



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

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

**“POLIMORFISMO DE RECEPTOR DE LA ENZIMA CONVERTIDORA DE
ANGIOTENSINA Y SU CORRELACION CLINICA EN EL SINDROME ISQUÉMICO
CORONARIO AGUDO CON ELEVACION DEL SEGMENTO ST”**

T E S I S
PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN CARDIOLOGÍA

QUE PRESENTA
DR. RICARDO ALLENDE CARRERA

DIRECTOR GENERAL DE ENSEÑANZA
DR JOSÉ FERNANDO GUADALAJARA BOO

ASESOR
DR. HÉCTOR GONZÁLEZ PACHECO



MEXICO, D.F. AGOSTO 2009



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.

AGRADECIMIENTOS

A Dios, por brindarme una segunda oportunidad y llevarme hasta donde estoy.

A mis padres, por el apoyo incondicional que me han brindado a lo largo de mi carrera.

A mis hermanos Alejandra y Jaime y mis cuñados Beatriz y Gianfranco con sus hijos, por mostrarme que antes de ser médico; soy humano y el fin para el cual estudio esta bella carrera es para ayudar a mis pacientes.

A Yanira, por la confianza y paciencia que me ha brindado y por quien pude realizar esta investigación.

Al Dr. José Luis Leiva Garza por la confianza y el apoyo que me ha brindado a lo largo de todos estos años.

A los Drs. José Luis Leiva Pons y Jorge Carrillo Calvillo por enseñarme el increíble mundo de la cardiología.

Al Dr. Héctor González, por la confianza, apoyo y paciencia que me brindó a lo largo de esta investigación.

Al Dr. Carlos Martínez, por el apoyo brindado, la confianza y por dejarme trabajar en su servicio como parte él.

A todo el personal de enfermería por el apoyo e interés que me brindó para consolidar este trabajo.

A todos los pacientes que han sufrido y pasado glorias conmigo y por quienes salió este proyecto.

A todos los que directa o indirectamente me ayudaron a lo largo de mi formación y para este trabajo, gracias.

INDICE

I.- Título	1
II.- Agradecimientos	3
III.- Índice	4
IV.- Introducción	5
V.- Marco Teórico	7
VI.- Justificación	11
VII.- Objetivos	12
VIII.- Hipótesis	13
VIII.- Materiales y Métodos	14
a.-Tipo y diseño del estudio	14
b.- Criterios de inclusión	14
c.- Criterios de exclusión	14
d.- Criterios de eliminación	15
e.- Toma de muestras y variables hemodinámicas:	15
f.- análisis estadístico	17
g.- Aspectos éticos	18
h.- Recursos y factibilidad	19
i.- Definición operativa de variables	19
IX.-Resultados	29
X.- Discusión	43
XI.- Conclusiones	46
XII.- Bibliografía	47

INTRODUCCIÓN

La cardiopatía isquémica, enfermedad que hace no más de 10 años se encontraba a nivel mundial dentro de la primera causa de morbi-mortalidad en los países desarrollados, se ha extendido sin respetar fronteras, estado socioeconómico y razas hasta llegar a ser; hoy en día, la primera causa a nivel mundial y no solo ha incrementado en los países en vías de desarrollo, sino que se han invertido los papeles y actualmente el 75% de las muertes asociadas a patología cardiovascular son en países en vías de desarrollo.¹ En general, una tercera parte de las muertes a nivel mundial son enfermedades cardiovasculares.

El país que mayor número de muertes presentaba en el 2004 al año asociadas a padecimientos cardiovasculares fue la India con 1'532,000 muertes anualmente, mientras que México presentó un total de 51,500 muertes anualmente con un total de días de pérdida productiva de 6 por cada 1000 habitantes.²

Las enfermedades cardiovasculares cobran alrededor de 17 millones de muertes anualmente a nivel mundial, de las cuales 8 millones son específicamente por cardiopatía isquémica, especialmente arriba de los 60 años. (ver figura 0.) El costo anual de la cardiopatía isquémica incluyendo prevención, rehabilitación, tratamiento en la fase aguda y para prevención secundaria es extraordinariamente alto. Según estadísticas en sujetos con bajo riesgo el costo anual es de \$18,000 dólares para el hombre y \$11,000 dólares para la mujer arriba de 65 años,

mientras que los que cuentan con factores de riesgo tenían un costo anual de \$38,000 dólares tanto para hombre como para mujer. ³

A pesar de las medidas que se han tomado con fin de reducir el número de costos, muertes, discapacidades y otros factores agregados, no se ha logrado concientizar a la población para disminuir los factores de riesgo cardiovascular y las comorbilidades. Las medidas de educación no han sido efectivas y una de las más efectivas, el ejercicio, no ha causado un impacto significativo en la mortalidad. Según estadísticas norteamericanas, si el 10% de los adultos hiciera ejercicio la economía estadounidense ahorraría un total de \$5,600'000,000 dólares según una declaración del presidente George W. Bush en el 2002. ³

Por todos estos antecedentes y más, nos dimos a la tarea de encontrar, si existía un factor que determinar un peor pronóstico en los pacientes con cardiopatía isquémica.

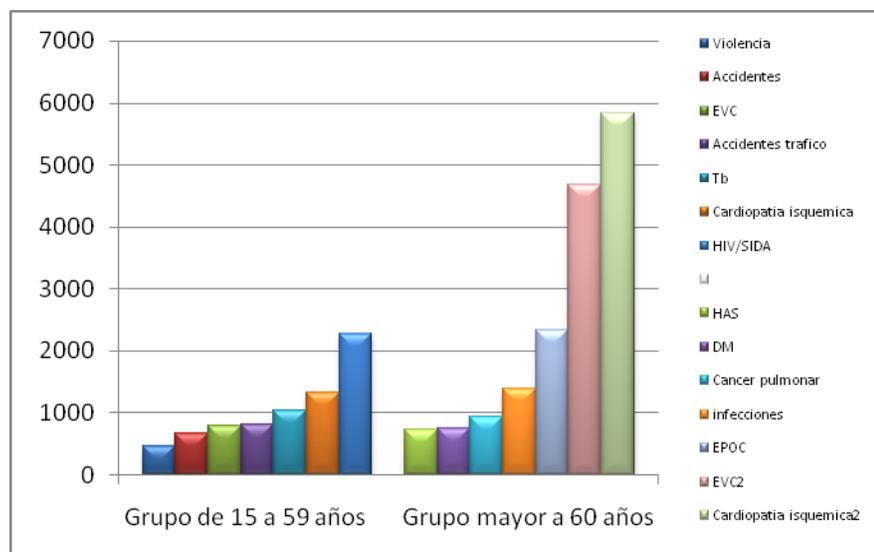


Figura 0. Estadística de morbimortalidad

¹ World Heart organization. Atlas of Heart Disease and Stroke. 2009.

http://www.who.int/cardiovascular_diseases/resources/atlas/en/cvd_atlas_14_deathHD.pdf

² World Heart organization. Atlas of Heart Disease and Stroke. 2009.

http://www.who.int/cardiovascular_diseases/en/cvd_atlas_29_world_data_table.pdf

³ World Heart organization. Atlas of Heart Disease and Stroke. 2009.

http://www.who.int/cardiovascular_diseases/en/cvd_atlas_17_economics.pdf

MARCO TEORICO

La causa de porque algunos pacientes desarrollan más hipertrofia que otros, más hipertensión o acerca de la evolución y el comportamiento de los pacientes con una misma patología como lo es la cardiopatía isquémica y todos el porqué ellos tienen distinto desenlace aún no ha sido muy comprendida a pesar de los avances en la medicina.

Una de las explicaciones atribuidas a esta diferencia ha sido la expresión de los receptores beta adrenérgicos ⁴ cuya presencia puede deberse a la isquemia crónica inducida por la beta oxidación de ácidos grasos secundaria a hipoxia, la cual ocasiona aumento en la señalización de eventos, aumenta el calcio intracelular y mayor respuesta con menores dosis catecolaminas. Se ha propuesto además que un evento que influye en la señalización es la revascularización en presencia del síndrome isquémico, al causar vasoconstricción y regular la función del ventrículo izquierdo por efecto simpático. ⁵ La aparición de los betabloqueadores condicionó de manera importante una mejoría en la sobrevida de los pacientes, menor índice de arritmias ⁶, menor remodelamiento cardíaco ⁷ y mejor sobrevida en aquellos que presentaban falla cardíaca. ⁸ Sin embargo, no se había visto el papel de la enzima convertidora de angiotensina, conocida desde hace años, y nombrada por promover la vasoconstricción periférica por medio de tres vías, por promoción de calcio en el receptor vascular AT-1, por liberación de NE de las terminales nerviosas en el espacio sináptico y como una tercer vía por liberación de la endotelina. Posteriormente se observó que existía formación y depósito de la colágena en la

forma reducida de la ADP oxidasa (ROS) y por adhesión de factores vasculares en la célula vascular así como por adhesión leucocitaria.⁹

Este papel en el tono vascular tiene un papel fundamental en el gasto cardíaco y el cual se relacionó posteriormente con la génesis de hipertensión y con el remodelamiento cardíaco lo cual llevó a múltiples estudios con el uso de los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina¹⁰ y se demostró la participación en el sistema neuroendócrino en la evolución de los pacientes¹¹, en especial aquellos con falla cardíaca en cualquiera de sus estadios y principalmente en la cardiopatía isquémica independientemente de sus etapas.¹²

Aunque no está muy explicado hoy en día, se sabe que la enzima convertidora de angiotensina juega un papel fundamental en esta evolución ya que al bloquear su funcionamiento, los pacientes han presentado mejor evolución en la falla cardíaca¹³ y en la cardiopatía isquémica se logró corroborar desde hace muchos años la participación de la enzima convertidora de angiotensina (ECA), sin embargo, no quedó muy claro el porqué ciertos pacientes respondían más que otros o desarrollaban mayor o menor remodelado ventricular y porque unos llevaban un camino hacia la falla cardíaca y otros en menor frecuencia. La angiotensina es un potente vasoconstrictor que reduce la perfusión renal, induce sed, estimula la hipertrofia ventricular izquierda, el remodelamiento cardíaco y la hiperplasia arterial así como la liberación de vasopresina, citocinas proinflamatorias y aldosterona¹⁴, la inhibición de la ECA tiene como resultado final niveles disminuidos de la angiotensina II e inhibe la ruptura de la bradicinina,

un péptido que tiene efecto en falla cardíaca por medio de la antiremodelación y efectos natriuréticos ¹⁵.

Es ya conocido que los factores de riesgo cardiovascular ocasionan una mayor incidencia de infarto, hipertensión entre otras patologías cardiovasculares pero también sabemos y se comenta en la población en general el caso los sujetos que a pesar de tener los factores de riesgo no presentan patología cardiovascular. Recientemente se ha visto que este fenómeno puede ser el polimorfismo de los receptores de la enzima convertidora de la angiotensina. El polimorfismo I/D del gen de la ECA se caracteriza por la presencia (I) o ausencia (D) de una secuencia de 287 pares de bases repetidas en el intrón 16 del gen. ¹⁶ - ¹⁷ Debido a esto, se encuentran diversos niveles séricos de angiotensina II en modelos animales. ¹⁸

En sujetos con factores de riesgo se ha visto que aumenta la incidencia de infartos ¹⁹ aunque en otros estudios el estar libre de estos factores de riesgo confiere un riesgo similar a la población en general. ²⁰ Se ha encontrado que uno de los factores de el porqué unos pacientes desarrollaban más afecciones cardiovasculares fue la presencia del polimorfismo (DD) en el receptor de la enzima convertidora de la angiotensina en múltiples estudios incluyendo metaanálisis ²¹ y en diversas poblaciones ²² las cuales han demostrado mayor tasa en la presentación de infartos, hipertensión ²³, hipertrofia ventricular izquierda ²⁴, nefropatía en pacientes diabéticos ²⁵ y enfermedad arterial coronaria ²⁶ incluyendo en mujeres postmenopausicas ²⁷ y disfunción endotelial en ellas. ²⁸ En cuanto a la evolución de los pacientes, se ha demostrado que una variación en la

enzima convertidora de angiotensina II influye en la supervivencia en los pacientes con síndromes coronarios agudos aumentando la mortalidad con un riesgo relativo de 1.95 en presencia de este polimorfismo.²⁹ Sin embargo, la participación de este polimorfismo no ha sido bien estudiada siendo grupos no homogéneos, con igualdad de circunstancias.

