



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO  
FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
ESPECIALIDAD EN CARDIOLOGÍA CLINICA  
INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGÍA IGNACIO CHAVEZ  
SECRETARIA DE SALUD

**DETERMINACIÓN DE LOS POLIMORFISMOS DEL FACTOR DE NECROSIS  
TUMORAL ALFA EN PACIENTES CON SÍNDROME ISQUEMICO CORONARIO  
AGUDO CON ELEVACIÓN DEL SEGMENTO ST Y SÍNDROME METABOLICO Y  
SU IMPACTO EN LA MORTALIDAD INTRAHOSPITALARIA**

TESIS PROFESIONAL PARA ASPIRAR AL TITULO DE  
ESPECIALIDAD EN CARDIOLOGÍA CLÍNICA

DR. EDUARDO ANTONIO DE OBESO GONZALEZ  
MEDICO RESIDENTE

DR. JOSE FERNANDO GUADALAJARA BOO  
DIRECTOR DE ENSEÑANZA

DR. EDUARDO CHUQUIURE VALENZUELA  
ASESOR DE TESIS

MÉXICO, D.F., MARZO DEL 2007



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

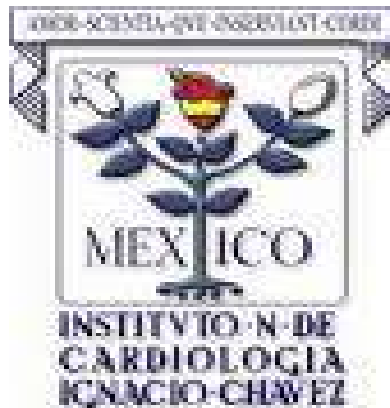
**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO  
FACULTAD DE MEDICINA  
INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGÍA "DR. IGNACIO CHÁVEZ"



**DETERMINACIÓN DE LOS POLIMORFISMOS DEL FACTOR DE NECROSIS  
TUMORAL ALFA EN PACIENTES CON SÍNDROME ISQUEMICO CORONARIO  
AGUDO CON ELEVACIÓN DEL SEGMENTO ST Y SÍNDROME METABOLICO Y  
SU IMPACTO EN LA MORTALIDAD INTRAHOSPITALARIA**

**TESIS DE POSGRADO PARA OBTENER EL TÍTULO DE:  
ESPECIALISTA EN CARDIOLOGÍA**

**PRESENTA**

**DR. EDUARDO ANTONIO DE OBESO GONZALEZ  
MEDICO RESIDENTE**

**MÉXICO, D.F. MARZO 2007**

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGÍA "DR. IGNACIO CHÁVEZ"**

**DETERMINACIÓN DE LOS POLIMORFISMOS DEL FACTOR DE NECROSIS  
TUMORAL ALFA EN PACIENTES CON SÍNDROME ISQUEMICO CORONARIO  
AGUDO CON ELEVACIÓN DEL SEGMENTO ST Y SÍNDROME METABOLICO Y  
SU IMPACTO EN LA MORTALIDAD INTRAHOSPITALARIA**

**TESIS DE POSGRADO PARA OBTENER EL TÍTULO DE:**

**ESPECIALISTA EN CARDIOLOGÍA**

**PRESENTA**

**DR. EDUARDO ANTONIO DE OBESO GONZALEZ  
MEDICO RESIDENTE**

**DR. JOSE FERNANDO GUADALAJARA BOO  
DIRECTOR DE ENSEÑANZA**

**DR. EDUARDO CHUQUIURE VALENZUELA  
ASESOR DE TESIS**

**DR. JOSE FERNANDO GUADALAJARA BOO**

**DIRECTOR GENERAL DE ENSEÑANZA**

**DR. EDUARDO CHUQUIURE VALENZUELA**

**ASESOR DE TESIS**

## **AGRADECIMIENTOS**

A Dios por concederme la vida y los dones para llegar hasta aquí.

A Daniela mi esposa por adoptar como suyo este proyecto de vida de la cardiología y por su amor incondicional.

A mis padres por su interminable apoyo y por inculcarme el gran valor de la educación.

A mi familia en toda su extensión por estar tan pendiente de mi carrera y mi vida.

A mis grandes compañeros y amigos residentes de cardiología por compartir sus conocimientos, su trabajo, pero sobre todo sus vidas.

Al Dr. Eduardo Chuquiure por transmitir su conocimiento, su gusto por la investigación y sobre todo, por su amistad.

