



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGÍA IGNACIO CHÁVEZ
TESIS DE POSGRADO
PARA OBTENER EL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN CARDIOLOGÍA CLÍNICA

TÍTULO:

**"ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA Y EVENTOS CARDIOVASCULARES MAYORES Y SU
RELACIÓN CON POLIMORFISMO GENÉTICOS EN POBLACIÓN MEXICANA"**

PRESENTA:

GERARDO CHACON LOYOLA

DIRECTOR DE ENSEÑANZA:

DR. CARLOS RAFAEL SIERRA FERNÁNDEZ

DIRECTOR DE TESIS:

DR. MARCO ANTONIO MARTÍNEZ RÍOS

CIUDAD UNIVERSITARIA, CIUDAD DE MÉXICO, 2023

UNIVERSITARIA, CIUDAD DE MÉXICO, 2023



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.



SALUD
SECRETARÍA DE SALUD



Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez
Renacimiento de la Excelencia

Ciudad de México, a 07 de agosto 2023

Dr. Gerhard Heinze Martin

Jefe de la Subdivisión de Especializaciones Médicas de Posgrado
Facultad de Medicina
Universidad Nacional Autónoma de México
Presente.

Por medio de la presente hago constar que el Protocolo de Investigación titulado: **ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA Y EVENTOS CARDIOVASCULARES MAYORES Y SU RELACIÓN CON POLIMORFISMO GENÉTICOS EN POBLACIÓN MEXICANA**, presentado por el Dr. Gerardo Chacon Loyola, Médico Residente que cursa la Especialidad en Cardiología, ha sido revisado y aprobado por el Comité de Investigación de la Dirección de Enseñanza de este Instituto, cumpliendo con los requisitos para la titulación.

Sin más por el momento, le envío un cordial saludo.

Atentamente


Dr. Carlos Rafael Sierra Fernández
Director de Enseñanza



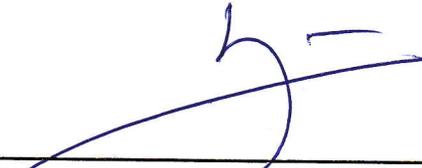
Dirección de Enseñanza

CRSF/mmhm



Proyecto de Tesis:

**"ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA Y EVENTOS CARDIOVASCULARES MAYORES Y SU
RELACIÓN CON POLIMORFISMO GENÉTICOS EN POBLACIÓN MEXICANA"**



Dr. Carlos Rafael Sierra Fernández

Director de Enseñanza



Dirección de Enseñanza



Dr. Marco Antonio Martínez Ríos

Director de Tesis



Dr. Gerardo Chacon Loyola
Aspirante a Especialista en Cardiología Clínica

ÍNDICE

I.	Introducción	1
II.	Marco Teórico	2
III.	Justificación	5
IV.	Objetivos	6
V.	Material y Métodos	
	a) Diseño de estudio	7
	b) Universo, población y muestra	7
	c) Criterios de Inclusión	8
	d) Criterios de Exclusión y Eliminación	8
	e) Variables	9
	f) Análisis Estadístico	9
	g) Consideraciones éticas y tablas	10
VI.	Resultados	12
VII.	Discusión	25
VIII.	Conclusiones	27
IX.	Referencias	28

I.- Introducción

En la actualidad, la cardiopatía isquémica sigue siendo una de las principales causas de muerte y discapacidad en todo el mundo tanto para hombres como para mujeres, a pesar de la evolución en las estrategias de prevención y tratamiento. En las últimas 2 décadas, estudios de medicina genómica han sido capaces de identificar múltiples locis genéticos relacionados con el aspecto hereditario en cardiopatía isquémica. El conocimiento actual de las variantes genéticas con impacto en cardiopatía isquémica se basa en gran medida en análisis de estudios del genoma humano y los polimorfismos de un solo nucleótido.

La susceptibilidad a enfermedad arterial coronaria es hereditaria en un 40-60%, sin embargo, hasta hace poco tiempo se pudo demostrar el rol de las mutaciones genéticas en la enfermedad arterial coronaria. La detección rutinaria de mutaciones genéticas es poco probable hasta que ello modifique el tratamiento o prevención de la enfermedad. Estas variantes genéticas de riesgo, deben proporcionar conocimientos fisiopatológicos de la enfermedad, con el objetivo de desarrollar tratamientos novedosos en la prevención y tratamiento de enfermedad arterial coronaria.

II.- Marco Teórico

En la actualidad, la cardiopatía isquémica sigue siendo una de las principales causas de muerte y discapacidad en todo el mundo tanto para hombres como para mujeres, a pesar de la evolución en las estrategias de prevención y tratamiento (1). El principal mecanismo es debido a placas ateroscleróticas y limitación de flujo a nivel de arterias coronarias epicárdicas. Sin embargo, varios hallazgos sugieren una fisiopatología más compleja de esta compleja enfermedad, incluso se ha demostrado que más allá de la presencia de placas ateroscleróticas epicárdicas, la microcirculación coronaria es crucial en la génesis de la cardiopatía isquémica.

En los últimos años, se ha demostrado la importancia de la heredabilidad en conjunto con otros factores para determinar la presencia de cardiopatía isquémica, ya sea por obstrucción de arterias epicárdicas o alteración de la microcirculación. En las últimas 2 décadas, estudios de medicina genómica han sido capaces de identificar múltiples locis genéticos relacionados con el aspecto hereditario en cardiopatía isquémica. El conocimiento actual de las variantes genéticas con impacto en cardiopatía isquémica se basa en gran medida en análisis de estudios del genoma humano y los polimorfismos de un solo nucleótido (1).

La enfermedad arterial coronaria se define como la presencia de placas ateroscleróticas obstructivas que limitan el flujo sanguíneo a nivel de las arterias coronarias epicárdicas. En sujetos con factores genéticos de susceptibilidad, la enfermedad arterial coronaria se determina por la exposición a algunos factores de riesgo. En los últimos años, varias investigaciones han mejorado nuestra comprensión de los factores de riesgo, así como la base genética de la enfermedad de las arterias coronarias. Algunos de estos factores se relacionan con los estilos de vida, como el tabaquismo, sedentarismo, hábitos dietéticos, y por lo tanto son modificables. Por otro lado, existen factores de riesgo no modificables como edad, género y susceptibilidad genética. Actualmente, se han identificado más de 50 locis relacionados con enfermedad arterial coronaria, como fue descrito en el meta-análisis realizado en el Consorcio CARDIOGRAMplus C4D, en casi 1850,000 casos y controles (1).

DISFUNCIÓN ENDOTELIAL

El endotelio juega un papel importante en la regulación de la función vascular al producir un gran número de sustancias biológicamente activas que participan en la regulación del tono vascular, crecimiento celular, inflamación y trombosis y hemostasia (2). La disfunción del endotelio vascular es un hallazgo temprano en el desarrollo de enfermedades cardiovasculares y está estrechamente relacionado con eventos clínicos en pacientes con aterosclerosis e hipertensión. Por lo tanto, el conocimiento sobre los mecanismos detrás del desarrollo de la disfunción endotelial y las estrategias farmacológicas dirigidas a la disfunción endotelial son de gran importancia.

La disfunción endotelial se refiere a un estado de baja disponibilidad y disfunción en los factores vasodilatadores como óxido nítrico (ON), prostaciclina y factores hiperpolarizantes derivados del endotelio. Una alteración adicional importante en la disfunción endotelial es una mayor producción y actividad biológica de la potente endotelina peptídica vasoconstrictora y proinflamatoria (ET)-1 (2).

Endotelinas

La familia de las endotelinas consiste en 3 miembros, ET-1, ET-2 y ET-3, dentro de ellas, la ET-1 es el péptido más frecuente en los vasos sanguíneos. La endotelina (ET-1) está codificada por el gen EDN1 ubicado en el cromosoma 6p21-24 y actúa como un potente vasoconstrictor y modulador del vasomotor y la remodelación vascular (4).

El sistema de las endotelinas participa en la fisiopatología de muchas enfermedades como hipertensión, aterosclerosis, enfermedad arterial coronaria e insuficiencia cardíaca.

Endotelina-1 e Hipertensión Arterial

Múltiples estudios han confirmado el papel de la ET-1 en la regulación del tono vascular y su relación con hipertensión arterial. Varios tipos de polimorfismos de un solo nucleótido de ET-1 han sido reportados previamente, dos de los cuales han sido considerados como los más estrechamente relacionados con la fisiopatología de las enfermedades cardiovasculares – rs5370 y rs10478694.

Endotelina-1 y Aterosclerosis

Lerman et al demostraron previamente una regulación al alza de la endotelina-1 en pacientes con aterosclerosis. La vasoconstricción secundaria a la ET-1 y su efecto miogénico en las células del músculo liso tienen un efecto en el desarrollo de lesiones ateroscleróticas. Por otro lado, algunos estudios han descartado alguna asociación significativa entre el nivel plasmático de ET-1 y el desarrollo de aterosclerosis (3).

Óxido Nítrico Endotelial (eNOS)

Otro actor crucial del proceso aterosclerótico está representado por eNOS. El gen que codifica la eNOS se encuentra en el cromosoma 7q35–36. Se considera una enzima protectora, no solo por su papel en la síntesis de ON, sino también porque su inhibición se correlaciona con la producción de superóxidos.

