



UNIVERSIDAD CENTRAL DE VENEZUELA
FACULTAD DE MEDICINA
COORDINACION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
PROGRAMA DE ESPECIALIZACIÓN EN CARDIOLOGÍA
HOSPITAL “DR. MIGUEL PEREZ CARREÑO”

**ASOCIACIÓN ENTRE POLIMORFISMO rs10757274 y rs1333049 DEL
CROMOSOMA 9P21 CON SEVERIDAD Y CUANTÍA DE ENFERMEDAD
ARTERIAL CORONARIA**

Trabajo Especial de Grado que se presenta para optar al Título de Especialista en Cardiología

Flores Lugo José Rafael
Guatache García Edgardo José

Caracas, diciembre 2021



UNIVERSIDAD CENTRAL DE VENEZUELA
FACULTAD DE MEDICINA
COORDINACION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
PROGRAMA DE ESPECIALIZACIÓN EN CARDIOLOGÍA
HOSPITAL “DR. MIGUEL PEREZ CARREÑO”

**ASOCIACIÓN ENTRE POLIMORFISMO rs10757274 y rs1333049 DEL
CROMOSOMA 9P21 CON SEVERIDAD Y CUANTÍA DE ENFERMEDAD
ARTERIAL CORONARIA**

Trabajo Especial de Grado que se presenta para optar al Título de Especialista en Cardiología

Flores Lugo José Rafael
Guatache García Edgardo José

Tutor (a) Susana Blanco Sobrino

ÍNDICE DE CONTENIDO INFORME FINAL

	pág
RESUMEN	1
INTRODUCCION	3
MÉTODOS	20
RESULTADOS	23
DISCUSIÓN	25
REFERENCIAS	29
ANEXOS	35



UNIVERSIDAD CENTRAL DE VENEZUELA
FACULTAD DE MEDICINA
COORDINACIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO



VEREDICTO

Quienes suscriben, miembros del jurado designado por el Consejo de la Facultad de Medicina de la Universidad Central de Venezuela, para examinar el Trabajo Especial de Grado presentado por: **EDGARDO JOSÉ GUATACHE GARCÍA**, CI: **17.732.408**, bajo el título **“ASOCIACIÓN ENTRE EL POLIMORFISMO rs10757274 y rs1333049 DEL CROMOSOMA 9p21 CON SEVERIDAD Y CUANTÍA DE ENFERMEDAD ARTERIAL CORONARIA”**, a fin de cumplir con el requisito legal para optar al grado académico de **ESPECIALISTA EN CARDIOLOGÍA - HMPC**, dejan constancia de lo siguiente:

1.- Leído como fue dicho trabajo por cada uno de los miembros del jurado, se fijó el día 08 de diciembre de 2021 a las 10:00 am, para que el autor lo defendiera en forma pública, lo que éste hizo en el Auditorio de la Sociedad Venezolana de Cardiología, mediante un resumen oral de su contenido, luego de lo cual respondió satisfactoriamente a las preguntas que le fueron formuladas por el jurado, todo ello conforme con lo dispuesto en el Reglamento de Estudios de Postgrado.

2.- Finalizada la defensa del trabajo, el jurado decidió **APROBARLO**, por considerar, sin hacerse solidario con las ideas expuestas por el autor, que ajusta a lo dispuesto y exigido en el Reglamento de Estudios de Postgrado.

En fe de lo cual se levanta la presente ACTA, a los 08 días del mes de diciembre del año 2021, conforme a lo dispuesto en el Reglamento de Estudios de Postgrado, actuó como Coordinadora del Jurado la Prof. Susana Blanco

Prof. Ingrid Márquez
C.I. 10.706.787

Hospital Dr. Domingo Luciani

Prof. Hylse Mardomingo,
C.I. 6.545.653

Hospital Dr. Miguel Pérez Carreño

Prof. Susana Blanco

C.I. 6.019.433

Tutor



UNIVERSIDAD CENTRAL DE VENEZUELA
FACULTAD DE MEDICINA
COORDINACIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO



VEREDICTO

Quienes suscriben, miembros del jurado designado por el Consejo de la Facultad de Medicina de la Universidad Central de Venezuela, para examinar el Trabajo Especial de Grado presentado por: **JOSÉ RAFAEL FLORES LUGO** C.I. 19.653.525, bajo el título "**ASOCIACIÓN ENTRE EL POLIMORFISMO rs10757274 y rs1333049 DEL CROMOSOMA 9p21 CON SEVERIDAD Y CUANTÍA DE ENFERMEDAD ARTERIAL CORONARIA**", a fin de cumplir con el requisito legal para optar al grado académico de **ESPECIALISTA EN CARDIOLOGÍA - HMPC**, dejan constancia de lo siguiente:

1.- Leído como fue dicho trabajo por cada uno de los miembros del jurado, se fijó el día 08 de diciembre de 2021 a las 10:00 am, para que el autor lo defendiera en forma pública, lo que éste hizo en el Auditorio de la Sociedad Venezolana de Cardiología, mediante un resumen oral de su contenido, luego de lo cual respondió satisfactoriamente a las preguntas que le fueron formuladas por el jurado, todo ello conforme con lo dispuesto en el Reglamento de Estudios de Postgrado.

2.- Finalizada la defensa del trabajo, el jurado decidió **APROBARLO**, por considerar, sin hacerse solidario con las ideas expuestas por el autor, que ajusta a lo dispuesto y exigido en el Reglamento de Estudios de Postgrado.

En fe de lo cual se levanta la presente ACTA, a los 08 días del mes de diciembre del año 2021, conforme a lo dispuesto en el Reglamento de Estudios de Postgrado, actuó como Coordinadora del Jurado la Prof. Susana Blanco

Prof. Ingrid Márquez
C.I. 10.706.787

Hospital "Dr. Domingo Luciani"

Prof. Hylse Mardomingo
C.I. 6.545.653

Hospital "Dr. Miguel Pérez Carreño"

Prof. Susana Blanco
C.I. 6.019.433

Tutor

CERTIFICACIÓN DEL TUTOR

PARA LA ENTREGA DEL TRABAJO ACADÉMICO

EN FORMATO IMPRESO Y FORMATO DIGITAL

Yo, **Susana Blanco** portador de la Cédula de identidad N°6.019.433, tutor del trabajo: **ASOCIACIÓN ENTRE POLIMORFISMO rs10757274 y rs1333049 DEL CROMOSOMA 9P21 con SEVERIDAD Y CUANTÍA DE ENFERMEDAD ARTERIAL CORONARIA**, realizado por el (los) estudiante (es)

Flores Lugo José Rafael

Guatache Garcia Edgardo José

Certifico que este trabajo es la **versión definitiva**. Se incluyó las observaciones y modificaciones indicadas por el jurado evaluador. La versión digital coincide exactamente con la impresa.



Firma del Profesor

En Caracas, a los 8 días del mes de diciembre de 2021

Autorización para la publicación electrónica

UNIVERSIDAD CENTRAL DE VENEZUELA FACULTAD DE MEDICINA COORDINACIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

AUTORIZACIÓN PARA LA DIFUSIÓN ELECTRONICA DE TRABAJO ESPECIAL DE GRADO, TRABAJO DE GRADO Y TESIS DOCTORAL DE LA FACULTAD DE MEDICINA. UNIVERSIDAD CENTRAL DE VENEZUELA.


Yo, (Nosotros) Flores Lugo José Rafael; Guatache Garcia Edgardo José autor(es) del trabajo o tesis, **ASOCIACIÓN ENTRE POLIMORFISMO rs10757274 y rs1333049 DEL CROMOSOMA 9P21 con SEVERIDAD Y CUANTÍA DE ENFERMEDAD ARTERIAL CORONARIA** presentado para optar: al título de Especialista en Cardiología clínica.

Autorizo a la Facultad de Medicina de la Universidad Central de Venezuela, a difundir la versión electrónica de este trabajo, a través de los servicios de información que ofrece la Institución, sólo con fines de académicos y de investigación, de acuerdo a lo previsto en la Ley sobre Derecho de Autor, Artículo 18, 23 y 42 (Gaceta Oficial N° 4.638 Extraordinaria, 01-10-1993).

<input checked="" type="checkbox"/>	Si autorizo
<input type="checkbox"/>	Autorizo después de 1 año
<input type="checkbox"/>	No autorizo
<input type="checkbox"/>	Autorizo difundir sólo algunas partes del trabajo
Indique:	

Flores Lugo José Rafael C.I N°19.653.525 e-mail: flores.lugo.jose@gmail.com	Guatache García Edgardo José C.I N°17.732.408 e-mail: edgardojosegg@gmail.com
---	--

En Caracas, a los 8 días del mes de diciembre de 2021



Susana Blanco.

Susana Blanco C.I.N° 6.019.433 E-mail: blancosobrino@gmail.com

Tutor



Juan Pérez

Director

Juan Perez Teran CI. 7.234.989 E-mail jjperezteran@hotmail.com



Hylse Mardomingo

Coordinador (a) del programa

Hylse Mardomingo CI. 6.545.653. E-mail hmardomingo@gmail.com

DEDICATORIA

A Dios por sobre todas las cosas, que aunque hubo momentos que perdía la fe, siempre me demostraba de alguna manera el camino para volver a creer.

A mis padres(Veneno y Chela), mis hermanos (Edgar y Luis) quienes gracias a su apoyo hicieron posible culminar este proyecto; y quienes demostraron creer en mí, incluso en los momentos más difíciles.

A mi compañero de tesis (José Flores), compañeros de postgrado, tutora, profesores, docentes, y adjuntos del Hospital Miguel Perez Carreño, que formaron parte de mi formación.

Edgardo Guatache

INTRODUCCIÓN

Las enfermedades cardiovasculares son, junto con las oncológicas, las pulmonares crónicas y la diabetes, las patologías que mayor morbilidad y mortalidad ocasionan en el mundo. Las enfermedades cardiovasculares constituyen un desafío para la sustentación tanto de la civilización como del planeta. Más preocupante aún es que se observa un aumento de estas patologías. En efecto, en el año 2000 las enfermedades cardiovasculares causaban el 22% de las muertes globales, y en 2012, el 25,1%. Este incremento de la patología cardiovascular, como lo señala la propia Organización Mundial de la Salud(OMS), especialmente en los países de medianos y bajos ingresos económicos, responde no solo a los factores de riesgo individuales, sino también a determinantes sociales como el estatus social, el estrés, las experiencias prenatales y de los primeros años de vida, la exclusión social, las condiciones laborales, el desempleo, la disponibilidad de ayuda social, las adicciones, la alimentación y el transporte. Consecuentemente, la OMS ha encarado el objetivo de reducir en un 25% la mortalidad precoz por enfermedades no transmisibles para el año 2025. Por tanto, en este escenario, el conocimiento de las enfermedades cardiovasculares resulta de relevancia para el cardiólogo y también para el clínico, el epidemiólogo y el sanitarista. ⁽¹⁾

La prevención de la enfermedad cardiovascular (ECV) se define como un conjunto de acciones coordinadas dirigidas a la población o a una persona con el fin de eliminar o minimizar el impacto de las ECV y las discapacidades asociadas. La ECV sigue siendo la principal causa de morbilidad y mortalidad, a pesar de las mejoras en los resultados clínicos. La mortalidad de la enfermedad coronaria (EC) ajustada por la edad ha disminuido desde la década de los ochenta, sobretodo en regiones de renta elevada. Las tasas actuales de EC son menos de la mitad de lo que eran a principios de la década de los ochenta en muchos países europeos, debido a medidas preventivas como las exitosas leyes antitabaco. No obstante, persisten las desigualdades entre países y muchos factores de riesgo, especialmente la obesidad y la diabetes mellitus (DM), han aumentado significativamente. Si la prevención se practicara correctamente, se reduciría mucho la prevalencia de ECV. Por lo tanto, no se trata solo de los factores de riesgo predominantes, sino también de la escasa implementación de las medidas preventivas. ⁽²⁾

En Venezuela durante 2013 hubo un total de 149 903 defunciones y una tasa de mortalidad general de 4,93 por 1.000 habitantes. De las muertes registradas en 2013, 60,88% (91 272) corresponden a hombres y el restante 39,11% (58 631) a mujeres, sin mayor variación en

contraste con el año 2013. Las cinco primeras causas de mortalidad son: enfermedades del corazón, con 20,61% del total de muertes; cáncer con 15,42%; diabetes con 7,64% (aumentando dos posiciones en relación con el año 2013), enfermedades cerebrovasculares con 7,45% (disminución de dos posiciones con respecto a 2013) y accidentes de todo tipo con 6,34%. Las 25 primeras causas de mortalidad concentran 87,34% (130 921) de los decesos contabilizados en 2013. ⁽³⁾

Un factor de riesgo cardiovascular (FRCV) es una característica biológica o un hábito o estilo de vida que aumenta la probabilidad de padecer o de morir a causa de una enfermedad cardiovascular (ECV) en aquellos individuos que lo presentan. Precisamente, al tratarse de una probabilidad, la ausencia de los factores de riesgo no excluye la posibilidad de desarrollar una ECV en el futuro, y la presencia de ellos tampoco implica necesariamente su aparición.

