

## Rol del ARN largo no codificante en el desarrollo de enfermedades cardiovasculares en adultos

### *Role of long non-coding RNA in the development of cardiovascular diseases in adults*

**Lenin Daniel Barba Alarcón\***  
Universidad Técnica de Ambato  
Ambato - Ecuador  
lbarba0841@uta.edu.ec  
https://orcid.org/0009-0000-6845-5683

**Carmen Variña Barba-Guzman**  
Universidad Técnica de Ambato  
Ambato - Ecuador  
cv.barba@uta.edu.ec  
https://orcid.org/0000-0001-9237-295X

\*Correspondencia:  
lbarba0841@uta.edu.ec

#### Cómo citar este artículo:

Barba, L., & Barba-Guzman, C. (2026). Rol del ARN largo no codificante en el desarrollo de enfermedades cardiovasculares en adultos. *Esprint Investigación*, 5(1), 464-480. <https://doi.org/10.61347/ei.v5i1.262>

**Recibido:** 23 de enero de 2026  
**Aceptado:** 27 de febrero de 2026  
**Publicado:** 4 de marzo de 2026

**Resumen:** Los ARN largos no codificantes (*lncRNAs*) emergen como reguladores maestros en la fisiopatología de las enfermedades cardiovasculares (ECV), las cuales constituyen la principal causa de mortalidad a nivel mundial y en Ecuador. El objetivo de esta revisión es analizar y sintetizar los mecanismos moleculares y fisiopatológicos mediante los cuales los *lncRNAs* contribuyen al desarrollo y progresión de las ECV. Se realizó una revisión bibliográfica sistematizada en las bases de datos PubMed, Scopus y Web of Science, considerando publicaciones de los últimos cinco años. Se sintetiza su papel en procesos críticos como la inflamación, el estrés oxidativo, la fibrosis y la remodelación vascular. Los resultados evidencian que los *lncRNAs* modulan ECV específicas a través de mecanismos epigenéticos y postranscripcionales: en hipertensión arterial, *MALAT1* (inducido por alto consumo de sodio) suprime defensas antioxidantes mediante la vía Keap1/Nrf2 y promueve la inflamación, mientras *lnc-Ang362* activa NF-κB; en aterosclerosis, *ANRIL* (locus 9p21) actúa como “esponja” de microARNs (miR-199a, miR-125a) e impulsa la proliferación celular; en infarto agudo de miocardio, *MIAT* y *WISPER* inducen fibrosis cardíaca a través de la activación de TGF-β y PLOD2, mientras *CARL* protege la función mitocondrial; en insuficiencia cardíaca, *CHRF* y *CHAER* desregulan vías hipertróficas como NF-κB y mTOR. Su expresión diferencial en tejidos y fluidos corporales los posiciona como biomarcadores prometedores, y su aplicación en estrategias terapéuticas incluido el silenciamiento mediante oligonucleótidos anti sentido o la restauración con vectores virales muestra un potencial preclínico significativo. No obstante, su traslación clínica enfrenta desafíos, entre ellos su multifuncionalidad dependiente del contexto biológico, la limitada homologación entre modelos animales y humanos y las dificultades técnicas asociadas a su cuantificación y estandarización.

**Palabras clave:** ARN largo no codificante, biomarcadores, enfermedades cardiovasculares, lncRNA, objetivos terapéuticos.

**Abstract:** Long non-coding RNAs (*lncRNAs*) have emerged as master regulators in the pathophysiology of cardiovascular diseases (CVDs), which represent the leading cause of mortality worldwide and in Ecuador. The objective of this review is to analyze and synthesize the molecular and pathophysiological mechanisms through which *lncRNAs* contribute to the development and progression of CVDs. A systematized literature review was conducted using the PubMed, Scopus, and Web of Science databases, including publications from the last five years. Their role in critical processes such as inflammation, oxidative stress, fibrosis, and vascular remodeling is summarized. The findings indicate that *lncRNAs* modulate specific CVDs through epigenetic and post-transcriptional mechanisms: in arterial hypertension, *MALAT1* (induced by high sodium intake) suppresses antioxidant defenses via the Keap1/Nrf2 pathway and promotes inflammation, whereas *lnc-Ang362* activates NF-κB; in atherosclerosis, *ANRIL* (locus 9p21) acts as a microRNA “sponge” (miR-199a, miR-125a) and promotes cellular proliferation; in acute myocardial infarction, *MIAT* and *WISPER* induce cardiac fibrosis through activation of TGF-β and PLOD2, while *CARL* preserves mitochondrial function; in heart failure, *CHRF* and *CHAER* dysregulate hypertrophic pathways such as NF-κB and mTOR. Their differential expression in tissues and body fluids positions them as promising biomarkers, and their application in therapeutic strategies, including silencing with antisense oligonucleotides or restoration using viral vectors—demonstrates significant preclinical potential. However, clinical translation remains challenging due to their context-dependent multifunctionality, limited cross-species homology between animal models and humans, and technical difficulties associated with their quantification and standardization.

**Keywords:** Biomarkers, cardiovascular diseases, lncRNA, long non-coding RNA, therapeutic targets.

**Copyright:** Derechos de autor 2026 Lenin Daniel Barba Alarcón, Carmen Variña Barba-Guzman.



Esta obra está bajo una licencia internacional Creative Commons Atribución-NonComercial 4.0.

## 1. Introducción

Las enfermedades cardiovasculares (ECV) representan una de las principales causas de morbilidad y mortalidad a nivel mundial y constituyen la primera causa de muerte en Ecuador, según datos del Instituto Nacional de Estadísticas y Censos correspondientes al año 2023. Este grupo de patologías afecta al corazón y a los vasos sanguíneos, comprometiendo funciones esenciales como la irrigación tisular y el transporte de oxígeno y nutrientes (Naula, 2023). Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), las ECV son responsables de aproximadamente 17,9 millones de muertes cada año, lo que equivale al 32 % de todas las muertes globales (Organización Mundial de la Salud [OMS], 2021).

Dentro de este grupo se incluyen enfermedades coronarias como la angina de pecho y el infarto agudo de miocardio, enfermedades cerebrovasculares, hipertensión arterial, insuficiencia cardíaca, miocardiopatías, valvulopatías, arritmias y tromboembolismo venoso.

La mayoría de las ECV comparten procesos fisiopatológicos comunes, caracterizados por disfunción endotelial secundaria a alteraciones en la regulación del tono vascular y la homeostasis; inflamación crónica derivada de la respuesta persistente al daño tisular y al estrés oxidativo; formación de placas ateroscleróticas por depósito de lípidos, células espumosas y colágeno en la pared arterial; trombosis; y activación del sistema neurohormonal (Boffa & Koschinsky, 2024).

A pesar de los avances en el diagnóstico y tratamiento, la complejidad de los mecanismos moleculares subyacentes continúa siendo objeto de intensa investigación. En este contexto, los ARN largos no codificantes (*lncRNAs*, por sus siglas en inglés), definidos como transcritos de más de 200 nucleótidos que no codifican proteínas, han sido reconocidos como reguladores fundamentales en diversos procesos biológicos, incluido el desarrollo y la progresión de las ECV.

Inicialmente considerados “ruido transcripcional”, actualmente se reconoce su implicación en procesos como la apoptosis, la inflamación, la angiogénesis, el metabolismo lipídico, la regulación de la proliferación celular y el daño vascular, lo que los posiciona como elementos clave en la comprensión de la fisiopatología cardiovascular (Gluba-Sagr et al., 2024). Los *lncRNAs* son predominantemente transcritos a bajos niveles por la ARN polimerasa II y presentan una expresión específica a nivel celular y tisular, con respuestas dinámicas frente a estímulos como la isquemia y la inflamación.

