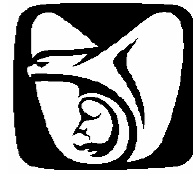




UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO



FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI

UNIDAD MEDICA DE ALTA ESPECIALIDAD

HOSPITAL DE CARDIOLOGÍA

“LUIS MENDEZ”

**FRECUENCIA DEL POLIMORFISMO P1A1/A2 DEL RECEPTOR
DE LA GLICOPROTEINA IIIa EN PACIENTES JOVENES CON
INFARTO AGUDO DEL MIOCARDIO CON ELEVACIÓN DEL ST**

TESIS

PARA OBTENER:

ESPECIALIDAD: CARDIOLOGÍA

PRESENTA

PATRICIA YUGAR ROCHA

TUTOR: M. EN C. DRA GABRIELA BORRAYO SANCHEZ

TUTOR: M. EN C. DRA IRMA ISORDIA SALAS

MÉXICO, D.F., AGOSTO, 2009



Universidad Nacional
Autónoma de México



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.

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

DR RICARDO JÁUREGUI AGUILAR

Director General

Profesor Titular del Curso de Cardiología

Unidad Médica de Alta Especialidad

Hospital de Cardiología, CMN SIGLO XXI "LUIS MENDEZ"

DR JESUS SALVADOR VALENCIA SANCHEZ

Director de Educación e Investigación en Salud

Unidad Médica de Alta Especialidad

Hospital de Cardiología, CMN SIGLO XXI "LUIS MENDEZ"

M. EN C. DRA GABRIELA BORRAYO SANCHEZ

Jefe Unidad de Cuidados Intensivos Cardiovasculares

Unidad Médica de Alta Especialidad

Hospital de Cardiología, CMN SIGLO XXI "LUIS MENDEZ"

M. en C. DRA IRMA ISORDIA SALAS

M.A. Unidad de Investigación

Hospital Regional, "Gabriel Mancera"

PATRICIA YUGAR ROCHA

Residente de Tercer Año de Cardiología

Unidad Médica de Alta Especialidad

Hospital de Cardiología, CMN SIGLO XXI "LUIS MENDEZ"

DEDICATORIA

A mis padres Rita Rocha Vargas y Roberto Yugar Li a quienes debo no solo mi existencia sino lo que soy como persona, mis valores, mis principios, mi perseverancia y empeño; por su sacrificio constante, por su amor desinteresado porque son un ejemplo de superación, de responsabilidad. Los haré sentir orgullosos y no los defraudare.

A Marcela por su gran apoyo incondicional en momentos difíciles, por escucharme cuando lo necesitaba, y compartir momentos de alegría y tristeza, de logros y fracasos.

AGRADECIMIENTOS

Me gustaría agradecer sinceramente a la Dra. Gabriela Borrayo Sánchez, por sus conocimientos, sus orientaciones, su persistencia, su paciencia y su motivación que han sido fundamentales para mi formación. A su manera, ha sido capaz de ganarse mi lealtad y admiración

A la Dra. Irma Isordia Salas por su visión, motivación y optimismo durante el desarrollo de la tesis.

A la Dra. Alejandra Madrid Miller quién ha inculcado en mí un sentido de seriedad, responsabilidad y rigor académico sin los cuales no podría tener una formación completa así como un ejemplo de la dedicación del médico con su paciente, por lo cual logró mi admiración y lealtad

Al Dr. Ricardo Jáuregui Aguilar por sus iniciativas para un cambio de mejoras en el hospital, por su respeto y cariño hacia nosotros los residentes sin olvidar que nos encontramos en una etapa de formación.

También me gustaría agradecer a todos y cada uno de los médicos del Hospital de Cardiología del Centro Médico Nacional Siglo XXI por la enseñanza recibida que de una manera u otra han aportado su granito de arena a mi formación. Destacar al Dr. Martínez Baca, Dr. Velásquez, Dr. Felipe David, Dr. Arenas, Dr. Soto De igual manera por su trato humano y su visión crítica de muchos aspectos cotidianos de la vida, que ayudan a formarte como persona me gustaría nombrar a muchos, pero destaco al Dr. Arturo Martínez Sánchez, Dr. Efraín Santos.

Y por último, a mis compañeros y amigos por los momentos de amistad que compartimos.

Para ella(o)s muchos gracias por todo.

Hay hombres que luchan un día y son buenos. Hay otros que luchan un año y son mejores. Hay quienes luchan muchos años, y son muy buenos. Pero hay los que luchan toda la vida, esos son los imprescindibles.

Bertolt Brecht

INDICE

1. Resumen.....	2
2. Antecedentes..... :	4
3. Justificación.....	18
4.-Planteamiento del problema.....	19
5.-Hipótesis.....	20
6.-Objetivo.....	20
7.-Material y Métodos.....	21
7.1.-Diseño del Estudio.....	21
7.1.1.-Universo del Estudio.....	21
7.1.2.-Criterios de Selección.....	21
7.1.3.-Definición de Variables.....	22
8.-Análisis Estadístico.....	24
9.-Procedimiento del estudio.....	25
10.-Consideraciones Éticas.....	28
11.-Factibilidad.....	30
12.-Cronograma de Actividades.....	31
13.-Resultados.....	32
14.-Discusión.....	33
15.-Conclusión.....	35
16.-Tablas y figura.....	36
17.- Bibliografía.....	39
18.-Anexos.....	43
19.-Glosario.....	45

RESUMEN

El infarto agudo del miocardio con elevación del ST (IAM CEST) es la primera causa de muerte en México. Los factores genéticos incrementan la frecuencia de la enfermedad, anticipan la edad de inicio e incluso, pueden acelerar su progresión, incrementar la actividad pro-coagulante o disminuir la actividad fibrinolítica y favorecer la formación de trombos. Los genes que intervienen en la cascada de coagulación y el sistema fibrinolítico, como los polimorfismos de la glicoproteína IIb/IIIa (subunidad IIIa) se ha asociado infarto agudo del miocardio, aunque aún existe controversia.

OBJETIVOS: Determinar la frecuencia del polimorfismo de la glicoproteína IIIa en enfermos con infarto agudo del miocardio con elevación del ST menores de 45 años, admitidos a la Unidad de Cuidados Intensivos Coronarios del Hospital de Cardiología del centro Medico Nacional Siglo XXI en comparación con sujetos sanos y la asociación del polimorfismo de la glucoproteína IIIa con infarto agudo del miocardio en estos enfermos.

MATERIAL Y MÉTODOS: Estudio de casos y controles, observacional, analítico, prospectivo. Se incluirán pacientes con diagnóstico de IAM CEST admitidos a la Unidad de Cuidados Intensivos Cardiovasculares (UCIC) del Hospital de Cardiología del Centro Medico Nacional Siglo XXI, como grupo control se tomaron donadores del Banco de Hemotransfusión. Se tomó una muestra sanguínea de 5 ml. (venosa periférica) en el período comprendido desde el primer día del IAM CEST hasta 4 semanas posteriores. La muestra se centrifugó y se almacenó a -70°C; posteriormente se procesó en el hospital Dr. Carlos Mac Gregor IMSS; la genotificación del polimorfismo glicoproteína IIIa se realizó mediante la amplificación con técnica de reacción en cadena de la polimerasa (PCR).

ANÁLISIS ESTADÍSTICO: La diferencia entre variables continuas con significación estadística se evaluó mediante la prueba de t Student y de las variables discretas mediante la Chi cuadrada o la prueba exacta de Fisher. El riesgo se estimó con Odds Ratio (OR) con intervalo de confianza del 95% para

los factores de riesgo y la presencia del polimorfismo de la glucoproteína IIIa. Mediante el análisis de regresión logística se analizaron las variables confusoras. La significación estadística se aceptó con $p \leq 0.05$.

RESULTADOS: Incluimos 127 pacientes consecutivos con diagnóstico de IAM CEST ingresados a la UCIC del Hospital de Cardiología del CMN Siglo XXI y 127 controles. No se encontraron diferencias estadísticas respecto a la edad y género debido a que los grupos fueron pareados en dichas variables. El índice de masa corporal registrado en el grupo control fue de 27.10 ± 3.9 , mientras que en el grupo de IAM CEST fue de 28.14 ± 3.4 ($p < 0.50$). Los factores de riesgo fueron mas frecuentes en el grupo de IAM CEST como sigue: tabaquismo 13.3% contra 65.87% ($p < 0.001$), hipertensión arterial sistémica 9.4% contra 43.65% ($p < 0.001$), Diabetes Mellitus 8.7% contra 46.03% ($p < 0.001$), y dislipidemia 8.6% contra 47.62% ($p < 0.001$). Al igual que los antecedentes heredo familiares para enfermedad arterial coronaria 8.6% contra 42.06% ($p < 0.001$). El infarto de localización inferior fue el más frecuente (59.8%). Se identificó una diferencia estadísticamente significativa ($OR=3.12$, IC 95% 1.25-7.99, $p=0.006$) en la distribución genotípica entre el grupo de pacientes con IAM CEST con respecto al control como sigue: en al distribución genotípica A1/A1 fue 82.7% contra 93.7%, para A1/A2 fue 17.3% contra 6.3%, y para A2/A2 en ambos grupos fue de 0%. En relación a la frecuencia alélica también encontramos una diferencia estadísticamente significativa con mayor frecuencia de A2 en los pacientes con IAM CEST (8.25% contra 3.15%), $OR=2.92$ (IC 95%,1.21-7.28), $p=0.008$, mientras que el A1 91.75% contra 96.85% del grupo control.

CONCLUSION: Se demostró por primera vez en nuestro país, que el alelo A2 representa factor de riesgo para el IAMCEST en sujetos jóvenes al igual que los factores de riesgo tradicionales.

ANTECEDENTES

La cardiopatía isquémica es un problema de salud pública a nivel mundial, constituyendo una auténtica pandemiaⁱ. En México el INEGI reportó 56.027 defunciones en el 2007 por cardiopatía isquémicaⁱⁱ. Los Síndromes Coronarios Agudos (SCA) se clasifican en angina inestable o infarto del miocardio sin elevación del ST (AI/IMSEST) e infarto del miocardio con elevación del ST (IAM CEST)ⁱⁱⁱ. La Sociedad Mexicana de Cardiología estableció el Registro Nacional de Síndromes Isquémicos Coronarios Agudos (RENASICA). Entre diciembre de 2002 y noviembre de 2003, ingresaron 8,600 pacientes con SCA AL estudio a RENASICA II, 3,543 con angina inestable o infarto del miocardio sin elevación del ST (AI/IMSEST) y 4,555 con IAM CEST. La mortalidad global fue de 7.2%; para SICA (AI/IM SEST) fue de 4 % y para SICA CEST del 10%^{iv}.

