



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTONOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
E INVESTIGACIÓN

INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES DE
LOS TRABAJADORES DEL ESTADO

**ASOCIACIÓN DEL POLIMORFISMO RS1024611 DEL GEN
MCP-1/CCL2 CON EL GRADO DE COMPLEJIDAD DE
LESIONES CORONARIAS EVALUADO MEDIANTE LA
PUNTUACIÓN DE LA ESCALA ANGIOGRÁFICA SYNTAX EN
PACIENTES CON SÍNDROMES CORONARIOS AGUDOS
SOMETIDOS A CATETERISMO CARDIACO**

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN QUE PRESENTA
EDUARDO GONZÁLEZ NEGRETE

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE LA ESPECIALIDAD EN
MEDICINA INTERNA

ASESOR DE TESIS:
D. EN C. MARTHA EUNICE RODRÍGUEZ ARELLANO

NO. DE REGISTRO DE PROTOCOLO:
523.2015

AÑO: 2016.





Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**DR DANIEL ANTONIO RODRÍGUEZ ARAIZA
COORDINADOR DE ENSEÑANZA E INVESTIGACION**

**DR. GUILBALDO PATIÑO CARRANZA
JEFE DE ENSEÑANZA MEDICA**

**DRA MARTHA EUNICE RODRÍGUEZ ARELLANO
JEFE DE INVESTIGACION**

DR. CARLOS LENIN PLIEGO REYES
PROFESOR TITULAR

D. EN C. MARTHA EUNICE RODRIGUEZ ARELLANO
ASESOR DE TESIS

RESUMEN

ANTECEDENTES:

Las complicaciones de la aterosclerosis son la primera causa de muerte en México y en el mundo en general. La cardiopatía aterosclerosa, en particular su manifestación en forma de síndromes coronarios agudos, es la que tiene mayor relevancia por su impacto en la salud pública.¹ El síndrome coronario agudo se clasifica en sin elevación del segmento ST, o con elevación del segmento ST, cuando no hay expresión de marcadores de necrosis miocárdica, se llama angina inestable. Estas entidades nosológicas representan distintos estadios de la isquemia miocárdica aguda, secundaria en general a aterosclerosis coronaria complicada con fenómenos trombóticos.² Varios estudios han asociado la expresión de MCP-1 con enfermedad cardiovascular³, lo cual es consistente con un modelo en el que MCP-1 contribuye a la aterosclerosis al atraer monocitos al subendotelio.⁴ Recientemente se encontró el polimorfismo rs1024611 en la región reguladora distal de MCP-1 que aumenta su expresión en respuesta a estímulos inflamatorios.⁵ En la cohorte de los descendientes del estudio Framingham los portadores de este polimorfismo presentaron mayores niveles séricos de MCP-1 y mayor riesgo de infarto,⁶

Esto ya ha sido corroborado por estudios subsecuentes,⁷ sin embargo, no existen estudios que asocien este polimorfismo con el grado de complejidad de lesiones coronarias utilizando escalas angiográficas como SYNTAX en síndromes coronarios agudos, por lo cual se propone; como parte inicial del protocolo, una revisión sistemática de la literatura en búsqueda de asociación **Polimorfismos MCP-1- lesiones coronarias**, para de esta manera sentar bases con el mayor nivel de evidencia para un estudio subsecuente mayor.

OBJETIVO:

Realizar una revisión sistemática de la literatura así como un meta análisis tratando de responder si existe asociación entre la expresión del polimorfismo rs1024611 con el grado de complejidad de lesiones coronarias, o bien, la presencia de eventos que ocurran como consecuencia de esta entidad, como lo son los síndromes coronarios agudos.

MATERIAL Y MÉTODOS:

Se realizó una revisión sistemática de la literatura para tratar de contestar si : ¿Existe asociación entre la expresión de polimorfismos del gen MCP-1 y la aterosclerosis coronaria?

CRITERIOS PARA LA SELECCIÓN DE ESTUDIOS.

1.-Tipo de estudio

Estudios transversales y longitudinales no randomizados.

2.-Tipo de participantes.

Pacientes mayores de 18 años.

3.-Tipo de intervención:

Se incluirán estudios en los que se haya determinado la presencia de alguno de los polimorfismos descritos del gen MCP-1/CCL2,(rs1024611/2578A>G), mediante secuenciación por PCR, debido a que es justamente de este polimorfismo del que se cuenta con mayor evidencia.

4.-Tipo de medida de resultado.

Se incluirán artículos en los cuales se determine el grado de aterosclerosis coronaria mediante angiografía, o bien, los desenlaces que se pueden inferir de esta condición; como lo es la presencia de cardiopatía isquémica.

5.- Métodos de búsqueda para la identificación de artículos

Se llevó a cabo en la base de datos **MEDLINE**, utilizando **PUBMED**, **TERMINOS MeSH**: Chemokine CCL2, Polymorphism, Genetic, Coronary Artery Disease Atherosclerosis.

6.- Algoritmo de búsqueda:

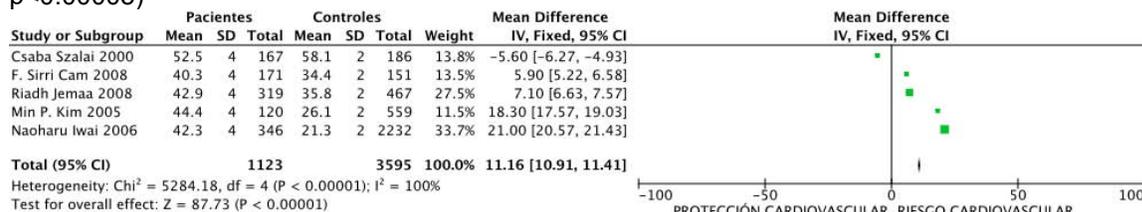
ccl2 AND polymorphism, genetic[MeSH Terms] OR (***polymorphism AND "genetic" OR "genetic polymorphism" OR "polymorphisms" AND ("coronary artery disease"***[MeSH Terms] OR (***coronary"AND "artery"AND "disease"OR "coronary artery disease" AND ("atherosclerosis"***[MeSH Terms] OR ***atherosclerosis"***RECURSOS E INFRAESTRUCTURA:

RESULTADOS

Se obtuvieron 13 artículos en el motor de búsqueda **PUBMED**, de los cuales se analizaron 5 estudios que cumplieron los criterios de inclusión, es decir, todos los estudios que asociaron la

presencia de polimorfismos del gen MCP-1/CCL2 con aterosclerosis coronaria; o bien, los desenlaces que se pueden inferir de esta condición; como lo es la presencia de cardiopatía isquémica. Los estudios incluidos fueron longitudinales no randomizados, incluyéndose un total de 4718 pacientes, de los cuales 1123 presentaron el resultado de aterosclerosis coronaria o bien cardiopatía isquémica, los restantes 3595 fueron controles.

Los estudios mostraron gran heterogeneidad de la manera significativa (Chi^2 :5284. $p < 0.00005$), el promedio ponderado de los efectos muestra una clara asociación entre la presencia de polimorfismo rs1024611/ 2578A>G y la presencia de aterosclerosis coronaria bien, cardiopatía isquémica (Z :87.7 $p < 0.00005$)



DISCUSIÓN

Varios estudios han asociado la expresión de MCP-1 con enfermedad cardiovascular.

Lo anterior se ha logrado mediante el uso de ratones con ausencia de MCP-1 o su receptor CCR2, en los cuales se ha observado una reducción notable en la deposición arterial de lípidos. De la misma manera se documentó una mejoría de la enfermedad cardiovascular al existir un menor número de macrófagos en la pared arterial, lo cual es consistente con un modelo en el que MCP-1 contribuye a la aterosclerosis al atraer monocitos al subendotelio a través de la activación de CCR2.

Recientemente se encontró un polimorfismo bialélico A/G en la región reguladora distal de MCP-1 en la posición -2518 (éstos números indican las posiciones de los nucleótidos en relación con los mayores sitios de inicio de transcripción) que afecta su nivel de expresión en respuesta a estímulos inflamatorios.

En la cohorte de los descendientes del estudio Framingham los individuos portadores del alelo 1-2578G presentaron mayores niveles de MCP-1 circulante y exhibieron un mayor riesgo de Infarto Agudo de Miocardio.

Lo cual ha sido corroborado por estudios subsecuentes, encontrando mayor susceptibilidad de enfermedad arterial coronaria en los individuos portadores del polimorfismo rs1024611/-2518G

La puntuación Syntax se introdujo en el estudio SYNTAX (Synergy between PCI with Taxus and Cardiac surgery) para establecer una determinación estandarizada de la complejidad de la lesión coronaria; fue el primer estudio de distribución aleatoria diseñado para comparar los resultados de intervencionismo coronario y la cirugía de revascularización coronaria en pacientes con enfermedad coronaria compleja. Posteriormente, la Food and Drug Administration tomó la puntuación Syntax como un criterio de inclusión para los estudios de enfermedad coronaria, precisando que esta puntuación sirve para identificar el límite pertinente del uso de intervencionismo coronario, ya que predice los resultados posteriores al mismo.