-
- ⁴ Packer M, Bristow MR, Cohn JN, et al. The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. U.S. Carvedilol Heart Failure Study Group. *N Engl J Med.* 1996;334(21):1349-1355
- ⁵ L Gregorini, J Marco, C Palombo, M Kozakova, GB Anguissola, B Cassagneau, M Bernies, A Distante, I Marco, J Fajadet, and A Zanchetti. Postischemic left ventricular dysfunction is abolished by alpha-adrenergic blocking agents. *J Am Coll Cardiol* 1998;31:992- 1001.
- ⁶ The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomized trial. *Lancet.* 1999; 353(9146):9-13.
- ⁷ Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet.* 1999; 353(9169): 2001-7.
- ⁸ Packer M, Bristow MR, Cohn JN, Colucci WS, Fowler MB, Gilbert EM, Shisterman NH. For the US. Carvedilol Heart Failure Study Group. The effect of Carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. *N Engl J Med.* 1996; 334: 1349 – 55.
- ⁹ Opie LH. Receptors and signal Transduction, in Heart Physiology. From Cell to Circulation. 4th ed. Lippincott Williams & Wilkins. 2004: 186 – 220.
- ¹⁰ Pfeffer MA, Braunwald E, Moye LA, L Basta, EJ Brown, TE Cuddy, BR Davis, EM Geltman, S Goldman, GC Flaker, et al. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Results of the survival and ventricular enlargement trial. The SAVE Investigators. *N Engl J Med.* 1992; 327(10):669-677
- ¹¹ Effect of ramipril on mortality and morbidity of survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure. The Acute Infarction Ramipril Efficacy (AIRE) Study Investigators. *Lancet.* 1993;342(8875):821-828.
- ¹² Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. The SOLVD Investigators. *N Engl J Med.* 1991;325(5):293-302.
- ¹³ Jneid H, Moukarbel GV, Dawson B, HAjjar RJ, Francis GS. Combining Neuroendocrine Inhibitors in Heart Failure: Reflections on Safety and Efficacy. *Am J Med*; 2007:1090.e1-8.
- ¹⁴ Weber KT. Aldosterone in congestive heart failure. *N Engl J Med.* 2001; 345(23): 1689-1697.
- ¹⁵ Sharma JN. Does the kinin system mediate in cardiovascular abnormalities? An overview. *J Clin Pharmacol.* 2003;43(11):1187-1195.

-
- ¹⁶ Hubert C, Houot AM, Corvol P, Soubrier F. Structure of the angiotensin I-converting enzyme gene: two alternate promoters correspond to evolutionary steps of a duplicated gene. *J Biol Chem* 1991; 266: 15377-83.
- ¹⁷ Rigat B, Hubert C, Corvol P, Soubrier F. PCR detection of the insertion/deletion polymorphism of the human angiotensin converting enzyme gene (DCP1) (dipeptidyl carboxypeptidase). *Nucleic Acids Res* 1992; 20: 1433.
- ¹⁸ Tiret L, Rigat B, Visvikis S, Breda C, Corvol P, Cambien F, et al. Evidence from combined segregation and linkage analysis, that a variance of the angiotensin I-converting enzyme (ACE) gene controls plasma ACE levels. *Am J Hum Genet* 1992; 51: 197-205.
- ¹⁹ Samani NJ, Thompson JR, O'Toole L, Channer K, Woods KL. A meta-analysis of the association of the deletion allele of the angiotensin-converting enzyme gene with myocardial infarction. *Circulation* 1996; 94: 708–712.
- ²⁰ Tanrıverdi H, Evrengül H, Dursunoğlu D, Tüzün N, Turgut S, Turgut G, Tanrıverdi S, Kılıç D, Kılıç M. Effect of angiotensin converting enzyme genotype on endothelial function in healthy subjects. *Anadolu Kardiyol Derg.* 2008; 8:2-6.
- ²¹ Zintzaras E; Raman G; Kitsios G; Lau J Angiotensin-converting enzyme insertion/deletion gene polymorphic variant as a marker of coronary artery disease: a meta-analysis. *Arch Intern Med.* 2008; 168: 1077-89.
- ²² Dalal AB; Tewari D; Tewari S; Sharma MK; Pradhan M; Gupta UR; Sinha N; Agarwal S. Association of coronary artery disease with polymorphisms of angiotensin-converting enzyme and methylenetetrahydrofolate reductase gene. - *Indian Heart J.* 2006; 58: 330-5.
- ²³ Turner ST, Boerwinkle E, Sing CF. Context-dependent associations of the ACE I/D polymorphism with blood pressure. *Hypertension.* 1999; 34: 773–778.
- ²⁴ Schunkert H. Controversial association of left ventricular hypertrophy and the ACE I/D polymorphism – is the mist clearing up? *Nephrol Dial Transplant.* 1998; 13: 1109–12.
- ²⁵ Marre M, Hadjadj S, Bouhanick B. Hereditary factors in the development of diabetic renal disease. *Diabetes Metab.* 2000; 26 (Suppl 4): 30–36.
- ²⁶ Beohar N, Damaraju S, Prather A, Yu QT, Raizner A, Kleiman NS, et al. Angiotensin-I converting enzyme genotype DD is a risk factor for coronary artery disease. *J Invest Med.* 1995; 43: 275–80.
- ²⁷ Methot J, Hamelin BA, Bogaty P, Arsenault M; Plante S; Poirier P. ACE-DD genotype is associated with the occurrence of acute coronary syndrome in postmenopausal women. *Int J Cardiol.* 2005;105: 308-14.
- ²⁸ Methot J, Hamelin BA, Arsenault M, Bogaty P, Plante S, Poirier P. The ACE-DD genotype is associated with endothelial dysfunction in postmenopausal women. *Menopause.* 2006;13: 959-66.

²⁹ Palmer BR; Jarvis MD, Pilbrow AP, Ellis KL, Frampton CM, Skelton L, Yandle TG, Doughty RN, Whalley GA, Ellis CJ, Troughton RW, Richards AM, Cameron VA. Angiotensin-converting enzyme 2 A1075G polymorphism is associated with survival in an acute coronary syndromes cohort. *Am Heart J.* 2008; 156: 752 – 758.

JUSTIFICACION

El instituto Nacional de Cardiología es un centro de referencia de tercer nivel en el cual se atienden todo tipo de urgencias cardiovasculares especialmente cardiovasculares dentro de las cuales el síndrome isquémico coronario agudo se considera una de las principales y con mayor repercusión social. Causa principal de morbi-mortalidad en el mundo actual y en países tanto en vías de desarrollo como ya desarrollados.

Se ha visto en la actualidad influencia del receptor de la enzima convertidora de angiotensina en la evolución cardiovascular en diversas patologías, sin embargo , no existen en la actualidad estudios que determinen correlación del polimorfismo de la enzima convertidora de angiotensina en la evolución clínica de los pacientes con síndromes isquémicos coronarios agudos con elevación del segmento ST. Es por ello que nos dimos a la tarea de determinar la correlación del receptor de la enzima convertidora de angiotensina en la evolución clínica de los pacientes con síndromes isquémicos coronarios agudos con elevación del segmento ST sin terapia de reperfusión con fin de no tener sesgos en la evolución clínica de los pacientes.

OBJETIVOS

Identificar el polimorfismo de la enzima convertidora de angiotensina y determinar el comportamiento del paciente con Síndrome isquémico coronario agudo con elevación del segmento ST y su correlación clínica

Correlacionar el polimorfismo de la enzima convertidora de angiotensina con el uso de inotrópicos o vasopresores, el número de complicaciones o muerte en pacientes con síndrome isquémico coronario agudo con elevación del segmento ST.

HIPÓTESIS

La prevalencia del polimorfismo DD en los pacientes con síndromes isquémicos coronarios agudos con elevación del segmento ST tienen peor desenlace y mayor número de complicaciones que aquellos que no cuentan con este alelo.

MATERIALES Y METODOS

Tipo y diseño del estudio:

Se realizó un estudio prospectivo, longitudinal, observacional de una cohorte de pacientes ingresada en la unidad de cuidados coronarios y urgencias del Instituto Nacional de Cardiología “Dr. Ignacio Chávez” comprendiendo un total de 98 pacientes cuyas características poblacionales fueron las siguientes:

Criterios de inclusión:

- 1) Todo paciente que haya ingresado a la unidad coronaria y al servicio de urgencias del Instituto Nacional de Cardiología con síndrome coronario agudo con elevación del segmento ST sin terapia de reperfusión.
- 2) Mayor de 18 años de edad.
- 3) Que haya deseado ingresar al estudio.

Criterios de exclusión:

- 1) Paciente que cursó con un síndrome coronario agudo con elevación del segmento ST y que haya tenido terapia de reperfusión independientemente de la misma.
- 2) Aquellos pacientes que no aceptaron la toma de muestra para ingresar al estudio.
- 3) En caso de que el paciente no haya podido autorizar y que el responsable del paciente no haya autorizado su ingreso.
- 4) Menores de 18 años de edad.

Criterios de eliminación:

- 1) Aquel paciente a quien se le tomó una muestra para estudio y que por alguna razón fue dado de alta, ya sea formal o voluntaria o no se haya logrado tomar una muestra nueva en caso de que ésta haya sido hemolisada y no haya podido identificar y aislar el ADN del paciente.
- 2) Aquel paciente a quien se le haya tomado una muestra para el estudio y que las variables hemodinámicas y/o seguimiento se haya perdido o no hayan podido ser tomadas.

Toma de muestras y variables hemodinámicas:

Se obtuvieron 4 cc de sangre de cada uno de los pacientes al momento de su ingreso "tiempo 0"

Se obtuvieron los siguientes datos:

- 1) Antecedentes y factores de riesgo para cardiopatía isquémica.
- 2) Ritmo cardiaco al momento de su ingreso.
- 3) Presión arterial (0 y cada 12 hrs)
- 4) Presión arterial media (0 y cada 12 hrs)
- 5) Frecuencia cardíaca.
- 6) Uso de inotrópicos y vasopresores.
- 7) Tiempo de isquemia total al momento de su ingreso.
- 8) Localización del infarto.

- 9) Eventos cardiovasculares como trastornos de ritmo y de conducción, desfibrilación y muerte.

De cada una de las muestras se realizó lo siguiente:

- 1) Extracción del ADN de muestras de sangre obtenidas y almacenadas en tubos con EDTA. El polimorfismo del intrón 16 fue determinado por medio de técnica de PCR utilizando replicadores o *primers* con la siguiente secuencia: 5'-CTG GAG ACC ACT CCC ATC CTT TCT-3' en sentido y 5'-GAT GTG GCC ATC ACA TTC GTC AGA T-3' antisentido.
- 2) Las reacciones fueron realizadas en un volumen final de 25 μ l conteniendo 200 μ M de cada dNTP , 2mM de $MgCl_2$, 1X de PCR como buffer, 50 pmoles de cada primer, 1 μ g de DNA y 1 U de Taq polimerasa.
- 3) Posteriormente se obtuvo amplificación en modelos Perkin Elmer 9700 (Foster City, CA, USA) thermocycler y las condiciones de ciclamiento fueron de 30 ciclos a 93°C por 1.5 minutos, 58°C por 2 minutos y 72°C por dos minutos más.
- 4) Los fragmentos resultantes fueron obtenidos por electroforesis en geles de agarosa al 1.5% y visualizados por tinción con bromuro de etilio. Los tamaños de los fragmentos fueron estimados por marcadores previamente conocidos. El polimorfismo detectado por PCR fue evidente como un fragmento de 490 pares de bases en la presencia del alelo I y de 190 en el alelo D. Cada muestra obtenida con el genotipo DD se sometió a una segunda amplificación con los replicadores antes mencionados para evitar error.

