



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
HOSPITAL DE CARDIOLOGIA CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI**

**. ASOCIACIÓN DEL TIPO DE CARDIOMIOPATÍA HIPERTRÓFICA CON EL POLIMORFISMO  
C.-94C>G DEL GEN DELTA SARCOGLICANATO, EL DESARROLLO DE COMPLICACIONES  
Y LA NECESIDAD DE TRATAMIENTO QUIRÚRGICO EN PACIENTES DEL IMSS**

**T E S I S**

**QUE PARA OBTENER EL GRADO DE  
ESPECIALISTA EN CARDIOLOGÍA**

**PRESENTA:  
FERNANDO ARTHUR AGUIRRE**

**TUTOR DE TESIS:  
DR. JOSÉ ÁNGEL CIGARROA LÓPEZ  
HOSPITAL DE CARDIOLOGÍA CENTRO MÉDICO NACIONAL  
SIGLO XXI, IMSS.**



**MÉXICO, DISTRITO FEDERAL, DE AGOSTO DE 2010.**



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. MOISES CUTIEL CALDERON ABBO  
DIRECTOR GENERAL  
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE CARDIOLOGIA  
UMAE, HOSPITAL DE CARDIOLOGIA  
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI**

**DR. JESUS SALVADOR VALENCIA SANCHEZ  
DIRECTOR DE EDUCACION E INVESTIGACION EN SALUD  
UMAE, HOSPITAL DE CARDIOLOGIA  
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI**

**DR JOSE ANTONIO MAGAÑA SERRANO  
DIVISION DE EDUCACION EN SALUD  
UMAE, HOSPITAL DE CARDIOLOGIA  
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI**

**DR JOSE ANGEL CIGARROA LOPEZ  
MEDICO CARDIOLOGO ADSCRITO A LA CLINICA DE INSUFICIENCIA CARDIACA  
UMAE, HOSPITAL DE CARDIOLOGIA  
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI**

## **AGRADECIMIENTOS**

A Dios porque para vivir necesitamos tener esperanza.

A Mariana mi esposa, has sabido ser comprensiva y dulce, fuiste mi ayuda, apoyo y fortaleza en cada momento, además viviste conmigo etapa a etapa de mi vida profesional y finalmente porque gozas conmigo este anhelado momento.

A Fernando mi hijo, por tolerar todo este tiempo, animándome cada fin de semana e impulsándome a terminar.

A mis padres (Guillermo y Guadalupe) sabiendo que no existiría una forma de agradecer una vida de sacrificio y esfuerzo incomprensido en algún tiempo, por su comprensión y confianza.

A mi hermano Guillermo con el que compartí mi infancia y ahora ya en edad madura compartimos otra etapa de nuestras vidas.

A los doctores Martin Garrido, Ángel Cigarroa, Eduardo MartínezBaca y Rosa María Ordoñez por su apoyo en momentos difíciles del proyecto, que parecían no tener fin, que nunca escatimaron esfuerzo y tiempo para enseñarme, gracias por aceptar ser mis maestros.

A todo el personal no médico, pero en especial a la Enfermera Esther Quiroz que sin su ayuda no habría sido posible la realización de este trabajo.

A todos los residentes de cardiología, pero en especial a mis compañeros de generación, Linda, Karen, Paty, Ivan, Marco, Ahumada, Ibarra y Avalos que compartieron conmigo momentos de tensión y también de esparcimiento y que al sabernos en el mismo camino supieron yugular los tropiezos que juntos convertimos en escalones para alcanzar la meta.

A todos los doctores del Hospital de cardiología que se preocuparon por enseñarme, Jorge Rayo, Jesus Campos, Cristo Kusulas, Víctor Preve, Hector Galván, Carlos Cansino, Ariadna Rechy, David Luna, Rosa María Vargas, Gerardo Maza, Eduardo Almeida, Gabriela Borrayo, Alejandra Madrid, Marco Antonio Ramos, Juan Soto, Noé Zamorano, Germán Ordoñez, Antonio Venegas y en especialmente a todos los médicos del servicio de Cardiopatías congénitas quienes siempre me recibieron con cordialidad y compartieron sus conocimientos: Drs Carlos Alva, Santiago Jiménez, Arturo Martínez, Felipe David, Ortégón, Lucelly Yáñez.

A mi alguna vez compañeros ahora ya médicos de base y amigos quienes me ofrecieron sus conocimientos y su apoyo: Drs. Luis Moreno, Erik Dávila, Horacio Rodríguez, Alex Pacheco, Beatriz Mendoza, Gerardo Carreón.

Al Hospital de Cardiología del Centro Médico Nacional Siglo XXI por creer en mí, darme la oportunidad y permitirme aprender.

A todos los que con su ayuda, apoyo y comprensión al término de esta etapa de mi vida, me alentaron a lograr esta realidad.

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL**

**DR. MOISES CUTIEL CALDERON ABBO  
DIRECTOR GENERAL  
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE CARDIOLOGIA  
UMAE, HOSPITAL DE CARDIOLOGIA  
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI**

**DR. JESUS SALVADOR VALENCIA SANCHEZ  
DIRECTOR DE EDUCACION E INVESTIGACION EN SALUD  
UMAE, HOSPITAL DE CARDIOLOGIA  
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI**

**DR JOSE ANTONIO MAGAÑA SERRANO  
DIVISION DE EDUCACION EN SALUD  
UMAE, HOSPITAL DE CARDIOLOGIA  
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI**

**DR JOSE ANGEL CIGARROA LOPEZ  
MEDICO CARDIOLOGO ADSCRITO A LA CLINICA DE INSUFICIENCIA CARDIACA  
UMAE, HOSPITAL DE CARDIOLOGIA  
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI**

## **AGRADECIMIENTOS**

A Dios porque para vivir necesitamos tener esperanza.

A Mariana mi esposa, has sabido ser comprensiva y dulce, fuiste mi ayuda, apoyo y fortaleza en cada momento, además viviste conmigo etapa a etapa de mi vida profesional y finalmente porque gozas conmigo este anhelado momento.

A Fernando mi hijo, por tolerar todo este tiempo, animándome cada fin de semana e impulsándome a terminar.

A mis padres (Guillermo y Guadalupe) sabiendo que no existiría una forma de agradecer una vida de sacrificio y esfuerzo incomprendido en algún tiempo, por su comprensión y confianza.

A mi hermano Guillermo con el que compartí mi infancia y ahora ya en edad madura compartimos otra etapa de nuestras vidas.

A los doctores Martin Garrido, Ángel Cigarroa, Eduardo MartínezBaca y Rosa María Ordoñez por su apoyo en momentos difíciles del proyecto, que parecían no tener fin, que nunca escatimaron esfuerzo y tiempo para enseñarme, gracias por aceptar ser mis maestros.

A todo el personal no médico, pero en especial a la Enfermera Esther Quiroz que sin su ayuda no habría sido posible la realización de este trabajo.

A todos los residentes de cardiología, pero en especial a mis compañeros de generación, Linda, Karen, Paty, Ivan, Marco, Ahumada, Ibarra y Avalos que compartieron conmigo momentos de tensión y también de esparcimiento y que al sabernos en el mismo camino supieron yugular los tropiezos que juntos convertimos en escalones para alcanzar la meta.

A todos los doctores del Hospital de cardiología que se preocuparon por enseñarme, Jorge Rayo, Jesus Campos, Cristo Kusulas, Víctor Preve, Hector Galván, Carlos Cansino, Ariadna Rechy, David Luna, Rosa María Vargas, Gerardo Maza, Eduardo Almeida, Gabriela Borrayo, Alejandra Madrid, Marco Antonio Ramos, Juan Soto, Noé Zamorano, Germán Ordoñez, Antonio Venegas y en especialmente a todos los médicos del servicio de Cardiopatías congénitas quienes siempre me recibieron con cordialidad y compartieron sus conocimientos: Drs Carlos Alva, Santiago Jiménez, Arturo Martínez, Felipe David, Ortégón, Lucelly Yáñez.

A mi alguna vez compañeros ahora ya médicos de base y amigos quienes me ofrecieron sus conocimientos y su apoyo: Drs. Luis Moreno, Erik Dávila, Horacio Rodríguez, Alex Pacheco, Beatriz Mendoza, Gerardo Carreón.

Al Hospital de Cardiología del Centro Médico Nacional Siglo XXI por creer en mí, darme la oportunidad y permitirme aprender.

A todos los que con su ayuda, apoyo y comprensión al término de esta etapa de mi vida, me alentaron a lograr esta realidad.

**INDICE**

Título	Página
Resumen	4
Antecedentes y Marco teórico	6
Justificación	18
Pregunta de Investigación	20
Hipótesis	21
Objetivos	
Generales	22
Específicos	22
Consideraciones Eticas	23
Material y Métodos	
Diseño del Estudio	24
Criterios de Inclusión	25
Criterios de Exclusión	25
Tamaño de Muestra	26
Variables Independientes	29
Variables Dependientes	29
Análisis Estadístico	30
Resultados	31
Discusión	33
Conclusiones	35
Tablas y Gráficas	36
Bibliografía	41
Anexo 1: hoja de consentimiento informado	45
Anexo 2 y 3: hojas de captura de datos	46

## **RESUMEN**

**Titulo. ASOCIACIÓN DEL TIPO DE CARDIOMIOPATÍA HIPERTRÓFICA CON EL POLIMORFISMO C.-94C>G DEL GEN DELTA SARCOGLICANATO, EL DESARROLLO DE COMPLICACIONES Y LA NECESIDAD DE TRATAMIENTO QUIRÚRGICO EN PACIENTES DEL IMSS.**

### **Antecedentes.**

La insuficiencia cardiaca es asociada con tasas altas de morbilidad y mortalidad en el mundo y es la manifestación final de varias enfermedades cardiacas. El pronostico de estos pacientes con insuficiencia cardiaca es pobre. Estudios demuestran una mortalidad de 10-20% en pacientes con síntomas de leves a moderados que requirieron hospitalización y hasta 40-60% con síntomas severos un predictor para el desarrollo de insuficiencia cardiaca es la hipertrofia miocárdica.

La cardiomiopatía (CM) es una enfermedad degenerativa primaria del miocardio, que se divide en hipertrófica (CMH) y dilatada (CMD). La miocardiopatía hipertrófica se define como una hipertrofia significativa en ausencia de una etiología identificable y en el 25% genera obstrucción en el tracto de salida del ventrículo izquierdo. La CMH familiar es probablemente la enfermedad cardiovascular hereditaria más común, se hereda de manera autosómica dominante y afecta a 1 de cada 500 individuos (0.2%). De hecho es la causa más común de muerte súbita entre adultos jóvenes (menores de 35 años) y una causa importante de morbilidad y mortalidad entre ancianos.

La desorganización en el orden de celuas, de la arquitectura celular y fibrosis son los hallazgos anatomopatológicos. Las zonas del ventrículo más afectados en orden decreciente son septo, ápex y ventrículo medio, estos signos morfológicos y anatomopatologicos pueden variar en su presión clínica y del fenotipo, dando lugar al curso clínico de CMH.