Los principales factores de riesgo pueden ser no modificables (edad, sexo, factores genéticos/historia familiar) o modificables, precisamente los de mayor interés, ya que en ellos cabe actuar de forma preventiva: hipertensión arterial (HTA), tabaquismo, hipercolesterolemia, diabetes mellitus (DM) y sobrepeso/obesidad (particularmente la obesidad abdominal o visceral), frecuentemente unidos a la inactividad física. Estos son los denominados factores de riesgo mayores e independientes, y son los que tienen una asociación más fuerte con la ECV, siendo muy frecuentes en la población. ⁽⁴⁾

Estudios epidemiológicos y con animales de laboratorio han determinado la existencia de factores de riesgo cardiovascular (FRCV) predisponentes a EC, como colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (cLDL), edad, obesidad, tabaquismo, bajas cifras de colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (cHDL), triglicéridos, diabetes mellitus e hipertensión arterial. Además, existe un componente genético confirmado por estudios con gemelos monocigóticos y otros estudios en los que la historia familiar de enfermedad coronaria está asociada con la aparición de eventos coronarios. ⁽⁵⁾

Planteamiento y delimitación del problema

Estudios de asociación del genoma humano han revelado polimorfismos de nucleótido único (SNP) en el cromosoma 9p21 que confieren susceptibilidad a enfermedad arterial coronaria, por lo tanto se planteó si la existencia de estos polimorfismos (rs10757274 y de rs1333049) localizados en el cromosoma 9p21 estaban asociados con la severidad de enfermedad arterial coronaria; además se especificó qué factores de riesgo estuvieron presente en uno u otro polimorfismo, así como la presentación clínica más frecuente ya sea como cardiopatía isquémica aguda (síndrome coronario agudo IM con elevación del ST) y crónica; y por último se evaluó a través de pruebas funcionales (caminata de 6 minutos) la evolución clínica de estos pacientes en el tiempo.

Justificación e importancia

La enfermedad cardiovascular (ECV) describe la enfermedad del corazón y los vasos sanguíneos causada por el proceso de aterosclerosis. En 2010, 180,000 personas murieron a causa de una enfermedad cardiovascular, aproximadamente 80,000 de estas muertes fueron causadas por enfermedad coronaria y 49,000 fueron causadas por accidentes cerebrovasculares. De las 180,000 muertes, 46,000 ocurrieron antes de que las personas tuvieran 75 años de edad, y el 70% de ellas fueron en hombres. Las tasas de mortalidad por ECV alcanzaron su punto máximo en los años 70 y 80, pero desde entonces se han reducido a la mitad. Las tasas han disminuido más rápidamente en los grupos de mayor edad en comparación con los más jóvenes, con una reducción de aproximadamente el 50% en el grupo de 55 a 64 años en comparación con una reducción del 20% en los hombres de 35 a 44 años. A pesar de la evidencia de que la mortalidad por ECV está disminuyendo, la morbilidad parece estar aumentando. ⁽⁶⁾

Desde el punto de vista genético, la EC se clasifica como una enfermedad compleja, aunque existen formas de presentación de herencia mendeliana simple como en la hipercolesterolemia familiar, causada por mutaciones en los genes del receptor de LDL PCSK9 y ApoB. La principal diferencia consiste en que las enfermedades mendelianas las causan mutaciones en un gen que ocasionan un cambio funcional deletéreo en la proteína codificada y, por lo tanto, implican un riesgo elevado de que aparezca la enfermedad, mientras que las enfermedades complejas tienen causa en la interacción entre polimorfismos de pequeño efecto en múltiples genes con factores de riesgo ambientales. ⁽⁵⁾

Los factores genéticos también pueden estar involucrados en el desarrollo de eventos cardiovasculares recurrentes, considerando que los antecedentes familiares de enfermedad Cardiovascular prematura son un factor de riesgo para estos eventos. Hasta la fecha, decenas de estudios genéticos relacionados a eventos cardiovasculares recurrentes se han llevado a cabo, a partir del supuesto de que los genes implicados en la susceptibilidad de la enfermedad puede influir en su patogenia y, como consecuencia, afectar el pronóstico.⁽⁷⁾

Generalmente, en el locus 9p21, existen varios polimorfismos, pero solo cinco polimorfismos, rs1333049, rs10757274, rs2383206, rs2383207 y rs10757278, tienen roles primarios para predecir EC.⁽⁸⁾

Además se planteó en este estudio, analizar la respuesta fisiológica a través del Test de caminata de 6 minutos en esta población, con miras a determinar su importancia clínica y correspondencia con severidad de enfermedad coronaria y así determinar valor pronóstico.

Ya conocida las distintas variantes que se han estudiado en distintos países y así como la poca referencia de la que se cuenta en Venezuela, se considera de mucha importancia conocer y comparar los polimorfismos en el cromosoma 9p21 (en este caso el rs10757274 y rs1333049) así como la severidad, asociación con enfermedad arterial coronaria, comorbilidades de manera de orientar clínicamente los individuos sanos susceptibles a padecer esta patología cardiovascular.

Antecedentes

La enfermedad coronaria, incluido el infarto agudo de miocardio, son las principales causas de morbilidad y mortalidad en todo el mundo. El estilo de vida y los factores ambientales juegan un papel importante en su desarrollo, pero la herencia genética parece estar fuertemente involucrada. Recientemente, los estudios de asociación del genoma han revelado polimorfismos de nucleótido único (SNP) en el cromosoma 9p21 que confieren susceptibilidad a la enfermedad arterial coronaria (EAC) y al infarto de miocardio (IM) en algunas poblaciones como caucásicos del norte de Europa, América del Norte, Italia y Bélgica. Al mismo tiempo, las variantes genéticas alrededor de los mismos genes se asociaron con un mayor riesgo de diabetes mellitus tipo 2, aterotrombosis y accidente cerebrovascular isquémico.⁽⁹⁾

La primera variante genética asociada a enfermedad arterial coronaria se encontró en la región cromosómica 9p21, identificada en forma simultánea y de forma independiente por un grupo de Ottawa (Canadá), y se ha confirmado en todo el mundo en poblaciones de Europa, China, Corea,

Japón, India y de Pakistán.⁽⁹⁾ La región 9p21 contiene diversos polimorfismos de cadena simple (SNP) en desequilibrio de ligamiento, como por ejemplo las variantes rs1333049, rs10757274, rs10757278, rs2383206 y rs2383207.

Meng et al.⁽¹⁰⁾ en el 2008 estudiaron la asociación de las variantes genotípicas del cromosoma 9p21.3 con las presentaciones tempranas de infarto agudo de miocardio en una población irlandés con edades comprendidas (< 55 años hombres, < 65 años mujeres), confirmando la asociación de las variantes polimórficas rs10757274, rs2383206, rs1333049 del gen 9p21.3 con EAC en dicho grupo de pacientes.

Danish et al.⁽¹¹⁾ determinaron la asociación del locus 9p21.3 con el riesgo de padecer IAM en una población pakistaní proporcionando la primera demostración de que las variantes en el locus 9p21 se asocian significativamente con el riesgo de infarto de miocardio en los paquistanés. Sin embargo, la asociación con este locus fue más débil en los paquistanés que en los estudios europeos.

Scheffold et al.⁽¹²⁾ asociaron seis variantes secuenciales en el cromosoma 9p21.3 con historia familiar de infarto agudo de miocardio. Los hallazgos de dicho estudio confirmaron una fuerte asociación del locus 9p21.3 con el infarto de miocardio particularmente en pacientes con antecedentes familiares positivos, enfatizando la relevancia patógena de este locus como un factor de riesgo cardiovascular genético común.

Gioli – Pereira en 2012 asociaron la alta incidencia de muerte cardiovascular en pacientes con enfermedad arterial coronaria multivaso asociado a variantes polimórficas en el cromosoma 9p21.3, concluyendo la existencia de asociación del cromosoma 9p21 y sus variantes utilizadas (rs10757274, rs10757278, rs2383206); además observaron en pacientes con EAC establecida, una fuerte asociación entre el rs2383206 y una mayor incidencia de mortalidad general y muerte por causas cardíacas en pacientes con CAD y enfermedad multivaso.⁽¹³⁾

Szpakowicz et al.⁽¹⁴⁾ evaluaron la asociación del locus 9p21.3 con sus polimorfismos: rs1333049, rs10757278 and rs4977574 con la mortalidad global a los 5 años en pacientes con síndrome coronario agudo con elevación del segmento ST (SCACEST) tratados invasivamente, encontrándose asociación en pacientes de alto riesgo; hallazgo de gran impacto que podría ser de utilidad en la práctica clínica.

CagriSakalaret et al. ⁽¹⁵⁾ en el 2013 utilizando los métodos de reacción en cadena de polimerasa (PCR) en forma conjunta con análisis de restricción enzimática (RFLP) detectaron la presencia de la variante polimórfica rs4977574 asociada a IAM en la población turca.

Mohammad et al. ⁽⁸⁾ estudiaron la asociación entre la variante polimórfica rs1333049 y rs10757274 en el locus 9p21 evidenciando una menor asociación del rs1333049 con EAC, mientras que el polimorfismo rs10757274 revela una asociación significativa con EAC en una población al suroeste de Irán.

Çakmak et al. ⁽¹⁶⁾ en el 2015, evaluaron la asociación de las variantes genéticas del cromosoma 9p21 y enfermedad arterial coronaria en una población de Turquía donde concluyen que las variantes rs2383207 y rs1333049 en el cromosoma 9p21 se asociaron significativamente con el riesgo y la gravedad de EAC en dicha población estudiada.

Seyed et al. ⁽¹⁷⁾ evaluaron la asociación entre rs 10757274 y rs 2383206 como factores de riesgo genéticos en una población Iraní con antecedente de enfermedad arterial coronaria, evidenciando una asociación significativa de estas variantes polimórficas con EAC.

