



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGÍA "IGNACIO CHAVEZ"

TESIS PARA LA ESPECIALIDAD DE CARDIOLOGÍA :
*ESTUDIO DE DOS POLIMORFISMOS, DEL GEN DE LA ENDOTELINA 1 Y
DEL GEN DEL RECEPTOR DE LA ENDOTELINA 1 EN PACIENTES CON
DIAGNÓSTICO DE SÍNDROME X CARDIACO.*

DR. RODOLFO RIGOBERTO ROBLES DÍAZ

RESIDENTE DE CARDIOLOGÍA DEL INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGÍA "IGNACIO CHAVEZ"

DR. JOSÉ FERNANDO GUADALAJARA BOO

DIRECTOR DE ENSEÑANZA DEL INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGÍA "IGNACIO CHAVEZ"

DR. GILBERTO VARGAS ALARCÓN

DEPARTAMENTO DE FISIOLÓGIA DEL INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGÍA "IGNACIO CHAVEZ"

DR. MARCO ANTONIO PEÑA DUQUE

JEFE DEL SERVICIO DE HEMODINÁMICA DEL INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGÍA IGNACIO CHAVEZ

TLALPÁN, MÉXICO, D.F. 4 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.

*Dedicado a mi amada esposa Elizabeth, mis hijas
Fernanda y Andrea.*

*A mis Padres y Hermanos que nos han apoyado y
comprendido.*

ÍNDICE	PÁGINA
I. PORTADA.....	1
II. AGRADECIMIENTOS.....	2
III. ÍNDICE.....	3
1. TITULO DEL TRABAJO.....	5
2. INTRODUCCIÓN.....	6
3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	7
3.1. OBJETIVOS.....	7
3.2. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.....	7
3.3. JUSTIFICACIÓN.....	8
4. MARCO TEÓRICO.....	9
4.1. SÍNDROME X CARDIACO.....	9
4.2. DIAGNÓSTICO.....	11
4.3. FISIOPATOLOGÍA.....	13
4.4. PRONÓSTICO.....	17
4.5. ENDOTELINAS.....	18
4.6. POLIMORFISMOS.....	20
5. HIPÓTESIS.....	22
5.1. HIPÓTESIS NULA.....	22

ÍNDICE	PÁGINA
6. METODOLOGÍA DE LA INVESTIGACIÓN.....	23
6.1. DISEÑO DEL ESTUDIO.....	23
6.2. SEDE.....	23
6.3. CÁLCULO DE LA MUESTRA.....	23
6.4. CRITERIOS DE INCLUSIÓN.....	24
6.5. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.....	24
6.6. VARIABLES OPERACIONALES.....	25
6.7. MÉTODOS.....	26
7. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	27
8. CONSIDERACIONES ÉTICAS Y LEGALES....	28
9. RESULTADOS.....	29
10.DISCUSIÓN.....	31
11.CONCLUSIONES.....	34
12.BIBLIOGRAFÍA.....	35

1.TITULO DEL TRABAJO.

Estudio de dos polimorfismos, del gen de la endotelina-1 y el gen del receptor de endotelina-1 en pacientes con diagnóstico de síndrome X cardiaco.

2. INTRODUCCIÓN.

El síndrome X cardiaco (SXC) es una entidad patológica la cual en la actualidad se piensa que la etiología es multifactorial.

Existen numerosas teorías que buscan explicar la fisiopatología de dicho fenómeno.

Dentro de las teorías planteadas, se comentan la posible base genética como parte de la etiología del síndrome X cardiaco.

En este estudio se buscará la relación del polimorfismo de la endotelina y del receptor de la endotelina para determinar su papel predisponente o protector en relación a la presencia del síndrome X cardiaco.

3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

Debido a que el síndrome X cardiaco es un padecimiento poco estudiado, es difícil definir si tiene o no una relación genética directa como parte de su etiología, por lo que en este estudio se evaluarán la distribución de dos polimorfismos, un polimorfismo de la endotelina 1 y un polimorfismo del receptor de endotelina 1; de esta manera se establecerá la relación que existe entre estos polimorfismos y el síndrome X cardiaco.

3.1. OBJETIVO.

Establecer el papel de los polimorfismos de la endotelina 1 y de su receptor en la susceptibilidad al desarrollo del síndrome X cardiaco.

3.2. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.

¿ Cual es la relación que existe entre los polimorfismos de la endotelina 1 y de su receptor con el desarrollo del síndrome X cardiaco ?

3.3. JUSTIFICACIÓN.

No existen trabajos realizados en pacientes con síndrome X cardiaco que estudien la relación de los polimorfismos de la endotelina 1 y de su receptor con este padecimiento, por lo que este trabajo es pionero en demostrar la relación del síndrome X cardiaco con dichos polimorfismos.