Clínicamente se pueden manifestar como insuficiencia cardiaca, isquemia miocárdica, síncope y muerte súbita.

Las mutaciones en genes que codifican para distintas proteínas del citoesqueleto celular, del sarcomero, del metabolismo energético y de la bioenergética mitocondrial se puede asociar con la CM. Algunas proteínas del citoesqueleto implicadas en el desarrollo de CM forman parte del complejo de proteínas asociadas a distrofina (DAPC, por dystrophin associated protein complex), como la distrofina y los sarcoglicanos (SG). Las mutaciones en los SG causan distrofias musculares de cintura autosómico – recesivas (LGMD, por Limb – Girdle Muscular Dystrophy), las cuales se denominan sarcoglicanopatías y se encuentran relacionadas con el desarrollo de CM. En particular el gen del sarcoglicano delta (sgcd), es muy importante en la estabilidad del ensamblaje del complejo u en el desarrollo tanto de enfermedad muscular como de la CM. Hasta el momento se conocen 3 mutaciones del gen sgcd, asociadas con CMD y un polimorfismo (c.-94C>G) el cual recientemente fue reportado como factor de riesgo para CMH en pacientes japoneses. Este polimorfismo también es denominado 5´-UTR C/G debido a que se encuentra en el exón 1 dentro de la región no traducida del gen. Los polimorfismos en la región 5´-UTR son muy importantes, ya que, estos cambios pueden alterar la regulación post-transcripcional de la expresión génica (transporte núcleo-citoplasma, la eficacia de la traducción , la localización subcelular y la

estabilidad del ARN mensajero) y conducir a patologías como cáncer de próstata, leucemia, ataxia-telangiectasia, melanoma familiar, etc.

**JUSTIFICACION.** Por todo lo anterior, y Debido a que la CMH, se considera como un problema de salud, buscaremos si existe una asociación del polimorfismo c.-94C>G del gen sgcd para el desarrollo de un tipo en especial de CMH en población mestiza mexicana con CMH, establecer si se encuentra asociado al desarrollo de algún tipo específico de CM y servir como un marcador genético de susceptibilidad para la misma. Dar un seguimiento a los pacientes y otorgar tratamiento en forma oportuna.

**Objetivo.** Estudiar la asociación del polimorfismo c.-94C>G del gen delta sarcoglicanato con el tipo de cardiomiopatía hipertrófica en pacientes del IMSS.

**Material y métodos.** Tomaremos un grupo de 55 pacientes, con Diagnóstico de CMH confirmada mediante ECO cardiografía, con posterior estudio de ADN genómico de 5ml de sangre periférica. Verificaremos las manifestaciones clínicas y el tratamiento indicado así como la necesidad de cirugía. Los casos serán diagnosticados en el Hospital de cardiología del CMN siglo XXI y posteriormente el análisis genómico se realizara en la UIM Genética del Hospital de Pediatría de CMN siglo XXI.

**Análisis estadístico.** Se realizará comparación de las variables continuas mediante T de student y el análisis de las desviaciones de equilibrio de Hardy-Weinberg mediante el análisis de chi-cuadrada. El poder de cálculo será del 80% si se asume una diferencia de 10% en los porcentajes de los genotipos los cuales serán estimados usando los datos epidemiológicos obtenidos por Duran y Couoh y el cálculo matemático según Pétergas y Fernández.

**Recursos humanos y materiales.** Los participantes en el estudio tienen amplia experiencia en el diagnóstico de cardiomiopatía, en el análisis de muestras biológicas, en técnicas de biología molecular y en definir la necesidad de tratamiento quirúrgico o no, así como el seguimiento de estos pacientes. El grupo de investigación esta compuesto por médicos cardiólogos expertos en el diagnóstico y tratamiento de cardiomiopatías que forman parte de la clínica de insuficiencia cardíaca y por otro lado la Unidad de Investigación Medica en Genética Humana del Centro Médico Nacional Siglo XXI nos ayudara en el manejo de muestras biológicas.

## **MARCO TEORICO**

Descrita anatomopatológicamente por los franceses y desde el punto de vista clínico, por Brock y Teare en Inglaterra hace 50 años <sup>1</sup>.

Se observa en 1 de cada 500 nacimientos

En su historia natural destacan dos aspectos: la producción de síntomas que en ocasiones son incapacitantes y la aparición de muerte súbita (MS), principalmente en gente joven, aunque la mayoría de los pacientes presentan una expectativa de vida normal <sup>2</sup>.

### **DEFINICIÓN, NOMENCLATURA Y CLASIFICACIÓN**

La MCH se caracteriza por un ventrículo izquierdo hipertrófico no dilatado en ausencia de otra enfermedad cardíaca o sistémica capaz de producirlo (p. ej., estenosis valvular aórtica o hipertensión arterial sistémica). Dentro de la última clasificación de miocardiopatías primarias (genéticas, mixtas o adquiridas), es la miocardiopatía primaria genética más frecuente.

**SINONIMOS:** hipertrofia septal asimétrica, estenosis subaórtica hipertrófica idiopática, estenosis subaórtica dinámica y miocardiopatía hipertrófica obstructiva <sup>3</sup>.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) adoptó el término miocardiopatía hipertrófica, que resulta el más preciso para describir esta hipertrofia primaria que puede ocurrir con obstrucción dinámica al tracto de salida del ventrículo izquierdo o sin ella.

Desde el punto de vista clínico, es importante clasificar hemodinámicamente la MCH en:

1. Obstructiva: la obstrucción al tracto de salida del ventrículo izquierdo (OTSVI) puede ser **persistente** en reposo, **latente** (provocable) o **lábil** (variable) <sup>4</sup>.

Las dos formas de obstrucción son la subaórtica (más frecuente) y la medioventricular (5% aproximadamente) pero ambas pueden coexistir. La subaórtica se debe al movimiento anterior sistólico (MAS) de la valva anterior o posterior de la mitral, del aparato cordal o de ambos, que por arrastre. (efecto Venturi) provoca un apoyo incompleto sobre el septum con insuficiencia mitral

La medioventricular reconoce su origen en una inserción anómala del músculo papilar anterior o en hipertrofia excesiva medioventricular o del músculo papilar, con alineamiento patológico

2. No obstructiva: la obstrucción no está en reposo ni es provocable con Valsalva o ejercicio.

Se dividen en las que tienen función sistólica del ventrículo izquierdo conservada (FSVI) (o supranormal) y las que tienen FSVI alterada (fase final) <sup>5</sup>.

Alrededor del 70% de los pacientes con MCH presentan OTSVI en reposo o latente y los pacientes con obstrucciones significativas (> 30 mm Hg) presentan mayor progresión de síntomas graves, insuficiencia cardíaca y muerte, principalmente cuando se encuentran poco sintomáticos <sup>6</sup>.

3. FISIOPATOLOGÍA. La fisiopatología de la MCH es compleja y multifactorial. Estos mecanismos son: disfunción diastólica, OTSVI, isquemia miocárdica, insuficiencia mitral, fibrilación auricular y disfunción autonómica <sup>7</sup>.

**Disfunción diastólica** Todos los pacientes con MCH tienen algún grado de disfunción diastólica. A medida que aumenta la fibrosis miocárdica, el VI aumenta su rigidez y existe un aumento de la presión auricular para completar el llenado ventricular; esto puede llevar al aumento de la presión de enclavamiento y producir disnea <sup>8</sup>.

**Obstrucción al tracto de salida del ventrículo izquierdo** Los pacientes con obstrucción dinámica pueden tener síntomas que mejoran con el alivio de la obstrucción, ya sea por medicación o por miomectomía quirúrgica o ablación de una rama septal <sup>9</sup>.

**Isquemia miocárdica** La isquemia miocárdica se evidencia en esta enfermedad en ocasiones por angor típico o atípico, presencia de defectos de perfusión permanentes o reversibles, alteraciones de la reserva coronaria y áreas de fibrosis en la anatomía patológica. En la MCH existe un desequilibrio entre la oferta y la demanda de oxígeno: por un lado existen anomalías anatómicas (hipertrofia intimal de las arteriolas) y funcionales de la microvasculatura con disminución de su luz y, por otro, una importante hipertrofia y aumento de la masa muscular, características de esta enfermedad <sup>10</sup>.

**Insuficiencia mitral** Como se ya mencionó, la insuficiencia mitral (por lo general leve a moderada) se debe fundamentalmente a la distorsión del aparato mitral como resultado del MAS y el efecto Venturi de succión: el *jet* regurgitante se dirige en forma lateral y posterior, sobre todo durante

la sístole media y tardía. Habitualmente, la gravedad de la regurgitación es directamente proporcional al gradiente subaórtico <sup>11</sup>.

**Fibrilación auricular** La fibrilación auricular (FA) es la arritmia crónica más frecuente en la MCH y está asociada en forma independiente con evolución a la insuficiencia cardíaca progresiva, mayor mortalidad por falla cardíaca y embolia cerebral fatal y no fatal <sup>12</sup>.

**Disfunción autonómica** Alrededor del 25% de los pacientes con MCH presenta una respuesta inadecuada al ejercicio, que se manifiesta por la imposibilidad de elevar la TA más de 20 mm Hg o por una caída de la misma <sup>13</sup>.

## **DIAGNÓSTICO**

A. Electrocardiograma En la MCH se observan numerosas anomalías electrocardiográficas, que están determinadas por la extensión, el grado y la distribución de la hipertrofia del miocardio comprometido, la presencia de fibrosis y/o necrosis del músculo cardíaco y la aparición de trastornos de la conducción intraventriculares. El 95% de los pacientes portadores de una miocardiopatía hipertrófica. Las anomalías más frecuentes afectan al segmento ST y a la onda T y alrededor del 50% de los pacientes presentan signos de agrandamiento ventricular izquierdo. Una de las características más notorias de los ECG de pacientes jóvenes con miocardiopatía hipertrófica es la presencia de ondas Q patológicas angostas, profundas y .limpias.; se observan en el 30% de los casos y en ocasiones pueden preceder a la aparición de la hipertrofia en el ecocardiograma <sup>14</sup>. Estas ondas Q se observan con más frecuencia en las derivaciones que enfrentan a la cara inferior y lateral del ventrículo izquierdo (por el aumento de las fuerzas eléctricas que se generan en las zonas hipertrofiadas). La presencia de ondas Q anchas y empastadas están relacionadas con un grado mayor de desorganización del músculo hipertrofiado o con la aparición de fibrosis y/o necrosis de éste. En 1997, un grupo de especialistas encabezado por McKenna propuso una serie de criterios ecocardiográficos, electrocardiográficos y clínicos para el diagnóstico de la enfermedad cuando ésta es familiar (con dos o más miembros afectados) <sup>15</sup>.

*Crterios mayores*

1. Signos de agrandamiento del ventrículo izquierdo con cambios en la repolarización ventricular (puntaje de Romhilt-Estes 5)
2. Ondas T negativas con amplitud <sup>3</sup> 3 mm en las derivaciones I, aVL con un ángulo entre los ejes eléctricos del complejo QRS y de la onda T <sup>3</sup> 30 grados, de V3 a V6 o <sup>3</sup> 3 mm y en las derivaciones II, III y aVF <sup>3</sup> 5 mm.
3. Ondas Q anormales (duración mayor de 40 msec o amplitud mayor del 25% del voltaje de la onda R) en por lo menos dos derivaciones.