Análisis estadístico

Las variables clínicas antes mencionadas se correlacionaron con el tipo de polimorfismo del receptor de la ECA mediante análisis multivariado.

Se realizó correlación de Pearson del polimorfismo en contra de las variables clínicas.

Se tomó una $p < 0.05$ a 2 colas como estadísticamente significativo.

Se informó de acuerdo a distribución muestral.

Se realizó análisis por grupo con prueba de T de student para muestras independientes o su equivalente.

La "n" estimada se analizó de acuerdo al número de pacientes con síndromes isquémicos coronarios agudos con elevación del segmento ST presentados anualmente en el Instituto Nacional de Cardiología sin terapia de reperfusión que comprende el 43% de todos los infartos ingresados anualmente.

Tamaño de la muestra:

$$nO = (z/ \epsilon)^2 \times p \times q \quad nO = 346.76$$

$n = nO / [1 + (nO/N)]$ $n = 109.95$ de los cuales el 27.2% de la población presenta el polimorfismo DD por lo que nuestra población a estudiar mínima es de 30 pacientes.³⁰

Donde:

n0: Cantidad teórica de elementos de la muestra.

n: Cantidad real de elementos de la muestra a partir de la población asumida o de los estratos asumidos en la población.

N: Número total de elementos que conforman la población, o número de estratos totales de la población.

z: Confiabilidad de 95 % (1.96 para dos colas).

€: Error asumido en el cálculo. 5%

q: probabilidad de la población que no presenta características de insuficiencia cardíaca. 1-p. 65.6%

p: Probabilidad de la población que presenta las características. Igual a 34.4% ³¹

nO = 346.76

N = El número total de infartos por año. (367 infartos por año de los cuales 161 no son reperfundidos anualmente 43.8%) ³²

Aspectos éticos

No existieron conflictos de interés para la elaboración del presente estudio.

Se obtuvo consentimiento de cada uno de los participantes con previa información de la participación en el estudio.

Recursos y factibilidad

Se realizó una presentación del protocolo completo, incluyendo variables, datos hemodinámicos y recursos antes de iniciado el estudio obteniendo consentimiento por parte de los médicos adscritos y directivos del departamento. Se obtuvo el apoyo del departamento de Unidad de cuidados Coronarios y Urgencias para la obtención de los reactivos y enzimas necesarias para el estudio así como para la obtención de los tubos de ensayo para la recolección de muestras.

Definición operativa de variables

Género: Variable categórica que involucra características fenotípicas y genotípicas de una población que las divide en masculino y femenino. Medida en porcentaje.

Hipertensión arterial sistémica: Variable categórica que involucra población con el diagnóstico previo y abarca cifras de elevación de presión arterial mayor a 140 mmHg para cifra sistólica y 90 mmHg para cifra diastólica. Medida en porcentaje.

Diabetes Mellitus: Variable categórica que involucra población con el diagnóstico previo y abarca cifras de elevación de glucosa mayores a 126 mg/dl en ayunas o mayor a 200mg/dl al azar. Medida en porcentaje.

Dislipidemia: Variable categórica que incluye a población con el diagnóstico previo y abarca cifras de elevación de colesterol total mayor a 200 mg/dl o

elevación de triglicéridos mayor a 200mg /dl con ayuno mínimo de 12 hrs. Medida en porcentaje.

Infarto al miocardio: Entidad que involucra el cuadro clínico en un sujeto como dolor torácico, disnea, diaforesis, descarga neurovegetativa y que aunado a estudios de extensión como elevación electrocardiográfica del segmento ST y elevación enzimática de Troponina I haya reunido los criterios para síndrome isquémico coronario agudo con elevación del segmento ST.

- **Infarto antiguo:** Variable categórica que incluye al cuadro previamente mencionado con tiempo de presentación mayor a 30 días. Medida en porcentaje.
- **Infarto reciente:** Cuadro ya mencionado con tiempo de presentación menor a 30 días. Medida en porcentaje.

Aspirina previa: Variable categórica que involucra al sujeto tomando ácido acetilsalicílico por lo menos 30 días previos a la fecha de ingreso independientemente del nombre comercial a una dosis mayor o igual a 81mg/día. Medida en porcentaje.

Clopidogrel previo: Variable categórica que involucra al sujeto tomando esta sal por lo menos 30 días previos a la fecha de ingreso independientemente del nombre comercial a una dosis mayor o igual a 75mg/día. Medida en porcentaje.

ACTP previa: Variable categórica cuyas siglas significan “angioplastia coronaria transluminal percutánea” que involucra al sujeto sometido a este procedimiento por lo menos un día previo al ingreso y que incluye la colocación de un balón

intracoronario para dilatar una lesión con placa de colesterol o sin ella, independientemente de si hubo colocación de una malla intracoronaria (stent) o no. Medida en porcentaje.

CRVC: Variable categórica cuyas siglas significan “cirugía de revascularización coronaria” que involucra al sujeto sometido a este procedimiento por lo menos un día previo al ingreso y que incluye la derivación del flujo coronario a través de un injerto venoso autólogo desde la aorta hasta un territorio irrigado por una arteria coronaria permeable y con calibre mayor a 2mm o para un injerto arterial (mamario o radial) hasta un territorio miocárdico determinado. Medida en porcentaje.

Localización del infarto: Variable categórica que involucra la extensión y territorio afectado por el infarto dividida en anterior y no anterior (lateral, inferior, anteroseptal, dorsal, de ventrículo derecho). Medida en porcentaje.

Bloqueo AV completo: Variable categórica que significa bloqueo auriculoventricular de tercer grado y abarca una disociación en la conducción y el ritmo entre ambas cámaras. Medida en porcentaje.

Bloqueo AV de segundo grado: Variable categórica que involucra trastorno de conducción auriculoventricular e involucra al bloqueo Mobitz I (bloqueo de conducción auricular mayor a ventricular rítmico ya sea 2:1, 3:1, etc) y al Mobitz II (bloqueo en el que la conducción auriculoventricular aumenta progresivamente hasta presentar un latido auricular bloqueado conocido como fenómeno de Wenckebach) Medida en porcentaje.

Bloqueo de rama derecha: Variable categórica. Trastorno de conducción interventricular en el que las ramas del haz de His conducen a una velocidad mayor de un lado que el otro (en este caso más rápido el izquierdo o ausente el derecho) y crea un fenómeno de prolongación de la duración del complejo QRS mayor a 120ms y cambio de la morfología habitual y deflexión del complejo de despolarización ventricular. Medida en porcentaje.

Bloqueo de rama izquierda: Variable categórica. Trastorno de conducción interventricular en el que las ramas del haz de His conducen a una velocidad mayor de un lado que el otro (en este caso más rápido el derecho o ausente el izquierdo) y crea un fenómeno de prolongación de la duración del complejo QRS mayor a 120ms y cambio de la morfología habitual y deflexión del complejo de despolarización ventricular. Medida en porcentaje.

Disnea: Variable categórica. Denota la dificultad para respirar que presenta un sujeto ya sea subjetivamente o catalogada por el observador por tiraje intercostal, disociación toracoabdominal, aumento en la frecuencia respiratoria mayor a 16 respiraciones por minuto u otro signo que denote esta patología. Medida en porcentaje.

Angina: Variable categórica: Denota un dolor tipo opresivo, retroesternal, intenso, con irradiación hacia epigastrio, mandíbula, dorso o brazo izquierdo, ocasionalmente acompañado con una sensación de muerte inminente conocida como "*angor animi*". Medida en porcentaje.

Dolor torácico: Variable categórica. Denota una sensación nociceptiva localizada en región retroesternal, en región costal o subcostal con o sin irradiaciones, intensa, motivo por el cual el sujeto acudió al servicio de urgencias. Medida en porcentaje.

Edema: Variable categórica. Variable categórica. Aumento de volumen de cierta parte del cuerpo, usualmente por fuga de líquido hacia el espacio extravascular, especialmente extremidades inferiores acompañadas por una depresión al oprimir la piel en contra de superficies firmes como la estructura ósea conocido por “signo de Godete”. Medida en porcentaje.

Clasificación de Killip-Kimball: Variable continua. Utilizada en el paciente con infarto agudo al miocardio en el que subdivide al paciente en cuatro clases de acuerdo a su presentación clínica. Clase funcional Killip I: paciente sin signos ni síntomas de insuficiencia cardíaca izquierda. Clase funcional Killip II: paciente con estertores o crepitantes húmedos, tercer ruido cardíaco o aumento de la presión venosa yugular. Clase funcional Killip III: paciente con edema agudo de pulmón. Clase funcional Killip IV: pacientes en choque cardiogénico, hipotensión (presión arterial sistólica inferior a 90 mm Hg), y evidencia de vasoconstricción periférica (oliguria, cianosis o sudoración profusa). Medida en porcentaje.

Presión sistólica: Variable continua. La fuerza con la que el corazón al contraerse (sístole), en conjunto con el tono vascular bombea la sangre hacia el cuerpo registrada en mmHg. Medida en medias con desviación estándar.

Frecuencia cardíaca: Variable continua. Las veces que se contrae el corazón en un minuto determinada por la despolarización eléctrica ventricular y por el pulso. Medida en medias con desviación estándar.

Troponina I: Variable continua. Marcador enzimático utilizado para determinar el diagnóstico en el paciente con síndrome isquémico coronario agudo. Medida en ng/ml. Categorizada en medias y desviación estándar.

CKMB: Variable continua. Marcador enzimático utilizado cuyas siglas significan “creatin-kinasa isoenzima músculo-cerebro (muscle-brain)” para determinar el diagnóstico en el paciente con síndrome isquémico coronario agudo. Medida en U/L. Categorizada en medias y desviación estándar.

Tiempo de retraso: Variable continua. Cantidad total en horas y/o minutos que tardó un sujeto en llegar al servicio de urgencias desde el inicio del dolor hasta el registro en el servicio de urgencias. Medida en medias y desviación estándar.

FEVI: Variable continua cuyas siglas significan “fracción de expulsión del ventrículo izquierdo” que involucra la cantidad de sangre que expulsa el ventrículo izquierdo en porcentaje de acuerdo a la cantidad de sangre que tiene al final de la diástole. Medida en medias y desviación estándar.

TRIVI: Variable continua cuyas siglas significan “tiempo de relajación isovolumétrica del ventrículo izquierdo” e involucra la duración total de este período medido en milisegundos. Medida en porcentaje.

DDVI: Variable continua cuyas siglas significan “Diámetro Diastólico del Ventrículo Izquierdo”. Denota, como su nombre lo dice, las dimensiones al final de la relajación ventricular izquierda en mm. Medida en medias y desviación estándar.

DSVI: Variable continua cuyas siglas significan “Diámetro Sistólico del Ventrículo Izquierdo”. Denota, como su nombre lo dice, las dimensiones al final de la contracción ventricular izquierda en mm. Medida en medias y desviación estándar.

PPVI: Variable continua cuyas siglas significan “Pared Posterior del Ventrículo Izquierdo”. Denota, como su nombre lo dice, el grosor de la pared posterior del ventrículo izquierdo en mm. Medida en medias y desviación estándar.

