, de Vincentiis C, Baudet E, et al. Risk factors and outcome in European cardiac surgery: analysis of the EuroSCORE multinational database of 19030 patients. *Eur J Cardiothorac Surg*. 1999;15(6):816-22. <http://doi.org/fhjhx8>.
- Asociación Médica Mundial. Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial. Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos. Fortaleza: 64.a Asamblea General de la AMM; 2013 [cited 2017 Jul 3]. Available from: <https://goo.gl/SSm0WS>.
- Sanger F, Coulson AR. A rapid method for determining sequences in DNA by primed synthesis with DNA polymerase. *J Mol Biol*. 1975;94(3):441-8. <http://doi.org/c47dhv>.
- Smith LK. HLA typing by direct DNA sequencing. *Methods Mol Biol*. 2012;882:67-86. <http://doi.org/f349fv>.
- Rodriguez S, Gaunt TR, Day IN. Hardy-Weinberg equilibrium testing of biological ascertainment for Mendelian randomization studies. *Am J Epidemiol*. 2008;169(4):505-14. <http://doi.org/b72tht>.
- Xunta de Galicia. EPIDAT 4.1. La Coruña: Consellería de Sanidade y Servicio Gallego de Salud; 2014 [cited 2015 Mar 27]. Available from: <http://goo.gl/ckZ9ta>.
- Bravo ML, Valenzuela CY, Arcos-Burgos OM. Polymorphisms and phyletic relationships of the Paisa community from Antioquia (Colombia). *Gene Geogr*. 1996;10(1):11-7.
- Carvajal-Carmona LG, Soto ID, Pineda N, Ortíz-Barrientos D, Duque C, Ospina-Duque J, et al. Strong Amerind/white sex bias and a possible Sephardic contribution among the founders of a population in northwest Colombia. *Am J Hum Genet*. 2000;67(5):1287-95. <http://doi.org/d3wd7x>.
- Lizarralde MJ. Estudio genético poblacional de dos poblaciones afrocolombianas de Chocó y Cauca y una población “blanca” de Córdoba mediante el uso de retrotransposones de la familia humana TA (Line-1). [Tesis]. Bogotá D.C. Pontificia Universidad Javeriana; 2002.
- Muñoz-Guerra MF, Fernández-Contreras ME, Moreno AL, Martín ID, Herráez B, Gamallo C. Polymorphisms in the hypoxia inducible factor 1-alpha and the impact on the prognosis of early stages of oral cancer. *Ann Surg Oncol*. 2009;16(8):2351-8. <http://doi.org/czj6nn>.
- Hlatky MA, Quertermous T, Boothroyd DB, Priest JR, Glassford AJ, Myers RM, et al. Polymorphisms in hypoxia inducible factor 1 and the initial clinical presentation of coronary disease. *Am Heart J*. 2007;154(6):1035-42. <http://doi.org/bgstr5g>.

31. Tanimoto K, Yoshiga K, Eguchi H, Kaneyasu M, Ukon K, Kumazaki T, *et al.* Hypoxia-inducible factor-1 $\alpha$  polymorphisms associated with enhanced transactivation capacity, implying clinical significance. *Carcinogenesis*. 2003;24(11):1779-83. <http://doi.org/d8n2qd>.
32. Ling TS, Shi RH, Zhang GX, Zhu H, Yu LZ, Ding XF. Common single nucleotide polymorphism of hypoxia-inducible factor-1 $\alpha$  and its impact on the clinicopathological features of esophageal squamous cell carcinoma. *Chin J Dig Dis*. 2005;6(4):155-8. <http://doi.org/fd3nhz>.
33. Kim HO, Jo YH, Lee J, Lee SS, Yoon KS. The C1772T genetic polymorphism in human HIF-1 $\alpha$  gene associates with expression of HIF-1 $\alpha$  protein in breast cancer. *Oncol Rep*. 2008;20(5):1181-7.
34. Konac E, Onen HI, Metindir J, Alp E, Biri AA, Ekmekci A. An investigation of relationships between hypoxia-inducible factor-1 $\alpha$  gene polymorphisms and ovarian, cervical and endometrial cancers. *Cancer Detect Prev*. 2007;31(2):102-9. <http://doi.org/bp2pp6>.
35. Apaydin I, Konac E, Onen HI, Akbaba M, Tekin E, Ekmekci A. Single nucleotide polymorphisms in the hypoxia-inducible factor-1 $\alpha$  (HIF-1 $\alpha$ ) gene in human sporadic breast cancer. *Arch Med Res*. 2008;39(3):338-45. <http://doi.org/cz3w4z>.
36. Kuo WH, Shih CM, Lin CW, Cheng WE, Chen SC, Chen W, *et al.* Association of hypoxia inducible factor-1 $\alpha$  polymorphisms with susceptibility to non-small-cell lung cancer. *Transl Res*. 2012;159(1):42-50. <http://doi.org/fs636c>.
37. Fraga A, Ribeiro R, Príncipe P, Lobato C, Pina F, Maurício J, *et al.* The HIF1A functional genetic polymorphism at locus +1772 associates with progression to metastatic prostate cancer and refractoriness to hormonal castration. *Eur J Cancer*. 2014;50(2):359-65. <http://doi.org/f2pgxw>.
38. Jacobs EJ, Hsing AW, Bain EB, Stevens VL, Wang Y, Chen J, *et al.* Polymorphisms in angiogenesis-related genes and prostate cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2008;17(4):972-7. <http://doi.org/d5h6ct>.