4. MARCO TEÓRICO.

4.1. SÍNDROME X CARDIACO.

El síndrome X cardiaco se documentó por primera vez en 1967 por Likoff et al, quienes informaron un grupo de 15 mujeres, sin antecedentes de enfermedad previa, con cuadro clínico de angina de pecho, una prueba de esfuerzo positiva para isquemia y coronariografía normal (1).

Tanto Kemp en 1973 como Favaloro L en 1989 definieron al síndrome X cardiaco con los mismos criterios (dolor torácico típico de angina de pecho, una prueba de esfuerzo positiva y arterias coronarias angiográficamente normales. (2,3,4).

En 1985, Cannon y Epstein propusieron el término de angina microvascular, ya que observaron una probable correlación de defectos en la microcirculación coronaria, en relación al estímulo vasoconstrictor, asociado a una capacidad vasodilatadora limitada; propusieron que la disfunción de las arterias prearteriolares intramurales era el origen patogénico de éste síndrome; se ha considerado la posibilidad de un desorden generalizado del músculo liso (5).

El síndrome X cardiaco es una enfermedad multifactorial en la cual se ha propuesto como causa alteraciones de la vasodilatación transitoria a nivel de la microcirculación como la causante de isquemia subendocárdica (4).

Estas consideraciones han hecho creer que el síndrome X cardiaco es debido a una variedad de entidades fisiopatológicas, incluyendo una disfunción microvascular coronaria y un desorden nosiceptivo visceral que causa que éstos pacientes busquen atención médica (6).

El síndrome X cardiaco se han dividido en dos grupos:

- Síndrome X cardiaco típico, són los que no tienen factores de riesgo para disfunción endotelial.
- Síndrome X cardiaco atípico, són los que tienen algún factor de riesgo para disfunción endotelial (hipertensión arterial sistémica, diabetes mellitus, hiperuricemia, tabaquismo ó dislipidemia) (7).

4.2. DIAGNÓSTICO.

Los criterios diagnósticos del síndrome X cardiaco són :

- Dolor torácico típico o atípico de angina de pecho, predominantemente relacionado a esfuerzo físico (7)
- Signos electrocardiográficos de Isquemia en una prueba de esfuerzo o provocados por reto farmacológico (dipiridamol o adenosina) (8)
- Arterias coronarias epicárdicas sin lesiones angiográficas (9).

Existen muchos métodos no invasivos que han sido estudiados en pacientes con síndrome X cardiaco, con los cuales se ha documentado isquemia en el tejido miocárdico

En los pacientes con síndrome X cardiaco se han realizado diferentes estudios de imagen para documentar isquemia, por ejemplo Panting estudió a 20 pacientes con síndrome X cardiaco mediante resonancia magnética de corazón en la cual demostró hipoperfusión subendocárdica; recientemente Lanza et al, documentaron defectos de perfusión miocárdica con resonancia magnética en paciente con síndrome X a los que se les estimuló con dobutamina (10,11,12).

Camici et al midió la perfusión regional miocárdica mediante PET y ^{13}N marcado con amonio en 22 pacientes normotensos con dolor precordial, respuesta electrocardiográfica positiva para isquemia y angiografía coronaria normal, comparados con 15 pacientes control. Los resultados fueron homogéneos en reposo, pero con la administración de dipiridamol, la perfusión miocárdica se incrementó significativamente en pacientes control (13).

En 1992, Celermajer et al utilizó por primera vez un método no invasivo para la evaluación de la disfunción endotelial en arterias periféricas, basado en ultrasonido, en el cual observó los cambios de diámetro de las arterias en respuesta a estímulos, que en condiciones fisiológicas produce un aumento en la liberación de óxido nítrico y vasodilatación (14).

Egashira et al encontraron en los pacientes con angina microvascular, alteraciones de la dilatación mediada por flujo, dependientes del endotelio (acetilcolina) e independientes del endotelio (nitratos) (15).

El ultrasonido Doppler braquial ha demostrado ser eficaz para el estudio de disfunción endotelial en la cual la respuesta dependiente e independiente del endotelio se ha visto alterada principalmente en la dilatación mediada por el flujo y se ha relacionado ampliamente en el síndrome X cardiaco (16).

Aunque existen estudios de gabinete que han demostrado isquemia en los pacientes con síndrome X cardiaco, también hay estudios que no han podido demostrar isquemia mediante la determinación de lactato, saturación de oxígeno y el PH sanguíneo (16,17).

4.3. FISIOPATOLOGÍA.

Esta patología es un proceso multifactorial en el que intervienen como principales mecanismos : 1. Isquemia miocárdica por disfunción microvascular, 2. Disfunción Endotelial, 3. Percepción anormal del dolor a nivel precordial, 4. Deficiencia estrogénica, 5. Disautonomía simpática.

Tanto en pacientes con enfermedad arterial coronaria como en pacientes con SXC se han demostrado dolor de torácico típico y cambios en el segmento ST en respuesta a pruebas de esfuerzo, lo cual ha sido interpretado como criterio de isquemia (18,19,20).