REVISIÓN SISTEMÁTICA Y META ANÁLISIS

En nuestra revisión sistemática los estudios mostraron gran heterogeneidad de la manera significativa (Chi^2 :5284. $p < 0.00005$), a pesar de esto, se procedió a realizar Meta análisis, de esta manera el promedio ponderado de los efectos muestra una clara asociación entre la presencia de polimorfismo rs1024611/ 2578A>G y la presencia de aterosclerosis coronaria, o bien, cardiopatía isquémica (Z :87.7 $p < 0.00005$) y consecuentemente mayor riesgo cardiovascular.

ABSTRACT

BACKGROUND:

Complications of atherosclerosis are the first cause of death in Mexico and the world. Atherosclerotic heart disease, particularly its manifestation in the form of acute coronary syndromes, is, by far, the most important for its tremendous impact in public health. Several studies have associated the expression of MCP-1 with cardiovascular disease because it contributes to atherosclerosis by attracting monocytes to the subendothelium. Recently polymorphism rs1024611 was discovered in the distal regulatory region of MCP-1, thus its expression increases in response to inflammatory stimuli and therefore with higher serum levels of MCP-1 there is a greater risk of stroke,

This has been confirmed by subsequent studies, 7 however, no studies have associated this polymorphism with the degree of complexity of coronary angiographic lesions using scales as SYNTAX in acute coronary syndromes.

OBJECTIVE:

To conduct a systematic literature review and meta-analysis trying to answer whether there is an association between the expression of polymorphism rs1024611 with the degree and complexity of coronary lesions, or the presence of events occurring as a result of this entity like acute coronary syndromes.

MATERIAL AND METHODS:

articles in which the degree of coronary atherosclerosis is determined by angiography, or outcomes that can be inferred from this condition were included; as is the presence of ischemic heart disease.

It was conducted in the MEDLINE database using PubMed, MeSH terms: Chemokine CCL2, Polymorphism, Genetic, Atherosclerosis Coronary Artery Disease.

RESULTS

Studies showed great heterogeneity significantly ($\text{Chi}^2. 5284$ $p < 0.00005$), the weighted average of the effects shows a clear association between the presence of polymorphism rs1024611 / 2578A> G and the presence of coronary atherosclerosis ischemic heart disease ($Z: 87.7$ $p < 0.00005$)

AGRADECIMIENTOS

Agradezco infinitamente a mi amada esposa Eva, su apoyo incondicional me acompañó fielmente a lo largo de esta travesía y sus logros fueron y siguen siendo una fuente inagotable de inspiración.

A mi hijo Eduardo por siempre contagiarme de su felicidad y recordarme día con día lo maravillosa que es la vida.

Agradezco a mis padres por introducirme al maravilloso mundo del saber, y enseñarme que al dar, nunca se pierde.

Agradezco a mis hermanas por alentarme a siempre ser la mejor persona que puedo ser.

A mis amigos de quienes he aprendido tanto.

INDICE

PORTADA.....	I
AUTORIDAD.....	2
RESUMEN.....	4
SUMMARY O ABSTRACT.....	6
AGRADECIMIENTOS.....	7
INDICE.....	8
1.MARCO TEÓRICO:.....	10
2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	16
3. JUSTIFICACIÓN	17
4. HIPÓTESIS.....	17
5. OBJETIVO.....	17
6. MATERIAL Y MÉTODOS:	17
7. ASPECTOS ÉTICOS:	18

8. RESULTADOS	18
9. DISCUSIÓN:.....	20
10. BIBLIOGRAFÍA.....	22

1.MARCO TEÓRICO:

Las enfermedades cardiovasculares constituyen la principal causa de muerte en el mundo y ocupan el tercer lugar en cuanto a morbilidad total e impacto económico, afectan al 1 % de la población mundial, del cual un tercio fallece por la enfermedad cardiovascular atribuible a enfermedad arterial coronaria.¹

En México, en 2007 la Dirección General de Epidemiología e Informática de la Secretaría de Salud y el Instituto Nacional de Estadística, Geografía e Informática colocaron a las enfermedades isquémicas del corazón en el primer lugar como causa de muerte en la población mexicana, correspondiendo al 16.9 % de todos los fallecimientos, de los cuales, la mayoría son debidos a síndromes coronarios agudos, de éstos al menos 60% es por infarto agudo al miocardio.⁴

Como resultado, aunque la cardiopatía isquémica es en general un problema de salud pública mayor, los síndromes coronarios agudos representan uno particularmente preocupante, debido a su prevalencia y al mal pronóstico que confieren.²

Los síndromes coronarios agudos son la máxima expresión de la cardiopatía isquémica; el término se refiere a cualquier grupo de síntomas compatibles con isquemia miocárdica, incluyendo un espectro de condiciones clínicas y bioquímicas que van desde Angina inestable (AI) e infarto agudo al miocardio sin elevación del segmento ST (IAM-SEST), en donde el tratamiento anti-isquémico máximo y el intervencionismo coronario percutáneo temprano en pacientes de alto riesgo es de vital importancia para evitar complicaciones,² y el Infarto agudo al miocardio con elevación del segmento ST (IAM-CEST) localizado en el otro extremo de este continuo, caracterizándose fisiopatológicamente por la oclusión total de la luz arterial por un trombo con la subsecuente reducción abrupta del flujo coronario, siendo la reperusión mediante trombolisis o intervención coronaria percutánea la piedra angular del tratamiento en este escenario.^{10,11,29} El IAM-CEST es un síndrome clínico definido por síntomas característicos de isquemia miocárdica asociados con elevación persistente del segmento ST en el electrocardiograma (ECG) y la liberación de biomarcadores de necrosis miocárdica. Bajo estas circunstancias, cualquiera de los siguientes criterios hace el diagnóstico de IAM-CEST: detección de un incremento de biomarcadores cardiacos, preferentemente troponinas cardiacas (cTn); con al menos un valor por encima de la percentila 99th del valor superior normal y al menos uno de los siguientes: síntomas de isquemia, cambios significativos en el segmento ST y en la onda T o la aparición de un bloqueo de rama izquierdo nuevo, el desarrollo de ondas Q en el electrocardiograma de 12 derivaciones, evidencia por imagen de pérdida de una región viable de miocardio o una nueva anomalía regional de pared así como la identificación de un trombo intracoronario por angiografía o en autopsia, también en muerte cardíaca con síntomas sugestivos de isquemia miocárdica con cambios electrocardiográficos de origen isquémico o nuevo bloqueo de rama izquierda antes de que se obtuvieran biomarcadores o antes de que éstos resultaran positivos.⁵ De la misma manera se define Infarto agudo al Miocardio relacionado con intervención coronaria percutánea, como una elevación de cTn > 5 veces por encima de la percentila 99th del valor superior normal. Se considera infarto agudo al miocardio relacionado con trombosis de stents, detectado por coronariografía o autopsia, en el contexto de isquemia cardíaca y elevación de biomarcadores cardiacos al menos un valor por encima de la percentila 99th del valor superior normal. Por último, el infarto agudo al miocardio relacionado con bypass coronario, se define como la elevación >10 veces por encima de la percentila 99th del valor superior normal.⁵ El diagnóstico de elevación del segmento ST en ausencia de hipertrofia ventricular izquierda o Bloqueo de Rama Izquierda del Haz de His se define por lo criterios de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC), el Colegio Americano de Cardiología (ACC) y la Asociación Americana del Corazón (AHA). La angina inestable y el IAM-SEST son condiciones que se relacionan estrechamente, teniendo un sustrato fisiopatológico y presentaciones clínicas muy similares.²⁹ En el espectro de los SCA, la AI y el IAM-SEST se definen por cambios electrocardiográficos caracterizados por la depresión del segmento ST o inversión prominente de la onda T y/o la presencia de biomarcadores de daño miocárdico, en ausencia de elevación del segmento ST y en el contexto clínico apropiado.⁶ De tal manera que el diagnóstico de IAM-SEST se hace cuando la isquemia es suficientemente importante para ocasionar daño miocárdico, el cual se refleja en la liberación de biomarcadores de necrosis cardíaca a la circulación sistémica, como son la troponina T, troponina I así como CK-MB. En contraste con lo anterior, se

considera que un paciente presenta AI cuando estos biomarcadores no pueden ser detectados en el torrente sanguíneo horas después del inicio de los síntomas de isquémica cardiaca, caracterizados principalmente por dolor precordial. Es importante comentar que la angina inestable exhibe alguna de estas 3 presentaciones: 1.- Angina en reposo, la cual tiene una duración de > 20 minutos. 2.- Angina severa de reciente inicio, esto es, en los 2 meses previos y 3.- Un patrón en crescendo, es decir, incremento de la intensidad, duración, frecuencia o la combinación de éstos factores.²⁹

1.1 ATEROESCLEROSIS Y SÍNDROMES CORONARIOS AGUDOS.

La aterosclerosis, una entidad patológica compleja y progresiva, considerada como una condición inflamatoria crónica caracterizada en parte por el acúmulo de lípidos y elementos fibrosos en las paredes arteriales, siendo considerada como la principal causa de todo el espectro de la cardiopatía isquémica incluyendo los síndromes coronarios agudos.⁶³

Un gran número de modelos animales de aterosclerosis muestran que el proceso de inflamación ocurre a la par con la acumulación lipídica incipiente en la pared arterial. En este sentido se ha demostrado que el reclutamiento de leucocitos, los cuales median la respuesta inflamatoria, están presentes desde las etapas iniciales de la placa aterosclerótica.⁶⁴