ATEROGÉNESIS

La aterosclerosis es la principal causa, inicialmente existe una disfunción endotelial, que origina una serie de respuestas celulares y moleculares que coinciden con una inflamatoria crónica. El factor clave de la disfunción endotelial es la reducción de la disponibilidad de NO, debido tanto a un descenso en su síntesis como a un aumento en su degradación.^v Un aumento de la Angiotensina II también podría contribuir al incremento del catabolismo y a reducción de la producción de NO.^{vi} Cuando se produce disfunción endotelial, se incrementa la permeabilidad de la pared de los vasos y aumenta la penetración de las LDL en la pared vascular, en donde sufren oxidación, y produce unas LDL mínimamente modificadas (MM-LDL). Estas MM-LDL, así como el estrés oxidativo, la presencia de Angiotensina II y la reducción de la fuerza de cizallamiento en las zonas con propensión a la aterosclerosis son capaces de activar el factor nuclear kappa-B (NF-kB)^{vii}, que incrementa la expresión de moléculas de adhesión (VCAM-1, ICAM-1, E-Selectina)^{viii}. Los monocitos se transforman en macrófagos, los cuales oxidan a las MM-LDL, produciendo oxLDL. Los macrófagos así activados se convierten en células "espumosas" (figura 1). También existe importante cantidad de factor tisular en el núcleo lipídico^{ix}. La fisura o ruptura de una placa aterosclerótica produce

denudación endotelial con exposición de elementos de la matriz (especialmente colágeno), que promueve el reclutamiento de plaquetas y da inicio a la hemostasia primaria un proceso integrado que comprende: adhesión, agregación, secreción y expresión de actividad procoagulante por parte de las plaquetas cuyo evento final es la formación del trombo constituyendo la hemostasia secundaria ^x.

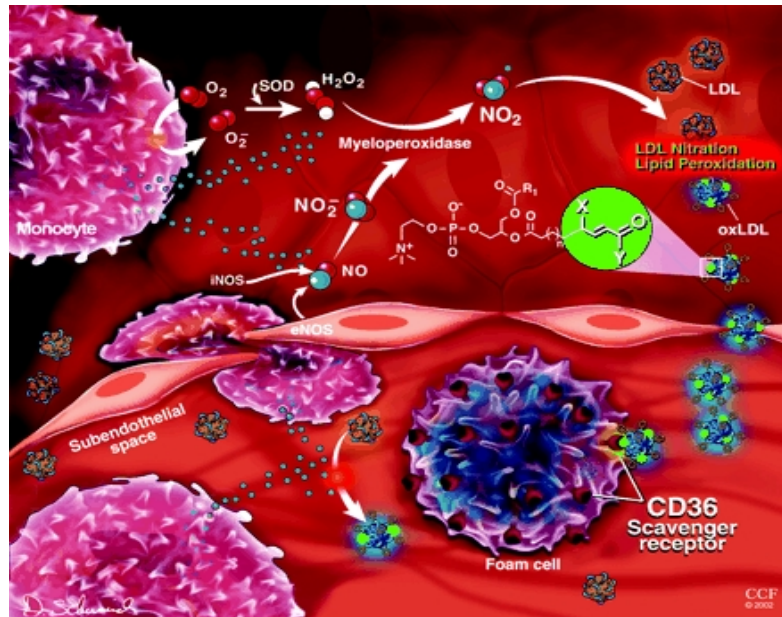


Figura 1. Formación de la placa aterosclerosa y transformación de los macrófagos a células espumosas o también de nominadas “foam cells”.

FUNCIÓN PLAQUETARIA

Las plaquetas son fragmentos citoplasmáticos liberados a la sangre a partir de los megacariocitos de la médula ósea y que circulan durante una media de 7 a 10 días. Estos fragmento celulares terminales carecen de núcleo, un tercio se encuentra almacenado en el bazo; su producción es regulada por la trombopoyetina, de síntesis hepática^{xi}. La función principal de las plaquetas es la detención de las hemorragias por interacción con el endotelio dañado, formando un tapón hemostático que sella temporalmente la solución de

continuidad lo que constituye la hemostasia primaria que consta de los siguientes pasos (figura 2):

1.-Adhesión plaquetaria: El contacto inicial de las plaquetas con la matriz subendotelial se realiza a través de la unión entre un receptor de membrana, glicoproteína (GP) Ib-V-IX y el factor von Willebrand (FvW) inmovilizado sobre el colágeno. Esta interacción inicial es muy importante para anclar temporalmente las plaquetas sobre la pared del vaso; la adhesión definitiva se lleva a cabo por la unión directa de otros dos receptores de membrana (GPVI y GPIa/IIa) al colágeno^{xii xiii}

2.-Activación y secreción plaquetaria: La interacción de las plaquetas con la pared del vaso y la producción de agonistas a nivel del sitio de daño vascular, son responsables de la activación de las plaquetas, la que se traduce en cambios morfológicos (extensión de pseudópodos) y secreción del contenido granular. Los principales activadores locales de las plaquetas son el colágeno, la trombina generada sobre la superficie plaquetaria, ADP, epinefrina y tromboxano A₂ (TXA₂). Estos mediadores se unen a sus respectivos receptores y desencadenan la liberación de PDGF, ADP, serotonina, FvW, P selectina y factores de coagulación, desde los gránulos intracelulares^{12 13}.

3.-Agregación plaquetaria: Las plaquetas no estimuladas en la sangre o plasma no interactúan entre ellas y permanecen como células aisladas. La agregación plaquetaria es el resultado de una unión entre plaquetas activadas. La activación de las plaquetas induce cambios en el citoesqueleto que se traducen en un aumento en la expresión de la GPIIb/IIIa (integrina IIb 3). Además, la GPIIb/IIIa experimenta cambios conformacionales que exponen los sitios de unión para el fibrinógeno y aumentan significativamente la afinidad por éste. La relativa abundancia de fibrinógeno soluble y la alta densidad de la GPIIb/IIIa sobre la membrana, determina la formación de numerosos puentes entre plaquetas activadas adyacentes, estabilizando el agregado plaquetario^{xiv}.



Figura 2. Plaqueta antes y después de activación

El crecimiento del trombo es un proceso dinámico durante el cual las plaquetas activadas se pueden adherir firme e irreversiblemente o desprenderse para reentrar en la circulación. La capacidad de formar uniones estables entre las plaquetas depende principalmente del estado de activación de la GPIIb/IIIa, lo cual es a su vez el resultado de la acción de varios activadores de las plaquetas liberados en el entorno. La activación de las plaquetas y la coagulación sanguínea son dos procesos interactivos y mutuamente dependientes, que determinan en conjunto la generación de trombina¹⁴. Se requieren de tres fases consecutivas para la cascada de coagulación: inicial, de amplificación y de propagación. En las dos últimas participan activamente la plaqueta y la trombina^{xv}. (Figura 3).

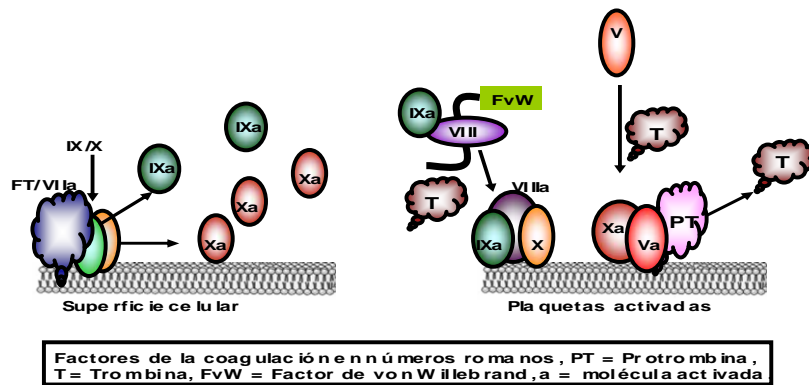


Figura 3. Interacción de los factores de la coagulación en la superficie del endotelio vascular y de la membrana plaquetaria

RECEPTOR DE LA GLICOPROTEÍNA IIIA

Las glicoproteínas de la superficie plaquetaria relacionadas con la hemostasis primaria son: 1) GP Ib-IX-V, receptor del factor de von Willebrand para el inicio de la adhesión plaquetaria al subendotelio; 2) GP IIb/IIIa, el receptor del fibrinógeno requerido para la agregación plaquetaria y 3) GP Ia/IIa el receptor del colágeno que estabiliza la adhesión plaquetaria³.

La glicoproteína IIb/IIIa es la proteína más abundante en la superficie de la plaqueta (15% de la proteína total de la membrana y 3% de la célula) Se encuentra aproximadamente 50.000-80.000 moléculas en la superficie de una plaqueta inactivada. Es parte de la familia de las integrinas-receptores de la superficie celular. Las integrinas son una familia de receptores que median algunas interacciones entre célula-célula y célula-matriz. Todas las integrinas son heterodímeros de subunidades alfa o beta. La glicoproteína IIb/IIIa esta presente solo en la superficie de las plaquetas y células de la línea de los megacariocitos. Es un heterodímero de 228 kDA dependiente de calcio compuesto por subunidad alfa (IIb) constituida por una cadena pesada extracelular y por otra cadena ligera con 3 segmentos situados en el citoplasma, en la membrana celular y en el nivel extracelular, respectivamente y una subunidad beta 3 (IIIa) formada por una única cadena con una cola intracitoplasmática, un segmento transmembrana y otro situado fuera de la

célula. Su subunidad alfa (Gp IIb) se expresa específicamente en las plaquetas, pero su subunidad beta 3 (GP IIIa) es compartida por otras integrinas, incluidos algunos receptores de las células vasculares. Los complejos heterodiméricos Gp IIb/IIIa fijadores de ligandos no están expuestos normalmente en su forma activa en la superficie de las plaquetas circulantes inactivas. La mayor proporción de esta glicoproteína es extracelular y dispone de 2 segmentos transmembrana y 2 cortos segmentos citoplasmáticos formados por los extremos C terminales. En la plaqueta en reposo se halla en forma de monómero, ya que la asociación de las subunidades requiere calcio extracelular, que se enlaza a la subunidad IIb^{xvi xvii}.