## INDICE

- I. MARCO TEORICO \_\_\_\_\_ ¡Error! Marcador no definido.
- II. OBJETIVOS DEL ESTUDIO \_\_\_\_\_ ¡Error! Marcador no definido.
  - OBJETIVO PRIMARIO \_\_\_\_\_ ¡Error! Marcador no definido.
  - OBJETIVO SECUNDARIO \_\_\_\_\_ ¡Error! Marcador no definido.
- III. DEFINICIÓN DE LAS VARIABLES \_\_\_\_\_ ¡Error! Marcador no definido.
- IV. HIPÓTESIS \_\_\_\_\_ ¡Error! Marcador no definido.
- V. DISEÑO DEL ESTUDIO \_\_\_\_\_ ¡Error! Marcador no definido.
- VI. ANÁLISIS ESTADÍSTICO \_\_\_\_\_ ¡Error! Marcador no definido.
- VII. UNIVERSO DE TRABAJO \_\_\_\_\_ ¡Error! Marcador no definido.
- VIII. PROGRAMA DE TRABAJO \_\_\_\_\_ ¡Error! Marcador no definido.
- IX. RESULTADOS \_\_\_\_\_ ¡Error! Marcador no definido.
- X. DISCUSIÓN \_\_\_\_\_ ¡Error! Marcador no definido.
- XI. CONCLUSION \_\_\_\_\_ ¡Error! Marcador no definido.
- XII. REFERENCIAS \_\_\_\_\_ ¡Error! Marcador no definido.

## I. MARCO TEORICO

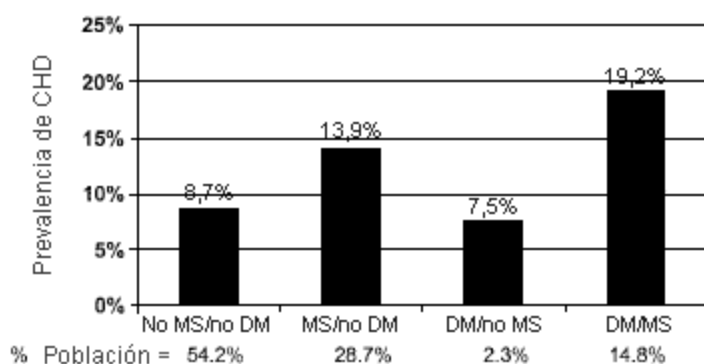
Al inicio del siglo XX las enfermedades cardiovasculares (ECV) comprendían menos del 10% de todas las muertes a nivel mundial. Al inicio del siglo XXI, las enfermedades cardiovasculares son la causa de cerca de la mitad de todas las muertes en los países desarrollados y 25% de las muertes en países en vías de desarrollo<sup>1,2</sup>. La cardiopatía isquémica es la principal causa de muerte a nivel mundial<sup>3</sup> y se espera que la tasa de enfermedad vascular coronaria (CHD) se acelere en la próxima década siendo contribuida por el envejecimiento de la población, aumento en la prevalencia mundial de obesidad, diabetes mellitus tipo 2 (DM2) y el síndrome metabólico, así como un aumento en los factores de riesgo cardiovasculares en generaciones más jóvenes<sup>4</sup>. La Organización Mundial de la Salud (OMS) estima que para el 2020 el número global de muertes por CHD aumentará de 7.1 millones en el 2002 a 11.1 millones y que rebasará a las enfermedades infecciosas como la causa número uno de muerte y discapacidad en el mundo<sup>5</sup>. Actualmente se estima que 1.7 millones de pacientes con síndromes isquémicos coronarios agudos (SICA) son hospitalizados cada año en los Estados Unidos. De estos, cerca de 1 millón de pacientes al año sufren un infarto agudo del miocardio (IAM)<sup>6</sup>.

Recientemente, el NHANES III (Third National Health and Nutrition Examination Survey) reportó la prevalencia de enfermedad coronaria en la población >50 años y que ha sido estudiada recientemente por Alexander<sup>7</sup>. En este estudio, la prevalencia del síndrome metabólico entre sujetos diabéticos fue del 86%. Una prevalencia menor del síndrome metabólico fue observada en individuos con tolerancia a la glucosa alterada (el 31%) y glucosa de ayuno



alterada (el 71%). La prevalencia del síndrome metabólico en el estudio de NHANES fue un 60% mayor que la prevalencia de diabetes tipo 2 en la misma población. Además, la prevalencia de CHD en los sujetos no diabéticos portadores del síndrome metabólico era intermedio, ubicándose entre la prevalencia de los individuos no diabéticos sin el síndrome metabólico y los sujetos diabéticos con el síndrome metabólico (figura1).

**Figura 1** Prevalencia de enfermedad coronaria en una población de los EEUU >50 años, categorizada por presencia de síndrome metabólico (MS) y Diabetes Mellitus (DM), ajustada por edad.



*Diabetes. 2003;52:1210-*

1214.

Estas observaciones sugieren que los sujetos con el síndrome metabólico definidos por el ATP III tienen un riesgo intermedio de CHD y no son equivalentes en riesgo a los individuos con solamente CHD o diabetes tipo 2<sup>9</sup>.

Los factores de riesgo tradicionales como la hipertensión arterial, el tabaquismo y el colesterol elevado, se relacionan de manera incontrastable con un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular aterosclerótica. Sin embargo muchas personas con aparente bajo riesgo sufren ataques cardíacos. Cerca del 80% de

los pacientes coronarios tienen niveles de colesterol similares a los de otros individuos que no desarrollan dicha enfermedad<sup>11</sup>.