El endotelio normal en general, no permite la unión con células inflamatorias, sin embargo poco después de un insulto al endotelio como puede ser la hipertensión arterial sistémica, hiperlipidemia, tabaquismo o una dieta aterogénica, ciertas zonas de la pared vascular comienzan a expresar en su superficie moléculas de adhesión selectivas que se unen a distintas clases de leucocitos; en particular, la Molécula Citoadhesión Vascular -1 (VCAM-1) se une a los monocitos y linfocitos T circulantes, los cuales se han encontrado en las lesiones ateromatosas incipientes en humanos.^{65,30,31}

Estas zonas del endotelio con un incremento en la expresión de moléculas de adhesión son particularmente propensas a desarrollar placas de ateroma y son generalmente sitios en donde existe tensión hemodinámica generada por el flujo sanguíneo, denominada tensión por cizallamiento, la cual se define como la fuerza por unidad de área que el flujo sanguíneo ejerce sobre la pared vascular y que depende de la viscosidad sanguínea y de la velocidad del flujo sanguíneo,⁶⁶ lo cual ocasiona una reducción a nivel local del óxido nítrico derivado del endotelio, que además de ser un potente vasodilatador, posee propiedades antiinflamatorias y puede limitar la expresión de VCAM-1.⁶⁷ De la misma manera la tensión por cizallamiento puede aumentar la producción de otras moléculas de adhesión leucocitaria, específicamente la molécula de adhesión intracelular tipo 1.⁶⁸, así como de proteoglicanos por parte de las células musculares lisas, los cuales se unen y posteriormente promueven la oxidación de lipoproteínas circulantes generando consecuentemente una respuesta inflamatoria en los sitios bajo estrés hemodinámico.⁶⁹

Una vez que los leucocitos se adhieren al endotelio, éstos penetran hacia la íntima, lo cual es llevado a cabo por moléculas quimiotácticas, de las cuales la Proteína Quimiotáctica de Monocitos tipo 1 juega un papel crucial en la migración de células inflamatorias, siendo considerada la proteína quimiotáctica de monocitos más potente del organismo.⁷⁰

Una vez que estas células se encuentran en la pared arterial, participan en y perpetúan la respuesta inflamatoria. Posteriormente los macrófagos expresan receptores basureros (scavenger receptors) los cuales reconocen a Lipoproteínas de Baja Densidad (LDL) modificadas por proceso de oxidación o acetilación, permitiéndoles así fagocitarlas y convertirse en células espumosas. La diferenciación de monocitos a macrófagos está dada en parte por el factor estimulante de colonias de macrófagos (M-CSF), sin embargo el papel de MCP-1 es notablemente predominante. En el mismo sentido las células T, por medio de señalizaciones, aumentan la respuesta inflamatoria mediante citocinas elaboradas como Interferón Gamma, Factor de Necrosis Tumoral Beta (TNF-B) lo cual a su vez estimula a los macrófagos y a las células endoteliales vasculares y células musculares lisas.⁷¹

Una vez que este proceso inflamatorio continua, los leucocitos activados liberan mediadores fibrogénicos incluyendo una variedad de factores de crecimiento peptídicos los cuales a su vez promueven la replicación de células musculares lisas y contribuyen a que éstas produzcan matriz extracelular, lo cual es característico de lesiones ateroscleróticas más avanzadas.⁷²

Los procesos inflamatorios mencionados anteriormente no sólo promueven la iniciación y progresión de la lesión ateromatosa, también contribuyen de manera decisiva a la aparición de

complicaciones trombóticas agudas, de tal manera que la mayoría de los trombos coronarios que causan los síndromes coronarios agudos se presentan debido a la disrupción de la placa ateromatosa, debido a que los macrófagos activados en éstas placas producen enzimas proteolíticas capaces de degradar colágeno ocasionando el adelgazamiento de la capa fibrosa y consecuentemente susceptibilidad a la ruptura. Los macrófagos activados producen también factor tisular, un factor procoagulante que desencadena la trombosis observada en las placas de aterosclerosis.³³⁻

Existen factores desencadenantes de la inflamación bien establecidos en el proceso de aterogénesis, entre éstos destacan las LDL que se retienen en la íntima, en parte por su unión a proteoglicanos, y que sufren modificaciones por oxidación y se localizan en la fracción lipídica de la placa de ateroma, a su vez estos lípidos modificados pueden inducir la expresión de moléculas de adhesión, citocinas proinflamatorias y especialmente quimiocinas; predominantemente MCP1. De la misma manera otras lipoproteínas como lo son las de muy baja densidad (VLDL) poseen un potencial aterogénico considerable mediante modificaciones por oxidación y subsecuentemente la activación de proceso inflamatorios a nivel del endotelio. Por otro lado las lipoproteínas de alta densidad (HDL) tienen un papel protector en la aterosclerosis mediante el transporte reverso de colesterol y el transporte de enzimas antioxidantes como la acetilhidrolasa del factor activador de plaquetas y la paraoxonasa, las cuales pueden desintegrar a los lípidos oxidados y neutralizar sus efectos proinflamatorios.⁻³⁴

Otro factor desencadenante de la inflamación es la Hipertensión Arterial Sistémica (HAS), considerándose un factor de riesgo clásico para la aterosclerosis. Al igual que en la aterosclerosis, la inflamación participa activamente en la HAS, lo cual provee un vínculo fisiopatológico entre estas dos entidades. En el caso de la HAS, la Angiotensina II, que es el segundo vasoconstrictor más potente del organismo después de la endotelina 1, puede inducir inflamación de la íntima ocasionando la producción de especies reactivas de oxígeno por parte de las células endoteliales y las células musculares lisas. Así mismo la Angiotensina II incrementa la expresión de citocinas inflamatorias como la Interleucina 6, VCAM-1 y de manera preponderante de MCP-1 por parte de las células endoteliales.^{33,34}

Por su parte las alteraciones metabólicas como la Diabetes Mellitus juegan también un papel importante en la inflamación y consecuentemente en la aterogénesis mediante los productos de glicación avanzada y sus interacción con sus receptores (receptores de superficie de productos de glicación avanzada) lo cual incrementa la producción de citocinas proinflamatorias en las células endoteliales vasculares, al igual que en la hipertensión, la inflamación vincula a la Diabetes Mellitus con la aterosclerosis.⁷³⁻⁷⁴

Con respecto a la obesidad, las altas concentraciones de ácidos grasos libres producto de la obesidad visceral viajan al hígado vía circulación porta y estimulan la síntesis de lipoproteínas ricas en triglicéridos (VLDL) por los hepatocitos, e la misma manera el tejido adiposo puede sintetizar citocinas inflamatorias como el Factor de Necrosis Tumoral alfa y la interleucina 6.^{73,30,31,32}

1.2 ESTABILIDAD DE LA PLACA ATEROMATOSA Y TENDENCIA A LA RUPTURA.

Como se mencionó la estabilidad de la placa aterosclerótica varía ampliamente. Las características de las denominadas placas vulnerables incluyen un núcleo lipídico grande, una capa fibrosa delgada así como una gran cantidad de macrófagos y consecuentemente MCP-1, así como escasez de células musculares lisas, incremento en la expresión local de metaloproteinasas que degradan colágeno, remodelamiento excéntrico de la placa Y neovascularización de ésta con el riesgo subsecuente de hemorragia.³⁵

1.3 DISRUPCIÓN DE LA PLACA, TROMBOSIS Y SÍNDROMES CORONARIOS AGUDOS.

Se ha establecido de manera contundente el papel de la trombosis en la patogénesis de los SICA. Un número importante de mecanismos ocasionan trombosis coronaria, de acuerdo a estudios de autopsias, los cuales presentan un claro sesgo hacia desenlaces fatales, siendo la ruptura de la capa fibrosa de la placa aterosclerótica la causa más común de trombosis coronaria letal.^{20,21} Otros mecanismos que ocasionan la minoría de las trombosis coronarias fatales incluyen: erosión superficial, hemorragia intra-placa y la erosión de un nódulo calcificado.²² De esta manera la disrupción de la placa aterosclerótica ocasiona la mayor parte de trombosis coronaria aguda. La ruptura y erosión de la placa de aterosclerosis provoca trombosis coronaria de diversas maneras. Primero, el contacto con el colágeno de la matriz extracelular de la placa puede desencadenar la activación plaquetaria. Segundo, el Factor Tisular producido por macrófagos y por células del músculo liso activa la cascada de la coagulación.²² De esta manera, la placa erosionada representa un estímulo para la trombosis y coagulación; éstas vías se refuerzan unas a otras en la medida en que la generación de trombina amplifica la activación plaquetaria y de otras células en el sitio de lesión.¹⁹ (Ver Anexo 1)

1.4 IMPORTANCIA DE LAS CITOCINAS EN EL DESARROLLO DE ATEROESCLEROSIS.

Como se mencionó anteriormente, ahora se sabe en base a varias líneas de evidencia que la aterosclerosis es una enfermedad inflamatoria mediada por citocinas, las cuales juegan un papel crucial en el inicio y desarrollo de lesiones aterosclerosas.