Sin embargo, la activación plaquetaria convierte Gp IIb/IIIa en receptores competentes a través de vías específicas de transducción de señales, lo que permite a la Gp IIb/IIIa unirse al fibrinógeno y a FvW. Para que se acoplen estas proteínas adhesivas es necesario que contengan la secuencia tripeptídica específica Arg-Gli-Asp (RGD). En el reconocimiento del fibrinógeno y otros ligandos por el complejo Gp IIb/IIIa activo participa la secuencia tripeptídica RGD (localizada en las posiciones 95-97 y 572-574 de cada una de las dos cadenas alfa A-alfa del fibrinógeno). Cuando dos plaquetas activadas con receptores IIb/IIIa activados se acoplan a la misma molécula de fibrinógeno se crea un puente de fibrinógeno entre ambas plaquetas. Dado que la superficie de cada plaqueta posee alrededor de 50.000 receptores de Gp IIb/IIIa fijadores de fibrinógeno, el reclutamiento de numerosas plaquetas activadas en la zona de lesión vascular puede formar rápidamente un conglomerado oclusivo, gracias a una densa red de puentes de fibrinógeno intercelulares³. (Figura 4)

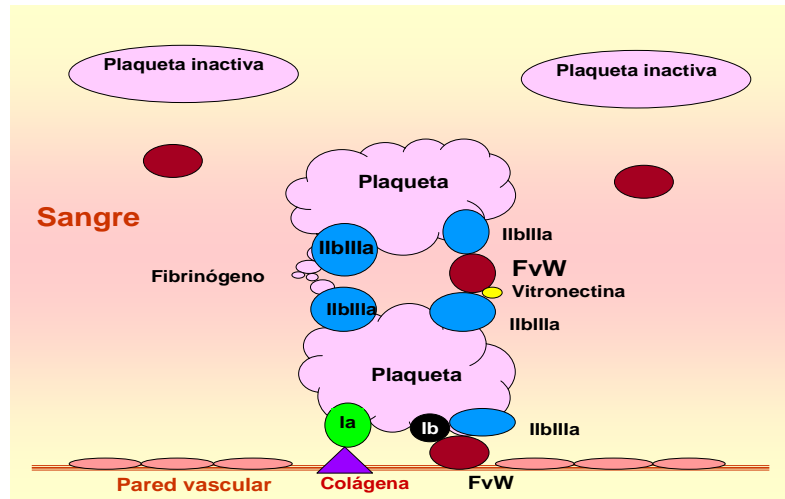


Figura 4. Principales glicoproteínas plaquetarias y ligandos, resaltan las GP IIb-IIIa y Ia con sus uniones a fibrinógeno (Fn) y FvW y colágena.

POLIMORFISMO GENÉTICO DE GLICOPROTEÍNA III A

Polimorfismo es la existencia simultánea en una población de genomas con distintos alelos para un locus determinado. Los alelos son variaciones de la secuencia de DNA presente en un locus o posición definida en un cromosoma; consecuentemente, en una célula diploide cada locus autosómico esta ocupado por dos alelos, uno de origen paterno y otro materno, situados en sendos cromosomas homólogos. El polimorfismo afecta tanto a regiones codificantes del genoma (polimorfismo génico) como no codificantes (polimorfismo genético en general). En ambos casos puede consistir en la variación de un solo par de bases del ADN o menos, frecuentemente de millones de pb (macromutación). El primer caso se conoce como polimorfismo de un solo nucleótido o SNP (single-nucleotide-polimorphism). La diversidad o variabilidad genética se debe a variaciones en la secuencia del genoma; por tanto, en un sentido amplio el concepto de diversidad se hace sinónimo de polimorfismo^{xviii}.

Los polimorfismos de los receptores plaquetarios son fundamentales en la activación de las plaquetas, particularmente el receptor IIb/IIIa, por medio del cual del cual se unen a fibrinógeno o al factor de von Willebrand^{xix}.

El polimorfismo del receptor plaquetario glicoproteína IIIa cuyas bases moleculares fueron identificadas por Newman et al.; describe que las personas positivas para PIA1 tienen una leucina en la posición 33 de la glicoproteína IIIa madura y las personas positivas para PIA2 tienen una prolina en la posición 33, que es el resultado de la sustitución de citosina C por una timidina T en la posición 1565 en el exón 2 del gen de la glicoproteína IIIa que codifica a estos receptores el que modifica el antígeno plaquetario PIA1 por PIA2^{xx}, lo que resulta en un cambio conformacional en el amino-terminal de disulfuro de bucle importante para el fibrinógeno vinculante y es responsable de la mayor afinidad que las plaquetas de estos pacientes tienen por el fibrinógeno, en consecuencia, de su mayor agregación y tendencia a la trombosis^{xxi}. En los pacientes portadores del PIA2 homocigotos PIA2/PIA2 y en menor medida en los heterocigotos PIA1/PIA2 se ha observado mayor incidencia de alteración en la agregación plaquetaria. El alelo menos común (pro 33) denominado PIA2 se asocia con una mayor incidencia de síndromes coronarios agudos así como riesgo de re-estenosis intra-stent^{xxii}. El gen que codifica la GP IIb y GP IIIa para ambas está en el cromosoma 17q21^{xxiii}. (Figura 5)

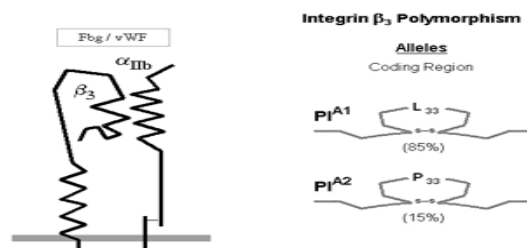


Figura 5. Esquema que demuestra la variante alélica PIA^{A2}, la cual consiste en la sustitución de una citosina por una timidina en la posición 1565 en el exón 2, la cual es traducida substituyendo el aminoácido prolina por el de leucina en la posición 33 de la molécula de la GPIIIa (Leu-Pro 33).

Este polimorfismo se encuentra en aproximadamente 15% de la población blanca y 5 a 8% de los negros pero es virtualmente ausente en los asiáticos; la isoforma más común de la GP IIIa es PIA1 (HPA-1^a) y el PIA2 (HPA-1b)^{xxiv}. Datos del norte y centro de Europa estiman que la frecuencia del fenotipo y

genotipo de PIA2 es del 26.5% a 15% respectivamente^{xxv}. En Canadá se estima que la frecuencia de portadores de al menos un alelo de PIA2 es del 21.9% versus Estados Unidos caucásicos del 30%^{xxvi}.

PARTICIPACIÓN DEL POLIMORFISMO DE LA GLICOPROTEÍNA IIIA EN EL IAM CEST

La aterosclerosis es una enfermedad multifactorial entre los cuales se mencionan factores tales como la inactividad física, tabaquismo, terapia hormonal, alteraciones genéticas o adquiridas (dislipidemia, hipertensión, diabetes mellitus, historia familiar positiva para enfermedades cardiovasculares). En pasadas décadas varios estudios genéticos sobre polimorfismos relacionados con el proceso de aterosclerosis demuestran fundamentos para una predisposición de incremento un estado protrombótico y un riesgo para la presencia de los SCA. Entre estos genes los polimorfismos de las glicoproteínas han sido estudiados¹⁹. Numerosos estudios han intentado hallar posibles asociaciones entre la presencia del polimorfismo y el infarto agudo del miocardio. Estos trabajos se han basado en casos y controles, en los cuales se comparan las frecuencias de los alelos de glicoproteína IIIa de ambos grupos, asignándole a ambos alelos PIA2 /PIA1 (homocigoto y heterocigoto) el carácter de factor de riesgo. Los resultados obtenidos son muy variables.

En Sudáfrica la enfermedad arterial coronaria (EAC) es menos frecuente que en la India este estudio se realizo en residentes de Johannesburg; cuyo objetivo era investigar la prevalencia del polimorfismo de la GP IIIa PI (A1/A2) en grupos étnicos en Sudáfrica. Los grupos era tres: Indígenas, blancos y africanos. En los sujetos sin historia de EAC la diferencia fue significativa ($p < 0.05$) en la distribución de los genotipos entre indios y blancos, así como entre blancos y africanos pero no entre indios y africanos. La frecuencia del alelo PIA2 era más alta en los blancos 14.8 % ($p < 0.05$) que en los indios y africanos sin EAC .En los sujetos con una historia de EAC la frecuencia del alelo PIA 2 era significativamente alta del 26.3% en comparación con los indios 15.3% y los africanos 12.5%. Así mismo se determinó mediante estudios la

agregación plaquetaria medida por la producción de tromboxano B2 en respuesta a colágeno y ADP que tiene las plaquetas de los pacientes con GP IIIa PI (A1/A1) comparado con los que tiene GP IIIa con el alelo PI 2 exhibiendo una gran sensibilidad a estos agentes agregantes plaquetarios que los sujetos con el genotipo GP IIIa PI (A1/A1). Concluyendo la asociación significativa entre la presencia del polimorfismo de la GP IIIa PI (A1/A2) y la función plaquetaria y así sugerir que este alelo PI A2 puede ser un factor genético que contribuya al riesgo de IAM en ausencia de factores de riesgo conocidos^{xxvii}.

En 1996 Weiss y col. publicó por primera vez la asociación del polimorfismo PI A2 de los receptores de las plaquetas con IAM. En el documento se informa sobre un estudio caso-control que implican a 71 pacientes con un IAM reciente y 68 pacientes hospitalizados por un motivo no relacionado con enfermedad coronaria y sin antecedentes de enfermedades del corazón, todos los admitidos en el mismo hospital en Baltimore. El genotipo fue para los casos (paciente positivos es decir con al menos uno de los alelos PIA2 heterocigotos y homocigotos) fue de 39.4% y en los controles de 19%. La proporción de pacientes con el polimorfismo PI A2 e IAM fue de 39%, en comparación con 19% para los controles, lo que supone un Odds-Ratio de 2,75 (IC 95% 1.28-5.95). En un subgrupo de pacientes cuya enfermedad se inició antes de los 60 años, la presencia del polimorfismo fue aún más sorprendente con un Odds-Ratio de 6,2 (IC 95% 2.11-18.22), demostrando una asociación independiente entre polimorfismo PIA2 y los SCA^{xxviii}.

En un estudio en Italia realizado entre 1994-1997, población 200 casos y 200 controles se reportó una diferencia significativa en la frecuencia del polimorfismo PI A1/PI A2 del gen de la GP IIIa. Entre los jóvenes que padecieron de un infarto agudo del miocardio 70.5% su genotipo era PI A1/PI A1, el 27% era genotipo PI A1/PI A2 y el 2.5% era PI A2/A2 y en los controles fue de 81.5%; 16.5% y 2% respectivamente con una frecuencia del alelo de 89.8% para PI A1 y 10.2% para PI A2. La prevalencia del genotipo PI A2 (sea homocigoto o heterocigoto) era alta 29.5% en pacientes jóvenes que padecieron un IAM comparado con 18.5% de los controles (OR 1.84). También

se evidencio una relación entre tabaquismo y la presencia de polimorfismo PI A2; en los pacientes que no fumaban y que eran portadores del este polimorfismo no se incrementaba el riesgo de un IAM prematuro, mientras que en presencia de tabaquismo el riesgo se incremento a OR 2.03. En comparación con los pacientes que no fuman y que no son portadores del alelo PI A2, los que fumaban y en su genotipo presentaban el alelo PI A2 el riesgo de IAM prematuro se incrementaba a 13 veces mas, atribuyéndose a la presencia de dos factores de riesgo. Por lo que los portadores del alelo PI A2 del polimorfismo de la GP IIIa se considera como un factor genético protrombótico asociado con el riesgo de desarrollar una IAM a una edad muy temprana. La expresión clínica de esta predisposición genética se muestra incrementada por el tabaquismo^{xxix}.

