

Estudio de los polimorfismos R353Q en el gen del factor VII de la coagulación y el N700S en el gen de la trombospondina-1 en pacientes jóvenes mexicanos con infarto agudo de miocardio

María Guadalupe Valades-Mejía¹
María Lilia Domínguez-López¹
José Luis Aceves-Chimal²
Alfredo Leaños-Miranda³
Abraham Majluf-Cruz⁴
Irma Isordia-Salas⁴

¹ Escuela de Ciencias Biológicas. IPN.
² Servicio de Cirugía Cardiovascular, Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, ISSSTE.

³ Unidad de Investigación Médica en Medicina Reproductiva, Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital de Ginecología y Obstetricia núm. 4. IMSS, México.

⁴ Unidad de Investigación Médica en Trombosis, Hemostasia y Aterogénesis, Hospital General Regional Dr. Carlos Mac Gregor Sánchez Navarro, IMSS.

RESUMEN

Antecedentes: el infarto agudo de miocardio es la principal causa de morbilidad y mortalidad en el mundo, y resulta de la combinación de factores modificables y genéticos. Se ha propuesto que el polimorfismo R353Q en el gen del factor VII de la coagulación representa un factor protector en contra del infarto agudo de miocardio, mientras que el polimorfismo N700S en el gen de la trombospondina-1 (TSP-1) incrementa el riesgo; sin embargo, los resultados aún suscitan controversia.

Objetivo: determinar la posible asociación de los polimorfismos R353Q y del N700S con el infarto agudo de miocardio en pacientes mexicanos menores de 45 años.

Material y métodos: estudio de casos y controles que incluyó 252 pacientes con diagnóstico de infarto agudo de miocardio y 252 individuos aparentemente sanos sin antecedentes de enfermedad coronaria, pareados por edad y sexo. Los polimorfismos R353Q N700S se determinaron en todos los participantes por medio de PCR-RFLP.

Resultados: no se observó diferencia estadística en la distribución genotípica del polimorfismo R353Q del FVII entre los grupos con infarto agudo de miocardio y el grupo control ($p = 0.06$). Se encontró una distribución genotípica similar del polimorfismo N700S en ambos grupos ($p = 0.50$). Se identificaron como factores de riesgo independiente para infarto agudo de miocardio: hipertensión arterial, diabetes mellitus, antecedentes heredofamiliares para enfermedad coronaria y dislipidemia.

Conclusiones: los polimorfismos R353Q y N700S no representan un factor protector o de riesgo, respectivamente, para infarto agudo de miocardio en pacientes jóvenes mexicanos.

Palabras clave: factor VII de la coagulación, trombospondina-1, infarto agudo de miocardio, polimorfismo.

Recibido: 19 de junio, 2014

Aceptado: 29 de octubre, 2014

Correspondencia:

D en C Irma Isordia Salas
Apartado Postal 12-1100
México DF
Tel.: 56395822, ext. 20883
irmaisordia@yahoo.com.mx

Study of the polymorphism R353Q in the coagulation factor VII gene and the N700S in the thrombospondin-1 gene in young patients with acute myocardial infarction

ABSTRACT

Background: Acute myocardial infarction is the first cause of morbidity and mortality in the world, resulting in the combination of genetic and environmental factors. It has been postulated that the R353Q polymorphism of the coagulation FVII gene represents a protective factor for acute myocardial infarction, whereas the N700S polymorphism in the thrombospondin-1 gene is associated with an increased risk for acute myocardial infarction; however, the results are still contradicted. The objective of the study was to examine the possible association of the FVII R353Q and N700S polymorphism and acute myocardial infarction in Mexican patients with acute myocardial infarction younger than 45 years old.

Methods: Case-control study that included 252 patients who were diagnosed with acute myocardial infarction and 252 apparently healthy, age- and gender-matched individuals without a history of coronary artery disease. R353Q and N700S polymorphisms were determined in all participants by PCR-RFLP.

Results: There was no statistical significant difference in genotype distribution ($p = 0.06$) between the acute myocardial infarction and control groups. Also, there was a similar genotype distribution of N700S polymorphism between stroke and control groups ($p = 0.50$). Hypertension, diabetes mellitus, family history of coronary disease and dyslipidemia represented independent risk factors for acute myocardial infarction.

Conclusions: Polymorphisms R353Q and N700S do not represent a protective or risk factor for acute myocardial infarction in young Mexican individuals.

Key words: Coagulation FVII, thrombospondin-1, acute myocardial infarction, polymorphism.

ANTECEDENTES

Diversos estudios epidemiológicos demuestran que la enfermedad arterial coronaria es la primera causa de muerte en el mundo.¹ El infarto agudo de miocardio es la complicación más

importante de la enfermedad arterial coronaria, y representa un problema de salud pública en México.² Aproximadamente 10% de los pacientes que lo sufren son menores de 45 años.³ Se considera que su origen es multifactorial y resultado de la interacción de factores genéticos

y modificables.⁴ En más de 40% de los pacientes con infarto agudo de miocardio se encuentran antecedentes de diabetes mellitus, hipertensión arterial sistémica, obesidad y tabaquismo; sin embargo, en el resto no se observa una causa específica, por lo que se considera que los factores de riesgo genético tienen mayor relevancia en este grupo de sujetos.⁵

La influencia genética en el infarto agudo de miocardio se ha corroborado mediante diversos estudios realizados en familias y en sus descendientes, así como en gemelos univitelinos. Se ha demostrado que algunas variantes genéticas denominadas polimorfismos tienen una importante participación en el inicio y el avance de la patología aterotrombótica del infarto agudo de miocardio.⁶⁻⁸