Existen citocinas quimiotácticas o quimiocinas, pequeñas proteínas de señalización que por medio de quimiotaxis y la estimulación de subgrupos de leucocitos mediante receptores altamente específicos determinan la fisiopatología de procesos inflamatorios crónicos como lo es la aterosclerosis. Se producen de manera local en la pared vascular cuando es sometida a estímulos nocivos, como lo son los factores desencadenantes de inflamación mencionados anteriormente, actuando como moléculas reguladoras en la maduración leucocitaria.⁴³ Su papel en el desarrollo y progresión de la aterosclerosis, se basa en que se ha detectado aumento de su expresión en placas de ateroma en modelos animales y en humanos, en donde regulan la migración, maduración y activación de leucocitos y otras células inflamatorias en estas lesiones y de esta manera actúan como mediadores y amplifican el proceso inflamatorio subyacente de la aterosclerosis.⁴⁴

Las quimiocinas son una familia de pequeñas citocinas quimiotácticas con pesos moleculares que oscilan entre 8-14kD y poseen una estructura terciaria muy similar. Existen aproximadamente 50 quimiocinas humanas, las cuales pueden ser clasificadas de manera estructural en 4 subfamilias en base al número de aminoácidos entre los 2 primeros residuos de cisteína conservados que caracterizan la estructura principal de las quimiocinas: CC, CXC, C o CX3C. También desde un punto de vista funcional las quimiocinas se pueden dividir en 2 categorías: quimiocinas homeostáticas, las cuales se expresan de manera constitutiva en ciertos tejidos y son responsables del tráfico basal de leucocitos así como de la arquitectura de los órganos linfoides y las quimiocinas inducibles; las cuales son reguladas por estímulos inflamatorios y participan activamente en el reclutamiento de leucocitos, lo que sugiere que existe inducción de estas quimiocinas, específicamente las C-C, en lesiones ateroscleróticas y pueden contribuir a la progresión y desestabilización de éstas.⁵⁵

La proteína quimiotáctica de Monocitos 1 (MCP-1) es una de las 4 quimiocinas que pertenecen a la familia de quimiocinas C-C, compuesta por MCP-1,-2,-3 y-4, se caracteriza por ser el factor quimiotáctica de monocitos más potente del organismo, se localiza en el cromosoma 17, p11,2 tiene un peso de 13kD y está compuesto por 76 aminoácidos. Muestra una gran expresión en placas ateroscleróticas en humanos, lo cual se ha determinado mediante anticuerpos anti-MCP-1 y por Hibridación in situ, en donde es el factor más importante en el reclutamiento de monocitos hacia las lesiones subendoteliales con el consecuente inicio, progresión y mantenimiento de la respuesta inflamatoria⁴⁶, así mismo la expresión de mRNA de MCP-1 se ha detectado en células endoteliales, macrófagos y músculo liso vascular en arterias con aterosclerosis en pacientes sometidos a revascularización cardiaca.

La función de MCP-1 está mediada a través de su receptor CCR2, existiendo 2 formas alternativas: CCR2A y CCR2B, las cuales difieren sólo en su región C-terminal. La isoforma CCR2A es expresada principalmente por células mononucleares y células musculares lisas, mientras que los monocitos y las células Natural killer activadas expresan predominantemente CCR2B. Es importante hacer notar que CCR2 tiene acciones tanto inflamatorias como antiinflamatorias. El mecanismo proinflamatorio de CCR2 es dependiente de las células presentadoras de antígeno y células T, mientras que su acción antiinflamatoria está mediada por su expresión en células T reguladoras.⁴⁸

Una gran variedad de células producen MCP-1, entre ellas se encuentran los astrocitos, células de la microglia, fibroblastos, y de manera destacada; células musculares lisas, células endoteliales, siendo los monocitos/macrófagos su fuente principal de producción, ya sea de manera constitutiva o después de algún estímulo como lo son el estrés oxidativo, diferentes citocinas así como factores de crecimiento.⁴⁶

De esta manera las funciones del MCP-1 en el desarrollo de aterosclerosis son cruciales y representan un evento clave en la aterogénesis, caracterizándose por un intenso reclutamiento de monocitos hacia la capa celular subendotelial, siendo éste un factor crítico para la iniciación y el desarrollo de lesiones aterosclerosas, ya que durante la progresión de la aterosclerosis existe acumulación de lipoproteínas de baja densidad (LDL) en los macrófagos y monocitos presentes en la intima.⁴⁷

Las estrías grasas, que representan la característica distintiva de la enfermedad aterosclerótica, están compuestas por células espumosas.

Los lípidos oxidados regulan la formación de estas células espumosas y la oxidación de las lipoproteínas de baja densidad induce a su vez la producción de MCP-1 en las células endoteliales vasculares y células musculares lisas.⁵⁶

De esta manera MCP-1 se une firmemente a los proteoglicanos de la parte luminal de las células endoteliales, en donde interactúa con su receptor CCR2 el cual se expresa en los monocitos reclutados. Esta interacción inicia la adhesión mediada por integrina entre los monocitos y las células endoteliales, lo cual resulta en última instancia en la diapédesis leucocitaria hacia el subendotelio. Una vez en el espacio subendotelial los monocitos se diferencian en macrófagos, los cuales fagocitan lípidos constantemente transformándose así en células espumosas y de esta manera la respuesta inflamatoria se perpetúa y ocasiona la progresión de las lesiones aterosclerosas.⁵⁷

1.5 PAPEL DE MCP-1 EN ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR.

Varios estudios han asociado la expresión de MCP-1 con enfermedad cardiovascular. Lo anterior se ha logrado mediante el uso de ratones con ausencia de MCP-1 o su receptor CCR2, en los cuales se ha observado una reducción notable en la deposición arterial de lípidos.⁴⁹ De la misma manera se documentó una mejoría de la enfermedad cardiovascular al existir un menor número de macrófagos en la pared arterial, lo cual es consistente con un modelo en el que MCP-1 contribuye a la aterosclerosis al atraer monocitos al subendotelio a través de la activación de CCR2.⁵⁰ De la misma manera se ha observado que el aumento en las concentraciones plasmáticas de MCP-1 después de angioplastia coronaria predice reestenosis temprana, lo cual puede representar una forma acelerada de aterosclerosis.⁵¹

Así mismo la inhibición de MCP-1 usando transfección con una delección del N-terminal del MCP-1 suprime de manera notable la formación de nuevas placas aterosclerosas en ratones con hipercolesterolemia.⁵⁸

En el mismo contexto a nivel poblacional, el polimorfismo rs1024611 de MCP-1 ha demostrado estar asociado con un riesgo individual incrementado de sufrir enfermedad arterial coronaria.⁵²

1.6 PAPEL DE LOS POLIMORFISMOS DEL GEN CCL2/ MCP-1 EN SÍNDROMES CORONARIOS AGUDOS

Existe evidencia que implica a mediadores inflamatorios en el desarrollo de aterosclerosis, en este sentido la inflamación parece tener un papel crucial en la patogénesis de la ruptura de la placa ateromatosa. Se ha demostrado que el proceso inflamatorio local resulta en la ruptura de una sola placa vulnerable ocasionando trombosis coronaria. Trabajos aún más recientes muestran evidencia que sugiere el concepto emergente de un “paciente vulnerable”, refiriéndose a que los síndromes coronarios agudos están asociados a una activación inflamatoria diseminada.^{53,54}

Recientemente se encontró un polimorfismo bialélico A/G en la región reguladora distal de MCP-1 en la posición -2518 (éstos números indican las posiciones de los nucleótidos en relación con los mayores sitios de inicio de transcripción) que afecta su nivel de expresión en respuesta a estímulos inflamatorios.⁴⁵

Se ha observado que los monocitos de individuos portadores del alelo G en la posición-2518 producen más MCP-1 después de ser sometidos a terapia con IL-Beta en comparación con los monocitos de individuos homocigotos A/A y de la misma manera monocitos de individuos homocigotos G/G producen mayor cantidad en comparación con los de individuos A/G.⁴⁵

En la cohorte de los descendientes del estudio Framingham los individuos portadores del alelo 1-2578G presentaron mayores niveles de MCP-1 circulante y exhibieron un mayor riesgo de Infarto Agudo de Miocardio.⁵⁹

Lo cual ha sido corroborado por estudios subsecuentes, encontrando mayor susceptibilidad de enfermedad arterial coronaria en los individuos portadores del polimorfismo rs1024611/-2518G.⁶⁰

Tomando en cuenta que las variaciones genéticas de MCP-1/CCL2 influyen en los niveles séricos de MCP-1 y consecuentemente en la presencia de aterosclerosis coronaria y de cardiopatía isquémica, reflejando aterosclerosis generalizada y predecir eventos cardiovasculares futuros^{62,37}, se considera que un aumento en la expresión de MCP-1 resultado del polimorfismo rs1024611 podría condicionar lesiones coronarias de mayor complejidad en sujetos con Síndromes Coronarios Agudos.