Los *lncRNAs* ejercen funciones diversas mediante mecanismos no mutuamente excluyentes. Entre ellos se incluyen el reclutamiento de complejos modificadores de cromatina para activar o silenciar genes (modulación epigenética y transcripcional), la actuación como “esponjas” de microARNs, la interacción con proteínas que influyen en su estabilidad, localización y actividad, la regulación de la estabilidad del ARNm mediante la formación de dúplex y la participación en la organización de dominios nucleares que condicionan la expresión génica a mayor escala.

Estos mecanismos explican cómo un único *lncRNA* puede influir en múltiples procesos celulares complejos. Estudios recientes han identificado diversos *lncRNAs* implicados en la fisiopatología cardiovascular, como *MALAT1*, asociado a angiogénesis, inflamación endotelial y remodelado vascular; *GAS5*, descrito como regulador multifacético en procesos ateroscleróticos e inflamatorios; y *NORAD*, *ANRIL* y *LIPCAR*, vinculados al remodelado vascular y al valor pronóstico (Ma et al., 2023).

En este contexto, el presente artículo tiene como objetivo analizar de manera integral el papel de los ARN largos no codificantes (*lncRNAs*) en la fisiopatología, desarrollo y progresión de las enfermedades cardiovasculares, a partir de una síntesis crítica de la evidencia científica disponible sobre sus mecanismos de regulación epigenética, transcripcional y postranscripcional, así como sobre su potencial diagnóstico y terapéutico.

Para ello, se propone describir los principales mecanismos moleculares mediante los cuales las *lncRNAs* modulan la expresión génica en el sistema cardiovascular; identificar aquellos asociados con hipertensión arterial, aterosclerosis, infarto agudo de miocardio e insuficiencia cardíaca, analizando su participación en procesos como inflamación, estrés oxidativo, fibrosis y remodelado vascular.

Asimismo, se busca evaluar su utilidad como biomarcadores diagnósticos y pronósticos en el ámbito de las enfermedades cardiovasculares, considerando la solidez y consistencia de la evidencia disponible. Finalmente, se examina el potencial de las estrategias terapéuticas dirigidas a *lncRNAs*, junto con los principales desafíos científicos y clínicos que deben superarse para su adecuada traslación a la práctica médica.

## 2. Metodología

Se realizó una búsqueda exhaustiva en bases de datos científicas como PubMed, Scopus y Web of Science, utilizando términos clave como “*long non-coding RNA*”, “*lncRNA*”, “*cardiovascular diseases*”, “*biomarkers*” y “*therapeutic targets*”. La estrategia de búsqueda empleada fue la siguiente: (“*long non-coding RNA*” OR “*lncRNA*”) AND (“*cardiovascular disease*” OR “*heart disease*” OR “*cardiac disorder*” OR “*cardiovascular disorders*”) AND (“*adult population*” OR *adults*) NOT (“*child*” OR “*infant*” OR “*newborn*”).

Se incluyeron artículos en inglés y español, con un período de búsqueda comprendido entre abril de 2025 y septiembre de 2025. Los criterios de inclusión fueron: artículos publicados en los últimos cinco años; estudios realizados en población adulta; investigaciones en pacientes con diagnóstico establecido de enfermedades cardiovasculares como hipertensión arterial, cardiopatía isquémica e insuficiencia cardíaca; y estudios que incluyeran población sana y evaluaran la expresión de *lncRNA* como factor de riesgo o biomarcador.

Como criterios de exclusión, se consideraron estudios realizados exclusivamente en animales, investigaciones en población menor de 18 años y trabajos centrados en enfermedades distintas a las cardiovasculares.

Se identificaron inicialmente 247 registros en las bases de datos: 112 en PubMed, 83 en Scopus y 52 en Web of Science. Tras la eliminación de 61 duplicados, quedaron 186 registros para el cribado. Durante la revisión de títulos y resúmenes, se excluyeron 118 estudios por no abordar directamente las enfermedades cardiovasculares (n = 47), no centrarse en *lncRNAs* como eje principal (n = 39), ser exclusivamente descriptivos sin análisis mecanístico o clínico relevante (n = 21) o no ser artículos originales o presentar información insuficiente (n = 11). En consecuencia, 68 estudios fueron seleccionados para evaluación a texto completo.

Posteriormente, se excluyeron 26 artículos por falta de relación directa con mecanismos moleculares en enfermedades cardiovasculares (n = 9), evidencia insuficiente para análisis comparativo (n = 7), redundancia con revisiones más actualizadas (n = 6) y acceso incompleto o limitaciones metodológicas significativas (n = 4). Finalmente, se incluyeron 42 estudios en la síntesis cualitativa, garantizando la coherencia metodológica y la pertinencia temática del análisis.

## 3. Resultados

El ácido ribonucleico (ARN) es una biomolécula fundamental en los procesos de expresión y regulación génica. A diferencia del ADN, el ARN es una cadena simple de nucleótidos capaz de adoptar diversas conformaciones estructurales y desempeñar múltiples funciones intracelulares (Haseltine et al., 2024).

Históricamente, el ARN se asoció únicamente con la síntesis de proteínas a través del ARN mensajero (ARNm), generado mediante el proceso de transcripción a partir del ADN (Bridges et al., 2021).

El ARN no traducido se denomina ARN no codificante (ncARN), el cual se clasifica según su longitud en ARN no codificante corto y ARN no codificante largo. Los ncARN cortos incluyen el ARN asociado a proteínas PIWI, el ARN interferente pequeño (*siARN*) y el microARN (*miARN*). Por su parte, el ARN largo no codificante (*long non-coding RNA, lncRNA*) se define como una clase amplia y heterogénea de moléculas con una longitud mayor a 200 nucleótidos (Bridges et al., 2021).

Según la base de datos NONCODE, existen 96.411 genes de *lncRNA* y 173.112 transcritos, con 13.191 asociaciones respaldadas experimentalmente entre *lncRNA* y diversas enfermedades, incluidas las enfermedades cardiovasculares (ECV) (Le & Nhu, 2023). Esta evidencia respalda la relevancia biológica y clínica de los *lncRNAs* como reguladores clave en la fisiopatología cardiovascular.

La desregulación de los *lncRNAs* se ha asociado con el desarrollo de aterosclerosis, infarto agudo de miocardio, hipertrofia y remodelado cardíaco, hipertensión arterial e insuficiencia cardíaca, lo que sugiere su potencial como biomarcadores y dianas terapéuticas (Statello et al., 2021).

### Clasificación y funciones moleculares

Los *lncRNAs* se clasifican en función de su ubicación genómica en relación con los genes codificantes de proteínas. En este contexto, se distinguen las siguientes categorías:

1. **LncRNAs intergénicos:** se localizan en regiones del genoma que no se superponen con genes codificantes de proteínas. Son transcritos a partir de regiones intergénicas y pueden actuar como reguladores independientes de la expresión génica.
2. **LncRNAs intrónicos:** se derivan de secuencias intrónicas de genes codificantes de proteínas y desempeñan funciones en la regulación del procesamiento del ARN y la expresión génica.
3. **LncRNAs sentido:** se transcriben en la misma dirección (sentido) que un gen codificante de proteínas. Pueden superponerse con el gen codificante o extenderse más allá de sus límites.
4. **LncRNAs antisentido:** se transcriben en la hebra opuesta (antisentido) de un gen codificante de proteínas. Pueden superponerse parcial o completamente con el gen codificante y regular la expresión a nivel transcripcional o postranscripcional.
5. **LncRNAs bidireccionales:** son transcritos a partir del mismo promotor que un gen codificador de proteínas, pero en la dirección opuesta (Bridges et al., 2021; Mattick et al., 2023).