En la mayoría de los casos de pacientes jóvenes, el evento trombótico agudo es secundario a la rotura de la placa ateroesclerosa.⁹ Esto permite la exposición del factor tisular (FT), que constituye un complejo con el FVII (FT-FVII) iniciando la vía extrínseca de la coagulación que favorece la formación de un coágulo insoluble de fibrina. En diversos estudios se ha reportado que el incremento en la actividad del FVII de la coagulación (FVIIc) representa un factor de riesgo independiente para el infarto agudo de miocardio.^{10,11} Además, el estudio Northwick Park Heart Study reveló que el aumento en la concentración del FVII coagulante estaba vinculado con el incremento del riesgo.¹²

Se ha sugerido que el polimorfismo R353Q en el gen del FVIIc es uno de los factores que participan en la variabilidad en la concentración plasmática del FVII circulante.¹³ Dicho polimorfismo consiste en el cambio de un solo nucleótido producido por la sustitución de una base de guanina por una de adenina, lo cual, a su vez, genera una sustitución del aminoácido de arginina (R) por uno de glutamina (Q) en el codón 353 de la proteína expresada. En algunos

estudios se ha demostrado que los portadores del alelo Q tienen una concentración plasmática menor de FVII, comparados con individuos homocigotos para el alelo R.¹⁴ Debido a lo anterior, se ha sugerido que una menor concentración del FVII circulante en los portadores del alelo Q pudiera conferir un efecto protector para el desarrollo de eventos trombóticos, como infarto agudo de miocardio.^{15,16} Esta asociación ha sido débil o no se ha corroborado en otros estudios,¹⁷ por lo que el papel del polimorfismo R353Q en la patogénesis del fenómeno trombótico de dichas enfermedades es controversial.

Otro de los polimorfismos que se han señalado como factores de riesgo para infarto agudo de miocardio es el N700S en el gen de la trombospondina-1 (TSP-1), el cual fue descrito previamente por Topol y su grupo;¹⁸ dicho polimorfismo es una variante del aminoácido en el codón 700 de la proteína, que consiste en el cambio de una asparagina por una serina, que se asoció con un riesgo ocho veces mayor de infarto agudo de miocardio en los individuos que eran portadores del alelo S700.¹⁸ Otros investigadores, sin embargo, no han podido confirmar la relación del polimorfismo y el infarto agudo de miocardio en el incremento del riesgo.¹⁹

La TSP-1 es una proteína elaborada, almacenada y secretada por las plaquetas activadas. Es producida por una variedad de tipos celulares, incluidos células endoteliales, macrófagos, fibroblastos y células musculares lisas.^{20,21} La TSP-1 lleva a cabo diversas funciones, entre las que se encuentran promover la proliferación y migración de células musculares lisas para favorecer la activación y agregación plaquetaria. Se ha propuesto que la TSP-1 participa en la estabilización de la unión entre el fibrinógeno y la plaqueta. También se ha afirmado que regula el tamaño de los multímeros del factor de von Willebrand.²² La trombospondina es una glicoproteína de 450,000 daltons secretada desde los gránulos

alfa de las plaquetas al ser estimuladas por la trombina. No obstante que se han descrito diversas funciones de la TSP-1 y sus dominios,²³ la región en la que se localiza el polimorfismo N700S es la más importante en la respuesta de las plaquetas y vascular celular.²⁴ Debido a las propiedades y funciones de la TSP-1 como la estimulación de la activación y la agregación plaquetaria, así como la migración de la musculatura lisa vascular, se ha sugerido una probable participación en la patogénesis de la aterosclerosis y de la enfermedad arterial coronaria.²⁴ Diversos estudios han demostrado que el polimorfismo N700S representa un factor de riesgo para la enfermedad arterial coronaria;^{25,26} sin embargo, dicha asociación no ha sido confirmada por otros investigadores,²⁷ debido a que el infarto agudo de miocardio es una enfermedad multicausal y multigénica en la que los factores genéticos cobran una mayor importancia en etapas tempranas de la vida. El principal objetivo de este estudio fue analizar la frecuencia y determinar la posible asociación entre los polimorfismos R353Q y el N700S con el infarto agudo de miocardio en mexicanos menores de 45 años.

MATERIAL Y MÉTODOS

Grupo de estudio

Estudio de casos y controles en el que se incluyeron 252 pacientes consecutivos sobrevivientes de su primer evento de infarto agudo de miocardio. El diagnóstico se realizó mediante electrocardiograma, datos clínicos y pruebas de laboratorio, de acuerdo con los lineamientos de la Sociedad Europea de Cardiología y el Colegio Americano de Cardiología. Los pacientes fueron admitidos en la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital de Cardiología del Centro Médico Nacional Siglo XXI, entre el 2 de enero de 2006 y el 30 de mayo de 2011. Se registraron los datos clínicos y demográficos, así como los factores de riesgo para aterotrombosis de los participantes, como:

diabetes mellitus, hipertensión arterial sistémica, tabaquismo, dislipidemia y antecedente heredofamiliar de enfermedad aterotrombótica. Se incluyeron sólo pacientes de 45 años o menos, con el propósito de minimizar los posibles efectos de la exposición prolongada a los factores de riesgo tradicionales que pudieran ejercer sobre la enfermedad. El grupo control se integró con 252 individuos sin antecedentes de infarto agudo de miocardio o enfermedad coronaria personal. Los grupos de pacientes y controles se parearon por edad y género.