ÇağrıYayla et al. ⁽¹⁸⁾ realizaron un estudio transversal, prospectivo y unicéntrico en una población de Turquía, cuyo objetivo fue determinar si existía asociación entre las variantes polimórficas rs10757274 y rs2383206 en la región cromosómica 9p21 con la cuantía y severidad de la enfermedad arterial coronaria. Se incluyeron 646 pacientes con EAC definida mediante coronariografía selectiva. Concluyendo que la presencia del polimorfismo rs10757274 se relaciona con EAC. Sin embargo, esta relación no era independiente de otros factores de riesgo cardiovascular tradicionales.

Marco Teórico

Cardiopatía Isquémica (CI).

La cardiopatía isquémica se puede definir como la enfermedad cardíaca producida como consecuencia de las alteraciones fisiopatológicas secundarias a la aparición de un desequilibrio entre la demanda y el aporte de oxígeno del músculo cardíaco. ⁽¹⁹⁾

En la actualidad, la enfermedad arterial coronaria (EAC) es considerada una epidemia mundial. La tasa general de muerte para el 2013 por enfermedad cardiovascular alcanzó una tasa de 222,9 por cada 100 000 estadounidenses, representando el 30,8 % (800 937) de todas las muertes. Adicionalmente, el 35% de las muertes ocurrido antes de la edad de 75 años, son atribuibles con

enfermedades cardiovasculares, esto representa un grupo de edades inferiores a la esperanza de vida media actual de 78,8 años. ⁽²⁰⁾

La causa más frecuente de cardiopatía isquémica es la enfermedad aterosclerótica de las arterias coronarias epicárdicas, tanto en su forma de presentación crónica (placas estables en la pared del vaso que disminuyen el diámetro de su luz) como en la forma aguda de síndrome coronario agudo (SCA) (fisura y trombosis de una placa inestable).

Existen no obstante otros muchos mecanismos relacionados con la circulación coronaria que pueden dar lugar a isquemia miocárdica y que se pueden observar con frecuencia en la clínica, como son alteraciones de la microcirculación coronaria (angina microvascular o síndrome X cardíaco), disfunción endotelial, espasmo coronario, embolia coronaria, disección coronaria espontánea, disección aórtica que afecta al origen de una coronaria, anomalías congénitas de la circulación coronaria, vasculitis, etc. ⁽¹⁹⁾

Estos mecanismos pueden actuar individualmente o en combinación. Sin embargo, las placas coronarias estables, con o sin revascularización previa, pueden cursar completamente silentes.

La isquemia miocárdica y la hipoxia en la cardiopatía isquémica estable (CIE) están causadas por un transitorio desequilibrio entre el aporte sanguíneo y la demanda metabólica. Las consecuencias de la isquemia ocurren en una secuencia temporal previsible que incluye:

1. Aumento de las concentraciones de H⁺ y K⁺ en la sangre venosa que drena el territorio isquémico.
2. Signos de disfunción ventricular diastólica, y después sistólica, con alteración de la motilidad regional de la pared vascular.
3. Aparición de cambios en el segmento ST-T.
4. Dolor cardíaco de origen isquémico (angina). ⁽²¹⁾

Es importante destacar que no sólo la estenosis coronaria es causa de isquemia miocárdica, condición que muchas veces es asumida como la única responsable del desequilibrio entre oferta y demanda en el músculo cardíaco en la práctica clínica habitual. Condiciones protrombóticas tanto congénitas como adquiridas (déficit de proteína C, proteína S, déficit de Antitrombina III, Anticuerpos anticardiolipina, Anticuerpos antifosfolípidos de membrana). Condiciones sistémicas como la anemia, tirotoxicosis, enfermedad inmunológicas, uso de fármacos simpaticomiméticos, cocaína entre otros, en las cuales la angiografía puede no exhibir obstrucciones del lumen arterial pueden causar isquemia. Así mismo la detección de espasmo coronario y de la estenosis dinámica

es incluso más difícil porque son procesos transitorios y por lo general precisan estudios ergométricos, repetición de la angiografía tras la administración de nitratos u otras pruebas de inducción de isquemia. Por último, la constricción microvascular puede deducirse solo indirectamente por la progresión distal lenta del flujo de un colorante en la angiografía o mediante estudios diagnósticos especiales. ⁽²²⁾

La isquemia relacionada a las causas anteriormente mencionadas de forma aguda, se asocia con la presentación de síndrome coronario agudo (SCA), de los cuales el más grave es el IAM (Infarto Agudo al Miocardio) caracterizado fundamentalmente por la necrosis del miocito, que fisiopatológicamente inicia en las regiones más profundas del miocardio o sub-endocardio, siendo esta la región más susceptible a la isquemia y necrosis, comenzando en los primeros 20 a 30 minutos posteriores a la oclusión del vaso sanguíneo, progresando hasta las capas más superficiales, originando un frente de onda cuya velocidad tendrá una relación directamente proporcional con la severidad de la obstrucción coronaria cuando se trata de la EAC como patogenia de la lesión. ⁽²³⁾

Se considera que la rotura o la erosión de la placa con trombosis subyacente son el mecanismo desencadenante de los SCA. La inflamación tiene un papel importante en la rotura de la placa, pero los estímulos que inician el proceso inflamatorio agudo siguen siendo inciertos. La activación y la agregación plaquetaria en la superficie trombogénica que queda expuesta tras la rotura de la placa es un evento precoz importante en la patogenia de los SCA. Las plaquetas activadas liberan en ese microentorno sustancias inflamatorias y mitogénicas que alteran las propiedades quimiotácticas, adhesivas y proteolíticas del endotelio. El endotelio vascular sano libera prostaciclina y óxido nítrico, que inhiben la activación y la agregación plaquetarias. Es probable que, mientras el endotelio está intacto, los mecanismos de tromborresistencia endotelial limiten la extensión y la duración de la activación plaquetaria como respuesta al daño vascular. Esta hipótesis explicaría por qué la rotura de la placa solo produce síntomas en un pequeño porcentaje de los casos, mientras que la mayoría se reparan de manera silenciosa. La naturaleza episódica de la activación plaquetaria, apoyada por aumentos transitorios en la biosíntesis de tromboxano, es coherente con el concepto de aterosclerosis coronaria como proceso dinámico en el que ocurren episodios repetidos de formación y fragmentación de trombos en una placa rota. Por último, el espasmo focal o difuso de arterias coronarias normales o ateroscleróticas, causado

fundamentalmente por estímulos vasoconstrictores que actúan sobre células vasculares de musculo liso hiperreactivas, podría ser también una causa de SCA. ⁽²⁴⁾

- Infarto agudo de miocardio: El IM agudo se define como la necrosis de cardiomiocitos en un contexto clínico consistente con isquemia miocárdica aguda. El diagnóstico de IM agudo requiere que se cumpla una combinación de criterios, entre ellos, la detección de un aumento o una disminución de biomarcadores cardiacos (preferiblemente troponina cardiaca de alta sensibilidad), con al menos uno de los valores por encima del percentil 99 del límite superior de referencia y al menos uno de los siguientes parámetros: 1. Síntomas de isquemia. 2. Cambios significativos en el ST-onda T o bloqueo de rama izquierda nuevos o presumiblemente nuevos en ECG de 12 derivaciones. 3. Aparición de ondas Q patológicas en el ECG. 4. Evidencia detectada por imagen de nueva o presumiblemente nueva pérdida de miocardio viable o anomalía regional en la motilidad de la pared. 5. Identificación de un trombo intracoronario mediante angiografía o autopsia. ⁽²⁵⁾

El síntoma principal que pone en marcha el proceso diagnóstico y terapéutico de los pacientes con sospecha de síndrome coronario agudo (SCA) es el dolor torácico. Basándose en el electrocardiograma (ECG), se puede diferenciar dos grupos de pacientes:

-IAM no Q o SCASEST: En este grupo de pacientes la obstrucción de la luz arterial por el trombo es importante pero no completa. Si la isquemia generada no es lo suficientemente intensa como para causar daño isquémico miocárdico y liberar cantidades detectables de marcadores de lesión miocárdica (troponinas cardiospecíficas I y T) estaremos en presencia de angina inestable. Clínicamente, lo que define a este subgrupo es la ausencia de elevación del segmento ST en el ECG, pudiendo aparecer descenso del ST (antiguamente llamado «infarto subendocárdico») y/o alteraciones de la onda T o incluso no evidenciarse alteraciones en el ECG. Dentro del SCA sin elevación del segmento ST (SCASEST) se incluye en muchas guías clínicas a los pacientes con elevación transitoria del segmento ST. Con frecuencia estos pacientes no desarrollan en la evolución ondas Q profundas de necrosis (son los llamados antiguamente «infartos sin onda Q»). ⁽¹⁹⁾

- Angina inestable se define como la isquemia miocárdica en reposo o con mínimo esfuerzo en ausencia de necrosis de cardiomiocitos Comparados con los pacientes con IMSEST, los pacientes con angina inestable no padecen necrosis miocárdica, tienen un riesgo de muerte sustancialmente

menor y obtienen menos beneficios del tratamiento antiagregante intensivo y el tratamiento invasivo precoz.⁽²⁴⁾

-IAM Q o SCACEST:

Pacientes con dolor torácico agudo y elevación persistente (> 20 min) del segmento ST. Esta entidad se denomina SCA con elevación del segmento ST y generalmente refleja una oclusión coronaria aguda total. La mayoría de estos pacientes sufrirá, en último término, un infarto de miocardio (IM) con elevación del segmento ST (IMCEST). En estos casos, el objetivo del tratamiento es la reperfusión inmediata mediante angioplastia primaria o tratamiento fibrinolítico.⁽²⁵⁾

Factores de riesgo para desarrollar enfermedad arterial coronaria (EAC).

Un factor de riesgo cardiovascular (FRCV) es una característica biológica o un hábito o estilo de vida que aumenta la probabilidad de padecer o de morir a causa de una enfermedad cardiovascular (ECV) en aquellos individuos que lo presentan. Precisamente, al tratarse de una probabilidad, la ausencia de los factores de riesgo no excluye la posibilidad de desarrollar una ECV en el futuro, y la presencia de ellos tampoco implica necesariamente su aparición.⁽²⁶⁾

Los principales factores de riesgo pueden ser no modificables (edad, sexo, factores genéticos/historia familiar) o modificables, precisamente los de mayor interés, ya que en ellos cabe actuar de forma preventiva: hipertensión arterial (HTA), tabaquismo, hipercolesterolemia, diabetes mellitus (DM) y sobrepeso/obesidad (particularmente la obesidad abdominal o visceral), frecuentemente unido a la inactividad física. Estos son los denominados factores de riesgo mayores e independientes, y son los que tienen una asociación más fuerte con la ECV, siendo muy frecuentes en la población.⁽²⁷⁾

En el contexto de la prevención de cardiopatía isquémica, tanto en individuos asintomáticos (prevención primaria) como en pacientes con enfermedad establecida (prevención secundaria), La identificación y control de los factores de riesgo juega un rol clave. Para simplificar las cosas, el riesgo absoluto puede dividirse en tres categorías: riesgo alto, intermedio y bajo.⁽²⁸⁾