*Crterios menores*

1. Bloqueo completo de rama o alteraciones de la conducción intraventricular en las derivaciones que exploran el ventrículo izquierdo.
2. Alteraciones leves de la repolarización ventricular en las derivaciones precordiales izquierdas.
3. Onda S profunda en V2 (>25 mm) <sup>16</sup>.

**B. Ecocardiografía** La definición morfológica de la MCH es la de un ventrículo hipertrofiado no dilatado en ausencia de otras enfermedades cardíacas o sistémicas capaces de producir esa magnitud de engrosamiento parietal. El eco-Doppler cardíaco transtorácico permite hacer el diagnóstico de MCH y también aporta información sobre la morfología y el tipo de MCH, la función ventricular diastólica y sistólica, la presencia y gravedad de la obstrucción dinámica en el tracto de salida del ventrículo izquierdo, el grado de insuficiencia mitral, el pronóstico, algunos aspectos fisiopatológicos y sobre la respuesta aguda y crónica a medidas terapéuticas <sup>17</sup>.

El criterio diagnóstico por excelencia es la presencia de hipertrofia ventricular izquierda que debe ser 15 mm en alguna región ventricular y que con frecuencia supera los 20 mm de espesor. En algunos pacientes puede ser inferior a los 15 mm; en estos últimos, el diagnóstico de MCH se debe considerar cuando el grosor parietal no puede explicarse por otras causas cardíacas o extracardíacas (hipertensión arterial, estenosis o insuficiencia aórtica, amiloidosis, deportistas o el depósito de glucoesfingolípidos intracelular o enfermedad de Fabry) <sup>18</sup>. Otro hallazgo

ecocardiográfico, como es la hipertrofia septal asimétrica definida como relación septum/pared posterior mayor o igual a 13 mm, también está fuertemente asociado con el diagnóstico de MCH<sup>19</sup>.

La diferenciación de la MCH del corazón de atleta requiere la integración de información relacionada con el grosor parietal, el patrón y la distribución de la hipertrofia, el tamaño de las cavidades, la evaluación de la función diastólica, el Doppler tisular, la presencia de historia familiar y, en ocasiones, la respuesta al reposo deportivo<sup>20</sup>.

En relación con el pronóstico, la identificación ecocardiográfica de un grosor parietal 30 mm se considera un factor de riesgo mayor para muerte súbita, principalmente en adolescentes y adultos jóvenes. El ecocardiograma permite además caracterizar el tipo y la extensión del compromiso hipertrófico ventricular, el cual a menudo es muy variable de un paciente a otro; puede ser de tipo concéntrico y simétrico, septal con obstrucción al tracto de salida del ventrículo izquierdo o sin ella, apical, de la pared libre del ventrículo izquierdo o bien ventricular derecho<sup>21</sup>.

Recientemente, la hipertrofia de un músculo papilar se ha definido como un espesor diastólico mayor de 11 mm. Se presume que la hipertrofia aislada del músculo papilar podría representar un subtipo de MCH localizada o bien ser el estadio inicial de una MCH<sup>22</sup>.

La ecocardiografía permite además la detección de OTSVI, expresado por la presencia de un movimiento anterior sistólico de la válvula mitral y un gradiente subaórtico de tipo dinámico a dicho nivel, que se puede detectar mediante Doppler color y continuo. La OTSVI se detecta en el 25% de las MCH y puede estar presente en forma basal o bien ser provocado por un esfuerzo físico, por la maniobra de Valsalva o por pruebas farmacológicas (nitrito de amilo) que reduzcan la precarga, la poscarga o bien que aumenten la contractilidad<sup>23</sup>.

La insuficiencia mitral acompaña casi siempre a la forma obstructiva, ya que es consecuencia del desplazamiento anterior sistólico de la válvula mitral y su gravedad es variable; en esta situación, el *jet* casi siempre está dirigido hacia a la pared posterior de la aurícula izquierda. Pero también se observa en el 20-30% de las formas no obstructivas<sup>24</sup>.

La presencia de disfunción diastólica detectada mediante Doppler pulsado puede preceder a la etapa sintomática, detectarse aun en ausencia de obstrucción dinámica y en niños es un factor de riesgo para taquicardia ventricular sostenida y muerte <sup>25</sup>. La hipertrofia de los miocitos, la desorganización miofibrilar, la alteración de la geometría ventricular, la isquemia y la fibrosis son los mecanismos responsables de la alteración de la relajación ventricular, que en algunos pacientes puede alcanzar un patrón de llenado de tipo restrictivo con relación E/A mayor de 2 y tiempo de desaceleración mitral acortado (< 140 mseg) <sup>26</sup>. El Doppler tisular permite no sólo evaluar la presencia de disfunción diastólica, sino también establecer el diagnóstico diferencial con la hipertrofia del deportista o del hipertenso <sup>27</sup>. A nivel de la porción lateral del anillo mitral, una onda Sa < 13 cm/seg y una onda e' < 14 cm/seg tienen 100% de sensibilidad con especificidades de 93 y 90% respectivamente para identificar a los individuos con mutación positiva sin HVI <sup>28</sup>.

De la misma manera, una onda Sa septal < de 12 cm/seg y una onda e' septal < 13 cm/seg tienen 100% de sensibilidad y especificidad del 90% <sup>29</sup>. Dado que la MCH es una enfermedad que se transmite en forma autosómica dominante, con un nivel elevado de penetrancia en la mayoría de sus formas, debe indicarse la evaluación ecocardiográfica a todos los familiares de primer grado. La mayoría de las MCH se desarrollan entre los 12 y los 18 años, por lo cual se aconseja comenzar la evaluación ecocardiográfica durante esta etapa y repetirla anualmente; en los mayores de 21 años la reevaluación se aconseja cada 5 años <sup>30</sup>.

## 6. HISTORIA NATURAL Y TRATAMIENTO

La expectativa de vida de los pacientes con MCH es muy variable, pero en general no difiere de la población general (1% mortalidad/año) <sup>31</sup>. Existen, sin embargo, familias con muertes súbitas (MS) tempranas múltiples y su identificación sigue siendo uno de los mayores desafíos de esta enfermedad. Algunos pacientes son asintomáticos durante largo tiempo y otros evolucionan en forma complicada, con aparición de síntomas de insuficiencia cardíaca congestiva (ICC), desarrollo de fibrilación auricular (con embolia sistémica y/o ICC), MS y más raramente evolución hacia la

fase final con ICC o MS. En el 4% a 5% de los pacientes puede desarrollarse una endocarditis infecciosa, habitualmente cuando existe OTSVI; se localiza con más frecuencia en la válvula mitral y a veces en la aórtica <sup>32</sup>.

#### **4. GENÉTICA**

Hasta ahora se han identificado más de 450 mutaciones en los 20 genes que causan fenotipos compatibles con MCH. Entre estos genes se encuentran los estrictamente sarcoméricos, los genes del disco-Z, los de la homeostasis del calcio y, dentro de los diagnósticos diferenciales, los involucrados en procesos metabólicos <sup>33</sup>.

El conocimiento de las bases genéticas de la cardiomiopatía es muy reciente y se ha relacionado con mutaciones en distintos genes (tabla 1) que codifican principalmente para proteínas del cito esqueleto celular y sarcomeras (50-70% de los casos). Otras mutaciones importantes se encuentran en genes involucrados en el metabolismo energético y en la bioenergética mitocondrial (genes para tRNAs y ATPasa) <sup>34</sup>.

Dentro de las proteínas del cito esqueleto implicadas en el desarrollo de cardiomiopatías se ha mencionado a algunos que forman parte del complejo de proteínas asociadas a distrofina (DAPC, por dystrophin associated protein complex), tales como la distrofina los sarcoglicanos y otras no asociadas al DAPC como la vinculina y la metavinculina <sup>35</sup>.

El DAPC es un grupo de proteínas periféricas e integrales inicialmente descrito en la membrana celular del musculo estriado. Si bien no se conoce con precisión la función de este complejo, se propone que cumple con un papel estructural en la protección del sarcolema al daño inducido por la contracción y que participa en mecanismos de transducción de señales <sup>36</sup>. El complejo DAAP consta de tres sub-complejos de proteínas bien caracterizadas; 1) el complejo de proteínas citoplasmáticas; dentro de los cuales se encuentra la distrofina, las sintrofinas alfa 1, beta 1 y beta 2 y las distrobrevinas alfa y beta. 2) el complejo distroglicano (DG), formado por los distroglicanos alfa y beta; y 3) el complejo sarcoglicano-sarcospan; formado por las proteínas transmembranales sarcospan y sarcoglicanos (SG)  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ ,  $\delta$ ,  $\epsilon$  y  $\zeta$  <sup>37</sup>.

**TABLA 1. DEFECTOS GENÉTICOS EN LA CARDIOMIOPATÍA**

<b>PRODUCTOS GENÉTICOS AFECTADOS</b>	<b>FENOTIPO CARDIACO</b>
<u>Proteínas estructurales/contráctiles</u>	
<b>Cadena pesada beta de la miosina (<math>\beta</math>-MHC)</b>	<b>HCM</b>
<b>Cadena pesada alfa de la miosina (<math>\alpha</math>-MHC)</b>	<b>HCM</b>
<b>Cadena ligera esencial de la miosina (MYL3)</b>	<b>HCM</b>
<b>Cadena ligera reguladora de la miosina (MYL2)</b>	<b>HCM</b>
<b>Actina</b>	<b>DCM, HCM</b>
<b>Tropomiosina alfa (<math>\alpha</math>-TM)</b>	<b>HCM</b>
<b>Troponina T cardíaca (TNNT2)</b>	<b>HCM</b>
<b>Troponina I cardíaca (TNN13)</b>	<b>HCM</b>
<b>Desmina</b>	<b>DCM</b>
<b>Delta sarcoglicano (<math>\delta</math>-SGC)</b>	<b>HCM, DCM</b>
<b>Distrofina</b>	<b>DCM (DMD/DMB)</b>
<u>Metabolismo y bioenergética</u>	
<b>Proteína tri-funcional mitocondrial (MTP)</b>	<b>Arritmias cardíacas muerte súbita, DCM</b>
<b>Palmitoiltransferasa II de la carnitina (CPTII)</b>	<b>Arritmias cardíacas muerte súbita, DCM</b>
<b>Deficiencia de la translocasa de carnitina acilcarnitina(CACT)</b>	<b>Arritmias cardíacas muerte súbita, DCM</b>
<b>Transporte de carnitina (OCTN2)</b>	<b>HCM, DCM</b>
<b>Tafazzina (G4.5)</b>	<b>DCM (Barth)</b>
<b>Metabolismo del Fe<sup>++</sup> mitocondrial (frataxina)</b>	<b>HCM (Ataxia de Friedreich)</b>
<b>Acil-CoA deshidrogenasa de cadena muy larga(VLCAD)</b>	<b>HCM, muerte súbita</b>
<b>Glucosidasa alfa lisosomal (maltasa acida/almacenamiento de glucogeno)</b>	<b>Pre-excitación ventricular.</b>
<b>Enzima desramificadora del glucogeno (AGL)</b>	<b>HCM (Pompe)</b>
<b>Galactosidasa alfa (GLA)</b>	<b>HCM (Cori)</b>
<b>Metabolismo mitocondrial de heme (COX15)</b>	<b>HCM (Fabry)</b>
<b>Subunidad delta-2 de la proteína cinasa activada por AMP (AMPK)</b>	<b>HCM fatal precoz</b>
	<b>HCM, defectos de la conducción (Wolff-Parkinson-White)</b>
<u>ADN mitocondrial</u>	
<b>tRNA<sup>Leu</sup>, tRNA<sup>Lys</sup>, tRNA<sup>Ile</sup>, tRNA<sup>Gly</sup></b>	<b>HCM (MELAS, MERRF)</b>
<b>ATP-asa-6</b>	<b>HCM (Leigh)</b>
<b>Deleciones esporádicas del DNA mitocondrial</b>	<b>HCM defectos de la conducción (KSS)</b>