1.7 ESCALA SYNTAX.

La puntuación Syntax se introdujo en el estudio SYNTAX (Synergy between PCI with Taxus and Cardiac surgery) para establecer una determinación estandarizada de la complejidad de la lesión coronaria; fue el primer estudio de distribución aleatoria diseñado para comparar los resultados de intervencionismo coronario y la cirugía de revascularización coronaria en pacientes con enfermedad coronaria compleja. Posteriormente, la Food and Drug Administration tomó la puntuación Syntax como un criterio de inclusión para los estudios de enfermedad coronaria, precisando que esta puntuación sirve para identificar el límite pertinente del uso de intervencionismo coronario, ya que predice los resultados posteriores al mismo.⁷⁶

La puntuación se realiza durante angiográficamente de la siguiente manera: Se comienza por la coronaria derecha para establecer la dominancia, recordar que en la puntuación no existe la codominancia. 2) Hacer una revisión completa del cateterismo. 3) Volver a empezar, otra vez por la coronaria derecha, recordar solo estratificar lesiones $\geq 50\%$ y en vasos ≥ 1.5 mm de diámetro. 4) Las lesiones seriadas deben considerarse como una sola (a menos que la separación entre ellas sea superior a 3 veces el diámetro del vaso). 5) Oclusiones totales, describir: primer segmento involucrado, tiempo de oclusión, tipo de oclusión (terminación en «punta de lápiz» o «terminación abrupta, chata»), presencia o ausencia de colaterales; si tiene colaterales identificar si el primer segmento involucrado se llena por flujo anterógrado o retrógrado. 6) Trifurcaciones: clasificar el segmento proximal y sus ramas. 7) Bifurcaciones, identificar cuál es la rama distal y cuál la rama lateral. 8) Lesión del ostium, solo aplica para el de la coronaria derecha, el ostium de la coronaria izquierda, el origen de la circunflejo y el origen de la descendente anterior. 9) Si existe tortuosidad, esta se define como una o más angulaciones $> 90^\circ$ o 3 angulaciones entre $45-90^\circ$ proximales al segmento enfermo. 10) Si existen lesiones > 20 mm de largo. 11) Si existe gran calcificación, esto es,

que la lesión se observe en más de una proyección. 12) La presencia de trombos. 13) Presencia o ausencia de enfermedad difusa y estrecha, la cual se define como que el 75% del largo del segmento distal a la lesión tenga un diámetro <2 mm debido a aterosclerosis.

Dependiendo de la presencia o ausencia de estas características anatómicas se van sumando o multiplicando puntos.

Posteriormente se usa la «calculadora de puntuación» abierta en línea⁵ para calcular la puntuación Syntax de cada paciente respondiendo una serie de preguntas. La puntuación corresponde a la complejidad de las lesiones medidas por las características del árbol coronario, la localización y sus especificaciones.⁷⁷

De esta forma, el puntaje SYNTAX, que califica a los pacientes con cardiopatía isquémica según la complejidad y anatomía coronaria. Los estratifica en bajo riesgo (puntuación 0-22), riesgo intermedio (puntuación 23-32) y riesgo elevado (puntuación ≥ 33); con 2 finalidades: estandarizar la complejidad de las lesiones anatómicas y predecir los resultados de la revascularización o del intervencionismo coronario percutáneo.⁷⁵

Cabe mencionar que el puntaje SYNTAX constituye la escala angiográfica mejor validada, ya que toma en cuenta los elementos más significativos de otras clasificaciones de lesiones angiográficas anteriores, específicamente, la clasificación de los segmentos coronarios propuestos por la AHA y modificado por el estudio ARTS, el puntaje tomográfico de Leaman, el sistema de clasificación de lesiones de la ACC/AHA, la clasificación de oclusiones coronarias totales, la clasificación angiográfica de Duke para lesiones bifurcadas y trifurcadas (características anatómicas de gran interés por el estrés por cizallamiento) además de el consenso de expertos sobre estas clasificaciones, con énfasis especial en la anatomía coronaria y la caracterización de sus lesiones. La escala angiográfica de SYNTAX toma en cuenta la dominancia cardíaca, el número de lesiones, la existencia de oclusiones totales, el número de segmentos afectados, la presencia de bifurcaciones o trifurcaciones, la presencia de trombos, si existe tortuosidad severa o no y si hay calcificación severa, a pesar de ser utilizada generalmente en enfermedad arterial coronaria estable y determinar la probabilidad de eventos cardiovasculares y cerebrovasculares mayores después de intervención coronaria percutánea o cirugía de revascularización,⁴⁰ es también un predictor independiente de muerte, infarto agudo de miocardio y revascularización en pacientes sometidos a intervención coronaria percutánea.⁴¹

En este estudio se utilizará la escala angiográfica de SYNTAX para evaluar la complejidad de las lesiones coronarias, las cuales se hipotetiza en base a lo mencionado anteriormente, estarán en función de la extensión y magnitud de la aterosclerosis coronaria. La variabilidad de la enfermedad aterosclerótica puede estar en relación a un genotipo particular, específicamente relacionado la presencia del polimorfismo rs1024611 el cual podría predisponer a una mayor expresión de MCP-1, que como se mencionó es el elemento clave para el inicio y progresión de la aterogénesis, ante la presencia de factores desencadenantes de inflamación y consecuentemente aterosclerosis, ajustando éstos resultados por las variables anatómicas que evalúa la escala de SYNTAX.

Dadas las características demográficas de nuestra población, ésta se considera una de alto riesgo para el desarrollo de aterosclerosis y consecuentemente cardiopatía isquémica y sus complicaciones.

Las escalas anteriores no toman en cuenta posibles perfiles genéticos que confieran un riesgo cardiovascular mayor a los individuos afectados.

2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Actualmente nuestro país atraviesa por un incremento en la población añosa, existe evidencia de un aumento en el índice de envejecimiento que fue de 16% en el año 1990 a 31% en 2010, así como en la frecuencia de los factores de riesgo para aterosclerosis, asociado a una población con sobrepeso u obesidad, presentando una prevalencia de sobrepeso y obesidad del 38% y 21% respectivamente, siendo estas cifras las más altas de Latinoamérica, en dónde la obesidad abdominal fue un factor de riesgo más importante para IAM que en cualquier otro lugar del mundo. Aunado a lo anterior, es de particular importancia la prevalencia de ciertas características demográficas, específicamente Diabetes Mellitus la cual se ha reportado hasta en el 49.59 % reportado en Registros Nacionales de

Síndromes Coronarios Agudos., lo cual tiene implicaciones trascendentes si se toma en cuenta que el patrón lipídico característico de la diabetes mellitus tipo 2 consiste en un aumento moderado de la concentración de triglicéridos, descenso de la concentración del colesterol de las lipoproteínas de alta densidad (HDL) y aumento de partículas LDL pequeñas y densas, lo cual se denomina en conjunto como dislipidemia aterogénica.

En población mexicana no existe un cumplimiento de las metas de tratamiento de estos factores de riesgo, y los pacientes se diagnostican de manera tardía; aunado a lo anterior existe evidencia en base a estudios epidemiológicos nacionales que muestran que existen polimorfismos del gen MCP-1/CCL2 que aumentan el riesgo de cardiopatía isquémica prematura, específicamente rs1024611 y rs1024610.

3. JUSTIFICACIÓN

La cardiopatía isquémica es la patología que genera la mayor mortalidad en el paciente adulto en el mundo, y México no escapa a esta circunstancia epidemiológica. Dentro del espectro de la cardiopatía isquémica, los síndromes coronarios agudos son un problema de salud pública particularmente grave, debido a su prevalencia y al pobre pronóstico que conllevan, ya que son las entidades que generan mayor morbimortalidad. De tal forma que el aumento en la esperanza de vida, así como la de los factores de riesgo, tales como la hipertensión, la dislipidemia, el tabaquismo y particularmente el sobrepeso u obesidad y la diabetes mellitus, explican en parte el hecho de que nuestra población se encuentre en particular riesgo para presentar cardiopatía isquémica, especialmente Síndromes Coronarios Agudos.

A pesar de que existen múltiples guías de tratamiento y recomendaciones de estratificación de riesgo en pacientes con SICA que ya han sido publicadas en la literatura médica internacional, a nivel nacional es importante reconocer que las características demográficas, condiciones socioeconómicas y de práctica clínica diaria no necesariamente son similares o parecidas a las de otros países de primer mundo.

No existen estudios que asocien este polimorfismo con el grado de complejidad de lesiones coronarias utilizando escalas angiográficas como SYNTAX en síndromes coronarios agudos, por lo cual se propone; como parte inicial del protocolo, una revisión sistemática de la literatura en búsqueda de asociación Polimorfismos MCP-1- lesiones coronarias, para de esta manera sentar bases con el mayor nivel de evidencia para un estudio mayor subsecuente.

4. HIPÓTESIS

Existe asociación entre el grado de severidad coronaria el polimorfismo rs 1024611, esperándose lesiones coronarias más complejas y mayor puntuación SYNTAX en pacientes homocigotos G/G, que en pacientes heterocigotos G/A y que en pacientes homocigotos A/A.

5. OBJETIVO

Realizar una revisión sistemática de la literatura así como un meta análisis tratando de responder si existe asociación entre la expresión del polimorfismo rs1024611 con el grado de complejidad de lesiones coronarias, o bien, la presencia de eventos que ocurran como consecuencia de esta entidad, como lo son los síndromes coronarios agudos.

6. MATERIAL Y MÉTODOS:

Se realizó una revisión sistemática de la literatura para tratar de contestar si : **¿Existe asociación entre la expresión de polimorfismos del gen MCP-1 y la aterosclerosis coronaria?**

CRITERIOS PARA LA SELECCIÓN DE ESTUDIOS.