Existe un componente genético confirmado por estudios con gemelos monocigóticos y otros estudios en los que la historia familiar de enfermedad coronaria está asociada con la aparición de eventos coronarios a temprana edad, entre ellos, uno de los más descritos es el polimorfismo de la variante rs1333049 en la región cromosómica 9p21, que condiciona a presentación de

aterosclerosis aún en ausencia de otros factores de riesgo.⁽²⁹⁾ Dichas variantes genéticas se han realizado gracias a estudios de asociación de genoma completo (GWAS) que han permitido la identificación de asociaciones entre variabilidad de genes, incluyendo la enfermedad arterial coronaria, considerando a la misma como una entidad clínica compleja al evaluarse desde el punto de vista genético, y no una enfermedad con patrón de herencia mendeliana pura.^(30,31) El tipo de polimorfismo más usado en cardiopatía isquémica son los polimorfismos de nucleótido simple (SNP) consistentes en el cambio de una base nitrogenada en la secuencia de ADN.⁽³¹⁾ Estos estudios han hallado en la región 2, banda 1 del brazo corto del cromosoma 9 (abreviada como 9p21) polimorfismos de nucleótido simple asociados con EAC e IM, con relación independiente de los típicos factores de riesgo cardiovascular. La zona 9p21 contiene diversos SNP en desequilibrio de ligamiento, como rs1333049, rs10757274, rs10757278, rs2383206 y rs2383207; y es el primero (rs1333049) la variante que ha mostrado mayor evidencia de asociación.⁽³²⁻³⁹⁾

De esta forma cuando, los pacientes sin enfermedad conocida tienen un riesgo de cardiopatía isquémica durante 10 años entre el 10% y el 20%, son candidatos potenciales para una valoración avanzada de riesgo.⁽⁴⁰⁾

Evaluación de la enfermedad arterial coronaria:

A través de coronariografía diagnóstica se puede estimar la severidad y cuantía de Enfermedad arterial coronaria en pacientes con sospecha de cardiopatías de diversas índoles. Clásicamente se ha dividido la EAC en obstructiva significativa si la obstrucción del vaso coronario es mayor o igual a 70 % y obstructiva no significativa si se encuentra por debajo de este valor (a excepción del tronco coronario izquierdo donde se considera significativa $\geq 50\%$). Existen múltiples métodos para evaluarla, entre ellas, el score o puntuación de Gensini.⁽⁴¹⁾ La puntuación Gensini cuantifica severidad de EAC por un sistema de puntos no lineal para el grado de estrechamiento luminal junto con un multiplicador para lugares específicos del árbol coronario, al evaluarse a través de angiografía coronaria diagnóstica.

Recordando la anatomía normal de las arterias coronarias, básicamente se describen dos arterias: la arteria coronaria izquierda, que nace de la raíz aórtica, específicamente del seno de valsalva izquierdo, y la arteria coronaria derecha, que nace del seno de valsalva derecho. La primera suele tener un tronco común, que varía en longitud y diámetro, para subdividirse en dos grandes ramas: la arteria descendente anterior, que a su vez da ramas septales y diagonales, y la arteria

circunfleja que da ramas obtusas marginales. La coronaria derecha no posee tronco común y describe un trayecto en C dando ramas agudas marginales y terminando, a nivel de la cruz del corazón, en la arteria posterolateral y arterial interventricular posterior (o descendente posterior).⁽⁴¹⁾

Una vez realizada la coronariografía, a través del método de Gensini que divide al árbol coronario en 27 segmentos, se puntúan las lesiones en base a varios criterios: A) Dependiendo del porcentaje de obstrucción luminal: de menor a mayor dependiendo del porcentaje de obstrucción luminal, como sigue: de menor o igual a 25 %, se asigna 1 punto; menor o igual a 50% corresponde a 2 puntos; menor o igual a 75% se dan 4 puntos; menor o igual a 80% corresponden 8 puntos; menor o igual a 99% se asignan 16 puntos; y lesiones de 100% 32 puntos. B) dependiendo de la localización de la lesión: la puntuación obtenida previamente se multiplica por la localización de la lesión, según lo proximal que sean, siendo el factor de multiplicación de 5 para lesiones ubicadas en el tronco de la arteria coronaria izquierda, 2,5 para los segmentos proximales de la arteria descendente anterior y circunfleja, 1 punto para segmentos medios de las mencionadas así como toda la coronaria derecha y de 0,5 para ramas de las previas.

El total de las puntuaciones de las lesiones se suma para dar una puntuación final Gensini. Por lo tanto, múltiples lesiones, particularmente las lesiones proximales, son consideradas más graves y obtienen puntuación más alta.⁽⁴¹⁾

Evaluación de la capacidad funcional al ejercicio en enfermedad arterial coronaria

Las pruebas formales de ejercicio cardiopulmonar proporcionan una evaluación de la respuesta al ejercicio, una determinación objetiva de capacidad funcional y deterioro de la misma, determinación de la intensidad apropiada necesaria para realizar ejercicio prolongado, cuantificación de factores limitantes del ejercicio, y una definición de los mecanismos fisiopatológicos subyacentes tales como la contribución de los diferentes sistemas de órganos involucrados en el ejercicio.⁽⁴²⁾

Existen varias modalidades disponibles para la evaluación objetiva de la capacidad funcional del ejercicio. Algunos proporcionan una evaluación muy completa de todos los sistemas involucrados en el rendimiento del ejercicio. (Alta tecnología), mientras que otros proporcionan información básica, pero son de baja tecnología y son más fáciles de realizar. La modalidad utilizada debe ser elegida en base a la pregunta clínica a tratar y sobre los recursos disponibles.

⁽⁴²⁾

Las pruebas de caminata con frecuencia se utilizan en la evaluación de la capacidad funcional en pacientes con insuficiencia pulmonar y enfermedades cardiovasculares. Requieren menos conocimientos técnicos que laboratorio. Las pruebas, son económicas y fáciles de administrar, y son actividades que las personas realizan diariamente (caminar). La caminata de 6 minutos es la prueba de campo más validada en pacientes con enfermedades cardiorrespiratorias y se utiliza ampliamente para evaluar capacidad funcional al ejercicio y pronóstico porque es reproducible y bien tolerado en pacientes con insuficiencia cardíaca y enfermedad arterial coronaria. Puede realizarse temprano después de un IM y se puede usar para evaluar el tipo de programa de rehabilitación.⁽⁴³⁾

El propósito de la prueba de caminata de seis minutos (PC6M) es medir la distancia máxima que un individuo puede recorrer durante un período de seis minutos caminando tan rápido como le sea posible. De acuerdo con la velocidad a la cual camina una persona, se determinarán los metros recorridos. La PC6M se lleva a cabo en un corredor con longitud de 30 metros, de superficie plana, preferentemente en interiores y evitando el tránsito de personas ajenas a la prueba.⁽⁴⁴⁾ La indicación más fuerte para el PC6M es evaluar la respuesta a las intervenciones médicas en pacientes con enfermedad cardíaca o pulmonar moderada a grave. La PC6M también se ha utilizado como una medida única del estado funcional de los pacientes, así como una predictor de morbilidad y mortalidad.⁽⁴²⁾ Esta prueba suele considerarse como una prueba submáxima de ejercicio; sin embargo, algunas personas pueden alcanzar su máxima capacidad para ejercitarse.⁽⁴⁴⁾ Se recomienda emplear la escala de Borg al final de la PM6M para determinar el nivel de esfuerzo.

La escala Borg de esfuerzo percibido mide la gama entera del esfuerzo que el individuo percibe al hacer ejercicio. Esta escala da criterios para hacerle ajustes a la intensidad de ejercicio, o sea, a la carga de trabajo, y así pronosticar y dictaminar las diferentes intensidades del ejercicio en los deportes y en la rehabilitación médica.⁽⁴⁵⁾ También se puede usar tanto en el atletismo, en la astronáutica, la industria y ambientes militares, como en las situaciones cotidianas. El concepto del esfuerzo percibido es una valoración subjetiva que indica la opinión del sujeto respecto a la intensidad del trabajo realizado. El sujeto que hace el ejercicio debe asignar un número del 1 al 20, para representar la sensación subjetiva de la cantidad de trabajo desempeñado. La escala es una herramienta valiosa dentro del ámbito del desempeño humano, en que a menudo la consideración importante no es tanto “lo que haga el individuo” “sino” “lo que cree que hace”.⁽⁴⁶⁾

Asociación genética y enfermedad arterial coronaria.

La enfermedad arterial coronaria (EAC), a pesar del progreso, sigue siendo el asesino número uno en el mundo. La prevención de EAC se considera una meta apropiada y muchos afirman que debería suceder en el siglo XXI. El siglo XXI ha aceptado el desafío y dentro de su primer decenio ha identificado una proporción significativa de las variantes de riesgo genético responsable de muchas enfermedades, incluyendo EAC. ⁽⁴⁷⁾

Desde hace muchos años, se conoce la predisposición heredada en la etiología de la cardiopatía isquémica. Las estimaciones han colocado la predisposición genética para explicar 40-60% de la susceptibilidad a la EAC, involucrando factores de riesgo conocidos. Durante años es bien sabido que el nivel de la Lipoproteína de baja densidad (LDL) y de lipoproteínas de alta densidad (HDL), están en gran parte bajo la regulación genética en un 70% y 80% respectivamente. ⁽⁴⁸⁾ Similarmente, que la genética juega un papel fundamental en la hipertensión. ⁽⁴⁹⁾ Se sabe desde hace tiempo que la historia familiar de la enfermedad arterial coronaria se suma al riesgo por encima de los factores de riesgo convencionales. Sabemos ahora que muchas variantes de riesgo genético actúan de manera independiente de los factores de riesgo conocidos. ⁽⁴⁷⁾

Recientemente, los estudios de asociación genoma han revelado la presencia de polimorfismos de nucleótido simple (SNP) en cromosoma 9p21, que confieren susceptibilidad a la enfermedad arterial coronaria (CAD) e infarto de miocardio (IM) en algunas poblaciones como los caucásicos del norte Europa, norteamericana, italiana y belga. ⁽⁵⁰⁾ Además se han realizado trabajos que demuestran la relación entre la presencia de polimorfismos de nucleótido simple en variantes de la región 2 banda 1 del brazo corto del cromosoma 9, como las variantes rs1333049, rs10757274, rs10757278, rs2383206 y rs2383207; la variante rs1333049 es la que ha mostrado mayor evidencia de asociación. ⁽³²⁻³⁹⁾

Cuando se considera el polimorfismo de 9p21 como factor de riesgo para la enfermedad arterial coronaria, los estudios de genoma completo han demostrado asociación entre polimorfismos de nucleótido simple (SNP) y enfermedad coronaria e infarto agudo de miocardio en diversas regiones cromosómicas, a saber: 1p13.1, 2q36.3, 9p21 y 10q11.21. Los SNP de 9p21 conforman un haplotipo de riesgo; las asociaciones detectadas en esta región han sido replicadas en diversas poblaciones y se los ha encontrado asociados con otras afecciones como aneurisma aórtico abdominal e intracraneal, ictus, rigidez arterial y calcio coronario. ⁽⁵¹⁾

El haplotipo en 9p21 está localizado en una zona sin anotación génica, cercana a los genes reguladores del ciclo celular CDKN2A y CDKN2B. En las restantes regiones, los SNP asociados se encuentran en genes con funciones conocidas en la enfermedad aterosclerótica. Se ha demostrado que la incorporación de información genética de los SNP de riesgo de 9p21 mejora la predicción del riesgo cardiovascular a largo plazo estimado por medio del score de Framingham y permite la reclasificación de individuos en categorías más precisas.⁽⁵²⁾