Septum: Variable continua que denota, como su nombre lo dice, el grosor del septum ventricular izquierdo en mm. Medida en medias y desviación estándar.

BIAC: Variable categórica cuyas siglas significan “balón intraaórtico de contrapulsación.” Dispositivo intravascular utilizado en casos de choque cardiogénico o lesiones coronarias que denotan alto riesgo para aminorar el trabajo del ventrículo izquierdo y mejorar la hemodinámica del sujeto. Medida en porcentaje.

Marcapaso transitorio: Variable categórica que denota la implantación de un dispositivo intravascular para mejorar la frecuencia cardíaca en casos de trastorno del ritmo o conducción del paciente que hayan comprometido hemodinámicamente al sujeto. Medida en porcentaje.

Desfibrilación: Variable categórica que denota la acción de llevar a un ritmo sinusal, ordenado y estable al paciente que presente inestabilidad hemodinámica por fibrilación ventricular o taquicardia ventricular sin pulso mediante una descarga eléctrica de 200, 300 o 360 Joules en la región precordial. Medida en porcentaje.

Taquicardia ventricular: Variable categórica que denota la presencia de un ritmo cardíaco mediante la despolarización ventricular únicamente con una frecuencia mayor a 100 latidos por minuto y que compromete hemodinámicamente al paciente. Medida en porcentaje.

Fibrilación ventricular: Variable categórica que denota la presencia de un ritmo cardíaco mediante la despolarización ventricular de manera desordenada y aberrante y que compromete hemodinámicamente al paciente. Medida en porcentaje.

Fibrilación auricular: Variable categórica que denota la presencia de un ritmo cardíaco irregular mediante la despolarización auricular desordenada y aberrante y puede o no comprometer hemodinámicamente al paciente. Medida en porcentaje.

Flutter auricular: Variable categórica que denota la presencia de un ritmo cardíaco regular mediante la despolarización auricular ordenada y constante y que puede o no comprometer hemodinámicamente al paciente. Medida en porcentaje.

Edema pulmonar: Variable categórica que denota la falla ventricular mediante aumento de flujo a nivel pulmonar que compromete la ventilación por fuga de líquido intravascular hacia el espacio alveolar. Medida en porcentaje.

Antitrombóticos: Variable categórica. Medicamentos mediante los cuales se disminuye la formación de un coágulo o impide que siga su organización. (incluidos diversos tipos heparina no fraccionada, heparina fraccionada o enoxaparina) Medida en porcentaje.

Inhibidores de la glucoproteína IIb-IIIa: Variable categórica. Medicamentos mediante los cuales se impide que se organice un coágulo por bloqueo del receptor plaquetario IIb-IIIa (incluidos abciximab, tirofiban y eptifibatide). Medida en porcentaje.

Antihipertensivos: Variable categórica. Medicamentos mediante los cuales disminuye la presión arterial mediante diversos medios, disminuyendo la fuerza de contracción cardíaca o mediante vasodilatación arterial, venosa o ambos. (incluidos IECA o inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, BB o bloqueadores de los receptores beta adrenérgicos, nitroglicerina y nitroprusiato). Medida en porcentaje.

Inotrópicos: Variable categórica. Medicamentos mediante los cuales se aumenta la fuerza de contracción del corazón. (incluidos dopamina, dobutamina y digoxina) Medida en porcentaje.

Inodilatadores: Variable categórica. Medicamento dentro de una nueva clase denominada de esa manera por ser inotrópico y vasodilatador (aumento en la

fuerza de contracción miocárdica así como una disminución en el tono vascular.)
Incluye milrinona y levosimendám. Medida en porcentaje.

Vasoconstrictores: Variable categórica. Medicamentos mediante los cuales aumenta la presión arterial mediante aumento en el tono arterial y venoso (incluidos norepinefrina y vasopresina). Medida en porcentaje.

Diurético: Variable categórica: Medicamentos mediante los cuales aumenta la frecuencia y el volumen urinario. Medida en porcentaje.

Genotipo: Es el contenido genético de un individuo, en forma de ADN. De acuerdo a su contenido tanto materno como paterno clasifica para el genoma específico. En este estudio clasificados como II para inserción – inserción, ID para inserción – deleción y DD para deleción – deleción para el gen 16 de ambas cargas genéticas.

Polimorfismo: La manifestación genética de un individuo, también conocido como genotipo.

Alelo: Cada una de las cargas genéticas (ya sea materna o paterna) y que constituyen al unirse el genotipo de un individuo.

³⁰ Vargas-Alarcón G; Hernández-Pacheco G; Rodríguez-Pérez JM; Pérez-Hernández N; Pavón Z; Fragoso JM; Juárez-Cedillo T; Villarreal-Garza C; Granados J. Angiotensin-converting enzyme gene (ACE) insertion/deletion polymorphism in Mexican populations. *Human biology*. 2003; 75(6): 889-96.

³¹ Chuquiure Valenzuela Eduardo. La insuficiencia cardiaca en el infarto agudo del miocardio. *Arch Cardiol Mex*. 2002.72:S52-7.

³² González Pacheco H, Martínez Sánchez CR. Estadística del Instituto Nacional de Cardiología. "Ignacio Chávez". 2008.

RESULTADOS

Se reunieron un total de 103 pacientes en el período comprendido de 1 de diciembre 2008 al 1 de julio del 2009 ingresados en el servicio de la Unidad de Cuidados coronarios del Instituto Nacional de Cardiología “Ignacio Chávez” al estudio de los cuales se excluyeron un total de 5 pacientes, 3 de los cuales por haber sido ingresados previamente y 2 pacientes por falta de toma de variables hemodinámicas y seguimiento, con un restante de 98 pacientes los cuales mostraron los siguientes resultados.

La frecuencia del receptor con polimorfismo II fue de 29% (29), ID 40% (39), DD 31% (30). (Ver figura 1)

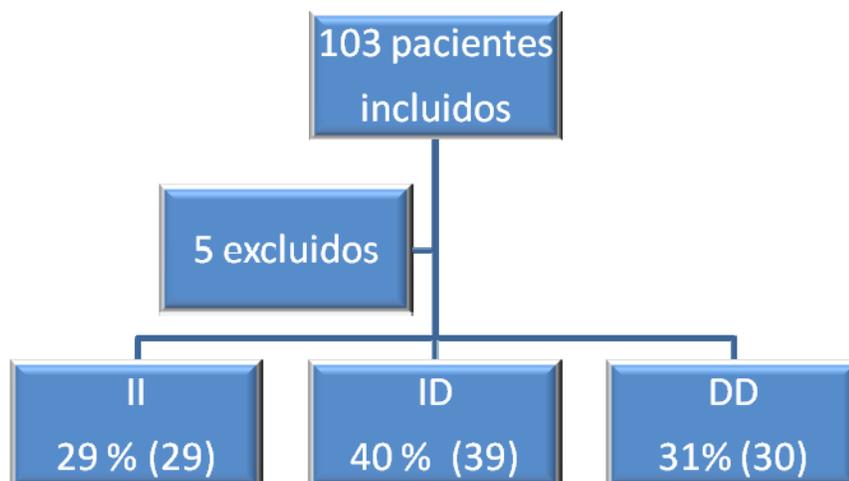


Figura 1. Selección de pacientes

La prevalencia de hombres fue de 80.6% (79) hombres, y de 19.4% (19) mujeres, sin diferencia estadísticamente significativa entre los grupos de acuerdo al polimorfismo. Se analizaron los antecedentes y factores de riesgo cardiovascular como Hipertensión Arterial, Diabetes Mellitus, Dislipidemia entre

otros con los siguientes hallazgos: El polimorfismo II presentó una prevalencia de hipertensión de 62.1% (18), ID de 48.7% (19) y 53.5% (16) para el DD. ($p = 0.5$). El antecedente de diabetes mellitus se encontró en 51.7% (15) en II, 35.9% (14) en ID, y 33.3% (10) en DD sin diferencia significativa. ($p = 0.2$) La dislipidemia se encontró en 31.0% (9) en II, 33.3% (13) en ID y 26.7% (8) en DD sin diferencia significativa ($p = 0.8$). El índice de masa corporal fue de $27.4 \pm 6.35 \text{ kg/m}^2$ para II, $27.9 \pm 3.52 \text{ kg/m}^2$ para ID y $27.4 \pm 2.73 \text{ kg/m}^2$ para DD sin diferencia estadísticamente significativa. ($p = 0.8$) El antecedente de infarto antiguo se encontró en 31.0% (9) en II, 28.2% (11) en ID y 23.3% (7) en DD sin diferencia significativa ($p = 0.7$) El antecedente de ACPV previa se encontró en 7.7% (3) en el caso de ID y en 3.3% (1) en DD sin encontrarse en II sin diferencia significativa ($p = 0.2$) La cirugía de revascularización previa se encontró en 5.1% (2) en ID y 6.7% (2) en caso de DD sin encontrarse en II, sin diferencia estadísticamente significativa ($p = 0.3$.) La edad de presentación fue de 61.7 ± 13.9 (56.4 – 67.0, 95% IC) para II, 61.9 ± 13.4 años para el ID (57.5 – 66.3, 95% IC) y 57.5 ± 13.1 años para el DD (52.6 – 62.3) sin diferencia estadísticamente significativa ($p = 0.3$) (Ver figura 2.)

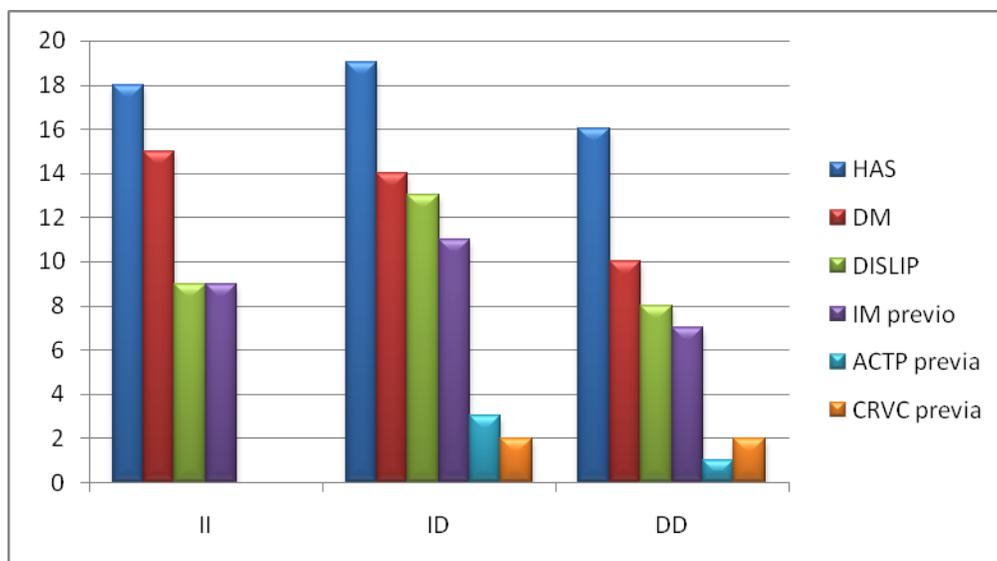


Figura 2. Antecedentes

En cuanto al tratamiento previamente instaurado en cada uno de los pacientes no hubo diferencia en cuanto a los grupos encontrándose en 34.5% (10) en II, 30.8% (12) en ID y 20% (6) en DD sin diferencia significativa ($p = 0.4.$) El uso de clopidogrel previo fue de 3.4% (1) en II, 6.7% (2) en DD y sin consumo en ID sin diferencia significativa ($p = 0.2.$) (Ver figura 3.)