HCM: miocardiopatía hipertrofica DCM: miocardiopatía dilatada

Tomada de Marín-García J., 2004

En el DAPC la distrofina y los sarcoglicanos son los mas relacionados con las CM. Las mutaciones en el gen de distrofina provocan la distrofia muscular de Duchenne / Becker, este tipo de

pacientes frecuentemente desarrollan cardiomiopatía dilatada (CMD), sin embargo, hay casos de CMD ligada al X, en los que la enfermedad de músculo esquelético no existe o es muy leve<sup>38</sup>. Por otra parte las mutaciones en los genes SG  $\alpha$ -,  $\beta$ -,  $\gamma$ - y  $\delta$ - también causan distrofias musculares de cintura autosómico-recisivas denominadas sarcoglicanopatías, las cuales frecuentemente se encuentran asociadas con CMD<sup>39</sup>.

Los SG's  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ ,  $\delta$ ,  $\varepsilon$  y  $\zeta$  tienen pesos moleculares de 50,43,35,50 y 40 kDa, respectivamente; se encuentran formando un complejo heterotetramérico que se encarga de dar estabilidad a la membrana plasmática del cito esqueleto y dar soporte a la asociación entre la distrofina y los distroglicanos. Es posible que la asociación de los sarcoglicanos  $\beta$ ,  $\gamma$  y  $\delta$  funcione como receptor para un ligando desconocido, por lo que podría ser un efector secundario en la cascada de señalización. Por otra parte, el SG  $\alpha$ , que se une con menor fuerza al complejo sarcoglicano, podría ser un efector secundario en la cascada de señalización<sup>40</sup>.

Los SG's  $\alpha$  y  $\varepsilon$  presentan una homología genómica del 63% y de 43% de identidad proteínica, mientras que los SG's  $\delta$  y  $\gamma$  presentan 70% a nivel genómico y 55% a nivel de proteína. Por su parte  $\zeta$ -SG posee el 57-55.7% de homología en sus aminoácidos con los SG's  $\delta$  y  $\gamma$ , y un 74.8 y 74.2% de similitud a nivel genómico respectivamente. Adicionalmente, los SG tienen el mismo número de residuos (231) en el extremo carboxilo terminal, esta porción es extracelular y es rica en residuos de cisteína que forman puentes disulfuro y los mantienen juntos<sup>41</sup>. Esta porción es altamente conservada en los SG's-  $\beta$ ,  $\gamma$  y  $\delta$ , por lo que la presencia de mutaciones en alguna de estas cisteínas son causa de LGMD; como en el caso de SG- $\gamma$  donde se origina la LGMD tipo 2C.

En modelos animales deficientes en los SGs  $\beta$  y  $\delta$ , se demostró que la ausencia de cualquiera de los modelos de estos provoca distrofia muscular grave progresiva, similar a las LGMD descritas en pacientes e igual que en estos, también se desarrolla cardiomiopatía dilatada<sup>42</sup>. Así mismo, se ha propuesto que la CMD es causada por la pérdida completa del complejo SG-SPN en el músculo liso

vascular, y que la formación del complejo sigue una ruta de ensamblaje específica en la que los SG's  $\beta$  y  $\delta$ , parecen ser muy importantes, puesto que son los primeros en unirse para formar el complejo. Por lo tanto, la deficiencia en alguno de los SGs deriva en una disminución o pérdida total del resto de los miembros del complejo SG. La pérdida del complejo SG-SPN genera la presencia de zonas de constricción vascular que provoca una lesión isquémica y da como resultado, la aparición de áreas de necrosis, el inicio de la cardiomiopatía y el agravamiento de la distrofia muscular<sup>43</sup>. Esto sugiere que la biosíntesis y ubicación de estas proteínas en la membrana está estrechamente ligada. La proteína del SG -  $\delta$  se codifica por el gen *sgcd* que posee 8 exones y se encuentra en el cromosoma 5q33-q34. En el humano, el RNA sufre un procesamiento en el cual se originan dos variantes: delta sarcoglicano 1 ( $\delta$ -SG1) y 2 ( $\delta$ -SG2), las cuales comparten una similitud a nivel de proteína del 95% con ratón. Recientemente se reportó una tercera variante en ratón denominada ( $\delta$ -SG3). La variante más común es ( $\delta$ -SG1) el cual es muy similar al SG-  $\gamma$  y codifica una proteína de 35kDa con 290 aminoácidos y con una sola región transmembranal<sup>44</sup>. En el ratón se compone de 289 aa y ambas comparten un 95% de identidad a nivel proteína, además de encontrarse en el sarcolema, el SG-  $\delta$  también se localiza en la cisterna terminal del retículo sarcoplásmico (RS) de músculo esquelético de manera independiente a distrofina. A partir de esta información se ha sugerido que esta proteína podría participar en regulación del calcio<sup>45</sup>. Algunas variaciones en los alelos de la secuencia del gen delta sarcoglicano (*sgcd*) se han asociado con LGMD-2F, con CMD y con CMH. Hasta el momento se reportan 27 variaciones en el gen *sgcd*. De estas 3 son mutaciones que se consideran causantes de CMD [c.212 G>C; c.451T>G y c.699+13\_699+15del] y el polimorfismo c.-94C>G que se asocia a CMH<sup>46</sup>. Este polimorfismo también se denomina 5'UTR g/C, debido a que se encuentra ubicado en el nucleótido -94 del exón 1, en la región no traducida (UTR) del gen *sgcd*. Los nucleótidos implicados en este polimorfismo son guanina (g) y citosina ©, donde el alelo C se ha identificado

como un factor de riesgo en pacientes con CMH <sup>47</sup>.

A diferencia de las mutaciones, los polimorfismos sin variables alelicas que existen de forma estable en una población, presentan una frecuencia de al menos el 1% (una mutación tiene una frecuencia menor) y habitualmente se les considera factores de riesgo para enfermedades hereditarias. Existen varios tipos de polimorfismos, sin embargo, los mas frecuentes son los de variación de una sola base (SPN, por Single Nucleotide Polymorphism). Aproximadamente 1 de cada 200-300 bases del ADN del humano podría ser un SNP <sup>48</sup>.

TABLA 2. VARIACIONES REPORTADAS PARA LA SECUENCIA DEL GEN SGCD.

EXÓN	CAMBIO	NÚMERO DE IDENTIDAD	FRECUENCIA	ENFERMEDAD
1	c.94C>G	SGCD_00027	-	CMH
2	c.43-44A>C	SGCD_00024	2/454	-
3	c.84T>C	SGCD_00022	0.4	-
3	c.89G>A	SGCD_00003	-	DMDL
3	c.192+39267T>C	SGCD_00012	0.62	-
3	c.192+76044A>G	SGCD_00013	0.03	-
4	c.193-14304A>T	SGCD_00014	0.79	-
4	c.193-13512C>T	SGCD_00015	0.22	-
4	c.193-13439G>T	SGCD_00016	0.08	-
4	c.212G>T	SGCD_00026	-	CMD
4	c.277G>T	SGCD_00006	-	LGMD-2F
4	c.290G>A	SGCD_00023	0.06	-
5	c.295-498A>G	SGCD_00017	0.063	-
5	c.295-38T>A	SGCD_00010	1/200	-
5	c.309C>T	SGCD_00011	-	-
5	c.382+2036#>G	SGCD_00018	0.345	-
6	c.383-171A>G	SGCD_00019	0.138	-
6	c.383-21C>G	SGCD_00025	2/454	-
6	c.451T>G	SGCD_00007	-	CMD-1L
6	c.493C>T	SGCD_00002	-	DMDL
7	c.575+54942C>T	SGCD_00020	0.9	-
8	c.576-48913_576-48912insTTGT	SGCD_00021	0.874	-
8	c.593G>C	SGCD_00009	-	DMDL
8	c.657delC	SGCD_00005	-	-
9	c.784G>A	SGCD_00004	-	LGMD-2F

Los SNP`s pueden encontrarse en las regiones codificadoras (exones), en las no codificadoras

(intrones y promotores) y en las que no se traducen a proteína (5' y 3' UTR). Muchos de los SNP pueden producir susceptibilidad a enfermedades como cáncer de mama, cáncer de colon, etc. Se ha descrito que las regiones 5' UTR tienen papeles cruciales en muchos aspectos de la regulación post-transcripciones de la expresión génica, como el transporte núcleo-citoplasma, la eficacia de la traducción, la localización subcelular y la estabilidad del ARN mensajero (mARN). Por lo tanto, los cambios en el UTR pueden afectar cualquiera de los pasos de la regulación post-transcripcional y conducir a varias patologías como cáncer de próstata; leucemia, ataxia-telangiectasia y melanoma familiar por mencionar algunos <sup>49</sup>.

El polimorfismo c.-94C>G (5'-UTR G/C) del gen *sgcd* se analizó en distintos bancos de ADN que contienen muestras de distintas poblaciones y se encontró que la frecuencia alélica de las poblaciones japonesas y China presentan una frecuencia del alelo G mucho mayor (0.844) con relación al alelo C (0.156) y que en poblaciones del norte y oeste de Europa, así como en la africana la frecuencia del alelo C (0.828) que para el alelo G (0.172). el alelo C de este polimorfismo se ha reportado como factor de riesgo en pacientes japoneses con CMH y angina espástica (OR, 3.1; 95% intervalo de confianza, 1 a 9.5; p= 0.045). en México, no existen estudios al respecto por lo que resulta de suma importancia conocer la frecuencia alélica de este polimorfismo en nuestra población debido a que el fondo genético de la población mestiza mexicana tiene una mayor porción de genes indígenas con un origen ancestral asiático y en menor medida de ascendencia europea, por lo que suponemos que las frecuencias podrían ser más parecidas a las asiáticas y en este contexto, el polimorfismo c.-94C>G (5' UTR G/C) del gen *sgcd* puede ser muy importante como factor de riesgo para CMH en nuestra población <sup>50</sup>.