1.-Tipo de estudio

Estudios transversales y longitudinales no randomizados.

2.-Tipo de participantes.

Pacientes mayores de 18 años.

3.-Tipo de intervención:

Se incluirán estudios en los que se haya determinado la presencia de alguno de los polimorfismos descritos del gen MCP-1/CCL2,(rs1024611/2578A>G), mediante secuenciación por PCR, debido a que es justamente de este polimorfismo del que se cuenta con mayor evidencia.

4.-Tipo de medida de resultado.

Se incluyeron artículos en los cuales se determine el grado de aterosclerosis coronaria mediante angiografía, o bien, los desenlaces que se pueden inferir de esta condición; como lo es la presencia de cardiopatía isquémica.

MÉTODOS DE BÚSQUEDA PARA LA IDENTIFICACIÓN DE ARTÍCULOS

Se llevó a cabo en la base de datos **MEDLINE**, utilizando **PUBMED**, **TERMINOS MeSH:Chemokine CCL2, Polymorphism, Genetic, Coronary Artery Disease Atherosclerosis**

ALGORITMO DE BÚSQUEDA:

ccl2 AND polymorphism, genetic"[MeSH Terms] OR ("polymorphism AND "genetic" OR "genetic polymorphism" OR "polymorphisms" AND ("coronary artery disease"[MeSH Terms] OR ("coronary"AND "artery"AND "disease"OR "coronary artery disease" AND "atherosclerosis"[MeSH Terms] OR "atherosclerosis"

DISEÑO DEL ESTUDIO:

Revisión Sistemática con Meta Análisis

7. ASPECTOS ÉTICOS:

Este protocolo se apega a los lineamientos establecidos en la Declaración mundial de Helsinki y en la Ley General de Salud en materia de investigación en seres humanos.

Riesgo de la investigación: de acuerdo al reglamento de la Ley General de Salud en materia de investigación en el título II, capítulo primero, artículo 17, este estudio se considera sin riesgo.

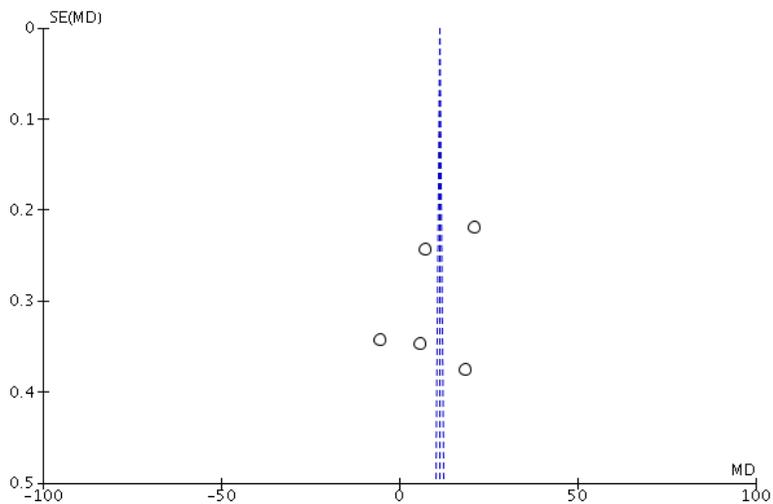
8. RESULTADOS

Se obtuvieron 13 artículos en el motor de búsqueda **PUBMED**, los cuales se analizaron como se muestra en la tabla 1.

Se analizaron 5 estudios que cumplieron los criterios de inclusión, es decir, todos los estudios que asociaron la presencia de polimorfismos del gen MCP-1/CCL2 con aterosclerosis coronaria; o bien, los desenlaces que se pueden inferir de esta condición; como lo es la presencia de cardiopatía isquémica. Los estudios incluidos fueron longitudinales no randomizados, incluyéndose un total de 4718 pacientes, de los cuales 1123 presentaron el resultado de aterosclerosis coronaria o bien cardiopatía isquémica, los restantes 3595 fueron controles. Para el análisis estadístico y los gráficos de Forest y Funnel se utilizó el programa **REVIEW MANAGER**.

Se calculó Chi² de Chocrane para heterogenicidad, así como el promedio ponderado de efectos, graficándose en un Forest Plot.

Los estudios mostraron gran heterogenicidad de la manera significativa (Chi²:5284. p<0.00005), el promedio ponderado de los efectos muestra una clara asociación entre la presencia de polimorfismo rs1024611/ 2578A>G y la presencia de aterosclerosis coronaria bien, cardiopatía isquémica (Z:87.7 p<0.00005):



FUNNEL PLOT

FOREST PLOT

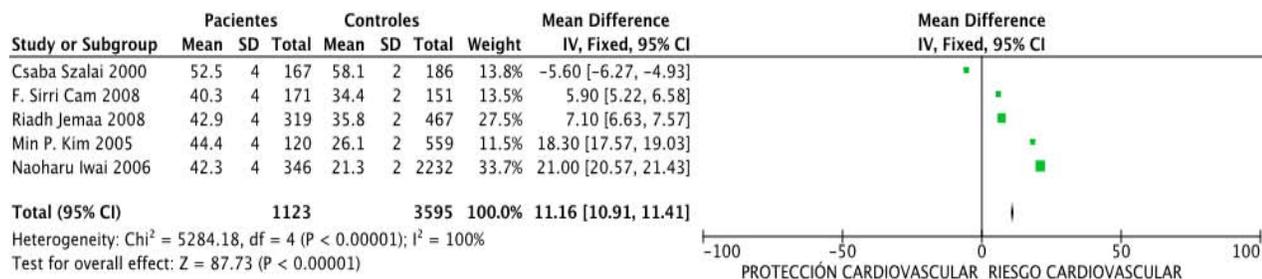


TABLA 1



9. DISCUSIÓN:

La aterosclerosis, una entidad patológica compleja y progresiva, considerada como una condición inflamatoria crónica caracterizada en parte por el acúmulo de lípidos y elementos fibrosos en las paredes arteriales, siendo considerada como la principal causa de todo el espectro de la cardiopatía isquémica incluyendo los síndromes coronarios agudos.

Existen citocinas quimiotácticas o quimiocinas, pequeñas proteínas de señalización que por medio de quimiotáxis y la estimulación de subgrupos de leucocitos mediante receptores altamente específicos determinan la fisiopatología de procesos inflamatorios crónicos como lo es la aterosclerosis.

La proteína quimiotáctica de Monocitos 1 (MCP-1) se caracteriza por ser el factor quimiotáctico de monocitos más potente del organismo, se localiza en el cromosoma 17, p11.2. De esta manera las funciones del MCP-1 en el desarrollo de aterosclerosis son cruciales y representan un evento clave en la aterogénesis.

Varios estudios han asociado la expresión de MCP-1 con enfermedad cardiovascular.

Lo anterior se ha logrado mediante el uso de ratones con ausencia de MCP-1 o su receptor CCR2, en los cuales se ha observado una reducción notable en la deposición arterial de lípidos. De la misma manera se documentó una mejoría de la enfermedad cardiovascular al existir un menor número de macrófagos en la pared arterial, lo cual es consistente con un modelo en el que MCP-1 contribuye a la aterosclerosis al atraer monocitos al subendotelio a través de la activación de CCR2.

Recientemente se encontró un polimorfismo bialélico A/G en la región reguladora distal de MCP-1 en la posición -2518 (éstos números indican las posiciones de los nucleótidos en relación con los mayores sitios de inicio de transcripción) que afecta su nivel de expresión en respuesta a estímulos inflamatorios.

En la cohorte de los descendientes del estudio Framingham los individuos portadores del alelo 1-2578G presentaron mayores niveles de MCP-1 circulante y exhibieron un mayor riesgo de Infarto Agudo de Miocardio.⁵⁹

Lo cual ha sido corroborado por estudios subsecuentes, encontrando mayor susceptibilidad de enfermedad arterial coronaria en los individuos portadores del polimorfismo rs1024611/-2518G

La puntuación Syntax se introdujo en el estudio SYNTAX (Synergy between PCI with Taxus and Cardiac surgery) para establecer una determinación estandarizada de la complejidad de la lesión coronaria; fue el primer estudio de distribución aleatoria diseñado para comparar los resultados de intervencionismo coronario y la cirugía de revascularización coronaria en pacientes con enfermedad coronaria compleja. Posteriormente, la Food and Drug Administration tomó la puntuación Syntax como un criterio de inclusión para los estudios de enfermedad coronaria, precisando que esta puntuación sirve para identificar el límite pertinente del uso de intervencionismo coronario, ya que predice los resultados posteriores al mismo.

REVISIÓN SISTEMÁTICA Y META ANÁLISIS

En nuestra revisión sistemática los estudios mostraron gran heterogeneidad de la manera significativa ($\text{Chi}^2: 5284$, $p < 0.00005$), a pesar de esto, se procedió a realizar Meta análisis, de esta manera el promedio ponderado de los efectos muestra una clara asociación entre la presencia de polimorfismo rs1024611/ 2578A>G y la presencia de aterosclerosis coronaria bien, cardiopatía isquémica ($Z: 87.7$, $p < 0.00005$) y consecuentemente mayor riesgo cardiovascular.

PERSPECTIVAS FUTURAS.