Recientemente la disfunción endotelial de la microcirculación se ha propuesto como uno de los posibles mecanismos etiopatogénicos del síndrome X cardiaco.

Se ha demostrado una reducción en la reserva de flujo coronario, debida a una disminución en la capacidad vasodilatadora principalmente a nivel prearteriolar y resistencias vasculares coronarias mayores, lo cual era explicable por una tendencia a la vasoconstricción en la microvasculatura (21,22).

Cannon propuso como mecanismo de la angina microvascular, una anormal dilatación de los pequeños vasos intramurales prearteriolares de la microvasculatura coronaria (23).

El síndrome X cardiaco se ha asociado a la pérdida de la habilidad del endotelio para liberar sustancias vasoactivas principalmente dilatadoras de la microcirculación. El endotelio regula el tono vasomotor mediante la estimulación de la secreción de factores vasoactivos (24).

La disfunción endotelial implica el deterioro de la vasodilatación y de una serie de extensas anomalías en la integridad y homeostasis del endotelio (24).

La disfunción endotelial puede ser ocasionada por estados de inflamación crónica, con aumento de vasopresores como la endotelina 1, VCAM y disminución de vasodilatadores como el Óxido Nítrico. Esta cascada inflamatoria condiciona un estado procoagulante en la superficie endotelial y de la actividad vascular motora anormal (25,26).

Las endotelinas (ET) y el óxido nítrico (ON) tienen un papel muy importante en la disfunción endotelial, ya que existe una reducida disponibilidad del óxido nítrico y un incremento de la endotelina 1 (27,28).

Estas moléculas són las responsables de las alteraciones del flujo coronario en los pacientes con angina microvascular (28).

Se ha demostrado que la concentración media de endotelina en sangre es más elevada en pacientes con síndrome X cardíaco (29), también en un grupo de mujeres con síndrome X cardíaco se demostró que quienes tenían niveles más elevados de endotelina 1 presentaban menor descenso de la resistencia vascular coronaria durante la estimulación atrial (30).

Cox et al demostró en pacientes con síndrome X cardíaco una relación inversa entre los niveles de endotelina 1 y el umbral de percepción al dolor (31), lo cual está en relación con las anomalías a la percepción del dolor en estos pacientes que es condicionado por el incremento del potasio y adenosina en el intersticio cardíaco. Es conocido que la adenosina tiene propiedades vasodilatadores y nociceptivas (32).

Cuando existe isquemia por constricción anormal de los vasos prearteriolares, existe una liberación compensadora de adenosina distalmente, con una subsecuente fuga de potasio al espacio intersticial que puede causar dolor torácico y alteraciones del segmento ST (30).

Los estrógenos poseen propiedades vasoactivas y su deficiencia se ha asociado a inestabilidad vasomotora. La terapia hormonal produce normalización de la reserva vasodilatadora cutánea periférica en pacientes con síndrome X cardíaco y mejora la función endotelial medida a través del grado de vasodilatación dependiente del endotelio; esta terapia se le ha relacionado también con una disminución de la producción de adenosina, lo cual disminuye la sensibilidad al dolor. (32-36).

En el síndrome X cardíaco existe hiperactividad del sistema nervioso simpático en el sistema cardiovascular, con aumento de la frecuencia cardíaca y vasoconstricción a nivel de arterias epicárdicas e intramiocárdicas que condiciona alteraciones entre el aporte y demanda de oxígeno al miocardio (37). Lanza et al estudió a 12 pacientes con síndrome X cardíaco en los que evaluó la función nerviosa adrenérgica cardíaca mediante 123 metaiodobenzylguanidina. Encontró que en este tipo de pacientes existen defectos en la captación del trazador, concluyendo que cursan con disfunción parasimpática, quizá por aumento de norepinefrina circulante, la cual condiciona vasoconstricción a nivel de la microcirculación, lo que a su vez disminuye el flujo intracoronario y finalmente causa isquemia manifestada por angina (37). Giusse et al demostró mediante pletismografía de sensibilidad barorefleja una disfunción parasimpática en algunos pacientes con síndrome X cardíaco (38).

4.8. PRONÓSTICO.

En el National Heart, Lung, and blood Institute se realizó el estudio Women's Ischemia Síndrome Evaluation (WISE) en el cual se documentó que la mujer sin enfermedad coronaria obstructiva con evidencia de isquemia miocárdica (Prueba de esfuerzo positiva para isquemia ó alteraciones en la perfusión miocárdica) tenían un peor pronóstico comparadas con mujeres sin enfermedad obstructiva coronaria (18).

Una reciente investigación de 42 mujeres demostró que el 30% de aquellas con dolor torácico, angiografías normales y disfunción endotelial importante desarrolló enfermedad coronaria durante los 10 años de seguimiento (8).

Un estudio de 163 pacientes con coronariografía normal y función endotelial anormal tuvieron una tasa de eventos mayores hasta del 14% comparados con sujetos sanos, que incluían muerte súbita, infarto agudo al miocardio, falla cardiaca congestiva, ó accidente vascular cerebral (21).