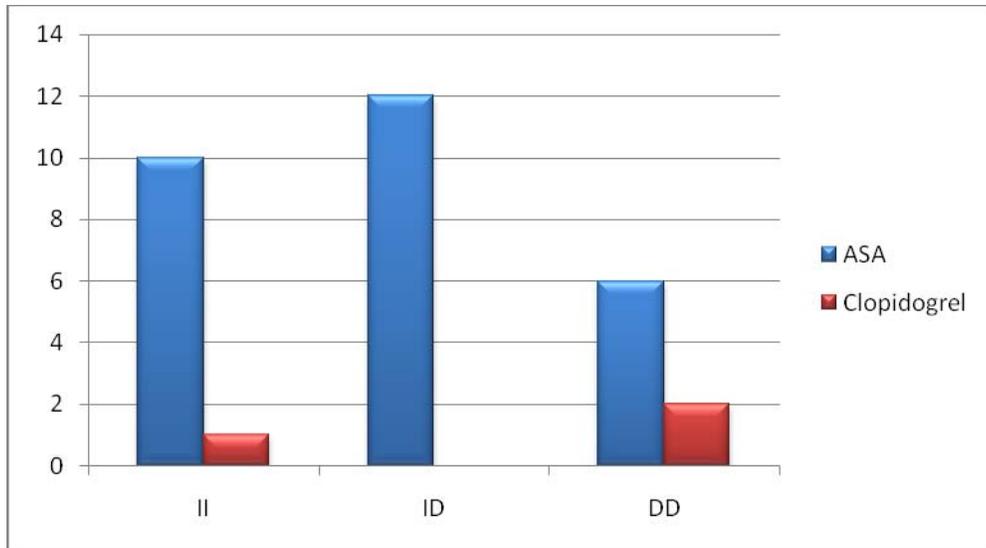


Figura 3. Terapia previa

La localización del infarto fue anterior en 34.5% (10) en II, 43.6% (17) en ID y 56.7% (17) en DD aunque sin diferencia significativa ($p = 0.2$). (Ver figura 4.)

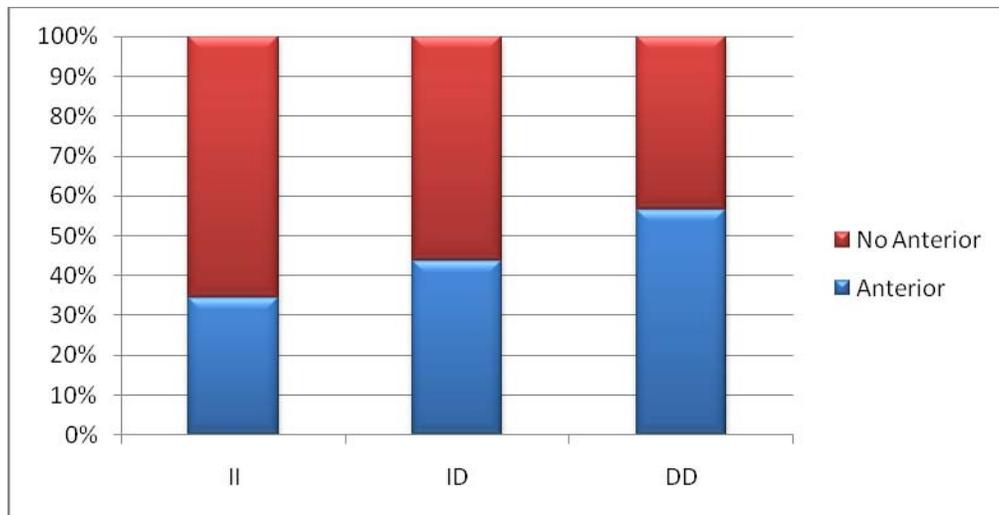


Figura 4. Localización del infarto.

El bloqueo AV completo se presentó en 3.4% (1) en II, 2.6% (1) en ID y no se presentó en DD. ($p = 0.6$) El bloqueo AV de segundo grado no se presentó en

ningún caso. El bloqueo de rama izquierda se presentó en 3.4% (1) en II, 12.8% (5) en ID y 3.3% (1) en DD. ($p = 0.2$) El bloqueo de rama derecha se presentó en 3.4% (1) en II, 2.6% en ID (1) y 6.7% (2) en DD. ($p = 0.6$.) (Ver figura 5.)

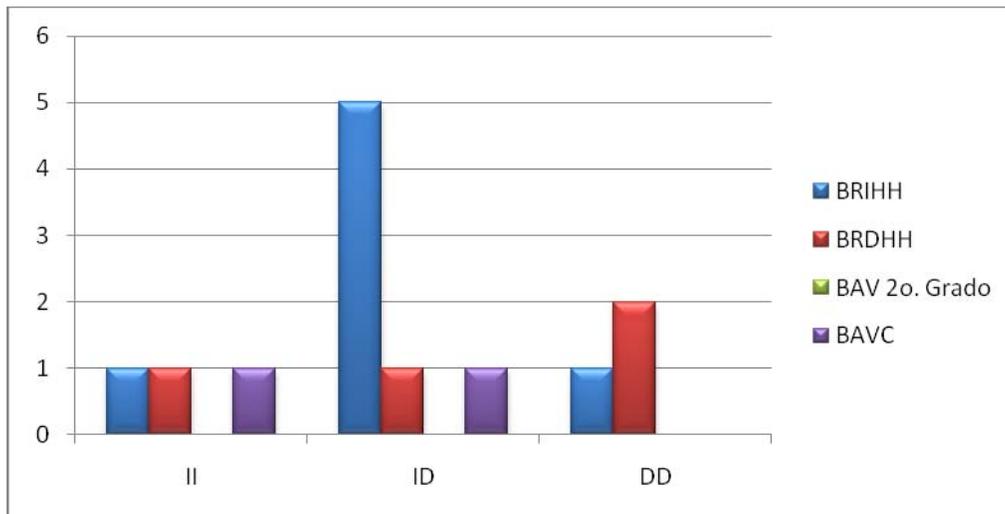


Figura 5. Trastornos en ECG

Las variables clínicas de presentación como disnea se encontraron en 41.4% (12) en II, 59.0% (23) y 40.0% (12) sin diferencia significativa ($p = 0.2$). La angina se encontró en 58.6% (17) en el caso de II, en el 64.1% (24) de los pacientes con polimorfismo ID y en 86.7% (26) de los pacientes con polimorfismo DD con diferencia estadísticamente significativa ($p = 0.04$) El edema se encontró en 3.4% (1) en II, 7.7% (3) en ID y 10.% (3) en DD sin diferencia significativa ($p = 0.6$.) (Ver figura 6.)

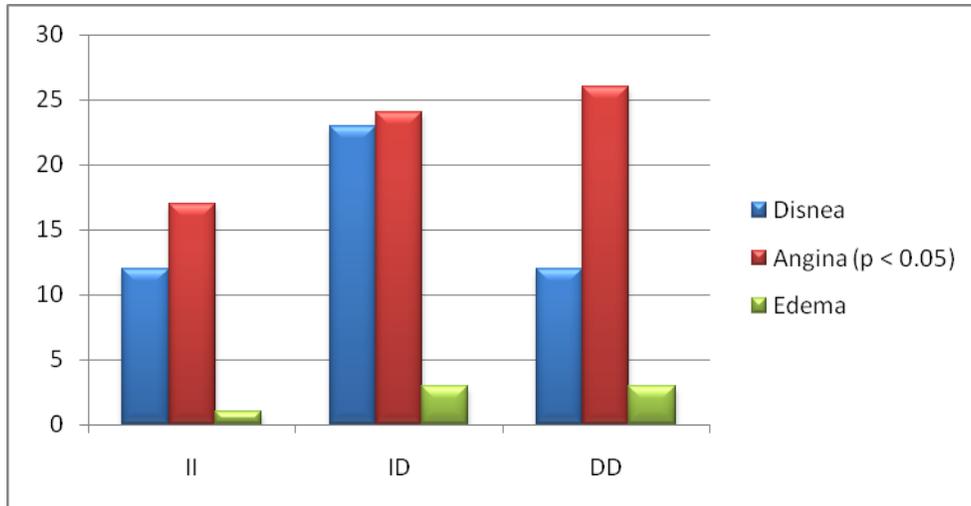


Figura 6. Presentación clínica

La presentación clínica de acuerdo a la escala de Killip y Kimball fue la siguiente para el polimorfismo II. 56.0% (14) en clase I, 36.0% (9) en clase II, 4.0% (1) en clase III, y 4.0% (1) en clase IV. Para el polimorfismo ID el 75.0% se encontró en clase I (27), 13.9% (5), 5.6% (2) en clase III y 5.6% (2) en clase IV. Para el polimorfismo DD el 69.0% (20) se encontró en clase I, 20.7% (6) en clase II, 10.3% (3) en clase III y ninguno en clase IV sin diferencia estadísticamente significativa con $p = 0.3$. La presión arterial inicial fue de 130.79 ± 25.0 (121.2 – 140.3 , 95% IC) para II, 123.24 ± 26.6 (114.4 – 132.0 , 95% IC) para ID y 131.7 ± 25.0 para DD (122.3 – 141.0, 95% IC). (Ver figura 7.)

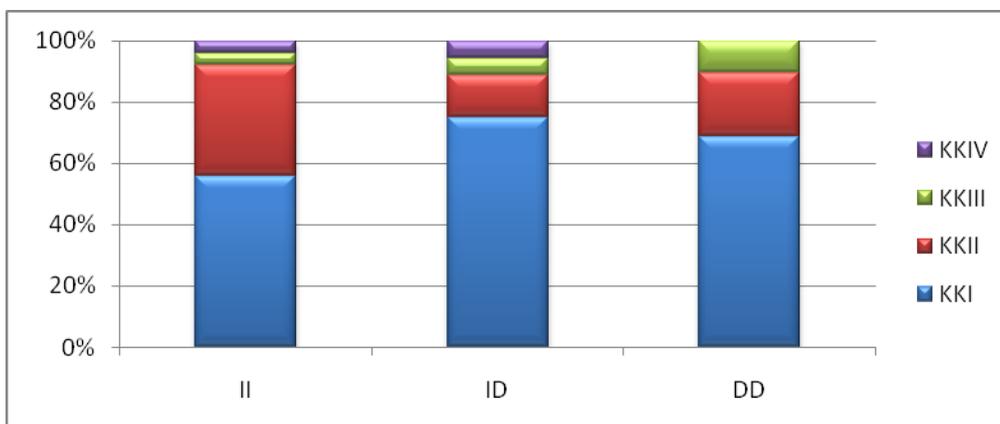


Figura 7. Presentación según escala de Killip - Kimball

Los parámetros ecocardiográficos fueron los siguientes: DDVI, DSVI, PPVI y Septum, FEVI y TRIVI.

Se realizó medición de los diámetros de ventrículo izquierdo con los siguientes hallazgos: El diámetro diastólico del ventrículo izquierdo mostró una media de 49.2 ± 7.9 ($46.2 - 52.3$, 95% IC) para II, 48.5 ± 6.6 ($46.2 - 50.4$, 95% IC) para ID y de 45.3 ± 5.2 ($43.2 - 47.5$, 95% IC) para DD sin diferencia estadísticamente significativa. ($p = 0.09$). Para el diámetro sistólico del ventrículo izquierdo (DSVI) los datos fueron los siguientes; 34.9 ± 8.3 ($31.7 - 38.2$, 95% IC) para II, 32.6 ± 8.3 ($29.9, 35.2$, 95% IC) para ID y de 30.7 ± 6.1 ($28.2 - 33.2$, 95% IC) para DD sin diferencia estadísticamente significativa. ($p = 0.1$), El grosor de la pared ventricular como del septum también fueron medidos con los siguientes resultados;

El septum tuvo unas medidas de 11.7 ± 2.3 ($10.8 - 12.6$, 95% IC) para II, 11.6 ± 1.9 ($11.0 - 12.2$, 95% IC) para ID y de 12.0 ± 1.6 ($11.4 - 12.7$, 95% IC) para DD sin diferencia significativa. ($p = 0.7$). La pared posterior del ventrículo izquierdo

(PPVI) tuvo unas medidas para el grupo II 10.8 ± 1.6 (10.1 – 11.4, 95% IC), 11.4 ± 2.2 (10.7 – 12.1, 95% IC) para el grupo ID y de 11.2 ± 1.8 (10.4 – 11.9, 95% IC) para el grupo DD sin diferencia estadísticamente significativa. ($p = 0.4$).