El óxido nítrico regula múltiples funciones del aparato cardiovascular, como la vasodilatación, migración y proliferación de células del músculo liso. Además, inhibe los linfocitos TH1 y puede activar la NADPH oxidasa endotelial. Por estas razones, varios estudios han evaluado la correlación entre los niveles de expresión endotelial de ET-1 y eNOS con la inestabilidad de la placa aterosclerótica.

EDN-1 presenta tres polimorfismos de un solo nucleótido (PSN) importantes, dos en la región promotora [–974CNA (rs3087459) y –1394TNG (rs1800541)] y uno en la región codificante [Glu105Glu (rs5369)]. Los dos PSN en la región promotora se han identificado en la región flanqueante 5' del gen EDN-1 y ambos PSN se han asociado con el riesgo de desarrollar infarto de miocardio, hipertrofia ventricular izquierda esencial (4).

Por otro lado, el gen eNOS presenta dos PSN relevantes en la región promotora [–786TNC (rs2070744) y –1474 ANT (rs1800783)] y uno en el exón 7 de la región codificante (G894T). Los PSN en la región promotora se han asociado con una reducción significativa en la actividad del promotor del gen eNOS, mientras que el PSN en la región codificante provoca un cambio de aminoácido de Glu a Asp (Glu298Asp) y se ha asociado con una producción basal reducida de NO. Estas variantes

de eNOS se han asociado con un mayor riesgo de enfermedad arterial coronaria, insuficiencia cardíaca, aterosclerosis e infarto de miocardio.

En base a los estudios mencionados previamente, se consideró la asociación entre polimorfismos de un solo nucleótido (PSN) y su riesgo con aterosclerosis, enfermedad arterial coronaria e infarto agudo al miocardio. Sin embargo, los estudios realizados previamente no estudiaron población mexicana o latinoamericana, siendo la mayoría de los estudios realizados en población europea, asiática y otras razas étnicas.

En 2017, se realizó en el Instituto Nacional de Cardiología, el primer estudio en población mexicana en el cual se evaluó el papel de los PSN de EDN-1 y eNOS y su riesgo de desarrollar síndromes coronarios agudos.

Las conclusiones del estudio realizado fueron:

- 1) En comparación con sujetos sanos, los pacientes con síndrome coronario agudo(SCA) muestran una mayor frecuencia del polimorfismo EDN-1 Glu105Glu (rs5369)
- 2) Dentro de los pacientes con SCA, los pacientes con hipertensión mostraron con mayor frecuencia el polimorfismo eNOS 1474AA en comparación con aquellos sin hipertensión
- 3) Los pacientes obesos presentaban con mayor frecuencia los polimorfismos eNOS 1474AA, eNOS-1474T/A y eNOS786CC que los no obesos
- 4) La edad, el sexo masculino, los antecedentes familiares de enfermedad arterial coronaria, el alto riesgo cardiovascular y el polimorfismo EDN-1 Glu105Glu (rs5369) fueron predictores independientes de síndrome coronario agudo.

En base a los hallazgos mencionados previamente, el objetivo de este estudio es realizar un seguimiento a largo plazo de este grupo de pacientes identificados en el estudio previo realizado en el Instituto Nacional de Cardiología, su correlación con eventos cardiovasculares mayores a largo plazo, morbi-mortalidad e implicaciones pronósticas. Dentro de los objetivos secundarios a evaluar, es analizar en el grupo control de pacientes, si se encuentra algún PSN con efecto protector en cuanto al desarrollo de enfermedad arterial coronaria.

III.- Justificación

Múltiples estudios han demostrado la correlación entre la expresión de niveles de endotelina y óxido nítrico y su relación con la inestabilidad de la placa aterosclerótica. Estos factores genéticos pueden actuar junto con los factores de riesgo clásicos (hipertensión, obesidad, género, edad) para provocar un evento cardiovascular.

La susceptibilidad a enfermedad arterial coronaria es hereditaria en un 40-60%, sin embargo, hasta hace poco tiempo se pudo demostrar el rol de las mutaciones genéticas en la enfermedad arterial coronaria.

La detección rutinaria de mutaciones genéticas es poco probable hasta que ello modifique el tratamiento o prevención de la enfermedad. Estas variantes genéticas de riesgo, deben proporcionar conocimientos fisiopatológicos de la enfermedad, con el objetivo de desarrollar tratamientos novedosos en la prevención y tratamiento de enfermedad arterial coronaria.

Si bien las variantes de riesgo genéticas son predictores menos potentes de enfermedad coronaria comparado con biomarcadores, tienen la ventaja de que no se modifican a lo largo de la vida, y no se ven afectados por la dieta, sexo, edad o medicamentos. Los genes más importantes responsables de la fisiología vascular y la gravedad de las enfermedades coronarias están representados por ET-1 y eNOS.

Teniendo en cuenta el papel destacado de ET-1 y eNOS como reguladores de la función endotelial, los procesos inflamatorios y la fisiología vascular, parecen tener una influencia medible en el desarrollo de la placa aterosclerótica y contribuyen o aumentan la aparición de síndromes coronarios agudos.

En este contexto, el objetivo del estudio, es evaluar la tasa de eventos cardiovasculares mayores a largo plazo, en pacientes mexicanos que presentan mutaciones genéticas y síndromes coronarios agudos.

IV.- Objetivos

Objetivo General:

Evaluar la tasa de eventos cardiovasculares mayores recurrentes en pacientes con antecedentes de síndromes coronarios agudo y mutaciones genéticas de riesgo.

Objetivos Específicos:

Evaluar si existe alguna mutación genética con efecto protector en el desarrollo de eventos cardiovasculares.

V.- Materiales y Métodos

-Diseño del Estudio

Estudio observacional, analítico, cohorte prospectiva.

-Universo, Población y Muestra

Se seleccionó como grupo de casos a 218 pacientes mexicanos con diagnóstico de síndrome coronario agudo (148 hombres, 70 mujeres, edad media 60.4 ± 11.7) referidos al Instituto Nacional de Cardiología. De ellos, se realizó gen tipificación del polimorfismo de un solo nucleótido de EDN-1-974CNA (rs3087459), EDN-1-1394TNG (rs1800541), y EDN-1 Glu105Glu (rs5369) mediante ensayos de genotipado TaqMan con exonucleasa 5' en un sistema de PCR en tiempo real rápido ABI Prism 7900 HT, de acuerdo con las instrucciones del fabricante.

Los síndromes coronarios agudos se diagnosticaron con base en la historia clínica, el examen físico con electrocardiografía, radiografía de tórax, ecocardiografía y angiografía coronaria. El diagnóstico de síndrome coronario agudo se realizó en base a los criterios de la Organización Mundial de la Salud (OMS) y el American Heart Association/ American College of Cardiology (AHA/ACC).

Como grupo control, se seleccionaron 204 pacientes sanos no relacionados con los pacientes del grupo casos (121 mujeres, 83 hombres, edad media 59.4 ± 9.8) los cuales no debían haber presentado previamente síntomas cardiovasculares o diagnóstico previo de enfermedad cardiovascular. Todos los sujetos incluidos fueron emparejados étnicamente, y consideramos como mestizos mexicanos solo a aquellos individuos que, durante tres generaciones, incluida la suya, habían nacido en México. Las características clínicas de la población se ejemplifican en la tabla 1.

-Criterios de Inclusión

- *Pacientes con diagnóstico de síndrome coronario agudo de acuerdo a guías, OMS/ AHA/ ACC
- *Pacientes mestizos mexicanos
- *Pacientes que se hayan sometido a gen tipificación de del polimorfismo de un solo nucleótido de EDN-1-974CNA (rs3087459), EDN-1-1394TNG (rs1800541), y EDN-1 Glu105Glu (rs5369) mediante ensayos de genotipado TaqMan con exonucleasa 5' en un sistema de PCR en tiempo real rápido ABI Prism 7900 HT
- *Pacientes con mutación en polimorfismo de un solo nucleótido de EDN-1-974CNA (rs3087459), EDN-1-1394TNG (rs1800541), y EDN-1 Glu105Glu (rs5369)
- *Pacientes atendidos por síndrome coronario agudo, en el Instituto Nacional de Cardiología
- *Pacientes que acepten firmar consentimiento informado

-Criterios de Exclusión

- *Pacientes con causas no aterotrombóticas de síndromes coronarios agudos (vasoespasmó, disección coronaria, MINOCA, miocarditis, Takotsubo)
- * Pacientes con diagnóstico de síndrome coronario agudo que no fueron sometidos a coronariografía
- *Pacientes con diagnóstico de síndrome coronario agudo que no fueron sometidos a gen tipificación
- *Pacientes con diagnóstico de síndrome coronario agudo en el cual no se detectaron mutaciones de polimorfismos de un solo nucleótido
- *Pacientes con diagnóstico de síndrome coronario agudo de raza diferente a mestizos mexicanos
- *Pacientes que no hayan aceptado firmar consentimiento informado

-Criterios de Eliminación

- *Pérdida del paciente durante el seguimiento
- *Abandono voluntario
- *Pérdida de expediente clínico completo del paciente

-Variable Dependiente

Desarrollo de eventos cardiovasculares mayores, definido de acuerdo a la International Classification of Diseases 10th Revision (ICD) como infarto agudo al miocardio, embolia o muerte cardiovascular.