4.5. ENDOTELINAS.

La endotelina es un péptido constituido de 21 aminoácidos, tiene un efecto fisiológico como potente vasoconstrictor, aproximadamente unas 20 veces mayor que la angiotensina II. Cuenta con tres isoformas: endotelina-1, endotelina-2 y endotelina-3 (39).

Las endotelinas actúan sobre dos tipos de receptores (receptor A y receptor B), que se ubican en el endotelio. El receptor A se encuentra en el músculo liso y es el mediador del efecto vasoconstrictor, presor y mitogénico de la endotelina-1. El receptor B que se encuentra en los endotelios, produce liberación de óxido nítrico y prostaciclina. Ambos receptores tienen efectos antagónicos, es decir el receptor A tiene la función de vasoconstricción y estimulación para la producción continua de endotelina y el receptor B que tiene función de disminuir la elaboración de endotelina (40).

Los estudios realizados a las endotelinas han demostrado estar relacionadas con patologías en las cuales el vasoespasmo es parte importante de la fisiopatología, como son : hipertensión arterial pulmonar primaria, hipertensión arterial en obesos, angina e infarto al miocardio, así como predicción de supervivencia en pacientes con cardiomiopatía dilatada, y enfermedad cerebral de pequeños vasos (41).

En sujetos sanos en reposo los niveles de endotelina han sido similares en comparación con los pacientes con síndrome X cardiaco. En algunos estudios se ha documentado aumento de la endotelina -1 en pacientes con síndrome X cardiaco, en situaciones de estrés físico, metabólico, mental o farmacológico (42).

Michelakakis et al demostró un aumento significativo de la endotelina-1 en pacientes con síndrome X cardiaco sometidos a una prueba de esfuerzo en banda durante la fase de esfuerzo máximo en comparación con controles sanos en los que hubo una marcada disminución de endotelina-1 durante el esfuerzo (43).

Giovamvattista et al demostró niveles normales de endotelina en sujetos sanos comparados con pacientes con síndrome X cardiaco que posteriormente fueron sometidos a una prueba de intolerancia a la glucosa demostrando un aumento significativo en la endotelina -1 en los pacientes con síndrome X cardiaco (44).

4.6. POLIMORFISMOS.

El polimorfismo genético hace referencia a la existencia en una [población](#) de múltiples [alelos](#) de un [gen](#). Es decir, un polimorfismo es una variación en la secuencia de un lugar determinado del [ADN](#) entre los individuos de una población (45).

Aquellos polimorfismos que afectan a la secuencia codificante o reguladora y que producen cambios importantes en la estructura de la proteína o en el mecanismo de regulación de la expresión, pueden traducirse en diferentes [fenotipos](#) (45).

Un polimorfismo puede consistir en la sustitución de una simple [base nitrogenada](#) o puede ser más complicado (46).

Los resultados de Ormezzano et al demostraron que las endotelinas están relacionadas con la regulación barorrefleja, al encontrar principalmente que el polimorfismo EDRNA/C+1222T asociado al receptor en la endotelina "A" de la endotelina 1 tenía relación en pacientes hipertensos con disminución de la sensibilidad barorrefleja (46).

Otro hallazgo importante que se ha demostrado es la relación del polimorfismo de endotelina 1 (ET-1 Lis198Asn) a las siguientes patologías : insuficiencia cardiaca, reactividad vasoconstrictora al estrés, hipertensión arterial sistémica (47).

Debido a los hallazgos comentados previamente se considera que los niveles de endotelinas y su asociación con algunos polimorfismos pueden estar relacionadas con la fisiopatología del síndrome X cardiaco (47).

5. HIPÓTESIS.

El polimorfismo de la endotelina-1 (Lis198Asn) y el polimorfismo del receptor de la endotelina-1 (G231A) tienen un papel muy importante como factores relacionados con la etiología de los pacientes con diagnóstico de síndrome X cardíaco

5.1. HIPOTESIS NULA.

Los polimorfismos de la endotelina 1 (Lis198Asn) y del receptor de la endotelina 1 (G231A) no se asocian con el desarrollo del Síndrome X Cardíaco.

6. METODOLOGÍA DE LA INVESTIGACIÓN.

6.1. DISEÑO DEL ESTUDIO.

Es un estudio de casos y controles.

Tipo comparativo, observacional, transversal y prolectivo.

6.2. SEDE.

Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chavez".

Grupo de Estudio de la Genómica y proteínómica fisiológica y cardiovascular.

6.3. CALCULO DE LA MUESTRA.

Este es un estudio piloto en el que por primera vez se determina la distribución de los polimorfismos de la endotelina 1 y de su receptor en una población de pacientes con síndrome X cardiaco, en la cual no se conoce la prevalencia exacta.