### Funciones biológicas en la expresión génica

Los *lncRNAs* se expresan durante la diferenciación celular y el desarrollo, donde participan en la regulación del ciclo celular, la impronta genética y la reprogramación de células madre. Sus principales funciones incluyen la regulación epigenética, la remodelación de la cromatina y el control del metabolismo proteico. Pueden actuar a nivel transcripcional y postranscripcional, tanto en *cis* como en *trans*, y desempeñar funciones como moléculas señalizadoras (Zhang et al., 2019).

Los *lncRNAs* regulan la expresión génica de manera positiva o negativa a través de múltiples mecanismos. Mediante su interacción con ADN, ARN y proteínas, modulan la estructura de la cromatina, la transcripción de genes vecinos y distantes, así como procesos de empalme (*splicing*), estabilidad y traducción del ARN (Statello et al., 2021).

La diversidad funcional de los *lncRNAs* depende en gran medida de su localización subcelular. En el núcleo, actúan como guías o andamios que reclutan complejos modificadores de la cromatina, regulando la transcripción génica de manera específica. En el citoplasma, ejercen funciones postranscripcionales, incluyendo la actuación como “esponjas” de *miARNs*, lo que evita la inhibición de ARNm específicos y modula la síntesis proteica.

Asimismo, algunos *lncRNAs* se asocian a ribosomas e influyen en la eficiencia de la traducción, mientras que otros se localizan en organelos como mitocondrias o retículo endoplasmático, participando en la regulación metabólica y la homeostasis energética. A continuación, se describen los principales mecanismos regulatorios.

### Control de la cromatina y regulación epigenética

Los *lncRNAs* interactúan con mecanismos clave como la metilación del ADN. En este proceso, la ADN metiltransferasa DNMT1 puede asociarse con *lncRNAs* para modificar patrones de metilación en loci específicos. Además, participan en el reclutamiento y regulación de complejos modificadores de histonas como los complejos represivos Polycomb PRC1 y PRC2, responsables de catalizar marcas epigenéticas como la metilación de la histona H3 en lisina 27 (H3K27), asociada a represión génica.

También intervienen en la organización tridimensional de la cromatina, influyendo en la formación de bucles cromosómicos y en la arquitectura global del genoma (Bridges et al., 2021; Crespi, 2023; Statello et al., 2021).

### Interacciones directas entre *lncRNAs* y ADN

Los *lncRNAs* pueden formar estructuras híbridas con el ADN que influyen en la accesibilidad cromatínica. Estas interacciones incluyen la formación de triples hélices (*triplexes*) y *R-loops*. La formación de estas estructuras se considera un mecanismo extendido y relevante para la actividad reguladora de numerosos *lncRNAs*.

Los *triplexes* pueden mediar tanto la activación como la represión génica. Por su parte, los *R-loops*, generados por la hibridación de ARN con una hebra de ADN, constituyen estructuras transitorias que funcionan como centros regulatorios. Diversos *lncRNAs* modulan la expresión génica en este contexto con la participación de proteínas específicas (Statello et al., 2021).

Estas estructuras permiten a los *lncRNAs* actuar como reguladores locales (*cis*) o distales (*trans*), evidenciando su versatilidad en procesos como la proliferación celular, la respuesta al estrés y la reparación del ADN (Herman et al., 2022; Zhang et al., 2021).

### Regulación de la transcripción

La posición relativa entre los *lncRNAs* y los genes vecinos constituye un determinante clave de su relación regulatoria. La transcripción de *lncRNAs* en orientación antisentido y bidireccional se ha conservado evolutivamente, lo que sugiere un papel adaptativo en la regulación dependiente del contexto (Aliperti et al., 2021).

Se han descrito dos mecanismos regulatorios principales no excluyentes: (1) el transcrito de *lncRNA* puede regular loci vecinos; y (2) el proceso de transcripción o *splicing* del *lncRNA* puede modificar el estado de la cromatina e influir en la expresión génica adyacente.

Los *lncRNAs* pueden actuar como activadores o represores transcripcionales. Pueden promover la activación de vías como la de TGF- $\beta$  mediante la cooperación con factores de transcripción, o bien

interferir con la maquinaria transcripcional actuando como cofactores represores y modulando la expresión de genes específicos (Ferrer & Dimitrova, 2024; Sharma et al., 2024).

### Regulación postranscripcional

Los *lncRNAs* participan en procesos como el *splicing* alternativo, la edición de ARN, la traducción de proteínas, el transporte de ARN y la interacción con miARNs, mecanismos fundamentales para la diversificación funcional de los genes y la regulación de procesos biológicos (Herman et al., 2022).

Pueden interactuar con proteínas de unión a ARN (*RBP*s) y factores de *splicing* como las proteínas SR y hnRNPs para regular el *splicing* alternativo de ARNm. Actúan como ARN endógenos competitivos (*ceARNs*), secuestrando miARNs para evitar que regulen sus ARNm diana.

Algunos *lncRNAs* contienen secuencias que pueden procesarse para generar miARNs o *siARNs*. Regulan la estabilidad del ARNm, promoviendo su degradación o protegiéndolo de la misma. Además, participan en la metilación del ARNm en residuos de adenosina, lo que influye en la estabilidad y traducción del ARN (Aliperti et al., 2021b; Núñez-Martínez & Recillas-Targa, 2022).

Aunque tradicionalmente se consideran no codificantes, algunos *lncRNAs* contienen pequeños marcos de lectura (*ORFs*) que codifican péptidos funcionales (Han & Yang, 2021; Xing et al., 2021).

### Regulación de la traducción

*lncRNAs* como *lincRNA-p21* y *GAS5* son reguladores versátiles que participan en la represión y activación de la traducción de proteínas. Interactúan con la maquinaria translacional y pueden reclutar factores represores o facilitadores, modulando su dinámica en respuesta a señales celulares y condiciones de estrés.

Estos mecanismos permiten a los *lncRNAs* modular la expresión génica a nivel postranscripcional, influyendo en procesos biológicos como la proliferación celular y la apoptosis (Statello et al., 2021; Zhang et al., 2024).

### Modificaciones postraduccionales

Los *lncRNAs* actúan como moduladores en las modificaciones postraduccionales, añadiendo una capa adicional de regulación en las vías de señalización celular. Regulan la fosforilación, la ubiquitinación y la acetilación de proteínas.

Estas modificaciones funcionan como un “código químico” que integra señales con la respuesta celular (Karakas & Ozpolat, 2021).

**Tabla 1**

*Mecanismos de acción de los lncRNAs*

Mecanismo funcional	Descripción
Control de la cromatina / regulación epigenética	Los <i>lncRNAs</i> reclutan metiltransferasas y complejos de modificación de histonas para alterar patrones de metilación del ADN o de histonas (como H3K27) y modular la estructura de la cromatina a escala cromosómica.
Interacciones directas entre lncRNA y ADN	Forman híbridos ARN-ADN ( <i>R-loops</i> ) o <i>triplexes</i> ARN-ADN que modifican la accesibilidad cromatínica y regulan la expresión génica local o distante ( <i>cis</i> o <i>trans</i> ).