Es claro entonces que el polimorfismo c.-94C>G del gen *sgcd* puede contribuir a la patogénesis de CMH, considerada un problema de salud. Por todo lo anterior resulta interesante analizar si la presencia de este polimorfismo es un factor de riesgo para CMH en pacientes del IMSS.

## **JUSTIFICACION**

La presencia e integridad del complejo SG-SSPN en el tejido vascular es de gran importancia, puesto que la deficiencia o ausencia del mismo puede provocar el desarrollo de cardiomiopatías que pueden o no estar asociadas a enfermedad muscular. No obstante lo anterior, son pocos los estudios en donde se asocien mutaciones específicas de los SG's con el desarrollo de cardiomiopatías en humanos. En particular, se ha mencionado que las modificaciones en el gen *sgcd*, pueden ser causantes de CMH y CMD familiar o esporádica en la cual no se observa daño muscular, o bien, ser un factor predisponente para el desarrollo de CMH.

Se ha reportado que la prevalencia de CMH en población general es de 1 en 500 y se dice que es la enfermedad cardíaca más frecuente (0.2%) transmitida genéticamente con una mortalidad de 3-4% al año.

Recientemente, se encontró que el alelo C del polimorfismo c.-94C>G es un factor de riesgo significativo para CMH. Por ello es clara la importancia del análisis del polimorfismo c.-94C>G en nuestra población, a fin de conocer si este podría servir como marcador genético de riesgo para CMH y con esto poder dar seguimiento a los pacientes y tratamiento en forma oportuna.

**PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

La identificación y el análisis del polimorfismo c.-94C>G en nuestra población podría servir como marcador genético de susceptibilidad para el desarrollo de CMH. El establecimiento de esta relación nos permitirá aportar información relevante para el manejo de estos pacientes.

**PREGUNTA DE INVESTIGACION**

- A) ¿El polimorfismo c.-94C>G se encuentra presente en pacientes con CMH que son atendidos en el IMSS?
- B) ¿Existe alguna asociación entre el polimorfismo y el desarrollo de CMH?
- C) ¿Puede este polimorfismo servir como marcador genético de riesgo para el desarrollo de CMH?
- D) ¿Se asocia este polimorfismo con algún tipo de cardiomiopatía hipertrófica en especial?
- E) ¿Se asocia este polimorfismo a la necesidad de tratamiento quirúrgico?

**HIPOTESIS**

El polimorfismo c.-94C>G del gen delta sarcoglicano tiene un papel importante en la patogénesis de la CMH, por lo que podría ser un marcador genético de riesgo para el desarrollo de la misma.

**OBJETIVO**

Estudiar la asociación del polimorfismo c.-94C>G del gen delta sarcoglicanato con el tipo de cardiomiopatía hipertrófica en pacientes del IMSS.

**OBJETIVOS ESPECIFICOS**

- 1.- Determinar la frecuencia del polimorfismo c.94C>G en individuos sanos y en pacientes con cardiomiopatía hipertrófica, mediante PCR en tiempo real.
- 2.- Analizar las desviaciones del equilibrio de Hardy-Weinberg de las frecuencias obtenidas para cada grupo y compararlas entre sí para obtener la asociación del polimorfismo con la cardiomiopatía hipertrófica.
- 3.- Realizar el cálculo del OR para predecir el riesgo existente.

**CONSIDERACIONES ETICAS**

Se trata de un estudio casos y controles, donde las mediciones ecocardiográficas y la toma de una Muestra de sangre de 5ml no confiere un riesgo mayor a lo habitual.

Además el protocolo se realizó bajo apego a la carta de los derechos humanos, derechos de los pacientes y apego estricto a la declaración de Helsinki.

Se establece todo esto en la carta de consentimiento informado que el paciente firmo a su ingreso al estudio.

**METODOLOGIA.**

**Diseño.**

Experimental.

Observacional

Descriptivo

Transversal

Retrospectivo

**Exposición:**

La presencia de Cardiomiopatía Hipertrófica diagnosticada ecocardiográficamente

**Seguimiento:**

Casos detectados de Cardiomiopatía Hipertrófica en pacientes del Hospital de Cardiología Siglo XXI

**Desenlace:**

Determinar la presencia del polimorfismo c.-94C>G del Gen DELTA SARCOGLICANATO, el desarrollo de algún tipo de cardiomiopatía hipertrófica y la necesidad de tratamiento quirúrgico

**Criterios de inclusión.** Los casos que serán incluidos corresponderán con los individuos nacidos en México (al igual que sus padres y abuelos) referidos al servicio de eco cardiografía del Hospital de Cardiología del CMN Siglo XXI por las clínicas u hospitales de zona del IMSS bajo sospecha clínica y/o electrocardiográfica de padecer CMH. El diagnóstico de CMH se corroborara por eco cardiografía Doppler, modo M y bidimensional, todo paciente con 2 criterios mayores o 1 mayor y 1 menor serán considerados portadores de CMH en ausencia de otra alteración estructural. Los criterios mayores y menores son los siguientes:

**Criterios mayores.**

Eco cardiográficos.

1-Hipertrofia ventricular > 13mm septo anterior o pared posterior o >15mm en septo posterior o la pared lateral

2-Movimiento sistólico anterior (SAM) con contacto septal

Electrocardiográficos

1-Criterios de hipertrofia ventricular con alteraciones en la repolarización (Romhilt & Estes  $\geq 5p$ )

2-Ondas T negativas (3mm en cara anterolateral o 5mm en cara inferior)

3-Ondas Q patológicas (> 40mv o > 25% de onda R)

**Criterios menores.**

Eco cardiográficos.

1-hipertrofia ventricular 12mm septo anterior o pared posterior o 14mm en septo posterior o la pared lateral

2-movimiento sistólico anterior (SAM) incompleto

3-Valvula mitral redundante

Electrocardiográficos

1-Bloqueo completo de rama o alteraciones de la conducción intraventricular en

precordiales

2-alteraciones leves de re polarización en precordiales

3-Ondas S en V2 > 25%

Clínicos

1-Sintomas (sincope, angina o disnea) no explicadas

**Grupo control.** Los controles deberán ser individuos adultos nacidos en México (al igual que padres y abuelos) en los que no exista diagnóstico ni tengan antecedente familiar de CMH. Estos serán seleccionados de los individuos que lleguen a asesoramiento genético a la consulta externa del servicio de genética del hospital de Pediatría del CMN Siglo XXI y serán enviados a la unidad de Investigación Médica en genética humana del mismo hospital en donde se les realizara la obtención de los datos genéticos, se firmara el consentimiento informado y se realizara la toma de muestra.

**Calculo del tamaño de muestra.** El tamaño de muestra se calculo con el programa Quanto. Se tomaron como base de datos dos modelos distintos, el dominante y el aditivo. Los parámetros que se utilizaron para el análisis en ambos casos fueron:

Modelo aditivo.

Diseño. Casos y controles no pareados

Poder. 80%

Frecuencias alélicas. 0.156 (población asiática ya que no existen datos de latinos)

Prevalencia de CMH. 0.0004

Riesgo relativo (OR). 2.5

Tamaño de muestra.	No. Casos	No. Controles	Total
	55	55	110

Tomando en cuenta el tamaño de muestra se tomo el modelo aditivo, por lo que se ocuparan 55 casos y 55 controles.

Tomaremos un grupo de 55 pacientes, con Diagnóstico de CMH confirmada mediante ECO

cardiografía, con posterior estudio de ADN genómico de 5ml de sangre periférica. Verificaremos las manifestaciones clínicas y el tratamiento indicado así como la necesidad de cirugía. Los casos serán diagnosticados en el Hospital de cardiología del CMN siglo XXI y posteriormente el análisis genómico se realizara en la UIM Genética del Hospital de Pediatría de CMN siglo XXI.

**Grupo Control:** Se analizaron 100 controles que fueron individuos adultos nacidos en México (al igual que sus padres y abuelos) en los que no existe diagnóstico ni tienen antecedentes familiares de CMH. Estos fueron seleccionados de los individuos que llegan a asesoramiento genético a la consulta externa del servicio de Genética del Hospital de Pediatría del CMN Siglo XXI, enviados a la Unidad de Investigación Médica en Genética Humana del mismo hospital en donde se les realizó la obtención de datos, se firmó el consentimiento informado (Anexo 1) y se realizó la toma de muestra. Las características demográficas de la población con cardiomiopatía hipertrófica se encuentra en la tabla 3.

**Material biológico.** Se utilizaran 5ml de sangre periférica de todos los individuos incluidos en el estudio, las cuales serán tomadas en tubos con anticoagulante (EDTA).

**Obtención del ADN de las muestras.** Se realizara la extracción del ADN genómico de las muestras de sangre mediante la técnica de sales en la cual, la sangre se centrifuga a 3500 rpm por 15 minutos, para separar leucocitos y se les realizaran 2 – 3 lavados con solución de lisis (Tris 10mM pH 7.6, MgCl<sub>2</sub> 5 mM y NaCl 10 mM). Las células blancas se re suspenden en 60 ul de NaCl 5mM y se les agregan 90 ui de SDS al 10%. Se agita vigorosamente en el vortex y se deja incubar por 5 min a temperatura ambiente. Posteriormente, en el vortex y se deja incubar por 5 min a temperatura ambiente. Posteriormente, se agregan 600 ul de NaCl saturado, se mezcla y se incuba a temperatura ambiente por 5 min. Se centrifuga a 15000 rpm por 15 min, se recupera el sobrenadante y se precipita el ADN con 2 volúmenes de etanol absoluto. El ADN obtenido se lava en 2 ocasiones con etanol al 75%, se deja secar y después se re suspende en agua desionizada estéril. El ADN se cuantificara y se revisara su integridad por la electroforesis en un gel de agarosa.

Todas las muestras se ajustaran a una concentración final de 10 ng/ul.

**Análisis del polimorfismo c.-94C>G.** El análisis del polimorfismo se realizara mediante la amplificación de la región rio arriba (parte final del exón 1) y rio abajo (inicio del intrón 1) donde se encuentra el cambio. Se amplificara un fragmento de 600 pb que incluye el polimorfismo mediante PCR utilizando el siguiente par de oligonucleótidos: 5´-AGCTGTGAGTCGGTCTGACAAA-3´ (sentido) y el 5´-CCACGCAGAAAGGAAAAGTTAC-3´ (anti sentido). La obtención del fragmento se confirmara mediante su corrimiento en geles de agarosa al 1.5% teñidos con bromuro de etidio. Posteriormente, debido a que el alelo C del polimorfismo provoca el cambio de un sitio de restricción ScrFI por un sitio DraIII se realizara la detección del mismo mediante la técnica RFLP, en la cual el fragmento obtenido por PCR será sometido a la digestión con la enzima DraIII. Después de la digestión se obtendrán dos distintos patrones de bandas, en donde, el fragmento puede estar completo (600pb), lo cual indicaría que se trate del alelo G, o bien, pueden obtenerse dos fragmentos (uno 227 pb y otro de 373 pb) en el cual el alelo presente seria el C. En los casos en donde no existía restricción del fragmento de 600 pb se confirmara la presencia del alelo G mediante la digestión con la enzima ScrFI con la cual se obtendrán 2 fragmentos, uno de 225 pb y el otro de 375 pb. Los fragmentos sometidos a la digestión serán analizados mediante su corrimiento en geles de agarosa al 2% teñido con bromuro de etidio. Finalmente, la presencia de cada uno de los alelos será reconfirmada mediante la secuenciación del fragmento inicial (600pb) obtenido por PCR.