Por esa razón hace algún tiempo surgió el concepto de *nuevos factores de riesgo* identificados a partir de la investigación etiopatogénica de la aterosclerosis y respaldados en observaciones clínicas, epidemiológicas y de laboratorio. Varios de estos factores son considerados, en la actualidad, predictores de riesgo independiente. Homocisteína, fibrinógeno, subclases de LDL (LDL pequeñas y densas), Lipoproteína(a) [Lp(a)], proteína C reactiva (PCR), factor de necrosis tumoral alfa, inhibidor del activador tisular del plasminógeno 1 (PAI-1), factor tisular, viscosidad plasmática aumentada, anticuerpos antifosfolipídicos, infecciones por *Chlamydia pneumoniae*, *Helicobacter pylori*, herpes simple y citomegalovirus, etc., por mencionar sólo algunos de los más estudiados, son parte de la cada vez más amplia lista de factores de riesgo emergentes<sup>12</sup>.

El TNF-alfa es una molécula secretoria no glicosilada, de 17 kDa, que deriva de una de 26 kDa producida principalmente por macrófagos. En condiciones fisiológicas, forma un homotrímero de 55 kDa, no-covalentemente estabilizado<sup>12</sup>. Posee 2 receptores de transmembrana, uno de 55 kDa (TNFR1 ó p55R ó CD120a) y otro de 75 kDa (TNFR2 ó p75R ó CD120b), que serían parte de una familia emergente de receptores. Producto de digestiones proteolíticas del dominio extracelular de TNFR1 y TNFR2 se generan dos tipos de receptores solubles (*TNF binding proteins*), que estarían involucrados en la regulación de los niveles circulantes de la citoquina. El TNF-alfa es un agente clave en la inmunidad del huésped, con actividad antitumoral, antiviral y antimicrobiana. Induce crecimiento tisular, diferenciación de tejidos e inmunorregulación. En individuos

sanos, sus niveles son variables, fluctuando entre 50 pg/ml y no detectables. Los niveles superiores a 100 pg/ml, en general, se asocian con morbilidad.

El TNF-alfa estimula la síntesis *de novo* de varios grupos de moléculas de adhesión celular, induce cambios vasculares, afectando la adhesión de leucocitos y promoviendo la actividad procoagulante<sup>13</sup>. Si estos efectos ocurren a gran escala, pueden causar coagulación intravascular diseminada, como ocurre en el shock séptico<sup>14</sup>. Algunos de los efectos tóxicos del TNF-alfa, tales como shock e inflamación, son mediados por la inducción de apoptosis, principalmente a través del TNFR1.

A pesar del papel fisiológico descrito para esta citoquina, el aumento de sus niveles se ha relacionado con la patogénesis de enfermedades asociadas al Complejo Mayor de Histocompatibilidad (MHC)<sup>15</sup>, especialmente en aquellas con un componente inflamatorio y autoinmune, tales como artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, diabetes mellitus tipo 1, diabetes mellitus tipo 2 y obesidad asociada a insulino-resistencia, procesos infecciosos agudos como síndrome de shock séptico y crónicos como síndrome de inmunodeficiencia adquirida.

Lo anterior, permite señalar que el TNF-alfa es un arma de doble filo, pudiendo pasar de remodelador de tejidos y potenciador de la respuesta inmune, a flogístico y citotóxico, induciendo pérdida de peso, daño tisular, y en casos extremos, como en el shock séptico y el cáncer terminal, desencadenar la muerte.

El aumento de la expresión de TNF-alfa con el consiguiente desarrollo de enfermedades crónicas inflamatorias y autoinmunes podría explicarse, además de otros factores, en base a la presencia de determinados polimorfismos en su gen. Se ha sugerido que tanto la variabilidad de las regiones promotoras, como la

participación de factores de transcripción asociados, modularían la magnitud de la respuesta secretora de esta citoquina.

El gen que codifica TNF-alfa está ubicado en la región central del MHC, entre los *loci* HLA-B y HLA-D, en el brazo corto del cromosoma 6, en el segmento correspondiente a las moléculas MHC de clase III. El *locus* de TNF-alfa posee una variedad de sitios polimórficos, tanto en la región codificante como en su vecindad. Se describen dos formas de polimorfismo, la primera comprende los polimorfismos mononucleotídicos (SNPs: *single nucleotide polymorphisms*), los cuales representan cambios de un nucleótido, pudiendo detectarse éstos en cualquier lugar del DNA, ya sea en las secuencias regulatorias en el extremo 5' (promotor) o después de la región codificante (región no transcrita del extremo 3'), o bien, dentro del DNA que codifica la proteína. En esta categoría se han identificado varios SNPs, sin embargo en esta revisión destacamos la transición G/A en la posición -308 de la región promotora del gen de TNF-alfa. La segunda variante polimórfica es el DNA microsatélite, que se distribuye en todos los cromosomas a través del genoma. Estas son secuencias repetitivas de DNA (generalmente C y T), no transcritas y de longitud variable, que se ubican en regiones no codificantes. Aun cuando no se transcriben a RNA mensajeros, la inserción de microsatélites puede alterar el plegamiento del DNA, afectando la unión de proteínas y enzimas al DNA y por consecuencia el nivel transcripcional. El análisis del *locus* de TNF-alfa ha revelado la presencia de los microsatélites TNF-alfa, TNFb, TNFc, TNFd, TNFe y Tau-a.