6.1.-Mecanismo molecular del 9p21: Varios investigadores han confirmado que el polimorfismo que aumentan el riesgo de EAC en el locus 9p21 están confinadas a una región 58000-pb que es parte de la región de ADN de la que se origina la transcripción de CDKN2B-AS. CDKN2B-AS codifica un largo RNA antisentido no codificante de 126 000 pb y se transcribe en varias formas alternativas. También está bien establecido que CDKN2B-AS es adyacente a CDKN2A y CDKN2B, que están involucrados con la regulación del ciclo celular y codifican inhibidores de quinasas dependientes de ciclina que inhiben el crecimiento celular y la proliferación vascular.⁽⁵³⁾

Parece que el CDKN2B-AS regula la transcripción de la expresión del gen CDKN2A y CDKN2B, sin embargo, el mecanismo aún no se ha dilucidado. Un postulado sugiere que el aumento de expresión de CDKN2B-A medida que aumenta la expresión de los genes que codifican los inhibidores de la quinasa dependientes de ciclina, previniendo la proliferación celular.⁽⁵³⁾

Estudios de expresión génica en la región cromosomal 9p21: El haplotipo de riesgo cardiovascular en 9p21 se localiza en una zona sin genes anotados, cercana al cluster INK4a/ARF compuesto por los genes supresores de tumores CDKN2A y CDKN2B, que están implicados en la causalidad de diversos cánceres. Adyacente a ellos, se identificó un gen de un ARN antisentido no codificante denominado ANRIL15. Diversos grupos han evaluado la expresión de CDKN2A/2B/ANRIL y su asociación con los SNP de riesgo en 9p21.⁽⁵⁴⁾

Así, Broadbent et al. , usando QRT-PCR, detectaron la expresión del transcrito ANRIL (DQ485453) en músculo liso coronario primario, en macrófagos y muestras de endarterectomía carotídea y de aneurisma aórtico abdominal. Jarinova et al. , demostraron que ANRIL tiene cuatro secuencias conservadas evolutivamente, una de las cuales (CNS3) potencia la expresión génica cuando se amplifica a partir del homocigoto de riesgo en comparación con el de referencia. Folkersen et al. identificaron ocho nuevos transcritos de ANRIL en células

linfoblastoides, placas de arterias carotídeas, aorta media y mamaria. Holdt et al., analizaron la expresión génica en células mononucleares de sangre periférica de enfermos coronarios, placas carotídeas, aórticas y femorales. Estos estudios confirman que el único gen que manifiesta expresión diferencial es ANRIL en asociación con SNP de riesgo en 9p21 y con la severidad aterosclerótica. ⁽⁵³⁾

En resumen, los estudios de expresión génica en 9p21 muestran que los genes CDKN2A, CDKN2B y ANRIL se expresan en tejidos ateroscleróticos y ambos están regulados a nivel transcripcional. El gen ANRIL posee diversos transcritos, cuyos niveles de expresión muestran una fuerte correlación con los genotipos encontrados en los polimorfismos encontrados en la región cromosómica del 9p21 en comparación con los transcritos de los genes CDKN2A/2B. El gen ANRIL también ha sido identificado como un gen de susceptibilidad de acuerdo a los resultados obtenidos en los estudios de asociación GWAS de diabetes tipo 2, glioma y carcinoma basal. ⁽⁵³⁾

Objetivo general

Analizar la asociación de polimorfismos de nucleótido simple (SNP) rs10757274 y de rs1333049 localizado en el cromosoma 9p21 con la severidad y cuantía de la enfermedad arterial coronaria en pacientes menores de 55 años de edad con cardiopatía isquémica del Hospital Miguel Pérez Carreño período comprendido entre mayo 2013 y septiembre 2017.

Objetivos específicos

- ✓ Comparar los factores de riesgo de los genotipos de la variantes rs10757274 y rs1333049 del cromosoma 9p21, en pacientes menores de 55 años con Cardiopatía Isquémica aguda y crónica.
- ✓ Relacionar a través de pruebas funcionales la presencia de polimorfismos de nucleótido simple (SNP) rs10757274 y rs1333049 del cromosoma 9p21 con severidad de enfermedad arterial coronaria en pacientes menores de 55 años de edad con Cardiopatía Isquémica.
- ✓ Establecer la presencia de polimorfismos de nucleótido simple (SNP) rs10757274 y rs1333049 del cromosoma 9p21 con síndrome coronario agudo con elevación del ST en pacientes menores de 55 años de edad con Cardiopatía Isquémica.
- ✓ Establecer la presencia de polimorfismos de nucleótido simple (SNP) rs10757274 y rs1333049 con los factores de riesgo modificables y ocurrencia de cardiopatía isquémica en pacientes menores de 55 años.

Aspectos éticos

La realización del presente estudio, respeta los 4 principios éticos universales (autonomía, beneficencia, no maleficencia y justicia social), ya que todos los pacientes incluidos en este protocolo firmaron un consentimiento informado para la realización de pruebas funcionales y así determinar severidad según clase funcional así como también de manera voluntaria aceptaron formar parte del trabajo de investigación, haciendo énfasis en los beneficios de conocer su clase funcional, y modificar así su estilo de vida.

METODOS

TIPO DE ESTUDIO

Estudio descriptivo, prospectivo y transversal.

Población y muestra

La población estuvo constituida por todos los pacientes, hombres o mujeres, mayores de 18 años y menores de 55 años de edad, no relacionados, que se ingresaron en la Unidad de Cuidados Coronarios/Consulta externa del Hospital Miguel Pérez Carreño (n=17) entre el período de mayo 2013 y septiembre 2017 a los cuales se les realizó el diagnóstico de cardiopatía isquémica en sus diferentes formas: Angina Inestable, Infarto agudo de miocardio y cardiopatía isquémica crónica enmarcado dentro del documento consenso de la Sociedad Europea de Cardiología y el Colegio Americano de Cardiología.

Criterio de Inclusión

- Todos los pacientes, hombres o mujeres mayores de 18 años y menores de 55 años de edad, que ingresaron a la Unidad de Cuidados Coronarios/Consulta Externa del servicio de cardiología del Hospital Miguel Pérez Carreño con el diagnóstico de angina Inestable (AI) infarto agudo de miocardio (IAM) y Cardiopatía isquémica crónica (CIC), en el periodo mayo 2013 y septiembre 2017, positivos para las variantes polimórficas rs1333049 y rs10727274 del cromosoma 9p21.

Criterio de Exclusión

- Pacientes con diagnóstico establecido de enfermedad congénita.
- Pacientes con trasplante Cardíaco.
- Pacientes mayores de 55 años de edad.
- Pacientes que resultaron negativos a las variantes polimórficas rs1333049 y rs10727274 del cromosoma 9p21

- Pacientes que presentaron el alelo A para el polimorfismo rs10757274 y el alelo G para el polimorfismo rs1333049.

Procedimientos

Este estudio estuvo constituido por todos los pacientes que cumplieron los criterios de inclusión, previa firma de consentimiento informado. Dichos datos se recolectaron en una tabla de registro para el análisis estadístico, y se procedieron a comparar las distintas variables.

Además se citaron a cada de uno de los pacientes que formaron parte y que resultaron positivo para polimorfismo de nucleótido simple (SNP) rs10757274 y rs1333049 del cromosoma 9p21 de este estudio para realizar caminata de 6 minutos, en las instalaciones del Servicio de Cardiología del Hospital Miguel Pérez Carreño con la finalidad de evaluar su capacidad funcional

Variables

Variable	Dimensión	Tipo de variable	Indicador	Subindicador
Edad	Clínico	Cuantitativa discreta	Años	18-55 años
Genero	Clínico	Cualitativa dicotómica	Masculino Femenino	
Enfermedades asociadas	Clínico	Cualitativa policotómica	Comorbilidades	HTA Obesidad Diabetes
Hábitos	Clínico	Cualitativa policotómica	Hábitos psicobiológicos	Tabaquismo Alcohol Drogas

Capacidad funcional a los 6 minutos	Clínico	Cuantitativa	Escala de Borg	Saturación de oxígeno Frecuencia cardiaca Presión arterial
--	---------	--------------	----------------	--

ASPECTOS ADMINISTRATIVOS

Recursos Humanos

- Personal de salud del laboratorio de no invasivos del Servicio de Cardiología del “Hospital Miguel Pérez Carreño”.
- Tutor del trabajo de investigación.
- Asesor metodológico del trabajo de investigación.

Recursos Materiales

- Consulta externa del servicio de Cardiología del “Hospital Miguel Pérez Carreño”.
- Laboratorio de no invasivo del Servicio de Cardiología del “Hospital Miguel Pérez Carreño”.
- Papelería de Oficina.
- Esfigmomanómetro
- Oxímetro de pulso
- Balanza

Financiamiento

- Autofinanciado.

RESULTADOS

Los pacientes fueron evaluados de acuerdo a la presencia en el cromosoma 9p21 de los polimorfismos rs10757274 y de rs1333049, tomando en consideración los alelos que han sido más agresivos (G y C respectivamente) para severidad de enfermedad arterial coronaria, se descartaron pacientes que presentaron el alelo A para el polimorfismo rs10757274 y el alelo G para el polimorfismo rs1333049.

Los factores de riesgo de los genotipos de las variantes rs10757274 y rs1333049 del cromosoma 9p21, en los pacientes menores de 55 años con cardiopatía isquémica aguda y crónica incluidos en el estudio se muestran en la Tabla 1, la mayoría fue del sexo masculino 88.2% (n=15) con edad comprendida entre 28 y 54 años. Del total de pacientes estudiados 52.9% (n=9) eran hipertensos versus el 47.1% (n=8) que negaron dicha comorbilidad. Otras condiciones poco frecuente encontradas en la población estudiada fueron obesidad presentes en 5.9% (n=1), diabetes en el 23.5% (n=4) versus el 76.5% (n=13) que negaron la misma, solo en un 17.6% (n=3) se encontró dislipidemia comparado con el 82.4% (n=14) que no presentaban trastornos de los lípidos.

Respecto a los hábitos psicobiológicos se encontró que el 58.8% (n=10) negaban tabaquismo activo, en comparación al 41.2% (n=7) que presentaron este hábito para el momento de la evaluación. El tabaquismo pasivo estuvo ausente en el 82.4% (n=14). El 82.4% (n=14) refirió no consumir alcohol, mientras el 17.6% (n=3) afirmó consumir alcohol de manera regular. El 94.1% (n=16) negaron el consumo de drogas ilícitas.

De igual forma se encontró que el sedentarismo estuvo presente en el 88.2% (n=15), mientras que el 11.8% (n=2) de los pacientes realizaban actividades físicas de manera regular.

En la población femenina el 5.9% (n=1) estaba en condición postmenopausia versus el 5.9% (n=1) que se encontraban en edad fértil.

En la tabla 2 y 3 se observa la distribución porcentual de acuerdo a la presentación de la cardiopatía isquémica aguda observando que el 58.8% (n=10) presentaron SCACEST de los

cuales 80% (n=8) estuvo localizado en la cara anterior y 20% (n=2) en la cara inferior encontrándose que el 41.2% (n=7) restante presentaron SCASEST.

En cuanto a la presencia de los alelos para el polimorfismo en el cromosoma 9p21 rs 10757274, se encontró en el 88.2% (n=15) el alelo AG, mientras que el alelo GG estuvo presente en el 11.8% (n=2), sin embargo los alelos encontrados para el polimorfismo rs1333049 fueron en el 68.8% (n=11) el alelo GC versus en el 12.5% (n=2) el alelo CC. (Ver tabla 4, 5, 6).