Se consideró como antecedente de hipertensión arterial la presión arterial sistólica mayor de 140 mmHg, y la hipertensión arterial diastólica superior a 90 mmHg, el diagnóstico previo o el estar en tratamiento antihipertensivo. Se tomó como antecedente heredofamiliar para enfermedad aterotrombótica el que la madre o el padre hayan padecido o muerto por enfermedad aterotrombótica antes de los 55 y 65 años, respectivamente. Se consideró como antecedente de tabaquismo el que el individuo fumara en ese momento o que hubiera fumado por lo menos un cigarrillo por día durante los últimos 12 meses. Se tomó como dislipidemia a la concentración de colesterol mayor de 200 mg/dL o si existía un diagnóstico previo, o si se habían prescrito hipolipemiantes. Se determinó que los pacientes eran diabéticos si tenían una concentración de glucosa mayor de 126 mg/dL, si ya habían sido diagnosticados o si estaban en tratamiento con un hipoglucemante. En todos los sujetos se identificaron los polimorfismos R353Q y N700S.

A todos se les comunicó el objetivo del estudio, y firmaron la hoja de consentimiento informado. Este proyecto fue revisado y aprobado por el Comité de Ética del Instituto Mexicano del Seguro Social, conforme a los lineamientos de la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial y la Organización Mundial de la Salud, modificada en Tokio, Japón.

Extracción de ADN y genotipificación

El ADN genómico se extrajo del concentrado leucocitario con un equipo comercial (QIAamp DNA Blood Mini Kit). Para la determinación del polimorfismo R353Q del FVII, se utilizaron las siguientes condiciones de amplificación: 35 ciclos consistentes cada uno en desnaturación de 60 segundos a 94°C, alineamiento durante 60 segundos a 56°C, y extensión por 60 segundos a 72°C. Finalizado el programa, se hizo una extensión final a 72°C por cinco minutos. Los oligonucleótidos usados fueron (sentido) 5' GGG AGA CTC CCC AAA TAT CAC-3' y (contrasentido) 5' ACG CAG CCT TGG CTT TCT CTC-3'. La reacción de amplificación se llevó a cabo en un volumen final de 50 µL que contenía 200 ng de ADN, 10 pmol de cada oligonucleótido, 0.2 mM de deoxinucleótidos, 3 mM de cloruro de magnesio y 1 U de Taq ADN polimerasa. Una vez obtenido el producto amplificado se realizó la restricción mediante la enzima endonucleasa *Msp I* por un periodo de 12 horas a 37°C. En la Figura 1 se observan los fragmentos encontrados por electroforesis en un gel de agarosa al 2%, y teñidos con bromuro de etidio. En los sujetos positivos homocigotos para el alelo R, el patrón de bandas se visualizó de la siguiente manera: 206 pb (pares de bases) 67 pb; mientras que los positivos homocigotos para el alelo Q: 273 pb.

Para detectar el polimorfismo N700S en el gen de la TSP-1, se usaron los siguientes oligonucleótidos en la reacción de PCR con los siguiente oligonucleótidos: (sentido) 5' AAG AAC GCC AAG TGC AAC TAC-3' y (antisentido) 5' AGA GCT AGC CCT GTT CAT GTT-3'. Las condiciones térmicas para la amplificación fueron: desnaturación inicial a 94°C por cinco minutos, seguida de 32 ciclos de desnaturación a 94°C por 40 segundos, alineación a 58°C por 40 segundos, y extensión a 72°C por 30 segundos, con una extensión final a 72°C durante ocho minutos. Posteriormente, se realizó la restricción de los fragmentos obtenidos con la enzima *BseNI*

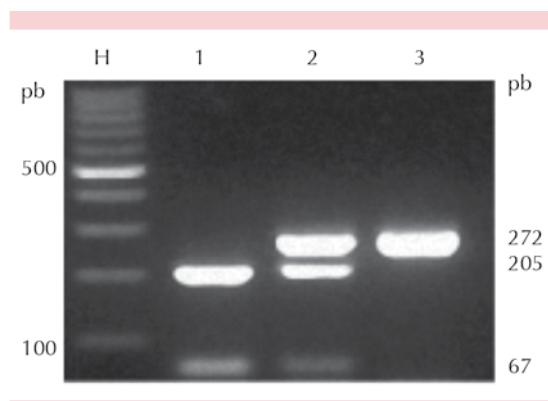


Figura 1. Análisis del gen del FVII de la coagulación correspondiente a la región polimórfica R353Q. M representa el marcador de peso molecular 100 pares de bases (pb); la línea 1 muestra los fragmentos del producto amplificado y restringido con la enzima *Msp I* correspondiente al genotípico RR (205 pb y 67 pb); en la línea 2 se observan los fragmentos del producto amplificado y restringido correspondientes al genotípico heterocigoto RQ (272 pb, 205 pb y 67 pb), y la línea 3 muestra el fragmento correspondiente al genotípico QQ (272 pb).

NI (Fermentas) en un periodo de ocho horas a 37°C, y se observaron mediante el corrimiento electroforético en un gel de agarosa al 3% con bromuro de etidio. El sitio de restricción producido por la enzima *BseNI*, representa al alelo polimórfico S, el cual produce dos fragmentos para el genotípico GG (120 and 240 bp). El alelo silvestre N no genera un sitio de restricción por la enzima *BseNI* y es visualizado como una banda de 360 pb; es decir, el genotípico NN en el heterocigoto tiene tres bandas cada una 360, 240, y 120 pb (Figura 2).

Análisis estadístico

Las variables continuas se expresan en media \pm , y desviación estándar, en tanto que las variables categóricas se expresan en porcentajes. El valor estadísticamente significativo de las diferencias entre las variables continuas se determinó mediante la prueba de *t* de Student.