El polimorfismo -308 define los alelos TNF1 (G/G) y TNF2 (G/A y A/A). El alelo TNF2, se ha descrito como el más importante en la regulación de la

producción de TNF-alfa. Estudios *in vitro* en células estimuladas con lipopolisacárido, indican que las de genotipo TNF2 presentan una mayor sobreexpresión de la citoquina que las de genotipo TNF1. Los trabajos de medición de actividad transcripcional de estos alelos, han sido contradictorios. En estudios que nuestro grupo ha realizado en la población chilena, el alelo TNF2 heterocigoto y homocigoto, se ha detectado con una frecuencia de 16,8 y 0,6%, respectivamente.

Numerosos estudios han intentado hallar posibles asociaciones entre la susceptibilidad y/o severidad de ciertas enfermedades y la presencia del polimorfismo -308 del promotor de TNF-alfa. Estos trabajos se han basado en casos y controles, en los cuales se comparan las frecuencias de los alelos de TNF-alfa de ambos grupos, asignándole a ambos alelos TNF2 (homocigoto y heterocigoto) el carácter de factor de riesgo.

Dentro del gran número de enfermedades en que la influencia del polimorfismo -308 de TNF-alfa ha sido estudiada, destacan los trabajos realizados en pacientes con: artritis reumatoide (AR), lupus eritematoso sistémico (LES) y síndrome de insulino-resistencia. Otros trabajos han relacionado este polimorfismo con los siguientes estados patológicos: enfermedad celíaca; susceptibilidad a padecer colangitis esclerosante primaria; incidencia y severidad del rechazo agudo, en los primeros 6 meses, al trasplante renal; enfermedad de Alzheimer; enfermedad inflamatoria intestinal; histiocitosis de células de Langerhans; enfermedad de Crohn; expresión fenotípica de la hemocromatosis hereditaria, al modular la severidad del daño hepático y finalmente, dermatomiositis juvenil sin tratamiento, en la cual existe un aumento de la

expresión de TNF-alfa en las fibras musculares, no encontrándose relación entre la actividad y la duración de la enfermedad.

## **II. OBJETIVOS DEL ESTUDIO**

### **OBJETIVO PRIMARIO**

El objetivo de este estudio es determinar la presencia de los principales polimorfismos del factor de necrosis tumoral alfa en pacientes con síndrome isquémico coronario agudo con elevación del segmento ST y síndrome metabólico y correlacionarlo con la mortalidad intrahospitalaria.

### **OBJETIVO SECUNDARIO**

Dadas las características genéticas de la población mexicana consideramos que la expresión de los polimorfismos del TNF- $\alpha$  tendrá una distribución geográfica y étnica que podría influir en la tendencia a desarrollar muerte en pacientes con SICA y síndrome metabólico.

### III. DEFINICIÓN DE LAS VARIABLES

#### A) Definición operacional de las variables

- i. Infarto agudo del miocardio: angina de 30 o más minutos de duración con o sin síntomas acompañantes, igual o menor a 6 horas de evolución, con elevación del segmento ST en el electrocardiograma en dos o más derivaciones contiguas y con criterios por el laboratorio de elevación de los marcadores de isquemia (enzimas cardíacas).
- ii. Síndrome metabólico: presencia de tres de los siguientes criterios diagnósticos: (1) circunferencia abdominal de 100 cm en hombres y 88 cm en mujeres; (2) triglicéridos  $\geq$  150 mg/dL; (3) colesterol HDL  $\leq$  40 mg/dl en hombres y  $\leq$  50 mg/dl en mujeres; (4) presión arterial  $>$  135/85 mmHg; (5) glucosa en ayuno  $>$ 110 mg/dL
- iii. Reperusión coronaria: estrategia de revascularización utilizada para resolver el infarto agudo del miocardio, puede ser farmacológica o por intervencionismo coronario.
- iv. Disfunción ventricular: estado clínico caracterizado por hipotensión arterial sistémica, datos de congestión pulmonar y presencia de galope ventricular.

#### B) Variable independiente

- i. Polimorfismos genéticos  $-238$  y  $-308$  del TNF- $\alpha$
- ii. Síndrome metabólico (según ATP III)

#### C) Variable dependiente

- i. Muerte: ausencia de signos vitales.



#### **IV. HIPÓTESIS**

##### Hipótesis Nula

Los patrones de expresión de los diversos polimorfismos genéticos del TNF- $\alpha$  determinados al ingreso en sujetos con síndrome metabólico e infarto agudo del miocardio son útiles para determinar la evolución clínica y el pronóstico de dichos pacientes.

##### Hipótesis Alterna

Los patrones de expresión de los diversos polimorfismos genéticos del TNF- $\alpha$  determinados al ingreso en sujetos con síndrome metabólico e infarto agudo del miocardio no son útiles para determinar la evolución clínica y el pronóstico de dichos pacientes.

## **V. DISEÑO DEL ESTUDIO**

Este es un ensayo clínico prospectivo, descriptivo y longitudinal.

## **VI. ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

Las variables continuas se expresarán en medias y desviación estándar, las variables cualitativas en frecuencias y porcentajes. Para las comparaciones de grupos independientes se utilizará la T de student o su equivalente no paramétrico para las variables continuas con distribución normal y la U de Mann-Whitey para aquellas con distribución no gaussiana. Se utilizará la prueba exacta de Fisher para la comparación de variables dicotómicas y la  $\chi^2$  cuadrada con corrección de Yate para variables ordinales. Para evitar un error tipo uno se aceptará un alfa de 0.05 y un poder de 0.80.