Referente a los signos vitales durante la evaluación a través de pruebas funcionales se pudo observar los siguientes valores para PA basal con una media de 138/88 mmHg y PA final una media de 161/93 mmHg, la FC basal con una media de 67.8 lpm y FC final 97.6 lpm, saturación de oxígeno basal 96.6% y final 97.1%. (Ver tabla 7 y 8).

La tabla 9 resume los resultados de las pruebas funcionales encontrándose que en la caminata de seis minutos la distancia media recorrida fue de 631.59 metros, con una distancia mínima de 520 metros y máxima de 786 metros.

Por ultimo al evaluar la relación a través del uso de pruebas funcionales prueba de caminata de seis minutos (PC6M) y la presencia de polimorfismos de nucleótido simple (SNP) rs10757274 y rs1333049 del cromosoma 9p21 con severidad de enfermedad arterial coronaria, usando el método estadístico SPSS se evidenció correlación negativa entre la presencia del polimorfismo RS10757274 y la distancia en metros recorridos. (Ver tabla 10) Así mismo la distancia en metros recorridos se correlacionó de manera negativa con presencia de SCACEST, y clase Killip Kimball.

Sin embargo al correlacionar variables SCA con Killip-Kimball y localización se evidenció una correlación positiva, de igual forma FE eco con tipo SCA y la FE con la clasificación Killip-Kimball en el SCACEST. (Ver tabla 11)

DISCUSIÓN

En nuestro estudio se evidenció una prevalencia poco marcada de factores de riesgo cardiovasculares en los pacientes que presentan en el cromosoma 9p21 los polimorfismos rs10757274 y rs1333049, dentro de los factores de riesgo ausentes en esta población se encontró los siguientes: diabetes mellitus (76.5), dislipidemia (82.4%), tabaquismo activo (58.8), obesidad (94.1%) y consumo de drogas ilícitas (94.1%) que concuerda con registros epidemiológicos realizados en los cuales entre el 20 y 50% de pacientes con enfermedad coronaria presentó una falta de factores de riesgo convencionales que explicaran efectivamente la evolución de la enfermedad coronaria,⁽⁵⁵⁾ también coincide con otros estudios donde aproximadamente la mitad de los individuos que sufrieron un infarto agudo de miocardio no tenían dislipidemia, de hecho uno de los mayores estudios prospectivos realizados en mujeres americanas sanas demostró que el 77% de los eventos cardiovasculares ocurrían en pacientes con LDL colesterol menor de 160 mg/dl, de los cuales el 46% ocurría con cifras menores de 130 mg/dl. ⁽⁵⁶⁾ Así mismo, en un análisis que incluyó más de 120.000 pacientes con enfermedad arterial coronaria, 15% de los hombres y 19% de las mujeres no presentaban ninguna evidencia de dislipidemia, diabetes mellitus o tabaquismo.

En relación a la presencia de hipertensión arterial en los pacientes ingresados con el diagnóstico de cardiopatía isquémica, se registró una frecuencia de 52.9%, sin embargo, fue un porcentaje no significativo en relación a la población no hipertensa (47.1%); otro factor de riesgo encontrado fue el sedentarismo (88,2%), Khot, (2003) encontró en población similar que más de la mitad de la población tenía solo un solo factor de riesgo tradicional.

A comienzos del año 2006 se identificaron unas variantes comunes en la región 9p21 del cromosoma 9, que fue caracterizada como una región genómica marcadora para infarto de miocardio, en la que existen varios SNP ligados que aportan riesgo para la enfermedad. La variación en el cromosoma 9p21 se reconoce actualmente como el más fuerte predictor genético de infarto agudo de miocardio descubierto hasta la fecha. Ser portador de una copia de la variante 9p21 aumenta alrededor de un 20% el riesgo de infarto prematuro en comparación con aquellos que no tienen la variante. En el locus 9p21, el polimorfismo denominado rs10757274, el genotipo del paciente puede ser A/A, A/G o G/G, siendo G el alelo de riesgo, es decir el que se asoció en forma estadísticamente significativa con la

enfermedad coronaria. Los homocigotos G/G tienen un 60% más de riesgo de enfermedad coronaria en relación a los A/A. En este estudio se evidenció la presencia de los alelos para el polimorfismo rs10757274, siendo el genotipo más frecuente encontrado los alelos AG 88.2% (n=15) y el alelo GG en un 11.8%. Resultados que concuerda con los encontrados con Meng et al., quienes estudiaron la asociación de las variantes genóticas del cromosoma 9p21.3 con las presentaciones tempranas de infarto agudo de miocardio en una población irlandés con edades comprendidas (< 55 años hombres, < 65 años mujeres), confirmando la asociación de las variantes polimórficas rs10757274, rs2383206, rs1333049 del gen 9p21.3 con enfermedad arterial coronaria en dicho grupo de pacientes. Como también Mohammad et al., estudiaron la asociación entre la variante polimórfica rs10757274 revelando una asociación significativa con enfermedad arterial coronaria en una población al suroeste de Irán.

Para el polimorfismo rs1333049 se encontró que el 68.8% estuvo representado por el alelo GC y el 12.5% el alelo CC. Mohammad y colaboradores estudio la asociación entre la variante polimórfica rs1333049 en el locus 9p21 evidenciando una menor asociación del rs1333049 con enfermedad arterial coronaria a diferencia de Çakmaket⁽¹⁶⁾ en el 2015 que evaluó las variantes rs1333049 en el cromosoma 9p21 asociándose significativamente con el riesgo y la gravedad de enfermedad arterial coronaria en dicha población estudiada, otros estudios han descritos que el polimorfismo de la variante rs1333049 en la región cromosómica 9p21, condiciona a presentación de aterosclerosis aun en ausencia de otros factores de riesgo,⁽²⁹⁾ considerando rs1333049 la variante que ha mostrado mayor evidencia de asociación.

La relación a través del uso de pruebas funcionales como la prueba de caminata de seis minutos y la presencia de polimorfismos de nucleótido simple rs10757274 y rs1333049 del cromosoma 9p21 con la severidad de enfermedad arterial coronaria en pacientes menores de 55 años de edad con cardiopatía isquémica en este trabajo se encontró una correlación negativa entre la presencia en el cromosoma 9P21 del polimorfismo rs10757274 y la distancia en metros recorridos, no se cuenta con estudios comparativos que permita dilucidar el uso de las pruebas funcionales en este grupo de pacientes.

En cuanto a la presencia de polimorfismos de nucleótido simple (SNP) rs10757274 y rs1333049 del cromosoma 9p21 con la presentación de la cardiopatía isquémica se evidenció que el síndrome coronario agudo con elevación del segmento ST fue la forma de presentación más usual (58.8%) siendo la localización en cara anterior (80%) la más frecuente con una correlación positiva. En relación a la severidad se encontró 52.9% de los pacientes con enfermedad arterial coronaria presentaban enfermedad de 2 vasos resultados semejantes fueron evidenciados por Gioli-Pereira en 2012 evidenciando la existencia de asociación del cromosoma 9p21 y su variante utilizada (rs10757274); además observaron en pacientes con EAC establecida, una fuerte asociación entre el rs2383206 y una mayor incidencia de mortalidad general y muerte por causas cardíacas en pacientes con CAD y enfermedad multivaso. Otro estudio ÇağrıYaylay et al.⁽¹⁸⁾ evaluó la cuantía y severidad de la enfermedad arterial coronaria y su asociación entre las variantes polimórficas rs10757274y rs2383206 en la región cromosómica 9p21 concluyendo que la presencia del polimorfismo rs10757274 se relaciona con severidad de la enfermedad arterial coronaria, sin embargo, esta relación no era independiente de otros factores de riesgo cardiovascular tradicionales.

CONCLUSIONES

Los factores de riesgo tales como DM, tabaquismo, obesidad, dislipidemia, drogas ilícitas, no estaban presentes en la mayoría de los pacientes que reportaron EAC asociados a polimorfismos rs10757274 y de rs1333049 del cromosoma 9p21. La HTA y el sedentarismo estuvieron en la mayoría de los pacientes estudiados.

La prueba funcional utilizada en este trabajo (caminata de 6 minutos) nos reporta que la presencia de los alelos más agresivos generaron menos metros recorridos, sin embargo, es limitante el hecho de no contar con un grupo control para realizar comparaciones, tampoco existen trabajos comparativos entre pruebas funcionales y presencia de polimorfismo rs10757274 y de rs1333049 del cromosoma 9p21.

Desde el punto de vista de la forma de presentación, el SCACEST fue la forma más frecuente, siendo la cara anterior la localización más preponderante, que coincide con la bibliografía reportada.

La presencia del polimorfismo rs10757274 y de rs1333049 se relaciona con severidad de la enfermedad arterial coronaria a pesar de que nuestro estudio no hubo una correlación con presencia de factores de riesgo cardiovasculares, y los mismos no deben considerarse aislados.

Se requiere reclutar un mayor número de pacientes(mayor población a estudiar) así como un grupo control para aumentar el poder estadístico en este tipo de trabajo.

REFERENCIAS

- 1.-Mann Douglas, Bonow Robert, Zipes Douglas, Libby Peter. Braunwald Tratado de Cardiología, texto de medicina cardiovascular. 2015, Tomo II, Cap 54.
- 2.- Massimo F. Piepoli, Arno W. Hoes, Stefan Agewall, Christian Albus, Carlos Brotons, Alberico L. Catapano, Marie-Therese Cooney, Ugo Corra. Guía ESC 2016 sobre prevención de la enfermedad cardiovascular en la práctica clínica. *RevEspCardiol*. 2016;69(10):939.e1-e87
- 3.-. Anuario de Mortalidad del Ministerio del Poder Popular para la Salud año 2013 Caracas. República Bolivariana de Venezuela. Disponible en: <http://www.mpps.gob.ve>:Ministerio del Poder Popular para la Salud. Gobierno Bolivariano de Venezuela, 2015.
- 4.- C. Guijarro, C. Brotons, F. Camarelles, M.J. Medrano, J.L. Moreno, A. del Río. Primera Conferencia de Prevención y Promoción de la Salud en la Práctica Clínica en España: Prevención cardiovascular Aten Primaria, 2008; 473-474.
- 5.- Companioni O., Rodríguez Esparragón F., Medina Fernández-Aceitunoy A., Rodríguez Pérez, JC. Guía ESC 2011 Variantes genéticas, riesgo cardiovascular y estudios de asociación de genoma completo. *RevEspCardiol*. 2011;64(6):509-514.
- 6.- NICE. National Institute for Health and Care Excellence. *Cardiovascular disease: risk assessment and reduction, including lipid modification*. Guía clínica, julio 2014 <https://www.nice.org.uk/guidance/cg181/resources/cardiovascular-disease-risk-assessment-and-reduction-including-lipid-modification-pdf-35109807660997>.
- 7.- Osmak, O et al. Impact of 9p21.3 region and atherosclerosis-related genes' variants on long-term recurrent hard cardiac events after a myocardial infarction, *Gene*, 2017; <https://doi.org/10.1016/j.gene.2018.01.036>.
- 8.- Foroughmand, A., Nikkha, E, Galehdari, H, Jadbabae M,. Association Study between Coronary Artery Disease and rs1333049 and rs10757274 Polymorphisms at 9p21 Locus in South-West Iran (2014); 17(1).
- 9.-Roberts and Stewart. The genetics of coronary artery disease. *Curr OpinCardiol* 2012, 27:221–227.
- 10.-Meng W., Hughes A., Patterson C.C., Belton C., Keeand F., McKeown P. Chromosome 9p21.3 is associated with early-onset coronary heart disease in the Irish Population. *Disease Markers* 25 (2008) 81–85.
- 11.- Saleheen D., Alexander M., Rasheed A., Wormser D., Soranzo N., Hammond N., Butterworth A., et al. Association of the 9p21.3 Locus With Risk of First-Ever Myocardial

Infarction in Pakistanis. Case-Control Study in South Asia and Updated Meta-Analysis of Europeans. Downloaded from <http://atvb.ahajournals.org/> at VA MED CTR BOISE on June 26, 2016.