6.4. CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- 1.- Historia de dolor precordial típico o atípico de angina de pecho.
- 2.- Prueba de esfuerzo positiva, ya sea con esfuerzo físico y/o con reto farmacológico (dipiridamol o adenosina).
- 3.- Angiografía coronaria o angiotomografía sin evidencia de lesiones coronarias epicárdicas.

6.5. CRITERIOS DE EXCLUSION.

- 1.- Angiografía coronaria con lesiones coronarias epicárdicas.
- 2.- Angiotomografía con lesiones coronarias.
- 3.- Cardiopatía valvular mitral, tricuspídea y/o aórtica de grado moderada a severa.
- 4.- Hipertensión arterial pulmonar moderada a severa.
- 5.- Miocardiopatías.

6.6. VARIABLES OPERACIONALES.

1.- Síndrome X cardiaco.- paciente con una prueba de esfuerzo positiva para isquemia con un estudio de angiografía coronaria ó angiotomografía normal.

2.- Prueba de esfuerzo positiva a isquemia.- depresión de 2mms del segmento ST rectificadada ó descendente, por una duración mínima de 80 milisegundos en dos o más derivaciones contiguas.

3.- Coronariografía normal.- estudio en el que no se identificaron lesiones ateroscleróticas en cualquiera de los segmentos de las arterias coronarias epicàrdicas.

5.- Angiotomografía normal.- estudio en el que no se identificaron lesiones ateroscleróticas en cualquiera de los segmentos de las arterias coronarias.

6.- Endotelinas.- es un potente vasoconstrictor y estimulante del crecimiento del musculo liso, sintetizado en el endotelio vascular.

7.- Polimorfismos.- población de múltiples alelos de un gen. Es una variación en la secuencia de un lugar determinado del ADN entre los individuos de una población.

6.7. MÉTODOS.

Se realizó un estudio de casos y controles, en el cual los pacientes cumplieron con los criterios de inclusión. Se les realizó historia clínica y examen físico a todos los pacientes y controles. Los estudios de cateterismo cardiaco fueron revisados por un experto, quien estaba cegado a los diagnósticos.

Los integrantes del estudio fueron citados en ayuno de 12hrs para la toma de muestra sanguínea para el estudio genético del polimorfismo de la Endotelina 1 y del polimorfismo del receptor de la endotelina 1.

El DNA genómico de los 32 pacientes con síndrome X cardiaco y de sus 36 casos sanos fué extraído de una muestra de sangre periférica usando técnicas estándar (17). Los polimorfismos se determinaron por medio de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) utilizando iniciadores específicos de secuencia (SSP). Los iniciadores usados fueron 3'-CATAACGCTCTCTGGAGGGC/A-5' y 3'-CTTCACACCTGCTTATGAGAGT-3' para el polimorfismo de la endotelina (Lis198Asn) y los iniciadores 3'-CTTCCCCGGCTTCAGAAAACC/T-5' y 3'-GTGCACTGAAGGACTCCAAG.5' para el polimorfismo del receptor de la endotelina (6-231 A) (48).

7. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

Las diferencias entre los grupos fueron comparados usando una prueba de t-Student de dos grupos pareados para las variables con una distribución gaussiana normal así como para muestras independientes. La proporción de comparaciones fué basada en una distribución binomial.

Las frecuencias de los alelos y genotipos de los receptores de la endotelina G231 y el polimorfismo de la endotelina Lis198Asn fueron obtenidos por conteo directo.

La distribución de los polimorfismos en los pacientes y los controles sanos fue evaluada con la prueba de chi-cuadrada de Mantel-Haenszel. Los valores de p fueron corregidos mediante la multiplicación del número de comparaciones y fue considerado significativo cuando la p fué <0.05 . El riesgo relativo con un intervalo de confianza (IC) de 95% fue calculado como razón de momios (RM) de acuerdo al método de Woolf (49).

8. CONSIDERACIONES ÉTICAS Y LEGALES.

A todos los pacientes y controles sanos se les explicó de manera extensa el protocolo de investigación y firmaron un consentimiento informado.

9. RESULTADOS.

La distribución de los genotipos de la endotelina Lis198Asn (G5665T) y del receptor de endotelina 1 (G231A) en los pacientes con síndrome X cardíaco y en los casos controles sanos es mostrado en la tabla 4.

Los pacientes con síndrome X cardíaco mostraron una frecuencia disminuida del genotipo de la endotelina 198Lis/Lis(GG) cuando fué comparado con los controles (**p = 0.035, RM = 0.29, 95% IC = 0.099-0.86**).

La distribución de los genotipos del polimorfismo G231A del receptor de la endotelina fué similar en los pacientes con síndrome X cardíaco y los controles sanos.

Tabla 4. Polimorfismos en pacientes con SXC y en controles sanos.