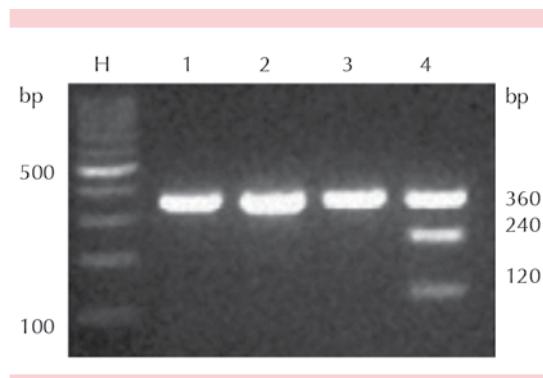


Figura 2. Análisis del gen de la trombospondina-1 correspondiente a la región polimórfica N700S. M representa el marcador de peso molecular 100 pares de bases (pb). Las líneas 1 y 3 representan el fragmento polimórfico amplificado correspondiente a 360 pb. En la línea 2 se aprecia el fragmento del producto correspondiente al genotipo homocigoto NN (360 pb) y en la línea 4 se ven los fragmentos de los productos del genotipo heterocigoto NS (360 pb, 240 pb, y 120 pb).

Las diferencias entre las variables categóricas se encontraron a través de la prueba de χ^2 . Las razones de momios ajustadas se calcularon con el análisis de regresión logística multivariado del polimorfismo y los factores de riesgo tradicionales. Un valor de $p < 0.05$ se consideró estadísticamente significativo. Los análisis estadísticos se efectuaron con el programa estadístico SPSS, versión 18.

RESULTADOS

Las características clínicas y demográficas de los pacientes con infarto agudo de miocardio y de los controles se muestran en el Cuadro 1. Debido a que fue un estudio pareado por edad y sexo, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas; sin embargo, el sexo predominante en el grupo de pacientes con infarto agudo de miocardio fue el masculino (casi 60%). En relación con los factores de riesgo tradicionales, como: hipertensión arterial sistémica, tabaquismo, dislipidemia, diabetes mellitus y antecedente heredofamiliar de enfermedad aterotrombótica,

Cuadro 1. Características clínicas y demográficas de pacientes con infarto agudo de miocardio y sus respectivos controles

	Pacientes con IAM	Controles	Valor de p
n	252 %	252 %	
Edad, años (X ± DE)	40.3 ± 4.4	39.8 ± 4.3	NS
Masculino	195 (77.4)	65 (59.1)	NS
Diabetes mellitus	76 (30.1)	36 (14.2)	0.001
Hipertensión	99 (39.3)	45 (17.8)	0.001
Tabaquismo	189 (75.0)	78 (31.0)	<0.001
Dislipidemia	140 (55.5)	96 (38.1)	0.001
Antecedentes familiares de enfermedad aterotrombótica	87 (34.5)	30 (11.9)	<0.001

*Prueba de t de Student para variables continuas; χ^2 o prueba exacta de Fisher para proporciones, NS= no significativa.

fueron más frecuentes en el grupo de pacientes con infarto agudo de miocardio.

En el Cuadro 2 se observa la distribución genotípica y la frecuencia alélica de los polimorfismos R353Q en el gen del FVII de la coagulación, y en el Cuadro 3 se presenta la distribución genotípica y la frecuencia alélica del N700S en el gen de la TSP-1 en los grupos de pacientes y control. Entre los pacientes, la frecuencia del alelo R fue de 89.3 vs 92.65% de los controles. No se identificó una diferencia estadísticamente significativa en la distribución genotípica ($p = 0.06$) y la frecuencia alélica ($p = 0.06$) del polimorfismo R353Q entre ambos grupos. La frecuencia alélica obtenida en el polimorfismo N700S fue de 3.3 y 3.95 en los pacientes y en los controles, respectivamente. Se determinó una distribución genotípica ($p = 0.50$) y frecuencia alélica ($p = 0.50$) similar del polimorfismo (N700S) entre el grupo de casos y el de los controles.

Cuadro 2. Distribución genotípica y frecuencia alélica del polimorfismo R353Q en el gen del FVII en pacientes con infarto agudo de miocardio con sus respectivos controles

Genotipo	Pacientes con IAM	Controles	Valor de <i>p</i>
n	252	252	
R/R	198 (78.6%)	218 (86.5%)	0.06*
R/Q	54 (21.4%)	31 (12.3%)	
Q/Q	0 (0.0%)	3 (1.2%)	
Alelo			
R	450 (89.3 %)	467 (92.65%)	0.06*
Q	54 (10.7%) ^t	37 (7.35%)	

*Prueba de χ^2 , valor de *p* < 0.05.

Cuadro 3. Distribución genotípica y frecuencia alélica del N700S en el gen de la TSP-1 en pacientes con infarto agudo de miocardio con sus respectivos controles

Genotipo	Pacientes con IAM	Controles	Valor de <i>p</i>
n	252	252	
N/N	236 (93.6%)	232 (92.1%)	0.50*
N/S	16 (6.4%)	20 (7.9%)	
S/S	0 (0.0%)	0 (0%)	
Alelo			
N	488 (96.8 %)	484 (96.05%)	0.50*
S	16 (3.2%)	20 (3.95%)	

*Prueba de χ^2 , Valor de *p* < 0.05. TSP-1 = trombospondina 1.

Mediante el análisis de regresión logística se establecieron como factores de riesgo independiente para infarto agudo de miocardio: hipertensión arterial, RM 4.12 (IC 95%, 1.0-6.3), *p* = 0.001; tabaquismo, 6.35 (IC 95%, 1.0-7.3); dislipidemia, RM 3.7 (IC 95%, 1.4-6.2), *p* = 0.001 y antecedente heredofamiliar para enfermedad aterotrombótica, RM 3.7 (IC 95%, 1.2-4.2), *p* = < 0.001. La diabetes mellitus no

representó riesgo en forma independiente para infarto agudo de miocardio.