---

Regulación de la transcripción	Pueden regular genes vecinos o lejanos, ya sea mediante el transcrito <i>per se</i> o el proceso de su transcripción/ <i>splicing</i> , funcionando como activadores o represores de la transcripción.
Regulación postranscripcional	Participan en el <i>splicing</i> alternativo, en el transporte de ARN, en la interacción con miARNs (como <i>ceARNs</i> ), en la regulación de la estabilidad del ARNm o incluso en modificaciones del mismo ARN (ej., metilación).
Regulación de la traducción	Algunos <i>lncRNAs</i> regulan la traducción de proteínas al interactuar con la maquinaria traduccional o al regular la entrada de ARNm en los ribosomas.
Modificaciones postraducción	Los <i>lncRNAs</i> pueden influir indirectamente en la fosforilación, la ubiquitinación o la acetilación de proteínas clave, modulando rutas de señalización mediante mecanismos epigenéticos o estructurales.

---

### ***lncRNAs* en el desarrollo cardiovascular**

Se ha identificado que los *lncRNAs* cumplen un papel esencial en el desarrollo embrionario del corazón, la diferenciación de linajes cardíacos y la función cardíaca. Estudios recientes han identificado más de 1000 *lncRNAs* expresados de manera específica en tejidos en etapas del desarrollo o en el corazón, muchos de los cuales son fundamentales para la formación y función cardíaca adecuadas:

- El *lncRNA* FENDRR controla la diferenciación del mesodermo y la formación del corazón, interactuando con complejos epigenéticos (PRC2 y TrxG/MLL) para regular el estado de la cromatina y la expresión de genes cardíacos clave.
- *BRAVEHEART* (BVHT) actúa sobre la determinación del linaje cardíaco en células madre embrionarias, regulando la transición de mesodermo temprano a progenitores cardíacos.
- El *lncRNA* CARMEN (*cardiac mesoderm enhancer-associated noncoding RNA*) se ha identificado como un regulador integral de la diferenciación celular cardíaca, siendo responsable de la especificidad de los precursores celulares al regular la expresión de PRC2.
- El *lncRNA* *Novlnc6* potencia la expresión de *NKX2.5*, un factor clave en la diferenciación cardíaca y maduración de los tejidos.
- Los *lncRNAs* son reguladores maestros del desarrollo cardíaco, integrando señales y modificaciones epigenéticas (Le & Nhu, 2023).

### **Rol fisiopatológico de los *lncRNAs***

Las actividades reguladoras variadas de los *lncRNAs* afectan diferentes aspectos de la fisiología, desde la diferenciación celular, el crecimiento y la respuesta a diversos tipos de estrés y estímulos. Recientemente se ha descubierto su implicación en la fisiopatología y en el desarrollo y progresión de enfermedades del sistema nervioso, muscular, cardiovascular, hematopoyético, autoinmune, del tejido adiposo y en procesos tumorales (Ma et al., 2023).

### ***lncRNAs* y ECV**

Las enfermedades cardiovasculares (ECV) son la causa principal de muerte en todo el mundo. Cifras estimadas reflejan que 17,9 millones de personas fallecieron en 2019 como consecuencia de una ECV, representando el 32 % de todas las muertes a escala mundial. La mayoría de estas muertes se presentan en países en vías de desarrollo (Kaminsky et al., 2022).

En el Ecuador, según el Ministerio de Salud Pública (MSP) y el Instituto Nacional de Estadística y Censos (INEC), las ECV representan la principal causa de mortalidad, con 91.271 muertes registradas entre 2018 y 2021 (Naula, 2023).

En el contexto de las ECV, los *lncRNAs* desempeñan roles cruciales en la homeostasis del tejido cardiovascular y en la patogénesis de enfermedades como la aterosclerosis, la hipertensión arterial, el infarto agudo de miocardio y la insuficiencia cardíaca, además de participar en el metabolismo de los lípidos, un factor de riesgo bien conocido para las ECV (Le & Nhu, 2023).

### ***lncRNAs* e hipertensión**

La hipertensión arterial (HTA) es un problema de salud pública a nivel mundial, catalogada como una enfermedad silenciosa y progresiva que afecta a personas de todas las edades, con una mayor prevalencia en individuos entre 30–50 años. A menudo asintomática, puede provocar daños en órganos diana como el cerebro, los riñones y los ojos. La HTA es bien conocida como un factor de riesgo para el desarrollo de otras ECV. Las características principales en los pacientes con HTA son la disfunción endotelial y la activación continua de la cascada inflamatoria (Zavala-Hoppe et al., 2024).

Se han identificado recientemente varios *lncRNAs* implicados en el desarrollo y progresión de la HTA a través de diversos mecanismos, actuando tanto como promotores como protectores de la enfermedad. Entre los *lncRNAs* prohipertensivos destacan *lnc-Ang362*, el cual activa la vía NF- $\kappa$ B a través de miR-221/222, aumentando la proliferación y migración de células musculares lisas vasculares (CMLV); *Giver*, que reduce la metilación H3K27me3 en genes proinflamatorios (*NOX1*, *IL-6*, *CCL2*, *TNF*), promoviendo el estrés oxidativo; *AK098656*, que induce la degradación de la proteína contráctil *MYH11* mediante el proteasoma, disminuyendo la contractilidad vascular; y *MALAT1*, que actúa sobre varias vías moleculares, destacando su impacto en el estrés oxidativo, la inflamación y la remodelación vascular.

El aumento de *MALAT1* inducido por un alto consumo de sal promueve la expresión de *Keap1*, inhibiendo la traslocación nuclear de *Nrf2* y reduciendo la transcripción de genes antioxidantes. Además, *MALAT1* modula la vía de señalización *Notch*, cuya desregulación contribuye a la disfunción endotelial y la inflamación en modelos animales. A nivel vascular, induce la remodelación mediante mecanismos epigenéticos como el reclutamiento de *Suv39h1* para metilar histonas (H3K9me3) y silenciar genes antifibróticos (Khan & Kirabo, 2024; Sudhakaran, 2025).

Por otro lado, *lncRNAs* protectores como *lincRNA-p21* activan vías de autofagia (*SESN2/AMPK/TSC2/p53*), preservando la función de células progenitoras endoteliales, mientras que *GAS5* actúa como *ceARN* para miR-21, elevando *PDCD4* e inhibiendo la proliferación de CMLV (Singh et al., 2023).

### ***lncRNAs* y aterosclerosis**

La aterosclerosis es una condición caracterizada por la presencia de placas de ateroma en las paredes arteriales, ocasionadas por un proceso crónico progresivo que combina factores como la dislipidemia, la disfunción de células endoteliales, células musculares lisas vasculares, macrófagos y otros tipos de células de la línea blanca, el estrés oxidativo y cambios hemodinámicos. Los factores de riesgo asociados incluyen la edad, el género, las dislipidemias, la hipertensión, la diabetes, la obesidad, el síndrome metabólico, el tabaquismo y el alcoholismo. La aterosclerosis es la base de patologías como el infarto agudo de miocardio (Nedkoff et al., 2023).

Los *lncRNAs* han emergido como reguladores clave en la fisiopatología de la aterosclerosis, modulando procesos celulares fundamentales en células endoteliales y musculares lisas vasculares,

como la apoptosis, la autofagia, la proliferación y la homeostasis lipídica. La desregulación de estos *lncRNAs* se asocia directamente con el desarrollo y progresión de ECV (Kawaguchi, 2023).

*ANRIL*, localizado en el locus 9p21 (asociado a riesgo cardiovascular), muestra una expresión elevada en células endoteliales relacionada con la gravedad de la aterosclerosis. Ejerce sus efectos actuando como “esponja” de microARNs (miR-199a, miR-125a y miR-186), modulando sus genes diana. Activas vías como *ATM/E2F1* (proliferación celular), *VEGF* (angiogénesis) y *NF-κB* (inflamación). Además, regula *CDKN2A/B*, modulando la proliferación celular.