-Tipo de variable: variable cualitativa nominal

-Variable Independiente

Mutación en polimorfismo de un solo nucleótido de EDN-1-974CNA (rs3087459), EDN-1-1394TNG (rs1800541), y EDN-1 Glu105Glu (rs5369)

-Tipo de variable: cualitativa, dicotómica/ binaria

-Análisis Estadístico

La distribución de variables continuas se evaluará mediante inspección visual de histogramas de frecuencia y con el uso de la prueba de Shapiro-Wilk. Las variables continuas se expresarán como media \pm desviación estándar (DE) o mediana con rango intercuartílico, si siguen una distribución normal o no normal, respectivamente. Las variables continuas se compararán con la prueba T no pareada o la prueba U de Mann-Whitney, mientras que las variables categóricas se compararán con la prueba de chi cuadrado o la prueba exacta de Fisher, según corresponda. Las correlaciones entre variables se realizarán mediante la prueba de Pearson. Todas las variables se probarán en un modelo univariable y luego se ingresarán en el modelo multivariable si el valor de p es $< 0,05$.

-Consideraciones Éticas

De acuerdo con los principios establecidos en la Declaración de Helsinki

y en la Resolución 008430 de Octubre 4 de 1993: y debido a que esta investigación se

consideró como investigación sin riesgo y en cumplimiento con los aspectos mencionados con el Artículo 6 de la presente Resolución, este estudio se desarrollará conforme a los

siguientes criterios:

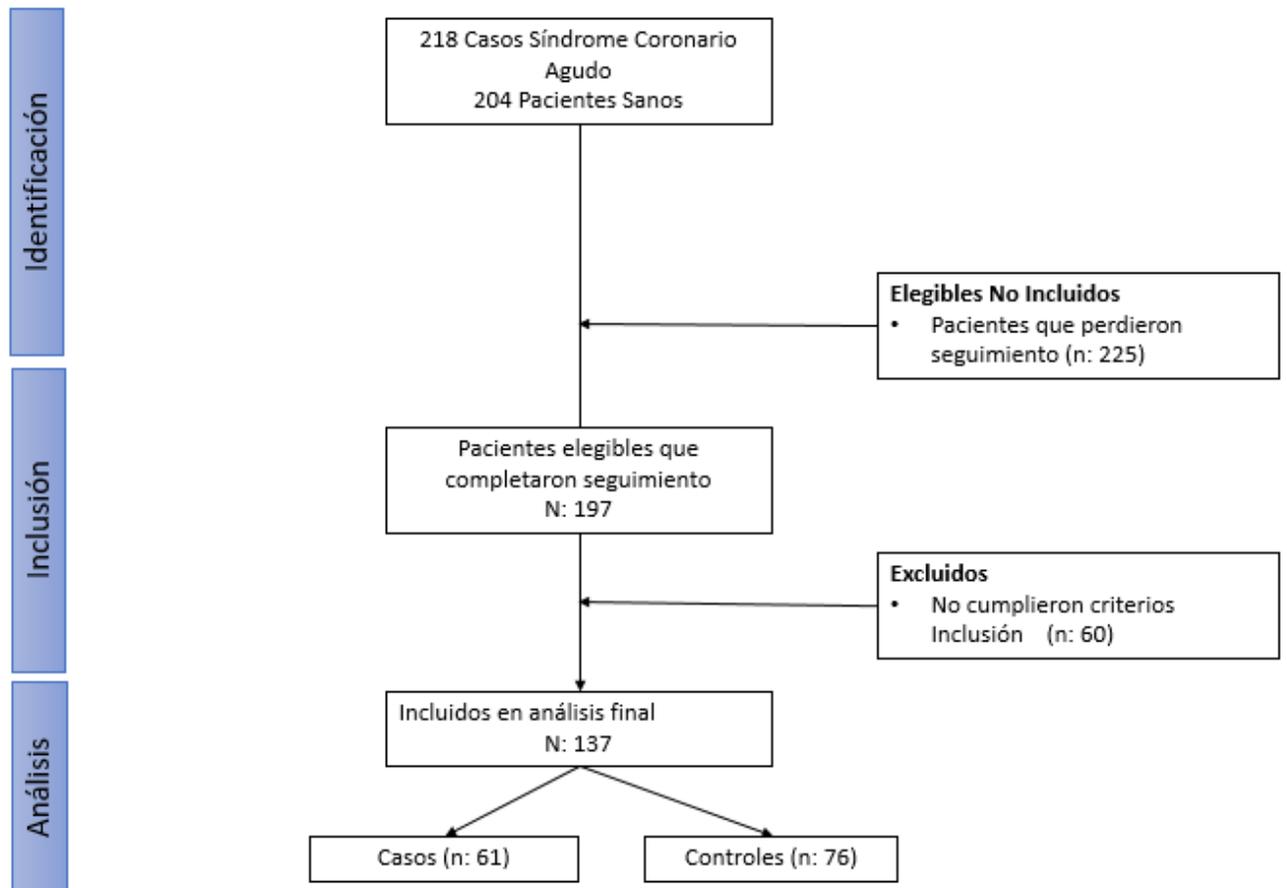
- Ajustar y explicar brevemente los principios éticos que justifican la investigación de acuerdo a una normatividad a nivel internacional y a nivel nacional la Resolución 008430/93.
- Fundamentar si la experimentación se realizó previamente en animales, en laboratorios o en otros hechos científicos.
- Explicar si el conocimiento que se pretende producir no puede obtenerse por otro medio idóneo (fórmulas matemáticas, investigación en animales)
- Expresar claramente los riesgos y las garantías de seguridad que se brindan a los participantes.
- Contar con el Consentimiento Informado y por escrito del sujeto de investigación o su representante legal con las excepciones dispuestas en la Resolución 008430/93
- Relacionar la experiencia de los investigadores y la responsabilidad de una entidad de salud.
- Establecer que la investigación se llevará a cabo cuando se obtenga la autorización: del representante legal de la institución investigadora y de la institución donde se realice la investigación; el Consentimiento Informado de los participantes; y la aprobación del proyecto por parte del Comité de Ética en Investigación de la institución.

Tabla 1 Características Clínicas de los Grupos de Estudio

	Casos (n 218)	Controles (n 204)	p
Edad, años, DS ±	60.39±11.07	58.9±9.85	<0.001
Hombres, n (%)	148 (67)	83 (40)	<0.001
Tabaquismo, n (%)	130 (59)	27 (13)	<0.001
Diabetes Mellitus, n (%)	81 (37)	26 (12)	<0.001
Hipertension, n (%)	131 (60)	85 (41)	<0.001
Dislipidemia, n (%)	133 (61)	111 (54)	0.102
Antecedente familiar ECV,n (%)	118 (25)	14 (6)	<0.001
Obesidad, n (%)	47 (21)	33 (16)	0.277
Grado RCV, n(%)			<0.001
Leve	38 (17)	86 ()	
Moderado	56 (25)	61 (30)	
Alto	124 (56)	57 (28)	
CT, mg/dl, media (IR)	169.0 (138.0-197.0)	175.0 (150-195)	0.220
HDL, mg/dl, media (IR)	40.0 (34.0-47.65)	41.8 (34.0-48.0)	0.360
LDL, mg/dl, media (IR)	93.0 (72.0-117.0)	98.0 (75.2-118.5)	0.269
TG, mg/dl, media (IR)	144.5 (108.6-204.5)	140.5 (104.0-201.5)	0.441

VI.- Resultados

1.- Diagrama Strobe Flow



Análisis Estadístico

Análisis Descriptivo

Para el análisis descriptivo, las variables cualitativas se describen en frecuencia y porcentaje. Las variables cuantitativas se describen en promedio y desviación estándar. Para evaluar diferencias de parámetros entre el grupo caso y el grupo control, se aplicaron prueba de T-de-Student o U-Mann-Whitney en caso de variables continuas y pruebas de Ji-cuadrada en caso de variables categóricas.

Análisis Inferencial

Para estimar el riesgo dependiente de tiempo asociado al los genotipos de estudio para presentar MACE, IAM, EVC y Mortalidad relacionada a ECV al seguimiento, se utilizaron modelos de regresión no ajustada de Cox para estimar el "Hazard Ratio" usando el tiempo de seguimiento como nuestra covariable de tiempo.

Para evaluar la probabilidad de supervivencia al evento, se utilizaron gráficas de Kaplan-Meier comparando el tiempo al evento entre grupos con la prueba de Breslow-Wilcoxon.

Tabla 1: Análisis descriptivo de las características clínicas, bioquímicas y evaluación al seguimiento de la muestra de estudio.