**Recursos humanos y materiales.** Los participantes en el estudio tienen amplia experiencia en el diagnostico de cardiomiopatía, en el análisis de muestras biológicas, en técnicas de biología molecular y en definir la necesidad de tratamiento quirúrgico o no, así como el seguimiento de estos pacientes. El grupo de investigación esta compuesto por médicos cardiólogos expertos en el diagnostico y tratamiento de cardiomiopatías que forman parte de la clínica de insuficiencia cardiaca y por otro lado la Unidad de Investigación Medica en Genética Humana del Centro Médico Nacional Siglo XXI nos ayudara en el manejo de muestras biológicas.

**VARIABLES.**

<b>VARIABLES DEMOGRAFICAS</b>				
	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	TIPO DE VARIABLE	ESCALA DE MEDICIÓN Y UNIDADES DE MEDICIÓN
Edad	Tiempo que ha vivido una persona desde su nacimiento	Suma que resulta de la fecha actual a la fecha de nacimiento	Cualitativa	Nominal Politómica En número de años
Género	Constitución orgánica que distingue entre mujer y hombre		Cualitativa	Nominal Dicotómica: Femenino Masculino
<b>VARIABLES DE RESULTADO</b>				
Dependiente Cardiomiopatía hipertrófica	Alteración estructural con engrosamiento de las paredes del corazón incluyendo septo ventricular en el que se afecta músculo cardiaco	Se toman en cuenta los criterios mayores y menores mencionados para establecer el diagnóstico de cardiomiopatía hipertrófica	Cualitativa	Nominal dicotómica Tiene cardiomiopatía hipertrófica No tiene cardiomiopatía hipertrófica
independiente SNP alelo C	Polimorfismo de un solo nucleótido; en el cual hay una sustitución de una guanina por una citosina	Detección de una variante alélica encontrada por PCR en tiempo real, con sustitución de una guanina por una citosina.	cualitativa	Nominal dicotómica Tiene el alelo C No tiene el alelo C.

**ANALISIS ESTADISTICO**

Se analizaran las desviaciones del equilibrio de Hardy-Weinberg mediante el análisis de chi-cuadrada. El poder del cálculo será del 80% si se asume una diferencia del 10% en los porcentajes de los genotipos los cuales serán estimados usando los datos epidemiológicos obtenidos por Duran y Couoh, y el cálculo matemático según Pétergas y Fernández.

## ASOCIACIÓN TIPO CMH CON POLIMORFISMO C.-94C>G DEL GEN DELTA SARCOGLICANATO

---

### **RESULTA DOS**

En el presente estudio se incluyeron 138 muestras de ambos sexos, divididos en dos grupos, un grupo de casos compuesto por 38 individuos con diagnóstico corroborado de cardiomiopatía hipertrófica, y un grupo control compuesto por 100 individuos sin evidencia clínica de la enfermedad.

Se determinaron las frecuencias alélicas y genotípicas del polimorfismo c.94C>G en cada uno de los grupos (casos y controles), mediante PCR en tiempo real. La frecuencia alélica para el alelo C resultó ser de 54.5% (109/200) para los controles y de 72% (46/64) para los casos. La frecuencia del alelo G fue de 45.5 % (91/200) para los controles y de 28% (18/64). Por lo que el alelo C fue más frecuente en los casos que en los controles con una diferencia estadísticamente significativa ( $p=0.0014$ , Tabla 4) y un riesgo 1.13 mayor (OR = 2.13; CI = 1.157-3.93 de presentar CMH en comparación con el alelo G (Tabla 4).

El grupo control estuvo conformado por 73 individuos de sexo femenino y 27 de sexo masculino.

En los casos se conformó por 16 mujeres y 22 hombres. Se realizó una comparación entre el sexo en cada grupo con la frecuencia alélica del polimorfismo y no se encontró diferencia estadística en ambos grupos, como se muestra en la tabla 5.

La edad promedio en años en el grupo de casos ( $n = 38$ ) fue de 53.85 años, con una desviación estándar de 14.97 años. La edad promedio en el grupo de controles ( $n = 100$ ) fue de 42.78 años, con desviación estándar de 8.41 años. Se realizó comparación estadística y no se encontró diferencia significativa. Al estratificar por grupos de edad tampoco se encontró diferencia significativa.

El riesgo atribuible porcentual en los individuos que presentaron el genotipo CC, fue 74% con lo cual, si se detectara el genotipo antes de que la enfermedad se haga evidente, se podría realizar un diagnóstico y vigilancia oportunos en los casos de cardiomiopatía hipertrófica antes de la

## ASOCIACIÓN TIPO CMH CON POLIMORFISMO C.-94C>G DEL GEN DELTA SARCOGLICANATO

---

aparición de los síntomas y signos clínicos de la enfermedad. El riesgo atribuible para el alelo C fue de 53.13%.

Observamos una mayor incidencia en el tipo de cardiomiopatía del tipo septal, así como una mayor frecuencia en el genotipo CC; como se muestra en la tabla 6, una mayor incidencia de la enfermedad en hombres, asociados al genotipo CC (tabla 7) y la necesidad de cirugía asociada a este mismo genotipo CC (figura 2 ). Los síntomas asociados al genotipo CC así como la clase funcional de NYHA no observamos diferencia significativa en su presentación , ni en la gravedad de los síntomas (tabla 9, 10, 11, 12).

## **DISCUSIÓN.**

Las mutaciones en el gen *SGCD* se han reportado asociadas al desarrollo de distrofia muscular de cintura, CMD y CMG. Por lo que en este estudio se analizó la frecuencia del polimorfismo c.94C>G del *SGCD* en casos y controles con la finalidad de conocer si este se asocia como factor de riesgo para CMH.

Los resultados mostraron que el alelo C se encuentra asociado como factor de riesgo para CMH, con un OR = 2.13 y p = 0.014. Debido a que la asociación de este polimorfismo solo ha sido como factor de riesgo para angina en pacientes japoneses con CMH, este sería el primer estudio en donde se encuentra una asociación como factor de riesgo de este polimorfismo para CMH.

Los datos para el alelo C son consistentes con los reportados en pacientes japoneses con CMH, en donde se consideró a este alelo un factor de riesgo para angina coronaria. Como dato novedoso, en este trabajo se encontró que el homocigoto CC se asocia a un riesgo aún mayor (OR = 3.85; p = 0.043), en comparación con el homocigoto GG.

Observamos una mayor incidencia de en la miocardiopatía hipertrófica del tipo septal en caso de presentar el alelo C, sin mostrar una asociación al sexo además de no incidir en la necesidad de tratamiento quirúrgico.

Como ya se menciona anteriormente, el polimorfismo de estudio se encuentra ubicado dentro de la región 5'-UTR del gen *SGCD*, la cual se sabe que es muy importante en la regulación de la expresión génica del mismo. Esta regulación puede ser a nivel postranscripcional lo cual puede generar disminución en los niveles de la proteína codificada. El mecanismo molecular involucrado en la regulación a través del extremo 5'-UTR del gen *SGCD* no se conoce, sin embargo, es probable que esté relacionado a nivel postranscripcional por alteraciones en el procesamiento del mRNA, situación que sería conveniente estudiar posteriormente a nivel molecular para entender el mecanismo que lleva a la alteración proteica.

## **XI. PERSPECTIVAS Y RECOMENDACIONES**

Aunque estos resultados parecen ser contundentes, es importante aumentar el número de casos a fin de eliminar cualquier duda al respecto. Por lo que se recomienda, en un futuro, ampliar la línea de investigación a una cohorte, a nivel molecular para analizar exactamente el mecanismo por el que se llega a la enfermedad.

Este estudio arroja indicios importantes para el uso del polimorfismo como un marcador de predicción para la cardiomiopatía hipertrófica. Para lo cual se desarrollaría una prueba diagnóstica.

**CONCLUSIONES**

- 1.- El alelo C se asocia con cardiomiopatía hipertrófica con un riesgo de 2.134 (IC = 1.157-3.934 p = 0.014).
- 2.-El genotipo CC se asocia con un mayor riesgo (OR = 3.845 p = 0.043) para cardiomiopatía hipertrófica en relación con el genotipo GG.
- 3.- El polimorfismo c.94C>G puede ser utilizado como marcador genético para cardiomiopatía hipertrófica.
- 4.- El genotipo CC se asocio con una mayor incidencia de cardiomiopatía hipetrofica de predominio septal
- 5.- El genotipo CC no se asocio con la necesidad de tratamiento quirurgico

**ASOCIACIÓN TIPO CMH CON POLIMORFISMO C.-94C>G DEL GEN DELTA SARCOGLICANATO**

				<i>Frec</i>	<i>%</i>
<b>SEXO</b>	MASCULINO	22	57.9		
	FEMENINO	16	42.1		
<b>EDAD</b>	(17-76)				
<b>OBSTRUCTIVA</b>		19	50.0		
<b>N/OBSTRUCTIVA</b>		19	50.0		
<b>CIRUGIA</b>	SI	7	18.4		
<b>MARCAPASOS</b>	SI	3	7.9		
<b>SIMETRICA</b>		7	18.4		
<b>ASIMETRICA</b>		31	81.6		
<b>INSUF. MITRAL</b>		26	68.4		
<b>NYHA</b>	CLASE 1	19	50.0		
	CLASE 2	17	44.7		
	CLASE 3	1	2.6		
	CLASE 4	1	2.6		
<b>SINTOMAS</b>	ANGINA	1	2.6		
	DISNEA	19	50.0		
	PLAPITACIONES	16	42.1		
	ASINTOMATICOS	2	5.3		
<b>EKG</b>	FA	2	5.3		
	BAV	2	5.3		
	BR	2	5.3		
	CVI	19	50.0		
	SSVI	13	34.2		
<b>TIPO</b>	SEPTAL	26	68.4		
	MEDIO- VENTRICULAR	5	13.2		
	APICAL	7	18.4		
<b>GENOTIPO</b>	CC	22	57.9		
	CG	13	34.2		
	GG	3	7.9		

<b>Estadísticos descriptivos ECO</b>	<b>Mínimo</b>	<b>Máximo</b>	<b>Media</b>
AI	27	59	42.87
SIV	8	39	21.66
PP	4	24	13.97
FEVI	31	85	70.68
DDVI	23	64	41.61
DSVI	11	48	26.00

**Tabla 4.** Frecuencias alélicas y genotípicas del polimorfismo c.-94C>G en los controles y los casos de CMH.

<i>n</i>	Frecuencia Genotípica <i>n</i> (%)			Frecuencia Alélica <i>n</i> (%)		C vs G (C.I. 95%)	CC vs GG (C.I. 95%)	
	CC	CG	GG	C	G			
	CONTROL	100	28 (28.00)	53 (53.00)	19 (19.00)			109 (54.50)
CMH	38	22 (53.10)	13 (37.50)	3 (9.40)	58 (72.00)	18 (28.00)		

**Tabla 5.** Riesgo de padecer cardiomiopatía hipertrófica en los individuos participantes según su sexo y genotipo, Instituto Mexicano del Seguro Social, México 2008-2010.