39. Chachami G, Kalousi A, Papatheodorou L, Lyberopoulou A, Nasikas V, Tanimoto K, *et al.* An association study between hypoxia inducible factor-1 $\alpha$  (HIF-1 $\alpha$ ) polymorphisms and osteonecrosis. *PLoS One*. 2013;8(11):e79647. <http://doi.org/b8dm>.
40. Li H, Bublely GJ, Balk SP, Gaziano JM, Pollak M, Stampfer MJ, *et al.* Hypoxia-inducible factor-1 $\alpha$  (HIF-1 $\alpha$ ) gene polymorphisms, circulating insulin-like growth factor binding protein (IGFBP)-3 levels and prostate cancer. *Prostate*. 2007;67(12):1354-61. <http://doi.org/fjq88r>.
41. Fransén K, Fenech M, Fredrikson M, Dabrosin C, Söderkvist P. Association between ulcerative growth and hypoxia inducible factor-1 $\alpha$  polymorphisms in colorectal cancer patients. *Mol Carcinog*. 2006;45(11):833-40. <http://doi.org/cpffnt>.
42. Knechtel G, Szkandera J, Stotz M, Hofmann G, Langsenlehner U, Krippel P, *et al.* Single nucleotide polymorphisms in the hypoxia-inducible factor-1 gene and colorectal cancer risk. *Mol Carcinog*. 2010;49(9):805-9. <http://doi.org/dz37kr>.
43. Yamada N, Horikawa Y, Oda N, Iizuka K, Shihara N, Kishi S, *et al.* Genetic variation in the hypoxia-inducible factor-1 $\alpha$  gene is associated with type 2 diabetes in Japanese. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90(10):5841-7. <http://doi.org/d7fqbd>.
44. Ferreira RC, Ianni BM, Abel LC, Buck P, Mady C, Kalil J, *et al.* Increased plasma levels of tumor necrosis factor- $\alpha$  in asymptomatic "indeterminate" and Chagas disease cardiomyopathy patients. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2003;98(3):407-12. <http://doi.org/btv5wv>.
45. Percy MJ, Mooney SM, McMullin MF, Flores A, Lappin TRJ, Lee FS. A common polymorphism in the oxygen-dependent degradation (ODD) domain of hypoxia inducible factor-1 $\alpha$  (HIF-1 $\alpha$ ) does not impair Pro-564 hydroxylation. *Mol Cancer*. 2003;2:31. <http://doi.org/ctq92z>.
46. Chau CH, Permenter MG, Steinberg SM, Retter AS, Dahut WL, Price DK, *et al.* Polymorphism in the hypoxia-inducible factor 1 $\alpha$  gene may confer susceptibility to androgen-independent prostate cancer. *Cancer Biol Ther*. 2005;4(11):1222-5. <http://doi.org/bq65kx>.
47. Lee JY, Choi JY, Lee KM, Park SK, Han SH, Noh DY, *et al.* Rare variant of hypoxia-inducible factor-1 $\alpha$  (HIF-1A) and breast cancer risk in Korean women. *Clin Chim Acta*. 2008;389(1-2):167-70. <http://doi.org/d2rxhv>.
48. Nadaoka J, Horikawa Y, Saito M, Kumazawa T, Inoue T, Narita S, *et al.* Prognostic significance of HIF-1 $\alpha$  polymorphisms in transitional cell carcinoma of the bladder. *Int J Cancer*. 2008;122(6):1297-302. <http://doi.org/df34c2>.
49. Morris MR, Hughes DJ, Tian YM, Ricketts CJ, Lau KW, Gentle D, *et al.* Mutation analysis of hypoxia-inducible factors HIF1A and HIF2A in renal cell carcinoma. *Anticancer Res*. 2009;29(11):4337-43.
50. Li P, Cao Q, Shao PF, Cai HZ, Zhou H, Chen JW, *et al.* Genetic polymorphisms in HIF1A are associated with prostate cancer risk in a Chinese population. *Asian J Androl*. 2012;14(6):864-9. <http://doi.org/f4c3z5>.
51. Kang MJ, Jung SA, Jung JM, Kim SE, Jung HK, Kim TH, *et al.* Associations between single nucleotide polymorphisms of MMP2, VEGF, and HIF1A genes and the risk of developing colorectal cancer. *Anticancer Res*. 2011;31(2):575-84.
52. Shieh TM, Chang KW, Tu HF, Shih YH, Ko SY, Chen YC, *et al.* Association between the polymorphisms in exon 12 of hypoxia-inducible factor-1 $\alpha$  and the clinicopathological features of oral squamous cell carcinoma. *Oral Oncol*. 2010;46(9):e47-53. <http://doi.org/czfqgg>.
53. Foley R, Marignol L, Thomas AZ, Cullen IM, Perry AS, Tewari P, *et al.* The HIF-1 $\alpha$  C1772T polymorphism may be associated with susceptibility to clinically localised prostate cancer but not with elevated expression of hypoxic biomarkers. *Cancer Biol Ther*. 2009;8(2):118-24. <http://doi.org/dkqvbt>.
54. Wang X, Liu Y, Ren H, Yuan Z, Li S, Sheng J, *et al.* Polymorphisms in the hypoxia-inducible factor-1 $\alpha$  gene confer susceptibility to pancreatic cancer. *Cancer Biol Ther*. 2011;12(5):383-7. <http://doi.org/bpthvv>.