	Grupo de Reclutamiento		
Parámetros	Overall, N = 137 ²	Control, N = 76 ¹	Caso, N = 61 ¹
Edad, (años)	56 (50, 62)	55 (49, 60)	57 (53, 66)
Género, (%)	73 (53%)	56 (74%)	17 (28%)
Índice de Masa Corporal, (kg/mts2)	26.0 (24.2, 28.9)	25.5 (24.0, 27.5)	26.4 (24.8, 31.0)
Categorías de IMC, (%)			
Normal	53 (39%)	32 (42%)	21 (34%)
Sobrepeso	56 (41%)	34 (45%)	22 (36%)
Obesidad	28 (20%)	10 (13%)	18 (30%)
Dislipidemia, (%)	66 (48%)	35 (46%)	31 (51%)
Colesterol, (mg/dl)	172 (151, 196)	170 (152, 195)	176 (150, 197)
HDL-C, (mg/dl)	41 (35, 48)	42 (36, 48)	40 (34, 47)
LDL-C, (mg/dl)	98 (79, 116)	102 (84, 114)	96 (77, 119)
Triglicéridos, (mg/dl)	139 (108, 188)	132 (100, 182)	143 (115, 207)
Hipertensión Arterial, (%)	57 (42%)	27 (36%)	30 (49%)
Diabetes, (%)	27 (20%)	8 (11%)	19 (31%)
Tabaquismo, (%)			
No	70 (51%)	47 (62%)	23 (38%)
Si	45 (33%)	7 (9.2%)	38 (62%)
Exfumador	22 (16%)	22 (29%)	0 (0%)
Ant. Familiar ECV, (%)	36 (26%)	6 (7.9%)	30 (49%)
eNOS 298, (%)			
GG	88 (64%)	50 (66%)	38 (62%)
GT	42 (31%)	22 (29%)	20 (33%)
TT	7 (5.1%)	4 (5.3%)	3 (4.9%)
eNOS-786T/C, (%)			
TT	87 (64%)	51 (67%)	36 (59%)
TC	43 (31%)	21 (28%)	22 (36%)
CC	7 (5.1%)	4 (5.3%)	3 (4.9%)
eNOS-1474T/A, (%)			
TT	84 (61%)	50 (66%)	34 (56%)
TC	47 (34%)	23 (30%)	24 (39%)
CC	6 (4.4%)	3 (3.9%)	3 (4.9%)
ET-1 -974 C/A, (%)			
AA	137 (100%)	76 (100%)	61 (100%)
ET-1 -1394 T/G, (%)			
TT	112 (82%)	64 (84%)	48 (79%)
TG	25 (18%)	12 (16%)	13 (21%)
ET-1 Glu105Glu, (%)			
GG	123 (90%)	72 (95%)	51 (84%)
GA	14 (10%)	4 (5.3%)	10 (16%)
Tiempo de Seguimiento, (Meses)	174 (154, 197)	164 (148, 176)	200 (180, 211)
MACE, (%)			
No	84 (61%)	52 (68%)	32 (52%)
MACE-No Fatal	50 (36%)	21 (28%)	29 (48%)
MACE-Fatal	3 (2.2%)	3 (3.9%)	0 (0%)
IAM, (%)	27 (20%)	5 (6.6%)	22 (36%)
EVC, (%)	8 (5.8%)	5 (6.6%)	3 (4.9%)
Muerte CVD, (%)	21 (15%)	16 (21%)	5 (8.2%)

Parámetros	Overall, N = 137[†]
Edad, (años)	56 (50, 62)
Género, (%)	73 (53%)
Índice de Masa Corporal, (kg/mts ²)	26.0 (24.2, 28.9)
Categorías de IMC, (%)	
Normal	53 (39%)
Sobrepeso	56 (41%)
Obesidad	28 (20%)
Dislipidemia, (%)	66 (48%)
Colesterol, (mg/dl)	172 (151, 196)
HDL-C, (mg/dl)	41 (35, 48)
LDL-C, (mg/dl)	98 (79, 116)
Triglicéridos, (mg/dl)	139 (108, 188)
Hipertensión Arterial, (%)	57 (42%)
Diabetes, (%)	27 (20%)
Tabaquismo, (%)	
No	70 (51%)
Si	45 (33%)
Exfumador	22 (16%)
Ant. Familiar ECV, (%)	36 (26%)
eNOS-298, (%)	
GG	88 (64%)
GT	42 (31%)
TT	7 (5.1%)
eNOS-786T/C, (%)	
TT	87 (64%)
TC	43 (31%)
CC	7 (5.1%)
eNOS-1474T/A, (%)	
TT	84 (61%)
TC	47 (34%)
CC	6 (4.4%)
ET-1 -974 C/A, (%)	
AA	137 (100%)
ET-1 -1394 T/G, (%)	
TT	112 (82%)
TG	25 (18%)
ET-1 Glu105Glu, (%)	
GG	123 (90%)
GA	14 (10%)
Tiempo de Seguimiento, (Meses)	174 (154, 197)
MACE, (%)	
No	84 (61%)
MACE-No Fatal	50 (36%)
MACE-Fatal	3 (2.2%)
IAM, (%)	27 (20%)
EVC, (%)	8 (5.8%)
Muerte CVD, (%)	21 (15%)

Tabla 2: Regresión no ajustada de Cox para evaluar el riesgo asociado a MACE, IAM, EVC y muerte relacionada a ECV en la muestra de estudio. Pie de Tabla: HR = Hazard Ratio, CI = Confidence Interval

Parámetro	MACE			Infarto Agudo al Miocardio			Evento Vascular Cerebral			Muerte Relacionada a ECV	
	HR ¹	95% CI ¹	p-value	HR ¹	95% CI ¹	p-value	HR ¹	95% CI ¹	p-value	HR ¹	95% CI ¹
eNOS-786T/C, (%)											
TT	—	—		—	—		—	—		—	—
TC	1.05	0.60, 1.85	0.9	0.88	0.39, 1.98	0.8	1.11	0.26, 4.67	0.9	1.01	0.41, 2.51
CC	0.00	0.00, Inf	>0.9	0.00	0.00, Inf	>0.9	0.00	0.00, Inf	>0.9	0.00	0.00, Inf
eNOS-1474T/A, (%)											
TT	—	—		—	—		—	—		—	—
TC	1.04	0.59, 1.82	>0.9	0.93	0.42, 2.05	0.9	0.95	0.23, 4.00	>0.9	0.96	0.38, 2.40
CC	0.34	0.05, 2.51	0.3	0.00	0.00, Inf	>0.9	0.00	0.00, Inf	>0.9	0.99	0.13, 7.61
ET-1 -1394 T/G, (%)											
TT	—	—		—	—		—	—		—	—
TG	0.62	0.28, 1.39	0.2	0.86	0.32, 2.33	0.8	0.00	0.00, Inf	>0.9	0.49	0.11, 2.09
ET-1 Glu105Glu, (%)											
GG	—	—		—	—		—	—		—	—
GA	1.85	0.96, 3.59	0.068	3.08	1.32, 7.17	0.009	2.09	0.41, 10.6	0.4	1.19	0.34, 4.12
eNOS 298, (%)											
GG	—	—		—	—		—	—		—	—
GT	1.27	0.72, 2.24	0.4	0.76	0.32, 1.82	0.5	0.77	0.15, 3.85	0.8	2.09	0.89, 4.92
TT	0.00	0.00, Inf	>0.9	0.00	0.00, Inf	>0.9	0.00	0.00, Inf	>0.9	0.00	0.00, Inf

Tabla 3: Regresión no ajustada de Cox para evaluar el riesgo asociado a MACE, IAM, EVC y muerte relacionada a ECV estratificado por el grupo de estudio (caso y control) incluido en la muestra de estudio. Pie de Tabla: HR = Hazard Ratio, CI = Confidence Interval

Parámetro	MACE			Infarto Agudo al Miocardio			Evento Vascular Cerebral			Muerte Relacionada a ECV	
	HR ¹	95% CI ¹	p-value	HR ¹	95% CI ¹	p-value	HR ¹	95% CI ¹	p-value	HR ¹	95% CI ¹
Grupo Control											
eNOS-786T/C, (%)											
TT	—	—		—	—		—	—		—	—
TC	1.71	0.72, 4.08	0.2	0.00	0.00, Inf	>0.9	2.29	0.37, 14.0	0.4	1.47	0.50, 4.34
CC	0.00	0.00, Inf	>0.9	0.00	0.00, Inf	>0.9	0.00	0.00, Inf	>0.9	0.00	0.00, Inf
eNOS-1474T/A, (%)											
TT	—	—		—	—		—	—		—	—
TC	1.17	0.48, 2.89	0.7	0.00	0.00, Inf	>0.9	1.64	0.27, 9.90	0.6	0.95	0.30, 3.03
CC	1.52	0.20, 11.6	0.7	0.00	0.00, Inf	>0.9	0.00	0.00, Inf	>0.9	2.32	0.29, 18.4
ET-1 -1394 T/G, (%)											
TT	—	—		—	—		—	—		—	—
TG	0.86	0.26, 2.92	0.8	0.00	0.00, Inf	>0.9	0.00	0.00, Inf	>0.9	0.88	0.20, 3.91
ET-1 Glu105Glu, (%)											
GG	—	—		—	—		—	—		—	—
GA	6.78	2.22, 20.7	<0.001	23.6	3.31, 169	0.002	8.79	0.90, 85.5	0.061	4.03	0.89, 18.2
eNOS 298, (%)											
GG	—	—		—	—		—	—		—	—
GT	1.70	0.74, 3.90	0.2	0.00	0.00, Inf	>0.9	0.82	0.09, 7.36	0.9	2.06	0.77, 5.55
TT	0.00	0.00, Inf	>0.9	0.00	0.00, Inf	>0.9	0.00	0.00, Inf	>0.9	0.00	0.00, Inf
Grupo de Caso											
eNOS-786T/C, (%)											
TT	—	—		—	—		—	—		—	—
TC	0.96	0.45, 2.03	>0.9	1.08	0.46, 2.54	0.9	0.71	0.06, 7.84	0.8	1.10	0.18, 6.57
CC	0.00	0.00, Inf	>0.9	0.00	0.00, Inf	>0.9	0.00	0.00, Inf	>0.9	0.00	0.00, Inf
eNOS-1474T/A, (%)											
TT	—	—		—	—		—	—		—	—
TC	1.16	0.55, 2.42	0.7	1.19	0.51, 2.79	0.7	0.62	0.06, 6.83	0.7	2.29	0.38, 13.7
CC	0.00	0.00, Inf	>0.9	0.00	0.00, Inf	>0.9	0.00	0.00, Inf	>0.9	0.00	0.00, Inf
ET-1 -1394 T/G, (%)											
TT	—	—		—	—		—	—		—	—
TG	0.57	0.20, 1.68	0.3	1.02	0.37, 2.85	>0.9	0.00	0.00, Inf	>0.9	0.00	0.00, Inf
ET-1 Glu105Glu, (%)											
GG	—	—		—	—		—	—		—	—
GA	1.75	0.75, 4.05	0.2	2.27	0.89, 5.80	0.088	2.12	0.19, 23.5	0.5	0.98	0.11, 9.21
eNOS 298, (%)											
GG	—	—		—	—		—	—		—	—
GT	1.11	0.51, 2.41	0.8	0.94	0.38, 2.36	>0.9	1.07	0.09, 12.2	>0.9	3.34	0.55, 20.2
TT	0.00	0.00, Inf	>0.9	0.00	0.00, Inf	>0.9	0.00	0.00, Inf	>0.9	0.00	0.00, Inf