<b>Sexo</b>	<b>Alelo y genotipo</b>	<b>Casos</b>	<b>Controles</b>	<b>Razón de momios</b>	<b>P</b>
Mujeres	C	19	81	2.178 (0.863-5.5)	p=0.09379
	G	7	65	0.459 (0.182-1.16)	p=0.09379
	CC/GG	6/0	20/12	-	-
Hombres	C	37	28	2.279 (0.944-5.50)	p=0.06441
	G	13	26	0.439 (0.182-1.06)	p=0.06441
	CC/GG	11/3	8/7	3.208 (0.63-16.38)	p=0.15305

FUENTE: Original.

Las celdas canceladas por guiones significan ausencia de datos o insuficiencia de estos para calcular los riesgos.

FIGURA 1

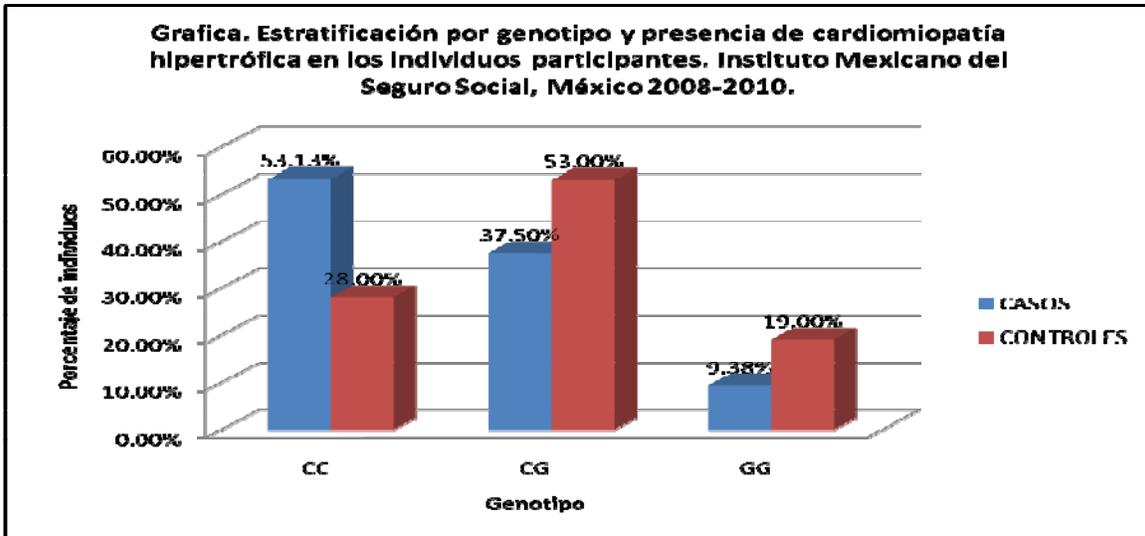


Tabla 6 TIPO \* GENOTIPO

		GENOTIPO			Total
		CC	CG	GG	
TIPO	SEPTAL	15	8	3	26
	MEDIOVENTRICULAR	3	2	0	5
	APICAL	4	3	0	7

Tabla 7 SEXO \* GENOTIPO

		GENOTIPO			Total
		CC	CG	GG	
SEXO	MASCULINO	13	7	2	22
	FEMENINO	9	6	1	16
Total		22	13	3	38

Tabla 8 CIRUGIA \* GENOTIPO

		GENOTIPO			Total
		CC	CG	GG	
CIRUGIA	SI	5	1	1	7
	NO	17	12	2	31
Total		22	13	3	38

FIGURA 2

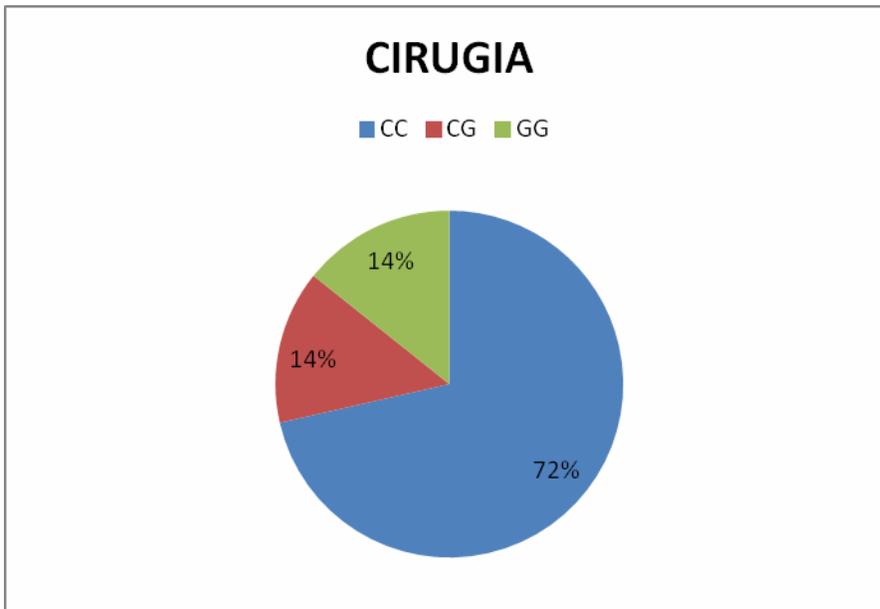


Tabla 9 SEXO \* SINTOMAS

		SINTOMAS				Total
		ANGINA	DISNEA	PLAPITACIONES	ASINTOMATICOS	
SEXO	MASCULINO	0	10	11	1	22
	FEMENINO	1	9	5	1	16
Total		1	19	16	2	38

Tabla 10 GENOTIPO \* SINTOMAS

	SINTOMAS	Total
--	----------	-------

**ASOCIACIÓN TIPO CMH CON POLIMORFISMO C.-94C>G DEL GEN DELTA SARCOGLICANATO**

		ANGINA	DISNEA	PLAPITACIONES	ASINTOMÁTICOS	
GENOTIPO	CC	0	11	11	0	22
	CG	0	7	4	2	13
	GG	1	1	1	0	3
Total		1	19	16	2	38

**Tabla 11 GENOTIPO \* NYHA**

		NYHA				Total
		CLASE 1	CLASE 2	CLASE 3	CLASE 4	
GENOTIPO	CC	11	11	0	0	22
	CG	7	5	1	0	13
	GG	1	1	0	1	3
Total		19	17	1	1	38

**Tabla 12 SEXO \* NYHA**

		NYHA				Total
		CLASE 1	CLASE 2	CLASE 3	CLASE 4	
SEXO	MASCULINO	12	10	0	0	22
	FEMENINO	7	7	1	1	16
Total		19	17	1	1	38

BIBLIOGRAFIA

1. Teare D. Asymmetrical hypertrophy of the heart in young adults. *Br Heart J* 1958;20:1-18.
2. Roberts R, Sigwart U. New concepts in hypertrophic cardiomyopathy. Part I & Part II. *Circulation* 2001;104:2113-6;2249-52.
3. Maron BJ. Hypertrophic cardiomyopathy. A systematic review. *JAMA* 2002;287:1308-20.
4. Marian AJ. Pathogenesis of diverse clinical and pathological phenotypes in hypertrophic cardiomyopathy. *Lancet* 2000;355:58-60.
5. Hunter JJ, Chien KR. Signal pathways for cardiac hypertrophy and failure. *N Engl J Med* 1999;341:1276-83.
6. Fortuño MA, López N, Díez J. Características celulares y moleculares de la hipertrofia ventricular izquierda en la hipertensión arterial. *Rev Esp Cardiol* 2002;55(Supl B):5B-14B.
7. Spirito P, Bellone P, Harris KM, Bernabo P, Bruzzi P, Maron BJ. Magnitude of left ventricular hypertrophy and risk of sudden death in hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2000;342:1778-85.
8. Hill JA. Electrical remodeling in cardiac hypertrophy. *Trends Cardiovasc Med* 2003;13:316-22.
9. Maron BJ, Wolfson JK, Epstein SE, Roberts WC. Intramural («small vessel») coronary artery disease in hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1986;8:545-57.
10. Navarro-López F, Soler J, Magriñá J, Esplugues E, Paré JC, Sanz G, et al. Systolic compression of coronary artery in hypertrophic cardiomyopathy. *Int J Cardiol* 1986;12:309-20.
11. Ho CY, Sweitzer NK, McDonough B, Maron BJ, Casey SA, Seidman JG, et al. Assessment of diastolic function with Doppler tissue imaging to predict genotype in preclinical hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 2002;105:2992-3001.
12. Nagueh SF, McFalls J, Meyer D, Hill R, Yoghi WA, Tam JW, et al. Tissue Doppler imaging predicts the development of hypertrophic cardiomyopathy in subjects with subclinical disease. *Circulation* 2003;108:395-401.
13. Kato T, Noda A, Izawa H, Nishizawa T, Somura F, Yamada A, et al. Myocardial velocity gradient: a noninvasively determined index of left ventricular diastolic dysfunction in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:278-85.
14. Antonicka H, Mattan A, Carlson CG, Glerum DM, Hoffbuhr KC, Leary SC, Kennaway NG, Shoubridge EA. Mutations in COX 15 produce a defect in the mitochondrial heme biosynthetic pathway, causing early-onset fatal hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Hum Genet* 2003; 72: 102-114