La fracción de expulsión determinada por ecocardiograma transtorácico fue de $45.7\% \pm 13.3$ (40.5 – 50.9, 95% IC) para II, $49.2\% \pm 11.7$ (45.4 – 52.9, 95% IC) para ID, $53.1\% \pm 13.1$ (47.8 – 58.4, 95% IC) para DD sin diferencia significativa. ($p = 0.1$) (Ver figura 8.)

El TRIVI fue de $116.3 \text{ ms} \pm 29.5$ (103.5 – 129.0, 95% IC) para II, 112.4 ± 35.7 (100.7 – 124.1, 95% IC) para ID y 119.3 ± 43.1 (100.2 – 138.4, 95% IC) para DD sin diferencia significativa. ($p = 0.7$).

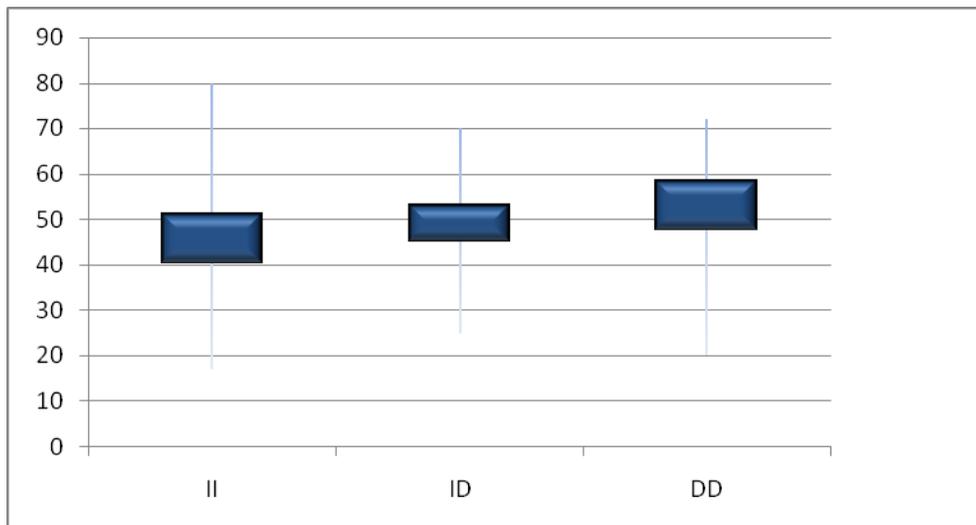


Figura 8. FEVI determinada por Ecocardiograma (%)

El tiempo de retraso fue de 8 hrs 33 min \pm 7:30 (1:13 min, 23:03 max) para II, 6:38 \pm 4:32 (0:45 min, 17:22 max) para ID y de 11:19 \pm 8:38 (0:13 min, 23:53 max) sin diferencia significativa. ($p = 0.1$)

El uso de marcapaso transitorio (MCP) fue de 6.9% (2) para II, 2.6% (1) para ID y 3.3% (1) para DD sin diferencia significativa ($p = 0.6$). La desfibrilación se encontró en 3.4% (1) en II, 6.7% (2) en DD y sin casos en ID sin diferencia significativa ($p = 0.2$). El compromiso ventilatorio que llevó a la instauración de ventilación mecánica invasiva (VMA) fue de 10.3% (3) en II, 15.4% (6) en ID y 6.7% (2) en DD sin diferencia significativa. ($p = 0.5$). No se utilizó BIAC para ninguno de los casos. (Ver figura 9.)

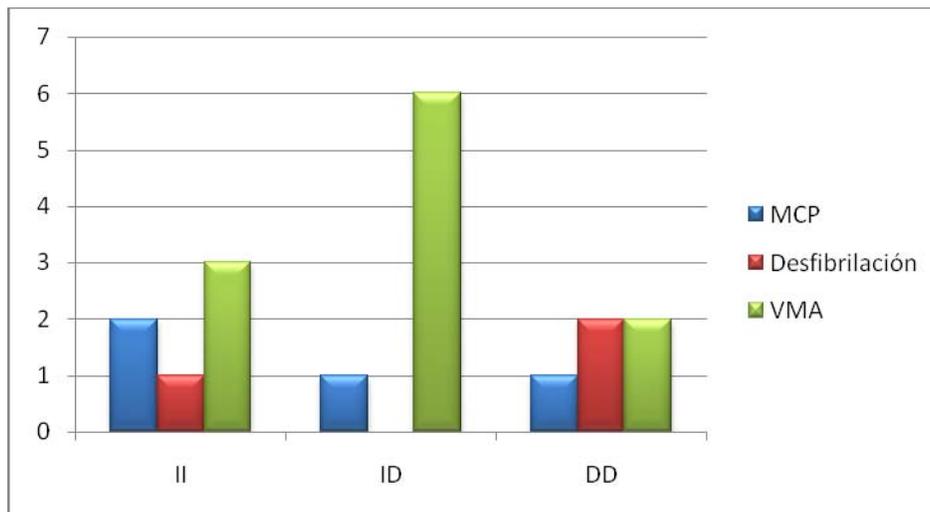


Figura 9. Asistencia mecánica y terapia eléctrica

Las arritmias letales como TV y/o FV se presentaron en 6.9% (2) en II, 5.1% (2) en ID y 3.3% (1) en DD sin diferencia significativa. ($p = 0.8$) Las arritmias como fibrilación auricular o flutter auricular se presentaron en 3.4% (1) en II, 10% en DD y sin presentarse en ID sin diferencia significativa ($p = 0.1$) Los trastornos de

conducción como bloqueos de segundo grado ya sea Mobitz I o II y bloqueos de tercer grado se presentaron solo en 3.3% (1) en el grupo DD sin diferencia significativa ($p = 0.3$) (Ver figura 10.)

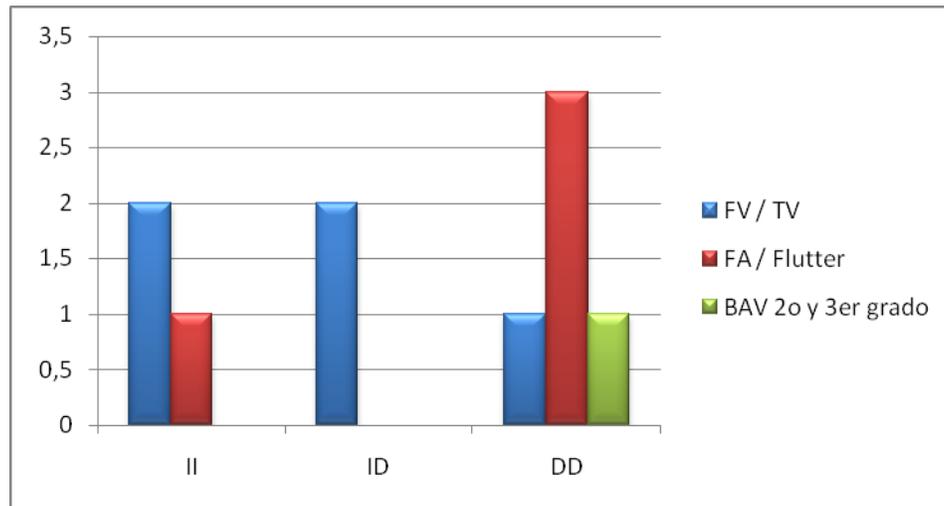


Figura 10. Trastornos de conducción y de ritmo.

La angina recurrente se presentó en 10.3% (3) en II, 7.7% (3) en ID y 3.3% (1) en DD sin diferencia significativa con ($p = 0.5$) Los datos de insuficiencia cardíaca presentados intrahospitalariamente se encontraron en 3.4% (1) en II, 2.6% (1) en ID y sin encontrarse en DD sin diferencia significativa ($p = 0.6$) El edema agudo de pulmón (EAP) se presentó en 3.4% (1) en II, 5.1% (2) en DD y en 10% (3) en DD sin diferencia significativa ($p= 0.5$). (Ver figura 11.)

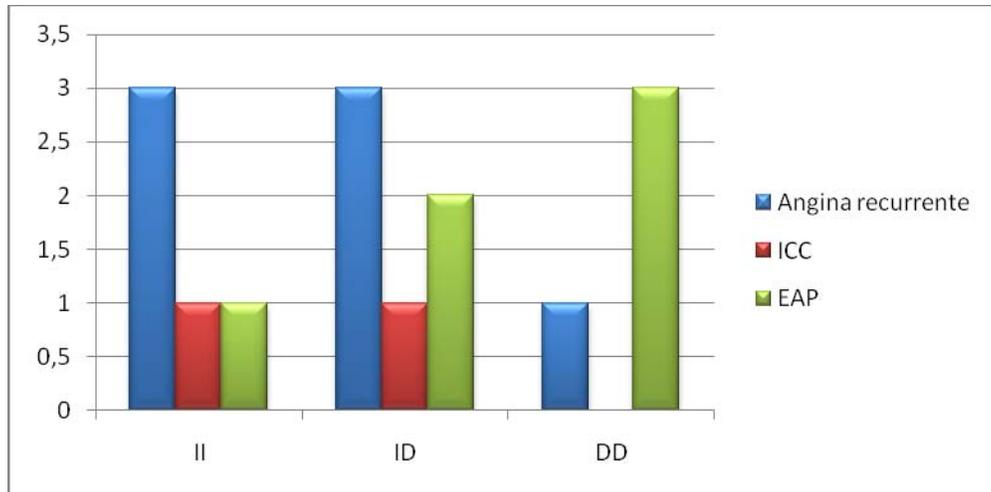


Figura 11. Evolución intrahospitalaria

Los marcadores enzimáticos como CKMB se presentaron con una elevación máxima de 72.5 ± 95.6 U/L (36.1 – 108.9, 95% IC) para II, 79.12 ± 104.6 U/L (45.1 – 113.0, 95% IC) para ID y 106.54 ± 121.0 U/L (61.3 – 151.7, 95% IC) para DD sin diferencia significativa ($p = 0.4$). Para el caso de la troponina I se encontraron con valor de 23.2 ± 26.4 (13.1 – 33.29, 95% IC) para el caso de II, 27.3 ± 33.4 (16.5 – 38.2, 95% IC) para ID y 32.3 ± 35.7 (19.0 – 45.7, 95% IC) para DD sin diferencia significativa. ($p = 0.5$) (Ver figura 12.)