Figura 1: Gráficas de Kaplan-Meier para evaluar la probabilidad de supervivencia acumulada asociada al gen eNOS-786T/C para el desarrollo de MACE, infarto agudo al miocardio, evento vascular cerebral y muerte asociada a ECV en la muestra de estudio.

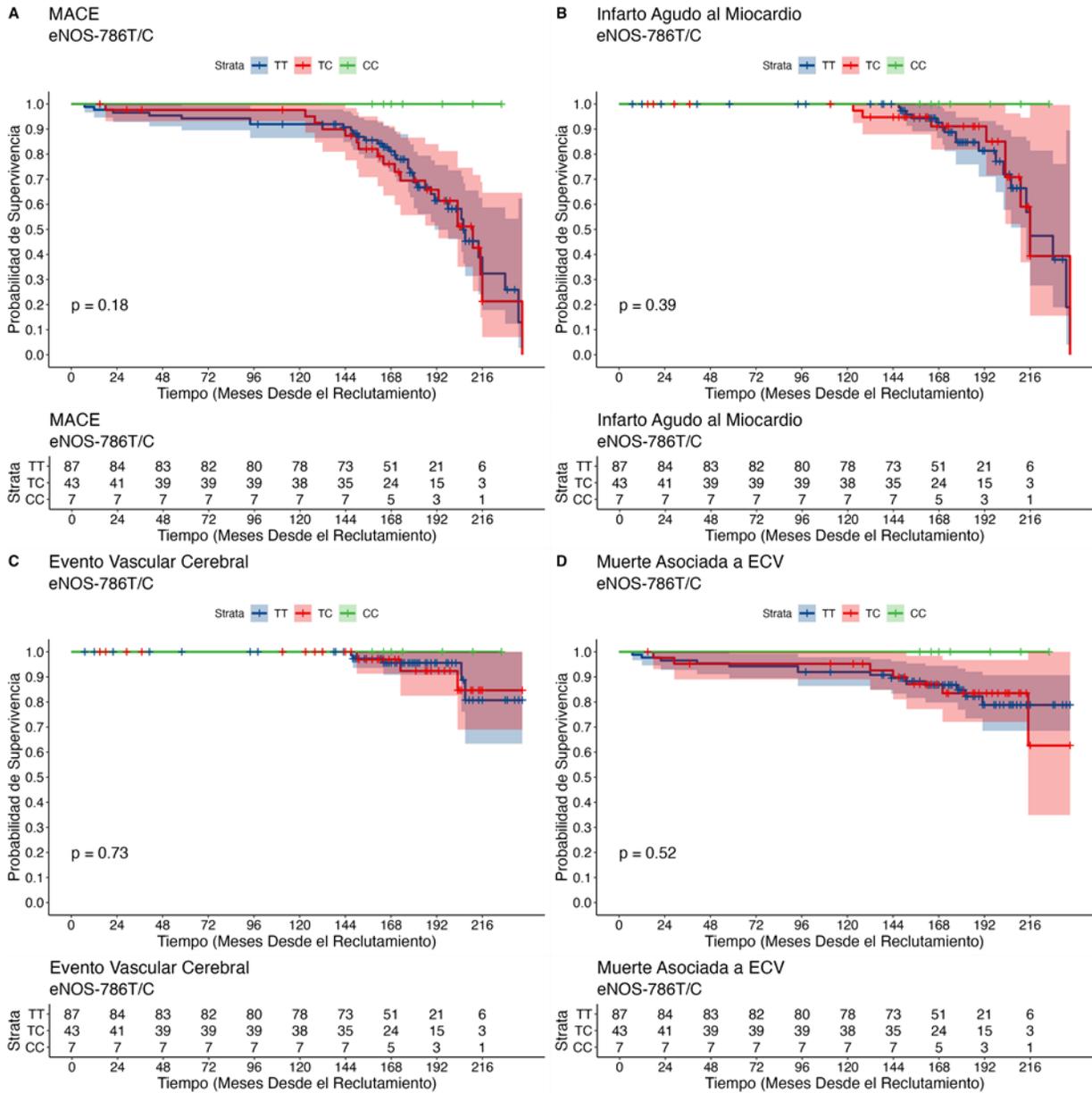


Figura 2: Gráficas de Kaplan-Meier para evaluar la probabilidad de supervivencia acumulada asociada al gen eNOS-1474T/A para el desarrollo de MACE, infarto agudo al miocardio, evento vascular cerebral y muerte asociada a ECV en la muestra de estudio.

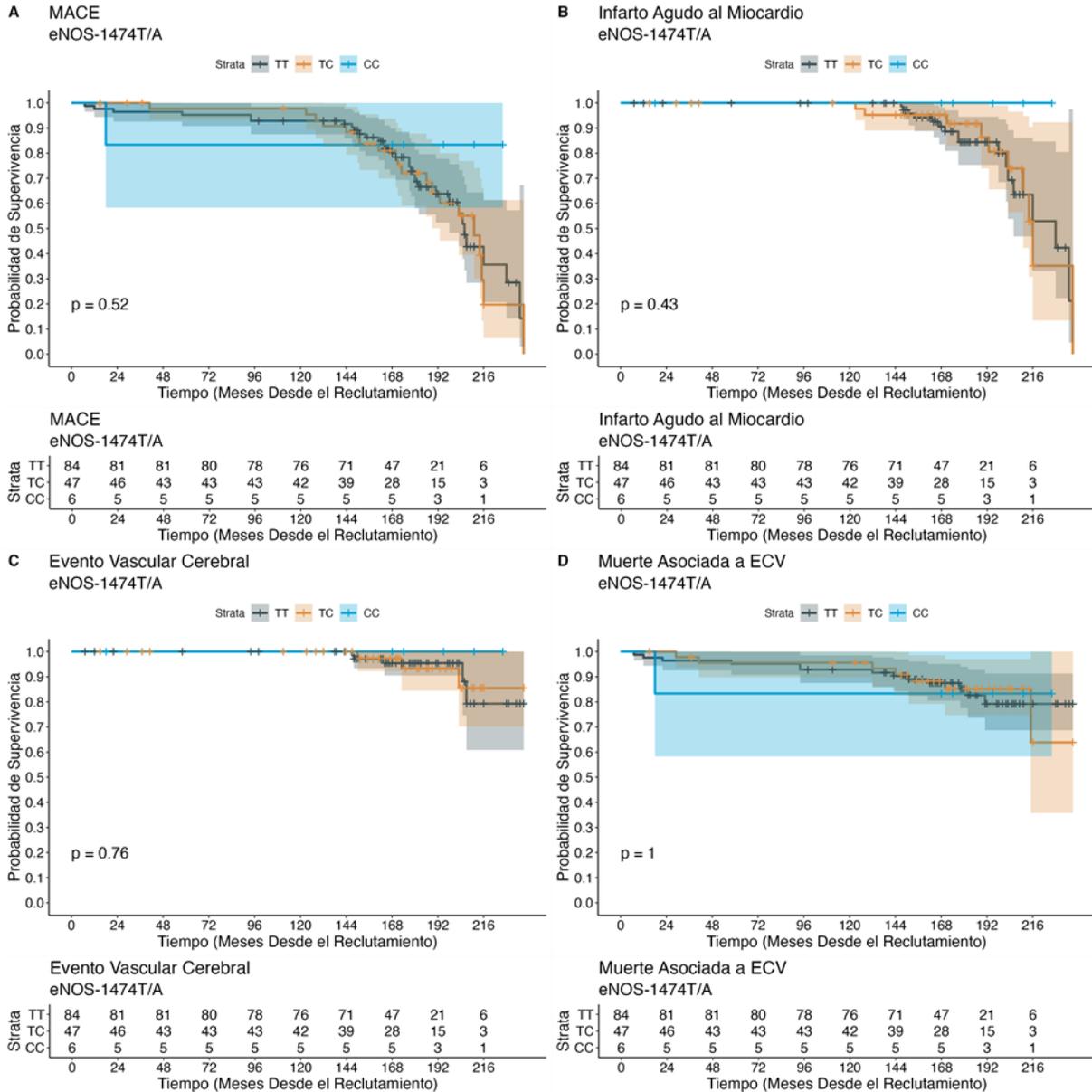
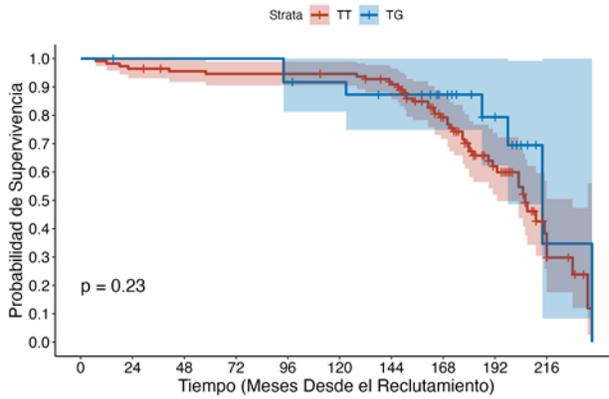