*TUG1* actúa como esponja de miR-133a, aumentando la expresión de *FGF1* (factor de crecimiento fibroblástico 1) y promoviendo la proliferación celular, la remodelación vascular y la inflamación. Su silenciamiento disminuye la migración de células endoteliales y la adhesión de monocitos, además de mejorar el perfil lipídico.

*XIST* se sobreexpresa en CMLV estimuladas por ox-LDL, promoviendo la proliferación y migración al secuestrar miR-539-5p, que normalmente suprime la proteína proaterogénica *SPP1*, formando el eje regulador “*XIST/miR-539-5p/SPP1*” (Kawaguchi et al., 2023; Le & Nhu, 2023; Singh et al., 2023).

Otros *lncRNAs* como *H19* muestran roles duales, promoviendo la proliferación de CMLV vía *MAPK/NF-κB*, pero protegiendo al endotelio en etapas tempranas. En el metabolismo lipídico, *SRA* y *DAPK-IT1* exacerbaban el hipercolesterolemia, mientras que *HOXC-AS1* y *MEXIS* ejercen efectos protectores al regular *HOXC6* y *ABCA1*, respectivamente; este último es crucial para el flujo de colesterol hacia HDL (*High-Density Lipoprotein*) (Juni et al., 2022).

### ***lncRNAs* e infarto agudo de miocardio**

El infarto agudo de miocardio (IAM) es un evento clínico caracterizado por isquemia repentina que provoca necrosis del tejido miocárdico, causada por una disminución significativa o completa del flujo sanguíneo procedente de las arterias coronarias, típicamente debido a una oclusión trombótica.

A nivel mundial, se estima que es responsable del 85 % de las muertes de origen cardiovascular junto con el accidente cerebrovascular, causando aproximadamente 9,4 millones de muertes en 2019. A pesar de las estrategias para reducir su incidencia, la tendencia se mantiene en aumento en países en vías de desarrollo (OMS, 2026; Puig-Benítez et al., 2022).

Los *lncRNAs* desempeñan roles críticos en el IAM, regulando procesos como la fibrosis, la apoptosis y la regeneración celular. *MIAT* y *WISPER* sobresalen como inductores de fibrosis cardíaca: *MIAT* actúa secuestrando miARNs antifibróticos (miR-24, miR-29) y activando la vía TGF-β, mientras que *WISPER* modula el *splicing* de *PLOD2*, promoviendo el depósito de colágeno. *H19*, por su parte, forma complejos con *YB-1* para aumentar *COL1A1*, exacerbando la remodelación ventricular (Kawaguchi et al., 2023; Singh et al., 2023).

El *lncRNA* *CAIF* inhibe la transcripción de miocardina al unirse a p53, reduciendo la formación de autofagosomas, mientras que *APF* actúa como *ceARN* de miR-188-3p, elevando *ATG7* y favoreciendo la autofagia cardioprotectora. Por el contrario, *XIST* agrava el daño isquémico al suprimir miR-133a, induciendo la muerte celular.

*CAREL* y *CPR* actúan como represores de la proliferación de cardiomiocitos. *CAREL* inhibe la mitosis al secuestrar miR-296, mientras que *CPR* reprime *MCM3* mediante la metilación del ADN. Mecanismos antiapoptóticos incluyen a *CARL* y *MDRL*, que protegen la integridad mitocondrial al liberar *PHB2* y secuestrar miR-361, mientras que *HOTAIR* inhibe la apoptosis al interactuar con miR-1 y preservar *BCL2* (Xie et al., 2021).

No obstante, *lncRNAs* como *UCA1* y *ROR* promueven la apoptosis y el estrés oxidativo. En situaciones de necrosis, *NRF* activa *RIPK1/RIPK3* al antagonizar *miR-873*, empeorando el daño por isquemia/reperfusión. En este contexto, *RMRP* y *aHIF* regulan respuestas a la hipoxia: *RMRP* activa *PI3K/AKT/mTOR* mediante la inhibición de *miR-206*, mientras que *aHIF* desestabiliza *HIF-1 $\alpha$*  (Singh et al., 2023; Xie et al., 2021).

### *lncRNAs* e insuficiencia cardíaca

La insuficiencia cardíaca (IC) ha sido definida como un síndrome clínico con síntomas y/o signos causados por una anomalía estructural y/o funcional del corazón, corroborada con niveles elevados de péptido natriurético y/o evidencia de congestión pulmonar o sistémica.

Se ha catalogado como una pandemia global, con 64,3 millones de casos estimados en el mundo hasta 2017, causando un incremento de la morbilidad y mortalidad. Los mecanismos moleculares asociados a la patogénesis de la IC son multifacéticos e involucran la desregulación de varios genes y vías de señalización (Savarese et al., 2022).

La IC está fuertemente asociada con alteraciones en la expresión de *lncRNAs*. Estudios en modelos animales y humanos han revelado que, en la IC de origen isquémico, 1197 *lncRNAs* están sobreexpresados, mientras que 1403 están subexpresados. Emergen así como reguladores críticos de su fisiopatología, actuando como inductores de hipertrofia, apoptosis y remodelación maladaptativa (Jha et al., 2023).

*CHRF* actúa secuestrando *miR-489*, liberando la expresión de *MYD88*, que activa vías inflamatorias (*NF- $\kappa$ B*) y apoptosis de cardiomiocitos. Su sobreexpresión en respuesta a la angiotensina II acelera la disfunción ventricular.

*CHAER* interactúa con *PRC2* bloqueando la metilación represiva de *H3K27me3* en genes prohipertrofos (*MYH7*, factor natriurético auricular), activando la señalización *mTOR* y exacerbando la hipertrofia.

*CHAST* inhibe la autofagia y el tráfico endocítico al reducir la expresión de *PLEKHM1*, promoviendo el estrés celular y la remodelación ventricular.

*BACE1-AS* actúa como proamiloidogénico, estabilizando el ARNm de *BACE1* y aumentando la producción de  $\beta$ -amiloide en cardiomiocitos y células endoteliales. Este péptido induce apoptosis y estrés oxidativo, contribuyendo a la disfunción ventricular (Mably & Wang, 2024).

### Tabla 2

*lncRNAs* específicos por ECV

ECV	<i>lncRNA</i>	Mecanismo
Hipertensión arterial (HTA)	<i>lnc-Ang362</i>	Activa la vía <i>NF-<math>\kappa</math>B</i> mediante <i>miR-221/222</i> , promoviendo la proliferación y migración de células musculares lisas vasculares (CMLV).
Hipertensión arterial (HTA)	<i>Giver</i>	Reduce la metilación de <i>H3K27me3</i> en genes proinflamatorios ( <i>NOX1</i> , <i>IL-6</i> , <i>CCL2</i> , <i>TNF</i> ), favoreciendo el estrés oxidativo.
Hipertensión arterial (HTA)	<i>AK098656</i>	Induce la degradación de la proteína contráctil <i>MYH11</i> vía proteasoma, disminuyendo la contractilidad vascular.