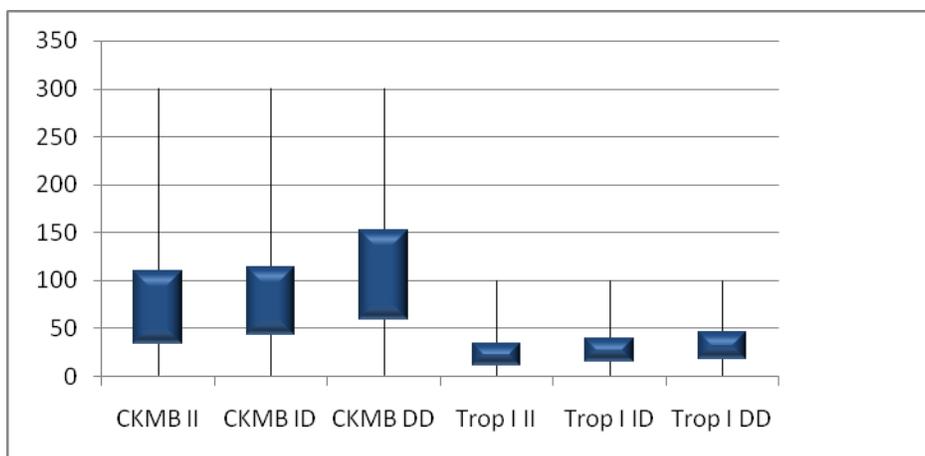


Figura 12. Marcadores Enzimáticos (CKMB U/L, Trop I ng/ml)

El manejo intrahospitalario instaurado como el uso de heparina no fraccionada fue de 93.1% (27) para el caso de II, 94.9% (37) para ID y de 93.3% (28) para DD sin diferencia significativa ($p = 0.9$), el uso de enoxaparina fue de 20.7% (6) en II, 17.9% (7) para ID y de 23.3% (7) para DD sin diferencia significativa ($p = 0.8$), el uso es mayor a 100% debido a que hubo casos de cambio de heparina de un tipo hacia otro. El uso de tirofiban fue de 3.4% (1) en II, 20.5 (8) para ID y de 3.3% (1) para DD con diferencia significativa. ($p = 0.02$). El uso de aspirina fue del 100% en todos los grupos. El uso de clopidogrel fue de 34.5% (10) en II, 53.8% (21) en ID y de 63.3% (19) en DD sin diferencia significativa. ($p = 0.7$).

En cuanto al comportamiento hemodinámico, el uso de agentes antihipertensivos como los inhibidores de la ECA fueron usados en 79.3% (23) en II, 84.6% (33) en ID y 90% (27) en DD sin diferencia significativa ($p = 0.5$) aunque no todos ellos con dosis antihipertensiva completa. El uso de bloqueadores de los receptores beta fue de 41.4% (12), 53.8% (21), 63.3% (19) sin diferencia

significativa. ($p = 0.2$). El uso de nitroglicerina intravenosa fue de 58.6% (17) en II, 53.8% (21) en ID y de 63.3% (19) en DD sin diferencia significativa ($p = 0.7$). El uso de nitroprusiato no fue usado en ninguno de los casos. El uso de diuréticos intravenosos fue de 41.4% (12) en II, 41.0% (16) en ID y de 40% (12) en DD sin diferencia significativa. ($p = 0.9$) El uso de agentes inotrópicos como la dobutamina fue de 3.4% (1) en II, 12.8% (5) en ID y de 3.3% (1) en DD sin diferencia significativa. ($p = 0.2$) El uso de levosimendám fue de 2.6% (1) en ID sin usarse en los otros grupos. El uso de norepinefrina fue de 17.2% (5) en II, 17.9% (7) en ID y de 6.7% (2) en DD sin diferencia significativa ($p = 0.3$). La vasopresina fue usada en 3.4% (1) en II, 7.7% (3) en ID y 3.3% (1) en DD sin diferencia significativa. ($p = 0.6$). (Ver figura 13.)

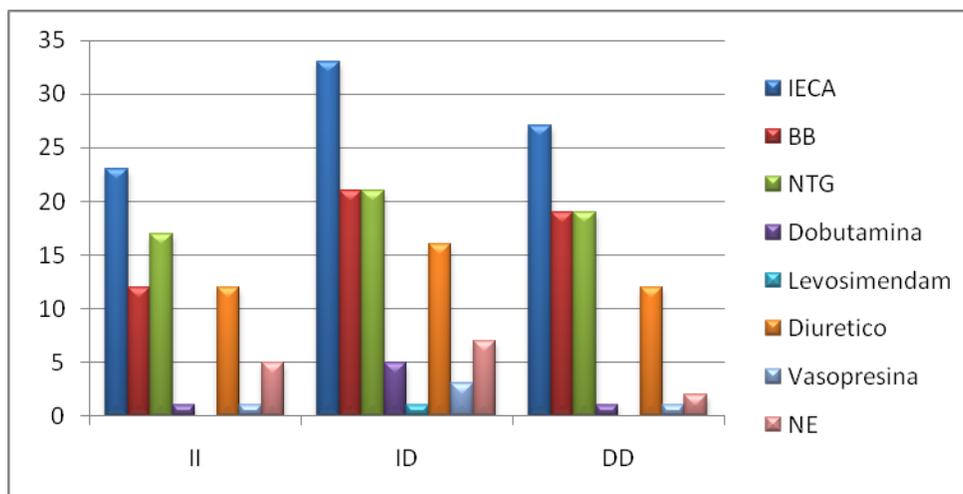


Figura 13. Uso de antihipertensivos, inotrópicos y aminas vasoactivas.

La complicación cardiovascular mayor como muerte fue presentada en 6.9% (2) para el grupo II y 3.4% (1) para el grupo DD sin presentarse en ID sin diferencia significativa ($p = 0.2$) (Ver figura 14.)

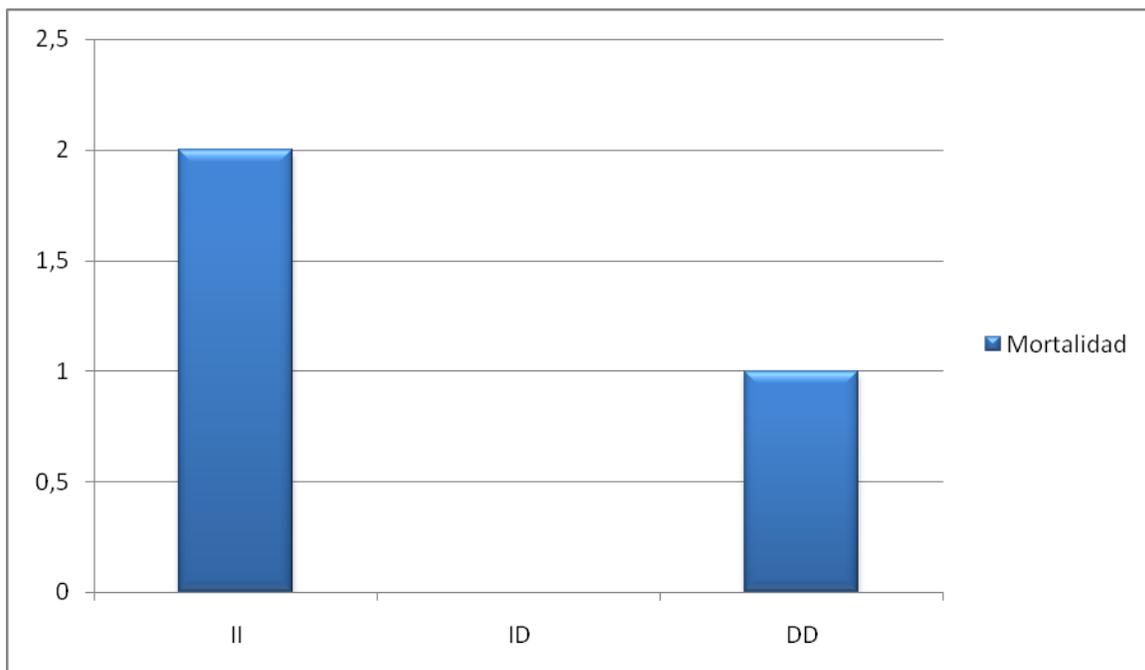


Figura 14. Mortalidad intrahospitalaria.

DISCUSIÓN

Los hallazgos encontrados en nuestro estudio difirieron en parte a lo encontrado en la literatura extranjera. La prevalencia del polimorfismo DD en los pacientes con Síndrome Isquémico Coronario Agudo con elevación del segmento ST que cumplieron las características para nuestro estudio, tuvieron una prevalencia del 31%, justo como había sido reportado previamente por Vargas y colaboradores.

La prevalencia de los factores de riesgo cardiovascular como Hipertensión Arterial, Diabetes Mellitus, Dislipidemia, edad, índice de masa corporal, ACTP y CRVC previas así como infartos previos no mostraron diferencia significativa entre grupos como reportado previamente por Vargas y colaboradores,³³ sin embargo, la prevalencia de cardiopatía isquémica, a pesar de haber sido considerada en nuestra población como un factor de riesgo de acuerdo a los alelos con una frecuencia aumentada del alelo D (54.1% vs 37.5%, $p=0.00058$, OR= 1.96) y una disminución en la frecuencia del alelo I (45.9% vs 62.5%, $p=0.00058$, OR= 0.51) al compararse con sujetos sanos; no fue considerada en nuestro estudio debido a que se consideró al genotipo como tal y no a los alelos. Coincidimos con Winkelmann y colaboradores al no observar aumento en la frecuencia de eventos de cardiopatía isquémica.³⁴

No existieron datos de reestenosis más frecuente en los pacientes que habían sido sometidos a ACTP previa justo como había reportado en 168 pacientes por Martínez-Ríos y colaboradores.³⁵

En el manejo previo de los pacientes, no observamos diferencia significativa entre grupos en el uso de antiagregantes plaquetarios que pudiesen haber estado sesgando el estudio.

Analizamos la presentación tanto clínica como hemodinámica y electrocardiográfica. Al igual que los antecedentes y factores de riesgo cardiovascular, no observamos diferencia estadísticamente significativa en presión arterial, frecuencia cardíaca, disnea, edema y la presentación de acuerdo a la escala de Killip y Kimball. Sin embargo, existió diferencia significativa entre los grupos de acuerdo a la presentación de angina siendo más frecuente en el grupo de pacientes con polimorfismo DD. Un dato importante de hacer énfasis fue que la localización del infarto fue 13% mayor en localización anterior en comparación a los otros dos grupos, sin embargo, sin obtener una significancia estadística que apoyara un comportamiento ateroscleroso distinto.

La función ventricular izquierda fue discretamente mayor en el grupo DD, sin embargo, sin diferencia estadísticamente significativa, al igual que el tiempo de relajación isovolumétrica del ventrículo izquierdo (TRIVI). En cuanto a la anatomía ventricular izquierda, tampoco se observaron cambios en los diámetros de las cavidades o el grosor de las mismas entre los tres grupos como se había discutido en estudios previos.

El número de complicaciones como trastornos del ritmo (como FA, flutter auricular y arritmias ventriculares), los trastornos de conducción (como bloqueos AV de primer, segundo o tercer grado y bloqueos de rama), el arresto cardíaco como Taquicardia ventricular y/o fibrilación ventricular fue similar en los tres grupos al igual que los eventos de desfibrilación, uso de marcapasos transitorio, uso de balón intraaórtico de contrapulsación y la ventilación mecánica asistida.

Los eventos clínicos intrahospitalarios como angina recurrente y datos de insuficiencia cardíaca y edema pulmonar no presentaron variación en la frecuencia de presentación. De igual manera, los niveles de los marcadores enzimáticos de daño miocárdico como CKMB y troponina I fueron similares en los tres grupos.

Al analizar el manejo intrahospitalario otorgado en los tres grupos; no se observó diferencia significativa en cuanto al uso de antitrombóticos, antiagregantes plaquetarios y uso de inhibidores de la glucoproteína IIb-IIIa utilizados. Los medicamentos para ayudar al control hemodinámico tanto antihipertensivos como aminas vasoactivas e inotrópicos no tuvieron diferencia estadísticamente significativa, diferente a como había sido reportado en series previas, mencionando que los pacientes con polimorfismo DD tenían más tendencia a complicaciones como hipertensión previa, hipertrofia ventricular izquierda, mayor tendencia a infartos y mayor enfermedad coronaria. Sin embargo, debido a la corta duración en la estancia de los pacientes, no se logró determinar mejoría o disminución en los niveles de lípidos y al control metabólico como había sido reportado previamente por Marian y colaboradores.³⁶

³³ Vargas-Alarcón G; Zamora J; Sánchez-García S; Rodríguez-Pérez JMI; Cardoso G; Posadas-Romero C. Angiotensin I converting enzyme (ACE) insertion/deletion polymorphism in Mexican patients with coronary artery disease. Association with the disease but not with lipid levels. *Experimental and molecular pathology*. 2006; 81(2): 131-5.