Grove et al en un estudio en población escandinava de 1019 pacientes con EAC la frecuencia del genotipo PIA 2 homocigotos fue de 2.8% en enfermos con EAC de estos 2.0% sin IM y 3.6% con IM, para los heterocigotos fue de 29% contra 25% controles; de estos sin IAM 26.1% y de 31.8% con IM. Mostrando una significativa asociación del polimorfismo PIA 2 con el incremento de riesgo para IAM pero no para EAC^{xxx}.

Neuza y colaboradores realizaron un estudio en una población de 562 pacientes del INCOR Sao Paulo Brasil donde se reportaba una distribución genotípica para portadores del alelo PIA 2 del 9.92% y PIA 1 del 80.08% demostrando un incremento del riesgo del 2.2% ($p=0.03$) en los fumadores que tenían el alelo PIA 2 para eventos finales (mortalidad causa cardiovascular, IAM, angina refractaria que requiere revascularización) mientras que en los no fumadores no se incrementa el riesgo solo el conferido perse por el polimorfismo. Estos resultados apoyan a que el tabaquismo junto a la presencia del alelo PIA 2 tienen una fuerte contribución a alterar el curso de la aterosclerosis dando lugar a la ruptura de la placa y la subsecuente formación de trombo. Por lo que los fumadores que son portador del alelo PIA2 polimorfismo de la glicoproteína IIIa tiene un alto riesgo de eventos de SCA en presencia de CAD^{xxxi}.

El primer meta-análisis con 23 estudios realizados entre 1996-1999, incluyeron 10,638 sujetos (4.839 casos y 5.7999 controles), buscaban la asociación entre el polimorfismo de la GP IIIa PI A2 y el infarto agudo del miocardio. La distribución por genotipo disponible era de 9.987 sujetos siendo para los casos el genotipo A2A2 de 2.11%; A1A2 de 26.33% y para A1A1 de 71.56% y en los controles fue de 2.43% en A2/A2; A1A2 de 26.33%; y de 72.84% para A1A1. La frecuencia alélica fue de 15.28% en los casos y de 11.48% en los controles. Es decir no hubo diferencias entre casos y controles para los genotipos portadores del alelo PI A2, comparando con los homocigotos PI A1/A1. No se encontró evidencia que demuestre una relación positiva entre IAM y polimorfismo PI A2 del gen de la GP IIIa. Sin embargo en el análisis por subgrupos se observaba una fuerte asociación en el grupo de mujeres portadoras de este alelo. De los estudios que mostraban una asociación significativa fueron el de Ardisino y Altmann pero no se tomo en cuenta el estudio de Weiss. Por lo que los estudios publicados hasta 1999 en un meta-análisis no apoyaban la hipótesis de que el polimorfismo PI A2 del gen de la GP IIIa esta asociado con un incremento del riesgo de desarrollar IAM. Más aún es incierto que el genotipo PI (A1/A2) pueda ser considerarse un riesgo en la población en general^{xxxii}. Sin embargo en otro meta-análisis de un grupo de 12 estudios 1996-2002 cuyo objetivo fue investigar la asociación entre el polimorfismo y EAC con una total de 3,400 pacientes y 3,500 controles. Se pudo evidenciar una asociación entre el polimorfismo PI A2 y el riesgo de EAC^{xxxiii}.

Por otra parte la presencia aislada de la isoforma heterocigoto del PIA2 no esta asociado con el incremento de riesgo de eventos adversos (reestenosis intrastent) a 30 días de seguimiento, pero los homocigotos de PIA 2 si tiene un incremento del riesgo para este evento adverso aunque su frecuencia en la población en general es baja^{xxxiv} Mientras que en un estudio en Alemania 1150 pacientes con SCA sometidos angiografía coronaria y colocación de stent con un control angiográfico a los 6 meses para evaluar reestenosis intra-stent la distribución genotípica fue de 72.5% homocigotos para PIA1 ,24.7% eran heterocigotos (PI A1/A2) y 2.8% eran homocigotos PIA 2. En los pacientes con al menos un alelo PIA 2 se demostraba una mayor incidencia de reestenosis

que los que se encontraba ausente este alelo (47% contra 38%, OR 1.42); pero el riesgo era mayor en los homocigotos (53.1%) de reestenosis. Las mujeres portadoras de un alelo PIA 2 presentaron 52% de reestenosis comparado con 33% en las homocigotos para PIA1 (OR 2.21) por lo tanto se mostró una asociación significativa entre el polimorfismo de la glicoproteína IIIa y el riesgo de reestenosis después del implante de un stent y que este riesgo se pronunciaba mas en portadores homocigotos y mujeres^{xxxv}.

Una población 3261 individuos originarios de Alemania referidos al Hospital Ludwig-shafen Heart Center para angioplastía entre Julio 1997 y Enero del 2001 fueron clasificados de acuerdo al genotipo en HPA-1a/1b; HPA-1b/1b siendo positivos HPA-1b-positivos (portadores de alelo PI A2) y HPA-1a/1a siendo negativo HPA-1b-negativo (PI A1/A1). El estudio fue de casos (portadores de EAC o IAM) y controles (sin EAC). No hubo diferencia significativa de genotipo entre los casos y controles. Pero si hubo diferencia entre los grupos menores de 55 años y con IAM reciente (menor de 1 año) con una prevalencia del genotipo de 36.7% comparado con el 25.5% en el grupo de mayores de 55 años y con infarto reciente ($p < 0.02$). Evidenciando una asociación del polimorfismo de la GP IIIa con el infarto agudo del miocardio prematuro pero no con la enfermedad arterial coronaria, lo que sugiere que estos genotipos incrementan la trombogenicidad de las plaquetas^{xxxvi}.

Los participantes del estudio Copenhagen City Heart Study, con 9.149 sujetos (1976-1998) de los cuales la distribución por genotipo fue de 70.0%, 27.3%, 2.7% en PI A1 homocigotos; PI A1/A2 heterocigoto; y PI A2 homocigoto respectivamente. En hombres homocigotos PI A2 comparados con los no portadores de este alelo y en menores de 40 años el riesgo de IM es mayor comparado con el grupo 40-50 años y el de >50 años. En mujeres portadoras del alelo PIA2 y las PI A1 homocigotas no hubo diferencias significativas del incremento del riesgo. Finalmente concluyen que los homocigotos para PI A2 se asocian con un incremento de tres a cuatro veces mas para IM en hombre jóvenes menores de 40 años^{xxxvii}.

Un estudio realizado en mujeres diabéticas en Belo Horizonte Brasil se reporto la frecuencia del genotipo para PI A2/A2 de 1%; PI A1/A2 de 18% y para los homocigotos PI A1/A1 fue de 81%, siendo portadoras de alelo 12%. La frecuencia del polimorfismo observada en este estudio no varia en relación a la descrita para la población no diabética (estudio framinghan PI A2/A2 de 2.5%; PIA1/A2 de 26% y para PI A1/A1 del 71.5%). De esta forma este estudio corrobora que no se evidencia una asociación entre la presencia del alelo A2 y la diabetes mellitus tipo 2^{xxxviii}.

Por todo lo anterior se puede identificar aun una controversia en la asociación del polimorfismo de la glicoproteína IIIa (A2), con IAM CEST, por lo que es necesario seguir esta línea de investigación en nuestro medio



JUSTIFICACIÓN

En México el IAM CEST es la principal causa de mortalidad, por lo que es un problema de salud pública en ascenso que requiere mayor atención para realizar acciones de prevención primaria, así como efectuar investigación etiológica y desarrollar intervenciones específicas. Los factores genéticos incrementan la frecuencia primaria de la enfermedad, anticipan la edad de inicio de la enfermedad e incluso, en muchos casos pueden acelerar su progresión.

Una de las condiciones más importantes que predisponen a un síndrome coronario agudo es el incremento de la actividad procoagulante o la disminución de la actividad fibrinolítica que contribuye favorece la formación de trombos, motivo por el cual se buscaron polimorfismos de riesgo entre los genes que intervienen en la cascada de coagulación y el sistema fibrinolítico. Entre estos polimorfismos se encuentra el de la glicoproteína IIb/IIIa en su subunidad IIIa como factor de riesgo independiente para infarto agudo del miocárdico.

Dada la controversia entre estudios realizados en diferentes poblaciones que identifican la asociación del polimorfismo de la glicoproteína IIIa en pacientes con IAM CEST que consideran como factor de riesgo independiente y otros estudios con resultados inconsistentes, se hace necesario identificar el impacto de esta asociación en México, ya que no hay estudios previos de la presencia de este polimorfismo, ni su asociación con IAM CEST, por lo que se justifica este estudio.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

1.- ¿Cuál es la frecuencia del polimorfismo de la glicoproteína IIIa en enfermos jóvenes con infarto agudo de miocardio con elevación del ST, admitidos a la Unidad de Cuidados Intensivos Cardiovasculares del Hospital de Cardiología del Centro Medico Nacional Siglo XXI en comparación con sujetos sanos?

2.- ¿Cuál es la asociación del polimorfismo de la glicoproteína IIIa con la presencia de infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST en pacientes jóvenes?

HIPOTESIS

1.- El polimorfismo de la glicoproteína IIIa PIA1/A2 es más frecuente en pacientes jóvenes con Infarto Agudo del Miocardio con elevación del segmento ST en comparación con sujetos sanos.

2.- El polimorfismo de la glicoproteína IIIa PIA1/A2 se asocia con infarto agudo del miocardio con elevación del segmento ST en pacientes jóvenes.

OBJETIVOS

1.- Determinar la frecuencia del polimorfismo de la glicoproteína IIIa PIA1/A2 en pacientes jóvenes con infarto agudo de miocardio con elevación del ST, admitidos a la Unidad de cuidados intensivos coronarios del hospital de cardiología del Centro Medico Nacional Siglo XXI en comparación con sujetos sanos.

2.-Determinar la asociación del polimorfismo de la glicoproteína IIIa PIA1/A2 con infarto agudo de miocardio en pacientes jóvenes.