DISCUSIÓN

En conocimiento de los autores, éste es el primer estudio en el que se analiza la frecuencia del polimorfismo R353Q en la población mexicana, así como su posible efecto protector en pacientes con infarto agudo de miocardio menores de 45 años. Los resultados obtenidos en este estudio no sugieren que el polimorfismo R353Q sea un factor protector en este grupo de pacientes, como se ha reportado en otras poblaciones.¹⁴⁻¹⁶ Esto es similar a lo encontrado por Ardissino y su grupo de investigadores,²⁸ con base en un estudio de 200 sujetos con infarto agudo de miocardio y 200 controles jóvenes menores de 45 años, pareados por edad y sexo, en el cual no se demostró que el polimorfismo se vinculara con un menor riesgo de enfermedad arterial coronaria. En este último estudio; sin embargo, se identificó un mayor porcentaje de tabaquismo, pero menor de hipertensión arterial y diabetes mellitus, en comparación con lo reportado en este grupo de estudio. Existen algunas investigaciones en las que no se ha podido determinar que el polimorfismo R353Q sea un factor protector, a diferencia de la de Lindman y sus colaboradores.²⁹ También se han efectuado estudios prospectivos, como el de Framingham,³⁰ en los que no se pudo corroborar que el polimorfismo R353Q se asocie con la disminución del riesgo de infarto agudo de miocardio. En forma contraria, diversos estudios revelan que este polimorfismo es un factor protector para este padecimiento, como el efectuado por Girelli y colaboradores¹⁴ en la población italiana. A diferencia de este estudio, en el de Girelli¹⁴ la edad promedio de los pacientes fue de 60 años y en este estudio no se parearon por edad y género. De manera similar, algunos investigadores han encontrado que existe menor riesgo en los portadores del genotipo QQ en la población italiana¹⁶ o turca, como es el caso de Taymaz y su equipo.³¹ Pegoraro y su grupo³² de-

mostraron un efecto protector del polimorfismo contra el infarto agudo de miocardio mediante su asociación con lipoproteínas de baja densidad, aunque este hallazgo no se ha replicado en otros estudios.

En el Cuadro 4 se aprecia la frecuencia alélica del polimorfismo R353Q y se compara con la obtenida en este estudio, que fue similar a la publicada sobre población italiana^{16,28} y la caucásica,²⁹ pero ligeramente menor a la reportada por Ogawa y colaboradores¹⁵ en población japonesa, o por Batalla y su grupo¹⁷ en población española.

No obstante que la frecuencia del polimorfismo R353Q varía de una población a otra, algunos subgrupos de poblaciones probablemente tienen distinto rango de susceptibilidad genética a cada uno de los polimorfismos o de los factores ambientales, lo cual explicaría, en parte, las diferencias observadas entre los diversos grupos

étnicos en relación con la susceptibilidad al infarto agudo de miocardio.

Se ha identificado que la TSP-1 favorece la migración y proliferación de células musculares lisas, así como la adhesión y agregación plaquetaria, por lo que se postula que el incremento en la concentración de esta proteína puede contribuir al desarrollo del proceso aterotrombótico coronario. En el estudio realizado por Topol y su equipo,¹⁸ en el cual se analizaron 72 polimorfismos localizados en 62 genes en 352 pacientes con enfermedad arterial coronaria y 428 sujetos control, se propuso el polimorfismo N700S como una de las variantes asociadas a infarto agudo de miocardio en una población de Estados Unidos.

En este estudio, el polimorfismo N700S en el gen de la TSP-1 se identificó en una distribución genotípica similar en los pacientes con diagnóstico de infarto agudo de miocardio y en los controles, por lo que no representó un factor de

Cuadro 4. Comparación de la distribución genotípica y frecuencia alélica del polimorfismo R353Q entre la mexicana y diversas poblaciones del mundo

Población	n= casos / controles	Genotipos de FVII R353Q n (%)			Frecuencia alélica n (%)	
		RR	RQ	QQ	R	Q
Mestiza mexicana	252	198 (78.6)	54 (21.4)	0 (0)	450 (89.3)	54 (10.7)
Isordia y col. 2013	252	218 (86.5)	31 (18.7)	3 (1.2)	467 (92.65)	37 (7.35)
Ogawa y col. 2004 ¹⁵	129	117 (92.1)	10 (7.8)	0 (0)	244 (96.1)	10 (3.9)
	150	131 (87.3)	17 (11.3)	2 (1.3)	279 (93.0)	21 (7.0)
Población turca	118	82 (69.5)	32 (35.3)	8 (2.7)	468 (79.6)	120 (20.4)
Taymaz y col. 2007 ³¹	38	203 (70.9)	76 (26.5)	7 (2.4)	482 (84.3)	90 (15.7)
Italiana	200	143 (71.5)	51 (25.5)	6 (3)	337 (84.3)	63 (15.7)
Ardissino y col. 1999 ²⁸	200	139 (69.5)	56 (28)	5 (2.5)	334 (83.5)	66 (16.5)
Italiana	164	114 (69.5)	49 (29.9)	1 (0.6)	277 (84.5)	51 (15.5)
Lacoviello y col. 2010 ¹⁶	224	138 (61.6)	76 (33.9)	10 (4.5)	352 (78.6)	96 (21.4)
India	195	100 (51)	79 (41)	16 (8)	279 (72)	111 (28)
Pegoraro y col. 2005 ³²	300	152 (51)	128 (43)	20 (6)	432 (72)	168 (28)
Noruega	563	466 (83.2)	87 (15.5)	7 (1.3)	1019 (91.0)	101 (9.0)
Lindman y col. 2004 ²⁹	205	158 (77.5)	45 (22.1)	1 (0.5)	361 (88.5)	47 (11.5)
Española	175	125 (91.2)	12 (8.8)	0 (0)	262 (95.6)	12 (4.4)
Batalla y col. 2001 ¹⁷	200	109 (87.2)	16 (12.8)	0 (0)	234 (93.6)	16 (6.4)

IAM= infarto agudo de miocardio, cols.= colaboradores.

riesgo. Zhou y su equipo³³ publicaron reportes semejantes en un estudio en población china, el cual incluyó 406 pacientes con diagnóstico de infarto agudo de miocardio con edad promedio de 49 años, al igual que Ashokkumar y colaboradores³⁴ en población del sur de la India. En ninguno de los dos estudios se logró identificar el genotipo SS en la población analizada.