Hipertensión arterial (HTA)	<i>MALAT1</i>	Aumentado por alto consumo de sal; promueve la expresión de <i>Keap1</i> , inhibe la traslocación de <i>Nrf2</i> y disminuye la expresión de genes antioxidantes; además, recluta <i>Suv39h1</i> para H3K9me3 y silencia genes antifibróticos.
Hipertensión arterial (HTA)	<i>lincRNA-p21</i>	Activa vías de autofagia ( <i>SESN2/AMPK/TSC2/p53</i> ) y preserva la función de células progenitoras endoteliales.
Hipertensión arterial (HTA)	<i>GAS5</i>	Actúa como <i>ceARN</i> frente a miR-21, eleva <i>PDCD4</i> , inhibiendo la proliferación de CMLV.
Aterosclerosis	<i>ANRIL</i>	Sobreexpresado en células endoteliales; actúa como esponja de miR-199a, miR-125a y miR-186; activa vías <i>ATM/E2F1</i> , <i>VEGF</i> y <i>NF-κB</i> ; regula <i>CDKN2A/B</i> .
Aterosclerosis	<i>TUG1</i>	Actúa como esponja de miR-133a, aumenta la expresión de <i>FGF1</i> y promueve la migración y proliferación de células musculares lisas vasculares.
Aterosclerosis	<i>XIST</i>	Sobreexpresado en CMLV estimuladas por ox-LDL; secuestra miR-539-5p, que normalmente suprime <i>SPP1</i> ; promueve la proliferación y migración vascular.
Aterosclerosis	<i>H19</i>	Presenta roles duales: promueve la proliferación de CMLV vía <i>MAPK/NF-κB</i> , pero protege al endotelio en etapas tempranas; participa en el metabolismo lipídico (interacción con <i>ABCA1</i> ).
Infarto agudo de miocardio (IAM)	<i>MIAT</i>	Secuestra miARNs antifibróticos (miR-24, miR-29), activa la vía TGF-β y promueve la fibrosis cardíaca.
Infarto agudo de miocardio (IAM)	<i>WISPER</i>	Modula el <i>splicing</i> de <i>PLOD2</i> , favoreciendo el depósito de colágeno y el remodelado ventricular.
Infarto agudo de miocardio (IAM)	<i>CAIF</i>	Se une a p53, inhibe la transcripción de miocárdica y reduce la formación de autofagosomas.
Insuficiencia cardíaca (IC)	<i>CHRF</i>	Secuestra miR-489, libera <i>MYD88</i> , activa <i>NF-κB</i> y favorece la apoptosis de cardiomiocitos y la disfunción ventricular.
Insuficiencia cardíaca (IC)	<i>CHAER</i>	Interactúa con PRC2, bloquea la metilación de H3K27me3 en genes prohipertrofos (MYH7, factor natriurético auricular), activa la señalización <i>mTOR</i> y exagera la hipertrofia.

### Perspectiva terapéutica

Los *lncRNAs* surgen como candidatos prometedores para el diagnóstico y pronóstico de enfermedades cardiovasculares debido a su accesibilidad en fluidos corporales como plasma y suero, estabilidad y perfiles de expresión específicos según la patología y el tejido afectado.

Los *lncRNAs* circulantes, en particular, han demostrado ser útiles en la identificación de diversas condiciones cardiovasculares. Además, su expresión diferencial en pacientes con ECV en comparación con individuos sanos sugiere que podrían emplearse para detectar la presencia y progresión de estas enfermedades.

MHRT se perfila como predictor de insuficiencia cardíaca, mientras que MIAT disminuye en IAM con elevación del ST. No obstante, su implementación clínica enfrenta retos técnicos. La extracción y cuantificación con los métodos actuales carecen de estandarización.

La variabilidad en la expresión, influenciada por edad, sexo, medicamentos y comorbilidades, dificulta la estandarización y el costo elevado, junto con la baja eficiencia en comparación con biomarcadores tradicionales, limita su aplicabilidad (Singh et al., 2023; Xie et al., 2021).

Al entender su implicación en la fisiopatología de las enfermedades, también emergen como blancos terapéuticos prometedores, debido a su papel como reguladores en procesos como la hipertrofia cardíaca, remodelación vascular e insuficiencia cardíaca.

Estrategias como la restauración de *lncRNAs* cardioprotectores mediante vectores virales o edición génica con CRISPR, y el silenciamiento de *lncRNAs* patogénicos usando oligonucleótidos antisentido o *siARN*, han demostrado éxito en modelos preclínicos.

Sin embargo, su traslación a la práctica clínica enfrenta desafíos como la falta de homologación entre *lncRNAs* humanos y animales, la multifuncionalidad de algunos *lncRNAs* y la complejidad estructural de estas moléculas.

Futuros avances dependen de colaboraciones multidisciplinarias para integrar los hallazgos genómicos con terapias farmacológicas, consolidando a los *lncRNAs* como herramientas en el manejo de ECV (Zhang et al., 2021).

#### 4. Discusión

La presente revisión resume la evidencia reciente que posiciona a los *lncRNAs* como reguladores centrales en la fisiopatología de las ECV, confirmando que su acción se extiende a múltiples niveles de regulación genética, epigenética, transcripcional y postranscripcional. Su desregulación contribuye a procesos como la inflamación, el estrés oxidativo, la fibrosis y el remodelado vascular.

Estos hallazgos son consistentes con revisiones amplias que describen a los *lncRNAs* como moduladores dinámicos y dependientes del contexto de la expresión génica cardiovascular (Statello et al., 2021; Bridges et al., 2021). En conjunto, esta convergencia de evidencia refuerza la noción de que los *lncRNAs* no actúan como elementos aislados, sino como nodos regulatorios dentro de redes moleculares complejas que integran señales ambientales, metabólicas e inflamatorias.

Nuestros resultados destacan el papel prohipertensivo de *lnc-Ang362*, *Giver*, *AK098545* y, especialmente, *MALAT1*, cuya sobreexpresión inducida por alto consumo de sal favorece el estrés oxidativo mediante la vía *Keap1/Nrf2*. Asimismo, promueve el remodelado vascular a través de mecanismos epigenéticos. Estos hallazgos concuerdan con lo descrito por Khan y Kirabo (2024), quienes reportan varios *lncRNAs* implicados en disfunción endotelial y activación inflamatoria crónica en la hipertensión.

Singh et al. (2023) subrayan además la participación de *lncRNAs* como moduladores de la proliferación de células musculares lisas vasculares (CMLV) y de la señalización *NF-κB*, reforzando la coherencia de nuestros resultados con la literatura reciente. A diferencia de estudios predominantemente descriptivos, la presente revisión integra mecanismos epigenéticos específicos, ampliando la comprensión del impacto estructural de los *lncRNAs* en la regulación genética. Este enfoque sugiere que la hipertensión implica también una reprogramación epigenética sostenida mediada por *lncRNAs*.

En el contexto de la aterosclerosis, se identificó a ANRIL como uno de los *lncRNAs* más consistentemente asociados al riesgo cardiovascular. Estos resultados coinciden con lo descrito por Kawaguchi et al. (2023) y Juni et al. (2022), quienes confirman que ANRIL actúa como esponja de múltiples miARNs y regula CDKN2A/B. De este modo, modula la proliferación celular y la inflamación vascular.

De manera similar, Singh et al. (2023) describen a TUG1 y XIST como promotores de la proliferación y migración vascular en respuesta a ox-LDL. No obstante, nuestro análisis resalta el carácter dual de *lncRNAs* como H19, que puede ejercer efectos protectores o proaterogénicos según el estadio de la enfermedad. Esta dualidad, también señalada por Le y Nhu (2023), subraya la necesidad de interpretar los *lncRNAs* dentro de un microambiente patológico específico.