### **Determinación del tamaño de la muestra**

Para la determinación del tamaño de la muestra utilizaremos el análisis para la comparación de dos proporciones considerando un valor alfa de 0.05, una proporción de evento de interés en situación de referencia del 0.50, un poder del 80% y diferencia a detectar con interés biológico de 0.20 con lo cual se estima un tamaño de muestra mínimo de 150 sujetos

## **VII. UNIVERSO DE TRABAJO**

A) Población

La población a estudiar estará conformada por pacientes mayores de 18 años de edad que ingresen al departamento de Urgencias y Unidad Coronaria del Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez con diagnóstico de infarto agudo del miocardio de menos de 8 horas de evolución y cuyos antecedentes personales patológicos les hagan ser portadores de síndrome metabólico.

#### B) Criterios de Inclusión

Los pacientes deberán de cumplir con todos los criterios de inclusión al momento del ingreso para ser elegibles en el ensayo:

1. Edad igual o mayor a 18 años de edad.
2. Mujeres en edad fértil con adecuada anticoncepción, con tratamiento quirúrgico de esterilización, o post-menopáusicas.
3. Diagnóstico de ingreso de síndrome isquémico coronario agudo del tipo del IAM de menos de 8 horas de duración.
4. Carta de consentimiento informado firmada.
5. Capacidad para recolectar una muestra sanguínea en las primeras 6 horas del ingreso.

#### C) Criterios de Exclusión

Los pacientes que presenten cualquiera de los siguientes deberá ser rechazado para participar en el ensayo:

1. Mujeres en período de embarazo o lactancia.
2. Cuadro clínico sugestivo de disección aórtica.

3. Hipertensión arterial sistémica con PA sistólica >180 mmHg o PA diastólica >110 mmHg previo a recibir terapia de reperfusión.
4. Alto riesgo de desarrollar hemorragia severa.
5. Historia de enfermedades vasculares cerebrales o de daño estructural del sistema nervioso central.
6. Pacientes que hayan sido incluidos en el presente estudio previamente.

## **VIII. PROGRAMA DE TRABAJO**

### Material y Método

En el presente estudio se incluirán todos los pacientes que ingresen a la Unidad de Urgencias y Cuidados Coronarios del Instituto Nacional de Cardiología con diagnóstico de síndrome isquémico coronario agudo con elevación del segmento ST de hasta 6 horas de evolución. Una vez establecido el diagnóstico clínico se procederá de manera inmediata a dar aviso a los investigadores quienes informarán al paciente sobre el estudio, corroborarán la presencia de los criterios de inclusión y la ausencia de los de exclusión y obtendrán la solicitud de consentimiento firmado.

Al ingreso a la Unidad Coronaria, en los pacientes con diagnóstico de infarto agudo del miocardio se medirá el perímetro abdominal y se obtendrá una muestra sanguínea venosa de 20 ml la cual se coleccionará en dos tubos con 50 nmol/L de EDTA. Las muestras serán enviadas una al laboratorio de urgencias y otra al laboratorio de Biología Molecular del propio Instituto. De esta segunda muestra será extraído el DNA genómico y se determinará el genotipo de los polimorfismos moleculares del TNF- $\alpha$ .

La determinación del genotipo de los polimorfismos se realizará a través de la amplificación del DNA genómico por la técnica de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) con la cual se pueden amplificar secuencias específicas del material genético.

Una vez obtenidas las muestras se someterá al paciente a alguna de las terapias de reperfusión, ya sea farmacológica con trombolisis o intervencionista mediante cateterismo cardíaco y angioplastia primaria. Posteriormente se evaluará y se dará seguimiento a los criterios clínicos, electrocardiográficos, enzimáticos y/o angiográficos de reperfusión exitosa.

Al día siguiente del ingreso se obtendrá la primer muestra sanguínea de rutina para ser procesada en el laboratorio general del Instituto, la cual incluirá perfil de lípidos, glucosa sérica y pruebas de función hepática. Se evaluará la evolución clínica intrahospitalaria y se considera como punto final la mortalidad por todas las causas.

El presente estudio estuvo sometido a la normatividad y lineamientos proporcionada por el comité de Etica e Investigación. Se contó con el apoyo del departamento de Biología Molecular y Genética del Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez.

## IX. RESULTADOS

Del primero de abril del 2004 al primero de abril del 2005 se incluyeron en el presente estudio 287 sujetos mestizos mexicanos con diagnóstico de síndrome isquémico coronario agudo, quienes aceptaron participar en la presente investigación. Las características generales del grupo de pacientes con SICA está detallada en la Tabla 2. De los 287 pacientes, 172 (60%) fueron hombres, el promedio de edad fue de 69 años y 129 (45%) tenían antecedente de tabaquismo. Se estableció el diagnóstico de síndrome metabólico en 83 (29%) pacientes.