Los resultados observados en este estudio cuentan con una relevancia preponderante, ya que muestran claramente que el papel de este polimorfismo en el desarrollo de aterosclerosis coronaria es crucial, asociándose de manera contundente su presencia con la mayor incidencia de síndromes coronarios agudos, los cuales son, en última instancia, producto de una placa aterosclerótica complicada con eventos trombóticos.

De esta manera por primera vez en la literatura nacional se tiene evidencia de la más alta calidad que muestra claramente que los portadores de este polimorfismo muestran mayor severidad y por ende complejidad de lesiones coronarias, y de esta manera se sientan bases sólidas que justifican ampliamente la realización de la segunda parte de este proyecto, que es la asociación de la

expresión de este polimorfismo con el grado de afección coronaria evaluado por la puntuación de la escala angiográfica de SYNTAX, teniéndose todos los recursos necesarios en el Hospital Regional lic. Adolfo López Mateos. Así mismo se tiene el sustento suficiente Para asegurar que sería el primer estudio de estas características en la literatura internacional.

10. BIBLIOGRAFÍA

1. Mendis, S., Puska, P., & Norrving, B. Global atlas on cardiovascular disease prevention and control. World Health Organization 2011.
2. Fuster, V., & Kovacic, J. (2014). Acute Coronary Syndromes Pathology, Diagnosis, Genetics, Prevention, and Treatment. *Circulation Research*, 114(12), 1847–1851.
3. Kovacic JC, Fuster V. From treating complex coronary artery disease to promoting cardiovascular health: therapeutic transitions and challenges, 2010-2020. *Clin PHARMACOL THER*. 2011.
4. Instituto Nacional de Estadística, Geografía e Informática. Epidemiología de la defunción poblacional. México: INEGI; 2007.
5. Thygesen, K., Alpert, J., Jaffe, A., Simoons, M., Chaitman, B., White, H., ... Wagner, D. (2012). Third universal definition of myocardial infarction. *European Heart Journal*, 33(20), 2551–256.
6. Amsterdam EA, Wenger NK, Brindis RG, et al. 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Non–ST-Elevation Acute Coronary Syndromes: *J Am Coll Cardiol*. 2014;64(24):e139-e228.
7. Anderson, Jeffrey L. et al. Metaanalysis of five reported studies on the relation of early coronary patency grades with mortality and outcomes after acute myocardial infarction *American Journal of Cardiology* , Volume 78 , Issue 1 , 1- 8.
8. Patrick T. O’Gara, Frederick G. Kushner, 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of ST-Elevation Myocardial Infarction: Executive Summary, *Circulation*. 2013;127:529-555.
9. Karen P. Alexander, MD; L. Kristin Newby, MD, MHS, FAHA. Acute Coronary Care in the Elderly, Part I Non–ST-Segment–Elevation Acute Coronary Syndromes:*Circulation*. 2007; 115:2549-2569.
10. Davies Mj, Thomas Ac, Knapman Pa, Hangartner Jr: Intramyocardial platelet aggregation in patients with unstable angina suffering sudden ischemic cardiac death. *Circulation* 1986; 73: 418–427.
11. Frink Rj, Rooney Pa Jr, Trowbridge Jo, Rose Pj: Coronary thrombosis and platelet/fibrin mi- croemboli in death associated with acute myocardial infarction. *Br Heart J* 1988; 59: 196–200 .
12. Kushner FG, Hand M, Smith SC Jr, King SB 3rd, Anderson JL, Antman EM, et al. 2009 Focused Updates: ACC/AHA Guidelines for the Management of Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction *Circulation*. 2009;120:2271-306.
13. Fox KA, Dabbous OH, Goldberg RJ, Pieper KS, Eagle KA, Van de Werf F, et al. Prediction of risk of death and myocardial infarction in the six months after presentation with acute coronary syndrome: prospective multinational observational study (GRACE). *BMJ*. 2006;333:1091
14. Boersma E, Pieper KS, Steyerberg EW, Wilcox RG, Chang WC, Lee KL, et al. for the PURSUIT Investigators. Predictors of outcome in patients with acute coronary syndromes without persistent ST-segment elevation. Results from an international trial of 9461 patients. *Circulation* 2000;101:2557-2567.

15. Nakamura K, Tomaru T, Yamamura S, Miyashita Y, Shirai K, Noike H. Cardio-ankle vascular index is a candidate predictor of coronary atherosclerosis. *Circ J* 2008
16. National Center for Health Statistics. Health, United States, 2004. With chartbook on trends in the health of Americans. Hyattsville, Md: National Center for Health Statistics.
17. Kim A Eagle, Shaun G Goodman, Álvaro Avezum, Andrzej Budaj, Cynthia M Sullivan, José López-Sendón, GRACE Investigators, Practice variation and missed opportunities for reperfusion in ST-segment-elevation myocardial infarction. *The Lancet*, Volume 359, Issue 9304, 2 February 2002, Pages 373-377.
18. Roberts WC. Relationship between coronary thrombosis and myocardial infarction. *Mod Concepts Cardiovasc Dis.* 1972;41:7–10.
19. Davies MJ. Stability and instability: the two faces of coronary atherosclerosis: the Paul Dudley White Lecture, 1995. *Circulation.* 1996;94: 2013–2020.
20. Falk E, Shah P, Fuster V. Coronary plaque disruption. *Circulation.* 1995;92:657– 671.
21. Virmani R, Burke AP, Farb A, Kolodgie FD. Pathology of the unstable plaque. *Prog Cardiovasc Dis.* 2002;44:349–356.
22. Mooradian AD. Dyslipidemia in type 2 diabetes mellitus. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab.* 2009;5:150-9.
23. Laurent S, Boutouyrie P, Asmar R, Gautier I, Laloux B, Guize L, Ducimetiere P, Benetos A. Aortic stiffness is an independent predictor of all-cause and cardiovascular mortality in hypertensive patients. *Hypertension* 2001
24. O`Gara, Laloux B, Guize L, Ducimetiere P. 2013 ACCF/AHA STEMI Guidelines: Full text *J Am Coll Cardiol.* Vol. 61 No. 4. 2013.
25. Anderson et al. UA/NSTEMI Guideline:2012 ACCF/AHA Focused Update Incorporated Into the ACCF/AHA 2007 Guidelines for the management of Patients with Unstable Angina/ Non-ST-Elevation Myocardial Infarction. *Circulation* June 4 2012.
26. Fuster V, Badimon L, Cohen M, Ambrose JA, Badimon JJ, Chesebro J. Insights into the pathogenesis of acute ischemic syndromes. *Circulation.* 1988;77(6):1213-1220.
27. Fuster V, Badimon L, Badimon JJ, Chesebro JH. The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes (2). *N Engl J Med.* 1992;326(5):310-318.
28. CortiR,FusterV,BadimonJJ,HutterR,FayadZA.Newunderstanding of atherosclerosis (clinically and experimentally) with evolving MRI technology in vivo. *Ann N Y Acad Sci.* 2001;947:181-195.
29. Webster MWI, Chesebro JH, Smith HC, et al. Myocardial infarction and coronary artery occlusion: a prospective 5-year angiographic study. *J Am Coll Cardiol.* 1990;15:218A.
30. Virmani R, Kolodgie FD, Burke AP, Farb A, Schwartz SM. Lessons from sudden coronary death: a comprehensive morphological classification scheme for atherosclerotic lesions. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2000;20(5):1262-1275.

31. Rauch U, Osende JI, Fuster V, Badimon JJ, Fayad Z, Chesebro JH. Thrombus formation on atherosclerotic plaques: pathogenesis and clinical consequences. *Ann Intern Med.* 2001;134:224-238.
32. Yambe T, Yoshizawa M, Saijo Y, Yamaguchi T, Shibata M, Konno S, Nitta S, Kuwayama T. Brachio-ankle pulse wave velocity and cardio-ankle vascular index (CAVI). *Biomed Pharmacother* 2004; **58**: S95–S98
33. Lorenz MW, Markus HS, Bots ML, Rosvall M, Sitzer M. Prediction of clinical cardiovascular events with carotid intima-media thickness: a systematic review and meta-analysis. *Circulation.* 2007; 115:459-67.
34. Grupo Cooperativo RENASICA, Registro Nacional de Síndromes Coronarios Agudos. *Archivos de Cardiología de México.* Vol. 72 Supl. 2/Octubre-Diciembre 2002:S45-S64
35. Armando García-Castillo Registro Mexicano de Síndromes Coronarios Agudos II, *Archivos de Cardiología de México* Vol. 75 Supl. 1/Enero-Marzo 2005:S6-S19
36. Sianos G, Morel MA, Kappetein AP et al. The SYNTAX score: An angiographic tool grading the complexity of coronary artery disease. *Eurointervention*, 2005; 1: 219–227.
37. Palmerini T, Genereux P, Caixeta A et al. Prognostic Value of the SYNTAX Score in Patients With Acute Coronary Syndromes Undergoing Percutaneous Coronary Intervention Analysis From the ACUITY. *J Am Coll Cardiol*, 2011; 57: 2389–2397.
38. Instituto Nacional de Estadística, Geografía e Informática. Perfil sociodemográfico de Adultos Mayores INEGI; 2014
39. Arroyo P, Loria A, Fernández V, Flegal KM, Kuri-Morales P, Prevalence of pre-obesity and obesity in urban adult Mexicans in comparison with other large surveys. *Obes Res.* 2000 Mar;8(2):179-85. Lanás F et al,
40. Lorenz MW, Markus HS, Bots ML Risk Factors for Acute Myocardial Infarction in Latin America The INTERHEART Latin American Study *Circulation.* 2007; 115: 1067-1074
41. Hernández Ávila M, Gutiérrez JP, Reynoso-Noverón N; Diabetes Mellitus en México el estado de la epidemia. *Salud Publica Mex* 2013;55 suppl 2:S129-S136.
42. Prashanthi V Sangu,1 Isuru Ranasinghe,1 Bernadette Aliprandi Costa,1 Gerard Devlin,2 John Elliot,3 Jeffery Lefkowitz,4 David Brieger Trends and predictors of rehospitalisation following an acute coronary syndrome:*Heart* 2012;98:1728–1731
43. M Baggiolini, Yambe T, Yoshizawa M, Saijo Y, Yamaguchi T, Shibata M, Konno S Chemokines and leukocyte traffic *Nature*, 392 (1998), pp. 565–568
44. T.J Reape, Burke AP, Farb A, Schwartz SM. P.H.E Groot Chemokines and atherosclerosis *Atherosclerosis*, 147 (1999), pp. 213–225
45. B.H Rovin, L Lu, R Saxena A novel polymorphism in the MCP-1 gene regulatory region that influences MCP-1 expression *Biochem. Bioph. Res. Co.*, 259 (1999), pp. 344–348
46. Yoshimura T, Yuhki N, Moore SK, Appella E, Lerman MI, Leonard EJ. 1989b. Human monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1). Full-length cDNA cloning, expression in mitogen-stimulated blood mononuclear leukocytes, and sequence similarity to mouse competence gene JE. *FEBS Lett* 244:487–493