En IAM, nuestros resultados identifican a MIAT y WISPER como inductores de fibrosis mediante la activación de TGF- $\beta$  y la regulación de PLOD2, respectivamente. Estos hallazgos son consistentes con lo reportado por Xie et al. (2021), quienes describen la participación de *lncRNAs* en el remodelado ventricular postisquémico y en la regulación de la apoptosis.

En insuficiencia cardíaca (IC), los hallazgos sobre CHRF y CHAER como promotores de hipertrofia y activadores de NF- $\kappa$ B y mTOR concuerdan con lo descrito por Jha et al. (2023). En conjunto, estos resultados sugieren que los *lncRNAs* podrían participar en la transición desde el daño miocárdico agudo hacia un fenotipo crónico de insuficiencia cardíaca, actuando como mediadores moleculares del remodelado adverso.

En el ámbito terapéutico, estudios preclínicos revisados por Zhang et al. (2021) demuestran que el silenciamiento mediante oligonucleótidos antisentido o la restauración con vectores virales es viable en modelos animales. Sin embargo, la baja conservación evolutiva y la multifuncionalidad dependiente del contexto tisular representan obstáculos importantes para su traslación clínica (Statello et al., 2021).

Además, la ausencia de protocolos estandarizados para su cuantificación y la variabilidad interindividual limitan su aplicabilidad inmediata como biomarcadores o blancos terapéuticos. En consecuencia, futuras investigaciones deberán centrarse en validar su reproducibilidad clínica, caracterizar su especificidad tisular y desarrollar plataformas tecnológicas robustas que permitan su implementación segura y costo-efectiva en la práctica cardiovascular.

## 5. Limitaciones

La presente revisión presenta algunas limitaciones que deben considerarse al interpretar los hallazgos. En primer lugar, la heterogeneidad metodológica de los estudios incluidos, que abarcan investigaciones *in vitro*, modelos animales y estudios clínicos observacionales, limita la comparación directa de resultados e impide la realización de un metaanálisis cuantitativo.

Asimismo, la baja tasa de conservación evolutiva de muchos *lncRNAs* entre especies dificulta la extrapolación de hallazgos experimentales a la fisiopatología humana, lo que representa un desafío significativo para su validación traslacional. La naturaleza multifuncional y dependiente del contexto biológico de los *lncRNAs* también complica su interpretación como biomarcadores específicos o blancos terapéuticos universales.

Además, la ausencia de estandarización en los métodos de cuantificación y los tamaños muestrales reducidos pueden afectar la reproducibilidad de los resultados, limitando la solidez de la evidencia disponible y subrayando la necesidad de estudios prospectivos con mayor rigor metodológico.

## 6. Conclusiones

Los *lncRNAs* se consolidan como elementos regulatorios esenciales en la fisiopatología cardiovascular, actuando como integradores de señales epigenéticas, transcripcionales y postranscripcionales. Su capacidad para modular procesos clave como la inflamación, el estrés oxidativo, la fibrosis y el remodelado vascular explica su implicación en enfermedades como la hipertensión arterial, la aterosclerosis, el infarto agudo de miocardio y la insuficiencia cardiaca. Asimismo, su dualidad funcional y su marcada especificidad tisular los posicionan como biomarcadores y potenciales blancos terapéuticos de alto interés clínico.

Sin embargo, su integración en la práctica clínica enfrenta numerosos desafíos, entre ellos la limitada extrapolación de hallazgos desde modelos animales a humanos, la multifuncionalidad dependiente del contexto biológico y la falta de sistemas de entrega selectiva que garanticen una acción farmacológica eficaz y segura.

En términos generales, la investigación de los *lncRNAs* ha abierto una nueva perspectiva no solo para comprender con mayor profundidad los mecanismos fisiopatológicos subyacentes en las enfermedades cardiovasculares, sino también para diseñar estrategias diagnósticas y terapéuticas más precisas, orientadas hacia un enfoque de medicina personalizada.

Futuras investigaciones deben priorizar la validación en cohortes humanas amplias, el desarrollo de tecnologías de detección y edición génica más precisas y la integración de enfoques multinivel que permitan desentrañar con mayor claridad las redes *lncRNA-miARN-proteína*. En definitiva, aunque los *lncRNAs* representan una frontera innovadora en el diagnóstico y tratamiento cardiovascular, su implementación clínica requerirá superar barreras técnicas, biológicas y regulatorias mediante colaboraciones interdisciplinarias sostenidas.

## Referencias

- Aliperti, V., Skonieczna, J., & Cerase, A. (2021). Long non-coding RNA (lncRNA) roles in cell biology, neurodevelopment and neurological disorders. *Non-Coding RNA*, 7(2), 36. <https://doi.org/10.3390/ncrna7020036>
- Boffa, M. B., & Koschinsky, M. L. (2024). Lipoprotein(a) and cardiovascular disease. *Biochemical Journal*, 481(19), 1277–1296. <https://doi.org/10.1042/BCJ20240037>
- Bridges, M., Daulagala, A., & Kourtidis, A. (2021). LNCcation: lncRNA localization and function. *The Journal of Cell Biology*, 220(2), e202009045. <https://doi.org/10.1083/jcb.202009045>
- Crespi, M. (2023). Long non-coding RNAs reveal new regulatory mechanisms controlling gene expression. *Comptes Rendus Biologies*, 345(4), 15-39. <https://doi.org/10.5802/crbio.106>
- Ferrer, J., & Dimitrova, N. (2024). Transcription regulation by long non-coding RNAs: Mechanisms and disease relevance. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 25(5), 396-415. <https://doi.org/10.1038/s41580-023-00694-9>
- Gluba-Sagr, A., Franczyk, B., Rysz-Górzyńska, A., Olszewski, R., & Rysz, J. (2024). The role of selected lncRNAs in lipid metabolism and cardiovascular disease risk. *International Journal of Molecular Sciences*, 25(17), 9244. <https://doi.org/10.3390/ijms25179244>
- Han, L., & Yang, L. (2021). Multidimensional mechanistic spectrum of long non-coding RNAs in heart development and disease. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, 8. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2021.728746>