**Tabla 2. Características demográficas de la población en estudio.**

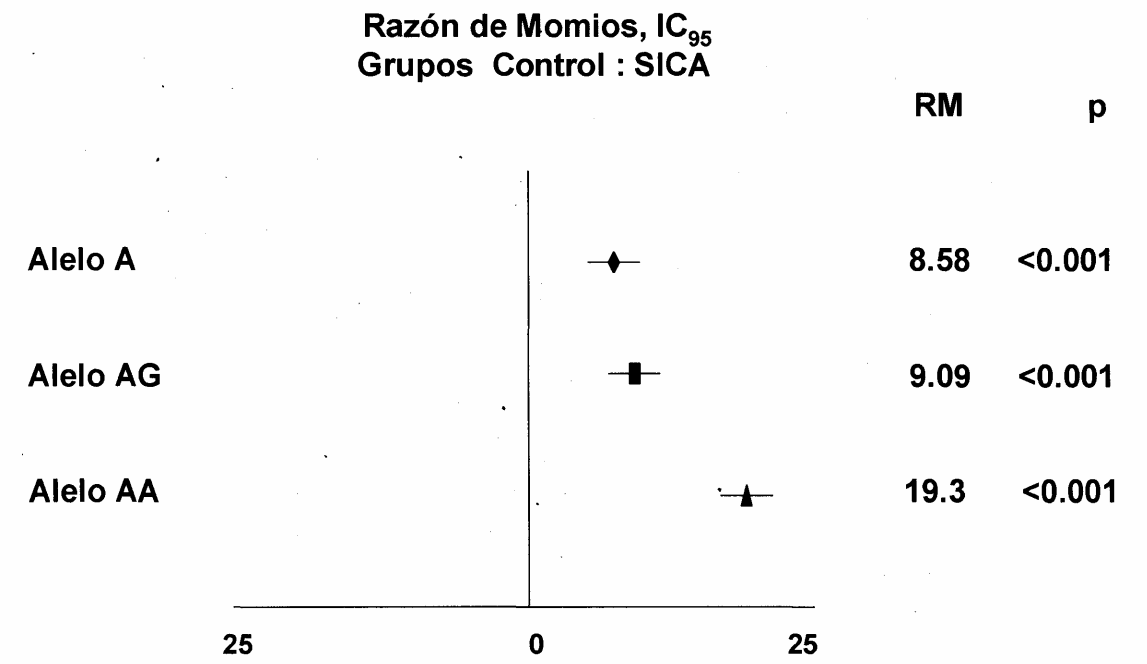
<b>Características</b>	<b>Pacientes con SICA (n=287)</b>
Género	
Hombres	172 (59.9%)
Mujeres	115 (40.1%)
Edad (años)	69 ± 9
Diabetes Mellitus	91 (32%)
Dislipidemia	134 (47%)
Hipertensión arterial	103 (36%)
Tabaquismo	129 (45%)
Perímetro abdominal (cm)	
Hombres	107 ± 14
Mujeres	96 ± 20

Síndrome metabólico	83 (29%)
---------------------	----------

La determinación de los efectos proporcionales en las variantes del polimorfismo del genotipo de la región que codifica para la molécula del TNF-alfa se observó que en la posición -308 no hubo diferencia estadísticamente significativa por lo que se decidió analizar el impacto de la gama polimórfica que codifica en la posición -238 en donde se identificaron tres alelos: A, AG y AA. En la Gráfica 1 se muestra cada alelo analizando la razón de momios (RM), así como su intervalo de confianza al 95% (IC<sub>95</sub>), los cuales fueron determinados en razón de la probabilidad para la presentación del síndrome isquémico coronario agudo en pacientes con síndrome metabólico contra los que no lo presentaban. Se observó que para el alelo A existió una RM de 8.58 ( $p < 0.000001$ ), para el alelo AG la RM fue de 9.09 ( $p < 0.000001$ ) y para el alelo AA fue de 19.3 ( $p < 0.001$ ).

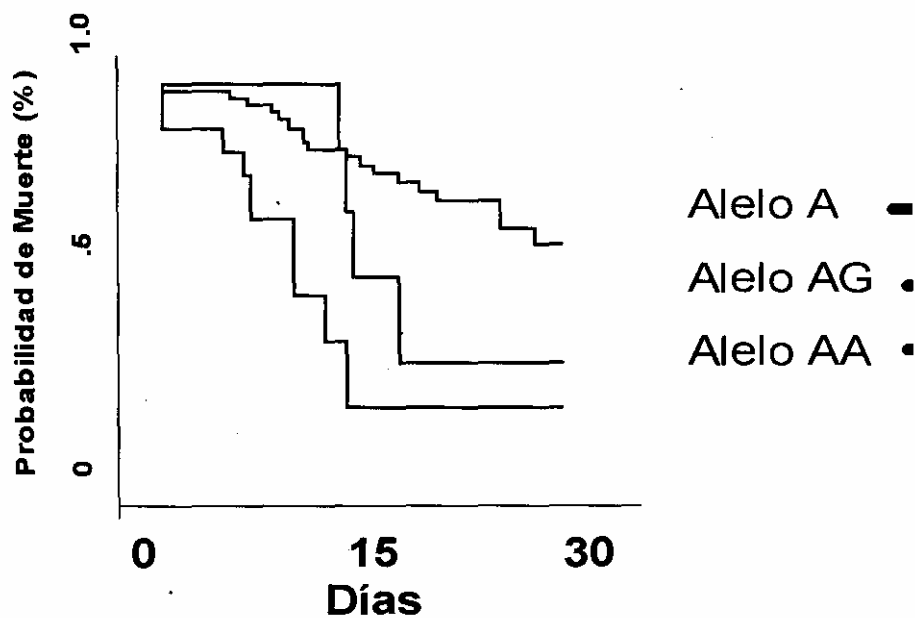
La mortalidad global en los pacientes con SICA y síndrome metabólico fue del 8.1% (14 pacientes). Se realizaron distribuciones de probabilidad acumuladas en función de la mortalidad para lo que se compararon los polimorfismos de la región -238 del TNF-alfa que en el análisis bivariado mostró diferencia significativa. Se logró demostrar que el alelo AA confirió peor pronóstico cuando se comparó con los alelos A y AG. La Gráfica 2 muestra la curva de Kaplan-Meier para estos eventos.