47. Jaffe, A., Simoons, M., Chaitman, B., White, H. STEM CELLS, January, 2000. 10.1634/stemcells.18-1-65 The Role of MCP-1 in Atherosclerosis Jennifer R. Harrington
48. Deshmane SL, Kremlev S, Amini S, Sawaya BE. J Interferon Cytokine Res. 2009 Jun;29(6):313-26. doi: 10.1089/jir.2008.0027. Monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1): an overview. J Interferon Cytokine Res.
49. Boring L, Gosling J, Cleary M, Charo IF. 1998. Decreased lesion formation in CCR2^{-/-} mice reveals a role for chemokines in the initiation of atherosclerosis. Nature 394:894–897.
50. Dawson TC, Kuziel WA, Osahar TA, Maeda N. 1999. Absence of CC chemokine receptor-2 reduces atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice. Atherosclerosis 143:205–211.
51. Cipollone F, Marini M, Fazia M, Pini B, Iezzi A, Reale M,. Elevated circulating levels of monocyte chemoattractant protein-1 in patients with restenosis after coronary angioplasty. Arterioscler Thromb Vasc Biol 21:327–334.
52. Szalai, Jenő Duba, Zoltán Prohászka, Ákos Kalina, Teréz Szabó, Bálint Nagy, Laura Horváth, Albert Császár, Involvement of polymorphisms in the chemokine system in the susceptibility for coronary artery disease (CAD). Coincidence of elevated Lp(a) and MCP-1 -2518 G/G genotype in CAD patients, Atherosclerosis, Volume 158, Issue 1, September 2001, Pages 233-239
53. Buffon A, Biasucci LM, Liuzzo G, et al. Widespread coronary inflammation in unstable angina. N Engl J Med 2002;347:5–12.
54. Libby P. Atherosclerosis: disease biology affecting the coronary vasculature. Am J Cardiol 2006;98:3Q–9Q.
55. Gerard C, Rollins BJ. Ákos Kalina, Teréz Szabó, Bálint Nagy, Laura Horváth, Albert Császár, Chemokines and disease. Nat Immunol 2001;2:108–115.
56. Cushing SD, Berliner JA, Valente AJ, et al. Minimally modified low density lipoprotein induces monocyte chemotactic protein 1 in human endothelial cells and smooth muscle cells. Proc Natl Acad Sci U S A 1990;87:5134–5138.
57. Charo IF, Taubman MB. Chemokines in the pathogenesis of vascular disease. Circ Res 2004;95:858– 866. An interesting comprehensive review on the role of chemokines in vascular disease with an emphasis on MCP-1.
58. Ni W, Egashira K, Kitamoto S, et al. New anti-monocyte chemoattractant protein-1 gene therapy attenuates atherosclerosis in apolipoprotein E-knockout mice. Circulation 2001;103:2096–2101.
59. McDermott DH, Yang Q, Kathiresan S, et al. CCL2 polymorphisms are associated with serum monocyte chemoattractant protein-1 levels and myocardial infarction in the Framingham Heart Study. Circulation 2005;112:1113–1120.

60. Xiao-Yan Bai, Shujing Li, Miao Wang, Xinjian Qu, Gaolei Hu, Zhaowei Xu, Min Chen, Guo-Wei He and Huijian Wu Association of Monocyte Chemoattractant Protein-1 (MCP-1)-2518A>G Polymorphism with Susceptibility to Coronary Artery Disease: A Meta-Analysis
61. Javier Angeles-Martínez, Rosalinda Posadas-Sánchez Edith Álvarez-León Teresa Villarreal-Molina, Guillermo Cardoso-Saldaña, José Manuel Fragoso, Juan Gabriel Juárez-Rojas, Aida Medina-Urrutia, Carlos Posadas-Romero, Gilberto Vargas-Alarcónchemoattractant protein-1 gene (MCP-1) polymorphisms are associated with risk of premature coronary artery disease in Mexican patients from the Genetics of Atherosclerotic Disease (GEA) study *Immunology Letters* 167 (2015) 125–130
62. Brenner D, Labreuche J, Touboul PJ, Schmidt-Petersen K, Poirier O, Perret C, Schönfelder J, Combadière C, Lathrop M, Cambien F, Brand-Herrmann SM, Amarenco P; GENIC Investigators. 2006. Cytokine poly- morphisms associated with carotid intima-me- dia thickness in stroke patients. *Stroke* 37:1691–1696.
63. Lusis Aldins Schönfelder J, Combadière C, Lathrop M, Cambien F, Brand-Herrmann SM *Nature Reviews; Atherosclerosis*; Lusis Aldins 2000.
64. Inflammation and Atherosclerosis (*Circulation*. 2002;105:1135-1143.) Peter Libby, MD; Paul M. Ridker, MD; Attilio Maseri, MD.
65. Li H, Cybulsky MI, Gimbrone MA Jr, et al. An atherogenic diet rapidly induces VCAM-1, a cytokine regulatable mononuclear leukocyte adhesion molecule, in rabbit endothelium. *Arterioscler Thromb*. 1993;13: 197–204.
66. Rosaire Mongrain, Josep Rodés-Cabau *Rev Esp Cardiol*. 2006;59:1-4. - Vol. 59 Núm.01 DOI: 10.1157/13083641 Papel de la tensión de cizallamiento en la enfermedad aterosclerótica y la reestenosis tras implantación de *stent* coronario.
67. De Caterina R, Libby P, Peng HB, et al. Nitric oxide decreases cytokine- induced endothelial activation: nitric oxide selectively reduces endothe- lial expression of adhesion molecules and proinflammatory cytokines. *J Clin Invest*. 1995;96:60–68.
68. Nagel T, Resnick N, Atkinson WJ, et al. Shear stress selectively upregulates intercellular adhesion molecule-1 expression in cultured human vascular endothelial cells. *J Clin Invest*. 1994;94:885–891
69. Lee RT, Yamamoto C, Feng Y, et al. Mechanical strain induces specific changes in the synthesis and organization of proteoglycans by vascular smooth muscle cells. *J Biol Chem*. 2001;276:13847–13851.
70. Minh-Hieu T. Pham Gregory B. Bonello John Castiblanco Tuan Le, Jose Sigala , Weijing He Srinivas Mummidi The rs1024611 Regulatory Region Polymorphism Is Associated with CCL2 Allelic Expression Imbalance.
71. Smith JD, Trogan E, Ginsberg M, et al. Decreased atherosclerosis in mice deficient in both macrophage colony-stimulating factor (op) and apolipoprotein E. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1995;92:8264 – 8268.
72. Ross R. Ransinghe,1 Bernadette Aliprandi Costa Atherosclerosis: an inflammatory disease. *N Engl J Med*. 1999; 340:115–126.

73. Schmidt AM, Yan SD, Wautier JL, et al. Activation of receptor for advanced glycation end products: a mechanism for chronic vascular dysfunction in diabetic vasculopathy and atherosclerosis. *Circ Res*. 1999; 84:489 – 497.
74. Baynes JW, Thorpe SR. Role of oxidative stress in diabetic complications: a new perspective on an old paradigm. *Diabetes*. 1999;48:1–9.
75. Sianos G., Morel M.A., Kappetein A.P. The Syntax Score: An angiographic tool grading the complexity of coronary artery disease. *EuroIntervention* 2005;1:219-27.
76. Serruys P., Onuma Y., Garg S. Assessment of the Syntas Score in the Syntax Study. *EuroIntervention* 2009;5:50-6.