MATERIAL Y METODOS

DISEÑO DEL ESTUDIO

Casos y controles, observacional, analítico, prospectivo.

CASOS:

Pacientes con infarto agudo del miocardio con elevación del segmento ST menores de 45 años.

CONTROLES:

Sujetos voluntarios aparentemente sanos que acudieron a donar sangre al Banco Central de Sangre del CMN SXXI.

UNIVERSO DEL ESTUDIO:

Pacientes con diagnóstico de infarto agudo de miocardio con elevación del ST menores de 45 años admitidos a la Unidad de Cuidados Intensivos Cardiovasculares del Hospital de Cardiología del centro Medico Nacional Siglo XXI.

CRITERIOS DE SELECCIÓN

CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

- 1.- Cualquier género
- 2.- Mayores de 18 y menores de 45 años.
- 3.-Pacientes con los siguientes criterios:

a.- Dolor torácico mayor de 20 minutos acompañando o no de disnea, diaforesis, nauseas.

b.- Electrocardiográficamente: Ascenso del segmento ST en al menos dos derivaciones contiguas de 0,1 mV en derivaciones del plano frontal y 0,2 mV en derivaciones precordiales V1-V3 y 0.1 mV en el resto de las derivaciones o nuevo bloqueo de rama izquierda.

c.- Incremento de Biomarcadores de necrosis miocárdica (Creatinfosfoquinasa fracción MB o troponina) con al menos un valor por encima del percentil 99^a del límite de referencia o por encima del limite de referencia.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:

1.-Con trombocitopenia o discrasias sanguíneas conocidas.

2.- Enfermedad neoplásica, inflamatoria o proceso infeccioso activo.

3.-Con enfermedades congénitas.

DEFINICION DE VARIABLES:

1.-VARIABLE INDEPENDIENTE: Presencia o ausencia de polimorfismo de la glicoproteína IIIa.

Conceptual: Polimorfismo representa 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.

Operacional: El polimorfismo mononucleotídico de la glicoproteína IIIA se debe al cambio de una citosina por una timina en posición 1565 del exón 2 del gen

de la glicoproteína IIIa/IIb, dando lugar a la sustitución de una leucina por una prolina en el residuo 33 de la proteína madura.

Tipo variable: Cualitativa.

Escala de medición: Presente o Ausente.

2.-VARIABLE DEPENDIENTE: Infarto Agudo del Miocardio con elevación del segmento ST.

Conceptual: Es la necrosis del miocardio secundaria a un riesgo sanguíneo insuficiente producido por una obstrucción de una arteria coronaria, frecuentemente por ruptura de una placa de ateroma vulnerable.

Operacional: Se tomaran en cuenta todos los pacientes con:

a. -Dolor torácico mayor de 20 minutos acompañando o no de disnea, diaforesis, nauseas.

b.- Electrocardiográficamente: Ascenso del segmento ST en al menos dos derivaciones contiguas de 0,1 mV en derivaciones del plano frontal y 0,2 mV en derivaciones precordiales V1-V3 y 0.1 mV en el resto de las derivaciones o nuevo bloqueo de rama izquierda.

c.- Incremento de Biomarcadores positivos de necrosis miocárdica (Creatinfosfoquinasa fracción MB o troponina), con al menos un valor por encima del percentil 99^a del límite de referencia o por encima del límite de referencia.

Tipo de variable: Cualitativa

Escala de medición: Presente o Ausente

ANÁLISIS ESTADÍSTICO:

La diferencia entre variables continuas con significación estadística se evaluará mediante la prueba de t Student y de las variables discretas mediante la Chi cuadrada o la prueba exacta de Fisher. El riesgo independiente se estimó con Odds Ratio (OR) con intervalo de confianza del 95% entre los factores de riesgo y la presencia del polimorfismo de la glicoproteína IIIa mediante el análisis de regresión logística para variables confusoras. La significación estadística se aceptará con $p \leq 0.05$.

TAMAÑO DE MUESTRA:

Cálculo de tamaño de muestra: Con los siguientes datos:

1.-Frecuencia de exposición en los controles: 13%

2.-Frecuencia de exposición en los casos: 28%

3.-Odds Ratio previsto: 2.8

4.-Nivel de seguridad: 95%

5.-Poder Estadístico: 80%

$$n = \frac{[Z_{\alpha} * \sqrt{2p(1-p)} + Z_{\beta} * \sqrt{p_1(1-p_1) + p_2(1-p_2)}]^2}{(p_1 - p_2)^2}$$

Z alfa = 1,96

Z beta = 0,84

P = 0.565

P 1= 0.28

P 2= 0.13

N = 150 pacientes por grupo; 150 controles y 150 casos. De acuerdo a la referencia del estudio de Weiss (28).

PROCEDIMIENTOS DEL ESTUDIO

Extracción de la muestra sanguínea: Se extrajo de la vena ante cubital 5 ml de sangre total (teniendo cuidado de que el torniquete no sea aplicado con mucha tensión), la cual fué colectada en un tubo conteniendo EDTA y centrifugado a 2500 g por 10 minutos. Posteriormente la capa superior (plasma) se retiró cuidadosamente tratando de no perturbar la siguiente capa en donde se encuentra localizado el contenido de células mononucleares (buffy coat), se transfirió con una pipeta de transferencia de plástico estéril a un tubo de plástico eppendorf estéril de 1.5 ml libre de enzimas (RNasas y DNasas). Finalmente el concentrado eritrocitario, el cual se encuentra en la capa inferior se desechó en un contenedor destinado para material (residuos peligrosos).

Extracción de ADN: Se utilizó el equipo comercialmente disponible de la marca Qiagen (QIAamp DNAMini Kit) de acuerdo a las instrucciones establecidas por la compañía. Una vez extraído el ADN se procedió a su conservación en un refrigerador a -70 ° C, hasta que sea utilizado para la amplificación de los segmentos correspondientes.

Determinación del genotipo del receptor de la glicoproteína plaquetaria IIIa: Una vez extraído el ADN, se procedió a llevar a cabo la amplificación mediante el uso de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) bajo las siguientes condiciones para la búsqueda del polimorfismo del gen que codifica para el receptor de la glicoproteína de membrana plaquetaria IIIa: Para la reacción de PCR se utilizó un oligonucleótido específico (sentido) (5'-TTCTGATTGCTGGACTTCTCTT-3') y un oligonucleótido específico (contrasentido) (5'-TCTCTCCCATGGCAAAGAGT-3'). La reacción de PCR consistió en: un volumen final de 50 µl conteniendo 2 ng/µl de ADN, 0.8 U de la enzima Taq DNA polimerasa, una concentración final de 1 X de buffer, 1.0mmol/L de MgCl₂, 100 µmol/L de mezcla de alelos específicos de dNTP, 400 nmol/L del oligonucleótido específico sentido y contrasentido.

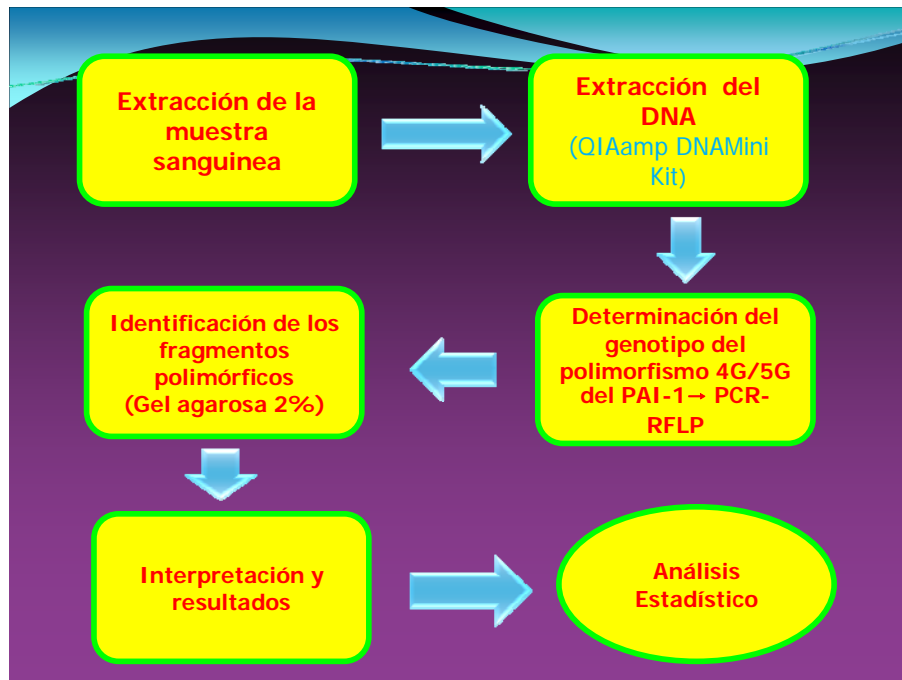
Para la amplificación que conduce a la búsqueda del polimorfismo C807T de la glicoproteína plaquetaria se utilizó el siguiente oligonucleótido específico

(sentido) 5'- GACAGCCCATTAATAAATGTCTCCTCTG -3' y como oligonucleótido contrasentido: 5'-c CTTGCATATTGAATTGCTACG -807 -3'.

La reacción de PCR se llevó a cabo mediante las siguientes condiciones térmicas: una desnaturalización inicial de 94 °C por 5 minutos, posteriormente (35 ciclos) de los siguientes segmentos, desnaturalización (94 °C por 60 segundos), alineación (57 °C por 45 segundos) y extensión de (72 °C por 60 segundos) seguidos por una extensión final de 72 °C por 15 minutos.

Identificación de fragmentos polimórficos: Se procedió a visualizar una banda de 255 pares de bases (pb) correspondiente al fragmento amplificado el cual será sometido a la acción de la enzima de restricción *MspI*. Los genotipos polimórficos serán identificados mediante la electroforesis de los productos resultados de la acción enzimática con el uso de la tinción del gel mediante bromuro de etidio 1µg/ml y serán conservados mediante el uso de fotografías de los mismos y cada paciente fué clasificado en uno de los tres genotipos $PL^{A1/A1}$, $PL^{A1/A2}$ o $PL^{A2/A1}$.