Gráfica 1. Efectos proporcionales de las variantes polimórficas del genotipo del TNF-alfa en la posición -208 en pacientes con SICA con elevación del segmento ST con y sin síndrome metabólico. Se encuentra graficado por cada alelo analizando la razón de momios (RM) y el intervalo de confianza al 95% (IC<sub>95</sub>) determinando la probabilidad para la presentación de SICA con síndrome metabólico.





Gráfica 2. Efecto del polimorfismo -238 del genotipo del TNF-alfa en función a la presentación de los diversos alelos asignados comparado con la probabilidad de la mortalidad acumulativa durante los primeros 30 días de estancia hospitalaria.



## X. DISCUSIÓN

La participación de los diversos nuevos factores de riesgo cardiovascular que conforman el fenómeno de la inflamación son reconocidos en los síndromes isquémicos coronarios agudos. El estudio de la citosina TNF-alfa ha mostrado

correlación como predictor de mal pronóstico en el contexto de la falla cardiaca asociada a la presencia de SICA con elevación del segmento ST y síndrome metabólico. Esta tesis es importante ya que muestra una relación entre un patrón polimórfico genético con la evolución y mortalidad hospitalaria, además de ser un estudio único en el país.

Ya es conocido el rol de la proteína C reactiva altamente sensible hsPCR en la enfermedad vascular coronaria. La PCR hace referencia a un reactante de fase aguda de la inflamación y, por tanto, su concentración está aumentada en las afecciones que implican respuesta inflamatoria. Esta molécula fue descrita en 1930 al observar que reaccionaba con el polisacárido C del *Streptococcus pneumoniae*.

Un estudio realizado a 27,939 mujeres a las que se siguió durante 8 años, demostró que las que evidenciaron valores más altos de PCR presentaron mayor prevalencia de acontecimientos cardiovasculares, por lo tanto se ha sugerido como un buen predictor de riesgo cardiovascular<sup>21</sup>. No obstante, algunos autores recomiendan un uso limitado de la medición de la PCR a la hora de decidir sobre la necesidad de iniciar un tratamiento moderado o intenso de los factores de riesgo.

Evidencia experimental y clínica ha mostrado que después de un infarto agudo del miocardio existe una importante liberación de factor de necrosis tumoral alfa<sup>22</sup>. De esta manera, se ha intentado correlacionar los cambios en las concentraciones del factor de necrosis tumoral alfa sérico con los índices de extensión de los infartos en pacientes con infarto agudo del miocardio. En 50 pacientes con infarto agudo del miocardio se recolectaron muestras sanguíneas

para la evaluación del factor de necrosis tumoral alfa y para deshidrogenasa alfa-hidroxiutarato cada 6 horas hasta 120 hora después del ingreso. La extensión del infarto fue estimada mediante parámetros clínicos tales como la presencia de falla cardiaca y alteraciones del ritmo; mediante métodos enzimáticos tales como liberación acumulada de la deshidrogenasa alfa-hidroxiutarato; y mediante técnicas de imagen mediante SPECT con Talio<sup>201</sup> utilizando un conteo de extensión y mediante ecocardiografía utilizando un índice de contractilidad segmentaria. El máximo cambio en el factor de necrosis tumoral alfa sérico después del infarto ( $\Delta$ TNF) fue calculado al restar la concentración de factor de necrosis tumoral alfa al ingreso de la concentración pico del TNF-alfa. El pico promedio del nivel de TNF-alfa fue observado a las 84 horas posterior al ingreso. El análisis de los datos mostró que los valores mayores del ( $\Delta$ TNF) se asociaron significativamente con datos de falla cardiaca ( $p=0.003$ ), la presencia de alteraciones del ritmo ( $p=0.001$ ), aumento de la extensión enzimática del infarto ( $p<0.001$ ), mayores defectos de perfusión miocárdica mediante el SPECT ( $p<0.001$ ) y un número considerable de alteraciones de la contractilidad segmentaria del ventrículo izquierdo. Esto demuestra la importante participación de los factores de inflamación y en específico del factor de necrosis tumoral alfa en la fisiopatología y evolución clínica de la enfermedad vascular coronaria aguda.