15. Arad M, Seidman JG, Seidman CE. Phenotypic diversity in hypertrophic cardiomyopathy. *Hum Mol Genet* 2002; 20: 2499-506
16. Bamford RN, A.P, Battiata A.P., J.D. Burton J.D., H. Shamara H., T.A. Waldmann T.A. Interleukin (IL) 15/IL-T production by adult T.cell lymphotropic virus tipe IR región IL-15 fusion message that lacks many upstream AUGs that normally attenuate IL-15 fusion message that lacks many upstream AUGs that normally attenuate IL-15 m RNA translation., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 93 (1996;93:2897-2902)
17. Bries RD, Maeda M , Roberds SL, Holder E, Bohemeyer T, Young JB, Campbell KP. A 5´dystrophyn duplication mutation causes membrane deficiency of alphadystroglycan in a family with X-linked cardiomyopathy. *J Mol Cell Cardiol.* 1997; 29 (12): 3175-88
18. Bonne G. Carrier L, Richard P, Hainque B, Schwartz K, Familial hypertrophic cardiomyopathy: from mutations to funtional defects. *Circ Res* 1998; 83: 580-93.
19. Bowles KR, Gajarski R, Porter P, Goytia V, Bachinsky L, Roberts R, Pignatelli R, Towbin JA, Gene mapping of familial autosomal dominant dilated cadiomyopathy to cromosome 10q21-23. *J Clin Invest.* 1996; 98 (6): 1355-60
20. Cavalli-Sfora, L. Genes, peoples, and languages. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1997;94:7719-7724
21. Campbell, KP. Three muscular dystrophies: loss of cytoskeleton-extracelular matrix linkage. *Cell* 1995; 80: 675-679.
22. Chan YM, Bonnemann Cg, Lidov HGW, Kunkel LM, Molecular organization of sarcaoglycan complex in mouse myotubes in culture. *J Cell Biol* 1998;143:2033-2044.
23. Coral-Vazquez, R, Cohn, RD, Moore, SA, Hill, JA, Weiss, RM, Davidson, RL, Straub, V, Barresi, R, Bansal, D, Hrstka, RF, Willamson, R and Campbell KP. Disruption of the sarcoglycan-sarcospan complex in vascular smooth muscle a nove mechanism for cardiomyopathy and muscular dystrophy. *Cell* 1999, 99: 465-474.
24. Cox GF., Kunkel LM. Dystrophies and heart disease. *Curt Opin An Cardiol* 1997; 12: 329-343
25. Crosbie RH, Heighman J, Venzke DP, Lee JC, Campbell KP, Sarcospan the 25kDa transmembrane component of the dystrophin-glicoprotein complex J, *Biol. Chem.* 1997; 272: 31221-31224
26. Cruz-Robles D., Peña A., Arce M., Garcia J., Perez ., Vargas G. Genetica y biología molecular de las cardiopatías congénitas y adquiridas. *Archivos de Cardiologia de Mexico.* 2005; 75 (4): 467-482.
27. Curtin K., Ulrich C., Samowitz W., Bigler J., Caan B., Potter J., Salttery M., Thymidylate synthase polymorphisms and colon cancer: Associations with tumor stage characteristics and survival. *Int. J. Cancer* 2007; 120:2226-2332
28. Diaz P., Fernandez P, Calculo del tamaño muestral en estudios de casos y controles. Unidad de Epidemiologia clínica y Bioestadística. Complejo hospitalario Juan Canalejo. A Coruña. *Cad Aten Primaria* 2002; 9: 148-150.

29. Duclos, F, Straub, V, Moore, SA, Venzke, DP, Hrstka, RF, Crosbie, RH, Durbeej M, Lebakken, CS, Ettinger, AJ, Van Der Meulen, J, Holt, KH, Campbell, KP. Progressive muscular dystrophy in alpha-sarcoglycan deficiency mice. *J. Cell Biol.* 1998; 142: 1461-1471.
30. Durbejj, M, Cohn, RD, Hrstka, F, Moore, SA, Allamand, V, Davidson, BL, Williamson, RA, Campbell, KP. Disruption of beta-sarcoglycan gene reveals pathogenetic complexity of limb-girdle muscular dystrophy type 2E. *Mol. Cell. Biol.* 2005; 5: 41 -151
31. Estrada F.J., Mornet D., Rosas- Vargas H., Angulo A., Hernandez M., Becker V., Rendon A., Ramos- Kuri M., Coral-Vazquez R.M. A novel isoform of delta-sarcoglycan is localized at the sarcoplasmic reticulum of mouse skeletal muscle. *Biochem Biophys Res Commun.* 2006; 340: (3): 865-871
33. Ettinger AJ, Feng G, Sanes JR. Epsilon-sarcoglycan, a broadly expressed homologue of the gene mutate in limb-girdle muscular dystrophy 2D. *J. Biol. Chem.* 1997; 272: 32534-32538
34. Feng, J Yan, J Buzkin CH, Towbin JA, Sommer SS. Mutations in the dystrophin gene are associated with sporadic dilated cardiomyopathy. *Mol Genet Metab.* 2002; 77 (1-2): 119-26
35. Gochhait S., Bukhari S., Bairwa N., Vadhera S., Darcishi K., Raish M., Gupta P., Husain S., Bemezai R. Implication of BRCA2-26G> 5' untranslated region polymorphism in susceptibility to sporadic breast cancer and its modulation by p53 codon 72 Arg>Pro polymorphism. *Breast Cancer Research* 2007; 9: 1-8
36. Gollob MH Green MS, Tang AS, Gollob T, Karibe A, Ali Hassan AS, Ahmad F, Lozado R, Shah G, Fananapazir L, Bachinski LL, Roberts R. Identification of a gene responsible for familial Wolff-parkinson-With syndrome. *N Engl J Med* 2001; 344: 1823-1831
37. Maron BJ. Hypertrophic cardiomyopathy: a systematic review. *JAMA* 2002;287:1308-20.
38. Wigle ED. The diagnosis of hypertrophic cardiomyopathy. *Heart* 2001;86:709-14.
39. Schwartz K, Carrier L, Guicheney P, Komajda M. Molecular basis of familial cardiomyopathies. *Circulation* 1995;91:532-40.
40. Geisterfer-Lawrance AA, Kass S, Tanigawa G, et al. A molecular basis for familial hypertrophic cardiomyopathy: a beta-cardiac myosin heavy chain gene missense mutation. *Cell* 1990;62:999-1006.
41. Watkins H, McKenna WJ, Thierfelder L, et al. Mutations in the genes for cardiac troponin T and alpha-tropomyosin in hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med* 1995;332:1058-64.
42. Teare D. Asymmetrical hypertrophy of the heart in young adults. *Br Heart J.* 1958;20:1-18.
43. Braunwald E, Lambrew CT, Rockoff D, et al. Idiopathic hypertrophic subaortic stenosis, I: a description of the disease based upon an analysis of 64 patients. *Circulation.* 1964;30(suppl IV):3-217.

44. Maron BJ. Hypertrophic cardiomyopathy. *Lancet*. 1997;350:127-133.
45. Maron BJ, Bonow RO, Cannon RO III, Leon MB, Epstein SE. Hypertrophic cardiomyopathy: interrelation of clinical manifestations, pathophysiology, and therapy. *N Engl J Med*. 1987;316:780-789, 844-852.
46. Frank S, Braunwald E. Idiopathic hypertrophic subaortic stenosis: clinical analysis of 126 patients with emphasis on the natural history. *Circulation*. 1968;37:759-788
47. Maron BJ. Sudden death in young athletes. *N Engl J Med*. 2003;349: 1064–1075.
48. Nugent AW, Daubeney PE, Chondros P, Carlin JB, Cheung M, Wilkinson LC, Davis AM, Kahler SG, Chow CW, Wilkinson JL, Weintraub RG, for the National Australian Childhood Cardiomyopathy Study. The epidemiology of childhood cardiomyopathy in Australia. *N Engl J Med*. 2003; 348:1639–1646.
49. Spirito P, Chiarella F, Carratino L, Berisso MZ, Bellotti P, Vecchio C. Clinical course and prognosis of hypertrophic cardiomyopathy in an outpatient population. *N Engl J Med*. 1989;320:749–755.
50. Maron BJ, Casey SA, Poliac LC, Gohman TE, Almquist AK, Aeppli DM. Clinical course of hypertrophic cardiomyopathy in a regional United States cohort. *JAMA*. 1999;281:650–655.
51. Richardson P, McKenna W, Bristow M, Maisch B, Mautner B, O'Connell J, Olsen E, Thiene G, Goodwin J, Gyarfás I, Martin I, Nordet P. Report of the 1995 World Health Organization/International Society and Federation of Cardiology Task Force on the Definition and Classification of Cardiomyopathies. *Circulation*. 1996;93:841– 842.

**ANEXO 1**

**CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO**

México, D.F. a \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_.

Se me ha informado que en la Unidad de Investigación Médica en Genética Humana del Hospital de Pediatría y en colaboración con la Clínica de Insuficiencia Cardíaca del Hospital de Cardiología, se realiza un proyecto de investigación titulado:

*ASOCIACIÓN DEL POLIMORFISMO C.-94C>G DEL GEN DELTA SARCOGLICANO COMO FACTOR DE RIESGO PARA CARDIOMIOPATIA HIPERTRÓFICA EN PACIENTES DEL IMSS* en el cual se pretende analizar si este polimorfismo del gen delta sarcoglicano puede ser un factor de riesgo para cardiomiopatía hipertrófica.

*Procedimiento.* Me han explicado claramente la importancia y los objetivos de este estudio y que para lograrlo se requiere de pruebas especiales que no se realizan de rutina. Estas pruebas no representan ningún riesgo para la mi salud, ni ninguno de los miembros de mi familia, por lo cual estoy dispuesto a autorizar se me tomen de 5 mililitros de sangre de una vena utilizando una jeringa y aguja estériles así como a permitir en caso de ser necesario se me realice una ecocardiografía para corroborar o descartar el diagnóstico de Cardiomiopatía Hipertrófica. También se me ha informado que de la muestra sanguínea únicamente se utilizaran los leucocitos para la obtención del ADN y que el resto de la misma no será utilizada para nada más y por lo tanto se desechará.

*Información al paciente.* Al término del estudio el investigador responsable, la Dra. Rosa María Ordoñez Razo proporcionará la información completa de acuerdo a los resultados.

*Beneficios.* Se me informa que el estudio puede constituir en un futuro una herramienta diagnóstica para Cardiomiopatía Hipertrófica, pero que no representa un beneficio directo para mi tratamiento.

*Confidencialidad.* El estudio sobre la búsqueda del polimorfismo, incluyendo registros clínicos y/o del hospital serán manejados en forma confidencial, se podrán presentar en congresos y revistas estrictamente de interés médico y no será revelada la identidad del paciente y su familia a ninguna persona sin su consentimiento.

*Potenciales daños secundarios al estudio.* Debido a que en el estudio se requiere de la extracción de una muestra de sangre, se me ha informado que puedo presentar molestia secundaria al piquete de la aguja, que puede ser necesario más de un intento en la toma de muestra y que me puede aparecer un moretón que desaparecerá por sí solo.

*Participación / suspensión.* Estoy conciente que la participación en el estudio es completamente voluntaria, pudiendo elegir en cualquier momento abandonarlo, sin afectar la calidad ni la disponibilidad de la atención médica requerida por mí y del resto de mi familia.

*Dudas y aclaraciones.* La Dra. Rosa María Ordoñez Razo, se encargará de explicarle personalmente cualquier información que no esté bien entendida por usted y contestará cualquier pregunta que surja durante el estudio.

Si tiene alguna duda puede comunicarse al Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI en horario de labores y de lunes a viernes al teléfono 56-27-69-00 extensiones 21941 y 22409 o a la Unidad de Investigación Médica en Genética Humana al 56-27-69-41.

*Consentimiento.*

Al firmar este documento, usted accede voluntariamente a participar en este estudio.

Nombre del paciente: \_\_\_\_\_ Firma: \_\_\_\_\_

Nombre del testigo: \_\_\_\_\_ Firma: \_\_\_\_\_

Relación del testigo con el paciente y su familia: \_\_\_\_\_

Nombre del testigo: \_\_\_\_\_ Firma: \_\_\_\_\_

Relación del testigo con el paciente y su familia: \_\_\_\_\_