**DIAGRAMA DE FLUJO DE LA METODOLOGÍA UTILIZADA PARA LA
REALIZACION DEL ESTUDIO**



CONSIDERACIONES ÉTICAS:

De acuerdo con la Declaración de Helsinki (1964) que establece estándares de protección para las personas que participan en investigaciones y los principios éticos que deben regir la investigación clínica, junto a otros códigos referidos al mismo tema como el Código de Nüremberg de 1947 y las Recomendaciones del CIOMS (Council for International Organization for Medical Sciences) promulgadas en 1982) y las Guías de Buenas Prácticas de Investigación Clínica adoptadas por la Reunión Internacional de Armonización en 1996. En la presente investigación se siguieron los principios para garantizar que los derechos, seguridad y bienestar de los sujetos incluidos en investigaciones sean protegidos. De acuerdo con "la última modificación final adoptada fue en la Asamblea Médica Mundial de octubre de 2000 siendo las modificaciones más importantes las siguientes:

1. Se tiene en cuenta a las poblaciones en las cuales se realizan las investigaciones, en defensa de los países en desarrollo y de los vulnerables. En el punto 19 se afirma "La investigación médica sólo se justifica si existen posibilidades razonables de que la población sobre la que la investigación se realiza podrá beneficiarse de los resultados" y en el punto 24". Cuando la persona sea legalmente incapaz, o inhábil física o mentalmente de otorgar consentimiento o menor de edad estos grupos no deben ser incluidos en la investigación a menos que ésta sea necesaria para promover la salud de la población representada y esta investigación no pueda realizarse en personas legalmente capaces".
2. Se enfatiza la necesidad de comparar los procedimientos nuevos con los mejores métodos probados y no se amplía el uso del placebo. En el punto 29 expresa: "Los posibles beneficios, riesgos, costos y eficacia de todo procedimiento nuevo deben ser evaluados mediante su comparación con los mejores métodos actuales. Esto no excluye el uso del placebo o ningún tratamiento en estudios para los que no se dispone de procedimientos probados".

3. Se incluyó la consideración acerca de los sujetos que participan en investigaciones una vez que los ensayos finalicen. El punto 30 reza "Al final de la investigación, todos los pacientes que participan en el estudio deben tener la certeza de que contarán con los mejores métodos... probados identificados por el estudio".
4. El investigador debe presentar al comité de ética independiente la información sobre financiamiento, patrocinadores, posibles conflictos de interés e incentivos para los sujetos (punto 13).
5. El participante en la investigación debe ser informado acerca de las fuentes de financiamiento y de posibles conflictos de interés, y el investigador debe asegurarse que el individuo comprendió la información brindada en el Consentimiento Informado (punto 22). Otras modificaciones fueron la desaparición de la distinción entre investigación clínica e investigación biomédica no clínica y que se deben publicar tanto los resultados positivos como los negativos de las investigaciones y, de no publicarse, estos últimos deben estar a disposición del público".

De acuerdo a estos principios de la declaración de Helsinki se le solicitó a los participantes la firma del siguiente consentimiento informado (ver anexo 2).

FACTIBILIDAD:

El universo o población de estudio serán los pacientes con infarto agudo del miocardio con elevación del segmento ST admitidos a la Unidad de Cuidados Intensivos Cardiovasculares, siendo que el ingreso promedio mensual es de 80 pacientes y el 60% de estos ingresan con IAM CEST.

Las muestras para la determinación del polimorfismo de la glucoproteína IIIa serán procesadas en el Hospital Dr. Carlos Mac. Gregor IMSS donde se cuenta con la infraestructura necesaria.

Se cuenta con los siguientes recursos humanos:

Dra. Patricia Yugar Rocha, residente tercer año cardiología.

Dra. Gabriela Borrayo Sánchez, tutor de la tesis

Dra. Irma Isordia Salas, tutor de la tesis

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

	MARZO	ABRIL	MAYO	JUNIO	JULIO	AGOST
PRESENTACION DE PROTOCOLO	XXX	XXX				
RECOLECCION DE MUESTRAS			XXX	XXX	XXX	
ANALISIS ESTADISTICO						XXX
DIFUSION RESULTADOS						XXX

RESULTADOS

Se estudiaron 127 pacientes con diagnóstico de IAM CEST admitidos en forma consecutiva al servicio de la UCIC del Hospital de Cardiología del CMN Siglo XXI y 127 sujetos sin IM, que constituyeron el grupo control. No se encontraron diferencias estadísticas respecto a la edad y género debido a que los grupos fueron pareados en dichas variables. La edad promedio en el grupo control fue de 40.0 ± 4.6 y en el grupo de IM fue de 40.0 ± 4.1 con un valor de $p=0.53$. El género predominante fue el masculino con un porcentaje de 82.6% en el grupo control y 83.3% en el grupo de estudio con un valor de $p<0.88$. El índice de masa corporal registrado en el grupo control fue de 27.10 ± 3.9 , mientras que en el grupo de IM fue de 28.14 ± 3.4 , por lo que no se observaron diferencias estadísticas ($p<0.50$). En relación a los factores de riesgo, el porcentaje de tabaquismo en el grupo control fue del 13.3% y en el grupo de IM fue de 65.87% ($p<0.001$). El porcentaje de sujetos hipertensos en el grupo control fue de 9.4% mientras que en el grupo de IM fue del 43.65% obteniendo una diferencia significativa de $p <0.001$. La presencia de Diabetes Mellitus se registro un porcentaje del 8.7% en el grupo control y del 46.03% en el grupo de IM con un valor de $p <0.001$. La dislipidemia el grupo control se obtuvo un porcentaje del 8.6 mientras que en el grupo de IM fue del 47.62% con una diferencia $p<0.001$. El porcentaje de antecedentes heredo familiares para enfermedad arterial coronaria fue del 8.6% en el grupo control y de 42.06% en el grupo de IM con una diferencia de $p<0.001$. La localización más frecuente el infarto correspondió a la inferior. Ninguno de los pacientes registro historia previa de Angor Pectoris (Tabla 1). Se identificó una diferencia estadísticamente significativa en la distribución genotípica entre ambos grupos: $OR=3.12$ (IC 1.25-7.99), $p=0.006$ con la siguiente distribución: en el grupo de pacientes $A1/A1=$ (n) 105 (82.7%), $A1/A2=$ (n) 22 (17.3%) y $A2/A2=$ (n) 0 (0%), y en el de controles fue: $A1/A1=(n)119$ (93.7%), $A1/A2=(n) 8$ (6.3%) y $A2/A2=(0)$ (0%). En relación a la frecuencia alélica también encontramos una diferencia estadísticamente significativa: $OR=2.92$ (IC=1.21-7.28), $p=0.008$, y una distribución alélica de la siguiente manera: en el grupo de pacientes $A1=(n) 232(91.75\%)$ y $A2=(n) 22(8.25\%)$, mientras que en el grupo de controles 246 $A1=(n) 246$ (96.85%) y $A2=(n) 8$ (3.15%).

DISCUSIÓN

El Infarto Agudo del Miocardio (IAM) es una enfermedad resultado de la interacción entre factores genéticos y ambientales ³⁹. Tradicionalmente se han considerado factores de riesgo ambientales o también denominados modificables al tabaquismo, diabetes, hipertensión arterial, sedentarismo, dislipidemia, obesidad e incremento en la concentración de fibrinógeno. Sin embargo, en la última década se han identificado variantes genéticas denominadas polimorfismos las cuales se asocian al desarrollo de IAM⁴⁰⁻⁴².

Entre los polimorfismos más importantes que han sido estudiados y se consideran en la actualidad como riesgo para IAM tenemos el localizado en la glicoproteína transmembranal plaquetaria, la cual es receptor para la molécula de fibrinógeno y el factor de VonWillebran (FvW) denominado IIIa, es responsable de su unión con esas proteínas y a un endotelio disfuncional. La adhesión y agregación plaquetaria tienen una participación importante en la fisiopatología de la formación de los procesos trombóticos como es el caso del IAM, razón por la cual se ha estudiado la posible asociación entre el polimorfismo A1/A2 y el desarrollo temprano de IAM en sujetos jóvenes en diversas poblaciones en todo el mundo⁴³⁻⁴⁵.

En el presente estudio se analizaron 127 pacientes con diagnóstico de IAM con elevación ST menores de 45 años y 127 sujetos aparentemente sanos para evaluar la presencia del polimorfismo A1/A2 como posible factor de riesgo entre nuestra población. Se identificó por primera vez en nuestra población al alelo genotipo A1/A2 como factor de riesgo para el desarrollo de IAM CEST en sujetos jóvenes [OR=2.92 (IC=1.21-7.28), p=0.008]. Nuestros resultados son acordes a lo publicado por Bojersen y cols., en el cual se demostró una asociación entre el alelo PIA2 y el IAM en sujetos jóvenes³⁷. Sin embargo, difiere de lo publicado por Herrmann y cols, en donde no pudieron demostrar una asociación entre la presencia del polimorfismo y el IAM⁴⁷.

Al igual que otros estudios relacionados los factores de riesgo tienen un impacto aditivo con los polimorfismos de la glicoproteína IIIa P1A1/A2, por lo que el estudio de estos factores genéticos y el control de los factores de riesgo modificables podrían en un futuro ser una de las herramientas en la prevención de los pacientes con IAM CEST, especialmente en pacientes jóvenes. A diferencia con otras poblaciones a nivel mundial de origen caucásico⁴⁶, en nuestro grupo de estudio no identificamos sujetos homocigotos para el alelo A2 (P1A2/A2), por lo que esto puede ser debido a la representación mestiza de nuestra población.

Es una línea de investigación adicional ver la presencia del polimorfismo estudiado en los pacientes con IAM CEST que ha sido sometidos a angioplastia primaria y colocación de Stent, con o sin liberación de fármacos, especialmente en la actualidad que se han identificado algunos pacientes no respondedores al manejo antiplaquetario.

Una limitante de este estudio es que no se realizó agregometría plaquetaria en cada uno de los pacientes, sin embargo se ha demostrado previamente y en múltiples ocasiones, que la variante del alelo P1A2 se asocia con un incremento en la adhesión y agregación plaquetaria⁴⁸. Esto es debido a que el cambio conformacional en el receptor produce un incremento en la unión con la molécula de fibrinógeno y el factor de von Willebrand, los cuales son indispensables para su unión interplaquetaria y al endotelio. Por lo tanto podemos hipotetizar que en este tipo de pacientes portadores del alelo A2, cursan con un incremento en la participación plaquetaria en la formación del trombo.

CONCLUSIONES

Se demostró por primera vez en nuestro país, que el alelo A2 representa factor de riesgo para el IAMCEST en sujetos jóvenes menores de 45 años.

Los antecedentes de tabaquismo, diabetes e hipertensión y heredofamiliares de enfermedad aterotrombótica coronaria también representan factores de riesgo para IAMCEST.

En la población estudiada no se identificó el genotipo homocigoto para el alelo A2 (A2/A2), lo cual no indica diferencias en la distribución genotípica entre los diversos grupos étnicos en el mundo, estando ausente en la población Mestiza Mexicana, por lo que probablemente se requiera de más estudios o con un número mayor de sujetos incluidos.