G5665T(Lis198Asn)	SXC (n=31)	Controles (n=36)	Valor P	RM	IC 95%
GG vs GT + TT	17 (54.8)	29 (80.6)	0.035	0.29	0.099-0.86
GT vs GG + TT	10 (32.3)	5 (13.9)	0.07	2.95	0.77-11.7
TT vs GG + GT	4 (12.9)	2 (5.6)	0.29	2.52	0.35-21.6
G231A	SXC (n=26)	Controles (n=36)	Valor P	RM	IC 95%
AA vs GA + GG	3 (11.5)	6 (16.7)	0.57	0.65	0.11-3.42
GA vs AA + GG	6 (23.1)	10 (27.8)	0.67	0.78	0.21-2.88
GG vs AA + GA	17 (65.4)	20 (55.6)	0.43	1.51	0.47-4.89

RM: Razón de momios IC: Intervalo de confianza

10. DISCUSION.

El papel de la endotelina 1 y de sus receptores en la patogénesis de las enfermedades cardiovasculares esta soportado por varias lineas de evidencia, se le ha relacionado principalmente con patologías en las cuales existe cierto grado de espasmo de los vasos (45).

En el presente estudio se analizaron 2 polimorfismos; uno de la endotelina 1 (Lis198Asn-G5665T) y el otro, el del receptor de la endotelina 1 (G231A) en pacientes con síndrome X cardiaco. Buhler y cols encontraron que los portadores de al menos una copia del alelo T del polimorfismo G5665T de la endotelina estaba en relación con un riesgo alto de enfermedad arterial coronaria, particularmente en hombres (46), esto contrasta con nuestros resultados ya que se obtuvo que los pacientes con SXC tienen una disminución estadísticamente significativa del polimorfismo mencionado y nos puede hablar de que són dos enfermedades con fisiopatología deferentes.

En nuestro estudio, fué evidente una disminución en la frecuencia del genotipo ET-5665 G/G (Lis/Lis) de la endotelina 1 en los pacientes con síndrome X cardiaco, sugiriendo un papel protector de estos genotipos en esta patología.

Recientemente un análisis genético de 103 genes candidatos para enfermedad arterial coronaria revela una importante asociación del polimorfismo Lis198Asn de la endotelina con los niveles del colesterol HDL, corroborando la importancia de estos polimorfismos en el desarrollo de la enfermedad arterial coronaria (50). Esto se relaciona con el hecho de que el colesterol HDL estimula la liberación de óxido nítrico y con esto mejora la dilatación vascular (31) y en los pacientes con SXC esta disminuido el polimorfismo, por lo tanto el colesterol HDL y por lo tanto podrá existir isquemia miocárdica.

Telgmann y cols, informaron que los individuos portadores de alguno de los alelos del receptor G-231A de la endotelina 1, tuvieron valores más bajos de presión intraaórtica sistólica y diastólica comparado con los no portadores (51).

En nuestro estudio no se encontró ninguna asociación con este polimorfismo, sugiriendo que el polimorfismo G231A no esta asociado con el síndrome X cardiaco.

Es importante mencionar que las limitaciones de este estudio se observan desde el diagnóstico, ya que esta patología no esta completamente estudiada y existe mucha controversia sobre la real etiología y su fisiopatología.

En cuanto a los estudios de angiocardiografía de las arterias coronarias, estas fueron revisadas por un experto en hemodinámica quien descartó lesiones coronarias, pero se sabe que en la actualidad para tener la certeza de la normalidad de la vasculatura coronaria y asegurar que no hay placas con remodelación positiva se requiere realizar un ultrasonido intravascular coronario, ya que al existir lesiones coronarias a pesar de estas no ser significativas, si serían las causantes de la disfunción endotelial y eventualmente de isquemia miocárdica (5, 9).

Este es el primer trabajo en el que se estudian el papel de la endotelina 1 y sus polimorfismos en el riesgo de desarrollo del síndrome X cardiaco; aunque nuestros resultados muestran significancia estadística, estos són preliminares y debido a las limitaciones que exhibe este estudio es necesario realizar estudios en síndrome X incluyendo pacientes con los criterios de inclusión y normalidad angiográfica y ultrasonográfica de las arterias coronarias y así conocer realmente si este polimorfismo influye en este padecimiento.

11. CONCLUSIONES.

La distribución que se demostró del polimorfismo de la endotelina 1 (Lis198Asn) en pacientes con síndrome X cardíaco y en controles sanos sugiere una base genética de este síndrome.

Nuestros resultados sugieren que el genotipo del polimorfismo de la endotelina 1 (198 Lis/Lis GG) está asociado con el riesgo de desarrollar síndrome X cardíaco, jugando básicamente un papel protector para la patología.