Figura 3: Gráficas de Kaplan-Meier para evaluar la probabilidad de supervivencia acumulada asociada al gen ET-1 -1394 T/G para el desarrollo de MACE, infarto agudo al miocardio, evento vascular cerebral y muerte asociada a ECV en la muestra de estudio.

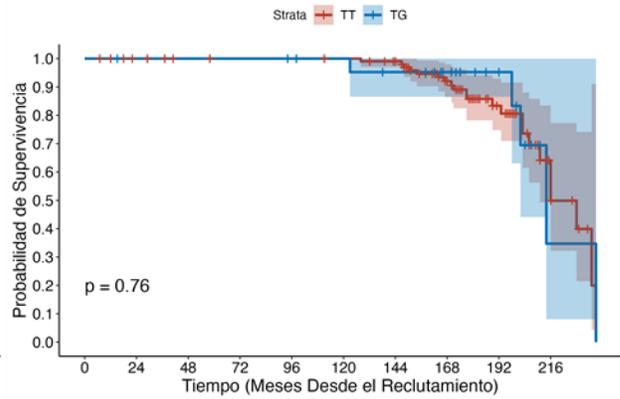
A MACE
ET-1 -1394 T/G



MACE
ET-1 -1394 T/G

Strata	TT	112	108	105	104	104	102	96	65	30	9
TG	25	24	24	24	22	21	19	15	9	1	
		0	24	48	72	96	120	144	168	192	216

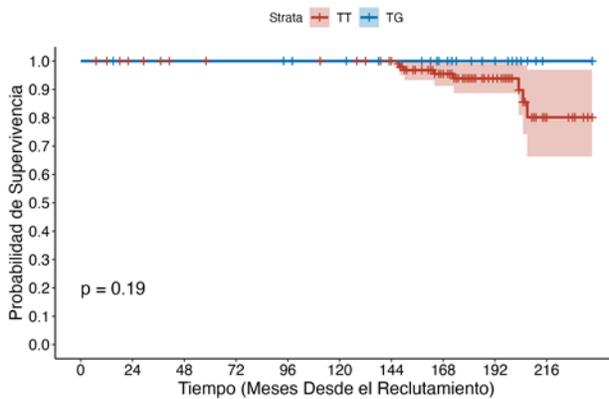
B Infarto Agudo al Miocardio
ET-1 -1394 T/G



Infarto Agudo al Miocardio
ET-1 -1394 T/G

Strata	TT	112	108	105	104	104	102	96	65	30	9
TG	25	24	24	24	22	21	19	15	9	1	
		0	24	48	72	96	120	144	168	192	216

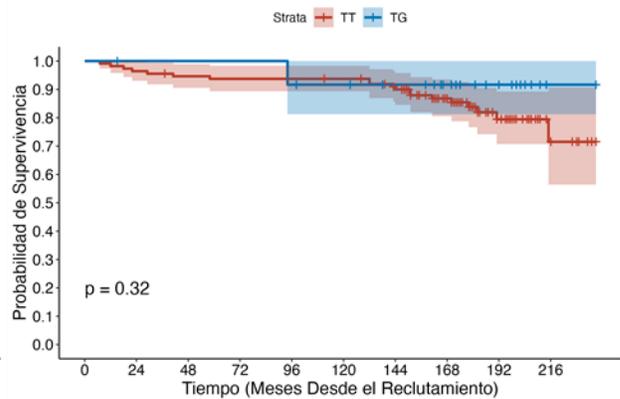
C Evento Vascular Cerebral
ET-1 -1394 T/G



Evento Vascular Cerebral
ET-1 -1394 T/G

Strata	TT	112	108	105	104	104	102	96	65	30	9
TG	25	24	24	24	22	21	19	15	9	1	
		0	24	48	72	96	120	144	168	192	216

D Muerte Asociada a ECV
ET-1 -1394 T/G



Muerte Asociada a ECV
ET-1 -1394 T/G

Strata	TT	112	108	105	104	104	102	96	65	30	9
TG	25	24	24	24	22	21	19	15	9	1	
		0	24	48	72	96	120	144	168	192	216

Figura 4: Gráficas de Kaplan-Meier para evaluar la probabilidad de supervivencia acumulada asociada al gen ET-1 Glu105Glu para el desarrollo de MACE, infarto agudo al miocardio, evento vascular cerebral y muerte asociada a ECV en la muestra de estudio.

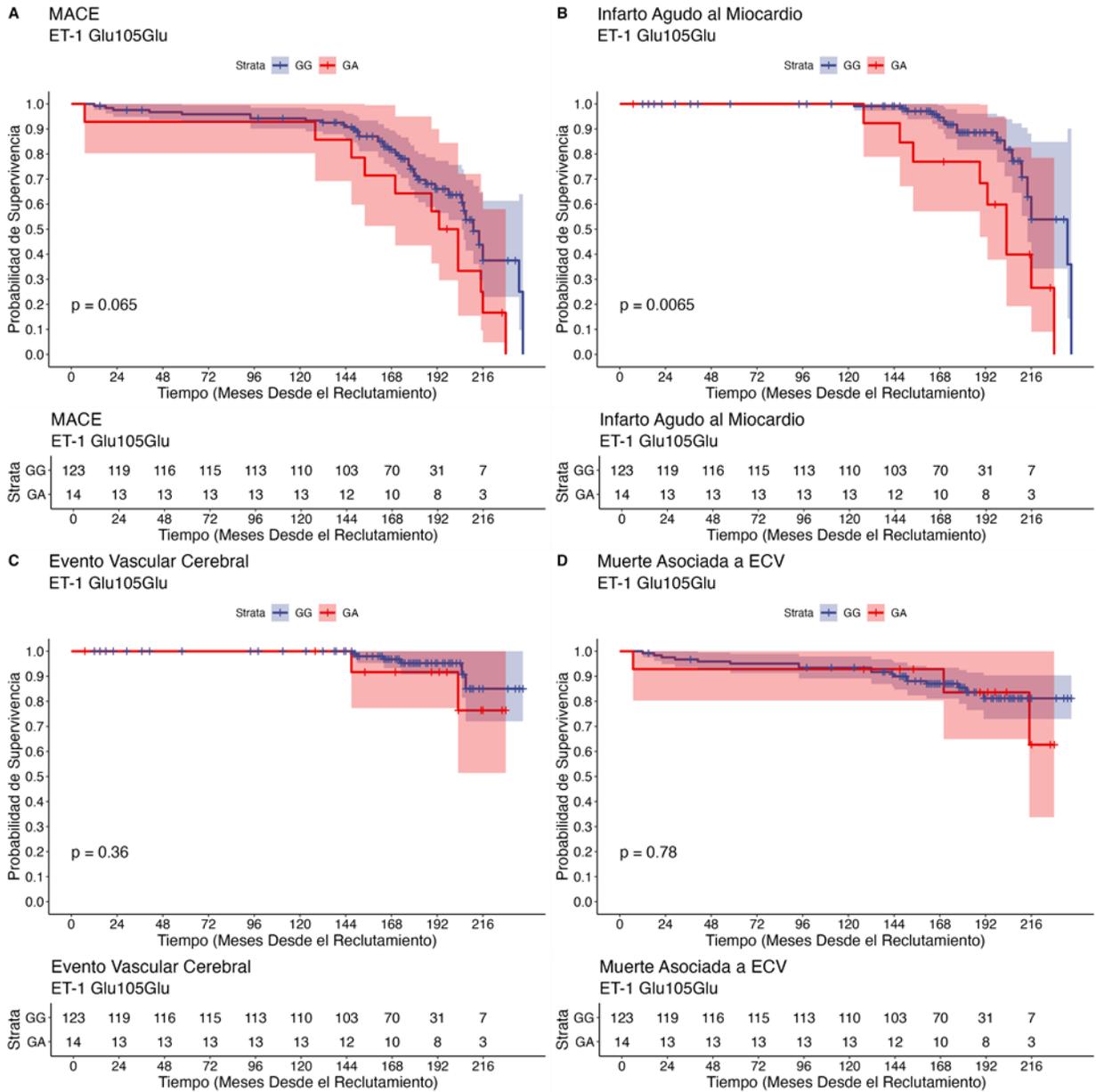
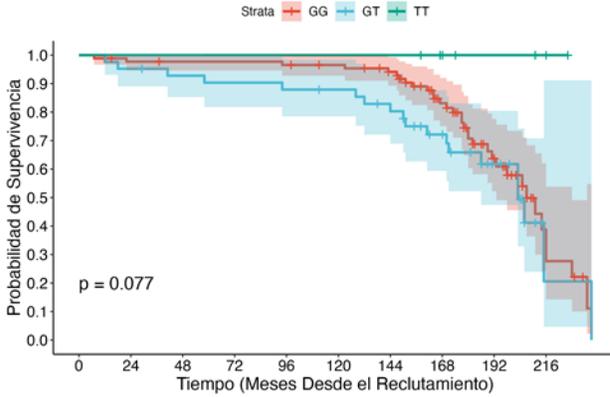