12.-Scheffold T., Kullmann S., Hüge A., et al. Six sequence variants on chromosome 9p21.3 are associated with a positive family history of myocardial infarction: a multicenter registry. *BMC Cardiovascular Disorders* 2011, 11:9 <http://www.biomedcentral.com/1471-2261/11/9>.

13.-Gioli-Pereira L., Lima Santos P., Ferreira N.E., et al. Higher incidence of death in multi-vessel coronary artery disease patients associated with polymorphisms in chromosome 9p21.

14.- Szpakowicz A, Pepinski W, Waszkiewicz E, Maciorkowska D, Skawronska M, Niemcunowicz-Janica A, et al. (2013) Polymorphism of 9p21.3 Locus Is Associated with 5-Year Survival in High-Risk Patients with Myocardial Infarction. *PLoS ONE* 8(9): e72333.

15.- Yayla C., Okyay K., Yılmaz A., Şahinarslan A., YarSağlam A.S., Eyiol A., Bolayır H., Sezenoz B., Menevşe S., Cengel A. Association of rs10757274 and rs2383206 Polymorphisms on 9p21 locus with Coronary Artery Disease in Turkish Population. *Korean Circ J* 2016;46(5):615-621.

16.-AltuğÇakmak H., Bayoğlu B., Durmaz E., Can G., Karadağ B., Cengiz M., Ali Vural V., Yüksel H. Evaluation of association between common genetic variants on chromosome 9p21 and coronary artery disease in Turkish population. *Anatol J Cardiol* 2015; 15: 196-203.

17.-Ahmad Aleyasin S., Navidi T., Davoudi S. Association between rs10757274 and rs2383206 SNPs as Genetic Risk Factors in Iranian Patients with Coronary Artery Disease. *The Journal of Tehran University Heart Center. J Teh Univ Heart Ctr* 2017;12(3):114-118.

18.- Mozaffarian D., Benjamin E., Go A., Arnett D., Blaha M., Cushman M., et al. Heart Disease and Stroke Statistics—2016 Update: A Report from the American Heart Association. *Circulation*. 2015;132:000-000.

19.-Alcalá López J.E., C, Bellido M, P. Hernández Simón y Rodríguez Padial L. Cardiopatía isquémica: Concepto, clasificación, epidemiología, factores de riesgo, pronóstico y prevención. *Medicine* 2017; 12 (36) :2145-52.

- 20.-Mozaffarian D., Benjamin E., Go A., Arnett D., Blaha M., Cushman M., et al. Heart Disease and Stroke Statistics—2016 Update: A Report from the American Heart Association. *Circulation*. 2015;132:000-000.
- 21.-Lanza GA, Careri G, Crea F. Mechanisms of coronary artery spasm. *Circulation* 2011;124:1774-82.
- 22.- Morton J. 2004. Coronary blood flow and myocardial ischemia. Braunwald's Heart Disease. A Textbook of Cardiovascular Medicine. 44: 1103-1110.
- 23.-Fuster V, Badimon L, Badimon JJ, Chesebro JH. The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes (1). *N Engl J Med*. 1992;326 (4): 242-50.
- 24.- Roffi M. , Patrono C. , Guía ESC 2015 sobre el tratamiento de los síndromes coronarios agudos en pacientes sin elevación persistente del segmento ST, España, Elsevier 2015. <http://dx.doi.org/10.1100/1166/jj.rrecespp.22001145.1.120.0.00162>.
25. Borja Ibáñez, Stefan J., Stefan Agewall, Manuel J. Antunes, Chiara Bucciarelli-Ducci, Héctor Bueno, Alida L.P. Caforio, Filippo Crea, John A. Goudevenos, Sigrun Halvorsen, Gerhard Hindricks, Adnan Kastrat, Mattie J. Lenzen, Eva Prescott, Marco Roffi, Marco Valgimigli, Christoph Varenhorst, Pascal Vranckx, y Petr Widimský. Guía ESC 2017 sobre el tratamiento del infarto agudo de miocardio en pacientes con elevación del segmento ST, ST. *Rev Esp Cardiol*. 2017; 70(12):1082.e1-e61.
- 26.- Lobos J., Brotons C., Factores de riesgo cardiovascular y atención primaria: evaluación e intervención. *Atención Primaria*; 2011; 43(12) 668-676.
- 27.-Ezzati M, Hoorn SV, Lopez AD, Danaei A, Mathers C, Murray C. Comparative Quantification of Mortality and Burden of Disease Attributable to Selected Risk Factors. En: Lopez AD, Mathers CD, Ezzati M, et al. editors. Global Burden of Disease and Risk Factors. Washington (DC): The International Bank for Reconstruction and Development / The World Bank. 2006. Chapter 4. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK11813>.
- 28.- O'Connor GT, Buring JE, Yusuf S, Goldhaber SZ, Olmstead EM, Paffenbarger RS Jr, Hennekens CH. 1989. An overview of randomized trials of rehabilitation with exercise after myocardial infarction. *Circulation*. Aug;80(2):234-44.

- 29.-Damani SB, Topol EJ. Future use of genomics in coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50:1933-40.
- 30.- Companioni O, Rodriguez-Esparragon F, Fernandez-Aceituno A, Rodriguez J. Variantes genéticas, riesgo cardiovascular y estudios de asociación de genoma completo *Rev Esp Cardiol*. 2011;64:509-14
- 31.-Burton P, Clayton D, Cardon N, Craddock N, Deloukas P, Duncanson A and *et al*. Genome-wide association study of 14,000 cases of seven common diseases and 3,000 shared controls. *Nature*. 2007;447:661-78.
- 32.-Dandona S, Stewart AF, Chen L, Williams K. Gene dosage of the common variant 9p21 predicts severity of coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*. 2010 Aug 3;56(6):479-86.
- 33.- Mendonça I, Dos Reis RP, Pereira A, Café H, Serrao M, Sousa A, *et al*. Independent association of the variant rs1333049 at the 9p21 locus and coronary heart disease. *Rev Port Cardiol*. 2011; 30 (06): 575-91.
- 34.- Holdt LM, Hoffmann S, Sass K, Langenberger D, Scholz M, Krohn K, *et al* Elements in ANRIL Non-Coding RNA at Chromosome 9p21 Modulate Atherogenic Cell Functions through Trans-Regulation of Gene Networks. *PLoS Genet*. 2013;9(7):1-8.
- 35.- Samani NJ, Erdmann J, Hall AS, Hengstenberg C, Mangino M, Mayer B, *et al*. Genome wide association analysis of coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2007;357:443-53.
- 36.- Helgadottir A, Thorleifsson G, Manolescu A, Gretarsdottir S, Blondal T, Jonasdottir A, *et al*. A common variant on chromosome 9p21 affects the risk of myocardial infarction. *Science*. 2007;316:1491-3.
- 37.- Schunkert H, Götz A, Braund P, McGinnis R, Tregouet DA, Mangino M, *et al*. Repeated replication and a prospective meta-analysis of the association between chromosome 9p21.3 and coronary artery disease. *Circulation*. 2008;117:1675-84 47
- 38.-Girelli D. Genetic architecture of coronary artery disease in the genome-wide era: implications for the emerging “golden dozen” loci. *Semin Thromb Hemost*. 2009;35:671-82
- 39.- Patel RS, Su S, Neeland IJ, Ahuja A, Veledar E, Zhao J *et al*. The chromosome 9p21 risk locus is associated with angiographic severity and progression of coronary artery disease. *Eur Heart J*. 2010;31(24):3017-23
- 40.- Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment

Panel III) final report. National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *Circulation*. 2002 Dec 17;106(25):3143-421.

41.-Gensini G.A more meaningful scoring system for determining the severity of coronaryheartdisease.*Am J Cardiol*. 1983;51:606.

42.- Crapo R.O., Casaburi R., et al. ATS Statement: guidelines for the six-minute walk test.*Am j respircrit care med*. ;166:111---117, 2002.

43.- Gremeaux V, Troisgros O.,et al.Determining the Minimal Clinically Important Difference for the Six-Minute Walk Test and the 200-Meter Fast-Walk Test During Cardiac Rehabilitation Program in Coronary Artery Disease Patients After Acute Coronary Syndrome ; *Arch Phys Med Rehabil* Vol 92,611-9,2011.

44.-Gochicoa – Rangel L., Mora- Moreno U.et al. Prueba de caminata de 6 minutos: recomendaciones y procedimientos; *NeumolCirTorax*, Vol. 74,Núm. 2:127-136, 2015.

45. Borg, G. Psychophysical bases of perceived exertion (Las bases psicofísicas del esfuerzo percibido). *J.Med.Sci.Sports Exercise*, v. 14, n. 5, p. 377-381, 1982.

46. Morgan, W. Psychological factors influencing perceived exertion (los factores psicológicos que influyen en la percepción de esfuerzo). *J.Med.Sci. Sports Exercise*, v.5, n.2, p.97-103, 1973.

47.-Robert Roberts, Alexandre Stewart. Genetics of Coronary Artery Disease in the 21st Century. *Clin.Cardiol*.35, 9, 536–540,2012.

48.-Teslovich TM, Musunuru K, Smith AV, et al. Biological, clinical and population relevance of 95 loci for blood lipids.*Nature*; 466:707–713.2010.

49.-Ehret GB, Munroe PB, Rice KM, et al. Genetic variants in novel pathways influence blood pressure and cardiovascular disease risk.*Nature* 2011;478:103–109.

50.-Gioli-Pereira L., Lima Santos P.C.J., Ferreira N, Hueb W, Krieger Jose, Costa Pereira A. Higher incidence of death in multi-vessel coronary artery disease patients associated with polymorphisms in chromosome 9p21. *BMC Cardiovascular Disorders* 2012, 12:61.

51.-Lemmens R, Abboud S, Robberecht W, et al. Varianton 9p21 strongly associates with coronary heart disease, but lacks association with common stroke. *Eur J HumGenet*. 2009: 1287-1293.

- 52.- Osmel C, Francisco R, Alfonso M, José Carlos R, 2011. Variantes genéticas, riesgo cardiovascular y estudios de asociación de genoma completo. *RevEspCardiol*. Agosto 2011;64(6):509-514.
- 53.- Isabel M, Roberto P, Andreia P, Hugo C, Marco S. et al, 2011. Independent association of the variant rs1333049 at the 9p21 locus and coronary heart disease. *Rev Port Cardiol*. March 2011; 30 (06): 575-591
- 54.- Sonny D, Alexandre F. R., Li Chen, Kathryn W, Derek S, et al, 2010. Gene Dosage of the Common Variant 9p21 Predicts Severity of Coronary Artery Disease. *CollCardiol*. Oct 56:479-86.
- 55.- Cooper, J. A., Miller, G.J. Humphries, S. E. (2005) A comparison of the PROCAM and Framingham pointscore systems for estimation of individual risk of coronary heart disease in the Second Nortwick Park Heart Study. *Atherosclerosis* 181, 92-100.
- 56.- Ridker PM, Rifai N, Rose L, Buring JE, Cook NR. 2002. Comparison of C-reactive protein and low-density lipoprotein cholesterol levels in the prediction of first cardiovascular events. *N Engl J Med*. Nov 14;347(20): 1557-40.