12. BIBLIOGRAFÍA.

- 1.- Likoff W, Segal BL, Kasparian H: Paradox of normal selective coronary arteriograms in patients considered to have unmistakable coronary heart disease. *N Eng J Med* 1967;276:1063-66.
- 2.- Kemp HG. Left ventricular function in patients with anginal syndrome and normal coronary arteriograms. *Am J Cardiol* 1973; 32: 75-376.
- 3.- Favararo L, Masimi F, Maffei M. Syndrome X recenti. *Prog Med* 1989;80:281-5.
- 4.- Kemp HG, Kronmal RA, Vlietstra RE, Frye RL. Seven years survival of patients with normal or near normal coronary arteriograms: a CASS registry study. *J Am Coll Cardiol* 1986; 7: 479-483.
- 5.- Cannon RO, Epstein SE. "Microvascular angina" as a cause of chest pain with angiographically normal coronary arteries, *Am J Cardiol* 1988;61:1338-43.
- 6.- Lanza GA. Cardiac Syndrome X: a critical overview and future perspectives. *Heart* 2007;93: 159-66.
- 7.- Kemp HG. Syndrome X revisited. *J Am Coll Cardiol* 1991;17: 507-508.
- 8.- Proudfit WL, Shirley EK, Sones FM. Selective cine coronary arteriography correlation with clinical findings in 1000 patients. *Circulation* 1966;33: 901-910.
- 9.- Grossman`s Cardiac Catheterization, Angiography, and Intervention. Seventh Edition. 2006. Chapter 11. Pg 187-90.
- 10.- Panting JR, Gatehouse P. Abnormal subendocardial perfusion in cardiac syndrome X detected by cardiovascular magnetic resonance imaging. *N Engl J Med* 2002;346:1948-53.

- 11.- Lanza GA, Buffon A, Sestito A, et al. Relation between stress-induced myocardial perfusion defects on cardiovascular magnetic resonance and coronary microvascular dysfunction in patients with cardiac syndrome X. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:466-72.
- 12.- Vermeltfoort IA, Bondarenko O, Raijmakers PG, et al. Is subendocardial ischaemia present in patients with chest pain and normal coronary angiograms ?. A cardiovascular MR study. *Eur Heart J* 2007;28:1554-8.
- 13.- Camici P, Marraccinnyi P, Lorenzoni R et al. Coronary hemodynamic and myocardial metabolism in patients with syndrome X: response to pacing stress. *J Am Coll Cardiol* 1991; 17: 1461-1470.
- 14.- Celermajer DS, Sorensen KE, Gooch VM et al. [Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis.](#) *The Lancet*, 7 November 1992; 340 (8828). Pg 1111-1115.
- 15.- Egashira K, Inou T, Hirooka Y et al. Evidence of impaired endothelium-dependent coronary vasodilatation in patients with angina pectoris and normal coronary angiograms. *N Engl J Med* 1993; 328: 1659-1664.
- 16.- Rosano GM, Kaski JC, Arie S et al. Failure to demonstrate myocardial ischaemia in patients with angina and normal coronary arteries. Evaluation by continuous coronary sinus pH monitoring and lactate metabolism. *Eur Heart J* 1996; 17: 1175-1180.
- 17.- Boudoulas H, Cobb T, Leighton R, et al. Myocardial lactate production in patients with angina like chest pain and angiographically normal coronary arteries and left ventricle. *Am J Cardiol* 1974;84: 501-505.
- 18.- Lanza GA. Cardiac Syndrome X: a critical overview and future perspectives. *Heart* 2007;93: 159-66.

- 19.- Kaski JC, Crea F, Nihoyannopoulos P et al. Transient myocardial ischaemia during daily life in patients with syndrome X. *Am J Cardiol* 1986;58: 1242-1247.
- 20.- Pupita G, Kaski JC, Galassi AR et al. Similar time course of ST depression during and after exercise in patients with coronary disease and syndrome X. *Am Heart J* 1990; 120: 848-854.
- 21.- Opherk D, Zebe H, Wiehe E et al. Reduced coronary dilatory capacity and ultrastructural changes of the myocardium in patients with angina pectoris but normal coronary arteriograms. *Circulation* 1981; 63: 817-825.
- 22.- Cianflone D, Lanza GA, Maseri A. Microvascular angina in patients with normal coronary arteries and with other ischaemic syndromes. *Eur Heart J* 1995; Supl. 16: 961-1031.
- 23.- Cannon RO, Watson RM, Rosing DR et al. Angina caused by reduced vasodilator reserve of the small coronary arteries. *J Am Cardiol* 1983;1: 1359-1373.
- 24.- Quyyumi AA, Cannon RO, Panza JA, Diodati JG, Epstein SE. Endothelial dysfunction in patients with chest pain and normal coronary arteries. *Circulation* 1992;86: 1864-1871.
- 25.- Park JB, Charbonneau F, Schiffrin EL: Correlation of endothelial function in large and small arteries in human with essential hypertension *J Hypertens* 2001; 19: 415-420.
- 26.- Kinlay S, Libby P, Ganz P. Endothelial function and coronary artery disease. *Curr Opin Lipidol.* 2001;12:383-389.