Figura 5: Gráficas de Kaplan-Meier para evaluar la probabilidad de supervivencia acumulada asociada al gen eNOS 298 para el desarrollo de MACE, infarto agudo al miocardio, evento vascular cerebral y muerte asociada a ECV en la muestra de estudio.

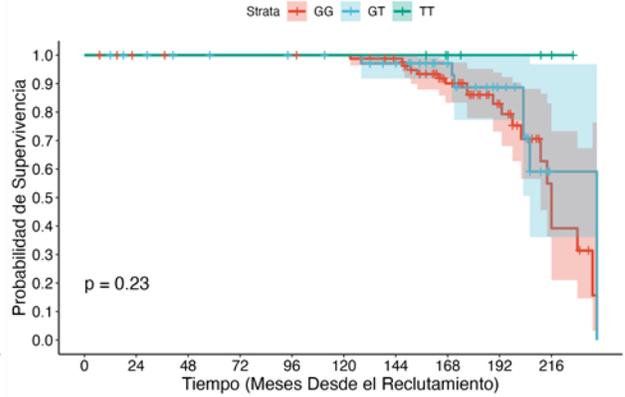
A MACE
eNOS 298



MACE
eNOS 298

Strata	GG	88	85	84	84	83	81	76	51	24	7
GT	42	40	38	37	36	35	32	24	12	1	
TT	7	7	7	7	7	7	7	5	3	2	
		0	24	48	72	96	120	144	168	192	216

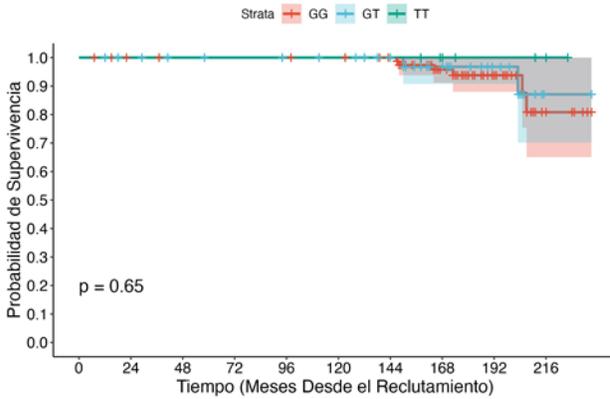
B Infarto Agudo al Miocardio
eNOS 298



Infarto Agudo al Miocardio
eNOS 298

Strata	GG	88	85	84	84	83	81	76	51	24	7
GT	42	40	38	37	36	35	32	24	12	1	
TT	7	7	7	7	7	7	7	5	3	2	
		0	24	48	72	96	120	144	168	192	216

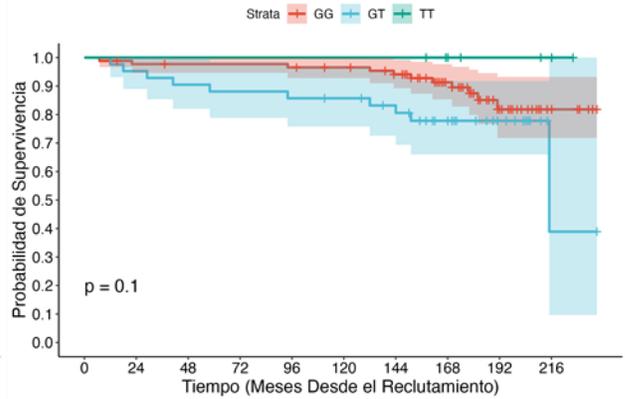
C Evento Vascular Cerebral
eNOS 298



Evento Vascular Cerebral
eNOS 298

Strata	GG	88	85	84	84	83	81	76	51	24	7
GT	42	40	38	37	36	35	32	24	12	1	
TT	7	7	7	7	7	7	7	5	3	2	
		0	24	48	72	96	120	144	168	192	216

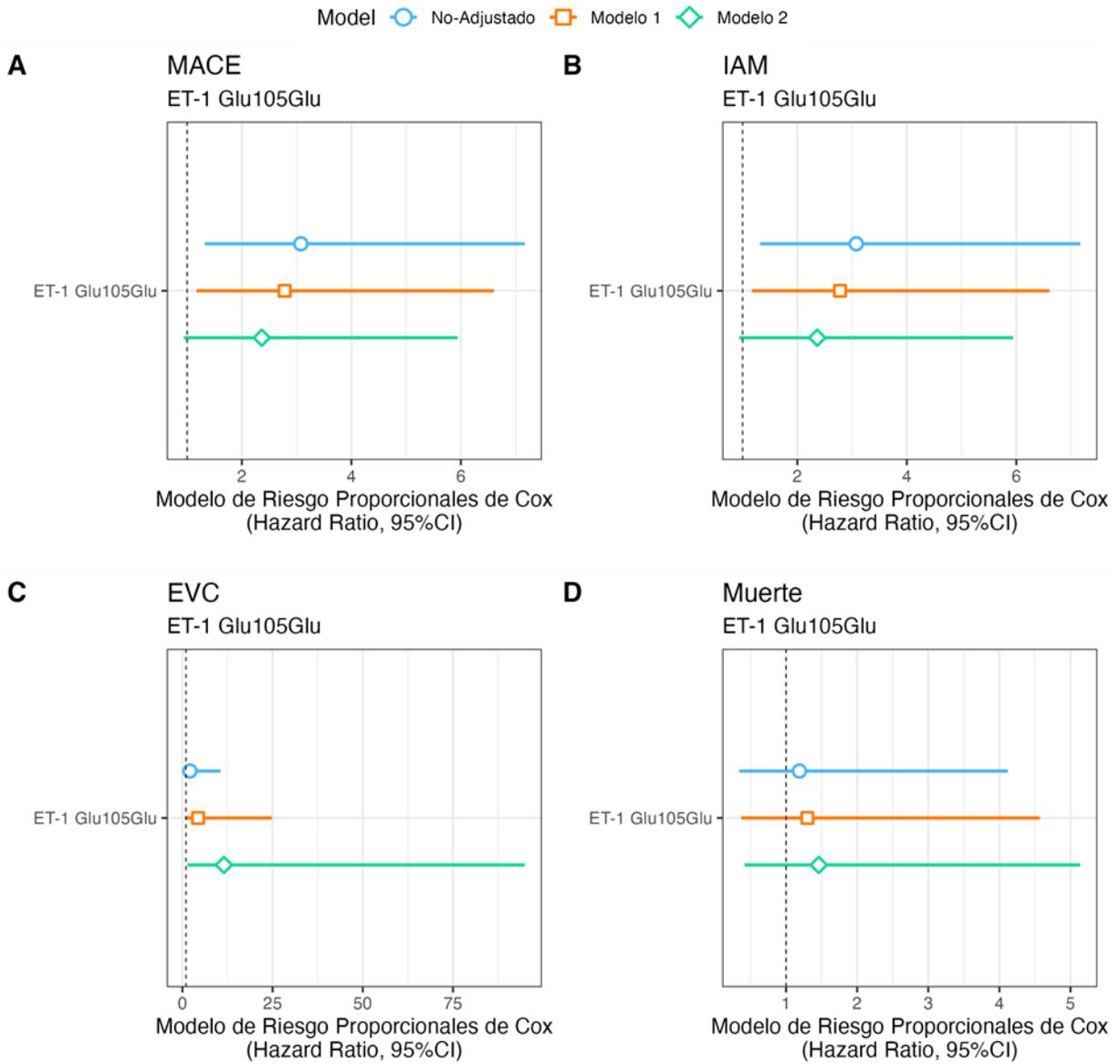
D Muerte Asociada a ECV
eNOS 298



Muerte Asociada a ECV
eNOS 298

Strata	GG	88	85	84	84	83	81	76	51	24	7
GT	42	40	38	37	36	35	32	24	12	1	
TT	7	7	7	7	7	7	7	5	3	2	
		0	24	48	72	96	120	144	168	192	216

Figura 6: Gráficas de árbol para evaluar el riesgo asociado al gen ET-1 Glu105Glu para el desarrollo de MACE, infarto agudo al miocardio, evento vascular cerebral y muerte asociada a ECV en la muestra de estudio. Modelo 1: Ajustado por edad y sexo; Modelo 2: Modelo 1 + Diabetes, hipertensión y tabaquismo.