ANEXOS

Tabla 1.

Distribución de pacientes según factores de riesgo

Variables	N	%	% Valido	% Acumulado
Sexo				
Masculino	15	88.2	88.2	88.2
Femenino	2	11.8	11.8	100
Obesidad				
Si	1	5.9	5.9	5.9
No	16	94.1	94.1	100
HTA				
Si	9	52.9	52.9	52.9
No	8	47.1	47.1	100.0
DM tipo 2				
Si	4	23.5	23.5	23.5
No	13	76.5	76.5	100.0
Dislipidemia				
Si	3	17.6	17.6	17.6
No	14	82.4	82.4	100.0

Tabaquismo				
Si	7	41.2	41.2	41.2
No	10	58.8	58.8	100.0
Tabaquismo pasivo				
Si	3	17.6	17.6	17.6
No	14	82.4	82.4	100
Sedentarismo				
Si	15	88.2	88.2	88.2
No	2	11.8	11.8	100.0
Alcohol				
Si	3	17.6	17.6	17.6
No	14	82.4	82.4	100.0
Drogas ilícitas				
Si	1	5.9	5.9	5.9
No	16	94.1	94.1	100.0
Post menopausia				
Si	1	5.9	50.0	50.0
No	1	5.9	50.0	100.0

Tabla 2.

Distribución de la presentación de la cardiopatía isquémica aguda

Variables	N	%	% Valido	% Acumulado
SCACEST	10	58.8	58.8	58.8
SCASEST	7	41.2	41.2	100.0

Tabla 3.

Distribución de localización (cara) SCACEST

Variables	N	%	% Valido	% Acumulado
Anterior	8	47.2	80.0	80.0
Inferior	2	11.8	20.0	100.0
Total	10	59.0	100.0	

Tabla 4.

Alelos para el poliformismo 9p21 rs 1 0757274

	N	%	% Valido	% Acumulado
AG	15	88.2	88.2	88.2
GG	2	11.8	11.8	100.0
Total	17	100.0	100.0	

Tabla 5.

Alelos para el poliformismo 9p21 rs10757274

	N	%	% Valido	% Acumulado
AG+GG	17	100.0	100.0	100.0

Tabla 6.

Alelos para el poliformismo 9p21 rs1333049

	N	%	% Valido	% Acumulado
GG	3	17.6	18.8	18.8
GC	11	64.7	68.8	87.5
CC	2	11.8	12.5	100.0
Total	16	94.1	100.0	
Missing System	1	5.9		
Total	17	100.0		

Tabla 7.

Distribución de tensión arterial en pruebas funcionales

		ECO:					
		Edad años	FE	TA BASAL1	TA BASAL 2	TA FINAL1	TA FINAL 2
N	Valid	17	17	17	17	17	17
	Missing	0	0	0	0	0	0
	Mean	47.29	40.94	138.59	88.53	161.94	93.94
	Std. Error of Mean	1.862	1.528	5.953	3.229	7.712	3.743
	Median	51.00	40.00	135.00	89.00	152.00	88.00
	Mode	53	45	157	70 ^a	130 ^a	80 ^a
	Std. Deviation	7.679	6.300	24.546	13.314	31.799	15.433
	Minimum	28	30	104	70	126	65
	Maximum	54	50	189	111	219	118

a. Multiple modes exist. The smallest value is shown

Tabla 8.

Distribución de Frecuencia cardiaca en pruebas funcionales

		FC BASAL	FC FINAL	SATO2 BASAL	SATO2 FINAL
N	Valid	17	17	17	17
	Missing	0	0	0	0
	Mean	67.82	97.65	96.65	97.18
	Std. Error of Mean	3.017	5.260	.284	.231
	Median	67.00	90.00	97.00	97.00
	Mode	67 ^a	81 ^a	97	98
	Std. Deviation	12.441	21.688	1.169	.951
	Minimum	48	75	94	96
	Maximum	98	155	99	99

a. Multiple modes exist. The smallest value is shown

Tabla 9.

Distancia camina de 6	Borg	Metros recorridos	recorrida en minutos
Valid	17	17	
Missing	0	0	
Mean	12.35	631.59	
Std. Error of Mean	.624	19.562	
Median	13.00	618.00	
Mode	11	560	
Std. Deviation	2.572	80.655	
Minimum	7	520	
Maximum	17	786	

Tabla 10.**Relación hallazgos pruebas funcionales y el polimorfismo 9P21 rs 10757274**

	Correlación Pearson	p	Interpretación
Localización (cara) SCACEST con HTA	-.436*	.040	Negativa
TA BASAL 1 CON HTA	-.484*	.025	Negativa
TA FINAL 1 CON HTA	-.648**	.002	Negativa
TA FINAL 2 CON HTA	-.579**	.003	Negativa
SATO2 basal con edad	-.524*	.015	Negativa
SATO2 final con edad	-.590**	.006	Negativa
9P21 RS10757274 con metros recorridos	-.427*	.044	Negativa
Localización (cara) SCACEST con metros recorridos	-.446*	.036	Negativa
KILLIP & KIMBALL SCACEST con metros recorridos	-.504*	.020	Negativa
Obesidad CON BORG	-.466*	.030	Negativa

Tabla 11.**Relación variables clínico – epidemiológicas y pruebas funcionales**

	Correlación Pearson	p	Interpretación
OBESIDAD CON DM TIPO 2	0.451*	.035	Positiva
HTA CON DM TIPO 2	.523*	.016	Positiva
SATO2 BASAL CON DM TIPO 2	.439*	.039	Positiva
SATO2 FINAL CON HTA	.458	.032	Positiva
TIPO SCA CON LOCALIZACION (CARA) SCACEST	.840**	.000	Positiva
TIPO SCA CON KILLIP & KIMBALL SCACEST	.844**	.000	Positiva
TIPO SCA CON TROPONINA I	.636**	.003	Positiva
LOCALIZACION (CARA) SCACEST CON KILLIP & KIMBALL SCACEST	.682**	.001	Positiva
LOCALIZACION (CARA) SCACEST CON TROPONINA	.679**	.001	Positiva
LOCALIZACION (CARA) SCACEST CON ECO:FE	.637	.003	Positiva
ECO: FE CON TIPO SCA	.497*	.021	Positiva
ECO: FE CON KILLIP & KIMBALL SCACEST	.478*	.026	Positiva
TA BASAL1 CON EAC: NRO DE VASOS	.573**	.008	Positiva
SATO2 FINAL CON TABAQUISMO PASIVO	.423*	.045	Positiva

CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA REALIZACIÓN DE TRABAJO DE INVESTIGACIÓN

Título del Estudio: ASOCIACIÓN ENTRE EL POLIMORFISMO rs10757274 y rs 1333049 DEL CROMOSOMA 9p21, CON SEVERIDAD Y CUANTÍA DE ENFERMEDAD ARTERIAL CORONARIA

Objetivos de la investigación:

Usted está invitado a participar a una caminata de 6 minutos de duración con la finalidad de evaluar la capacidad para hacer ejercicio con la finalidad de determinar su condición física. La información obtenida será de utilidad para evaluar el efecto del ejercicio en su función cardiovascular y clasificarlo según la tolerancia al ejercicio.

Procedimientos:

El estudio tendrá una duración de 6 minutos. Durante la caminata se monitoriza:

1. Saturación de O₂
2. Presión arterial
3. Frecuencia cardíaca
4. Frecuencia respiratoria
5. Minutos y metros caminados

Cuando exista alguna limitación funcional crónica para deambular se podrá realizar el examen con los elementos de ayuda que habitualmente usen (bastones, prótesis, etc.), antes de la prueba se dará explicación de la naturaleza del ejercicio que se realizará.

Importancia y beneficios de su participación:

Mediante este estudio, que podrá realizarse gracias a su colaboración a través de un ejercicio físico como la caminata, se determinará la capacidad funcional para así evaluar la tolerancia al ejercicio y estadiarlo en una clase funcional. Conjuntamente los resultados obtenidos permitirán obtener datos que serán utilizados para establecer una estadística en relación a la severidad de la enfermedad arterial coronaria según el polimorfismo presente. Los resultados obtenidos una vez finalizado este estudio serán publicados en revistas científicas especializadas.

Riesgos:

Su participación no implica riesgo ni inconveniente para su salud ni la de sus familiares. También se me ha informado que como contraindicación absoluta están: padecer de angina inestable en el primer mes de evolución, infarto agudo del miocardio en el primer mes de evolución, imposibilidad para la marcha por un evento agudo (esguince de tobillo, herida del pie, fractura de una pierna, postoperatorio de fractura de cadera en el primer mes).

Confidencialidad:

Todos los datos obtenidos de la investigación serán mantenidos en absoluto secreto y toda la información sobre su persona será solo accesible a los investigadores y médicos involucrados

en el estudio. Su identidad no será hecha pública en ninguno de los manuscritos científicos o en las presentaciones que se realicen en eventos científicos.

Derecho a negarse a participar:

La participación en este estudio es voluntaria. Usted puede negarse a participar en el estudio o interrumpir su participación en cualquier momento. Si usted se niega a participar en el estudio, esto no afectará el tipo de atención que recibirá por parte de su médico.

Preguntas:

Debido a que se utilizaron algunos términos técnicos en este formulario de consentimiento, si existe algo que usted no entienda, por favor pregunte sobre esto sin dudar.

Por favor tome su decisión de participar en este estudio sólo después de haber examinado detenidamente el contenido de este formulario.

En caso de emergencia o que tenga cualquier pregunta, en cualquier momento sobre el estudio por favor contacte al investigador principal:

Investigadores Principales:

Dr. Edgardo José Guatache García.
0414-8316248

Dr. José R. Flores Lugo
0414-4912553

Centro de Investigación:

Hospital Dr. Miguel Pérez Carreño
IVSS

INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN DE DATA

N° Registro _____

Hospital Dr. Miguel Pérez Carreño

Servicio de Cardiología

TEST DE CAMINATA DE 6 MINUTOS

I. Datos de identificación del paciente

Apellidos: _____ Nombres: _____,

F.N _____, Sexo: F ___ M ___, Edad: _____, Referido por: HMPC ___ BMS _____,

Lugarde

Nacimiento _____, Teléfono _____ / _____,

Dirección _____,

Fecha _____ de _____ Estudio _____,

N° Historia: _____.

Diagnóstico Clínico: 9p21 rs1333049rs10757274

Peso : kg Talla : cm TA: / mmhg

Comorbilidades(HTA, DM, EPOC, ASMA): _____

Medicamentos tomados antes del examen: _____

Oxigeno suplementario durante el examen: NO: _____ SI: _____ l/min

	Basal	Final	Recuperación 5 min
Tiempo (hora, min)			
Frecuencia cardiaca (ciclos /minuto)			
Frecuencia respiratoria (

Ciclo/ minuto)			
Saturometría O2 %			
Disnea (Escala de Borg)			
Fatiga (Escala de Borg)			

¿Se detuvo antes de los 6 minutos?: SI_____ NO_____ Razón_____

Otros síntomas al finalizar el examen:_____

% Teórico Valor teórico LIN

Metros recorridos durante los 6 minutos: _____

Conclusión:_____

Firma del Médico Responsable

Técnico Cardiopulmonar