³⁴ Winkelmann BR, Rus A, Matheis G, Böhm B, Klein B, März W. Angiotensin-Converting Enzyme Polymorphism in Patients with Coronary Artery Disease and in Controls. *J Am Coll Cardiol*. 1995; 25(2): 278A.

³⁵ Martínez-Ríos MA; Peña-Duque MA; Fragoso JM; Delgadillo-Rodríguez H; Pérez-Hernández N; Miranda-Malpica E; Rodríguez-Pérez JM; González-Quesada C; Vargas-Alarcón G. No association found between the insertion/deletion of a 287-bp alu repeat sequence within intron 16 of the angiotensin-I-converting enzyme (ACE) gene in Mexican patients and binary restenosis after coronary stenting. *Clinica chimica acta*. 2008; 397(1-2): 65-7.

³⁶ Marian AJ, Safavi F, Ferelic L, Dunn K, Gotto AM, Ballantyne CM. Interactions between angiotensin-I converting enzyme insertion/deletion polymorphism and response of plasma lipids and coronary atherosclerosis to treatment with fluvastatin. The lipoprotein and coronary atherosclerosis study. *J Am Coll Cardiol*. 2000; 35(1): 89 – 95.

CONCLUSIONES

El polimorfismo del receptor de la enzima convertidora de angiotensina DD se relacionó a una mayor prevalencia en dolor en comparación a los otros dos grupos. En cuanto a la evolución clínica, no hubo diferencia significativa en cuanto al uso de aminas vasoactivas, inotrópicos o vasodilatadores como había sido reportado en estudios previos.

De igual manera, el número de complicaciones y eventos cardiovasculares mayores no tuvo diferencia estadísticamente significativa. Creemos que es importante hacer notar que los diámetros ventriculares, el grosor de las paredes y la fracción de expulsión del ventrículo izquierdo fueron similares en los tres grupos, concluyendo que por lo menos, al momento del evento agudo no existieron diferencias estadísticamente significativas entre ellos.

Creemos que la diferencia en los hallazgos que encontramos puede estar relacionada a diferencias étnicas o factores poblacionales en comparación a lo informado por otros investigadores. Por lo que es necesario estudiar esta población con una muestra mayor con el objeto de concluir acerca del verdadero significado que el polimorfismo del receptor de la enzima convertidora de angiotensina tiene en el pronóstico de los enfermos con infarto del miocardio agudo con elevación del segmento ST.

BIBLIOGRAFÍA

- ¹ World Heart organization. Atlas of Heart Disease and Stroke. 2009.
http://www.who.int/cardiovascular_diseases/resources/atlas/en/cvd_atlas_14_deathHD.pdf
- ² World Heart organization. Atlas of Heart Disease and Stroke. 2009.
http://www.who.int/cardiovascular_diseases/en/cvd_atlas_29_world_data_table.pdf
- ³ World Heart organization. Atlas of Heart Disease and Stroke. 2009.
http://www.who.int/cardiovascular_diseases/en/cvd_atlas_17_economics.pdf
- ⁴ Packer M, Bristow MR, Cohn JN, et al. The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. U.S. Carvedilol Heart Failure Study Group. *N Engl J Med.* 1996;334(21):1349-1355
- ⁵ L Gregorini, J Marco, C Palombo, M Kozakova, GB Anguissola, B Cassagneau, M Bernies, A Distante, I Marco, J Fajadet, and A Zanchetti. Postischemic left ventricular dysfunction is abolished by alpha-adrenergic blocking agents. *J Am Coll Cardiol* 1998;31:992- 1001.
- ⁶ The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomized trial. *Lancet.* 1999; 353(9146):9-13.
- ⁷ Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet.* 1999; 353(9169): 2001-7.
- ⁸ Packer M, Bristow MR, Cohn JN, Colucci WS, Fowler MB, Gilbert EM, Shisterman NH. For the US. Carvedilol Heart Failure Study Group. The effect of Carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. *N Engl J Med.* 1996; 334: 1349 – 55.
- ⁹ Opie LH. Receptors and signal Transduction, in Heart Physiology. From Cell to Circulation. 4th ed. Lippincott Williams & Wilkins. 2004: 186 – 220.
- ¹⁰ Pfeffer MA, Braunwald E, Moye LA, L Basta, EJ Brown, TE Cuddy, BR Davis, EM Geltman, S Goldman, GC Flaker, et al. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Results of the survival and ventricular enlargement trial. The SAVE Investigators. *N Engl J Med.* 1992; 327(10):669-677
- ¹¹ Effect of ramipril on mortality and morbidity of survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure. The Acute Infarction Ramipril Efficacy (AIRE) Study Investigators. *Lancet.* 1993;342(8875):821-828.
- ¹² Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. The SOLVD Investigators. *N Engl J Med.* 1991;325(5):293-302.

-
- ¹³ Jneid H, Moukarbel GV, Dawson B, HAjjar RJ, Francis GS. Combining Neuroendocrine Inhibitors in Heart Failure: Reflections on Safety and Efficacy. *Am J Med*; 2007;1090.e1-8.
- ¹⁴ Weber KT. Aldosterone in congestive heart failure. *N Engl J Med*. 2001; 345(23): 1689-1697.
- ¹⁵ Sharma JN. Does the kinin system mediate in cardiovascular abnormalities? An overview. *J Clin Pharmacol*. 2003;43(11):1187-1195.
- ¹⁶ Hubert C, Houot AM, Corvol P, Soubrier F. Structure of the angiotensin I-converting enzyme gene: two alternate promoters correspond to evolutionary steps of a duplicated gene. *J Biol Chem* 1991; 266: 15377-83.
- ¹⁷ Rigat B, Hubert C, Corvol P, Soubrier F. PCR detection of the insertion/deletion polymorphism of the human angiotensin converting enzyme gene (DCP1) (dipeptidyl carboxypeptidase). *Nucleic Acids Res* 1992; 20: 1433.
- ¹⁸ Tiret L, Rigat B, Visvikis S, Breda C, Corvol P, Cambien F, et al. Evidence from combined segregation and linkage analysis, that a variance of the angiotensin I-converting enzyme (ACE) gene controls plasma ACE levels. *Am J Hum Genet* 1992; 51: 197-205.
- ¹⁹ Samani NJ, Thompson JR, O'Toole L, Channer K, Woods KL. A meta-analysis of the association of the deletion allele of the angiotensin-converting enzyme gene with myocardial infarction. *Circulation* 1996; 94: 708-712.
- ²⁰ Tanrıverdi H, Evrengül H, Dursunoğlu D, Tüzün N, Turgut S, Turgut G, Tanrıverdi S, Kılıç D, Kılıç M. Effect of angiotensin converting enzyme genotype on endothelial function in healthy subjects. *Anadolu Kardiyol Derg*. 2008; 8:2-6.
- ²¹ Zintzaras E; Raman G; Kitsios G; Lau J Angiotensin-converting enzyme insertion/deletion gene polymorphic variant as a marker of coronary artery disease: a meta-analysis. *Arch Intern Med*. 2008; 168: 1077-89.
- ²² Dalal AB; Tewari D; Tewari S; Sharma MK; Pradhan M; Gupta UR; Sinha N; Agarwal S. Association of coronary artery disease with polymorphisms of angiotensin-converting enzyme and methylenetetrahydrofolate reductase gene. - *Indian Heart J* . 2006; 58: 330-5.
- ²³ Turner ST, Boerwinkle E, Sing CF. Context-dependent associations of the ACE I/D polymorphism with blood pressure. *Hypertension*. 1999; 34: 773-778.
- ²⁴ Schunkert H. Controversial association of left ventricular hypertrophy and the ACE I/D polymorphism – is the mist clearing up? *Nephrol Dial Transplant*. 1998; 13: 1109-12.
- ²⁵ Marre M, Hadjadj S, Bouhanick B. Hereditary factors in the development of diabetic renal disease. *Diabetes Metab*. 2000; 26 (Suppl 4): 30-36.
- ²⁶ Beohar N, Damaraju S, Prather A, Yu QT, Raizner A, Kleiman NS, et al. Angiotensin-I converting enzyme genotype DD is a risk factor for coronary artery disease. *J Invest Med*. 1995; 43: 275-80.

-
- ²⁷ Methot J, Hamelin BA, Bogaty P, Arsenault M, Plante S, Poirier P. ACE-DD genotype is associated with the occurrence of acute coronary syndrome in postmenopausal women. *Int J Cardiol.* 2005;105: 308-14.
- ²⁸ Methot J, Hamelin BA, Arsenault M, Bogaty P, Plante S, Poirier P. The ACE-DD genotype is associated with endothelial dysfunction in postmenopausal women. *Menopause.* 2006;13: 959-66.
- ²⁹ Palmer BR; Jarvis MD, Pilbrow AP, Ellis KL, Frampton CM, Skelton L, Yandle TG, Doughty RN, Whalley GA, Ellis CJ, Troughton RW, Richards AM, Cameron VA. Angiotensin-converting enzyme 2 A1075G polymorphism is associated with survival in an acute coronary syndromes cohort. *Am Heart J.* 2008; 156: 752 – 758.
- ³⁰ Vargas-Alarcón G; Hernández-Pacheco G; Rodríguez-Pérez JM; Pérez-Hernández N; Pavón Z; Fragoso JM; Juárez-Cedillo T; Villarreal-Garza C; Granados J. Angiotensin-converting enzyme gene (ACE) insertion/deletion polymorphism in Mexican populations. *Human biology.* 2003; 75(6): 889-96.
- ³¹ Chuquiure Valenzuela Eduardo. La insuficiencia cardiaca en el infarto agudo del miocardio. *Arch Cardiol Mex.* 2002.72:S52-7.
- ³² González Pacheco H, Martínez Sánchez CR. Estadística del Instituto Nacional de Cardiología. "Ignacio Chávez". 2008.
- ³³ Vargas-Alarcón G; Zamora J; Sánchez-García S; Rodríguez-Pérez JMI; Cardoso G; Posadas-Romero C. Angiotensin I converting enzyme (ACE) insertion/deletion polymorphism in Mexican patients with coronary artery disease. Association with the disease but not with lipid levels. *Experimental and molecular pathology.* 2006; 81(2): 131-5.
- ³⁴ Winkelmann BR, Rus A, Matheis G, Böhm B, Klein B, März W. Angiotensin-Converting Enzyme Polymorphism in Patients with Coronary Artery Disease and in Controls. *J Am Coll Cardiol.* 1995; 25(2): 278A.
- ³⁵ Martínez-Ríos MA; Peña-Duque MA; Fragoso JM; Delgadillo-Rodríguez H; Pérez-Hernández N; Miranda-Malpica E; Rodríguez-Pérez JM; González-Quesada C; Vargas-Alarcón G. No association found between the insertion/deletion of a 287-bp alu repeat sequence within intron 16 of the angiotensin-I-converting enzyme (ACE) gene in Mexican patients and binary restenosis after coronary stenting. *Clinica chimica acta.* 2008; 397(1-2): 65-7.
- ³⁶ Marian AJ, Safavi F, Ferlic L, Dunn K, Gotto AM, Ballantyne CM. Interactions between angiotensin-I converting enzyme insertion/deletion polymorphism and response of plasma lipids and coronary atherosclerosis to treatment with fluvastatin. The lipoprotein and coronary atherosclerosis study. *J Am Coll Cardiol.* 2000; 35(1): 89 – 95.