VII.- Discusión

El presente estudio, se realizó con el objetivo de evaluar la tasa de eventos cardiovasculares mayores recurrentes en pacientes con antecedentes de síndromes coronarios agudos y mutaciones genéticas de riesgo, así como en población sana, sin antecedente de síndromes coronarios previos, pero con mutaciones genéticas consideradas de riesgo.

En el estudio inicial realizado previamente en el Instituto Nacional de Cardiología, se encontró la asociación entre la mutación EDN-1 Glu105Glu (rs5369) y el desarrollo de síndromes coronarios agudos de primera vez, con lo cual se generó la hipótesis que, en pacientes con antecedente de síndrome coronario agudo y dicha mutación, existe mayor riesgo de eventos cardiovasculares mayores recurrentes, así como mayor riesgo de eventos cardiovasculares mayores en pacientes sanos, con dicha mutación.

En la última década, se han realizado múltiples estudios acerca de la relación entre polimorfismo de un solo nucleótido y eventos cardiovasculares mayores, así como en disfunción endotelial.

Los resultados obtenidos en el estudio realizado nos permiten concluir lo siguiente

-En la población estudiada, tanto pacientes con antecedente de síndrome coronario agudo, como en pacientes sanos, se encontró una diferencia estadísticamente significativa en el riesgo para infarto agudo al miocardio en pacientes con el polimorfismo ET-1 Glu105-Glu GA (HR 3.08, IC 95% 1.32, 7.17 p 0.009) por lo que podemos concluir que los pacientes que presentan dicho polimorfismo, ya sea casos o controles, presentan mayor riesgo de desarrollar infarto agudo al miocardio, comparado con población sin ésta mutación. Se encontró, además, una tendencia a la significancia estadística para mayor riesgo de MACE, EVC, Muerte Cardiovascular en los pacientes con la mutación ET-1 Glu105-Glu GA (MACE 0.068, EVC 0.4, MCV 0.8).

-En los pacientes del grupo control se encontró una diferencia estadísticamente significativa en el riesgo para MACE e IAM (MACE 0.001, HR 6.78 IC 95% 2.22,20.7 IAM 0.002, HR 23.6, IC 95% 3.31-169) en los casos con polimorfismo ET-1 Glu105-Glu GA, encontrando además una tendencia a la significancia estadística en el mismo grupo, para muerte cardiovascular y evento vascular cerebral.

En cuanto al grupo de casos, se encontró una tendencia a la significancia estadística en el grupo de pacientes con polimorfismo ET-1 Glu105-Glu GA para mayor riesgo de MACE, IAM, EVC, MCV.

-En cuanto al análisis de probabilidad de supervivencia acumulada asociada a polimorfismo estudiados, se encontró que los pacientes con polimorfismo ET-1 Glu105-Glu GA, tienen menor supervivencia acumulada comparada con población sin ésta mutación, alcanzando la significancia estadística (p 0.0065).

- En el análisis de gráficas de árbol, podemos observar que la asociación entre el polimorfismo y riesgo de infarto agudo al miocardio, se mantiene a pesar de ajuste tanto en el modelo 1 como en el modelo 2, por lo que podemos concluir que la asociación de riesgo entre ésta mutación y el riesgo de presentar infarto agudo al miocardio, se mantiene a pesar de éstas variables confusoras.

VIII.- Conclusiones

Con los resultados obtenidos en este estudio, podemos concluir que existe un mayor riesgo en pacientes con mutación ET-1 Glu105Glu y el desarrollo de infarto agudo al miocardio, tanto en pacientes previamente sanos, como en pacientes con antecedente de síndrome coronario agudo y el riesgo de eventos recurrentes, los cuales alcanzaron la significancia estadística. Podemos concluir, además, que pacientes con esta mutación tienen menor supervivencia acumulada comparada con población sin esta mutación.

Cabe destacar, que dicha asociación persiste a pesar del modelo ajustado para variables confusoras como diabetes, hipertensión arterial y tabaquismo. En cuanto a la metodología, podemos asumir que existe un sesgo importante en el tiempo de seguimiento, ya que el tiempo de seguimiento entre casos y controles presentó diferencia estadísticamente significativa, sin embargo, no se puede parrear la muestra por disminución importante en el número de casos y controles al final del estudio, por lo que aceptamos que esta es una limitante a reconocer.

Estos hallazgos son de utilidad para reconocer a un subgrupo de pacientes que presentan mayor susceptibilidad a presentar eventos cardiovasculares de primera vez o recurrentes, lo cual pudiera contribuir a una detección temprana y oportuna, así como seguimiento estricto en ésta población de riesgo. Si bien, al día de hoy no existe tratamiento específico para pacientes con éstos polimorfismos, es interesante reconocer su asociación para el mejor entendimiento y probable estudio de terapias específicas en esta población específica.

IX.- Referencias

1.- Ford, T. Corcoran, D. Padmanabhan, S. Aman, A. Rocchiccioli, P. Good, R. Mcentegart, M. Genetic dysregulation of endothelin-1 is implicated in coronary microvascular dysfunction. *EHJ*. (2020) 41. 3239–3251. doi:10.1093/eurheartj/ehz915

2.- Li, X. Lin, Y. Zhang, R. Associations between endothelial nitric oxide synthase gene polymorphisms and the risk of coronary artery disease: A systematic review and meta-analysis of 132 case-control studies. *ESC*. (2019). Vol. 26(2) 160–170.

DOI: 10.1177/2047487318780748

3.- Pawlik, A. Blaszczyk, H. Rac, M. Maciejewska-Skrendo, A. Safranow. Dzieziejko, V. NOS3 Gene rs1799983 and rs2070744. Polymorphisms in Patients with Unstable Angina. *JVR*. (2020). 1-4.

DOI: 10.1159/000506160

4.- Yu, J. Wu, X. Ni, J. Zhang, J. Relationship between common eNOS gene polymorphisms and predisposition to coronary artery disease: Evidence from a meta-analysis of 155 published association studies. *Genomics*. (2020) 2452–2458.

<https://doi.org/10.1016/j.ygeno.2020.01.019>

5.- Seyedian, S. Bijanzadeh, M. Ahmadi, F. Hosein, M. Association between Endothelial nitric oxide synthase and Hepatic lipase gene polymorphisms with the risk of coronary artery disease in Southern Iran population – A case control study. *Nucleosides, Nucleotides & Nucleic Acids*. 2021, VOL. 40, NO. 4, 423–433. <https://doi.org/10.1080/15257770.2021.1892130>

6.- Lian, L. Chen, L. Zhou, M. Cai, M. Cheng, J. Chen, Y. You, S. Chen, L. Genetic susceptibility of five tag SNPs in the endothelin-1 (EDN1) gene to coronary artery disease in a Chinese Han population. *Bioscience Reports*. (2018) 38 BSR20171320.

<https://doi.org/10.1042/BSR20171320>

7.- Bosco, E. Hsueh, L. McConeghy, K. Gravenstein, S. Saade, E. Major adverse cardiovascular event definitions used in observational analysis of administrative databases: a systematic review. *BMC*. (2021) 21:241.

<https://doi.org/10.1186/s12874-021-01440-5>

8.- Hirashiki, A. Yamada, Y. Murase, Y. Suzuki, Y. Kataoka, H. Morimoto, Y. Tajka, T. Association of Gene Polymorphisms With Coronary Artery Disease in Low- or High-Risk Subjects Defined by Conventional Risk Factors. *JACC*. Vol. 42, No. 8, 2003.

doi:10.1016/S0735-1097(03)01062-3

9.- Colombo, M. Paradossi. U. Andreassi, M. Botto, N. Manfredi, S. Masetti, S. Biagini, A. Clerico, A. Endothelial Nitric Oxide Synthase Gene Polymorphisms and Risk of Coronary Artery Disease. *Clinical Chemistry*. (2003) 389-395.

10.- Bohm, F. Pernow, J. The importance of endothelin-1 for vascular dysfunction in cardiovascular disease. *Cardiovascular Research*. (2007) 8-18.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.cardiores.2007.06.004>

11.- Topol, E. Smith, J. Plow, E. Wang, Q. Genetic susceptibility to myocardial infarction and coronary artery disease. *Human Molecular Genetics*. 2006, Vol. 15, Review Issue No. 2 R117–R123.

doi:10.1093/hmg/ddl183

12.- Rai, H. Parveen, F. Kumar, S. Kapoor, A. Sinha, N. Association of Endothelial Nitric Oxide Synthase Gene Polymorphisms with Coronary Artery Disease: An Updated Meta-Analysis and Systematic Review. *PLOS*. (2014). Volume 9, Issue 11, 1-18.

doi:10.1371/journal.pone.0113363

13.- Ebrahimi, N. Asadikaram, G. Mohammadi, A. Jahani, Y. Moridi, M. Masoumi, M. The association of endothelin-1 gene polymorphism and its plasma levels with hypertension and coronary atherosclerosis. *Clinical Research*. (2018) 17 (3): 613–620.

<https://doi.org/10.5114/aoms.2019.86770>