Además, los resultados obtenidos en un metaanálisis efectuado por Koch y su grupo²⁷ de 3657 pacientes con diagnóstico de infarto agudo de miocardio y 1211 controles no apoyan al polimorfismo como un factor de riesgo para infarto agudo de miocardio.

Gao y su equipo³⁵ también encontraron resultados negativos en 302 pacientes chinos con infarto agudo de miocardio sin estratificación de edad. Boekholdt y colaboradores³⁶ estudiaron a 503 pacientes holandeses menores de 50 años con enfermedad arterial coronaria, y hallaron una frecuencia menor de diabetes mellitus e hipertensión que en esta investigación.

En forma contraria a los resultados aquí obtenidos, Zwicker y colaboradores³⁷ demostraron en un estudio de casos y controles en el cual se incluyeron 1425 individuos menores de 45 años, que el alelo S700 representaba un factor de riesgo para infarto agudo de miocardio, pues la prevalencia del genotipo SS fue de aproximadamente 10%, comparado con 4.65% de estos pacientes.

Se ha sugerido que el incremento en la concentración de TSP-1 que se observa en quienes tienen el alelo S700 favorecería el infarto agudo de miocardio mediante un mecanismo relacionado con el desarrollo acelerado del proceso ateroscleroso, a través del aumento de la adhesión leucocitaria, promoviendo la migración y proliferación de células musculares lisas y endoteliales, así como por medio de diversas moléculas de adhesión.¹⁸ Otro de los mecanismos

propuestos por Narizhneva y colaboradores³⁸ se relaciona con el incremento en la agregación plaquetaria, así como con mayor expresión de la molécula de TSP en la superficie de la plaqueta en los portadores del alelo S700, comparados con los portadores del N700.

En el Cuadro 5 se observan las frecuencias obtenidas en este estudio, similares a las reportadas por Ashokkumar y colaboradores³⁴ en población hindú, pero mayores que las publicadas por Topol y su grupo¹⁸ en población americana. El genotipo SS no se encontró en ninguna de las muestras de pacientes o controles analizadas, lo mismo ocurrió con los resultados en población china³³ o hindú publicados.³⁵

El infarto agudo de miocardio es una enfermedad poligénica y multifactorial en la que intervienen de forma conjunta varios genes con actividad sinérgica entre ellos y con los factores de riesgo modificables, por lo que se requiere identificar las posibles variantes genéticas asociadas con el avance de la enfermedad.

Se ha hallado en los pacientes con infarto agudo de miocardio, menores de 45 años, el alelo 4G del polimorfismo 4G/5G en el gen del inhibidor del activador del plasminógeno tipo 1 (PAI-1).⁷ Existe incremento de PAI-1 circulante que puede favorecer el estado de hipofibrinólisis, combinado con disminución del óxido nítrico endotelial, la cual se asocia con el polimorfismo Glu298Asp,⁸ así como aumento en la agregabilidad plaquetaria, lo que se observa en los individuos portadores del alelo PIA2.³⁹

Debido a que el infarto agudo de miocardio es una enfermedad compleja, poligénica y multifactorial, la participación de los factores genéticos quizás tenga una importante contribución en combinación con factores ambientales o adquiridos.

Cuadro 5. Comparación de la distribución genotípica y frecuencia alélica del polimorfismo N700S entre la mexicana y diversas poblaciones del mundo

Población	n= casos / controles	Edad	Genotipos de N700S n (%)			Frecuencia alélica n (%)	
			AA	AG	GG	A	G
Mexicana Isordia ⁷	252	≤ 45 años	236 (93.6)	16 (6.4)	0 (0)	488 (96.8)	16 (3.2)
Este estudio 2013	252		232 (92.1)	20 (7.9)	0 (0)	484 (96.05)	20 (3.95)
Alemana	3657	< 70 años	2873 (78.6)	794 (20.5)	35 (1.0)	6495 (88.8)	819 (11.2)
Koch y col. 2008 ²⁷	1211		961 (79.4)	232 (19.2)	18 (1.5)	2154 (88.9)	268 (11.1)
Italiana	1425	< 45 años	1158 (81.3)	250 (17.5)	17 (1.2)	2566 (90.0)	284 (10.0)
Zwicker y col. 2006 ³⁷	1425		1217 (83.4)	199 (14.0)	9 (0.6)	2633 (92.4)	217 (7.6)
China	406	< 60 años	401 (98.8)	5 (1.2)	0 (0)	807 (99.4)	5 (0.6)
Zhou y col. 2004 ¹⁹	400		398 (99.5)	2 (0.5)	0 (0)	798 (99.8)	2 (0.3)
Americana	175	< 60 años	140 (80)	31 (17.7)	4 (2.2)	311 (88.8)	39 (11.2)
Topol y col. 2001 ¹⁸	413		327 (79.1)	85 (20.5)	1 (0.5)	739 (89.5)	87 (10.5)
Danesa	313	< 50 años	255 (81.4)	57 (18.2)	1 (0.3)	597 (90.6)	59 (9.4)
Boekholdt y col. 2002 ³⁶	1039		828 (79.7)	196 (18.9)	15 (1.4)	1852 (89.1)	226 (10.9)
Indú	511	Edad promedio	469 (91.8)	42 (8.2)	0 (0)	980 (95.9)	42 (4.1)
Ashokkumar y col. 2011 ³⁴	522	53.8 años	493 (94.1)	31 (5.9)	0 (0)	1017 (97.0)	31 (3.0)