Tabla 1. Comparación de las variables clínicas y demográficas entre casos y controles.

Variable	Casos (n=127)	Controles (n=127)	Valor de P
Edad (años, media DE \pm)	40,0 \pm 4,6	40,0 \pm 4,1	0,53 [§]
Género (masculino %)	83,3	82,6	NS
IMC (kg/m ²)	28,1 \pm 3,4	27,1 \pm 3,9	0,50 [§]
Tabaquismo (%)	65,8	13,3	<0,001*
Hipertensión (%)	43,6	9,4	<0,001*
Diabetes Mellitus (%)	36,0	7,8	<0,001*
Dislipidemia (%)	47,6	8,6	<0,001*
Historia Familiar de EAC (%)	42,5	11,8	<0,001*
Localización del IM (%)			
Pared Anterior	38,6%	--	
Pared Inferior	59,8%	--	
Posterolateral	1,6 %		
Tipo de Infarto			
Con elevación del ST	100%	--	
Historia de Angor Pectoris	NP	--	
Creatinina	0,91 \pm 0,37	0,83 \pm 0,27	0,13 [§]

EAC= Enfermedad arterial coronaria

NP= No presente

n= Número de pacientes

[§]=Prueba de t de Student

* = Prueba de χ^2

Tabla 2. Distribución Genotípica y frecuencia alélica del polimorfismo PIA1/A2 en el gen del receptor de la glicoproteína plaquetaria IIIa entre los grupos control y pacientes con IAMCEST.

	Pacientes con IAMCEST n=127 (%)	Controles n=127 (%)	Valor de p
Genotipo			0.006*
A1/A1	105 (82.7%)	119 (93.7%)	
A1/A2	22 (17.3%)	8 (6.3%)	
A2/A2	0 (0%)	0 (0%)	
Frecuencia Alélica			0.008*
A1	232 (91.75%)	246 (96.85%)	
A2	22 (8.25%)	8 (3.15%)	

Prueba de Chi cuadrada

Análisis de los fragmentos de
restricción de los alelos PIA1/2 de la
GP IIIa de la GP IIIa.

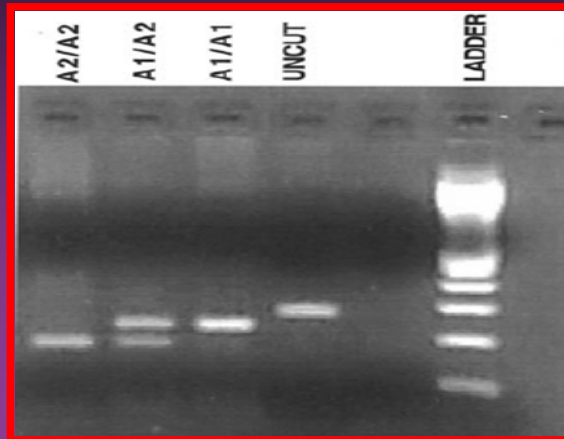


Figura 6. Línea 6, Marcador de peso molecular de 100 pb. Línea 4, producto de PCR sin restricción. Línea 3 Muestra al genotipo A1/A1, Línea 2 muestra al genotipo heterocigoto A1/A2 y la Línea 1 muestra el homocigoto para el alelo A2.

BIBLIOGRAFIA

- ¹ Vargas Barrón J. Tratado de cardiología. Primera Ed. México Editorial Intersistemas 2006. pág.135
- ¹ Defunciones generales por principales causas de mortalidad, 2007 Fuente: INEGI estadísticas de mortalidad WWW.INEGI.ORG.MX
- ¹ Zipes DP., Livvy P., Bonow RO., Braunwald E.: Tratado de Cardiología. Séptima Ed. Barcelona Editorial Elsevier 2006 Tomo II , pág.2072-2082
- ¹ García-Castillo A, Jerjes-Sánchez C., Martínez Bermúdez P. Registro Mexicano de Síndromes Coronarios Agudos. Arch Cardiol Mex. 2005; 75 :S6-S19
- ¹ Tuñón J. , Hernández-Presa M., Ortego M. Aterogénesis y complicación de la placa cardiovascular. Risk factors. Abril 2000 vol. 9 n° 2.
- ¹ Mancini GBJ, Henry GC, Macaya C, O' Neill BJ, Pucillo AL, Carere RG, et. al. Angiotensin-converting enzyme inhibition with quinapril improves endothelial vasomotor dysfunction in patients with coronary artery disease. The TREND study. Circulation. 1996; 94: 258-265.
- ¹ Fuster V, Badimon L, Badimon JJ, Chesebro JH. The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes. N Engl. J Med. 1992; 326: 242-50, 310-318.
- ¹ Keidar S, Kaplan M, Shapira C, Brook JG, Aviram M. Low-density lipoprotein isolated from patients with essential hypertension exhibits increased propensity for oxidation and enhanced uptake by macrophages: a possible role for angiotensin II. Atherosclerosis. 1994; 107: 71-84.
- ¹ Guijarro C, Tuñón, Bustos C, Hernández-Presa MA, Ortego M, Plaza JJ, et. al. La formación de la placa aterosclerosa: Un proceso inflamatorio y linfoproliferativo. Clin. Invest. Arteriosclerosis. 1997; 9 (Supl 2): 3-14.
- ¹ Santos M., Aranda E, Vallés J, Palomo I. Hemostasia primaria. Hematología: Fisiopatología y Diagnóstico. Editorial Universidad de Talca. Talca 2005: 459-492
- ¹ Kaushansky K. The molecular mechanisms that control trombopoiesis J. Clin. Invest. ; 2005; 115: 3339-3347
- ¹ Giovanni David, Patrono C. Platelet Activation and Atherothrombosis N Engl J Med 2007;357:2482-94
- ¹ Pereira G J. Papel de las plaquetas en la aterotrombosis y mecanismos de acción de las drogas antiplaquetarias Rev. Chilena de Cardiología 2006; 25 (3): 301-310

- ¹ Furie B, Furie B.C. Mechanisms of Thrombus Formation *N Engl J Med* 2008;359:938-49
- ¹ Pérez-Gómez F ; Bover R. La nueva cascada de la coagulación y su influencia en el equilibrio entre trombosis y hemorragia *Rev. Esp. Cardiología*. 2007;60(12):1217-9
- ¹ Agırbaslı M., Kerıns D. Glycoprotein IIb/IIIa Inhibitors in acute coronary síndromes: A new paradigm in cardiology *Tr. J. Of Medical Sciencies* 28(1998) 209-218
- ¹ García Mesa M.; Coma Alfonso C. Características estructurales y funcionales de las plaquetas *Rev. Cubana Angiología y Cir. Vascul* 2000;1(2):132-41
- ¹ Luque J, et al *Biología molecular e ingeniera genética* 2001 pág. 365
- ¹ Charakida M.; Tousoulis D.; Stefanadis C.; Toutouzasthe P. Role of platelet glycoprotein Ib and IIb polymorphism in coronary artery disease. *Hellenic Journal cardiología* 44: 43-48, 2003.
- ¹ Kandzari D.; Pascal J.; Goldschmidt-Clermont; Platelet polymorphisms and ischemic heart disease: moving beyond tradicional risk factors *J. Am. Coll. Cardiol.* 2001;38;1028-1032
- ¹ Goodall AH, Curzon N Panesar M. Increased binding of fibrinogen to glycoproteinIIIa-proline33 (HPA-1b, PIA2, Zwb) positive platelets in patients with cardiiovascular disease. *Eur Heart J*. 1999; 20: 742-744
- ¹ Kastrati A, Schomig A, Seyfarth M. PIA polymorphism of platelet glycoprotein IIIa and risk of restenosis after coronary stent placement. *Circulation* 1999; 99:1005–10.
- ¹ Shattil SJ, Kashiwagi H, Pampori N: Integrin signaling: The platelet paradigm. *Blood* 1998; 91: 2645-2657.
- ¹ Bárbara V.; Loscalzo J. Genetic Determinants of Arterial Trombosis *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2004; 24; 216-229.
- ¹ Von dem Borne AEG, Decary F. Nomenclature of platelet-specific antigens. *Transfusion* 1990; 30:477.
- ¹ Fiona F. , Shields D.; Fitzgerald A.; Cannon C.; Braunwald E. Fitzgerald D.;et al . Genetic variation in glycoprotein IIb/IIIa (GPIIb/IIIa) as a determinant of the syndromes responses to an oral GPIIb/IIIa antagonist in patients with unstable coronary syndromes *Blood*. 2001;98:3256-3260

- ¹ Nitien N.; Chetty N.; Crowther N. The prevalence of the platelet glycoprotein IIIa PIA1/A2 polymorphism in three South African ethnic groups and its effect on platelet function *Thrombosis Research* (2008) 123, 316–323
- ¹ Weiss E. ; Bray P.;Matthewtay B ; Schulman S.; Kickler T.; Goldschmidt-Clermont et.al. A polymorphism of a platelet glycoprotein receptor as an inherited risk factor for coronary thrombosis *N. Engl. J Med* 1996;334:1090-4
- ¹ Ardissino D., Mannucci P., Merlini P., Duca F., Fetiveau R., Tagliabue L.; et. al. Prothrombotic Genetic Risk Factors in Young Survivors of Myocardial Infarction *Blood*, Vol 94, No 1 (July 1), 1999: pp 46-51
- ¹ Grove E.; Ørntoft J; Lassen H.; Jensen K.; Kristensen D. The platelet polymorphism PIA2 is a genetic risk factor for myocardial infarction *Journal of Internal Medicine* 2004; 255: 637–644.
- ¹ Lopes N. , Pereira A. , Whady Hueb, Soares P., Lanz J., Gersh B.; et al. Effect of Glycoprotein IIIa PIA2 Polymorphism on Outcome of Patients With Stable Coronary Artery Disease and Effect of Smoking *Am J Cardiol* 2004;93:1469–1472.
- ¹ Zhu MM, Weedon J, Clark LT. Meta-analysis of the association of platelet glycoprotein IIIa PIA1/A2 polymorphism with myocardial infarction. *Am. J Cardiology* 2000, 86:1000-1005.
- ¹ Burr D, Doss H, Cooke GE, Goldschmidt-Clermont PJ: A metaanalysis of studies on the association of the platelet PIA polymorphism of glycoprotein IIIa and risk of coronary heart study. *Stat. Med.* 2003, 22:1741-1760.
- ¹ Kastrati A., Koch W., Gawaz M., Mehilli J., Böttiger Kathrin Schömig, Beckerath N., et al. PIA polymorphism of glycoprotein IIIa and risk of adverse events after coronary stent placement *J. Am. Coll. Cardiol.* 2000;36;84-89.
- ¹ Kastrati A., Schömig A., Seyfarth M, Koch W., Shpend Elezi, Böttiger C. PIA Polymorphism of Platelet Glycoprotein IIIa and Risk of Reestenosis After Coronary Stent Placement *Circulation* 1999;99;1005-1010.
- ¹ Zotz R., Winkelmann B., Muller C., Boehm B., Scharf. Association of polymorphisms of platelet membrane integrins alfa IIb beta 3 (HPA-1b/PIA2) and alfa 2 beta 1 (a2807TT) with premature myocardial infarction *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 3: 1522–1529.
- ¹ Bojesen S., Juul K., Schnohr P., Tybiaerg-Hansen A., Børge G. Nordestgaard et al. Platelet glycoprotein IIb/IIIa PIA2/PIA2 homozygosity associated with risk of Platelet glycoprotein IIb/IIIa PIA2/PIA2 homozygosity associated with risk of Copenhagen City Heart Study *J. Am. Coll. Cardiol.* 2003;42;661-667.