Es importante señalar la proximidad de los loci que codifican al TNF-alfa con los que codifican al complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) ya que esto implica que para ciertos grupos poblacionales la respuesta inflamatoria que

acontece en la oclusión aguda de una arteria coronaria se encuentra condicionada y asociada al grupo.

Este estudio nos lleva a inferir y corroborar la sólida significancia estadística que tienen los alelos codificados en el locus -238 para participar en la compleja red de inflamación que ocurre dentro de la fisiopatología de los SICA y en su evolución intrahospitalaria, en específico, sobre la mortalidad.

## **XI. CONCLUSION**

Esta tesis propone y demuestra que en pacientes mestizos mexicanos que sufren un síndrome isquémico coronario agudo y que son portadores de síndrome metabólico existe una sólida relación entre uno de los nuevos factores de riesgo cardiovascular como lo es el polimorfismo genético -238 del factor de necrosis tumoral alfa en la susceptibilidad a la enfermedad y en el aumento de la mortalidad intrahospitalaria. Esto hace propenso pensar que determinar la presencia de este polimorfismo al ingreso en pacientes con infarto agudo del miocardio y el desarrollo de una terapia específica contra esta citocina (p.ej. con pentoxifilina IV) puede cambiar la evolución del padecimiento en la fase aguda.

## XII. REFERENCIAS

1. World Health Report 2002: Reducing risks, promoting healthy life. Geneva, World Health Organization 2002.
2. Murray CJ, Lopez AD: The Global Burden of Disease. Cambridge, MA, Harvard School of Public Health. 1996.
3. Murray CJ, Lopez AD: Mortality by cause for eight regions of the world: Global Burden of Disease Study. *Lancet*, 349:1269-1276; 1997.
4. Bonow RO, Smaha LA. World Heart Day 2002: The international burden of cardiovascular disease—responding to the emerging global epidemic. *Circulation* 106:1602-1605; 2002.
5. American Heart Association: International Cardiovascular Disease Statistics. Dallas, American Heart Association, 2004.
6. National Center for Health Statistics (1994). "Plan and Operation of the Third National Health and Nutritional Examination Survey, 1988–1994." *Vital and Health Statistics* 32:1-407.
7. Alexander CM, Landsman PB, Teutsch SM, Haffner SM. NCEP-Defined Metabolic Syndrome, Diabetes, and Prevalence of Coronary Heart Disease Among NHANES III Participants Age 50 Years and Older. *Diabetes*. 2003;52:1210-1214.
8. Angiolillo DJ, Biasucci LM, Liuzzo G, Crea F.. La inflamación en los síndromes coronarios agudos: mecanismos e implicaciones clínicas. *Rev Esp Cardiol*. 2004;57:433-46.

9. Reaven GM. Banting Lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988;37:1595–607.
10. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of The 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). *JAMA*. 2001 May 16;285(19):2486-97.
11. Grundy S: Definition of metabolic syndrome. Reports of The National Heart, Lung and Blood Institute/American Heart Association Conference and scientific issues related to definition. *Circulation* 2004; 109: 433-438.
12. Bloomgarden Z: Definitions of the insulin resistance syndrome. The 1st World Congress on the Insulin Resistance Syndrome. *Diabetes Care* 2004; 27: 824-830.
13. Domanski M, Proschan M: The metabolic syndrome (Editorial comment). *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 1396-1398.
14. Reaven G: Metabolic syndrome. Pathophysiology and implications for management of cardiovascular disease. *Circulation* 2002; 106: 286-288.
15. Bloomgarden Z: The 1st World Congress on the Insulin Resistance Syndrome. *Diabetes Care* 2004; 27: 602-609.
16. Inoko H, Trowsdale J. Linkage of TNF genes to the HLA-B locus. *Nucleic Acids Res* 1987;15:8957-8962
17. Tracey KJ, Cerami A. Tumor necrosis factor: Pleiotrophic cytokine and therapeutic target. *Annu Rev Med* 1994; 45:491-503

18. Nedwin GE, Naylor SL, Sakaguchi AY, Smith D, Jarrett-Nedwin J, Pennica D, et al. Human lymphotoxin and tumor necrosis factor genes: structure, homology and chromosomal localization. *Nucleic Acids Res* 1985;13:6361-6373
19. Vassalli P. The pathophysiology of tumor necrosis factors. *Annu Rev Immunol* 1992;10:411-452
20. Mira JP, Cariou A, Grall F, Delclaux C, Losser MR, Heshmati F, et al. Association of TNF2, a TNF- $\alpha$  promoter polymorphism, with septic shock susceptibility and mortality. *JAMA*. 1999;282: 561-8.
21. Stuber F, Petersen M, Bokelmann F, Schade U. A genomic polymorphism within the tumor necrosis factor locus influences plasma tumor necrosis factor-alpha concentrations and outcome of patients with severe sepsis. *Crit Care Med*. 1996;24:381-4.
22. Hirschl M. M., Gwechenberger M., et al. Assessment of myocardial injury by serum tumour necrosis factor alpha measurements in acute myocardial infarction. *Eur. heart j*: 1996, vol. 17, n°12, pp. 1852-1859.