- Haseltine, W., Hazel, K., & Patarca, R. (2024). RNA Structure: Past, Future, and Gene Therapy Applications. *International Journal of Molecular Sciences*, 26(1), 110. <https://doi.org/10.3390/ijms26010110>
- Herman, A., Tsitsipatis, D., & Gorospe, M. (2022). Integrated lncRNA function upon genomic and epigenomic regulation. *Molecular Cell*, 82(12), 2252-2266. <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2022.05.027>
- Jha, S., Thasma, V., Kumaran, K., Krishnasamy, G., & Aruljothi, K. (2023). Long non-coding RNAs (lncRNAs) in heart failure: A comprehensive review. *Non-Coding RNA*, 10(1), 3. <https://doi.org/10.3390/ncrna10010003>
- Juni, R., 't Hart, K., Houtkooper, R., & Boon, R. (2022). Long noncoding RNAs in cardiometabolic disorders. *FEBS Letters*, 596(11), 1367-1387. <https://doi.org/10.1002/1873-3468.14370>
- Kaminsky, L., German, C., Imboden, M., Ozemek, C., Peterman, J., & Brubaker, P. (2022). The importance of healthy lifestyle behaviors in the prevention of cardiovascular disease. *Progress in Cardiovascular Diseases*, 70, 8-15. <https://doi.org/10.1016/j.pcad.2021.12.001>
- Karakas, D., & Ozpolat, B. (2021). The role of lncRNAs in translation. *Non-Coding RNA*, 7(1), 16. <https://doi.org/10.3390/ncrna7010016>
- Kawaguchi, S., Moukette, B., Hayasaka, T., Haskell, A., Mah, J., Sepúlveda, M., Tang, Y., & Kim, I. (2023). Noncoding RNAs as key regulators for cardiac development and cardiovascular diseases. *Journal of Cardiovascular Development and Disease*, 10(4), 166. <https://doi.org/10.3390/jcdd10040166>
- Khan, M., & Kirabo, A. (2024). Long noncoding RNA MALAT1: Salt-sensitive hypertension. *International Journal of Molecular Sciences*, 25(10), 5507. <https://doi.org/10.3390/ijms25105507>
- Le, L., & Nhu, C. (2023). The role of long non-coding RNAs in cardiovascular diseases. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(18), 13805. <https://doi.org/10.3390/ijms241813805>
- Ma, B., Wang, S., Wu, W., Shan, P., Chen, Y., Meng, J., Xing, L., Yun, J., Hao, L., Wang, X., Li, S., & Guo, Y. (2023). Mechanisms of circRNA/lncRNA-miRNA interactions and applications in disease and drug research. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 162, 114672. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2023.114672>
- Mably, J., & Wang, D. (2024). Long non-coding RNAs in cardiac hypertrophy and heart failure: Functions, mechanisms and clinical prospects. *Nature Reviews Cardiology*, 21(5), 326-345. <https://doi.org/10.1038/s41569-023-00952-5>
- Mattick, J., Amaral, P., Carninci, P., Carpenter, S., Chang, H., Chen, L., Chen, R., Dean, C., Dinger, M. E., Fitzgerald, K., Gingeras, T., Guttman, M., Hirose, T., Huarte, M., Johnson, R., Kanduri, C., Kapranov, P., Lawrence, J., Lee, J., ... Wu, M. (2023). Long non-coding RNAs: Definitions, functions, challenges and recommendations. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 24(6), 430-447. <https://doi.org/10.1038/s41580-022-00566-8>
- Naula, B. (2023). *Factores de riesgo asociados a enfermedades cardiovasculares en adultos en Ecuador* [Trabajo de Titulación, Universidad Católica de Cuenca]. Repositorio Institucional UCACUE. <https://dspace.ucacue.edu.ec/handle/ucacue/15976>
- Nedkoff, L., Briffa, T., Zemedikun, D., Herrington, S., & Wright, F. (2023). Global trends in atherosclerotic cardiovascular disease. *Clinical Therapeutics*, 45(11), 1087-1091. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2023.09.020>

- Núñez-Martínez, H., & Recillas-Targa, F. (2022). Emerging functions of lncRNA loci beyond the transcript itself. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(11), 6258. <https://doi.org/10.3390/ijms23116258>
- Organización Mundial de la Salud (OMS). (11 de junio de 2021). *Cardiovascular diseases (CVDs)*. [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds))
- Organización Mundial de la Salud (OMS). (2026). *Enfermedades cardiovasculares*. [https://www.who.int/es/health-topics/cardiovascular-diseases#tab=tab\\_1](https://www.who.int/es/health-topics/cardiovascular-diseases#tab=tab_1)
- Puig-Benítez, L., Franquiz-Lopez, F., Besada-Morales, J., Erranti-Valdes, E., Aguilar-Cuscó, Y., & Masó-Planche, G. (2022). Caracterización clínica y epidemiológica de pacientes hipertensos con diagnóstico de infarto agudo de miocardio. *Revista Científico Estudiantil*, 61(283), Artículo e1425. [http://www.rev16deabril.sld.cu/index.php/16\\_04/article/view/1425](http://www.rev16deabril.sld.cu/index.php/16_04/article/view/1425)
- Savarese, G., Becher, P., Lund, L., Seferovic, P., Rosano, G., & Coats, A. (2022). Global burden of heart failure: A comprehensive and updated review of epidemiology. *Cardiovascular Research*, 118(17), 3272-3287. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvac013>
- Sharma, S., Houfani, A., & Foster, L. (2024). Pivotal functions and impact of long non-coding RNAs on cellular processes and genome integrity. *Journal of Biomedical Science*, 31(1), 52. <https://doi.org/10.1186/s12929-024-01038-1>
- Singh, D., Kim, Y., Choi, S., Han, I., & Yadav, D. (2023). Clinical significance of microRNAs, long non-coding RNAs, and circRNAs in cardiovascular diseases. *Cells*, 12(12), 1629. <https://doi.org/10.3390/cells12121629>
- Statello, L., Guo, C., Chen, L., & Huarte, M. (2021). Gene regulation by long non-coding RNAs and its biological functions. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 22(2), 96-118. <https://doi.org/10.1038/s41580-020-00315-9>
- Sudhakaran, G. (2025). Interplay between lncRNAs and microRNAs in hypertension. *Hypertension Research*, 48(3), 1250-1251. <https://doi.org/10.1038/s41440-024-01888-0>
- Xie, L., Zhang, Q., Mao, J., Zhang, J., & Li, L. (2021). The roles of lncRNA in myocardial infarction: Molecular mechanisms, diagnostic biomarkers, and therapeutic perspectives. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, 9, 680713. <https://doi.org/10.3389/fcell.2021.680713>
- Xing, J., Liu, H., Jiang, W., & Wang, L. (2021). LncRNA-encoded peptide: Functions and predicting methods. *Frontiers in Oncology*, 10, 622294. <https://doi.org/10.3389/fonc.2020.622294>
- Zavala-Hoppe, A., Zambrano-Flores, T., Vivar-Medina, L., & Fuentes-Parral, J. (2024). Epidemiología y factores de riesgo de la hipertensión arterial en los países de Latinoamérica y Europa. *MQRInvestigar*, 8(1), 1371-1389. <https://doi.org/10.56048/MQR20225.8.1.2024.1371-1389>
- Zhang, C., Niu, K., Lian, P., Hu, Y., Shuai, Z., Gao, S., Ge, S., Xu, T., Xiao, Q., & Chen, Z. (2021). Pathological bases and clinical application of long noncoding RNAs in cardiovascular diseases. *Hypertension*, 78(1), 16-29. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.16752>
- Zhang, H., Liu, B., Shi, X., & Sun, X. (2021). Long noncoding RNAs: Potential therapeutic targets in cardiocerebrovascular diseases. *Pharmacology & Therapeutics*, 221, 107744. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2020.107744>
- Zhang, J., Zhu, H., Li, L., Gao, Y., Yu, B., Ma, G., Jin, X., & Sun, Y. (2024). New mechanism of lncRNA: In addition to act as a ceRNA. *Non-coding RNA Research*, 9(4), 1050-1060. <https://doi.org/10.1016/j.ncrna.2024.06.002>

---

Zhang, X., Wang, W., Zhu, W., Dong, J., Cheng, Y., Yin, Z., & Shen, F. (2019). Mechanisms and functions of long non-coding RNAs at multiple regulatory levels. *International Journal of Molecular Sciences*, 20(22), 5573. <https://doi.org/10.3390/ijms20225573>

## Transparencia

### Conflicto de interés

Los autores declaran que no existen conflictos de interés de naturaleza alguna como parte de la presente investigación.

### Fuente de financiamiento

Los autores financiaron completamente la investigación.

### Contribución de autoría

Lenin Daniel Barba Alarcón: Conceptualización, metodología, software, análisis formal, investigación, gestión de datos, visualización, redacción - preparación del borrador original, redacción- revisión y edición, financiamiento, administración del proyecto.

Carmen Variña Barba-Guzman: Conceptualización, metodología, validación, redacción - revisión y edición, financiamiento, recursos, supervisión.

Los autores contribuyeron activamente en el análisis de los resultados, revisión y aprobación del manuscrito final.