- 27.- Monnink SH , van Haelst PL, Van Boven AJ, Stroes ES, Tio RA, Plokker TW, Smit AJ, Veeger NJ, Crijns HJ, van Gilst WH: Endothelial dysfunction in patients with coronary artery disease: A comparison of three frequently reported tests. *J Invest Med* 2002;50: 19-24.
- 28.- Quyyumi AA. Prognostic value of endothelial function. *Am J Cardiol* 2003;91 (Suppl):19H-24H.
- 29.- Kaski JC, Cox Id, Crook R et al. Differential plasma endothelin levels in subgroup of patients with angina and angiographically normal coronary arteries. *Am Heart J* 1998;136: 421-427.
- 30.- Crea F, Pupita G, Galassi A et al. Role of adenosine in the pathogenesis of anginal pain. *Circulation* 1990;81: 164-172.
- 31.- Egashira K, Katsuda Y, Mohri M, et al. Role of endothelium-derived nitric oxide in coronary vasodilatation induced by pacing tachycardia in humans. *Circ Res.* 1996;79:331-5.
- 32.- Chester AH, Jian C, Borland Ja et al. Estrogen relaxes human epicardial coronary arteries through non-endothelium-dependent mechanisms. *Cor Art Dis* 1995;6: 417-422.
- 33.- Gilligan DM, Quyyimi AA, Cannon RO. III. Effects of physiological levels of estrogen on coronary vasomotor function in postmenopausal women. *Circulation* 1994;89: 2545-2551.
- 34.- Mugge A, Riedel M, Barton M et al. Endothelium independent relaxation of human coronary arteries by 17- β estradiol in vivo. *Cardiovasc Res* 1993;27: 1939-1942.

- 35.- Collins P, Rosano G MC, Sarrel PM, et al. Estradiol-17b attenuates acetylcholine-induced coronary arterial constriction in women but no in men with coronary heart disease. *Circulation* 1995;92: 24-30.
- 36.- Lavgergqvist B, Sylven C, Waldestrom A. Lower threshold for adenosine-induced chest pain in patients with angina and normal coronary arteriograms. *Br Heart J*; 1992: 68: 282-285.
- 37.- Lanza GA, Giordano A, Pristipino C, et al. Abnormal cardiac adrenergic nerve function in patients with síndrome X detected by 123 I-metaiodobenzylguanidine myocardial scintigraphy. *Circulation* 1997;96: 821-6.
- 38.- Giouse G, Roberto C, Paolo P. Evidence of parasympathetic impairment in some patients with cardiac syndrome X. *Cardiocascular Research* 52(2001) 208-216.
- 39.- Miyauchi T, Masaki T. Pathophysiology of endothelin in the cardiovascular system. *Annu Rev Physiol.* 1999;61:391-415.
- 40.- Cox ID, Botker HE, Bagger JP, Sonne HS, Elevated endothelin concentrations are associated with reduced coronary vasomotor responses in patients with chest pain and normal coronary arteriograms. *J Am Coll Cardiol.* 1999 Aug;34(2):455-60.
- 41.- Newby DE, Flint L, Fox KAA, et al. Reduced responsiveness to endothelin-1 in peripheral resistance vessels of patients with syndrome X. *J Am Coll Cardiol.* 1998;7:1585-1590.
- 42.- Schiffrin EL. A critical review of the role of endotelial factors in the patogenesis of hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol* 2001;38(Suppl 2):S3-S6

- 43.- Michelakakis NA Comparison of endothelin 1 levels at rest during exercise between patients with cardiac syndrome X and healthy people. *Acta Cardiol* 1998; 53:3
- 14.- Giovambattista D, Achille G, Marco G Endothelial Activation in Patients With Cardiac Syndrome X. 2000 American Heart Association, Inc.
- 45.- Rabineau KM, Treiber FA, Poole J. Inert effects of anger expression and ET-1 Lys 198Asn polymorphism on vasoconstriction reactivity to behavioral stress. *Ann Behav Med* 2005 Aug;85-9
- 46.- Bühler K, Ufer M, Müller-Marbach A, et al. Risk of coronary artery disease as influenced by variants of the human endothelin and endothelin-converting enzyme genes. *Pharmacogenet Genomics*. 2007 Jan;17(1):77-83.
- 47.- Fonseca C, Renzoni E, Sestini P, et al. Endothelin axis polymorphisms in patients with scleroderma. *Arthritis Rheum* 2006;54:3034-42.
- 48.- Miller A. A single salting out procedure for extraction DNA from human nucleated cell. *Nucleic Acid Res* 1998; 16:1215-7.
- 49.- Woolf B. On estimating the relation between blood group and disease. *Ann Hum Genet* 1955;19:251-253.
- 50.- Pare G, Serre D, Brisson D, et al. Genetic analysis of 103 candidate genes for coronary artery disease and associated phenotypes in a founder population reveals a new association between endothelin-1 and high-density lipoprotein cholesterol. *Am J Hum Genet*. 2007;80:673-82.
- 51.- Telgmann R, Harb BA, Ozcelik C, et al. The G-231A polymorphism in the endothelin-A receptor gene is associated with lower aortic pressure in patients with dilated cardiomyopathy. *Am J Hypertens*. 2007;20:32-7.