CONCLUSIONES

En este estudio se demuestra por primera vez en población mexicana que los polimorfismos R353Q y N700S no se vinculan con infarto agudo de miocardio en individuos menores de 45 años; mientras que los factores de riesgo modificables, como hipertensión arterial, antecedentes heredofamiliares para enfermedad aterotrombótica y dislipidemia representan un factor de riesgo independiente de infarto. Es necesario continuar con la búsqueda e identificación de más factores genéticos que pudieran estar relacionados con el infarto agudo de miocardio, con la finalidad de prevenir y quizás disminuir el evento agudo trombótico.

Agradecimientos

Este estudio fue realizado con el apoyo económico del Fondo de Investigación en Salud IMSS (FIS/IMSS/PROT/G09/748) y de Fundación IMSS AC (Dra. Isordia).

Conflictivo de interés

No existe ningún conflicto de interés.

REFERENCIAS

1. Mathers CD, Boerma T, Fat DM. Global and regional causes of death. Br Med Bull 2009;92(1):7-32.
2. Instituto Nacional de Estadística, Geografía e Informática. Censo Nacional de Población y Vivienda 2010 (México). Población, Mortalidad y causas de defunción. (consultado 2014 Jun 9). Disponible en <http://www.inegi.org.mx/default.aspx>.
3. Doughty M, Mehta R, Bruckman D, Das S, Karavite D, Tsai T, et al. Acute myocardial infarction in the young-The University of Michigan experience. Am Heart J 2002;143(1):56-62.
4. Donati MB, Zito F, Castelnovo AD, Iacoviello L. Genes, coagulation and cardiovascular risk. J Hum Hypertens 2000;14(6):369-372.
5. Isordia-Salas I, Mendoza-Valdez AL, Almeida-Gutiérrez E, Borrero-Sánchez G. Factores genéticos del sistema hemostático en pacientes jóvenes con infarto agudo de miocardio. Cir Cir 2010;78(19):93-97.
6. Isordia-Salas I, Trejo-Aguilar A, Valadés-Mejía MG, Santiago-Germán D, Leaños-Miranda A, Mendoza-Valdés L, et al. C677T Polymorphism of the 5, 10 MTHFR Gene in Young