¹ Soares A., Marinez O. Sousa F., Freitas, Michelle A., Borges et. al. Frequência do polimorfismo da glicoproteína IIIa de plaquetas (PIA2) em mulheres com diabetes Mellitus tipo 2 Rev. Bras. Hematol. Hemoter. 2009; 31(1):15-18.

39. Libby P, Theroux P. Pathophysiology of coronary artery disease. *Circulation*; 2005; 111: 3481-3488.

40. Yamada Y, Ichihara S, Nishida T. Molecular genetics of myocardial infarction. *Genomic Med.* 2008; 2:7-22.

41. Voetsch B, Loscalzo J. Genetic determinants of arterial thrombosis. *Arterioscler Thromb. Vasc. Biol.* 2004; 24:216-229.

42. Rissanen AM, Nikkila EA. Coronary artery disease and its risk factors in families of young men with angina pectoris and in controls. *Br. Heart J* 1997; 39:875-883.

43. Feng DL, Lindpainter K, Larson MG, Rao VS, O'Donnell CJ, Lipinska I. et. al. Increased platelet aggregability associated with platelet GPIIIaPIA2 polymorphism The Framingham offspring Study. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 1999; 19: 1142-47.

44. Benze G, Heinrich J, Schulte H, Rust S, Nowak-Gottl U, Tataru MC, et al. Association of the GP Ia C807T and GP IIIa PI^{A1/A2} polymorphisms with premature myocardial infarction in men. *Eur Heart J* 2002; 23: 325-330.

45. Benze G, Heinrich J, Schulte H, Rust S, Nowak – Göttl U, Tataru MC, et al. Association of the GP Ia C₈₀₇ T and GPIIIa PI^{A1/A2} polymorphism with premature myocardial infarction in men. *Eur Heart J* 2002; 23: 325 – 330.

46. Anderson JL, King GJ, Bair TL, Elmer SP, Muhlestein JB, Habashi J, et. al. Associations Between a Polymorphism in the Gene Encoding Glycoprotein IIIa and Myocardial Infarction or Coronary Artery Disease. *J Am Coll. Cardiology* 1999; 33: 727 – 733.

47. Herrmann SM, Poirier O, Marques-Vidal P, Evans A, Arveiler D, Luc G, et. al. The *Leu³³/Pro* Polymorphism (PI^{A1}/PI^{A2}) of the Glycoprotein IIIa (GPIIIa) Receptor is not related to Myocardial Infarction in the ECTIM Study. *Thromb. Haemost.* 1997; 77: 1179 – 1181.

48. Feng DL, Lindpainter K, Larson MG, Rao VS, O'Donnell CJ, Lipinska I, et. al. Increased platelet aggregability associated with platelet GPIIIaPIA2 polymorphism The Framingham offspring Study. *Arterioscler. Thromb. Vasc Biol.* 1999; 19: 1142-47.

HOSPITAL DE CARDIOLOGIA
CONSENTIMIENTO INFORMADO (ANEXO 2)

TITULO: ASOCIACION DEL POLIMORFISMO DEL RECEPTOR DE LA GLICOPROTEINA III a EN PACIENTES CON INFARTO AGUDO DE MIOCARDIO CON ELEVACIÓN DEL ST

Antes de que usted decida tomar parte en este estudio de investigación, es portante que lea, cuidadosamente, este documento.

El suscrito (paciente o usuario ,o en su caso ,familiar ,tutor o representante legal).....,con numero de seguridad social (o identificación oficial).....,en pleno uso de mis facultades y en el ejercicio de mi capacidad legal, DECLARO lo siguiente:

- 1.-Expreso mi libre voluntad de participar en un estudio de investigación de identificar una alteración genética que pudo ser una causa que contribuyó a mi padecimiento actual: INFARTO AGUDO DEL MIOCARDIO el cual será realizado por la DRA PATRICIA YUGAR ROCHA .
- 2.-El resultado no influirá en el tratamiento que recibo ni en el pronóstico de mi enfermedad.
- 3.-Se le tomara una muestra de sangre de 5ml.
- 4.-No existe ninguna remuneración económica por su participación en este estudio la misma es voluntaria.
- 5.-Que me ha sido proporcionada la información completa sobre este estudio, la cual fue realizada en forma amplia, precisa y suficiente en lenguaje CLARO Y SENCILLO.
- 6.-Que se me ha permitido externar todas las dudas que me han surgido, derivadas de la información recibida ,por lo que manifiesto estar enteramente satisfecho(a).
- 7.-Ante la información proporcionada en forma completa sobre este estudio expreso mi CONSENTIMIENTO LIBRE, ESPONTANEO Y SIN PRESION alguna para que se realice el mismo.

México, Distrito Federal,.....de.....del.....2009.

Nombre y firma del paciente, familiar o representante legal.

Nombre completo y firma del testigo

Nombre completo y firma del testigo

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD MEDICA DE ALTA ESPECIALIDAD
HOSPITAL DE CARDIOLOGIA
HOJA DE RECOLECCION DE DATOS(ANEXO 1)**

NOMBRE: _____ FILIACION: _____ EDAD: _____ H M
TELEFONO: _____ LUGAR NAC.: _____ GRUPO RH _____

FACTOR DE RIESGO	SI	NO	TIEMPO	HCV			
TABAQUISMO				ENF ARTERIAL PERIFERICA			
DIABETES MELLITUS				EVC			
HIPERTENSION ARTERIAL				IAM			
DISLIPIDEMIA				RVM			
HIST FAMILIAR CAD				ACTP			
EPOC				IRC			

INGRESO	FECHA	HORA	ENZIMAS CARDICAS	FECHA	HRS	PICO
INICIO SX			CPK TOTAL			
ING HOSP(1)			CPK MB			
ING HOSP(2)			TROPONINA I			

ELECTROCARDIOGRAMA

ECOCARDIOGRAMA

LOCALIZACION	ST MM	BCRIH	ALT. MOVILIDAD	HIPOCINESIA	ACINESIA	DISCINESIA	FEVI
ANTERIOR EXTENSO			POSTERIOR				
ANTEROSEPTAL-ANTEROAPICAL			SEPTAL				
INFERIOR			ANTERIOR				ANEURISMA
POSTEROINFERIOR			INFERIOR				
LATERAL			LATERAL				
VD			VD				

REPERFUSION: SI NO

FIBRINOLITICO:

FECHA Y HORA:

CRIT REPERF.SI NO

ST(%)

ICP PRIMARIA:SI NO

FECHA HORA:

ICP RESCATE:SI NO

NO

ARTERIA	% ESTENOSIS	STENT	ARTERIA	% ESTENOSIS	STENT
TCI			CX		
<input type="checkbox"/> Ostial			<input type="checkbox"/> Proximal		
<input type="checkbox"/> cuerpo			<input type="checkbox"/> Distal		
<input type="checkbox"/> DISTAL			<input type="checkbox"/> MO/DP/PL		
DA:			CD:		
<input type="checkbox"/> Proximal			<input type="checkbox"/> Proximal		
<input type="checkbox"/> Medio/Distal			<input type="checkbox"/> Medio/Distal		
			<input type="checkbox"/> RVP/DP		
<input type="checkbox"/> Diagonales			<input type="checkbox"/> RAMUS INT		

TIMI 0() I() II () III () BLUSH 0() I() 2() 3()

COMPLICACIONES:

TRATAMIENTO:

AAS		METROPOLOL		IECA	
CLOPIDOGREL		NITRATOS			
PRAVASTATINA		DOPAMINA			
ENOXAPARINA		DOBUTAMINA			
HEPARINA NF		NOREPINFERINA			

INHIBIDOR GLUCOPROTEINA IIB/IIIA SI NO

ABXICIMAB TIROFIBAN URG UCIC PREVIO ICP

ARRITMIAS: SI () NO() AAV() TV() FV() FA()

BAV PRIMER() SEGUNDO MOBITZ I() II() BAVC () RITMO NODAL() MCT

RVM QX NUMERO DE PUENTES :

COLESTEROL		FIBRINOGENO	
TRIGLICERIDOS		HDL	
ACIDO URICO		LDL	

GLOSARIO

INEGI =Instituto Nacional de Estadística y Geografía
SCA=Síndrome Coronario Agudo
RENASICA= Registro Nacional de Síndromes Isquémicos Coronarios Agudos
AI/IMSEST= Angina inestable /Infarto Miocárdico sin elevación del segmento ST
IMCEST= Infarto Miocárdico con elevación del segmento ST
SMC :Células Del Músculo Liso
IAM: Infarto Agudo Del Miocárdio
NO :Oxido Nítrico
NADH/NADPH : Nicotinamide adenine dinucleotide/ Nicotinamide adenine dinucleotide reducida
HDL: Lipoproteínas de alta densidad
LDL : Lipoproteínas de baja densidad
MM-LDL :Lipoproteínas de baja densidad Minimamente Modificadas
NF-kB: factor nuclear kappa-B
VCAM-1 :molécula-1 de adhesión celular-vascular
MCSF= Factor estimulante de colonias de macrófagos (MCSF)
ANG II: Angiotensina II
PDGF: factor de crecimiento derivado de las plaquetas
BFGF: factor de crecimiento básico de fibroblastos
TGF-b: factor de crecimiento transformante tipo b
GP: Glucoproteína
FvW: factor von Willebrand
ADP: Adenosin Difosfato
TXA2): Tromboxano A-2
GPIIb/IIIa: Glicoproteína IIb/IIIa
PIA1/A1: Genotipo Homocigoto alelo A1
PIA2/PI A2: Genotipo Homocigoto alelo A2
PI A1/A2: Genotipo Heterocigoto alelo A1/A2