- Mexican Subjects with ST-Elevation Myocardial Infarction. *Arch Med Res* 2010;41(4):246-250.
7. Isordia-Salas I, Leaños-Miranda A, Sainz IM, Reyes-Maldonado E, Borrero-Sánchez G. Association of the Plasminogen Activator Inhibitor-1 Gene 4G/5G Polymorphism With ST Elevation Acute Myocardial Infarction in Young Patients. *Rev Esp Cardiol* 2009;62(4):365-372.
 8. Isordia-Salas I, Leaños-Miranda A, Borrero-Sánchez G. The Glu298ASP polymorphism of the endothelial nitric oxide synthase gene is associated with premature ST elevation myocardial infarction in Mexican population. *Clin Chim Acta* 2010;411(7-8):553-557.
 9. Libby P, Simon DI. Inflammation and Thrombosis. The Clot Thickens. *Circulation* 2001;103(13):1718-1720.
 10. Campo G, Valgimigli M, Ferraresi P, Malagutti P, Baroni M, Arcozzi C, et al. Tissue Factor and Coagulation Factor VII Levels During Acute Myocardial Infarction. Association With Genotype and Adverse Events. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2006;26(12):2800-2806.
 11. Bozzini C, Girelli D, Bernardi F, Ferraresi P, Olivieri O, Pinotti M, et al. Influence of polymorphisms in the factor VII gene promoter on activated factor VII levels and on the risk of myocardial infarction in advanced coronary atherosclerosis. *Thromb Haemost* 2004;92(3):541-549.
 12. Meade TW, Brozovic M, Chakrabarti RR, Haines AP, Imeson JD, Mellows S, et al. Haemostatic function and ischaemic heart disease: principal results of the Northwick Park Heart Study. *Lancet* 1986;328(8506):533-537.
 13. Green F, Kelleher C, Wilkes H, Temple A, Meade T, Humphries S. A Common genetic polymorphism associated with lower coagulation factor VII levels in healthy individuals. *Arteriosclerosis Thrombosis* 1991;11(3):540-546.
 14. Girelli D, Russo C, Ferraresi P, Olivieri O, Pinotti M, Friso S, et al. Polymorphisms in the Factor VII Gene and the Risk of Myocardial Infarction in Patients with Coronary Artery Disease. *N Engl J Med* 2000;343(11):774-780.
 15. Ogawa M, Abe S, Biro S, Saigo M, Kihara T, Setoyama S, et al. R353Q polymorphism, activated factor VII, and risk of premature myocardial infarction in Japanese men. *Circ J* 2004;68(6):520-525.
 16. Iacoviello L, Di Castelnuovo A, de Knijff P, D’Orazio A, Amore C, Arboretti R, et al. Polymorphism in the Coagulation Factor VII Gene and the Risk of Myocardial Infarction. *N Engl J Med* 1998;338(2):79-85.
 17. Batalla A, Alvarez R, Reguero JR, González P, Alvarez V, Cubero GI, et al. Lack of association between polymorphisms of the coagulation factor VII and myocardial infarction in middle-aged Spanish men. *Int J Cardiol* 2001;80 (2-3):209-212.
 18. Topol EJ, McCarthy J, Gabriel S, Moliterno DJ, Rogers WJ, Newby LK, et al. Single Nucleotide Polymorphisms in Multiple Novel Thrombospondin Genes May Be Associated With Familial Premature Myocardial Infarction. *Circulation* 2001;104(22):2641-2644.
 19. Carlson CB, Liu Y, Keck JL, Mosher DF. Influences of the N700S thrombospondin-1 polymorphism on protein structure and stability. *J Biol Chem* 2008;283(29):20069-20076.
 20. Yamada Y, Izawa H, Ichihara S, Takatsu F, Ishihara H, Hirayama H, et al. Prediction of the Risk of Myocardial Infarction from Polymorphisms in Candidate Genes. *N Engl J Med* 2002;347(24):1916-1923.
 21. Bonnefoy A, Hantgan R, Legrand C, Frojmovic MM. A model of platelet aggregation involving multiple interactions of thrombospondin-1, fibrinogen, and GPIIb/IIIa receptor. *J Biol Chem* 2001;276(8):5605-5612.
 22. Xie L, Chesterman CN, Hogg PJ. Control of Von Willebrand Factor Multimer Size by Thrombospondin-1. *J Exp Med* 2001;193(12):1341-1350.
 23. Adams JC. THROMBOSPONDINS: Multifunctional Regulators of Cell Interactions. *Annu Rev Cell Dev Biol* 2001;17:25-51.
 24. Lawler J. The functions of thrombospondin-1 and -2. *Curr Opin Cell Biol* 2000;12(5):634-640.
 25. Hannah BL, Misenheimer TM, Pranghofer MM, Mosher DF. A Polymorphism in Thrombospondin-1 Associated with Familial Premature Coronary Artery Disease Alters Ca²⁺ Binding. *J Biol Chem* 2004;279(50):51915-51922.
 26. Stenina OI, Topol EJ, Plow EF. Thrombospondins, Their Polymorphisms, and Cardiovascular Disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2007;27(9):1886-1894.
 27. Koch W, Hoppmann P, de Waha A, Schömig A, Kastrati A. Polymorphisms in thrombospondin genes and myocardial infarction: a case-control study and a meta-analysis of available evidence. *Hum Mol Genet* 2008;17(8):1120-1126.
 28. Ardissino D, Mannucci PM, Merlini PA, Duca F, Fettiveau R, Tagliabue L, et al. Prothrombotic Genetic Risk Factors in Young Survivors of Myocardial Infarction. *Blood* 1999;94(1):46-51.
 29. Lindman AS, Pedersen JI, Arnesen H, Hjerkinn EM, Veierød MB, Prydz H, et al. Coagulation factor VII, R353Q polymorphism, and serum choline-containing phospholipids in males at high risk for coronary heart disease. *Thromb Res* 2004;113(1):57-65.
 30. Feng D, Tofler GH, Larson MG, O’Donnell CJ, Lipinska I, Schmitz C, et al. Factor VII Gene Polymorphism, Factor VII Levels, and Prevalent Cardiovascular Disease: The Framingham Heart Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000;20(2):593-600.
 31. Taymaz H, Erarslan S, Öner ET, Alkan T, Ağırbaşlı M, Kirdar B. Sequence variations within the genes related to hemostatic imbalance and their impact on coronary artery disease in Turkish population. *Thromb Res* 2007;119(1):55-62.
 32. Pegoraro RJ, Ranjith N, Rom L. Coagulation gene polymorphisms as risk factors for myocardial infarction in young Indian Asians. *Cardiovasc J S Afr* 2005;16(3):152-157.
 33. Zhou X, Huang J, Chen J, Zhao J, Ge D, Yang W, et al. Genetic association analysis of myocardial infarction with

- thrombospondin-1 N700S variant in a Chinese population. *Thromb Res* 2004;113(3-4):181-186.
34. AshokKumar M, Anbarasan C, SaiBabu R, Kuram S, Raman SC, Cherian KM. An association study of thrombospondin 1 and 2 SNPs with coronary artery disease and myocardial infarction among South Indians. *Thromb Res* 2011;128(4):e49-e53.
35. Gao L, He GP, Dai J, Ma JZ, Yang GY, Qi CP, et al. Association of thrombospondin-1 gene polymorphisms with myocardial infarction in a Chinese Han population. *Chin Med J (Engl)* 2008;121(1):78-81.
36. Boekholdt SM, Trip MD, Peters RJG, Engelen M, Boer JMA, Feskens EJM, et al. Thrombospondin-2 Polymorphism Is Associated With a Reduced Risk of Premature Myocardial Infarction. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002;22(12):e24-e27.
37. Zwicker JI, Peyvandi F, Palla R, Lombardi R, Canciani MT, Cairo A, et al. The thrombospondin-1 N700S polymorphism is associated with early myocardial infarction without altering von Willebrand factor multimer size. *Blood* 2006;108(4):1280-1283.
38. Narizhneva NV, Byers-Ward VJ, Quinn MJ, Zidar FJ, Plow EF, Topol EJ, et al. Molecular and Functional Differences Induced in Thrombospondin-1 by the Single Nucleotide Polymorphism Associated with the Risk of Premature, Familial Myocardial Infarction. *J Biol Chem* 2004;279(20):21651-21657.
39. Santiago-Germán D, Leaños-Miranda A, García-Latorre E, Borrado-Sánchez G, Majluf-Cruz A, Isordia-Salas I. Platelet glycoprotein IIIA PIA2 polymorphism is associated with ST elevation acute myocardial infarction in young Mexican population. *J Thromb Thrombolysis* 2012;33(4):389-396.